

# Perché il coronavirus è più mortale tra gli uomini che tra le donne. L'ipotesi tabagismo

Vincenzo Zagà, Silvano Gallus, Giuseppe Gorini, Maria Sofia Cattaruzza

L'epidemia di coronavirus, che ha avuto origine in Cina, con epicentro nella città di Wuhan, ha diffuso, oltre a morti e lutti, anche paura e ansia in tutto il mondo e le angosce attraverso le quali interpretarla aumentano di giorno in giorno. Ma mentre questo virus, etichettato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come Covid-19, ha ampiamente risparmiato un gruppo in genere considerato biologicamente vulnerabile, i bambini, sembra invece rappresentare una minaccia par-

ticolare per gli adulti di mezza età e oltre, in particolare gli uomini.

Di recente, il *Chinese Centre for Disease Control and Prevention* [1] ha pubblicato finora la più grande analisi dei casi di coronavirus.

Sebbene uomini e donne siano stati contagiati in numero pressoché uguale, i ricercatori hanno rilevato che il tasso di mortalità tra gli uomini è stato il doppio rispetto alle donne, 2,8 vs 1,7 rispettivamente. I dati sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche dei pazienti.

Tuttavia questa disparità tra uomo e donna è stata vista già in passato, in precedenti epidemie virali.

Gli uomini sono stati colpiti in modo sproporzionato durante gli episodi di Sindrome Respiratoria Acuta Grave (SARS) e di Sindrome Respiratoria del Medio Oriente (MERS), causati da coronavirus. Più donne che uomini sono state infettate dalla SARS a Hong Kong nel 2003, ma il tasso di mortalità tra gli uomini è stato superiore del 50%, secondo uno studio pubblicato negli *Annals of Internal Medicine* [2].

## Why coronavirus is more deadly among men than among women? The smoking hypothesis

Vincenzo Zagà, Silvano Gallus, Giuseppe Gorini, Maria Sofia Cattaruzza

The Coronavirus epidemic, which originated in China in the city of Wuhan, has spread not only deaths and mourning, but also fear and anxiety around the world. This virus, labeled Covid-19 by the WHO, that has largely spared children that are generally considered a biologically vulnerable group, do seem to pose a particular threat to middle-aged and old adults, especially men.

Recently, the Chinese Center for Disease Control and Prevention [1] has so far published the largest

analysis of Coronavirus cases. Although men and women were infected in nearly equal numbers, the researchers found that the mortality rate among men was double that of women, 2.8 versus 1.7, respectively. Data were drawn from patient medical records.

However, this disparity between men and women has already been seen in the past, in previous virus epidemics.

Men were disproportionately affected during the Severe acute respira-

tory syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) episodes caused by Coronavirus. More women than men were infected with SARS in Hong Kong in 2003, but the mortality rate among men was 50% higher [2].

The same phenomenon occurred for the MERS with a mortality rate for infected males of 32% compared to 26% of women [3]. For both these conditions, tobacco smoke was an independent risk factor. Even during the flu epidemic of

Lo stesso fenomeno si verificò per la MERS con una mortalità per i maschi contagiati del 32% rispetto al 26% delle donne [3].

Per entrambe queste patologie il fumo di tabacco risultava essere un fattore di rischio indipendente. Anche durante l'epidemia influenzale del 1918, la cosiddetta "spagnola", la mortalità fra i giovani adulti maschi fu più elevata rispetto alle coetanee.

I fattori che determinano questa disparità di genere sono di diversa natura, ma su una cosa gli scienziati tendono a essere sicuri: "Quando si tratta di opporre una risposta immunitaria a una infezione, gli uomini sono il sesso più debole". Perché?

Numerosi fattori potrebbero lavorare contro gli uomini in corso di infezioni virali respiratorie, compresa l'attuale epidemia, affermano gli scienziati, fra cui alcuni fattori biologici e altri fattori radicati nello stile di vita. Il dimorfismo sessuale

nell'immunità è stato ben studiato e descritto in entrambi i rami dell'immunità, innata e adattiva [4].

### Fattori bio-genetici e ormonali

"Nei nostri studi abbiamo riscontrato che, con molte infezioni virali del tratto respiratorio, gli uomini possono avere esiti peggiori", ha dichiarato Sabra Klein, una scienziata che studia le differenze di genere nelle infezioni virali presso la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health di Baltimora (U.S.A.). Uno dei motivi è che le donne producono risposte immunitarie più forti ed "esuberanti" alle infezioni virali e dopo le vaccinazioni; hanno una migliorata risposta e memoria immunitaria. I motivi per cui ciò si verifica non sono del tutto chiari e, avvertono gli esperti, la ricerca è ancora in una fase iniziale. Certamente entrano in ballo un insieme di fattori bio-genetici, tra cui l'estrogeno, ormone sessuale fem-

1918, mortality among young adult males was higher than that recorded in females.

Factors that generate this gender disparity are of a different nature, but on one thing scientists tend to be sure: "When it comes to opposing an immune response to an infection, men are the weaker sex". Why? Numerous factors could work against men in the course of viral respiratory infections, as in the current epidemic, scientists say, including some biological factors and lifestyle-related factors. Sexual dimorphism in immunity has been well studied and described in both branches of innate and adaptive immunity [4].

### Bio-genetic and hormonal factors

"In our studies, we have found that with many viral respiratory tract infections, men may record worse

outcomes", said Sabra Klein, a scientist who studies gender differences in viral infections at the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Women produce stronger and "exuberant" immune responses to viral infections and post-vaccinations, and have improved immune response and memory. Reasons why this occurs are not entirely clear and, experts warn, research is still at an early stage. Certainly, a set of bio-genetic factors come into play, among which estrogen, which seems to have a role in immunity, probably linked to the two X chromosomes possessed by the female gender, which contain immune-related genes [5]. The X chromosome contains 10% of the microRNA (miRNA) in the human genome compared to the 2% miRNA in the Y chromosome [6,7] Generally, testosterone has an immunosuppressive effect while

**IL VIRUS COVID19 AGGREDISCE MAGGIORMENTE I FUMATORI  
ALTRO BUON MOTIVO PER SMETTERE DI FUMARE**



estrogen has an immune-stimulating effect on the immune system [5]. Experiments in which mice were exposed to SARS coronavirus found that males were more susceptible to infections than females, a disparity that increased with age, including in mortality from bronchopneumonia. When researchers blocked estrogen in infected females or removed their ovaries, they were more likely to die, while testosterone blockade in male mice made no difference, indicating that estrogen may play a protective role on infections.

This increased immune reactivity in women helps to develop effective resistance to infections and therefore women are less susceptible to viral infections, but, on the other side, they can develop a predisposition to autoimmunity due to very high immune responses [8,9].

minile, che sembra avere un ruolo nell'immunità, legato verosimilmente ai due cromosomi X posseduti dal genere femminile, rispetto all'uomo, che contengono geni immuno-correlati [5]. Il cromosoma X contiene il 10% dei microRNA (miRNA) del genoma umano rispetto al 2% dei miRNA presenti sul cromosoma Y [6,7].

Generalmente il testosterone ha un effetto immunosoppressivo mentre l'estrogeno ha un effetto immunostimolante sul sistema immunitario [5]. Gli esperimenti in cui i topi sono stati esposti al coronavirus della SARS hanno fatto scoprire che i maschi erano più suscettibili alle infezioni rispetto alle femmine, una disparità che aumentava con l'età, anche quanto a mortalità per broncopolmoniti. Quando i ricercatori hanno bloccato gli estrogeni nelle femmine infette o rimosso le loro ovaie, avevano maggiori probabilità di morire, mentre il blocco del testosterone nei topi maschi non ha fatto alcuna differenza, indican-

### Lifestyles and smoking

Even lifestyles, which differ in gender, especially in some societies, may have an impact on the state of health and play a role in responses to infections. Lifestyles may condition the onset of diseases such as diabetes, hypertension, COPD, lung cancer and heart diseases. Chinese men have higher rates of type 2 diabetes [10] and hypertension [11] compared to women. These diseases increase the risk of complications following Coronavirus infection. Moreover, COPD rate in men is almost twice than that recorded in Chinese women, and 70% of lung cancer cases are observed in Chinese men [12].

The common thread that unites these diseases, which are largely smoke-related, is undoubtedly tobacco smoke.

In fact, it is no coincidence that Coronavirus is more deadly among

**The New York Times**

**Coronavirus Outbreak** | **LIVE** Latest Updates | What We Know | How to Prepare | Mapping

## Why the Coronavirus Seems to Hit Men Harder Than Women

Women mount stronger immune responses to infection, scientists say. And in China, men smoke in much greater numbers.

**Taiwan News**  
台港英文新聞  
VOICE OF THE PEOPLE · BRIDGE TO THE WORLD  
ESTABLISHED IN 1949

Home / Food Safety & Health

### Wuhan coronavirus patients who smoke have more severe symptoms: Doctors

Updated : 2020-02-28 03:55 GMT+08:00

**MOST POPULAR**

- Chinese woman describes Wuhan virus patients being burned alive
- Taiwanese professor says Wuhan

Possible lower threshold for new coronavirus to infect elderly, smokers, and sufferers of chronic disease

**The Telegraph** | News | Politics | Sport | Business | Money | Opinion

UK news | World news | Royals | Health | Defence | Science | Education | Investigations | Global

## Smokers at increased risk of coronavirus complications, leading experts warn

Experts say higher death rates among men could be linked to smoking

By Anne Gulland, GLOBAL HEALTH SECURITY CORRESPONDENT  
14 February 2020 • 9:30am

**South China Morning Post** | News | Comment | Lifestyle | More +

SIGN IN/UP

Lifestyle / Health & Wellness

## The lungs: how they work, what the coronavirus does to them, and the effects of smoking and asthma

- Less balloons than buckets of blood strung with air bubbles, the lungs help pull in oxygen, dispel carbon dioxide and play a key role in speech
- A person can survive on a single lung, provided it is in top condition, but lungs are easily damaged by illnesses and smoking

**FORTUNE** RANKINGS ▾ MAGAZINE NEWSLETTERS VIDEO CONFERENCES

**TECH**  
Here's what's next for a self-driving car startup that's poised to make history

**TECH**  
Facebook cancels FB developer conference over coronavirus concerns

**NEWSLETTERS**  
How women's co-working startup The Wing fell to Earth

**ENTERTAINMENT**  
'Emma.' stuns Jane Austen tears

HEALTH • CORONAVIRUS

## China's high smoking rate may be exacerbating the coronavirus outbreak

HEALTH

## Quitting smoking could help protect against coronavirus, experts say

BY MEGHAN COLLIE - GLOBAL NEWS

Posted March 5, 2020 2:04 pm  
Updated March 5, 2020 2:06 pm



men than among Chinese women. In fact, China is the first producer and the first world consumer of tobacco, which ensures 7% of state tax revenues and, not surprisingly, China is referred to as the "heavenly tobacco empire" [13]. China has the largest smoking population in the world, with 316 million smokers, representing almost a third of smokers, and 40% of tobacco consumption worldwide, with an average consumption of 22 cigarettes per day. Female smokers are very few (1.8%), whereas almost 50% of Chinese men smoke (47.6%). These numbers are slightly lower than those collected in 2015, when Chinese smokers were 2.4% among women against over 50% among men [14].

Tobacco epidemic, beyond the new Coronavirus, translates into an ecotomb that reaches one million deaths every year, mostly among

men, with an impressive increasing trend that should reach 2 million in 2030, exceeding 3 million by 2050, if the current smoking trend persists [13].

Prevalent smoking-related diseases are COPD, lung cancer, cardiovascular disease, type 2 diabetes and hypertension, with higher rates in males than in females. All these diseases increase the risk of complications following Coronavirus infection. Moreover, risk of complications is increased by the depressive action that tobacco smoke exerts on the mechanical system of muco-ciliary clearance, on the bronchial pulmonary immune system, and on the likely greater virulence exerted by tar with consequent acute bronchopulmonary inflammation from bacteria [15], mycobacteria [16] and probably also from viruses.

do quindi che gli estrogeni possono svolgere un ruolo protettivo sulle infezioni.

Questa maggiore reattività immunitaria nelle donne aiuta, quindi, a sviluppare un'efficace resistenza alle infezioni e quindi le donne sono meno suscettibili alle infezioni virali, ma, rovescio della medaglia, possono sviluppare una predisposizione all'autoimmunità a causa delle risposte iperimmuni [8,9].

### Stile di vita e fumo

Anche i comportamenti e gli stili di vita, che differiscono per sesso, soprattutto in alcune società, possono condizionare lo stato di salute e svolgere un ruolo nelle diverse risposte alle infezioni. Questi possono condizionare l'insorgenza di alcune patologie come diabete, ipertensione, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), tumori polmonari e cardiopatie. Gli uomini cinesi hanno tassi più elevati di diabete di tipo 2 [10] e ipertensio-

In China, where the use of tobacco is a part of the millennial Chinese culture and tradition, numerous myths about tobacco and its use have limited health education messages over time [17].

A new not yet been published analysis of the first 8,000 cases of Coronavirus, carried out by researchers in China and in the United States, shows that men are more likely to suffer contagion, to record more severe symptoms, such as pneumonia, and to have a fatal outcome [18].

This epidemiological hypothesis of tobacco smoke on the possible role in the severity of Coronavirus infections in China, as stated by Michael Ryan, executive director of the WHO Health Emergencies Program, although suggestive and likely, needs further research and study.



ne [11] rispetto alle donne, come anche i tassi di BPCO sono quasi il doppio negli uomini cinesi rispetto alle donne, mentre il 70% dei casi di tumore polmonare si osserva negli uomini rispetto alle donne cinesi [12]. Tutte queste patologie aumentano il rischio di complicanze a seguito di infezione da coronavirus.

Il *fil rouge* che unisce queste patologie, in gran parte fumo-correlate, è indubbiamente il fumo di tabacco.

Infatti, non è un caso che il coronavirus sia più mortale tra gli uomini che nelle donne cinesi. La Cina è il primo produttore e il primo consumatore mondiale di tabacco, che assicura il 7% delle entrate fiscali di Stato e, non a caso, viene indicato come il "celeste impero del tabacco" [13].

La Cina ha la più grande popolazione di fumatori al mondo con 316 milioni di persone, che rappresentano quasi un terzo dei fumatori del pianeta, il 40% del consumo

di tabacco di tutto il mondo con una media di 22 sigarette al giorno. Ma a fronte dell'esiguo numero di donne fumatrici (1,8%) va rilevata l'impennata dei maschi fumatori (47,6%). Questi i numeri attuali, in lieve calo rispetto al 2015 quando le cinesi fumatrici erano il 2,4% contro oltre il 50% dei maschi [14]. Questa epidemia da tabacco, al di là del nuovo coronavirus, si traduce in una strage che ogni anno raggiunge il milione di decessi, per la maggior parte tra la popolazione maschile, con una impressionante tendenza in aumento che dovrebbe toccare i 2 milioni nel 2030, superando quota 3 milioni entro il 2050, se persisterà l'attuale *trend* tabagico, trasformando questa tendenza in una "crescente epidemia di morte prematura" [13].

Le patologie prevalenti fumo-correlate sono rappresentate da BPCO, tumore polmonare, patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2 e ipertensione, con tassi più elevati nei maschi rispetto alle femmine.

Tutte patologie queste che aumentano il rischio di complicanze a seguito d'infezione da coronavirus senza sottovalutare l'azione depressiva che il fumo di tabacco esercita sul sistema meccanico della *clearance* muco-ciliare, sul sistema immunitario bronco polmonare e sulla verosimile maggiore virulenza esercitata dal catrame con conseguenti flogosi acute broncopolmonari da batteri [15], micobatteri [16] e verosimilmente anche da virus.

Peraltro, in Cina dove l'uso del tabacco è parte intrinseca della millenaria cultura e tradizione cinese, numerosi miti sul tabacco e sul suo uso hanno limitato nel tempo i messaggi di educazione sanitaria [17]. Una nuova analisi, i cui dati non sono stati ancora pubblicati, dei primi 8.000 casi di coronavirus, effettuata da ricercatori in Cina e negli Stati Uniti, mostra che gli uomini hanno maggiori probabilità di subire il contagio, hanno maggiori probabilità di avere i sintomi più gravi, come la polmonite e hanno

Meanwhile, we know from recent articles [19,20] in 1,099 cases in China of Covid-19 disease, that 32% of patients with a history of smoking (smokers and ex-smokers) at the time of hospitalization had a severe form of Covid-19 pneumonia, compared to 15% of non-smokers. In addition, 16% of patients with a history of smoking were then hospitalized in intensive care or died, compared to 5% of non-smokers.

This is confirmed by another recent study based on 78 patients diagnosed with Covid-19-associated pneumonia in China [21], where 27% of patients with a history of smoking worsened (including death) within two weeks of hospitalization, compared to 3% of non-smokers. Taking into account other risk factors, the odds of disease progression (including death) were 14 times higher among pa-

tients with a history of smoking than non-smokers. Smoking was the strongest risk factor among those examined.

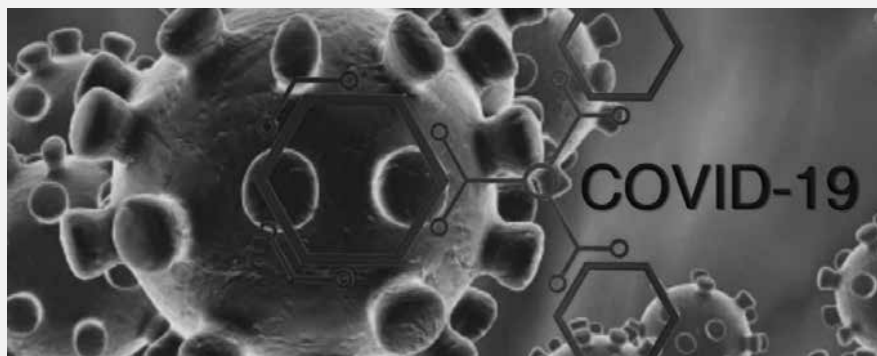
### Mechanisms of action

Through which mechanisms can tobacco smoking make the situation worse?

The mechanism of action in increasing the susceptibility to infections in smokers is multifactorial and includes the alteration of the

host's mechanical (muco-ciliary) and immunological defenses and the likely increased virulence of the attacker [22].

Therefore, in addition to weakening the mechanical defenses of the respiratory system, tobacco smoke has a significant impact on the immune system. In fact, both innate and adaptive immunity are susceptible to cigarette smoke which interrupts immune homeostasis and exerts paradoxical effects, aggra-



più probabilità di un esito fatale [18].

Questa ipotesi epidemiologica del fumo di tabacco sul possibile ruolo nella gravità delle infezioni causate dal coronavirus in Cina, come ha affermato Michael Ryan, *executive director of the WHO Health Emergencies Programme*, pur essendo suggestiva quanto verosimile, necessita di ulteriori studi e approfondimenti.

Uno dei primi articoli sul Covid-19, relativo a 1.099 casi cinesi di malattia da nuovo coronavirus, è stato pubblicato di recente da Guan e coll. sul NEJM [19]. Questo ci ha dato l'occasione di fare delle nostre elaborazioni di analisi statistica *ex novo* [20] prendendo i numeri assoluti dalle tabelle e calcolandone le percentuali, con risultati interessanti. Abbiamo così osservato che il 32% dei pazienti con storia di fumo (fumatori ed ex-fumatori) al momento del ricovero in ospedale presentava una forma grave di polmonite da Covid-19, rispetto al

15% dei non fumatori. Inoltre, il 16% dei pazienti con storia di fumo è stato poi ricoverato in terapia intensiva o è deceduto, rispetto al 5% dei non fumatori.

Questo dato è confermato da un altro recente studio basato su 78 pazienti con diagnosi di polmonite associata a Covid-19 in Cina [21], dove il 27% dei pazienti con storia di fumo aveva un peggioramento (inclusa la morte) entro due settimane dal ricovero, rispetto al 3% dei non fumatori. Tenendo conto anche di altri fattori di rischio, le probabilità di progressione della malattia (inclusa la morte) erano 14 volte più elevate tra i pazienti con storia di fumo rispetto ai non fumatori. Il fumo è risultato il fattore di rischio più forte tra quelli esaminati.

### Possibili meccanismi d'azione

Ma tramite quali meccanismi il fumo può peggiorare la situazione? Il meccanismo d'azione nell'aumen-

uating pathological immune responses, but at the same time attenuating the normal defensive function of the immune system; weakening immunity against infections, but paradoxically promoting autoimmunity [23]. The smoke-related structural and immunological alterations found in chronic bronchitis, COPD and emphysema represent ideal attachment areas for bacterial and viral infections.

Various studies have suggested, as a mechanism of action in smokers, the marked inflammatory activation by viruses, in particular the flu, of the platelet activation factor which is, in turn, an important factor in bacterial adhesion, thus contributing the increase in the incidence of bacterial lung superinfections, especially pneumococcal, during viral infections [24-26]. The systematic review and meta-analysis reported in a recent arti-

cle on smoking as a risk factor for community-acquired pneumonia concludes that the risk of developing bacterial or viral pneumonia is 2.17 times greater in smokers and 1.49 times in ex-smokers [27,28].

The 2014 Surgeon General Report [29] concludes that smoking is associated with an increased risk of viral infections of the respiratory system. Therefore smoking is a risk factor that aggravates any respiratory tract infection, upper and lower, and we don't expect it to be different for Covid-19.

So far (April 5, 2020), three studies have been published in pre-print version that tried to understand why Coronavirus mainly attacks the deep lung and why this mainly happens in smokers and ex-smokers.

One of these studies, which needs further investigation, relates smoking to the presence of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)



to della suscettibilità alle infezioni nei fumatori è multifattoriale e comprende l'alterazione delle difese meccaniche (*clearance* muco-ciliare) e immunologiche dell'ospite e la verosimile aumentata virulenza dell'aggressore [22].

Pertanto, il fumo di tabacco, oltre a indebolire le difese meccaniche dell'apparato respiratorio, ha un impatto significativo sul sistema immunitario. Infatti, sia l'immunità innata sia quella adattativa sono suscettibili al fumo di sigaretta che

receptors, which has been identified as a Covid-19 receptor [30]. High levels of ACE2 receptors have been found in the respiratory tract and in oral epithelial cells of smokers, but not in those of non-smokers or ex-smokers. In addition, a dose-response relationship between the level of exposure to tobacco smoke and the number of ACE2 receptors was observed in mouse lung tissue: the higher the exposure, the greater the expression of ACE2 receptors. Eliminating tobacco smoke exposure for long periods also leads to a significant reduction in the expression of ACE2 receptors.

The other two studies [31,32], report the observation that Covid-19 and that of SARS share the same ACE2 receptor, and that the ACE2 gene is expressed, in various cells, based on the smoke load, measured in Pack-Year (P-Y).

interrompe la normale omeostasi immunitaria ed esercita effetti paradossi, aggravando le risposte immunitarie patologiche e promuovendo l'autoimmunità [23]. Le alterazioni strutturali e immunologiche fumo-correlate che ritroviamo nella bronchite cronica, BPCO ed enfisema, rappresentano zone di attacco ideali per infezioni batteriche e virali.

Vari studi hanno suggerito, come meccanismo d'azione nei fumatori, la spiccata attivazione infiammatoria da parte dei virus, in particolare l'influenzale, del fattore di attivazione piastriatica che è, a sua volta, un fattore importante nell'adesione batterica, contribuendo così all'aumento dell'incidenza di superinfezioni batteriche polmonari, specie da pneumococco, in corso di infezioni virali [24-26].

La revisione sistematica e metanalisi riportata in un recente articolo sul fumo come fattore di rischio per

la polmonite acquisita in comunità, conclude che il rischio di sviluppare polmoniti batteriche o virali è 2,17 volte maggiore nei fumatori e 1,49 volte negli ex-fumatori [27,28].

Il rapporto del *Surgeon General* del 2014 [29] conclude che il fumo è associato a un aumentato rischio di infezioni virali del sistema respiratorio. Quindi il fumo è un fattore di rischio che aggrava qualsiasi infezione del tratto respiratorio, superiore e inferiore, e non ci aspettiamo che sia diverso per il Covid-19. Mentre scriviamo (5 aprile) sono stati pubblicati in *pre-print* tre studi in cui si cerca di capire perché il coronavirus attacca prevalentemente il polmone profondo e perché ciò accade soprattutto nei fumatori e negli ex-fumatori.

Il primo di questi studi, che necessita di ulteriori approfondimenti, mette in relazione il fumare con la presenza di recettori per l'enzima di conversione dell'angiotensina II

(ACE2), che è stato identificato come un recettore per Covid-19 [30]. Elevati livelli di recettori ACE2 sono stati trovati nelle vie respiratorie intra-polmonari e nelle cellule epiteliali della bocca dei fumatori, ma non in quelle dei non fumatori o ex-fumatori. Inoltre è stata osservata nel tessuto polmonare di topo una relazione dose-dipendente tra livello di esposizione a fumo di tabacco e numero di recettori ACE2: più elevata l'esposizione, maggiore l'espressione di recettori ACE2. Eliminare l'esposizione al fumo di tabacco per lunghi periodi inoltre determina una riduzione significativa dell'espressione dei recettori ACE2.

Gli altri due studi [31,32], riportano l'osservazione che il Covid-19 e quello della SARS condividono lo stesso recettore ACE2, e che il gene ACE2 è espresso, nelle varie cellule, in base al carico di fumo, misurato in *pack-year* (P-Y).

In particular, the last article reports some interesting conclusions:

- the up-regulation of the ACE2 receptor in the lung is closely associated with a history of cigarette smoking, an uncommon response to other pathological noxae or lung diseases with the exception of idiopathic pulmonary fibrosis [33-35];
- in smokers the ACE2 receptor is strongly expressed in the muciparous cells of the mucous glands, in the Clara secretory cells (now renamed club cells) and in type 2 pneumocytes inside the alveoli, while it is almost absent in the basal, ciliated cells;
- exposure to cigarette smoke increases the expression of the ACE2 receptor in rodents and human respiratory tissue, but this up-regulation is potentially reversible, to varying degrees, by stopping smoking with a 30% reduction in the expression of ACE2;

- the expression of ACE2 is directly proportional to the total smoke load expressed in P-Ys. For example, among smokers undergoing thoracic surgery, patients who had smoked more than 80 P-Ys showed an approximately 100% increase in ACE2 expression compared to patients who had smoked less than 20 P-Ys.

Chronic smokers often exhibit a range of comorbidities, including chronic bronchitis, emphysema, cardiovascular disease, hypertension, diabetes and reduced immune function [36] which can in turn influence the progression of COVID-19. But while the harmful effects of smoking can last for years, smoking cessation causes an improvement in lung function [37], a progressive normalization of the respiratory epithelial architecture [38], a decrease in hyperplasia [39],

an overall reduction of disease burden [36] and a down-regulation of ACE2 levels. Therefore, for all these reasons, stopping smoking could reduce the risks associated with SARS-CoV-2 infections [32].

In conclusion, the anamnestic history of smoking can provide valuable information to health professionals in identifying the most sensitive population to the virus and in standardizing a different treatment regimen; smokers should be reminded that, by quitting smoking, they run fewer risks both of COVID-19 infection, and of serious outcomes and of needing intensive care [40]; those who work to inform public opinion on how to reduce the risk of Covid-19 infection and serious complications, should add smoking cessation and avoidance of exposure to secondhand smoke to the list of measures to be taken [41,42].

In particolare, l'ultimo articolo riporta delle interessanti conclusioni:

- L'*up-regulation* del recettore ACE2 nel polmone è strettamente associata a una storia di fumo di sigaretta, risposta non comune ad altre *noxae* patologiche o patologie polmonari ad eccezione della fibrosi polmonare idiopatica [33-35];
- nei fumatori il recettore ACE2 è fortemente espresso nelle cellule mucipare delle ghiandole mucose, nelle cellule secretorie di Clara (oggi ribattezzate *club cell*) e negli pneumociti di tipo 2 all'interno degli alveoli, mentre è pressoché assente nelle cellule basali, ciliate;
- l'esposizione al fumo di sigaretta aumenta l'espressione del recettore ACE2 nei roditori e nel tessuto respiratorio umano, ma questa *up-regulation* è potenzialmente reversibile, in misura variabile, smettendo di fumare con una riduzione del 30% dell'espressione di ACE2;
- l'espressione di ACE2 è direttamente proporzionale al carico totale di fumo espresso in (P-Y). Ad esempio, tra i fumatori sottoposti a chirurgia toracica, i pazien-

ti che avevano fumato più di 80 P-Y hanno mostrato un aumento di circa il 100% nell'espressione di ACE2 rispetto ai pazienti che avevano fumato meno di 20 P-Y.

I fumatori cronici spesso presentano una serie di comorbidità, tra cui bronchite cronica, enfisema, patologie cardiovascolari, ipertensione, diabete e ridotta funzione immunitaria [36] che possono a loro volta influenzare la progressione di Covid-19. Ma mentre gli effetti dannosi del fumo possono durare per anni, l'interruzione del fumo provoca un miglioramento della funzionalità polmonare [37], una progressiva normalizzazione dell'architettura epiteliale respiratoria [38], una diminuzione dell'iperplasia [39], una riduzione complessiva del carico di malattia [36] e una *down-regulation* dei livelli di ACE2. Pertanto, per tutti questi motivi, l'interruzione del fumo potrebbe ridurre i rischi associati alle infezioni da SARS-CoV-2 [32].

Concludendo, la storia anamnestica del fumo può fornire preziose informazioni agli operatori sanitari nell'identificazione della popolazione più sensibile al virus e nella standar-

dizzazione di un diverso regime di trattamento; al fumatore va ricordato che, smettendo di fumare, corre meno rischi sia di contagio da Covid-19, che di esiti gravi che di aver bisogno della terapia intensiva [40]; chi lavora per informare l'opinione pubblica su come ridurre il rischio di infezione e di gravi complicazioni da Covid-19, dovrebbe aggiungere lo smettere di fumare e l'evitare l'esposizione al fumo passivo all'elenco delle misure da adottare [41,42].

[Tabaccologia 2020; 1:21-29]

#### Vincenzo Zagà

Presidente Società Italiana di Tabaccologia

#### Silvano Gallus

Istituto "Mario Negri", Milano

#### Giuseppe Gorini

Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), Firenze

#### Maria Sofia Cattaruzza

La Sapienza Università di Roma

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

## Bibliografia

1. Chinese Centre for Disease Control and Prevention (<http://www.chinacdc.cn/en/>).
2. Choi KW, Chau TN, Tsang O, et al., and the Princess Margaret Hospital SARS Study Group. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Inter Med* 2003;139:715-23.
3. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M. Risk factors for primary middle east respiratory syndrome coronavirus illness in Humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22:49-55.
4. Markle JG, Fish EN. Sex matters in immunity. *Trends Immunol* 2014;35:97-104.
5. Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front Immunol* 2018;9:1931.
6. Pinheiro I, Dejager L, Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: might they explain male/female differences? The X chromosome genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. *BioEssays* 2011;33:791-802.
7. Dai R, McReynolds S, Leroith T, Heid B, Liang Z, Ahmed SA. Sex differences in the expression of lupus-associated miRNAs in splenocytes from lupus-prone NZB/WF1 mice. *Biol Sex Differ* 2013;4:19.
8. Mangalam AK, Taneja V, David CS. HLA class II molecules influence susceptibility versus protection in inflammatory diseases by determining the cytokine profile. *J Immunol* 2013;190:513-8.
9. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:347-69.
10. Hu C, Jia W. Diabetes in China: epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication. *Diabetes* 2018;67:3-11.
11. Gao Y, Chen G, Tian H, et al.; China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of hypertension in China: a cross-sectional study. *PLoS ONE* 2013;8:e65938.
12. Parascandola M, Xiao L. Tobacco and the lung cancer epidemic in China. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8 (Suppl 1): S21-30.



13. Zagà V, De Rossi Y. Cina: il celeste impero del tabacco/ China, the celestial empire of tobacco. *Tabaccologia* 2016; 1:19-25.
14. Koplan J, Eriksen M. Smoking cessation for Chinese men and prevention for women. *Lancet* 2015;386:1422-3.
15. Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. Exposition a la fumée du tabac et risque infectieux bacterien. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 539-47.
16. Shprykov AS, Shkarin VV, Shprykova ON. Fumo di tabacco e crescita del Mycobacterium Tuberculosis/Tobacco smoking and the Mycobacterium Tuberculosis's growth. *Tabaccologia* 2007;4:22-6.
17. Ma S, Hoang MA, Samet JM, et al. Myths and attitudes that sustain smoking in China. *J Health Commun* 2008; 13:654-66.
18. Yang Y, Lu Q, Liu M, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *Medrxiv* 2020; Feb 21. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675>
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al.; for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032 [Epub ahead of print].
20. Gorini G, Clancy L, Fernandez E, Gallus S. Smoking history is an important risk factor for severe COVID-19. *Blog Tob Control* 2020; April 5. Available online at: <https://blogs.bmj.com/tc/2020/04/05/smoking-history-is-an-important-risk-factor-for-severe-covid-19/>
21. Liu W, Tao ZW, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020 Feb 28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775 [Epub ahead of print].
22. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette Smoking and Infection. *Arch Intern Med* 2004;164:2206-16.
23. Qiu F, Liang CL, Liu H, et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: up and down or upside down? *Oncotarget* 2017;8:268-84.
24. Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:189-95.
25. Miyaura S, Eguchi H, Johnston JM. Effect of a cigarette smoke extract on the metabolism of the proinflammatory autacoid, platelet-activating factor. *Circ Res* 1992;70:341-47.
26. Ichimaru T, Tai HH. Alteration of platelet activating factor (PAF) metabolism in rat pulmonary alveolar macrophages and plasma by cigarette smoking. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1992;47:123-28.
27. Baskaran V, Murray RL, Hunter A, Lim WS, McKeever TM. Effect of tobacco smoking on the risk of developing community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0220204.
28. WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC), Knowledge Hub for Waterpipe Tobacco Smoking (KHWTs). Increased risk of COVID-19 infection amongst smokers and amongst waterpipe users (<https://untobaccocontrol.org/kh/waterpipes/covid-19/>).
29. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking-50 years of progress: A report of the surgeon general. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.
30. Wang J, Luo Q, Chen, R, Chen T, Li J. Susceptibility analysis of COVID-19 in smokers based on ACE2. *Preprints* 2020;2020030078.
31. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *Preprint* 2020; 2020020051.
32. Smith JC, Sheltzer JM. Cigarette smoke triggers the expansion of a subpopulation of respiratory epithelial cells that express the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *bioRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.013672> [Epub ahead of print].
33. Gebel S, Diehl S, Pype J, Friedrichs B, Weiler H, Schüller J, et al. The transcriptome of Nrf2-/- mice provides evidence for impaired cell cycle progression in the development of cigarette smoke-induced emphysematous changes. *Toxicol Sci* 2010;115:238-52.
34. Harvey BG, Heguy A, Leopold PL, Carlan BJ, Ferris B, Crystal RG. Modification of gene expression of the small airway epithelium in response to cigarette smoking. *J Mol Med (Berl)* 2007;85:39-53.
35. Qi D, Yan X, Tang X, Peng J, Yu Q, Feng L, et al. Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in Chongqing municipality, China: a retrospective, descriptive, multiple-center study. *medRxiv* 2020 doi:10.1101/2020.03.01.20029397 [Epub ahead of print].
36. Office of the Surgeon General (US) & Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. (Centers for Disease Control and Prevention (US), 2004.
37. <https://www.who.int/tobacco/quitting/benefits/en/>
38. Bertram JF, Rogers AW. Recovery of bronchial epithelium on stopping smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283: 1567-9.
39. Lee JJ, Liu D, Lee JS, Kurie JM, Khuri FR, Ibarguen H et al. Long-term impact of smoking on lung epithelial proliferation in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1081-8.
40. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-smoking-and-covid-19>
41. <https://tobacco.ucsf.edu/reduce-your-risk-serious-lung-disease-caused-corona-virus-quitting-smoking-and-vaping>
42. [https://www.iss.it/primo-piano/-/asset\\_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5294087](https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5294087)