

Infezione da SARS-CoV-2 e nicotina. Revisione sistematica della letteratura

Leonardo Lupacchini, Carlo Tomino, Patrizia Russo

Riassunto

Introduzione: SARS-CoV-2 è un nuovo patogeno altamente infettivo per il quale al momento manca un efficace protocollo terapeutico. A oggi vari studi hanno affrontato il tema del fumo di sigaretta/nicotina nell'infezione da SARS-CoV-2. In particolare, che la nicotina induce l'espressione del recettore ACE per SARS-CoV-2. Altri studi hanno invece mostrato un possibile ruolo del fumo/nicotina come fattore protettivo.

Obiettivi: Chiarire le numerose affermazioni e controversie circa l'effetto della nicotina sulla severità della malattia correlata all'infezione da SARS-CoV-2.

Metodi: La ricerca è stata effettuata tra il 2 gennaio 2020 e il 3 agosto 2020 su PubMed, Web of Science e Google. Gli studi sono stati revisionati e ne è stata valutata la qualità. Nessun criterio di esclusione è stato utilizzato.

Risultati: I dati sono riassunti nella Tabella 1 e presentati nella discussione.

Conclusione: La maggioranza dei lavori supporta la visione del fumo come fattore di rischio circa la severità del COVID-19, soffermandosi in particolare sulla nicotina.

Parole chiave: SARS-CoV-2, nicotina, $\alpha 7$ -nAChR, fumo di tabacco, risk assessment, severità del COVID-19.

SARS-CoV-2 infection and nicotine. Systematic revision of the literature

Leonardo Lupacchini, Carlo Tomino, Patrizia Russo

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 is a new pathogen with high infectivity without effective treatment. Different studies have involved smoking or nicotine in SARS-CoV-2 infection. Nicotine induces the expression of the SARS-CoV-2 receptor, namely ACE2. Some studies believe smoking or nicotine as a protective factor against SARS-CoV-2 infection.

Objective: To clarify some several assertions or controversies discussing the effect of nicotine on the severity of the disease related to SARS-CoV-2.

Methods: PubMed, Web of Science and Google were searched between January 2nd, 2020, and August 3rd, 2020. The identified studies were reviewed, and their quality was evaluated. No criteria of exclusion were used.

Results: Data are reported on Table 1 and discussed.

Conclusion: The majority of works support the concept that smoking is a risk factor for the severity of COVID-19; and put the focus on nicotine.

Keywords: SARS-CoV-2, nicotine, $\alpha 7$ -nAChR, tobacco smoking, risk assessment, COVID-19 severity.

Introduzione

La nicotina è la componente psicotropa del tabacco che induce dipendenza [1]; essa esercita i suoi effetti biologici dopo essersi legata al recettore nicotinico dell'acetilcolina (nAChR) [2,3]. I recettori nAChR appartengono alla superfamiglia dei recettori a canali ionici caratterizzati dal legame "Cys-loop" [4].

Il ruolo principale di nAChR è quello di consentire l'ingresso dei cationi Na^+ , K^+ o Ca^{++} all'interno della cellula [4]. Il ligando fisiologico, definito agonista, è l'acetilcolina, mentre l'esogeno è la nicotina. Il recettore nAChR dei mammiferi comprende cinque subunità (alfa: $\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$ e beta: $\beta 2$ - $\beta 4$) che delimitano il canale centrale. I recettori possono essere omomerici (per esempio composti solo da subunità $\alpha 7$) o eteromerici (contenenti sia la subunità α che β come per esempio $\alpha 4\beta 2$) [4]. I recettori nAChR funzionali sono espressi sia

nelle cellule neuronali che nelle cellule non-neuronali per definizione non eccitabili (cellule epiteliali, endoteliali, immunitarie) [5]. La nicotina, nelle cellule non-neuronali, è coinvolta in diversi meccanismi quali [4-6]:

1. la neo-angiogenesi;
2. la proliferazione cellulare;
3. la migrazione;
4. la transizione epiteliale-mesenchimale;
5. l'inibizione dell'apoptosi indotta da sostanze chimiche;
6. le vie anti-apoptotiche;
7. la proliferazione neoplastica e le metastasi.

Il ruolo della nicotina nella proliferazione delle cellule tumorali è ormai consolidato [5,6]. Questi effetti possono svolgere un ruolo nelle diverse fasi dell'infezione da SARS-CoV-2 e nella malattia che ne risulta. Recentemente, diversi autori, noi inclusi, hanno considerato la nicotina implicata nei processi d'infe-

zione da SARS-CoV-2 (la malattia è definita COVID-19 dove "CO" sta per corona, "VI" per virus, "D" per *disease* e "19" indica l'anno in cui si è scatenata la malattia) [7-14]. SARS-CoV-2 (precedentemente 2019-nCoV) appartiene alla superfamiglia dei coronavirus, una grande famiglia di virus che causa gravi malattie come la sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS). SARS-CoV-2 è stato identificato per la prima volta a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019 [15]. SARS-CoV-2, come SARS-CoV, utilizza l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina ACE2 per entrare nella cellula e infettare l'uomo.

La proteasi transmembrana serina proteasi-2 (TMPRSS-2) è la proteasi critica che aiuta l'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula umana. SARS-CoV-2 tramite SPIKE (una glicoproteina transmembrana – definita S), si ancora alla proteina di membrana cellulare ACE2; quindi, dopo il

Introduction

Nicotine is the psychotropic component of tobacco that induces addiction [1]; nicotine exerts its biological effects after linking to the nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) [2,3]. nAChR belong to the superfamily of the "Cys-loop" ligand-gated ion channels [4]. The main role of nAChR is to allow the entrance of Na^+ , K^+ , or Ca^{++} inside the cell [4]. The physiological ligand, defined agonist, is the acetylcholine (ACh) while the exogenous is nicotine. Mammalian nAChR comprise five subunits (alpha: $\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$ and beta: $\beta 2$ - $\beta 4$) delimiting the central cationic channel.

Receptors may be homomeric (i.e. only $\alpha 7$) or heterometric (i.e. $\alpha 4$ - $\beta 2$) [4]. Functional nAChR are present both in neuronal and non-neuronal cells (epithelial, endothelial, immunological) [5]. In non-neuronal cells, nicotine is involved in the following processes [4-6]:

1. neo-angiogenesis;
2. cellular proliferation;
3. migration;
4. epithelial to mesenchymal transition (EMT);
5. inhibition of drug-induced apoptosis;
6. anti-apoptotic pathways;
7. cancer proliferation and metastasis.

These effects may play a role(s) in the different phases of infection with SARS-CoV-2 and the resulting disease. Recently, nicotine has been involved in the processes of SARS-CoV-2 infection (the disease is defined COVID-19 where "CO" stands for corona, "VI" for virus, "D" for disease and "19" indicates the year in which it occurred) [7-14]. SARS-CoV-2 (formerly 2019-nCoV) belongs to the super family of Coronaviruses, a large family of viruses that cause severe diseases such as the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and the Severe

Acute Respiratory Syndrome (SARS). SARS-CoV-2 was firstly identify in Wuhan, China, in December 2019 [15]. SARS-CoV-2, such as SARS-CoV, uses the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), to enter and to infect humans. The transmembrane protease serine protease-2 (TMPRSS-2) is the critical protease assisting SARS-CoV-2 entrance into the human cell. SARS-CoV-2, through SPIKE (a transmembrane glycoprotein defined S-protein), anchors himself to the cell membrane protein ACE2; thus, after binding of SPIKE-S to ACE2, TMPRSS2 is triggered allowing the virus to enter into the cell by membrane fusion [15]. ACE2 catalyzes the conversion of Angiotensin I (Ang) to Ang-(1-9) and subsequent formation of Ang-(1-7) from Ang II. ACE2 is widely expressed in different tissues as well as in immune cells. The most remarkable finding, obtained through immunolocalization experiments, is that ACE2 proteins

legame di SPIKE ad ACE2, viene innescata TMPRSS2 che consente al virus di entrare nella cellula, tramite fusione di membrana [15]. ACE2 catalizza la conversione dell'angiotensina I (Ang) in Ang-(1-9) e la successiva formazione di Ang-(1-7) dall'Ang II. ACE2 è ampiamente espresso in diversi tessuti e nelle cellule immunitarie. La scoperta più notevole, ottenuta attraverso esperimenti di immunolocalizzazione, è che le proteine ACE2 sono particolarmente presenti sulle cellule epiteliali alveolari polmonari e sugli enterociti dell'intestino tenue, cellule a contatto con l'ambiente esterno. Inoltre, ACE2 è presente nelle cellule endoteliali arteriose e venose e cellule muscolari lisce in tutti gli organi [16,17].

È importante sottolineare che la nicotina induce la sovra-espressione di ACE2 [13,14]. Abbiamo recentemente dimostrato che la nicotina, attraverso l'attivazione di $\alpha 7$ -nA-

ChR, aumenta il livello di espressione di ACE2 nelle cellule epiteliali bronchiali umane (HBEpC) inducendo percorsi a valle di Akt1/phospho-Akt (Ser473 e Thr308) e phospho-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) [13]. Non si osserva alcun aumento di ACE2 quando $\alpha 7$ viene silenziato da $\alpha 7$ -nAChR siRNA o in presenza di α -Bungarotossina, un antagonista di $\alpha 7$ -nAChR [13]. Questi dati supportano l'ipotesi che l'aumento di ACE2 sia specificamente mediato da $\alpha 7$ -nAChR.

In una coorte di 42 soggetti, sottoposti a broncoscopia per l'ottenimento di cellule epiteliali, Leung e coll. [14] hanno mostrato che l'espressione di CHRNA7, gene che codifica per $\alpha 7$ -nAChR, nelle cellule epiteliali delle vie aeree, è significativamente correlata con l'espressione di ACE2. L'espressione di CHRNA7 è più alta nei pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rispetto a quelli

senza BPCO, con una tendenza di espressione più alta nei fumatori rispetto agli ex e ai non fumatori. In questa revisione, il nostro obiettivo è chiarire alcune affermazioni o controversie che discutono l'effetto della nicotina sull'insorgenza e sulla gravità della malattia correlata a SARS-CoV-2.

Metodi

Sono state effettuate ricerche su diverse banche dati quali PubMed, Web of Science e Google tra il 2 gennaio 2020 e il 3 agosto 2020. Gli studi sono stati rivisti e la loro qualità è stata valutata. Non è stato utilizzato alcun criterio di esclusione.

Risultati

Il dibattito sul ruolo del fumo di tabacco nel COVID-19 trae le sue origini dopo la pubblicazione di un

are particularly present on lung alveolar epithelial cells and enterocytes of the small intestine, i.e. cells in contact with the external environment. Furthermore, ACE2 is present in arterial and venous endothelial cells and arterial smooth muscle cells in all organs [16,17]. Importantly, nicotine induces the over-expression of ACE2 [13,14]. We have shown, recently, that nicotine, through activation of $\alpha 7$ -nAChR, increases the expression level of ACE2 in Human Bronchial Epithelial Cells (HBEpC) inducing down-stream pathways of Akt1/phospho-Akt (Ser473 and Thr308) and phospho-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) [13]. No increase of ACE2 is observed when $\alpha 7$ is silenced by $\alpha 7$ -nAChR siRNA or in the presence of α -Bungarotoxin, an $\alpha 7$ -nAChR antagonist [13]. These data support the hypothesis that the increase of ACE2 is specifically mediated by $\alpha 7$ -nAChR. In a cohort of 42 subjects, who underwent

bronchoscopy for epithelial cell brushings, Leung et al. [14] show that CHRNA7, gene encoding $\alpha 7$ -nAChR, expression in airway epithelial cell is significantly correlated with the expression of ACE2. CHRNA7 expression is higher in COPD than in non-COPD patients with a trend in the direction of higher expression in current smokers compared to former and never smokers.

In this review, our aim is to clarify some several assertions or controversies discussing the effect of Nicotine on the severity of the disease related to SARS-CoV-2.

Methods

PubMed, Web of Science and Google are searched between January 2nd, 2020, and August 3rd, 2020. The studies are reviewed and the quality of the studies is evaluated. No criteria of exclusion are used.

Results

The discussion of the role of smoking in SARS-CoV-2 started after the publication of a preprint article from French researchers that hypothesized a protective effect of nicotine against SARS-CoV-2 infection, based on unpublished observations study by the Pitié-Salpêtrière Hospital in Paris, stating that "...current smoking status appears to be a protective factor against the infection by SARS-CoV-2"; moreover the researchers write "...nicotine may be suggested as a potential preventive agent against COVID-19 infection" [18].

Then, Changeux et al. [19,20], based on the findings of Miyara et al. [18], advanced the hypothesis that the nAChR maybe the target for the prevention and control of COVID-19 infection. The Authors conclude their paper acknowledging that smoking "remains a serious danger for health" but add the note "...under controlled settings,

articolo in pre stampa di ricercatori francesi, che ipotizzava un effetto protettivo della nicotina contro l'infezione da SARS-CoV-2, sulla base di uno studio inedito condotto dall'Ospedale Pitié-Salpêtrière a Parigi, affermando che "all'attuale stato il fumo sembra essere un fattore di protezione contro l'infezione da SARS-CoV-2"; inoltre, i ricercatori hanno scritto che "la nicotina può essere indicata come un potenziale agente protettivo contro l'infezione da COVID-19" [18].

Changeux e coll. [19,20] sulla base dei risultati di Miyara e coll. [18] hanno avanzato l'ipotesi che il recettore nAChR possa essere considerato il *target* per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2. Gli autori hanno riconosciuto nel loro documento che il fumo di tabacco "rimane un grave pericolo per la salute", aggiungendo però che "in contesti controllati, gli agenti nicotinici potrebbero fornire

un trattamento efficace per un'infezione acuta da COVID-19".

Il lavoro di Changeux e coll. [19,20] è stato denominato "Ipotesi nicotina" e inizialmente pubblicato come pre stampa da *Qeios* [19], una rivista priva di revisori esterni; successivamente è stato pubblicato sulla rivista *Comptes Rendus Biologies* [20].

Il ricercatore francese Changeux non ritiene che SARS-CoV-2 entri nelle cellule umane attraverso ACE2 e, inoltre, non concorda sul fatto che la nicotina sovra-regoli l'espressione di ACE2. Piuttosto, Changeux, che è un noto esperto nel campo del sistema colinergico e quindi dei recettori nicotinici [2], afferma che $\alpha 7$ -nAChR possa svolgere un ruolo chiave nell'infezione da SARS-CoV-2 e che la nicotina possa competere con, o addirittura bloccare, il legame di SARS-CoV-2 al recettore nAChR. In effetti, secondo questo ipotetico meccanismo,

la nicotina potrebbe ridurre la possibilità di infezione nei fumatori.

Questa ipotesi, sebbene affascinante, non è supportata da alcun dato sperimentale. Tuttavia, un articolo di Oliveira e coll., pubblicato in pre stampa su una rivista non sottoposta a revisione, mostra che la regione Y674-R685 del *loop* della proteina Spike è accessibile per il legame e suggerisce un potenziale orientamento di legame della proteina S con nAChR, in particolare $\alpha 7$ [21].

Sfortunatamente i due studi di Myara e coll. [18] e di Changeux e coll. [20] hanno occupato titoli di riviste e giornali [22,23], provocando confusione, ponendo i sostenitori del controllo del tabacco sulla difensiva e spingendo le persone all'acquisto di nicotina. In risposta, il Governo francese ha deciso di limitare la vendita di nicotina e di proibirla online tra il 26 aprile e l'11 maggio per evitare un uso im-

nicotinic agents could provide an efficient treatment for an acute infection such as COVID-19". This note is the base for the so called "Nicotinic Hypothesis" of Changeux et al. [19,20]. The "Nicotinic Hypothesis" paper was initially published as a *Qeios* preprint [19], a non-peer reviewed journal, and later in the peer reviewed journal "*Comptes Rendus Biologies*" [20]. The French researcher Changeux does not accept the generally well confirmed finding that SARS-CoV-2 enters to human cells through ACE2, and in turn Changeux does not agree that nicotine up-regulates ACE2 expression. Thus Changeux, who is a well-known expert in the field of cholinergic system [2], claims that $\alpha 7$ -nAChR may play a key role in SARS-CoV-2 infection, being the receptor of SARS-CoV-2, and consequently argues that nicotine may compete with or even block the binding of SARS-CoV-2 to nAChR. Indeed, according to this hypothetical mechanism, nicotine may

reduce smokers' chance of infection. This hypothesis, although fascinating, until now is not supported by any experimental data. However, a paper by Oliveira et al. [20], published on a not peer-reviewed journal, show that the Y674-R685 region of loop of the Spike protein is accessible for binding, and suggest a potential binding orientation of the S protein with nAChR, specifically $\alpha 7$ [21].

Unfortunately, the two studies of Myara et al. [18] and Changeux et al. [20] occupied headlines, confused people, put tobacco control advocates on the defensive and pushed people to buy nicotine [22, 23]. In response, France government decided to limit nicotine sale or to ban its sale on-line between 26th April and 11th May to avoid a misusing of nicotine gum and patches [24].

Table 1 shows that there is a large number of publications supporting the notion of an increased risk of COVID-19 infection in smokers. Few

works state that smoking or nicotine are a protective factor against COVID-19 infection.

We comment the articles supporting the protective role of smoking or nicotine.

I. Lippi and Henry in their meta-analysis, based on Chinese patients, suggest that active smoking does not seem associated with enhanced risk of severe disease in patients suffering from COVID-19 [25]. However, Fei Ran Guo, after having read carefully the article of Lippi and Henry, notes several mistakes in their data collection that led to errors in the meta-analysis that in turn led to wrong conclusion [26]. When Fei Ran Guo performed an updated meta-analysis the active smoking resulted significantly associated with the risk of severe COVID-19 [26]. Afterward, Lippi et al. [27] in their article "*Active smoking and COVID-19: a double-edged sword*" declare "additional prospective studies and collabora-

proprio di gomme e cerotti alla nicotina [24]. La **Tabella 1** mostra la presenza di un gran numero di pubblicazioni a sostegno di un aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2 nei fumatori. Pochi lavori affermano che il fumo o la nicotina siano un fattore protettivo contro l'infezione SARS-CoV-2.

In questa sezione commentiamo gli articoli a sostegno del ruolo protettivo del fumo o della nicotina.

I. Lippi e Henry nella loro metanalisi basata su pazienti cinesi, suggeriscono che il fumo attivo non sembra associato a un aumentato rischio di malattia grave nei pazienti che soffrono di COVID-19 [25]. Tuttavia, Fei Ran Guo, dopo aver letto attentamente l'articolo di Lippi e Henry, ha notato diverse imprecisioni nella raccolta dei loro dati che hanno portato a errori nella metanalisi e di conseguenza a conclusioni errate [26]. Quando Fei Ran

Guo ha eseguito un aggiornamento della metanalisi con i dati corretti e con nuovi esperimenti, il fumo attivo è risultato significativamente associato al rischio di una COVID-19 grave [26]. Successivamente, Lippi e coll. [27] nel loro articolo "*Active smoking and COVID-19: a double-edged sword*" hanno dichiarato: "[...] sono necessari ulteriori studi prospettici e sforzi collaborativi per chiarire la complessa relazione tra fumo e COVID-19". La risposta a questo articolo di Gallus e coll. [28] è molto chiara e precisa nel riportare tutti gli errori fatti da Lippi e Henry, concludendo che non esiste "un'arma a doppio taglio" ma che esistono unicamente aspetti negativi del fumo.

II. Lo studio di Miyara e coll. [18] mostra alcuni limiti significativi:

- Il gruppo studiato non include i pazienti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva (ICU), quindi non

comprende i pazienti con stadio della malattia molto grave che potrebbero includere un alto tasso di fumatori.

- Gli studi si svolgono negli ospedali e una parte significativa dei casi sono operatori sanitari. Questa coorte può essersi infettata all'interno dell'ospedale, non rappresentando tutta la comunità.
- Lo studio prende in considerazione solo i fumatori attivi, che sono 19 su 482, mentre non include 285 su 482 ex fumatori e 12 su 482 fumatori occasionali, per un totale effettivo di 316 pazienti, fumatori a diverso titolo, pari al 65,56% del totale. Tale numero suggerisce esattamente il contrario, ovvero che il fumo non è un fattore protettivo contro SARS-CoV-2.

III. Farnalinos e coll. hanno pubblicato quattro lavori (vedi **Tabella 1**) nei quali, da un lato, si afferma

tive efforts are needed to clarify the complex relationship between smoking and COVID-19". The reply to this article by Gallus et al. [28] is very clear and precise in reporting all errors made by Lippi and Henry saying that there is no double-edged sword of smoking but only negative aspects.

II. The study of Miyara et al. [18] shows several significant limitations, namely:

- The studied group does not include patients in the intensive care unit (ICU), thus does not comprise patients with very severe illness that may include high rate of smokers.
- The study sets in hospitals and a significant proportion of the cases are health care workers. This cohort may be infected inside the hospital, not representing all the community.
- The study takes into consideration only present smokers namely 19 on 482, whereas 285 on 482

are former smokers and 12 on 482 are occasional smokers for an effective total of 316 patients equal to 65.56% of the total, number that suggests exactly the opposite: smoking is not a protective factor against SARS-CoV-2.

III. Farnalinos et al. published four papers (see **Table 1**) stating that "Smoking cannot be considered a protective measure against COVID-19 (or any other condition) due to associated risk for cardiovascular, respiratory and cancer morbidity and mortality", but also advanced the hypothesis that nicotine may be protective against severe COVID-19 and suggested clinical trials using pharmaceutical nicotine products. This final suggestion is not supported by any experimental data. The Authors hypothesize a protective action of nicotine based on the ability of this drug to reduce the induction of IL6 and TNF- α [29].

IV. Rossato et al. (**Table 1**), based on data of Padova hospital, state that the affirmations by Leung et al. [14], considering cigarette smoking as a severe risk factor for COVID-19 pneumonia, "are in contrast with the strong and consolidated epidemiological data coming from China that have been confirmed also in our patients". It is important to note that the majority of the studies are from China, and there is the possibility of underreporting and misreporting of smoking status among COVID-19 patients. Indeed, according to the Global Adult Tobacco Survey (GATS) China 2018, only 58.3% of smokers, who visited a healthcare provider during the past 12 months, received questions on their tobacco habits [30]. Importantly, during the COVID-19 outbreak the hospitals are overwhelmed, thus it is likely that smoking history might not be recorded at admission.

Tabella 1 Pubblicazioni in letteratura che mostrano le varie posizioni a favore o contro il fumo di sigaretta o la nicotina, nei confronti dell'infezione da COVID-19.
Table 1 Publications in the literature showing the various positions in favor or against cigarette smoking or Nicotine towards COVID-19 infection.

Fumo e COVID-19 Smoking and COVID-19	Rischio elevato di infezione High Risk of Infection	Fattore protettivo verso l'infezione Protective Factor of Infection	Ipotesi e domande Hypothesis and Questions
	<ul style="list-style-type: none"> • Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. <i>Nicotine Tob Res</i> 2020;3;ntaa059. • Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAllinden KD, Sujj Eapen M, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). <i>J Clin Med</i> 2020; 9:841. • Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2020; 201:1557-9. • Gallus S, Lugo A, Gorini G. No double-edged sword and no doubt about the relation between smoking and COVID-19 severity. <i>Eur J Intern Med</i> 2020 Jul; 77:33-5. • Guo FR. Active smoking is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): an update of a meta-analysis. <i>Tob Induc Dis</i> 2020; 18:37. • Guo FR. Smoking links to the severity of COVID-19: an update of a meta-analysis. <i>J Med Virol</i> 2020. Doi: 10.1002/jmv.25967. • Komiya M, Hasegawa K. Smoking cessation as a public health measure to limit the coronavirus disease 2019 pandemic. <i>Eur Cardiol</i> 2020; 23:15:e16. • Leung JM, Yang CX, Sin DD. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE2. <i>Eur Respir J</i> 2020; 55:2001261. • Leung JM, Sin DD. Smoking, ACE-2, and COVID-19: ongoing controversies. <i>Eur Respir J</i> 2020; 56:2001759. • Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. <i>J Autoimmun</i> 2020; 112:102463. • Mehra MR, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. <i>N Engl J Med</i> 2020; 382:e102. • Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a metaanalysis. <i>Nicotine Tob Res</i> 2020; ntaa082. • Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? <i>FEBS J</i> 2020;10.1111/febs.15303. • Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Malavolta M, Tomino C, Maggi F. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? <i>Eur Respir J</i> 2020; 55:2001116. • Vardavas C I, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. <i>Tob Induc Dis</i> 2020; 18:20. • Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. <i>Cell</i> 2020; 181:281-91. • Wang R, Pan M, Zhang X, Han M, Fan X, Zhao F, et al. Epidemiological and clinical features of 125 hospitalized patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. <i>Int J Infect Dis</i> 2020;95: 421-8. • World Health Organization. Tobacco and waterpipe use increases the risk of suffering from COVID-19. http://www.emro.who.int/tfi/know-the-truth/tobacco-and-waterpipe-users-are-at-increased-risk-of-covid-19-infection.html. Published March, 2020. Accessed March 25, 2020. • Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. <i>Science</i> 2020. 367:1260-3. • Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lianet N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. <i>J Med Virol</i> 2020. Doi: 10.1002/jmv.25889. • Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. <i>J Infect</i> 2020; 81(2): e16-e25. • Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. <i>Nature</i> 2020; 579:270-3. 	<ul style="list-style-type: none"> • Farsalinos K, Angelopoulou A, Alexandris N, Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. <i>Eur Respir J</i> 2020; 56: 2001589. • Farsalinos K, Barbouni A, Poulas K, Polosa R, Caponnetto P, Nauraet R. Current smoking, former smoking, and adverse outcome among hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Ther Adv Chronic Dis</i> 2020; 11: 204062320935765. • Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, Barbouni A, Tsatsakis A, Kourretas D, et al. Editorial: nicotine and SARSCoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. <i>Toxicol Rep</i> 2020; 7:658-63. • Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? <i>Intern Emerg Med</i> 2020; 1-8. • Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Active smoking and COVID-19: a double-edged of sword. <i>Eur J Intern Med</i> 2020; 77:123-4. • Rossato M, Russo L, Mazzocut S, Di Vincenzo A, Fioretto P, Vettor. Current smoking is not associated with COVID-19. <i>Eur Respir J</i> 2020; 55: 2001290. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. <i>Lancet Respir Med</i> 2020;8(4);e20. • Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. <i>C R Biol</i> 2020;343:33-9. • Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. <i>Oeios</i> 2020. Doi:10.32388/FXGQSB. • Garufi G, Carbognin L, Orlandi A, Tortora G, Bria E. Smoking habit and hospitalization for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-related pneumonia: the unsolved paradox behind the evidence. <i>Eur J Intern Med</i> 2020; 77: 121-2. • Li Volti G, Caruso M, Polosa R. Smoking and SARS-CoV-2 disease (COVID-19): dangerous liaisons or confusing relationships? <i>J Clin Med</i> 2020;9:1321. • Miyara M, Tubach F, Martinez V, Morélot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, et al. Low incidence of daily active smokers in patients with symptomatic COVID19. <i>Oeios</i> 2020. Doi:10.32388/WPP19W.3. • Propper RE. Does cigarette smoking protect against SARS-CoV-2 infection? <i>Nicotine Tob Res</i> 2020; 22:1666. • Tindle HA, Newhouse PA, Freiberg MS. Beyond smoking cessation: investigating medicinal nicotine to prevent and treat COVID-19. <i>Nicotine Tob Res</i> 2020; ntaa077.

che “il fumo non può essere considerato una misura di protezione contro il COVID-19 (o qualsiasi altra condizione) a causa del rischio associato di morbilità e mortalità cardiovascolare, respiratoria e tumorale”, dall’altro si avanza l’ipotesi che la nicotina possa essere protettiva per i pazienti COVID-19 gravi, suggerendo la possibilità di effettuare studi clinici con prodotti farmaceutici a base di nicotina. Questo suggerimento finale non è supportato da alcun dato sperimentale. Gli autori hanno ipotizzato un’azione protettiva della nicotina sulla base della capacità di questo farmaco di ridurre l’induzione di IL-6 e TNF α [29].

IV. Rossato e coll. (vedi **Tabella 1**), sulla base dei dati dell’Ospedale di Padova, non condividono l’affermazione di Leung e coll. [14] che considera il fumo di sigaretta un

grave fattore di rischio per la polmonite da COVID-19, dichiarando che i dati di Leung e coll. sono “in contrasto con i dati epidemiologici forti e consolidati provenienti dalla Cina che sono stati confermati anche nei nostri pazienti”. È importante notare che la maggior parte degli studi proviene dalla Cina e potrebbe esistere la possibilità di sottostimare e dichiarare in modo errato lo stato di fumatori tra i pazienti COVID-19. In effetti, secondo il Global Adult Tobacco Survey (GATS) Cina 2018, solo il 58,3% dei fumatori che hanno visto un operatore sanitario negli ultimi 12 mesi ha ricevuto domande sulle proprie abitudini legate al tabacco [30].

È altresì importante porre attenzione sul fatto che, durante l’epidemia da COVID-19, gli ospedali erano sovraffollati e in piena emergenza, quindi è probabile che nell’anam-

nesi del paziente non sia stato registrato alcun dato sulle abitudini tabagiche.

Conclusioni

La maggior parte dei lavori supporta l’idea che il fumo sia un fattore di rischio per la gravità di COVID-19 e focalizza l’attenzione sulla nicotina. Un recente articolo pubblicato da Cattaruzza e coll. [31] ritiene che la bassa prevalenza di fumatori tra i pazienti ricoverati sia parzialmente dovuta a molti fumatori classificati erroneamente come non fumatori o non classificati, concludendo che il fumo di tabacco in un modello dose-dipendente sovra-regola ACE2, meccanismo che potrebbe spiegare il rischio più elevato di COVID-19 nei fumatori.

A nostro avviso, i bassi tassi di fumatori osservati tra i pazienti di COVID-19 potrebbero essere un’importante scoperta, tuttavia, alla luce di tutte le considerazioni sopra

Conclusion

The majority of works support the concept that smoking is a risk factor for the severity of COVID-19 and put the focus on Nicotine. A recent paper published by Cattaruzza et al. [31] considers that the low prevalence of smokers among hospitalized patients are partially due to many smokers misclassified as non-smokers and concludes that tobacco smoking up-regulates ACE2 in a dose-dependent model, and this mechanism may explain the high risk of severe COVID-19 in smokers. In our opinion the lower smoking rates observed among COVID-19 patients is an important discovery, however, on the light of all the considerations reported above, the evidences are not conclusive. Moreover, nicotine seems particularly involved in the mechanisms of SARS-CoV-2 entry and eventually into the severity of the disease. Thus, more experiments are needed. However,

the role of nicotine shall not be underestimated. Thus, the annual meeting of ERS (30th Annual Meeting of the European Respiratory Society; September 7-9, 2020 Wien-Österreich) in the section “Epidemiology-Expert view”, on the afternoon of Monday September 7th organized the special section “Smoking, nicotine and COVID-19 myths and facts. What is the evidence?” (P. Russo invited speaker). The Roman Plague of 590 A.D. was an epidemic of plague that affected the city of Rome, it was part of the first plague pandemic that may have killed more than 100 million people in Europe, before spreading to other parts of the world. According to the legend, Pope Gregory saw a vision as the procession approached the mausoleum of the Roman emperor Hadrian, on the right bank of the Tiber near the Vatican Hill. The Pope beheld St Michael the Archangel brandishing and then sheathing his sword atop

the monument, which was interpreted to signify that God’s wrath had been turned back, and the plague, supposedly, stopped at that moment (**Figure 1**).

Originally from Hebrew
מיכאל: מי כמו אל

Michael From Latin: Quis Deus similis Michele.

Michael: who as god?

► *Conflict of interest: None.*

► *Funding: This research is supported by funds from Italian Health Ministry (“Ricerca Corrente” to PR) 2020, Roma Italy.*

► *Acknowledgment: We thanks Dr. Giulia Prinzi, IRCCS San Raffaele Pisana, for helping us in valuable discussion.*



Figura 1 Mausoleo di Adriano (Castel Sant'Angelo), con la statua dell'Arcangelo Michele, in accordo con la leggenda il cielo nuvoloso si apre sopra l'Angelo: Fotografia "Castel Sant'Angelo, Roma" scattata da Valerio Gasperini (2017) rielaborata da Chiara De Dominicis (2020). Utilizzata con il permesso degli artisti.

Figure 1 The Mausoleum of Hadrian, usually known as Castel Sant'Angelo, the stormy sky opens to the light above St Michael the Archangel. Source: picture "Castel Sant'Angelo, Roma" by Valerio Gasperini (2017) rielaborated by Chiara De Dominicis (2020). Used by permission of the artists.

riportate, le evidenze non sono conclusive. A ogni modo, la nicotina sembra particolarmente coinvolta nei meccanismi di entrata di SARS-CoV-2 e infine nella gravità della malattia. Rimangono però necessari ulteriori esperimenti. Tuttavia, il ruolo della nicotina non deve essere sottovalutato. Infatti, il meeting annuale dell'ERS (30th Annual Meeting of the European Respiratory Society; 7-9 settembre 2020 Wien-Österreich) nella sezione "Epidemiology-Expert view" ha previsto nel pomeriggio di lunedì 7 set-

tembre, la sezione speciale "Miti e fatti su Fumo, nicotina e COVID-19. Quali sono le prove?" (P. Russo relatore invitato).

"La peste romana del 590 d.C. fu un'epidemia che colpì la città di Roma, la prima grande pandemia di peste che potrebbe aver ucciso più di 100 milioni di persone in Europa, prima di diffondersi in altre parti del mondo. Secondo la leggenda, Papa Gregorio ebbe una visione mentre la processione si avvicinava al mausoleo dell'impe-

ratore romano Adriano, sulla riva destra del Tevere vicino alla Collina Vaticana. Il Papa vide San Michele Arcangelo che brandiva la spada per poi rinfoderarla in cima al monumento, la visione fu interpretata dal Papa come indicazione che l'ira di Dio era terminata, e la peste apparentemente si fermò in quel momento (**Figura 1**)".

Originario dell'ebraico
מיכאל: מי כמו אל

Michele Dal latino: Quis Deus
similis Michele.

In italiano Michele: chi come dio?
[Tabaccologia 2020; 3:31-39]

Leonardo Lupacchini

Dipartimento di Scienze neurologiche e riabilitative, Unità di Neurobiologia Molecolare e Cellulare, IRCCS San Raffaele Pisana

Carlo Tomino

Direzione Scientifica,
IRCCS San Raffaele Pisana

Patrizia Russo

Unità di Epidemiologia Clinica e Molecolare, IRCCS San Raffaele Pisana
Dipartimento di Scienze Umane e Promozione della Qualità della Vita,
Università San Raffaele, Roma

Corresponding author:

Carlo Tomino

Direzione Scientifica,
IRCCS San Raffaele Pisana
via di Val Cannuta, 247
I-00166 Roma, Italia
✉ carlo.tomino@sanraffaele.it

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

► *Fondi: questa ricerca è sostenuta dai fondi del Ministero della Sanità ("Ricerca Corrente" a PR) 2020, Roma, Italia.*

► *Ringraziamenti: un ringraziamento speciale va alla dottoressa Giulia Prinzi, IRCCS San Raffaele Pisana, per il prezioso aiuto che ci ha offerto.*

Bibliografia

1. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neuro-circuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:760-73.
2. Changeux JP. The nicotinic acetylcholine receptor: a typical 'allosteric machine'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018; 373:20170174.
3. Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther* 2013;137:22-54.
4. Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 2009;89:73-120.
5. Cardinale A, Nastrucci C, Cesario A, Russo P. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol* 2012;42:68-89.
6. Grando SA. Connections of nicotine to cancer. *Nat Rev Cancer* 2014;14:419-29.
7. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res* 2020;22:1650-2.
8. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med* 2020;9:841.
9. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1557-9.
10. Leung JM, Yang CX, Sin DD. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE2. *Eur Respir J* 2020;55:2001261.
11. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun* 2020;112:102463.
12. Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J* 2020;10.1111/febs.15303.
13. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Malavolta M, Tomino C, Maggi F. COVID-19 and smoking. is nicotine the hidden link? *Eur Respir J* 2020;55:2001116.
14. Leung JM, Sin DD. Smoking, ACE-2, and COVID-19: ongoing controversies. *Eur Respir J* 2020;56:2001759.
15. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
16. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J* 2020;39:e105114.
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203:631-7.
18. Miyara M, Tubach F, Martinez V, Morélot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, et al. Low incidence of daily active smokers in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios* 2020. <https://doi.org/10.32388/WPP19W.3>.
19. Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Qeios* 2020. <https://doi.org/10.32388/FXGQSB>.
20. Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *C R Biol* 2020;343:33-9.
21. Oliveira ASF, Ibarra AA, Bermudez I, Casalino L, Gaieb Z, Shoemark DK, et al. Simulations support the interaction of the SARS-CoV-2 spike protein with nicotinic acetylcholine receptors and suggest subtype specificity. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.16.206680>.
22. COVID-19. Smokers seem less likely than non-smokers to fall ill with covid-19. May 2nd 2020. <https://www.economist.com/science-and-technology/2020/05/02/smokers-seem-less-likely-than-non-smokers-to-fall-ill-with-covid-19>.
23. Ginori A. La nicotina potrebbe proteggere dal coronavirus. L'ipotesi controversa di uno studio francese. 22 aprile 2020. https://www.repubblica.it/cronaca/2020/04/22/news/la_nicotina_protegge_dal_coronavirus_l_ipotesi_di_uno_studio_francese-254742593/.
24. Ouest France. Nicotine et coronavirus. Le gouvernement limite la vente des produits de sevrage au tabac. 24 avril 2020. <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/coronavirus-limitation-des-ventes-des-patchs-et-autre-produits-antitabac-pour-eviter-une-ruée-6816640>.
25. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med* 2020;75:107-8.
26. Guo FR. Active smoking is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): an update of a meta-analysis. *Tob Induc Dis* 2020;18:37.
27. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Active smoking and COVID-19: a double-edged of sword. *Eur J Intern Med* 2020;77:123-4.
28. Gallus S, Lugo A, Gorini G. No double-edged sword and no doubt about the relation between smoking and COVID-19 severity. *Eur J Intern Med* 2020;77:33-5.
29. Lupacchini L, Tomino C, Russo P. Infezione da COVID-19: il doppio volto di Ianus della Nicotina: approcci molecolari e cellulari. *Tabaccologia* 2020 [in press].
30. Global Health Data Exchange (GHDx). China Global Adult Tobacco Survey 2018. <http://ghdx.healthdata.org/record/china-global-adult-tobacco-survey-2018>.
31. Cattaruzza MS, Zagà V, Gallus S, D'Argenio P, Gorini G. Tobacco smoking and COVID-19 pandemic: old and new issues. A summary of the evidence from the scientific literature. *Acta Biomed* 2020;9:106-12.