

رابطه اساسی بین نقص ACE2 و عفونت SARS-CoV-2

هانیه حیدرلو و زهرا علیزاده*

تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی

چکیده

گیرنده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲- ACE2) واسطه ورود سه سویه از کرونا ویروس ها شامل: SARS-CoV، NL63 و SARS-CoV-2 به سلول است. گیرنده های ACE2 همه جایی هستند و به شکل گسترده ای در قلب، عروق، روده، ریه (بخصوص در پنوموسیت ها نوع ۲ و ماکروفاژها)، کلیه ها، بیضه ها و مغز بیان می شوند. ACE2 بیشتر به غشاهای سلولی متصل است و به ندرت در گردش خون به شکل محلول وجود دارد. عملکرد مهم سوئمن ACE2 متصل به غشاء و محلول، تجزیه آنژیوتانسین II به آنژیوتانسین (۱-۷) است. در نتیجه، گیرنده های ACE2 اثرات زیان بخش ناشی از اتصال آنژیوتانسین II به گیرنده های AT1، شامل انقباض عروق، افزایش التهاب و لخته شدگی (thrombosis)، را محدود می کنند. همچنین افزایش تولید آنژیوتانسین (۱-۷) با اتصال به گیرنده های Mas پیوسته به پروتئین G اثرات تنظیم کننده محافظتی دارد. متأسفانه، ورود SARS-CoV2 به سلول ها از طریق الحاق غشایی موجب کاهش قابل توجه گیرنده های ACE2 و از دست دادن اثر تجزیه کننده این گیرنده ها در غشای خارجی می شود. افزایش التهاب ریوی و انعقاد به عنوان اثرات ناخواسته افزایش و بی رقیب آنژیوتانسین II از طریق محور ACE ← آنژیوتانسین II ← گیرنده AT1 گزارش شده است. گزارش های بالینی بیماران مبتلا به SARS-CoV2 نشان می دهد که چند ویژگی مرتبط به عفونت و شدت این بیماری (مانند پیری، افزایش فشار خون، دیابت، بیماری های قلبی) با درجه متفاوتی در نقص ACE2 شریک هستند. ما پیشنهاد می کنیم که کاهش القایی ACE2 که بر اثر تهاجم ویروس، به ویژه در افراد مبتلا به نقص ACE2 بسیار زیان بخش باشد. نقص توام ACE2 پس از تهاجم ویروسی ممکن است باعث تشدید اختلال در تنظیم بین محور "نامطلوب" ACE ← آنژیوتانسین II ← گیرنده AT1 و محور "محافظ" ACE2 ← آنژیوتانسین (۱-۷) ← گیرنده Mas شود. در ریه ها این اختلال تنظیم منجر به پیشرفت التهاب و لخته شدگی ناشی از فعالیت بیش از اندازه آنژیوتانسین II موضعی است که توسط آنژیوتانسین (۱-۷) مهار نمی شود. در این حالت، ACE2 نوترکیب، آنژیوتانسین ۱-۷ و مهارکننده های گیرنده آنژیوتانسین II نوع ۱ می توانند رویکردهای درمانی امید بخشی در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 باشند.

کلیدواژگان: آنژیوتانسین II، گیرنده ACE2، عفونت SARS-CoV-2، مهار کننده ACE، فشارخون، دیابت

* مترجم مسئول، تلفن ۰۹۱۲۷۱۸۴۲۵۸، پست الکترونیکی: zalizade@yahoo.com

مقدمه

ویروس به سلول است (۲،۳)، بلکه عامل تعدادی از واکنش های بیماریزای مرتبط با علائم بالینی بیماری و پی آمدهای درمانی بالقوه می تواند باشد.

ورود SARS-CoV-2 به سلول ها

ورود SARS-CoV-2 به سلول ها با واسطه اتصال موثر پروتئین S (Spike) ویروس، پروتئین طویل غشایی ویروس با ۱۲۷۳ اسید آمینه و ظاهر برآمده شبیه تاج، به گیرنده های مبدل آنزیم آنژیوتانسین ۲ (ACE2) صورت می گیرد (۲،۳).

گیرنده ACE2، که در سال ۲۰۰۰ توسط دو گروه مستقل کشف شد (۵،۴)، یک گلیکوپروتئین نوع I درون غشایی (مونو کربوکسی پپتیداز) است که از ۸۰۵ اسید آمینه تشکیل شده است و از یک ناحیه کاتالپتیک خارج سلولی استفاده می کند تا یک

بر اساس اطلاعات مرکز علمی و مهندسی در دانشگاه جان هاپکینز، در تاریخ ۱۲ آوریل سال ۲۰۲۰، سندرم شدید تنفسی، همه گیری کرونا ویروس (SARS-CoV-2) منجر به ۱۰۸،۸۶۷ مرگ در سراسر جهان شده است و در مجموع ۶۶۶،۷۷۷،۱ نفر مبتلا شده اند. صرفاً جهت مقایسه، ویروس SARS-Cov سالهای ۲۰۰۲-۲۰۰۳ در حدود ۸۵۰۰ نفر را در ۲۷ کشور آلوده کرد و منجر به ۸۶۶ مرگ شد (۱). تأثیر شگرف عفونت SARS-Cov-2 و فقدان اقدامات درمانی از پیش تعیین شده باعث شکل گیری مطالعات اساسی و بالینی به منظور یافتن سازوکارهای ورود ویروس به بدن انسان و پیامدهای بیماری زایی و درمانی شده است.

این مطالعه مروری نقش گیرنده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) را بحث می کند که نه تنها روزنه ای برای ورود

ریه، سطح وسیع اسلول های اپیتلیال راه های هوایی احتمال آسیب پذیری این اندام در برابر عواقب حمله ویروس را توجیه می کند. ACE2 اکثراً به غشاهای سلولی متصل می شود و بندرت در گردش خون به شکل محلول وجود دارد. دیس اینتگرین (disintegrin) و متالوپروتیناز ۱۷ (ADAM17) توسط آنژیوتانسین II، و از طریق گیرنده های نوع ۱ آن (گیرنده های AT1) افزایش پیدا می کند و ACE2 متصل به غشا را می شکند، در نتیجه یک فرم فعال در حال گردش از ACE2 آزاد می شود که فعالیت تجزیه کنندگی قسمت باقیمانده از آنزیم متصل به غشا را از دست داده است (۱۷).

سطح افزایش یافته ACE2 محلول در حال گردش در بدن علائم بیماری های مختلف است که با افزایش فعالیت سیستم آنژیوتانسین-رنین و پیش آگهی بد همراه هستند (۱۸، ۱۹).

ACE2: فرشته یا شیطان؟

در همه گیری جهانی اخیر SARS-CoV-2، گیرنده های ACE2 را می توان "شیطان" و "درب ورودی" برای ویروس در نظر گرفت. اکنون در مورد این پدیده شواهد قوی و قانع کننده وجود دارد. هافمن (Hoffmann) و همکارانش (۲) و والس (Walls) و همکارانش (۳) با شواهدی صریح نشان دادند که SARS-CoV-2 همانند SARS-CoV از طریق گیرنده های ACE2 به سلول ها دسترسی پیدا می کند (۷). سایر شواهد تصویر را تکمیل می کنند. به عنوان مثال، در یک مدل موشی از عفونت SARS-CoV، ورود ویروس با بیان بیش از حد ACE2 افزایش می یابد (۲۰). سایر شواهد این تصویر را تکمیل می کنند. به عنوان مثال، در یک مدل موشی از عفونت SARS-CoV، ورود ویروس با بیان بیش از حد ACE2 افزایش می یابد (۲۰). آنتی بادی های ضد ACE2، اما نه آنتی بادی های ضد ACE، قادر به سد کردن حمله ویروس SARS-CoV هستند (۷)، که همچنین توسط یک مهار کننده خاص ACE-2 به نام N-(2-aminoethyl)-1 aziridine-ethamine مسدود می شود.

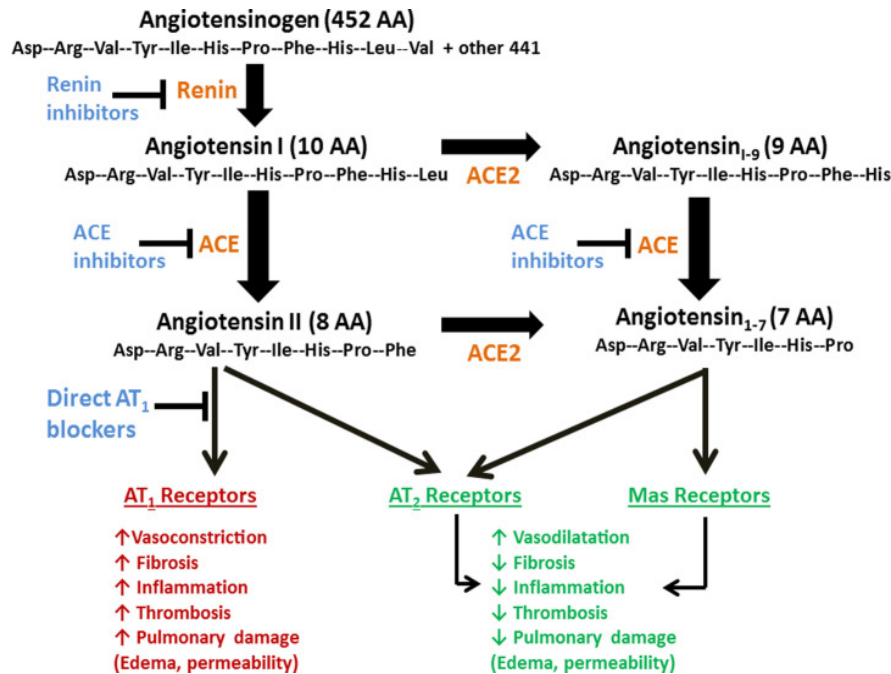
ضایعات ریوی ناشی از عفونت SARS-CoV در مدل موشی فاقد ACE2، نسبت به موش های وحشی، کمتر تهاجمی هستند (۲۲). با این وجود، همزمان، گیرنده های ACE2 عملکرد زیستی سودمندی نیز دارند که آنها را از چندین جنبه به "فرشته" تبدیل می کند. عملکرد محافظتی اساسی ACE2 تجزیه آنژیوتانسین II به آنژیوتانسین ۱-۷ است، گرچه ACE2 قادر به سوخت و ساز سایر پپتیدهای زیستی از جمله bradykinin – (des-Arg9) نیز است (۱۵). تجزیه آنژیوتانسین II به آنژیوتانسین ۱-۷ توسط مهار کننده های انتخابی ACE2 مانند MLN-4760 مسدود می شود (۲۳).

اسید آمینه منفرد را از اوکتاپتید آنژیوتانسین II خارج کرده و آنژیوتانسین ۱-۷ را ایجاد کند. گیرنده ACE2 همچنین آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین ۱-۹ تبدیل می کند، که به نوبه خود توسط ACE و neprilisin به آنژیوتانسین ۱-۷ تبدیل می شود (شکل ۱). کارایی تجزیه کنندگی ACE2 بر روی آنژیوتانسین II ۴۰۰ برابر بیشتر از آنژیوتانسین I است (۶). تشابه ساختاری ACE2 با ACE 40% است، (۴) اگرچه مهارکننده های ACE، به دلیل وجود ساختارهای فضایی متفاوت جایگاه کاتالیتیک، ACE2 را مهار نمی کنند (۴).

ACE2 واسطه ورود سه سویه کروناویروس: SARS-CoV، SARS-CoV-2، و NL63 به سلول است (۷). SARS-CoV-2 در Sars CoV2 در ۷۶٪ تشابه دارند (۸). در نتیجه، تمایل این ویروس ها برای اتصال به ACE2 توجیه می شود. برخی تغییرات ساختاری ACE2 انسانی مشخص شده است که می تواند با میل اتصال پایین تر به پروتئین S ویروس با پیامدهای محافظتی متصل شود (۹). اولین مرحله فرآیند ورود ویروس، اتصال بخش N- ترمینال واحد S1 پروتئین ویروس به ناحیه پاکتی گیرنده ACE2 است. مرحله دوم، که به نظر مهمترین قسمت برای ورود ویروس است، شکست بین واحدهای پروتئینی S1 و S2 است که توسط گیرنده درون غشایی پروتئیناز سرین ۲ (TMPRSS2)، عضو زیرمجموعه هپسین / TMPRSS صورت می گیرد (۹). TMPRSS2 از نظر ساختاری متناسب با گیرنده ACE2 است (۱۰). جدا شدن پروتئین ویروسی توسط TMPRSS2 یک مرحله ضروری است زیرا، پس از جدا شدن S1، در باقیمانده واحد S2 ویروس بازآرایی ساختاری صورت می گیرد که ورود ویروس به سلول، آزادسازی محتویات، همانندسازی و سرایت به سلول های دیگر اتفاق می افتد. اهمیت TMPRSS2 با شواهدی آزمایشگاهی تایید شده است که در آنها ورود SARS-CoV-2 و SARS-CoV-2 به سلول ها تا حدی توسط یک مهار کننده TMPRSS2 به نام mesylate camostat مسدود می شود (۲).

جایگاه گیرنده های ACE2

ژن ACE2 روی کروموزوم X قرار دارد (۱۱). به نظر می رسد بیان آن در آسیایی ها بیشتر از افراد سفید پوست و آفریقایی-آمریکایی ها باشد (۱۲) و گیرنده های آن کوئیتین دار هستند. به طور خاص، گیرنده های ACE2 در قلب (اندوتلیوم عروق کرونر، میوسیت ها، فیبروبلاست ها، چربی های اپیکارد)، عروق (سلول های اندوتلیال عروقی و صاف)، روده (سلول های اپیتلیال روده)، ریه (سلول های اپیتلیال نایی و برونشی، پنوموسیت های نوع ۲، ماکروفاژها)، کلیه (سطح لومن و سلول های اپیتلیال لوله ای)، بیضه و مغز بیان می شوند (۱۳-۱۶). در



شکل ۱- اثرات تنظیمی متضاد آنژیوتانسین ۱-۷ بر آنژیوتانسین II

را از طریق اتصال موثر با گیرنده های Mas متصل به پروتئین های G و گیرنده های نوع ۲ آنژیوتانسین II (گیرنده های AT₂) اعمال می کند. بنابراین، محور ACE2 ← آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas اثر تنظیمی متضادی با محور ACE2 ← آنژیوتانسین II ← AT₁ دارد.

Santos و همکاران یک بررسی عالی از تأثیرات متعدد محور ACE2 ← آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas ارائه کرده اند (۲۸).

محور ACE2 ← آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas و ریه

مطالعات انجام شده در مورد اثرات ریوی آنژیوتانسین ۱-۷ بسیار جالب به نظر می رسد. گیرنده های Mas در سطح سلول های عضله صاف نایژه ها و سطح پوششی راه های هوایی بیان می شوند (۳۰، ۲۹). در مدل های تجربی و بالینی التهاب ریه، آنژیوتانسین ۱-۷ اثرات ضد التهابی خود را با نفوذ کمتر لنفوسیت ها و نوتروفیل ها، کاهش التهاب دور رگی و دور نایژه ها و جلوگیری از ایجاد ورم بافتی اعمال می کند (۳۱، ۳۳-۳۲).

ACE2 در سطح پوششی مژک دار مجاری نایژه ها بیان می شود، جایی که یک اسید آمینه از پلی پپتید des-Arg (۹) و برادی کینین (DABK) برداشته می شود (۶) و بدین ترتیب از اتصال DABK روی گیرنده B1 گیرنده برادی کینین جلوگیری می کند (۳۴). در صورت کاهش عملکرد ACE2 در ریه ناشی از اثر اندوتوکسین ها، DABK آزاد افزایش میابد که به نوبه خود

برای درک ارتباط تجزیه آنژیوتانسین II با ACE2، لازم است اثرات زیستی آنژیوتانسین II مرور شود. آنژیوتانسین II نه تنها به عنوان یک تنگ کننده رگ ها و محرک قوی ترشح آلدوسترون در مدل های تجربی و بالینی مختلف عمل می کند، بلکه عوارض جانبی مهمی مانند بزرگ شدن و اختلال عملکرد عضله قلب، ورم بافت ها، اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش التهاب، فشار خون بالا همراه با چاقی، استرس اکسیداتیو و افزایش انعقاد خون را نیز تحریک می کند (۱۳-۱۶). بحث مفصل در مورد سازوکارهایی که آنژیوتانسین II انجام واکنش های بالا را موجب می شود، از اهداف این بررسی نیست. در همه گیری فعلی عفونت SARS-CoV-2 با التهاب ریوی و سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) مرتبط است؛ جالب اینکه آنژیوتانسین II با فعال کردن ماکروفاژها و سایر سلول های سیستم ایمنی در سیستم ایمنی اکتسابی، افزایش تولید IL-6، TNF α نیز دخالت دارد (۲۶، ۲۷).

قابل ذکر اینکه اثرات زیان آور آنژیوتانسین II که در بالا خلاصه شد تقریباً به طور کامل ناشی از تحریک گیرنده های AT₁ است. این زنجیره از وقایع را می توان به صورت زیر تعریف کرد: محور گیرنده ACE2 ← آنژیوتانسین II ← AT₁

گیرنده ACE2 اثرات منفی آنژیوتانسین II را نه تنها با تجزیه آنژیوتانسین II، که در نتیجه اثر زیان آور آن را از بین برده، یا محدود می کند بلکه آنژیوتانسین ۱-۷ را نیز تولید می کند. آنژیوتانسین ۱-۷ اثرات سودمند و متضادی نسبت آنژیوتانسین II

بیان این گیرنده ها کاهش می یابد (۴۸،۲۲،۱۶): به عبارت دیگر ویروس از طریق گیرنده غشایی، که عملاً از غشاء خارجی برداشته می شود وارد سلول می شود.

در نتیجه با تضعیف شدن محور ACE ← آنژیوتانسین II ← گیرنده Mas، شدن محور ACE ← آنژیوتانسین II ← گیرنده AT1 تقویت می شود.

پیامد های ریوی کاهش ACE2

چون التهاب ریوی و در نتیجه سندرم تنفسی حاد (ARDS) از عوارض بالقوه و کشنده SARS-CoV و SARS-CoV-2 هستند، مطالعه عوارض ریوی و کاهش ACE2 از اهمیت بالایی برخوردار است. مطالعات آزمایشگاهی مختلف آسیب ریه نشان می دهد که کاهش بیان گیرنده ACE2 موجب ایجاد ضایعات مهم التهابی در درخت تنفسی (ضخیم شدن دیواره راه های هوایی، ورم، نفوذ سلولهای التهابی، خونریزی) می شود که به نظر می رسد توسط آنژیوتانسین II اعمال می شود (۴۸،۲۲-۵۰).

استنشاق دود سیگار (۴۹) یا ذرات معلق کمتر از ۵،۲ میکرون (۵۰) منجر به آسیب شدید ریه، آزاد شدن سایتوکین های التهابی مانند IL-6، TNF- α و TGF- β 1، و افزایش بیان ACE می شود که سازگار با فعالیت بیش از حد محور ACE ← آنژیوتانسین II ← گیرنده AT1 است (۵۰). افزایش این واکنش ها در موش های فاقد ACE2 نشان داده شده است (۵۰). به دنبال تنفس اسید در مدل موشی، که آسیب شدید ریه ایجاد می شود، در حیوانات فاقد ACE2 ضایعات التهابی ریه شدیدتر و مرگ و میر بیشتری رخ می دهد (۴۸). در این حیوانات، تزریق ACE2 نوترکیب و همچنین مسدود کننده های گیرنده AT1 میزان ضایعات ریه را کاهش می دهد (۴۸). این یافته ها قویاً پیشنهاد می کند که ACE2 از آسیب ریه ناشی از تنفس اسید محافظت می کند (۴۸).

لازم به ذکر است آسیب ریه توسط پروتئین S ویروس که لیگاند ACE2 است بدون وجود سایر بخش های ویروس، القا می شود (۲۲). این مدل قابلیت این را دارد تا در صورت عدم وجود اثرات مخدوش کننده تهاجم و تکثیر ویروس، اثر کاهش ACE2 را نشان دهد. محققان دریافتند که حتی پروتئین S ویروس باعث کاهش گیرنده های ACE2 همزمان با افزایش آنژیوتانسین II در بافت ریه و تجمع ضایعات شدید التهابی ریوی می شود (۲۲). همچنین در این مدل، گیرنده های مسدود کننده AT1 ضایعات ریوی ناشی از پروتئین S ویروس را کاهش می دهند (۲۲).

نکته کلیدی این است که ACE2 به طور عمده در سلول های ریوی نوع II، سلولهای استوانه ای کوچک (۵٪ کل سلول های ریوی) بیان می شوند (۵۱) این سلول ها مسئول تولید

گیرنده های B1 را فعال می کند و موجب آزاد سازی سایتوکین های التهابی و التهاب و آسیب شدید می شود (۳۴).

محور ←

ACE2 آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas و لخته شدگی

محور ACE2 ← آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas اثرات ضد لخته شدگی دارد (۳۵-۳۸). گیرنده های Mas در پلاکت ها بیان می شوند (۳۹). تحریک گیرنده های Mas توسط آنژیوتانسین ۱-۷ موجب افزایش پروستاگلین و انتشار NO می شود (۳۶،۳۵). حیوانات فاقد ژن گیرنده Mas، زمان خونریزی کمتری دارند و اندازه لخته های افزایش یافته هستند (۳۶). در این حیوانات، تجویز آنژیوتانسین ۱-۷ موجب افزایش قابل توجه اثر ضد لخته شدگی می شود که به طور مستقیم با سطح پلاسمایی آنژیوتانسین ۱-۷ ارتباط دارد (۳۹) و توسط A-779، یک ضد گیرنده Mas مهار می شود (۳۵). بنابراین، آنژیوتانسین ۱-۷ نقش مهمی در جلوگیری از اثرات پیش لخته شدن و پیش التهابی بر آنژیوتانسین II دارد (۴۱،۴۰).

محور ACE2 ←

آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas و دستگاه درون ریز

محور ACE2 ← آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas به خوبی در لوزالمعده بیان می شود جایی که موجب بهبود ترشح انسولین می شود این کار احتمالاً با بهبود جریان خون و ممانعت از ورم بافتی در نتیجه افزایش انتشار NO است (۴۲،۲۸). گیرنده های ACE2 در بافت چربی نیز بیان می شوند (۴۳،۴۴) کاهش ACE2 در بافت چربی حیوانات چاق مشاهده شده است (۴۴). در حیوانات آزمایشگاهی، رژیم های سرشار از چربی باعث کاهش فعالیت ACE2 و آنژیوتانسین ۱-۷، و افزایش سطح آنژیوتانسین II و فشار خون در حیوانات نر، نه در حیوانات ماده می شود اما، این واکنش ها توسط مسدود کننده های AT1 با لوزارتان مهار می شود (۴۵). پس از برداشتن تخمدان، حیوانات ماده واکنش مشابهی با حیوانات نر نشان دادند. (۴۵) این داده ها نشان می دهد که نقص در ACE2 ممکن است به نفع فشار خون ناشی از چاقی باشد (۴۵). ACE2 همچنین در سلول های چربی قلب بیان می شود (۴۶) و بیماران چاق مبتلا به نارسایی قلبی مقدار بیشتری از بافت چربی برون شامه ای دارند (۴۶) به همین دلیل پیشنهاد می شود که نقص ACE2 می تواند نارسایی قلبی ایجاد کند (۴۷). این پدیده به التهاب بافت چربی از طریق فعال شدن موضعی ماکروفاژها، که دارای گیرنده های AT1 در غشای سلولی خود هستند، نسبت داده می شود. (۲۶).

بعد از اتصال SARS-Cov در ACE2 چه روی می دهد؟

SARS-Cov و SARS-CoV2 به گیرنده های ACE2 متصل می شوند، و سپس با الحاق غشا و ورود ویروس به داخل سلول

به فشار خون، دیابت و بیماری های قلبی - عروقی به ترتیب ۴۹٪، ۱۷٪ و ۲۱٪ بودند (۵۴). بیماران مبتلا به فشار خون بالا از افراد فاقد فشار خون بالا مسن تر بودند (۶۶ در مقابل ۶۲ سال، $P = 0/005$). مقایسه بیماران متوفی در بخش مراقبت های ویژه با بهبود یافتگان، نشان داد که درگذشتگان مسن تر بوده اند و شیوع فشار خون بالا در آنها بیشتر بوده است (۶۳٪ در مقابل ۴۰٪، $P < 0/001$) (۵۴).

نقص در ACE2: نقش اصلی در عفونت SARS-CoV-2؟

جالب اینکه شرایط متعددی مرتبط با عفونت ویروسی و شدت بیماری در درجات متغیری از نقص ACE2 مشترک هستند. به عنوان مثال، بیان ACE2 در ریه ها به طور قابل توجهی با افزایش سن کاهش می یابد (۶۰) و در مردان بیشتر از زنان کاهش می یابد (۶۰). احتمالاً به دلیل اثر گلیکوزیلامینون، دیابت با کاهش بیان ACE2 همراه است (۶۱-۶۳). چندین مطالعه تجربی و بالینی نشان می دهد که کمبود ACE2 حاصل از حذف یا مهار آن ممکن است یک عامل ایجاد فشار خون باشد (۱۴، ۶۴). درمان با محلول نوترکیب ACE2 باعث کاهش فشار خون ناشی از آنژیوتانسین II، افزایش آنژیوتانسین ۱-۷ و کاهش آنژیوتانسین II می شود (۶۵). نقص در ACE2 با تشدید فشار خون و افزایش عضله قلب ناشی از آنژیوتانسین II (۶۶)، ناهنجاری بطن چپ پس از سکته قلبی مرتبط است (۶۷). علاوه بر این، نقص ACE2 استعداد ابتلا به نارسایی قلبی را افزایش می دهد (۱۴). از بین رفتن هتروزیگوتی (loss of heterozygote) ACE2 برای افزایش حساسیت به بیماری های قلبی کافی به نظر می رسد (۶۸).

با توجه به شرایط فوق، این طور گمان می رود که نقص در ACE2 می تواند نقش مهمی در بیماری زایی SARS-CoV-2 داشته باشد (شکل ۲). کاهش ACE2 که توسط حمله ویروس القا می شود می تواند به ویژه در افرادی کمبود بیان پایه ACE2 دارند، به عنوان مثال، افراد مسن، بیماران مبتلا به دیابت، فشار خون بالا و افراد با سابقه بیماری های قلبی بسیار مخرب باشد.

احتمال اینکه نقص خفیف یا متوسط ACE2 از حمله ویروسی محافظت کند به دلیل تمایل ذاتی بالای گیرنده های SARS-CoV-2 به ACE2 بعید به نظر می رسد (۲، ۳). در مقابل، در نقص ACE2، کاهش ACE2 که به وسیله ویروس القا می شود، می تواند عدم تعادل بین محور ACE ← آنژیوتانسین II ← گیرنده AT1 (نامطلوب) و محور ACE2 ← آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas (محافظت کننده)، را شدت بخشد. در سطح ریه، چنین اختلال تنظیمی فرآیندهای التهابی و فعالیت های بیش از حد انعقادی که وابسته به فعالیت موضعی بیش از اندازه آنژیوتانسین II، و در تضاد با فعالیت آنژیوتانسین ۱-۷ را تسهیل می کند.

سورفکتانت راه های هوایی هستند و همزمان به عنوان سلول های بنیادی پیش ساز سلول های ریوی نوع I (۹۵٪ کل سلول های ریوی) که وظیفه تبادل گاز را دارند، عمل می کنند (۵۲). بنابراین، آسیب سلول های ریوی نوع II به دلیل اتصال کرونا ویروس به گیرنده های ACE2 حداقل به سه دلیل ویرانگر است: (۱) فعالیت بیش از حد محور موضعی بی رقیب ACE2 ← آنژیوتانسین II ← گیرنده AT1؛ (۲) کاهش تولید سورفکتانت راه های هوایی توسط سلول های نوع II آسیب دیده که منجر به کاهش کشش ریه می شود؛ (۳) کاهش ترمیم سلول های نوع I که منجر به اختلال در تبادل گاز و افزایش بافتی می شود (۵۳).

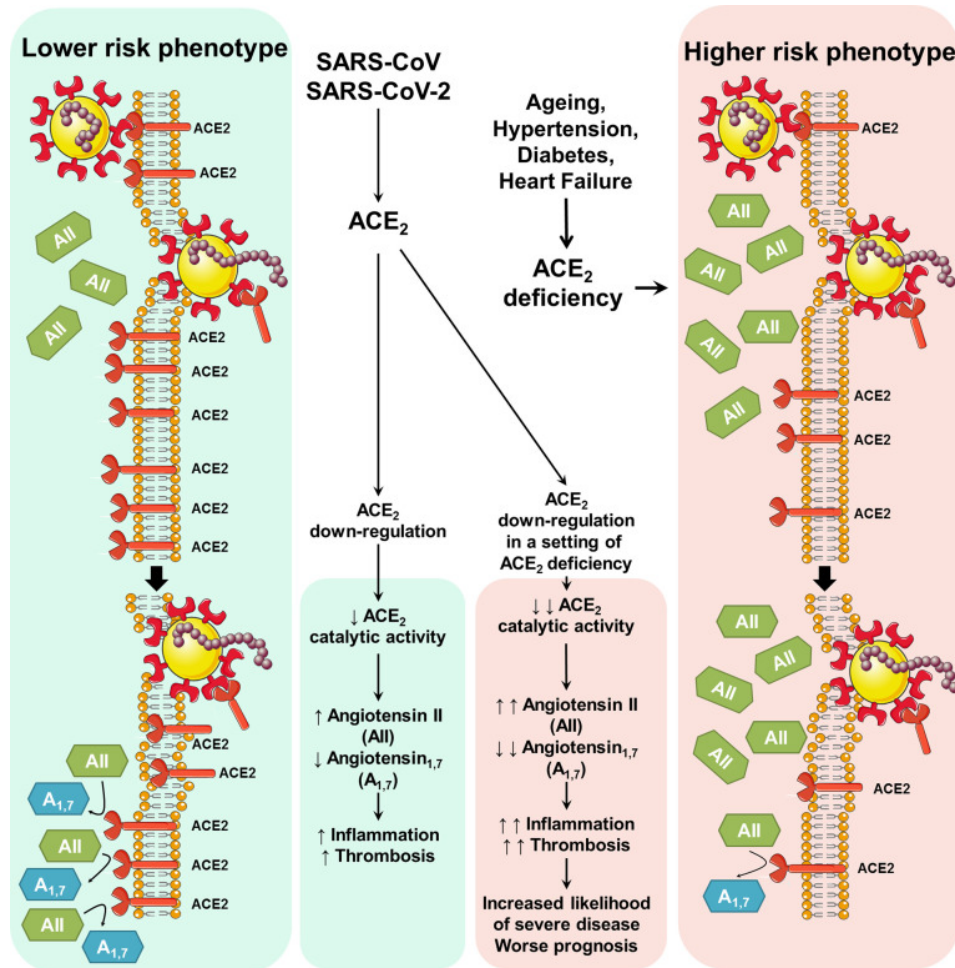
مشخصات

بالینی بیماران آلوده به SARS-CoV و SARS-CoV-2

مطالعات چین و ایتالیا نشان می دهد که فشار خون بالا، دیابت و سابقه ابتلا به بیماری قلبی - عروقی شایع ترین بیماری های زمینه ای در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 هستند (۵۴-۵۶). سن و جنس مذکر دو عامل دیگر مرتبط با عفونت SARS-CoV-2 هستند (۵۴-۵۶)، مشابه آنچه که چند سال پیش با عفونت SARS-CoV پدیدار شد. (۵۸، ۵۷).

مطالعه ای انجام شده بر روی ۲۰۱ بیمار مبتلا به SARS-CoV-2 نشان داد که بیشتر بیماران (۶۳٪) مرد بودند، میانگین سنی ۵۱ سال و بیشترین فراوانی بیماری زمینه ای در آن ها نیز بترتیب فشار خون بالا (۱۹٪)، دیابت (۱۰٪) و تاریخیچه بیماری های قلبی - عروقی (۴٪) بوده است. نکته قابل توجه این بود که، بیمارانی که دچار سندروم حاد تنفسی شده بودند مسن تر بودند و شیوع فشار خون بالا (۲۷٪) در مقابل (۱۳٪)، دیابت (۱۹٪) در مقابل (۵٪) در آن ها در مقایسه با کسانی که دچار سندروم حاد تنفسی نشدند، بالاتر بود (۵۵). در یک تجزیه و تحلیل چند متغیره، عوامل مرتبط با پیشرفت بیماری از سندرم حاد تنفسی تا مرگ شامل سن بالاتر، افزایش نوتروفیل ها و انعقاد خون بیش از حد بوده است (۵۵). مولفه های انعقادی غیر طبیعی، احتمال لخته شدگی را افزایش می دهند که با پیش آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 همراه است. (۵۹). متآنالیز حاصل از ۸ مطالعه انجام شده در چین بر روی ۴۶۲۴۸ بیمار مبتلا به SARS-CoV2 تأیید کرد که فشار خون بالا، دیابت و سابقه بیماری قلبی - عروقی شایع ترین عوارض در این بیماران هستند (۵۶) و همچنین، فشار خون بالا و سابقه بیماری های قلبی - عروقی در مبتلایان شدید بیماری به شکل معناداری شیوع بیشتری داشته است (۵۶).

در یک مطالعه جدید در ایتالیا از ۱۵۹۱ بیمار مبتلا، میانگین سنی بیماران ۶۳ سال، شیوع در مردان ۸۲٪ و شیوع در بیماران مبتلا



شکل ۲- تاثیر بالقوه کاهش بیان ACE2 توسط ورود ویروس در صورت وجود نقص ACE2

(۷۲-۷۵) که این امر به طور جدی مورد بحث است (۷۶-۸۴). چندین انجمن علمی و متخصصان مختلف در این زمینه اظهار داشتند که قطع این داروها شواهد قابل توجهی ندارد و می‌تواند خطرناک باشد (۷۶، ۷۷، ۸۱، ۸۲). از سوی دیگر، داده‌های تجربی متعددی که در بالا مورد بحث قرار گرفت، سودمندی بالقوه ARB ها را به ویژه برای محدود کردن التهاب ریه در هنگام حمله ویروسی نشان می‌دهند (۸۰، ۸۳). امید است که نتایج ذکر شده در کارآزمایی بالینی NCT04312009 و NCT04311177 پاسخی به این سؤال باشد.

نتیجه‌گیری

ما پیشنهاد می‌کنیم که ممکن است کاهش بیان ACE2 ناشی از ورود SARS-CoV-2، SARS-CoV، و NL63 به سلول به ویژه در افراد مبتلا به نقص ACE2 مضر باشد. درجاتی از کمبود ACE2 با شرایط گوناگونی از جمله سن، فشار خون بالا، دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط است که این افراد با احتمال

این زنجیره از وقایع نمی‌تواند نقش همزمان دیگر سازوکارها از جمله نقص در پاسخ ایمنی و تهاجم اولیه ویروسی یا استعداد ژنتیکی التهاب و لخته‌شدگی را انکار کند (۶۹، ۷۰).

در این زمینه، استفاده از محلول نوترکیب ACE2 (۱۲) یا آنژیوتانسین ۱-۷ (۷۱) می‌تواند رویکردهای درمانی امیدوارکننده‌ای باشد، که نیاز به ارزیابی فوری در کارآزمایی‌های بالینی دارد. دو کارآزمایی بالینی در استفاده از لوزارتان به عنوان درمان اضافی برای عفونت SARS-CoV-2 در بیماران بستری شده (NCT04312009) یا بیماران سرپایی (NCT04311177) انجام شده است که بر اساس پیش‌زمینه تأثیر منفی فعالیت بیش از حد محور ACE ← آنژیوتانسین II ← گیرنده AT1 در این بیماران است.

مهارکننده‌های ACE و مسدودکننده‌های گیرنده‌های آنژیوتانسین II (ARB) ممکن است به طور موقت قطع شوند، زیرا به نظر می‌رسد این داروها بیان گیرنده‌های ACE2 را افزایش می‌دهند

آنژیوتانسین ۱-۷ و مسدود کننده های گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین II است که در حال حاضر تحت بررسی هستند.

این مقاله ترجمه ای است از:

The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Paolo Verdecchia, Claudio Cavallini, Antonio Spanevello, Fabio Angeli. *European Journal of Internal Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>

بیشتری در خطر ابتلا قرار دارند و در صورت ابتلا عوارض شدیدتری را نشان می دهند. در صورت تشدید نقص ACE2 توسط تهاجم ویروس، اختلال در تنظیم بین محور ACE ← آنژیوتانسین II ← گیرنده AT1 (نامطلوب) و محور ACE2 ← آنژیوتانسین ۱-۷ ← گیرنده Mas (محافظت کننده) اتفاق می افتد که منجر به پیشرفت التهاب و فرآیندهای ایجاد لخته خواهد شد. این ملاحظات پشتوانه بررسی نقش رویکردهای درمانی است که با فعالیت گیرنده ACE2 مرتبط هستند. این موارد شامل استفاده از ACE2 نوترکیب قابل حل شدن،

منابع

- Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology* 2003;8(Suppl):S9-14.
- Homann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captoprilinsensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238-43.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-9.
- Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, Godbout K, Parsons T, Baronas E, Hsieh F, Acton S, Patane M, Nichols A, Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-43.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-4.
- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63:457-60.
- Hussain M, Jabeen N, Raza F, Shabbir S, Baig AA, Amanullah A, Aziz B. Structural Variations in Human ACE2 may Influence its Binding with SARS-CoV-2 Spike Protein. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25832>.
- Glowacka I, Bertram S, Muller MA, Allen P, Soilleux E, Pfeifferle S, Steinhilber T, Tsegay TS, He Y, Gnirss K, Niemeyer D, Schneider H, Drosten C, Pohlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011;85:4122-34.
- Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Koziarzdzki I, Scanga SE, Oliveira-dosSantos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y, Scholey J, Ferrario CM, Manoukian AS, Chappell MC, Backx PH, Yagil Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822-8.
- Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)* 2020;134:543-5.
- Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J* 2013;77:301-8.
- Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res* 2016;118:1313-26.
- Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:291-4.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-02005985-9>.
- Xu J, Sriramula S, Xia H, Moreno-Walton L, Culicchia F, Domenig O, Poglitsch M, Lazartigues E. Clinical Relevance and Role of Neuronal AT1 Receptors in ADAM17-Mediated ACE2 Shedding in Neurogenic Hypertension. *Circ Res* 2017;121:43-55.
- Bitker L, Burrell LM. Classic and Nonclassic Renin-Angiotensin Systems in the Critically Ill. *Crit Care Clin* 2019;35:213-27.
- Wysocki J, Goodling A, Burgaya M, Whitlock K, Ruzinski J, Battle D, Afkarian M. Urine RAS components in mice and people with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313:F487-94.
- Yang XH, Deng W, Tong Z, Liu YX, Zhang LF, Zhu H, Gao H, Huang L, Liu YL, Ma CM, Xu YF, Ding MX, Deng HK, Qin C. Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection. *Comp Med* 2007;57:450-9.
- Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernandez Prada JA, Xiao X, Dimitrov DS, Raizada MK, Ostrov DA. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor. *Hypertension* 2004;44:903-6.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9.
- Trask AJ, Averill DB, Ganten D, Chappell MC, Ferrario CM. Primary role of angiotensin-converting enzyme-2 in cardiac production of angiotensin-(1-7) in transgenic Ren-2 hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H3019-24.
- Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, Cao DY, Bernstein EA, Shen XZ. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:325-36.
- Recinos 3rd A, LeJeune WS, Sun H, Lee CY, Tieu BC, Lu M, Hou T, Boldogh I, Tilton RG, Brasier AR. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis* 2007;194:125-33.
- Yamamoto S, Yancey PG, Zuo Y, Ma LJ, Kaseda R, Fogo AB, Ichikawa I, Linton MF, Fazio S, Kon V. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2856-64.
- Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res* 2002;69:94-103.
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santos MJ. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98:505-53.
- Magalhaes GS, Rodrigues-Machado MG, Motta-Santos D, Silva AR, Calviari MV, Prata LO, Abreu SC, Rocco PR, Barcelos LS, Santos RA, Campagnole-Santos MJ. Angiotensin-(1-7) attenuates airway remodelling and hyperresponsiveness in a model of chronic allergic lung inflammation. *Br J Pharmacol* 2015;172:2330-42.
- El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, Abdou HT, Akhtar S, Benter IF. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF-kappaB-dependent pathways. *Br J Pharmacol* 2012;166:1964-76.

- 31- Chen Q, Yang Y, Huang Y, Pan C, Liu L, Qiu H. Angiotensin-(1-7) attenuates lung fibrosis by way of Mas receptor in acute lung injury. *J Surg Res* 2013;185:740-7.
- 32- Li Y, Cao Y, Zeng Z, Liang M, Xue Y, Xi C, Zhou M, Jiang W. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis prevents lipopolysaccharide-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells by inhibiting JNK/NF-kappaB pathways. *Sci Rep* 2015;5:8209.
- 33- Meng Y, Yu CH, Li W, Li T, Luo W, Huang S, Wu PS, Cai SX, Li X. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis protects against lung fibrosis by inhibiting the MAPK/NF-kappaB pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:723-36.
- 34- Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, McCray Jr. PB, Chappell M, Hackam DJ, Jia H. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg(9) bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314:L17-31.
- 35- Fang C, Stavrou E, Schmaier AA, Grobe N, Morris M, Chen A, Nieman MT, Adams GN, LaRusch G, Zhou Y, Bilodeau ML, Mahdi F, Warnock M, Schmaier AH. Angiotensin 1-7 and Mas decrease thrombosis in Bdkrb2^{-/-} mice by increasing NO and prostacyclin to reduce platelet spreading and glycoprotein VI activation. *Blood* 2013;121:3023-32.
- 36- Fraga-Silva RA, Pinheiro SV, Goncalves AC, Alenina N, Bader M, Santos RA. The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) involves mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med* 2008;14:28-35.
- 37- Kucharewicz I, Pawlak R, Matys T, Pawlak D, Buczek W. Antithrombotic effect of captopril and losartan is mediated by angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2002;40:774-9.
- 38- Pai WY, Lo WY, Hsu T, Peng CT, Wang HJ. Angiotensin-(1-7) Inhibits Thrombin-Induced Endothelial Phenotypic Changes and Reactive Oxygen Species Production via NADPH Oxidase 5 Downregulation. *Front Physiol* 2017;8:994.
- 39- Fraga-Silva RA, Costa-Fraga FP, De Sousa FB, Alenina N, Bader M, Simister RD, Santos RA. An orally active formulation of angiotensin-(1-7) produces an antithrombotic effect. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:837-41.
- 40- Liang B, Wang X, Zhang N, Yang H, Bai R, Liu M, Bian Y, Xiao C, Yang Z. Angiotensin-(1-7) Attenuates Angiotensin II-Induced ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 Expression via the MAS Receptor Through Suppression of P38 and NF-kappaB Pathways in HUVECs. *Cell Physiol Biochem* 2015;35:2472-82.
- 41- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C82-97.
- 42- Yuan L, Li Y, Li G, Song Y, Gong X. Ang(1-7) treatment attenuates beta-cell dysfunction by improving pancreatic microcirculation in a rat model of Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2013;36:931-7.
- 43- Gembardt F, Sterner-Kock A, Imboden H, Spalteholz M, Reibitz F, Schultheiss HP, Siems WE, Walther T. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides* 2005;26:1270-7.
- 44- Gupte M, Boustany-Kari CM, Bharadwaj K, Police S, Thatcher S, Gong MC, English VL, Cassis LA. ACE2 is expressed in mouse adipocytes and regulated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295:R781-8.
- 45- Gupte M, Thatcher SE, Boustany-Kari CM, Shoemaker R, Yiannikouris F, Zhang X, Karounos M, Cassis LA. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1392-9.
- 46- Patel VB, Basu R, Oudit GY. ACE2/Ang 1-7 axis: A critical regulator of epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in obesity. *Adipocyte* 2016;5:306-11.
- 47- Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasad T, Parajuli N, Penninger JM, Grant MB, Lopaschuk GD, Oudit GY. ACE2 Deficiency Worsens Epicardial Adipose Tissue Inflammation and Cardiac Dysfunction in Response to Diet-Induced Obesity. *Diabetes* 2016;65:85-95.
- 48- Imai Y, Kubo K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6.
- 49- Hung YH, Hsieh WY, Hsieh JS, Liu FC, Tsai CH, Lu LC, Huang CY, Wu CL, Lin CS. Alternative Roles of STAT3 and MAPK Signaling Pathways in the MMPs Activation and Progression of Lung Injury Induced by Cigarette Smoke Exposure in ACE2 Knockout Mice. *Int J Biol Sci* 2016;12:454-65.
- 50- Lin CI, Tsai CH, Sun YL, Hsieh WY, Lin YC, Chen CY, Lin CS. Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice. *Int J Biol Sci* 2018;14:253-65.
- 51- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, 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.
- 52- Barkasuskas CE, Cronce MJ, Rackley CR, Bowie EJ, Keene DR, Stripp B R, Randell SH, Noble PW, Hogan BL. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J Clin Invest* 2013;123:3025-36.
- 53- Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102536>.
- 54- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A, Network CLI. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- 55- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- 56- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- 57- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Eptimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801-9.
- 58- Chan JW, Ng CK, Chan YH, Mok TY, Lee S, Chu SY, Law WL, Lee MP, Li PC. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003;58:686-9.
- 59- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
- 60- Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006;78:2166-71.
- 61- Pal R, Bhansali A. COVID-19, Diabetes Mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>.
- 62- Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin-Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept* 2012;2012:256294.
- 63- Yamagata R, Nemoto W, Nakagawasa O, Takahashi K, Tan-No K. Downregulation of spinal angiotensin converting enzyme 2 is involved in neuropathic pain associated with type 2 diabetes mellitus in mice. *Biochem Pharmacol* 2020;174:113825.
- 64- Patel SK, Velkoska E, Freeman M, Wai B, Lancefield TF, Burrell LM. From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front Physiol* 2014;5:227.
- 65- Wysocki J, Ye M, Rodriguez E, Gonzalez-Pacheco FR, Barrios C, Évora K, Schuster M, Loibner H, Brosnihan KB, Ferrario CM, Penninger JM, Battle D. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2010;55:90-8.
- 66- Zhong J, Basu R, Guo D, Chow FL, Byrns S, Schuster M, Loibner H, Wang XH, Penninger JM, Kassiri Z, Oudit GY. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation* 2010;122:717-28. 718 p following 728.
- 67- Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, Scholey JW, Penninger JM, Oudit GY. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2009;2:446-55.
- 68- Wang W, Patel VB, Parajuli N, Fan D, Basu R, Wang Z, Ramprasad T, Kassiri Z, Penninger JM, Oudit GY. Heterozygote

- loss of ACE2 is sufficient to increase the susceptibility to heart disease. *J Mol Med (Berl)* 2014;92:847–58.
- 69- Mehta P, MaAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395:1–2.
- 70- Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>.
- 71- Peiro C, Moncada S. Substituting Angiotensin-(1-7) to Prevent Lung Damage in SARSCoV2 Infection? *Circulation* 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047297>.
- 72- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605–10.
- 73- Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. MAP kinase/phosphatase pathway mediates the regulation of ACE2 by angiotensin peptides. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295:C1169–74.
- 74- Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970–6.
- 75- Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Chappell MC, Ferrario CM. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2166–72.
- 76- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>.
- 77- Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 2020. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082;HYPERTENSIONAHA12015082.
- 78- Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J. Hypertens.* 2020;38:1–2.
- 79- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8):1.
- 80- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>.
- 81- Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
- 82- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>.
- 83- Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and coronavirus. *J Hypertens* 2020;38. (in press).
- 84- Verdecchia P, Reboldi G, Cavallini C, Mazzotta G, Angeli F. ACE-inibitori, sartani e sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2. *G Ital Cardiol (Rome)* 2020;21:1–7.

The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection

Translated by Heydarloo H. and Alizadeh Z.

Immunology Asthma and Allergy Research Insititue, Tehran University of Medical Science, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) receptors mediate the entry into the cell of three strains of coronavirus: SARS-CoV, NL63 and SARS-CoV-2. ACE2 receptors are ubiquitous and widely expressed in the heart, vessels, gut, lung (particularly in type2 pneumocytes and macrophages), kidney, testis and brain. ACE2 is mostly bound to cell membranes and only scarcely present in the circulation in a soluble form. An important salutary function of membrane-bound and soluble ACE2 is the degradation of angiotensin II to angiotensin1-7. Consequently, ACE2 receptors limit several detrimental effects resulting from binding of angiotensin II to AT1 receptors, which include vasoconstriction, enhanced inflammation and thrombosis. The increased generation of angiotensin1-7 also triggers counter-regulatory protective effects through binding to G-protein coupled Mas receptors. Unfortunately, the entry of SARS-CoV2 into the cells through membrane fusion markedly down-regulates ACE2 receptors, with loss of the catalytic effect of these receptors at the external site of the membrane. Increased pulmonary inflammation and coagulation have been reported as unwanted effects of enhanced and unopposed angiotensin II effects via the ACE→Angiotensin II→AT1 receptor axis. Clinical reports of patients infected with SARS-CoV-2 show that several features associated with infection and severity of the disease (i.e., older age, hypertension, diabetes, cardiovascular disease) share a variable degree of ACE2 deficiency. We suggest that ACE2 down-regulation induced by viral invasion may be especially detrimental in people with baseline ACE2 deficiency associated with the above conditions. The additional ACE2 deficiency after viral invasion might amplify the dysregulation between the 'adverse' ACE→Angiotensin II→AT1 receptor axis and the 'protective' ACE2→Angiotensin1-7→Mas receptor axis. In the lungs, such dysregulation would favor the progression of inflammatory and thrombotic processes triggered by local angiotensin II hyperactivity unopposed by angiotensin1-7. In this setting, recombinant ACE2, angiotensin1-7 and angiotensin II type 1 receptor blockers could be promising therapeutic approaches in patients with SARS-CoV-2 infection. *Abbreviations:* ADAM17, disintegrin and metalloproteinase 17; ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; COVID-19, 2019 novel coronavirus disease; DABK, des-Arg9 bradykinin; IL, interleukin; NL63, human coronavirus NL63; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SARS, severe acute respiratory syndrome; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome novel coronavirus; TMPRSS2, transmembrane protease serine 2