



نقش آنزیم مبدل آنژیوتانسین تیپ دو (ACE2) در بیماری کووید - ۱۹

دکتر محمدرضا رئوفی، دکتر جواد میرنجفی زاده، دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

■ مقدمه

که علت این پنومونی، ویروسی است که ژنوم آن با SARS-Coronavirus (SARS-CoV) مشابهت دارد و این جا بود که نام SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) به این ویروس داده شد و به این بیماری coronavirus disease 2019 (COVID-19) اطلاق گردید (۳). از این رو، اطلاعات حاصل از روند پاتوفیزیولوژیک SARS برای شناخت هرچه

دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین، مواردی از پنومونی با قدرت انتقال بسیار زیاد و بیماری زایی شدید گزارش شد که علت آن ناشناخته بود (۱). بروز علایمی مانند یک آنفلوآنزای خفیف، تا آسیب شدید ریه^۱ و چندین عضو دیگر که حتی منجر به مرگ می شود، نشان از وجود شباهت بین آن و بیماری SARS داشت (۲). در ژانویه ۲۰۲۰ محققان دریافتند

سریع تر و بهتر این بیماری مورد استفاده قرار گرفت.

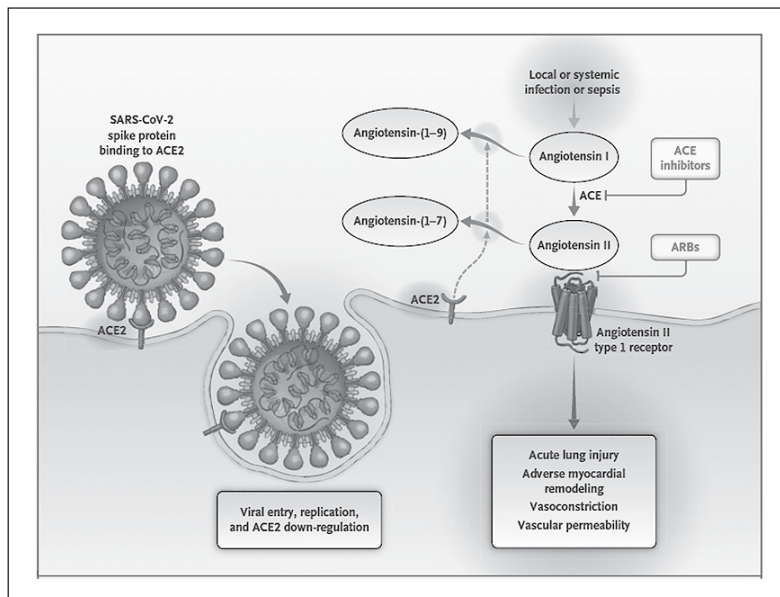
■ مکانیسم ورود SARS-CoV-2 به سلول

یکی از مکانیسم‌های شناخته شده SARS-CoV برای ورود به سلول، از طریق اتصال یک پروتئین منحصر به فرد در سطح غشا خود، به گیرنده‌ای است که در سطح سلول میزبان قرار دارد. این پروتئین منحصر به فرد، پروتئینی است به نام اسپایک (Spike)، که در سطح غشا SARS-CoV وجود داشته و با متصل شدن به آنزیمی به نام ACE2² از این آنزیم به عنوان یک گیرنده استفاده کرده و وارد سلول می‌گردد (۴). بر همین اساس، در نتیجه تحقیقاتی که پس از شیوع اولیه COVID-19 انجام گرفت مشخص شد که SARS-CoV-2 نیز

مکانیسم ورود به سلول مشابهی داشته و از طریق همین گیرنده ACE2 وارد سلول‌ها می‌گردد. بنابراین، تحقیقات در حال انجام در زمینه این بیماری، تمرکز ویژه‌ای روی این مکانیسم دارند (شکل ۱).

■ عملکرد آنزیم ACE2

از نظر فیزیولوژیکی ACE2 یک آنزیم کلیدی در سیستم رنین - آنژیوتانسین^۳ است. سیستمی که یکی از قدرتمندترین عوامل کنترل کننده فشارشریانی، توازن سدیم و حجم مایعات بدن است. اثرات یاد شده عمدتاً در نتیجه عملکرد آنژیوتانسین II بوده که به واسطه گیرنده‌های ATR1 انجام می‌گیرد. در این سیستم آنژیوتانسین II توسط



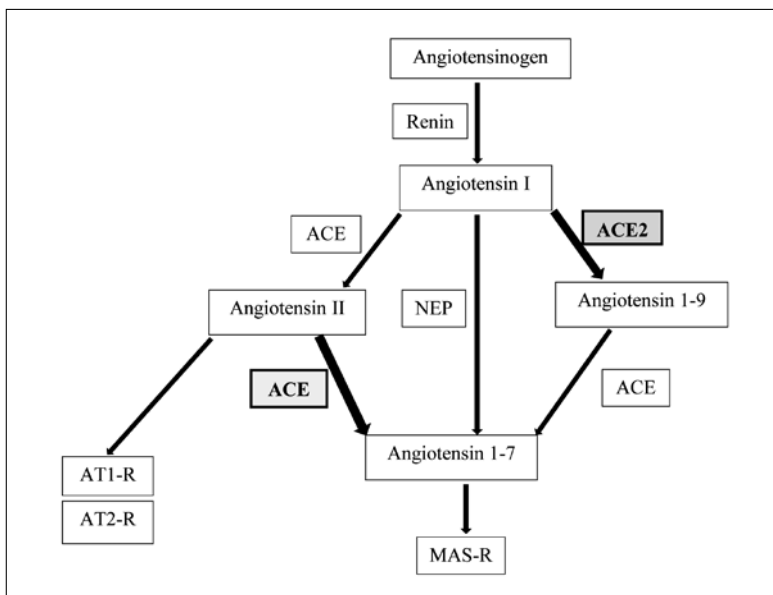
شکل ۱ - مکانیسم ورود به سلول SARS-CoV-2 و از طریق گیرنده ACE2 (۱۱)

استخوان، طحال، کبد، کلیه، مغز، انتروسیتهای روده باریک و ریه بیان می‌شود(۶,۷). تحقیقات انجام شده در SARS نشان دادند که هر چه میزان بیان ACE2 در سلول بیشتر باشد احتمال آلوده شدن سلول‌ها بیشتر بوده و به‌دنبال آن، شدت بیماری افزایش پیدا می‌کند. در مطالعه انجام شده روی موش‌های آزمایشگاهی فاقد ژن ACE2⁷، شدت بیماری SARS نسبت به گروه کنترل کمتر بوده است. از طرف دیگر، ورود این ویروس به سلول باعث می‌شود تا میزان بیان ACE2 در سلول‌های آلوده کاهش پیدا کند، که در نتیجه آن اثرات مفید ACE2 کاهش پیدا کرده و این خود موجب تشدید علایم خصوصاً آسیب‌های شدید ریه می‌گردد. با توجه به این نتایج، برخی محققان معتقد هستند که مهار این آنزیم نیز می‌تواند

از آنژیوتانسین I ساخته می‌شود. اما علاوه بر ACE، ACE2 نیز در این سیستم همواره آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین ۹-۱ و هم‌چنین آنژیوتانسین II را به آنژیوتانسین ۷-۱ تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین‌های یاد شده خصوصاً آنژیوتانسین ۷-۱ با تولید NO⁴ و پروستاگلاندین‌های وازودیلاتور مانند PGE2⁵ و PGI2⁶، عملکردی مخالف با آنژیوتانسین II ایجاد می‌کنند و نقش کلیدی در تعدیل عملکرد آن دارند (شکل ۲) (۵).

■ پراکندگی و تراکم ACE2 در بدن

ACE2 در سلول‌های بسیاری از بافت‌های بدن از قبیل سلول‌های اپیتلیال دهان، بینی، حلق، ریه، معده، پوست و هم‌چنین در گره‌های لنفاوی، تیموس، مغز



شکل ۲ - نقش آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) و آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین تیب دو (ACE2) در سیستم رنین-آنژیوتانسین (۱۳)

ACE-Is همزمان با کاهش آنژیوتانسین II، محصول نهایی ضدالتهابی آن یعنی آنژیوتانسین ۷-۱ را کاهش می‌دهد (۹، ۱۱).

■ COVID-19 و سیستم تنفسی

در حالی که ACE، در کل شبکه مویرگی آلوئولی ریه انسان قابل تشخیص است، ACE2 در سلول‌های برونشیول‌های انتهایی و پنوموسیت‌های نوع ۲ اپیتلیوم آلوئولی ساخته می‌شود. سلول‌های برونشیول‌های انتهایی که به Club cell معروف هستند ماده‌ای مشابه سورفاکتانت و هم‌چنین پروتئین‌های محافظت‌کننده در برابر التهاب راه‌های هوایی و استرس اکسیداتیو ترشح می‌کنند. پنوموسیت‌های نوع ۲ نیز به‌عنوان مدافعان آلوئولی شناخته می‌شوند که در تولید، ترشح و هم‌چنین بازجذب سورفاکتانت در آلوئول‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. بنابراین، به‌دنبال آلوده شدن این سلول‌ها با SARS-CoV-2 که موجب کاهش ACE2 و یا حتی از بین رفتن این سلول‌ها می‌شود، شدت COVID-19 و به‌خصوص آسیب‌های ریوی ناشی از آن افزایش خواهند یافت (۱۲).

■ SARS-CoV-2 و کلیه

سلول‌های کلیوی نیز ACE2 را بیان می‌کنند. ACE2 در کلیه با تبدیل آنژیوتانسین II به آنژیوتانسین ۷-۱ باعث کاهش انقباض عروق، احتباس آب، بازجذب سدیم شده و هم‌چنین اثرات محافظتی چون کاهش استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند. بیان این آنزیم در بخش‌هایی از جمله گلومرول و توبول پروگزیمال آن چنان بالا است

مسیر ورودی SARS-CoV-2 به سلول را مسدود کرده و در نتیجه احتمال ابتلا به COVID-19 کاهش داده و از شدت آن نیز بکاهد (۸). این در حالی است که به اعتقاد برخی دیگر از محققان مهار ACE2 موجب از دست رفتن بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک آن شده که در نتیجه این امر شدت بیماری COVID-19 افزایش خواهد یافت. این گروه از محققان معتقد هستند مهار گیرنده‌های آنژیوتانسین II در درمان بیماران COVID-19 نتایج بهتری را به‌دنبال خواهد داشت است (۹). با این وجود نتایج اولیه تحقیقاتی که در حال انجام می‌باشند نشانگر این مسأله هستند که نوعی از ACE2 نوترکیب و محلول که بخش قابل اتصال به ویروس در آن قرار داده شده، (human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2)) ممکن است قادر به رقابت با SARS-CoV-2 در اتصال به گیرنده ACE2 باشد و بدین صورت از ورود این ویروس به سلول جلوگیری نماید (۱۰).

■ مهارگرهای سیستم رنین آنژیوتانسین

برخی نتایج حاکی از این است که اثرات مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین ($ARBs^8$) و مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ($ACE-Is^9$) بر ACE2 متفاوت هستند. ARBs با مهاریه که بر گیرنده‌ها اعمال می‌کنند موجب افزایش آنژیوتانسین II و به‌دنبال آن افزایش ACE2 می‌شوند. علاوه بر این، در نتیجه عملکرد ARBs بخش بیشتری از آنژیوتانسین II به سمت ACE2 هدایت و اثراتی چون وازودیلاتوری و ضدالتهابی بیشتری ایجاد خواهد شد. این در حالی است که

می‌دهد (۱۷). گزارش‌های رسیده از بیماران COVID-19 حاکی از درگیری سیستم عصبی مرکزی و بروز علایمی از جمله سردرد، سرگیجه، اختلال‌های هوشیاری، عدم تعادل در راه رفتن و حتی تشنج بوده است. هر چند به‌طور قطع ثابت نشده اما در این بیماران این احتمال وجود دارد که SARS-CoV-2 از طریق اندوتلیوم عروق مغزی و یا اعصاب مسیر بویایی وارد سیستم عصبی مرکزی شده باشد (۱۸).

■ کووید - ۱۹ در بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت

ACE2 در کاردیومیوسیت‌ها دارای بیان بالایی است و همین امر ممکن است احتمال ورود SARS-CoV-2 به آن‌ها را افزایش دهد. اهمیت این موضوع زمانی بیشتر است که نشانه‌هایی از آسیب شدید کاردیومیوسیت‌های قلبی از قبیل افزایش تروپونین I و یا بروز تغییرات پاتولوژیک در الکتروکاردیوگرام و اکوکاردیوگرافی در اثر ابتلا به کووید - ۱۹ در بیماران قلبی مشاهده شده است. علاوه بر این‌ها ممکن است عوارض دیگری همچون افزایش شاخص D-dimer که نشان‌دهنده بالا رفتن خطر تشکیل ترومبوز و ایجاد بیماری شریان کرونری است، بالا رفته و ممکن است منجر به آریتمی و ایست قلبی شود (۲۱، ۱۹).

بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک صورت گرفته روی بیماران کووید - ۱۹ درصد بالایی از این بیماران دارای بیماری‌های زمینه‌ای از قبیل فشارخون بالا، دیابت، بیماری‌های عروق کرونر و بیماری‌های عروق مغزی می‌باشند. مطابق با

که گفته می‌شود تفاوتی با دیگر قسمت‌های بدن از جمله ریه و قلب ندارد (۱۳). همین امر خطر ابتلای سلول‌های کلیوی به SARS-CoV-2 را بسیار افزایش می‌دهد. درگیر شدن سلول‌های کلیوی به این ویروس، منجر به بروز یکی از شایع‌ترین عوارض کلیوی دیده شده در بیماران COVID-19 یعنی آسیب حاد کلیه می‌گردد و به دنبال آن افزایش شدید سطح کراتینین سرم و همچنین کاهش تولید ادرار را به همراه دارد (۱۴).

■ SARS-CoV-2 و سیستم گوارش

تأیید شدن وجود SARS-CoV-2 RNA در مدفوع یک بیمار مبتلا به COVID-19 توجه بسیار زیادی را به خود جلب کرد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که این پدیده در بین درصد بالایی از مبتلایان به این بیماری دیده می‌شود. تا پیش از آن وجود علایمی همچون اسهال، تهوع، استفراغ و حتی دفع خون در بیماران مشاهده شده بود اما وجود ویروس در مدفوع بیماران زنگ خطر بزرگی را به صدا درآورده است. به نظر می‌رسد بیان بالای آنزیم ACE2 در انتروسیتهای روده و یا حتی هپاتوسیتهای کبدی که راهی است برای ورود SARS-CoV-2 به این سلول‌ها، خطر ابتلا به این بیماری را بسیار افزایش داده و موجب بروز بسیاری از مشکلات گوارشی می‌گردد (۱۶، ۱۵).

■ SARS-CoV-2 و سیستم عصبی

آنزیم ACE2 در سلول‌های سیستم عصبی از جمله نورون‌ها، سلول‌های گلیال و اندوتلیال عروق مغزی بیان می‌شوند و همین امر خطر ورود SARS-CoV-2 را به سیستم عصبی افزایش

هستند باید داروی ضد فشارخونی آن‌ها تغییر پیدا کند یا خیر، نیازمند تحقیقات آزمایشگاهی و نیز بررسی‌های بالینی بیشتری است (۲۶، ۲۵، ۲۲). هم‌چنین بیان ACE2 در مردان، افراد سالمند، بیماران مبتلا به فشارخون شریانی و بیماران دیابتی بیشتر از حد طبیعی می‌باشد. به‌طور خلاصه، به نظر می‌رسد که ACE2 در مراحل مختلفی از بیماری COVID-19 نقش داشته باشد. اما چگونگی و اهمیت این نقش هنوز به‌طور واضح روشن نگردیده و تحت بررسی می‌باشد. بر همین اساس شناخت کامل از نقش ACE2 و داروهای مهارکننده آن در بیماری COVID-19 مستلزم انجام مطالعات گسترده در آینده می‌باشد.

زیرنویس

1. Sever Acute Respiratory failure
2. Angiotensin Converting Enzyme2
3. Renin Angiotensin System
4. Nitric Oxide
5. Prostaglandin E2
6. Prostaglandin I2
7. ACE2 Knock Out mice
8. Angiotensin Receptor Blockers
9. Angiotensin Convertase Inhibitors
10. Interlukin-6

همین بررسی‌های انجام گرفته درمان با داروهای ACE-IS و ARBS که روی بیماران دارای فشار خون بالا انجام می‌شود، موجب افزایش بیان ACE2 می‌گردد. هم‌چنین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ یا ۲ نیز که داروهای کاهنده قند خون مصرف می‌کنند همین پدیده رخ می‌دهد. بنابراین، این احتمال وجود دارد که داروهای یاد شده که در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت مورد استفاده قرار می‌گیرند از این طریق خطر ابتلا این افراد به کووید - ۱۹ را افزایش دهند (۲۳، ۲۲، ۱۱). این در حالی است که بررسی‌های صورت گرفته توسط Juan Meng و همکاران در سال ۲۰۲۰ روی مصرف داروهای ARBS و ACE-IS در بیماران دارای سابقه فشار خون و مبتلا به کووید - ۱۹ نشان داد شدت این بیماری در این افراد کاهش یافته است. بر اساس نتایج این تحقیق به دلیل افزایش سطح لنفوسیت‌های CD3 و CD8 در خون محیطی این افراد میزان بار ویروسی در سلول‌های آن‌ها کمتر شده و حتی میزان IL-6¹⁰ آن‌ها نیز کاهش پیدا کرده است (۲۴). حال این که بیماران دارای فشار خون بالا، که مبتلا به کووید - ۱۹ شده‌اند و تحت درمان با داروهای مهارکننده سیستم رنین آنژیوتانسین

منابع

1. Shanmugaraj B. Siri wattananon K. Wangkanont K. Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol 2020; 38(1): 10-18.
2. Chen N. Zhou M. Dong X. Qu J. Gong F. Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395(10223): 507-513.
3. Zhou P. Yang XL. Wang XG. Hu B. Zhang L. Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579(7798): 270-273.
4. Li W. Moore MJ. Vasilieva N. Sui J. Wong SK.

- Berne MA. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426(6965): 450–454.
5. Nakagawa P. Gomez J. Grobe JL. Sigmund CD. The Renin-Angiotensin System in the Central Nervous System and Its Role in Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22(1): 1–10.
6. Wu C. Zheng M. Single-cell RNA expression profiling shows that ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, has significant expression in the nasal, mouth, lung and colon tissues, and tends to be co-expressed with HLA-DRB1 in the four tissues. 2020.
7. Hamming I. Timens W. Bulthuis MLC. 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 A J Pathol Soc Gt Britain Irel* 2004; 203(2): 631–637.
8. Kuba K. Imai Y. Rao S. Gao H. Guo F. Guan B. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11(8): 875–879.
9. Jakovac H. COVID-19-is the ACE2 just a foe? *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2020; 318:L1025-L1026
10. Monteil V. Kwon H. Prado P. Hagelkrüys A. Wimmer RA. Stahl M. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020; 181: 905-913.
11. 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; 382: 1635-1639.
12. Bombardini T. Picano E. Angiotensin converting enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Can J Cardiol.* 2020; 36: 784.
13. Mizuiri S. Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015; 4(1): 74.
14. Xu D. Zhang H. Gong H. Chen J. Ye J. Meng T. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. 2020.
15. Mao R. Liang J. Shen J. Ghosh S. Zhu LR. Yang H. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5): 426–428.
16. Gu J. Han B. Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158: 1518-1519.
17. Xia H. Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem* 2008; 107(6): 1482–1494.
18. Mao L. Wang M. Chen S. He O. Chang J. Hong C. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. 2020.
19. Oudit GY. Crackower MA. Backx PH. Penninger JM. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 13(3): 93–101.
20. Geng YJ. Wei ZY. Qian HY. Huang J. Lodato R. Castriotta RJ. Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019. *Cardiovasc Pathol* 2020; 107228.
21. Gheblawi M. Wang K. Viveiros A. Nguyen O. Zhong JC. Turner AJ. Angiotensin converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. *Circ Res* 2020; 126: 1456-1474.
22. Fang L. Karakiulakis G. Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8: e21.
23. Kuster GM. Pfister O. Burkard T. Zhou O. Twerenbold R. Haaf P. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020; 41: 1801-1803.
24. Meng J. Xiao G. Zhang J. He X. Ou M. Bi J. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(11): 757–760.
25. Zheng YY. Ma YT. Zhang JY. Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 259-260.
26. South AM. Diz D. Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences. *American Physiological Society Rockville, MD; 2020.*