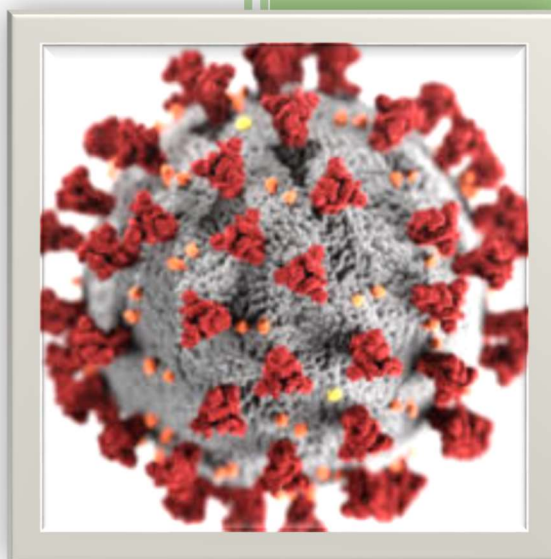


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره هشتم:

نقش آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین در کووید-۱۹

دکتر محمدحسین پورغلامی، دکتر محمد جوان

گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی

دانشگاه تربیت مدرس

m.pourgholami@modares.ac.ir

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

نقش آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین در بیماری کووید-۱۹

دکتر محمدحسین پورغلامی، دکتر محمد جوان

با همکاری: شیرین باجووند و محسن شریفی کلیشادی

گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

m.pourgholami@modares.ac.ir

مقدمه

دسامبر ۲۰۱۹ از ووهان چین گزارش‌هایی مبنی بر بروز مواردی از پنومونی ناشناخته ویروسی با قدرت انتقال بسیار بالا و بیماری‌زایی شدید گزارش شد (۱). بروز علائمی مانند یک آنفولانزای خفیف، تا آسیب شدید ریه و درگیری چندین ارگان دیگر که حتی منجر به مرگ می‌شود، نشان از وجود شباهت بین این بیماری ویروسی جدید و بیماری قبلی با نام سارس داشت (۲). یک ماه بعد محققان دریافتند که علت این پنومونی، ویروسی است که ژنوم آن شبیه به ویروس سارس (SARS-CoV) است و آن را SARS-CoV-2 و بیماری ناشی از آن را کووید-۱۹ نامیدند (۳).

یکی از مکانیسم‌های شناخته شده برای ورود ویروس سارس به سلول، اتصال یک پروتئین منحصر به فرد در سطح غشا ویروس، به گیرنده‌ای است که در سطح سلول میزبان قرار دارد. این پروتئین اسپایک (Spike) نام دارد که با متصل شدن به آنزیمی به نام ACE2 وارد سلول میزبان می‌گردد (۴). بر همین اساس، در نتیجه تحقیقاتی که پس از شیوع اولیه کووید-۱۹ انجام گرفت مشخص شد که ویروس جدید نیز مکانیسم مشابهی برای ورود به سلول میزبان دارد و از طریق همان گیرنده ACE2 وارد سلول‌ها می‌گردد. بنابراین تحقیقات در حال انجام در زمینه این بیماری، تمرکز ویژه‌ای بر روی این مکانیسم دارند.

نقش آنزیم ACE2 در ورود ویروس جدید به سلول

از دیدگاه فیزیولوژی ACE2 یک آنزیم کلیدی در سیستم رنین - آنژیوتانسین است. سیستمی که از قدرتمندترین عوامل کنترل کننده فشار خون، توازن سدیم و حجم مایعات بدن می‌باشد. اثرات یاد شده عمدتاً در نتیجه عملکرد آنژیوتانسین II می‌باشد. در این سیستم آنژیوتانسین II توسط آنزیم ACE از آنژیوتانسین I ساخته می‌شود؛ اما علاوه بر ACE، ACE2 نیز در این سیستم فعال است و آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین ۱-۹ و همچنین آنژیوتانسین II را به

آنژیوتانسین ۷-۱ تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین‌های یاد شده خصوصاً آنژیوتانسین ۷-۱ با تولید نیتریک اکسید و پروستاگلاندین‌های گشاد کننده عروق مانند پروستاگلاندین E_2 و I_2 ، اثری مخالف با آنژیوتانسین II ایجاد می‌کنند و در تعدیل عملکرد آن نقش کلیدی دارند (۵).

پراکندگی ACE2 در بدن

ACE2 در سلول‌های بسیاری از بافت‌های بدن از قبیل سلول‌های اپیتلیالی دهان، بینی، حلق، ریه، معده، پوست و همچنین در گره‌های لنفاوی، تیموس، مغز استخوان، طحال، کبد، کلیه، مغز و سلول‌های مخاطی روده باریک بیان می‌شود (۶،۷). تحقیقات قبلی در سارس نشان داد که هر چه میزان بیان ACE2 در سلول بیشتر باشد احتمال آلوده شدن بیشتر بوده و در نتیجه شدت بیماری افزایش می‌یابد. در مطالعه انجام شده بر روی موش‌های آزمایشگاهی فاقد ژن ACE2، 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 علائم خصوصاً آسیب‌های شدید ریه می‌گردد. با توجه به این نتایج برخی محققان معتقدند که مهار این آنزیم می‌تواند مسیر ورودی ویروس سارس جدید به سلول‌ها را مسدود کرده و در نتیجه احتمال ابتلا به کووید-۱۹ را کاهش و یا از شدت آن 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 و این امر شدت بیماری را افزایش می‌دهد. (۹). با این وجود نتایج اولیه تحقیقات نشانگر این مسئله هست که نوعی ACE2 نوترکیب و محلول که بخش اتصال به ویروس را دارد اما روی سطح سلول نیست (ACE2hrs) قادر است با اتصال به ویروس جدید SARS-CoV-2 مانع اتصال آن به گیرنده ACE2 شود و به این روش از ورود ویروس به سلول جلوگیری نماید (۱۰).

کووید-۱۹ و سیستم تنفسی

در حالی که ACE، در کل شبکه مویرگی ریه انسان قابل تشخیص است، ACE2 در سلول‌های مجاری هوایی انتهایی و پنوموسیت‌های نوع ۲ آلوئول‌ها ساخته می‌شود. سلول‌های برونشیول‌های انتهایی ماده‌ای مشابه سورفاکتانت و پروتئین‌های محافظت کننده در برابر التهاب و استرس اکسیداتیو ترشح می‌کنند. پنوموسیت‌های نوع ۲ نیز عملکرد دفاعی داشته و در تولید، ترشح و همچنین باز جذب سورفاکتانت در آلوئول‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. بنابراین به دنبال

آلوده شدن این سلول‌ها که موجب کاهش ACE2 و یا از بین رفتن این سلول‌ها می‌شود، شدت کووید-۱۹ و آسیب‌های ریوی ناشی از آن افزایش می‌یابد (۱۱).

کووید-۱۹ در بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت

بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک صورت گرفته، درصد بالایی از بیماران کووید-۱۹ دارای بیماری‌های زمینه‌ای از قبیل فشارخون بالا، دیابت، بیماری‌های عروق کرونر و بیماری‌های عروق مغزی می‌باشند. مطابق با بررسی‌های انجام گرفته اغلب بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بدلیل فشار خون بالا تحت درمان با مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و مسدود کننده‌های آنژیوتانسین II قرار می‌گیرند که این امر موجب افزایش بیان ACE2 در آنها 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 به کووید-۱۹ را افزایش دهند (۱۲-۱۴). این در حالی است که بررسی‌های صورت گرفته توسط Juan Meng و همکاران در سال ۲۰۲۰ بر روی مصرف کنندگان این داروها نشان داد شدت این بیماری در این افراد کاهش یافته است. بر اساس این تحقیق به دلیل افزایش سطح لنفوسیت‌های CD3 و CD8 در خون محیطی این افراد، میزان بار ویروسی در آنها کمتر شده و حتی میزان اینترلوکین-۶ آنها نیز کاهش پیدا کرده است (۱۵).

پیام برای عموم مردم: همانند خود بیماری، ACE2 در مردان، افراد سالمند، بیماران مبتلا به فشارخون شریانی و بیماران دیابتی بیشتر از حد طبیعی گزارش شده است. به نظر می‌رسد که ACE2 در مراحل مختلف بیماری کووید-۱۹ نقش داشته باشد؛ اما چگونگی اعمال این نقش و اهمیت آن هنوز به طور واضح روشن نیست. بر این اساس شناخت کامل نقش ACE2 و داروهای مهارکننده آن در بیماری کووید-۱۹ مستلزم انجام مطالعات گسترده می‌باشد و تا آن زمان پیشنهاد می‌شود کنترل بیشتری بر روی این دسته از بیماران و سالمندان انجام گیرد تا تحقیقات جاری پاسخی قاطع برای این مسئله پیدا کنند.

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):10-8.

2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
4. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
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):631-7.
8. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
9. Jakovac H. COVID-19-is the ACE2 just a foe? *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2020;
10. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;
11. Bombardini T, Picano E. Angiotensin converting enzyme 2 as the molecular bridge between epidemiologic and clinical features of COVID-19. *Can J Cardiol*. 2020;
12. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;
13. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV-2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;
14. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ V, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;
15. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757-60.