

# ACE-2 och coronavirus – en fråga om balans och dynamik?

## ACE-2 (angiotensinkonvertas-2)

är den huvudsakliga receptorn för coronavirusen sars-cov, (som gav begränsat utbrott 2002-2004) och sars-cov-2 som ligger bakom den pågående pandemin [1-3]. ACE-2 är en del av det utvidgade renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), se Figur 1. Vid hjärt-kärlsjukdom ses ofta klassisk RAAS-aktivering, där angiotensinogen klyvs av renin och ACE till angiotensin II. RAAS-blockad med ACE-hämmare (ACEI), angiotensin 1-receptorblockerare (ARB), mineralokortikoidhämmare och reninhämmare har förbättrat prognosen vid hjärt-kärlsjukdom påtagligt [4]. Vad ACE-2 spelar för roll i RAAS är inte lika välkänt. Sars-cov och sars-cov-2 kan via ACE-2 rubba balansen i RAAS, vilket delvis kan förklara riskfaktorpanorama och kliniska symtom. Vi vill därför kort kommentera kunskapsläget.

## ACE-2 klyver angiotensin II

ACE-2 upptäcktes år 2000 av två oberoende grupper, i det ena fallet i hjärtvävnad från patienter med hjärtsvikt [1, 5]. ACE-2 är ett transmembranalt glykoprotein och metalloprotein. Hos människa ses högt uttryck på ytan av pneumocyter (typ I och typ II), lungkapillärendotel och tunntarms-epitel: pneumocyter och enterocyter bedömdes utgöra ingångsportar för sars-cov [6]. ACE-2 uttrycks också av endotelceller i artärer och vener, i arteriell glatt muskulatur, i njure, hjärta, hjärna och testiklar [6, 7]. Hos råttor är uttrycket av ACE-2 högt i



**Annika Lundström**, med dr, biträdande överläkare  
● annika.lundstrom@sl.se



**Per Sandén**, med dr, biträdande överläkare; båda VO neurologi, Danderyds sjukhus; institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus, Karolinska institutet

lunga hos unga och medelålders djur men sjunker hos äldre. Äldre honor har högre uttryck av ACE-2 i lunga än äldre hanar [8].

En viktig funktion hos ACE-2 är att det klyver angiotensin II till angiotensin-(1-7), och därmed minskar angiotensin II-koncentrationen. Angiotensin-(1-7) aktiverar i sin tur Mas-receptorn, en G-proteinkopplad receptor som motverkar effekten av angiotensin II:s aktivering av angiotensin 1-receptorn (AT1R). RAAS har alltså förenklat två huvud-  
armar som balanserar varandra: en »pressor«-arm (ACE/angiotensin II/AT1R) som förmedlar

vasokonstriktion, och en »depressor«-arm (ACE-2/angiotensin-(1-7)/Mas) som förmedlar vasodilatation [4, 9, 10], se Figur 1. (Ytterligare vaso-peptider, enzymer och receptorer ingår i systemet, men diskuteras inte vidare här; för detaljer se [4, 11].)

RAAS betraktas ofta som systemiskt, men både ACE och ACE-2 klyver sina respektive substrat lokalt i vävnader. Membranbundet ACE-2 kan klyvas från cellytan och frisätts i löslig form med bibehållen katalytisk aktivitet. Detta sker bland annat i lungan, där lösligt ACE-2 frisätts till »airway surface liquid« (ASL) både konstitutivt och reaktivt [8]. Komponenter i RAAS påverkar även inflammation: ACE/angiotensin II stimulerar inflammation, proliferation och fibros, medan ACE-2/angiotensin-(1-7) har motsatta effekter [12]. Angiotensin II stimulerar cytokinfrisättning och neutrofilrekrytering [9, 13]. Både ACE och ACE-2 interagerar med det inflammatoriska kallikrein-kininsystemet, bland annat via bradykinins metabolism [8, 14].

## Rollen vid hjärtsjukdom och ARDS

Hjärtsjukdom är ofta kopplad till rubbningar av ACE, ACE-2 eller balansen dem emellan [15]. Både ACE och ACE-2 uppregleras i hjärtat vid hjärtsvikt och akut hjärtinfarkt [16, 17], varvid det ökade uttrycket av ACE-2 bedöms kompensera för ökningen av ACE. Vid hypertoni ses oftast lågt ACE-2-uttryck eller relativ ACE-2-brist [10, 18]. ACE-2 i hjärnan reglerar enligt djurförsök centralt blodtryck, autonom funktion och sympatikustonus [7].

Både ACE och ACE-2 har en roll i patogenesen vid ARDS (akut svår lungsvikt), lunginflammation och troligen andra lungsjukdomar [1, 8, 12]. I en musmodell av ARDS påvisades ökad angiotensin II-aktivering av AT1R, vilket gav respiratorisk insufficiens; ACE-2 var skyddande [19]. Möss där ACE-2 slagits ut uppvisade ökad kärlpermeabilitet, ödem och leukocytinfiltration i lunga jämfört med vildtyp. I en musmodell av bakteriell pneumoni sågs ett dynamiskt förlopp där ACE-2 nedreglerades i ASL de första dagarna, vilket var kopplat till neutrofil-extravasering [20]. Därefter ökade ACE-2, vilket var kopplat till utläkning. Både hämning av ACE-2 och förhöjda ACE-2-nivåer störde förloppet, i det första fallet med hyperinflammation och i det andra med hög bakteriebörda. Såväl vid

»Ett motsägelsefullt faktum är att grupper som förväntas ha höga ACE-2-nivåer i lunga ... har bättre prognos vid covid-19-infektion ...«

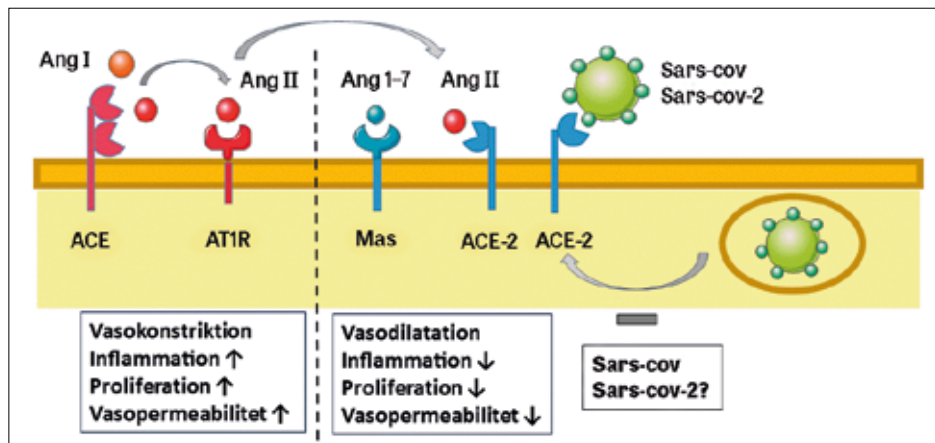
höga som vid låga nivåer av ACE-2 försämrades alltså prognosen, och tidsprofilen för ACE-2 bedömdes vara kritisk för försvaret mot infektion.

## Bättre prognos med höga ACE-2-nivåer

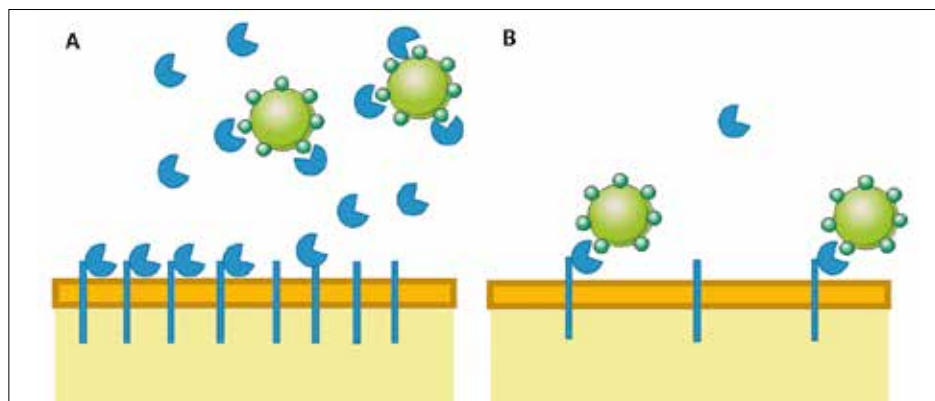
Sars-cov och sars-cov-2 har stora likheter. Det är nu bekräftat att sars-cov-2 binder till ACE-2 för att ta sig in i celler och har högre affinitet för ACE-2 än sars-cov [2]. Det finns också kliniska likheter med utveckling av ARDS hos svårt sjuka. Ytterligare forskning behövs för att i detalj utröna likheter och skillnader mellan de två virusformerna, men en viktig egenskap hos sars-cov bör nämnas. Åtminstone i djurförsök leder sars-cov-infektion till nedreglering av ACE-2 i både lungor och hjärta [1, 21]. Om nedreglering av ACE-2 även sker vid covid-19-infektion hos människor skulle det medföra att angiotensin II får fritt spelrum, utan att balanseras vare sig av

## HUVUDBUDSKAP

- Sars-cov-2 tar sig in i celler via ACE-2, liksom sars-cov.
- ACE-2 är en del av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) och balanserar ACE.
- I djurförsök nedregleras ACE-2 av sars-cov. En motsvarande effekt hos sars-cov-2 skulle delvis kunna förklara riskfaktorpanorama och symtom, och kan vara behandlingsbar.



Figur 1. Schematisk bild av »pressor«- och »depressor«-armarna i RAAS. ACE klyver cirkulerande angiotensin I och bildar angiotensin II, som aktiverar angiotensin 1-receptorn (AT1R), vilket leder till vasokonstriktion och ökad inflammation (till vänster om streckade linjen). I »depressor«-armen klyver ACE-2 angiotensin II till angiotensin-(1-7), som medierar vasodilatation och motverkar AT1R. Sars-cov och sars-cov-2 tar sig in i cellen via ACE-2; sars-cov och eventuellt sars-cov-2 nedreglerar ACE-2 och angiotensin II balanseras inte.



Figur 2. A: Vid hög basal ACE-2-nivå frisätts lösligt ACE-2 till »airway surface liquid«. Lösligt ACE-2 kan binda upp viruspartiklar som kan forslas bort innan de når cellytan; virusbördan minskar. B: Vid låg basal ACE-2-nivå bildas otillräcklig mängd lösligt ACE-2. På grund av hög affinitet binder viruset i stället till ACE-2 på cellmembranet och kan importeras till cellen.

Bilder: Annika Lundström, med komponenter från Servier medical art (licens via Creative common attribution 3.0).

ACE-2-nedbrytning eller angiotensin-(1-7), vilket kan öka risken för ARDS, hyperinflammation och vasokonstriktion. En liten kinesisk studie talar för att så kan vara fallet: patienter med allvarlig covid-19-infektion hade höga nivåer av cirkulerande angiotensin II jämfört med friska kontroller, och nivåerna var kopplade till virusbörda och nedsatt lungfunktion [22].

Ett motsägelsefullt faktum är att grupper som förväntas ha höga ACE-2-nivåer i lunga (barn, unga, kvinnor) har bättre prognos vid covid-19-infektion än de med förväntat låga nivåer (äldre, män). En möjlig förklaring kan vara hög affinitet hos sars-cov-2 för ACE-2 i kombination med ökad mängd lösligt ACE-2 i ASL hos patienter med god prognos. Detta ökar chansen att viruspartiklar binds av ACE-2 i ASL och kan forslas bort innan de når cellytan, se Figur 2A. Vid etablerad virusinfektion kan bättre marginaler i ACE-2-armen

bidra till lokal begränsning och förbättrad utläkning. Lågt uttryck av ACE-2 i lungan är inte nödvändigtvis skyddande eftersom vironerna har hög affinitet och binder de ACE-2-receptorer som finns, se Figur 2B. När viruset har etablerats kan förmågan att bekämpa infektionen bli otillräcklig hos grupper med initialt låga ACE-2-nivåer, som också kan ha nedsatt ACE-2-svar vid infektion.

### ACE-2-brist kan vara behandlingsbar

Flera av de identifierade riskgrupperna, såsom patienter med hypertoni, hjärt-kärlsjukdom, diabetes och övervikt, har hög förekomst av störningar i RAAS [15-17, 19, 23]. I typiska fall ses höga ACE- och låga ACE-2-nivåer; i vissa fall sker kompensatorisk uppreglering av ACE-2. Om sars-cov-2 nedreglerar ACE-2 kan covid-19-infektion försämra balansen i RAAS ytterligare, med risk för organpåverkan. Viremi kan ge se-

kundärinfektion i organ som uttrycker ACE-2, såsom njure, tarm, hjärta eller hjärna. Dessa effekter kan bidra till de komplikationer som noterats vid covid-19-infektion [3].

En relativ ACE-2-brist vid covid-19-infektion kan vara behandlingsbar. ARB kan begränsa de negativa effekterna av angiotensin II, och studier av losartan har registrerats [24]. Rekombinant humant ACE-2 (rhACE-2) har prövats som behandling vid ARDS, och man kunde påvisa lägre angiotensin II-nivåer, men inte tydligt förbättrat utfall [25]. Vid covid-19-infektion skulle rhACE2 teoretiskt kunna binda upp viruspartiklar och begränsa infektion. En pilotstudie lanserades i slutet av februari i år [26]. Antalet studier ökar snabbt, och vi hänvisar till Clinicaltrials.gov. Dock bör noteras att RAAS är komplext med omfattande »feedback«- och »feedforward«-mekanismer, som kan göra effekter av intervention svåröversäglbara.

Hittills har debatten om ACE-2 framför allt rört frågan huruvida behandling med ARB/ACEI påverkar smittrisk eller prognos vid covid-19-infektion. Varken ACEI eller ARB påverkar funktionen av ACE-2, men enligt vissa djurstudier medför behandling med ARB eller ACEI ökat uttryck av ACE-2 i hjärta och aorta [9,15]. Som nyligen har noterats är det okänt om motsvarande uppreglering sker i lunga hos människa [27]. Flera författare har konstaterat att det inte finns någon evidens för att ändra gällande riktlinjer för ARB-/ACEI-behandling under pandemin [27, 28], och de viktigaste åtgärderna för att begränsa smitta är fortsatt social distans och hygienrutiner.

Sammanfattningsvis är relativ ACE-2-brist en trolig bidragande faktor till både riskfaktorpanoramats och den kliniska bilden vid covid-19-infektion. Ytterligare forskning på området är angeläget, då störningar kan vara behandlingsbara. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:F3S3

## REFERENSER

1. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med (Berl)*. 2006;84(10):814-20.
2. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
4. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):960-75.
5. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9.
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
7. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(3):170-5.
8. Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock*. 2016;46(3):239-48.
9. Ferrario CM. ACE2: more of Ang-(1-7) or less Ang II? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(1):1-6.
10. Yagil Y, Yagil C. Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. *Hypertension*. 2003;41(4):871-3.
11. Povlsen AL, Grimm D, Wehland M, et al. The vasoactive Mas receptor in essential hypertension. *J Clin Med*. 2020;9(1).
12. Gaddam RR, Chambers S, Bhatia M. ACE and ACE2 in inflammation: a tale of two enzymes. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(4):224-34.
13. Piqueras L, Sanz MJ. Angiotensin II and leukocyte trafficking: New insights for an old vascular mediator. Role of redox-signaling pathways. *Free Radic Biol Med*. Epub 11 feb 2020. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.002.
14. Su JB. Different cross-talk sites between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(4):319-28.
15. Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens*. 2012;2012:307315.
16. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, et al. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart. *BMC Med*. 2004;2:19.
17. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J*. 2005;26(4):369-75; discussion 322-4.
18. Patel SK, Velkoska E, Freeman M, et al. From gene to protein - experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front Physiol*. 2014;5:227.
19. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
20. Sodhi CP, Nguyen J, Yamaguchi Y, et al. A dynamic variation of pulmonary ACE2 is required to modulate neutrophilic inflammation in response to *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *J Immunol*. 2019;203(11):3000-12.
21. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
22. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-74.
23. Chhabra KH, Chodavarapu H, Lazartigues E. Angiotensin converting enzyme 2: a new important player in the regulation of glycemia. *IUBMB Life*. 2013;65(9):731-8.
24. ClinicalTrials.gov. Sökning på orden »losartan« och »covid« 5 april 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=losartan&cntry=&state=&city=&dist=>
25. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21(1):234.
26. ClinicalTrials.gov. Recombinant human angiotensin converting enzyme 2 (rhACE2) as a treatment for patients with COVID-19. NCT04287686. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686?term=recombinant&cond=COVID&draw=2&rank=1>
27. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. Epub 30 mar 2020. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
28. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. Epub 20 mar 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.

## SUMMARY

### ACE2 and coronavirus – a question of balance and dynamics?

The new SARS-CoV-2 virus enters cells via angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). ACE2 counteracts ACE and angiotensin II in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and has critical functions in the lung and cardiovascular system. SARS-CoV was found to down-regulate ACE2, leaving angiotensin II unbalanced in affected organs. A similar effect of SARS-CoV-2 could partly explain risk factors and symptoms, and could potentially be treatable.