

Recibido:
20-V-2020

Aceptado:
21-V-2020

Publicado en línea:
5-VI-2020

Expresión génica de receptores ECA2 en cavidad bucal y glándulas salivales y su papel en la infección por SARS CoV2.

Revisión de la literatura

Gene Expression of ECA2 Receptors in the Oral Cavity and Salivary Glands and Its Role in SARS CoV2 Infection. Literature Review

Francisco Germán Villanueva-Sánchez DDS, MSc, PhD¹;
Karla Mayela Avelar-Juárez DDS¹; Nancy Pérez-Cornejo DDS¹;
Eduardo Alonso Cruz-Monroy MSc¹; José David Ramos-Baena DDS¹

1. Servicio de Diagnóstico Histopatológico, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

Autor para correspondencia:

Dr. Francisco Germán Villanueva-Sánchez - drvillanueva.enesunam@gmail.com

RESUMEN: Los receptores ECA2 presentan una expresión génica importante en las células escamosas de la lengua y glándulas salivales, mecanismo que es conveniente para la inoculación de SARS CoV2 toda vez que busca hacer el complejo de ensamblaje mediante su glicoproteína o proteína espiga hacia el receptor ECA2 de la mucosa bucal. Una vez inoculado y favorecido por las proteasas es la llave que permite la entrada del virión en la célula huésped para su posterior replicación, aumento de carga viral y potencial desaminación e infección; los estomatólogos deben estar alerta de los mecanismos de infección en cavidad bucal para protección propia y de los pacientes que son atendidos por este personal de salud.

PALABRAS CLAVE: Expresión génica; ECA2; Cavidad Bucal; Glándulas salivales; SARS CoV2.

ABSTRACT: ECA2 receptors have an important gene expression in the squamous cells of the tongue and salivary glands, a mechanism that is convenient for the inoculation of SARS CoV2 since it seeks to make the assembly complex through its glycoprotein or spike protein towards the ECA2 receptor of the oral mucosa. Once inoculated and favored by proteases, it is the key that allows the entry of the virion into the host cell for its subsequent replication, increase of viral load and potential deamination and infection; dental professionals must be alert to the mechanisms of infection in the oral cavity for their own protection and that of the patients who are treated by this health personnel.

KEYWORDS: Genetic expression; ECA2; Oral cavity; Salivary glands; SARS CoV2.

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo CoV2 es producido por un virus de RNA monocatenario en sentido positivo, el cual se encuentra cubierto por una núcleo proteína que le confiere pasar desapercibido en las primeras horas de inoculación evitando activar el sistema inmune y el complejo principal de histocompatibilidad del individuo susceptible recién infectado; así mismo hacia su cápside o envoltura presenta una proteína de membrana, proteína de envoltura, proteína hemaglutinín esterasa y la glicoproteína de superficie o espiga que es el epítipo de superficie del virus (1).

Dentro del espectro biológico de afección al organismo en las manifestaciones clínicas se ha relacionado al compromiso del sistema respiratorio ya que la mayoría de los pacientes afectados presentan una neumonía grave; sin embargo, es importante mencionar que la afección no es exclusiva de este sistema por el contrario el virus produce una alteración multiorgánica que compromete las funciones vitales del paciente infectado (1,2).

En este sentido es importante evaluar la evidencia que implica a la cavidad bucal como uno de los epitelios mas frecuentes de inoculación por el SARS CoV2, como sitio anatómico de especialidad de la estomatología y las consideraciones del personal de la salud.

ESTRUCTURA GENÓMICA DEL VIRUS

Presenta una forma pleomórfica siendo más oval de 80 a 120 nm, su genoma es voluminoso y largo llegando a tener entre 26.4 a 31.7 kb en su estructura completa, constituido por una cadena simple de RNA monocatenario en sentido de polaridad positiva; La cápside está conformada por 4 proteínas estructurales la primera es la glicoproteína de superficie o espiga S que actúa como receptor de unión a la célula huésped, la segunda es la glicoproteína de membrana M la cual funge como esqueleto del virus, en tercer lugar la proteína E se encuentra en menor proporción y se le ha conferido la capacidad de conformar y madurar el virión, el cuarto sitio lo ocupa la núcleo proteína la cual le da protección al RNA viral (1,2) Figura 1.

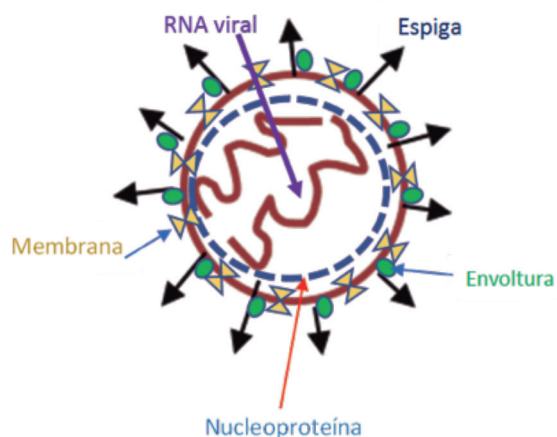


Figura 1. Estructura SARS CoV2 proteínas estructurales, espiga, envoltura, membrana y nucleoproteína; RNA viral.

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

El sistema renina angiotensina aldosterona, que es un importante regulador de la presión arterial y el volumen extracelular, cuando detecta una hipoperfusión renal mediante la macula densa del aparato yuxtaglomerular activa esta vía secretando renina en primer instancia que interactúa con el angiotensinógeno que es producido por el hígado para convertirlo en Angiotensina I; una vez conformada esta angiotensina I será convertida por medio de la Enzima Convertidora de Angiotensina en el endotelio vascular pulmonar en Angiotensina 2; una vez conformada esta angiotensina 2 tendrá diferentes funciones biológicas dentro de las más importantes será la estimulación de la hormona antidiurética en el lóbulo posterior de la hipófisis que favorecerá la absorción de agua mediante pequeños canales provenientes del túbulo colector; a nivel arteriolar estimulará los receptores AT1 para realizar vasoconstricción y aumento de la presión sanguínea, a nivel de la corteza suprarrenal en la glándula estimula la secreción de aldosterona que a su vez tiene como principal función la reabsorción de sodio y cloro, la excreción de potasio y la retención de agua en el túbulo colector (3).

RECEPTORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2

Existen cuatro receptores de la ECA2 de los cuales los más importantes son los dos primeros ya que se desconoce a ciencia cierta la función del tercero y cuarto. El receptor AT1 se encuentra localizado en el cromosoma 3 brazo largo y locus 22; presenta 7 dominios de transmembrana y esta constituido por 359 aminoácidos con un peso aproximado de 41kD. Lo encontramos en todos los tejidos adultos específicamente en la membrana plasmática de las células, citoplasma y núcleo por internalización de un complejo peptídico; dentro de

sus principales funciones realiza vasoconstricción, liberación de aldosterona, filtración glomerular y proliferación celular. Por el contrario, el receptor AT2 se encuentra localizado en el cromosoma X es decir en un gonosoma, esta constituido por 7 dominios de transmembrana y compuesto por 363 aminoácidos, 44 kD a diferencia del AT1 lo encontramos en tejidos fetales específicamente en la membrana plasmática y de manera paradójica tiene funciones antagonistas con el primero ya que favorece la vasodilatación, la anti-proliferación celular por apoptosis y la diferenciación celular. Es importante considerar que si estos genes los encontramos insertos en los cromosomas son constitutivos del genoma humano (3,4).

EXPRESIÓN GÉNICA DE ECA2 EN OTROS ÓRGANOS

Una vez que se ha demostrado que estos receptores son constitutivos por lo tanto se expresan no solo en el endotelio pulmonar de manera exclusiva si no en la mayoría de órganos teniendo como común denominador el epitelio glandular o de cubierta; de tal forma que se han realizado revisiones como la de Hao Xu *et al*; donde por medio de secuenciación del transcriptoma completo o secuenciación masiva se ha comprobado que existe expresión génica de ECA2 en diferentes órganos; se analizó una cohorte de 695 tejidos normales obtenidos del FANTOM5 CAGE (Archivo Funcional del Análisis de Expresión Génica del Genoma de Mamíferos), correspondientes 51 de intestino, 129 de riñón, 35 de estómago, 9 de conducto biliar, 50 de hígado, 32 de la cavidad bucal, 110 de pulmón, 59 de tiroides, 11 de esófago, 19 de vejiga, 113 de mama, 25 de útero y 52 de próstata de los cuales una vez realizada la secuenciación del transcriptoma se identificó una mayor expresión en intestino con 9.50, seguido por el riñón con 9.20, estómago 8.25, conducto biliar 7.23, hígado 6.86, cavidad oral 6.23 hasta la próstata con la menor cantidad de expresión génica de 4.35 (5).

EXPRESIÓN DE ECA2 EN CAVIDAD BUCAL POR ÁREA ANATÓMICA

Después de realizar la evaluación del transcriptoma completo por órganos se aislaron las muestras de la cavidad bucal para realizar un análisis de expresión por área anatómica intra oral donde se pudo evidenciar que el sitio con mayor expresión génica son las células escamosas de la mucosa bucal que recubren la lengua con mayor numero de receptores, posteriormente el piso de boca, seguido por la base de la lengua y por ultimo otros sitio en donde ubicamos las glándulas salivales; posterior a este análisis se llevó a cabo la evaluación individual de células en donde es posible observar una mayor expresión en las células epiteliales, seguido por las células T, fibroblastos, células B, macrófagos, células endoteliales y mastocitos (5,6,11).

CAVIDAD BUCAL COMO RUTA DE ENTRADA DEL SARS COV2 E INOCULACIÓN

Ya que se ha expuesto la evidencia de la expresión génica de receptores de ECA2 en las células que recubren la mucosa de la lengua y otras áreas de la cavidad bucal; es posible extrapolar que la vía de inoculación se da mediante el flujo de aire con pequeños viriones suspendidos que

ingresan a la cavidad bucal; una vez expuestos a la cavidad bucal la glicoproteína de superficie o proteína espiga buscara el receptor de la enzima convertidora de angiotensina ECA2 para realizar el acoplamiento y el ensamblaje; posterior a esto y por medio de la activación de fenómenos de glicosilación y a la activación por algunas proteasas como la TMPRSS2 será la llave de entrada para que el virón ingrese a la célula huésped; ya en el citoplasma el virión realizará un des ensamblaje eliminando su cápside y núcleo proteína protectora liberando el RNA viral; a diferencia de otros virus que necesitan llegar al núcleo de la célula huésped para insertar su secuencia de aminoácidos como si fuese un plásmido extra cromosómico SARS CoV2 no necesita buscar el núcleo basta con liberar el RNA viral y localizar los ribosomas de la célula huésped en donde en conjunto y ayuda de las enzimas como la replicasa iniciara su ciclo de replicación, transcripción y traducción formando una gran cantidad de proteínas tanto estructurales como accesorias que permitirán el ensamblaje de un virión inmaduro por medio de una vesícula, hasta conformarlo por completo y por medio de exocitosis llevarlo al exterior de la célula huésped donde se replico para inocular otros tejidos o ser potencialmente infeccioso en la saliva o aerosoles para poder infectar a otros individuos susceptibles (6,7) Figura 2.

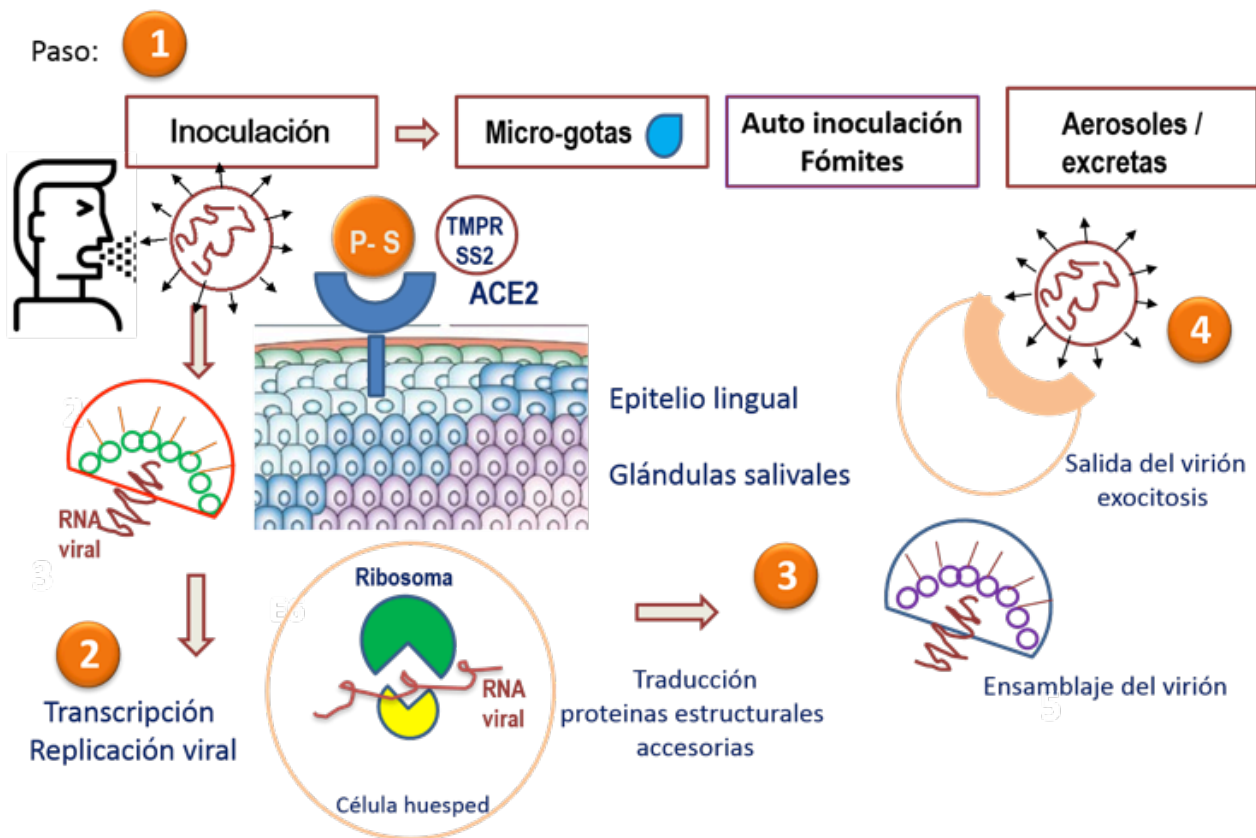


Figura 2. Vía de entrada e inoculación por cavidad bucal del virión de SARS CoV2 que a través de su glicoproteína de superficie o espiga busca el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 para que por activación de la proteasa TMPRSS2 ingrese a la célula huésped se desnude y deje su RNA viral en el citoplasma e inicie su replicación y elaboración de proteínas virales por medio de los ribosomas, conformando un virión que es expulsado del medio intracelular por exocitosis para infectar otros órganos o individuos susceptibles.

DISMINUCIÓN DE LA CARGA VIRAL DE SARS COV2 EN LA CAVIDAD BUCAL

Es necesario que una vez explicado el proceso de inoculación en cavidad bucal, consideremos que pueden existir una cantidad importante de viriones en la saliva proveniente de las glándulas salivales o bien de las células de la mucosa de recubrimiento lingual que pueden estar llevando acabo la exocitosis del virión recién replicado; en este sentido la literatura menciona que las gotas de saliva menores a 60 micras tiene posibilidad de infectar a corta distancia siendo aun más complejas las menores a 10 micras que permiten suspensión en aerosol e infección a larga distancia una vez que se rompe su núcleo y deja expuesto el virión per se dando como resultado una alta posibilidad

de infectar a otros individuos que llegan a aspirar o inocular el virus a través de los epitelios de la cavidad oral, nasal o conjuntival (7,8).

En este sentido se ha evidenciado que la carga viral en la cavidad bucal puede disminuirse significativamente mediante colutorios de yodopovidona bucofaríngea 0.2% y/o peróxido de hidrogeno 1% antes de manipular la cavidad bucal por mínimo invasivo que sea el procedimiento por un minuto; así mismo es importante considerar que el núcleo y viabilidad de estas gotas estará condicionado a otros factores locales como son el flujo de aire, las condiciones de humedad, calor y deshidratación lo que permitirá una eliminación acelerada de las mismas. De esta manera es importante tomar en cuenta que el personal de

salud especialista en el área de estomatología debe tomar en cuenta la interacción del virus y la cavidad bucal como vía de entrada e inoculación extremando al máximo las medidas de disminución de carga viral, las barreras de protección universal tanto para el operador mediante la utilización de overol impermeable, bata, gorro, botas, guantes desechables, lentes de protección, mascarilla N95 y careta de protección así mismo el protocolo de desinfección de la unidad dental y ergonomía del consultorio mediante agentes químicos como hipoclorito de sodio 0.1% en todas las superficies o fómites potenciales así como implementar la logística de recepción de pacientes a intervalos adecuados para que no exista espera ni conglomerados de personas en la sala del consultorio (9,10).

REFERENCIAS

1. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022
2. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92 (4): 418-423. doi:10.1002/jmv.25681
3. Ames M.K., Atkins C.E., Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression [published correction appears in *J Vet Intern Med.* 2019 Sep; 33 (5): 2551]. *J Vet Intern Med.* 2019; 33 (2): 363-382. doi:10.1111/jvim.15454
4. Koka V., Huang X.R., Chung A.C., Wang W., Truong L.D., Lan H.Y. Angiotensin II up-regulates angiotensin I-converting enzyme (ACE), but down-regulates ACE2 via the AT1-ERK/p38 MAP kinase pathway. *Am J Pathol.* 2008; 172 (5): 1174-1183. doi:10.2353/ajpath.2008.070762
5. Xu H., Zhong L., Deng J., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12 (1): 8. Published 2020 Feb 24. doi:10.1038/s41368-020-0074-x
6. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92 (4): 418-423. doi:10.1002/jmv.25681
7. Xu R., Cui B., Duan X., Zhang P., Zhou X., Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci.* 2020; 12 (1):11. Published 2020 Apr 17. doi:10.1038/s41368-020-0080-z
8. Sri Santosh T., Parmar R., Anand H., Srikanth K., Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. *Cureus.* 2020; 12 (4): e7708. Published 2020 Apr 17. doi:10.7759/cureus.7708
9. Ağalar C., Öztürk Engin D. Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1): 578-584. Published 2020 Apr 21. doi:10.3906/sag-2004-132
10. Malhotra N., Gupta N., Ish S., Ish P. COVID-19 in intensive care. Some necessary steps for health care workers. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020; 90 (1): 10.4081/monaldi.2020.1284. Published 2020 Mar 25. doi:10.4081/monaldi.2020.1284
11. de Paula F., Teshima T.H.N., Hsieh R., Souza M.M., Nico M.M.S., Lourenco S.V. Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes. *Anat Rec (Hoboken).* 2017; 300 (7): 1180-1188. doi:10.1002/ar.2356
12. Cutler L.S., Gremski W. Epithelial-mesenchymal interactions in the development of salivary glands. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991; 2 (1): 1-12. doi:10.1177/1045441191020010101



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.