

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DESEQUILIBRIO EN EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA CAUSADO POR SARS-CoV-2 Y SUS IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS*

Esteban Acosta-Ramos^{1*}, Luis F. Hernández-López^{1*}, J. Alberto Olivares-Reyes^{1}**

¹Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México, México.

*Ambos autores contribuyeron de igual forma en el presente manuscrito

**Autor de correspondencia correo E: jolivare@cinvestav.mx

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2), fue detectada por vez primera a finales del 2019 en Wuhan, China, y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020. Al mes de septiembre del 2022, se habían reportado en el mundo cerca de 611 millones de casos confirmados de contagio por SARS-CoV-2, y alrededor de 6.5 millones de muertes, causadas principalmente por complicaciones cardio/respiratorias. El virus SARS-CoV-2 afecta directamente al sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) en su vía clásica, al utilizar a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) como sitio blanco de invasión en los pulmones a través de la proteína S viral. Al ocupar los sitios de ACE2, el SARS-CoV-2 produce una regulación a la baja de dicha enzima, lo que afecta la síntesis de angiotensina 1-7 (Ang 1-7), principal producto de la actividad catalítica de ACE2. La disminución de Ang 1-7 afecta severamente las acciones reguladoras sobre RAAS, lo que conlleva a un incremento en la actividad del eje angiotensina II/receptor AT₁ (Ang II/AT₁R), y provoca un desequilibrio sistémico de RAAS e incrementa el riesgo de complicaciones inflamatorias, cardiovasculares y metabólicas. En el presente trabajo se revisará el papel que desempeña RAAS en el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 y en las complicaciones de su desregulación, asociadas principalmente a una respuesta inflamatoria exacerbada y alteraciones cardiovasculares y metabólicas. Asimismo, se discutirán las principales estrategias terapéuticas empleadas hasta el momento para el restablecimiento del equilibrio de RAAS.

PALABRAS CLAVE:

Sistema renina-angiotensina-aldosterona, SARS-CoV-2, enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II, angiotensina 1-7

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19), which is caused by the severe acute respiratory syndrome virus type 2 (SARS-CoV-2), was first detected in late 2019 in Wuhan, China, and it was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020. As of September 2022, nearly 611 million confirmed cases of SARS-CoV-2 infection and about 6.5 million deaths, caused mainly by cardio/respiratory complications, had been reported in the world. The SARS-CoV-2 virus directly affects the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in its classical pathway by using angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) as a target site of invasion through the viral S1 protein in the lungs. The complex ACE2/SARS-CoV-2 produces a down-regulation on the production of angiotensin 1-7 (Ang 1-7), the main contra regulatory hormone of the RAAS system. The decrease of Ang 1-7 leads to an increase in the angiotensin II/AT1 receptor (Ang II/AT₁R) axis activity, which causes a systemic imbalance of RAAS to promote inflammatory signaling and the risk of cardiovascular and metabolic complications. In the present work, we will review the role of RAAS in the development of SARS-CoV-2 infection and its complications, mainly those associated with an exacerbated inflammatory response, and cardiovascular and metabolic alterations. Likewise, the main therapeutic strategies used to date to restore the balance of RAAS will be discussed.

KEY WORDS:

Renin-angiotensin-aldosterone system, SARS-CoV-2, angiotensin converting enzyme, angiotensin II, angiotensin 1-7

Introducción

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) desempeña un papel central en la homeostasis cardiovascular y renal al regular el tono vascular, el equilibrio de líquidos y electrolitos, y el sistema nervioso simpático (1). Su desregulación se ha visto implicada en diversas enfermedades cardiovasculares, como la disfunción endotelial, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, accidente cerebrovascular, infarto al miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva (2, 3). El desarrollo de inhibidores específicos de enzimas de la vía de RAAS, como los de la enzima convertidora de angiotensina (ACEIs) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs), han demostrado la participación de este sistema en varias otras patologías, como diferentes tipos de cáncer (p. ej., cáncer de riñón, cerebro, próstata, páncreas, colon y pulmón) y alteraciones y enfermedades metabólicas (p. ej., resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y obesidad) (1, 4). A partir del año 2020 este sistema ha recibido mayor atención como consecuencia de la pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2 que causa la enfermedad COVID-19. Esta enfermedad fue identificada

por primera vez en el año 2019 y se caracteriza particularmente por provocar daño respiratorio y cardiovascular severo, que en un alto porcentaje culmina con la muerte del paciente (tasa de mortalidad global del 1.1% a septiembre del 2022, Secretaría de Salud, Gobierno de México, (<https://www.gob.mx/salud>)).

La relevancia de RAAS en la pandemia actual se debe principalmente al papel que desempeña la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), proteína clave en el mantenimiento de la homeostasis de RAAS, como el principal receptor para el reconocimiento e ingreso del virus SARS-CoV-2 a la célula huésped. La interacción SARS-CoV-2/ACE2 provoca, además, la regulación negativa de ACE2 y, en consecuencia, la desregulación de RAAS. Lo anterior genera importantes cambios a nivel sistémico, asociados al cuadro clínico observado de dificultad respiratoria grave, lesión miocárdica, insuficiencia renal, respuesta inflamatoria exacerbada, y aumento de la mortalidad (5-7).

La presente revisión tiene como objetivo abordar los aspectos más relevante del papel de RAAS en el proceso de infección por SARS-CoV-2, y las implicaciones inflamatorias, cardiovasculares y

metabólicas en pacientes con COVID-19 provocadas por el desbalance en la síntesis de sus principales efectores hormonales: angiotensina II (Ang II) y angiotensina 1-7 (Ang 1-7) (8, 9).

Componentes de RAAS y sus acciones fisiológicas

RAAS es un complejo sistema multienzimático-hormonal cuyos componentes originalmente identificados, entre 1898 y 1973, fueron la enzima renina, el angiotensinógeno (AGT), la enzima convertidora de angiotensina (ACE), la angiotensina I (Ang I), la Angiotensina II (Ang II) y la aldosterona, así como los receptores que median sus acciones (10, 11). Este sistema fue definido como RAAS tradicional o RAAS clásico y su activación se desencadena cuando se presenta disminución de la presión sanguínea, reducción en los niveles de cloruro de sodio e incremento en la actividad del sistema nervioso simpático (12, 13). RAAS también es descrito como un sistema circulante o sistémico, en el que su activación se inicia con la secreción de renina por el riñón, la cual, al ser liberada al torrente sanguíneo, escinde al AGT. El AGT, una glicoproteína de 458 aminoácidos sintetizada y secretada en el hígado, es escindido en la circulación sistémica para generar Ang I, la cual a su vez es proteolizada por acción de la ACE en el endotelio pulmonar para formar Ang II (Fig. 1).

La Ang II es el principal efector bioactivo del RAAS clásico y ejerce sus acciones a través de su unión a receptores para Ang II tipo 1 (AT₁R) y tipo 2 (AT₂R), ambos pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). La unión de Ang II al receptor AT₁ regula las acciones fisiológicas mejor estudiadas de la Ang II como la presión arterial, la vasoconstricción, la contractilidad cardíaca, la filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal, la proliferación y supervivencia celular (Fig. 1). En la glándula suprarrenal, Ang II/AT₁R estimula la liberación de aldosterona, la cual, a través del receptor de mineralocorticoides (MR), favorece la retención de sodio y la secreción de potasio en los túbulos distales del riñón, lo que contribuye a elevar aún más la presión arterial (Fig. 1) (1, 12). Por otra parte, la hiperactividad de los receptores AT₁ afecta la función de órganos y tejidos periféricos, y contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales; además, se asocia con hipertrofia, fibrosis, proliferación, inflamación y estrés oxidante (14, 15).

En contraste, la unión de Ang II a los receptores AT₂ promueve acciones contrarreguladoras a las de los receptores AT₁, como la vasodilatación, la natriuresis y efectos antiinflamatorios (Fig. 1). No obstante, la expresión de los receptores AT₂ es limitada en el organismo adulto y se expresan primordialmente durante el desarrollo fetal, en donde su activación se asocia con la diferenciación y regeneración celular (12, 14).

Estudios posteriores identificaron que la Ang II puede ser adicionalmente procesada por la aminopeptidasa A (APA) para producir angiotensina III (Ang III), cuyas acciones biológicas, similares a las de Ang II, se ejercen a través de su unión a los receptores AT₁ (Fig. 1) (16). A su vez, la Ang III puede ser escindida por la alanilaminopeptidasa N (APN) para formar angiotensina IV (Ang IV), que tras su unión al receptor AT₄ (AT₄R) modula efectos cardioprotectores, aumentando la natriuresis y la producción de óxido nítrico (NO) por la óxido nítrico sintasa (NOS), además de reducir la vasoconstricción, la inflamación y la desdiferenciación de las células del músculo liso vascular (VSMCs) (Fig. 1) (11, 14, 17).

Posteriormente, entre los años 1986 y 2003, diversas investigaciones identificaron otros componentes del sistema, considerados como contrarreguladores de RAAS (RAAS no canónico o no clásico), debido a que ejercen acciones reguladoras sobre el RAAS clásico (10, 11). El primer componente identificado del RAAS contrarregulador fue el receptor Mas (MasR), un GPCR activado por Ang 1-7, hormona considerada como el principal péptido bioactivo del RAAS no canónico (11). Se identificó que la vía clásica de síntesis de Ang 1-7 es a partir de la escisión de Ang II por acción de la ACE2, una monocarboxipeptidasa homóloga de la ACE (Fig. 1). Adicionalmente, se reportaron otras dos vías de síntesis de Ang 1-7: a partir de Ang I por acción de la neprilisina (NEP), y de Ang 1-9 por acción de la ACE (Fig. 1) (11, 14, 18). Una vez sintetizada, la Ang 1-7, a través del receptor Mas, regula importantes acciones fisiológicas como la vasodilatación y eventos antiinflamatorios, antihipertróficos, antifibróticos y antiproliferativos (11, 14).

En este sistema contrarregulador, la Ang I también puede ser escindida por ACE2 para producir angiotensina 1-9 (Ang 1-9), la cual se une y activa a los receptores AT₂ para desencadenar natriuresis y producción de NO,

mediando de esta forma efectos vasodilatadores y disminuyendo la presión arterial. Además, la Ang 1-9 presenta acciones cardioprotectoras y puede atenuar la inflamación, la fibrosis y la hipertrofia cardíaca (Fig. 1) (11, 14).

Otros componentes identificados del RAAS no canónico son la angiotensina A (generada por la aspartato descarboxilasa (AD) a partir de Ang II), y la alamandina (sintetizada a partir de angiotensina A por acción de la ACE2 o a partir de Ang 1-7 por acción de la AD). Se ha reportado que la alamandina ejerce acciones biológicas similares a las de la Ang 1-7, además de tener acciones reguladoras clave en procesos biológicos neuroinmunes, incluyendo prurito, dolor e inflamación en diversos órganos, a través de la activación del miembro D del receptor acoplado a proteína G relacionado con Mas (Mrgprd) (11, 19).

De los dos sistemas previamente descritos, RAAS clásico y RAAS no canónico, se pueden identificar claramente dos ejes funcionalmente opuestos: el eje ACE/Ang II/AT₁R y el eje ACE2/Ang 1-7/MasR, representando este último un mecanismo homeostático crítico para regular los niveles y acciones del eje ACE/Ang II/AT₁R (20, 21). Por otra parte, se ha descrito que la ACE y la ACE2 contribuyen de manera importante a mantener la homeostasis entre Ang 1-7 y Ang II: mientras que la actividad catalítica de ACE genera un aumento en los niveles de Ang II y una mayor degradación de Ang 1-7 para generar Ang 1-5, un péptido considerado sin actividad biológica (22, 23), la actividad catalítica de la ACE2 conduce a la formación de Ang 1-7 y a la disminución de Ang II (Fig. 1).

Un dato relevante que ha puesto de manifiesto la importancia de RAAS, tanto clásico como no canónico, en la fisiología general del organismo es el hecho de que sus componentes han sido identificados en prácticamente todos los tejidos de mamíferos (24). De esta forma se han detectado RAAS a nivel local que se caracterizan básicamente por la presencia de AGT y ACEs (ACE y ACE2), por la síntesis local de Ang II y Ang 1-7, y por su unión a receptores específicos; de esta forma, se generan respuestas fisiológicas a nivel local, haciendo de RAAS un sistema autocrino y paracrino (24). Aunque estos sistemas locales son regulados independientemente del RAAS circulante, pueden interactuar entre sí. Se han identificado RAAS locales en el corazón, vasculatura, riñón, cerebro, páncreas, sistema reproductivo, sistema linfático, tejido muscular y tejido adiposo (14, 24).

Uno de los últimos componentes de RAAS en ser identificado y descrito, fue el receptor de prorenina (PRR), el cual es específico tanto para renina como para su precursor inactivo, la prorenina (25). El PRR es una proteína transmembranal de 350 aminoácidos que consta de un péptido señal N-terminal, un dominio extracelular grande, un dominio transmembranal y un dominio citosólico corto (26, 27). Se expresa en la mayoría de los tejidos de humanos, incluyendo al músculo liso, corazón, riñón, cerebro, pulmón y tejido adiposo (26-28). El PRR une a la renina y prorenina con una afinidad similar; sin embargo, se ha observado que tras su unión al PRR, la actividad de la renina se incrementa entre cuatro y cinco veces, y en el caso de la prorenina provoca su activación no proteolítica, adquiriendo actividad enzimática de renina; de esta forma, ambas enzimas aumentan la generación local de Ang II (Fig. 1) (25, 29).

Estudios recientes han demostrado que una vez activo, PRR es un receptor funcional que, de manera independiente de Ang II/AT₁R, desencadena la activación de distintas vías de señalización intracelular como la de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPKs) (ERK1/2, p38 y JNK), la de PI3K/Akt y la de PLZF (factor de transcripción con dedos de zinc de la leucemia promielocítica). Por ejemplo, la vía de ERK1/2 induce la regulación positiva de genes profibróticos e inflamatorios incluidos el del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), el del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el de la interleucina-1 β (IL-1 β), el del factor nuclear- κ B (NF- κ B), el de la interleucina-6 (IL-6) y el de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (26, 30). Además, la activación del PRR lleva a la activación y translocación nuclear de PLZF que incrementa la expresión de la subunidad reguladora p85 α de PI3K, para estimular la proliferación y promover el crecimiento celular (31).

En cuanto a los mecanismos que regulan la expresión del PRR, se ha descrito que la unión de renina/prorenina al PRR disminuye los niveles de expresión del propio receptor (mecanismo de retroalimentación negativa). Esto se da a través de la activación y translocación nuclear de PLZF, lo cual resulta en su unión al promotor del PRR, regulando a la baja la expresión del receptor (31). Por otro lado, la activación del eje AT₁R/Ang II promueve la activación y unión de CREB al promotor de PRR, aumentando su expresión (32). En este contexto, se ha demostrado que el incremento en la expresión del PRR o en su activación se han asociado con

distintas condiciones y patologías, como la resistencia a la insulina, DM2, infarto al miocardio, falla cardíaca, fibrosis renal y respuestas inflamatorias; todas asociadas a sus propiedades de señalización intrínseca (Fig. 1) (27).

RAAS y SARS-CoV: dos viejos conocidos

En el 2003, la OMS reportó una nueva variante de coronavirus, denominado SARS-CoV, y fue identificado como el agente causante de la enfermedad del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (33, 34). Fue descrito como un virus de RNA de cadena sencilla, con una estructura esférica, un diámetro alrededor de 60-140 nm (35), y constituido por una cápside de recubrimiento membranal en la que se identificaron cuatro tipos de proteínas estructurales denominadas: proteína espiga (S), proteína membranal (M), proteína de recubrimiento (E), y proteína de nucleocápside (N) (35).

Diversos estudios clínicos revelaron que la infección por SARS-CoV produce una neumonía atípica, definida por un remodelamiento del tejido alveolar, una disminución de la supervivencia de las células alveolares e intersticiales, un incremento en la permeabilidad vascular, y modificaciones en el tono vascular; sin embargo, el mecanismo de acción del virus era poco conocido (36).

a) ACE2: un receptor viral

En el año 2003, ACE2 fue identificada como el receptor funcional del SARS-CoV (34, 37). ACE2 es una metalopeptidasa transmembranal de Zn^{2+} y presenta una identidad de secuencia del 42% con respecto a la ACE. Es una glicoproteína de 805 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 120 kDa, en la que se identifican un ectodominio catalítico N-terminal, una región transmembranal y un dominio citosólico corto C-terminal (38). ACE2 hidroliza Ang I y Ang II para formar Ang 1-9 y Ang 1-7, respectivamente (20, 38), aunque se ha reportado que su actividad es 300 veces más efectiva en convertir Ang II a Ang 1-7 que Ang I a Ang 1-9 (39).

ACE2 se expresa en numerosos tejidos, particularmente en el epitelio alveolar pulmonar, corazón, riñón y tracto gastrointestinal (9, 40), aunque sus niveles más elevados de expresión se han detectado en el epitelio intestinal (40). Sin embargo, la expresión y función de la ACE2 pulmonar ha recibido mucha atención en los últimos años debido a los hallazgos de que ACE2

sirve como receptor para coronavirus (40), además de sus efectos benéficos en la lesión pulmonar aguda (41).

En pulmón, ACE2 desempeña un papel homeostático crítico al disminuir los niveles de Ang II e incrementar los de Ang 1-7, lo que conlleva a antagonizar los efectos del eje ACE/Ang II/AT₁R, asociado con lesión pulmonar crónica, fibrosis y vasoconstricción pulmonar (9, 40). Además, los niveles de expresión de ACE2 pulmonar se correlacionan con el estado de diferenciación epitelial de las vías respiratorias, el desarrollo y el envejecimiento (40, 42).

Diversos estudios han evidenciado un papel fundamental de ACE2 en la respuesta a condiciones inflamatorias que alteran la morfología y función pulmonar (43). A este respecto, se identificó que la ACE2, además de los péptidos de RAAS, degrada a importantes factores del proceso inflamatorio pulmonar, como el factor [des-Arg9]-BK, el cual es un ligando específico del receptor de bradicinina tipo B1 involucrado en el incremento de la respuesta a citocinas inflamatorias, y cuyos niveles se encuentran incrementados durante el COVID-19 (43).

Por otro lado, se reportó que ACE2 puede ser escindida por la desintegrina y metalopeptidasa 17 (ADAM17) cerca del dominio transmembranal y el ectodominio, corte que genera una forma soluble (sACE2) de 555 aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 95 kDa (Fig. 2) (38, 44-46). La sACE2, al igual que la forma membranal, es enzimáticamente activa, con capacidad de generar Ang 1-7 a partir de Ang II, y retener intacto el sitio de interacción con SARS-CoV y SARS-CoV-2 (Fig. 2) (44).

Es importante mencionar que la escisión de ACE2 ocurre bajo condiciones fisiológicas, y aunque sus niveles en circulación son muy bajos y su vida media muy corta, es posible que su liberación represente también un mecanismo homeostático. De esta forma, la sACE2 limitaría los niveles de Ang II bajo condiciones fisiológicas, lo que resultaría en un bajo nivel de estimulación del receptor AT₁ y en una alta estimulación del receptor Mas; esta última condición es beneficiosa en la fisiología cardiovascular (47). Sin embargo, también se ha reportado que en algunas enfermedades, como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, y en el proceso de envejecimiento, la expresión de la ACE2 disminuye y la de la sACE2 se incrementa, por lo que la sACE2 es considerada un biomarcador de estas condiciones (47).

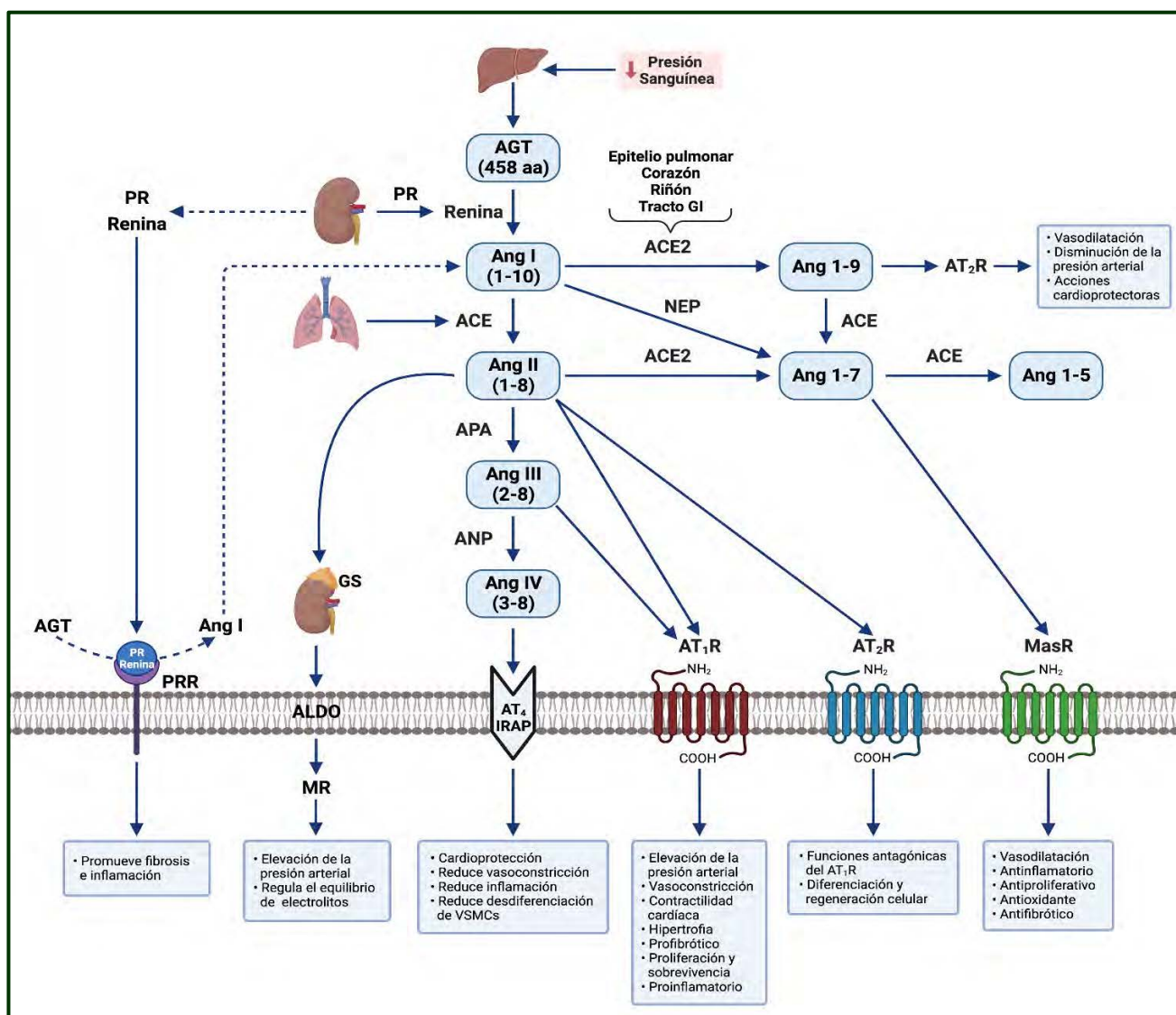


Figura 1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. RAAS se inicia con la hidrólisis del AGT por la renina, para generar Ang I, la cual es escindida por ACE para sintetizar Ang II, el principal péptido bioactivo de RAAS. Ang II interactúa con los AT₁R y AT₂R; el AT₁R regula la mayoría de las acciones fisiológicas y patológicas de la Ang II, mientras que la activación del AT₂R antagoniza sus acciones. En la glándula suprarrenal, Ang II estimula la liberación de ALDO, la cual a través del MR regula la presión arterial y el equilibrio de electrolitos. Ang II es procesada por la APA para formar Ang III, que ejerce acciones similares a las de Ang II/AT₁R. Las acciones del eje Ang II/AT₁R se contrarregulan a través de otros péptidos generados en el sistema: Ang III es escindida por APN para formar Ang IV, que se une al AT₄R para modular efectos cardioprotectores. Ang II, Ang I, y Ang 1-9 se convierten en Ang 1-7 por acción de ACE2, NEP, y ACE, respectivamente. Ang 1-7, interactúa con los MasRs, encargados de contrarregular las funciones del AT₁R. En cuanto a Ang 1-9, también se produce por la escisión de Ang I por la ACE2, la cual se une y activa a los AT₂Rs para disminuir la presión arterial y promover acciones cardioprotectoras. La renina y su precursor la PR son reconocidas por el PRR, el cual aumenta la actividad de la renina y causa la activación no proteolítica de la PR. Ambos péptidos presentan actividad enzimática de renina tras su unión al PRR, aumentando la generación local de Ang II. Al unir a renina y PR, el PRR es un receptor funcional que activa vías que inducen fibrosis e inflamación. Las acciones mediadas por cada receptor se indican en los cuadros correspondientes. Abreviaturas: **ACE**, enzima convertidora de angiotensina; **ACE2**, enzima convertidora de angiotensina 2; **AGT**, angiotensinógeno; **ALDO**, aldosterona; **Ang II**, angiotensina II; **Ang III**, angiotensina III; **Ang IV**, angiotensina IV; **Ang 1-5**, angiotensina 1-5; **Ang 1-7**, angiotensina 1-7; **Ang 1-9**, angiotensina 1-9; **APN**, alanilaminopeptidasa N; **AT₁R**, receptor de angiotensina tipo 1; **AT₂R**, receptor de angiotensina tipo 2; **AT₄R**, receptor de angiotensina tipo 4; **MasR**, receptor de Mas; **MR**, receptor de mineralocorticoides, **NEP**, neprilisa; **PR**, prorenina; **PRR**, receptor de prorenina/renina; **Tracto GI**, tracto gastrointestinal; **VSMCs**, células del músculo liso vascular.

b) La proteína S del SARS-CoV: un ligando para ACE2

En el año 2003, Li y colaboradores identificaron a la proteína S del SARS-CoV, como el ligando responsable de la interacción con ACE2 (37). La proteína S es una glicoproteína que consiste en una sola cadena polipeptídica, con una longitud de 1255 aminoácidos y un tamaño aproximado de 180-200 kDa. Consta de un extremo N-terminal extracelular que abarca la mayor parte de la proteína (1195 aa), un dominio transmembranal (TM) de 20 aa y un segmento C-terminal citosólico corto de 40 aa (48).

La región N-terminal de la proteína S está compuesta de dos subunidades funcionales: una que corresponde a la unión al receptor ACE2 de la célula huésped (subunidad 1, S1), a través de un dominio de unión al receptor (RBD); y otra responsable de la fusión de las membranas viral y celular (subunidad 2, S2).

Una vez que SARS-CoV, a través de S1-RBD, se une a ACE2 en la superficie de la célula huésped, el complejo ACE2/SARS-CoV promueve la entrada del virus a la célula por medio de dos mecanismos generales: por fusión y por vía endosomal. En el primero, fusión a nivel de la superficie membranal, la enzima proteasa transmembranal de serina 2 asociada a ACE2 (TMPRSS2) escinde proteolíticamente a ACE2, lo que ocasiona que S1 se desprenda de la superficie viral, permitiendo que S2 se fusione con la membrana plasmática de la célula huésped con la consecuente liberación del RNA viral en el citoplasma celular (Fig. 2) (49, 50). En el segundo mecanismo, vía endosomal, la entrada del SARS-CoV es independiente de TMPRSS2 y se lleva a cabo por endocitosis dependiente de ACE2, a través de vesículas recubiertas de clatrina (49, 50). Durante la maduración del endosoma, la disminución del pH en su interior activa la cathepsina B/L, encargada de escindir a la proteína S, lo que permite la fusión de las membranas viral y endosomal para la liberación del RNA viral (Fig. 2) (49, 50). Adicionalmente, existen evidencias de un tercer mecanismo de internalización viral dependiente de balsas lipídicas. Las balsas lipídicas son microdominios funcionales de la membrana ricos en colesterol y esfingolípidos, los cuales actúan como dominios de localización y concentración de proteínas asociadas a la membrana entre las que se incluyen receptores y moléculas de seña-

lización (51). En este mecanismo, el SARS-CoV, a través de la proteína S, se une a ACE2 ubicada en las balsas lipídicas, induciendo la posterior formación de una vesícula endocítica. Después de la internalización, el SARS-CoV experimenta tráfico intracelular dentro de endosomas, se fusiona con lisosomas maduros y libera el RNA viral en el citoplasma de la célula huésped (50, 51).

De manera interesante, e independiente del tipo de mecanismo empleado para la infección viral, la endocitosis subsiguiente da como resultado la desregulación de RAAS debido a la disminución de ACE2 en la membrana celular y de sus funciones, lo que lleva a la pérdida de la protección del equilibrio sistémico mediada por ACE2/Ang 1-7/MasR (52, 53). Se demostró que el incremento resultante en los niveles circulantes de Ang II, por una parte disminuye aún más la presencia de la ACE2 membranal mediante su internalización y degradación por vía lisosomal, y por otra, induce la transcripción de citocinas proinflamatorias que disminuyen la expresión del RNAm de ACE2 por activación de la vía de las MAPKs (ERK1/2, p38 y JNK); ambos mecanismos son dependientes de la activación del receptor AT₁ (54-56).

De igual forma, se reportó la disminución en la expresión de la ACE2 membranal y la reducción en sus niveles de RNAm por acción de IL-4 e IFN- γ (57); ambos eventos son inducidos por la inflamación sistémica y tisular que se genera en respuesta a la infección tanto por SARS-CoV como por SARS-CoV-2, la nueva variante identificada en 2019.

En cuanto a los mecanismos precisos de regulación de la expresión de ACE2, estos continúan sin estar del todo elucidados. Diversos estudios han sugerido que un posible mecanismo regulador de la expresión de ACE2 durante la infección viral puede estar mediado por microRNAs (miRNAs) a través de mecanismos de represión traduccional y/o degradación post-transcripcional (38, 58). Este mecanismo ha sido identificado en diferentes modelos y bajo diferentes condiciones de estudio; por ejemplo, en un modelo de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), los niveles de expresión del miRNA-143 se correlacionan negativamente con los niveles circulantes de ACE2 y Ang 1-7 (59). Por otra parte, el tratamiento con telmisartán, un ARB, modula el nivel de expresión del miRNA-146a/b, lo que mejora los niveles de ACE2/Ang1-7

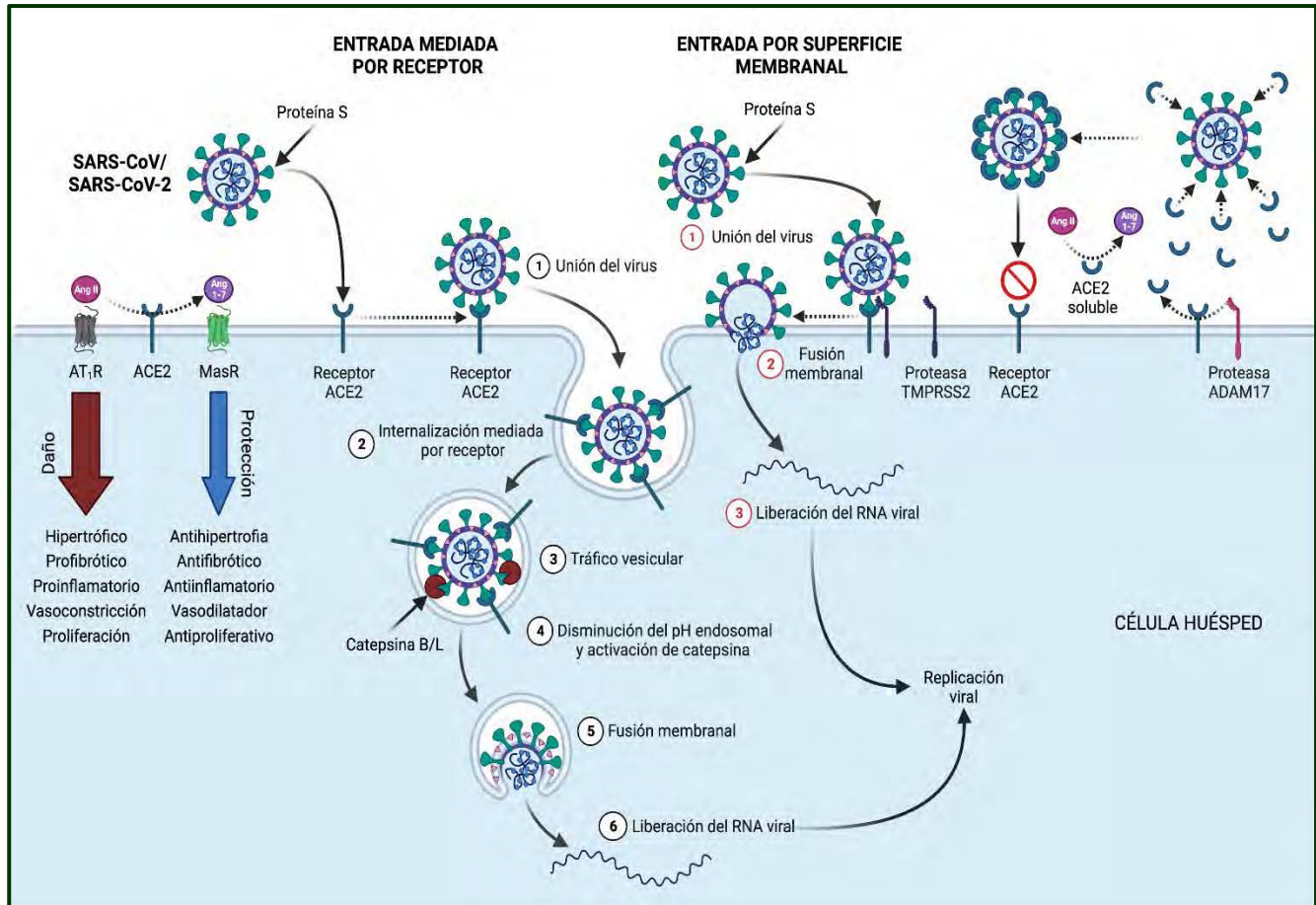


Figura 2. ACE2 en la infección viral. El reconocimiento y la unión del virus se producen por la interacción entre la proteína S viral y la ACE2 de la célula huésped. A nivel de la superficie membranar, la activación de la proteína S es mediada por TMPRSS2, lo que promueve la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática celular y la liberación del RNA viral en el citoplasma de las células huésped (pasos 1-3, en rojo). En ausencia de TMPRSS2, la entrada del SARS-CoV-2 se produce a través de endocitosis mediada por ACE2. Durante la maduración del endosoma, la disminución del pH activa a la catepsina B/L, que escinde a la proteína S, lo que permite la fusión de las membranas viral y endosomal para la liberación del RNA viral de los endosomas/lisomas tardíos (pasos 1-6, en negro). Por otra parte, en la superficie membranar, ADAM17 escinde a ACE2, lo que genera una sACE2. sACE, al igual que la ACE2 membranar, es enzimáticamente activa, capaz de generar Ang II a partir de Ang 1-7, además de retener intacto el sitio de interacción con SARS-CoV-2. El complejo sACE2/SARS-CoV-2 limita la proliferación y replicación viral al reducir su entrada en la célula huésped. Sin embargo, la disminución de la ACE2 membranar por la endocitosis viral, disminuye la síntesis de Ang 1-7 y la vía de protección celular por la activación de Ang 1-7/MasR, además de promover el incremento de Ang II y el daño celular por la activación del AT₁R. Abreviaturas: **ADAM17**, desintegrina y metalopeptidasa 17; **Ang II**, angiotensina II; **Ang 1-7**, angiotensina 1-7; **ACE2**, enzima convertidora de angiotensina 2; **AT₁R**, receptor de angiotensina tipo 1; **MasR**, receptor Mas; **Proteína S**, proteína espiga; **TMPRSS2**, enzima proteasa transmembranar de serina 2 asociada a ACE2.

y atenúa la remodelación vascular de la hipertensión arterial (60, 61). Otro hallazgo demuestra que el bloqueo de RAAS en pacientes con enfermedad de arterias coronarias disminuye los niveles de proteína del receptor tipo toll-4 (TLR4) y aumenta la expresión de miRNAs sensibles a TLR4, incluidos miRNA-31, miRNA-181a,

miRNA-16, y miRNA-145 (62). Esta información resulta relevante ya que la activación del TLR4 por SARS-CoV se encuentra implicada en la patogenia del síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, posiblemente por medio del mecanismo anteriormente descrito (63).

c) SARS-CoV-2 y RAAS

El SARS-CoV-2 se aisló y secuenció por primera vez en China en enero del 2020 (64). Mediante estudios de microscopía electrónica de transmisión se reveló que el SARS-CoV-2 tiene un diámetro aproximado de 60 a 140 nm, y su morfología es consistente con la de otros miembros de la familia *Coronaviridae*, particularmente con el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 es un virus de RNA y, a nivel genético, comparte una identidad de secuencia del 80% con el SARS-CoV. Con base en estos análisis, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al virus SARS-CoV-2; mismo que anteriormente se conocía como el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) o coronavirus humano 2019 (hCoV-19) (35).

Se sabe que SARS-CoV-2 presenta una estructura y función similar a la de SARS-CoV. Tiene un genoma de RNA monocatenario de entre 26 y 35 kb, que codifica aproximadamente para 27 proteínas con similitud a proteínas de funciones conocidas, mientras que otras son inciertas/desconocidas o putativas (35).

Las proteínas identificadas de SARS-CoV-2 se han categorizado en tres grupos: proteínas no estructurales, proteínas estructurales y proteínas accesorias. Las proteínas no estructurales están involucradas colectivamente en la replicación del RNA y la síntesis de RNAm viral. Por su parte, las proteínas estructurales, al igual que en el SARS-CoV, incluyen a las proteínas E, M, N, y S, además de la hemaglutinina-esterasa (HE). Las proteínas E y M participan principalmente en el ensamblaje viral, la gemación y la morfogénesis del virión; mientras que la proteína N forma complejos con el RNA genómico viral para generar la nucleocápside. Por su parte, la proteína S es estructuralmente similar a la proteína S del SARS-CoV y es la principal glicoproteína de superficie del SARS-CoV-2. Interactúa directamente con el receptor ACE2 en la superficie de la célula huésped a través de mecanismos similares a los descritos para el SARS-CoV para su interacción, fusión e infección de la célula huésped (35).

Desequilibrio de RAAS por SARS-CoV-2

Debido al papel regulador que desempeña ACE2 en el mantenimiento del estado homeostático de RAAS, la disminución de sus niveles de expresión por la infección por SARS-CoV-2, genera un desequilibrio en la balanza homeostática que se inclina a la activación persistente del eje

Ang II/AT₁R con las consecuencias que genera su hiperactivación. En la siguiente sección se abordarán las principales implicaciones a nivel inflamatorio, cardiovascular y metabólico asociadas a la desregulación de RAAS.

a) Implicaciones Inflamatorias

La infección viral constituye, por sí misma, parte del mecanismo inicial que desencadena la respuesta inflamatoria del huésped. El RNA viral se caracteriza por tener un cap en su extremo 5', una cola poli-A en el 3', y presentar 14 marcos de lectura que codifican para dos poliproteínas replicasas superpuestas 1a y 1ab (PRS1a y PRS1ab), dos proteasas de cisteína, una similar a la papaína (PLpro) y una similar a 3C (3CLpro), y las proteínas accesorias S, M, E y N (33). PLpro y 3CLpro hidrolizan a PRS1a y PRS1ab para generar 16 proteínas no estructurales, implicadas en la replicación viral y formación del virión (65).

Por otro lado, se ha reportado que PLpro activa al factor de transcripción de respuesta de crecimiento temprano-1 (Egr-1) encargado de expresar al gen codificante del TGF- β , involucrado en el desarrollo de fibrosis pulmonar (65). También se ha descrito que disminuye la respuesta de la vía del interferón tipo-1 (IFN-1), a través de su interacción con el complejo proteico formado por la proteína estimuladora de genes de interferón (STING), el factor 3 asociado al receptor de TNF (TRAF3) y la proteína cinasa 1 de unión a TANK (TBK1), con lo cual se evade la respuesta inmune del huésped (66).

El desensamble de la estructura viral libera a las proteínas accesorias N y E. La biodisponibilidad de la proteína N permite la interacción entre su extremo carboxilo terminal y el dominio SPRY de la proteína de motivo tripartito 25 (TRIM25) previniendo la ubiquitinación del gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I), y afectando la vía del IFN (67). Por su parte, las proteínas E libres son responsables de la activación de la vía del NF- κ B que provoca la síntesis de las quimiocinas CCL2, CCL5, CSCL1, CXCL2, CXCL10, y las citocinas IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), lo cual ha permitido determinar que los componentes estructurales del virus tienen un papel importante en los procesos inflamatorios y no solo como accesorios de su morfología (68). Finalmente, al igual que SARS-CoV, SARS-CoV-2 modula negativamente la expresión del RNAm de ACE2 y disminuye su concentración membranal

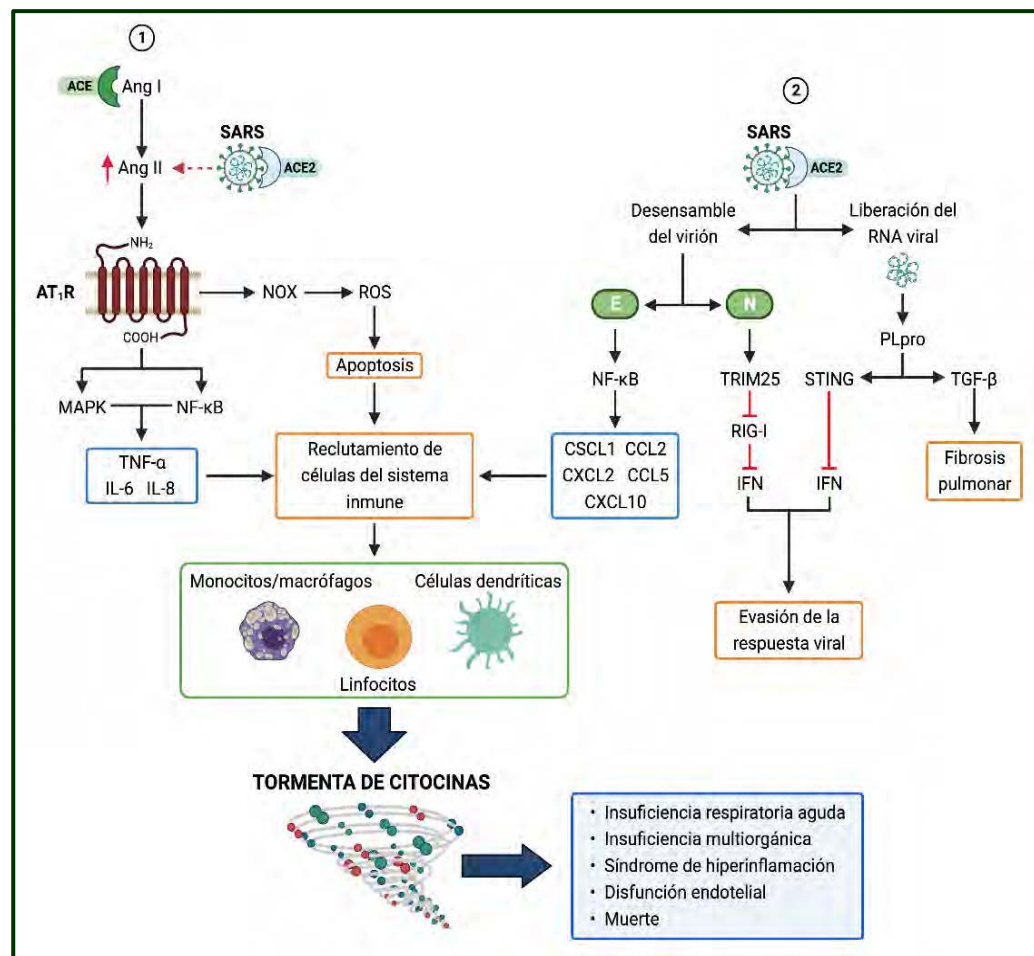
a través del eje ACE/Ang II/AT₁R y de la actividad de ADAM17 (52, 69). Este eje ha sido identificado como un promotor del estado inflamatorio, a través de la activación de las vías NF-κB y MAPKs y la fosforilación de los factores transcripcionales CREB y ATF-1, inductores de la expresión de distintas citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-8 y TNF-α (70-72). Aunado a lo anterior, la activación del receptor AT₁ induce estrés oxidante por un incremento en la actividad de la NADPH oxidasa (NOX), y la activación de la caspasa 3, lo cual promueve un proceso de apoptosis en las células alveolares (73).

La producción masiva de citocinas inflamatorias (como las quimiocinas CCL2, CCL5, CSCL1, CXCL2,

CXCL10, y las citocinas IL-6, IL-8 y TNF-α), se encargan de reclutar y activar a linfocitos, macrófagos, monocitos, y células dendríticas, para la síntesis adicional de citocinas (MCP-1, CSF, IL-1β, TGF-β1, TNF-α, e IL-6), que amplifican y preservan la respuesta inflamatoria, ocasionando un proceso denominado tormenta de citocinas. La tormenta de citocinas es característica de enfermedades crónico degenerativas como la DM2, el cáncer y actualmente la infección por SARS-CoV-2 debido a que se asocia con una falla multisistémica en distintos tejidos por la persistencia en la síntesis de moléculas proinflamatorias, y en el reclutamiento y acción de células del sistema inmune (74, 75) (Fig. 3).

Figura 3. Tormenta de citocinas inducida por SARS-CoV-2. La infección viral activa y sobre estimula una respuesta inflamatoria por medio de dos mecanismos: 1) por la activación del eje Ang II/AT₁R, que induce la vía de las MAPKs y NF-κB para la producción de las citocinas TNF-α, IL-6 e IL-8; 2) por el ingreso del virus y su desensamble en el interior celular, siendo la proteína E la inductora de la vía NF-κB para la producción de distintas quimiocinas (CSCL1, CCL2, CXCL2, CCL5, y CXCL10). Por otro lado, la proteína N activa a TRIM25 para inhibir a RIG-I que afecta la respuesta de la vía del IFN; aunado a esto, la traducción del RNA viral genera a la proteína PLpro que hidroliza a STING para inactivar la vía del IFN, ocasionando una evasión de la respuesta antiviral. La acción de ambos mecanismos ocasiona un reclutamiento y activación de las células del sistema inmune que son necesarias para desencadenar la tormenta de citocinas. Abreviaturas: ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; Ang II, angiotensina II; AT₁R, receptor de angiotensina tipo 1; CCL, CSCL, CXCL, diferentes tipos de quimiocinas IFN, interferón; IL, interleucina; MAPKs, proteínas cinasas activadas por mitógeno; NOX, NADPH oxidasa; PLpro, proteasa

similar a la papaína; NF-κB, factor nuclear kappa B; RIG-I, gen 1 inducible por ácido retinoico; ROS, especies reactivas de oxígeno; TGF-β, factor de crecimiento transformante beta; TNF-α, factor de necrosis tumoral; TRIM25, proteína de motivo tripartito 25; STING, proteína estimuladora de genes de interferón.



similar a la papaína; NF-κB, factor nuclear kappa B; RIG-I, gen 1 inducible por ácido retinoico; ROS, especies reactivas de oxígeno; TGF-β, factor de crecimiento transformante beta; TNF-α, factor de necrosis tumoral; TRIM25, proteína de motivo tripartito 25; STING, proteína estimuladora de genes de interferón.

b) Implicaciones Cardiovasculares

La regulación del sistema cardiovascular es crítica para la supervivencia de los organismos multicelulares. En este contexto, RAAS es esencial en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular y renal a través de los ejes ACE/Ang II/AT₁R y ACE2/Ang 1-7/MasR, por lo que el equilibrio entre las acciones de ambos ejes es fisiológicamente relevante. La hiperactividad de RAAS es considerada como determinante en la etiología de enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas y, por lo tanto, representa un objetivo crítico para el diseño de diferentes tipos de terapias.

En condiciones de enfermedad cardiovascular (ECV), el eje ACE/Ang II/AT₁R se encuentra incrementado, lo que desencadena la activación de la vía de las MAPKs, provocando remodelación cardíaca y vascular, disfunción endotelial y aterosclerosis (3). Por otro lado, el eje ACE2/Ang 1-7/MasR disminuye la respuesta inflamatoria a nivel cardiovascular al contrarrestar el efecto del eje Ang II/AT₁R. La vía de señalización ACE2/Ang 1-7/MasR no solo mejora la proliferación celular, la hipertrofia, el estrés oxidante, y la fibrosis vascular, sino también reduce la activación de las cascadas de las MAPKs. Por su parte, la activación del receptor AT₁ desencadena la escisión y liberación de ACE2 de la membrana plasmática a través de un mecanismo dependiente de la vía p38/MAPKs, lo que conduce a una reducción de ACE2 en la superficie celular. Adicionalmente, y como se demostró con otros coronavirus, la replicación del SARS-CoV-2 podría incrementarse como resultado del aumento de la actividad del eje Ang II/AT₁R/MAPKs en pacientes con ECV (36). En este contexto, las complicaciones cardiovasculares más comunes asociadas a la infección por SARS-CoV-2 son la miocarditis, que resulta en infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, arritmias y eventos tromboembólicos venosos (76).

Otro de los órganos altamente afectados por la infección por SARS-CoV-2 es el corazón, ya que la expresión ACE2 se ve disminuida por la infección viral, provocando complicaciones cardiovasculares al alterar el equilibrio Ang II/Ang 1-7 (36, 77). Adicionalmente, se ha reportado que la ACE2 se encuentra más incrementada en pacientes con enfermedades cardíacas (78), por lo que es muy probable que la infección por SARS-CoV-2 sea más pronunciada en estos pacientes y pueda ocasionar un

mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y en consecuencia un aumento en el número de fallecimientos (20).

Uno de los múltiples mecanismos por los que el eje Ang II/AT₁R conduce a la desregulación del sistema cardiovascular es a través del estrés oxidante (6, 79), que se deriva del desequilibrio entre el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una baja actividad de los mecanismos antioxidantes (6). El estrés oxidante desempeña un papel determinante en la patogénesis y desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, aterosclerosis, infarto al miocardio, e insuficiencia cardíaca (6).

La producción de ROS por el eje Ang II/AT₁R involucra la participación de diferentes vías de señalización entre las que se encuentran p38, MK2 y NOX (Fig. 4). Adicionalmente, se ha descrito la producción de ROS a partir de un mecanismo dependiente de la cinasa janus 2 (JAK2), mediante el cual las ROS inducen la actividad de la cinasa asociada a Rho (ROCK) dando como resultado hipertrofia (Fig. 4). Además, Ang II induce la activación de la proteína cinasa II dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKII) que fosforila a la histona deacetilasa 4 (HDAC4) promoviendo su exportación nuclear y la activación del factor 2 potenciador de miocitos (MEF2), un factor transcripcional que conduce a la transcripción de genes hipertróficos (Fig. 4) (14).

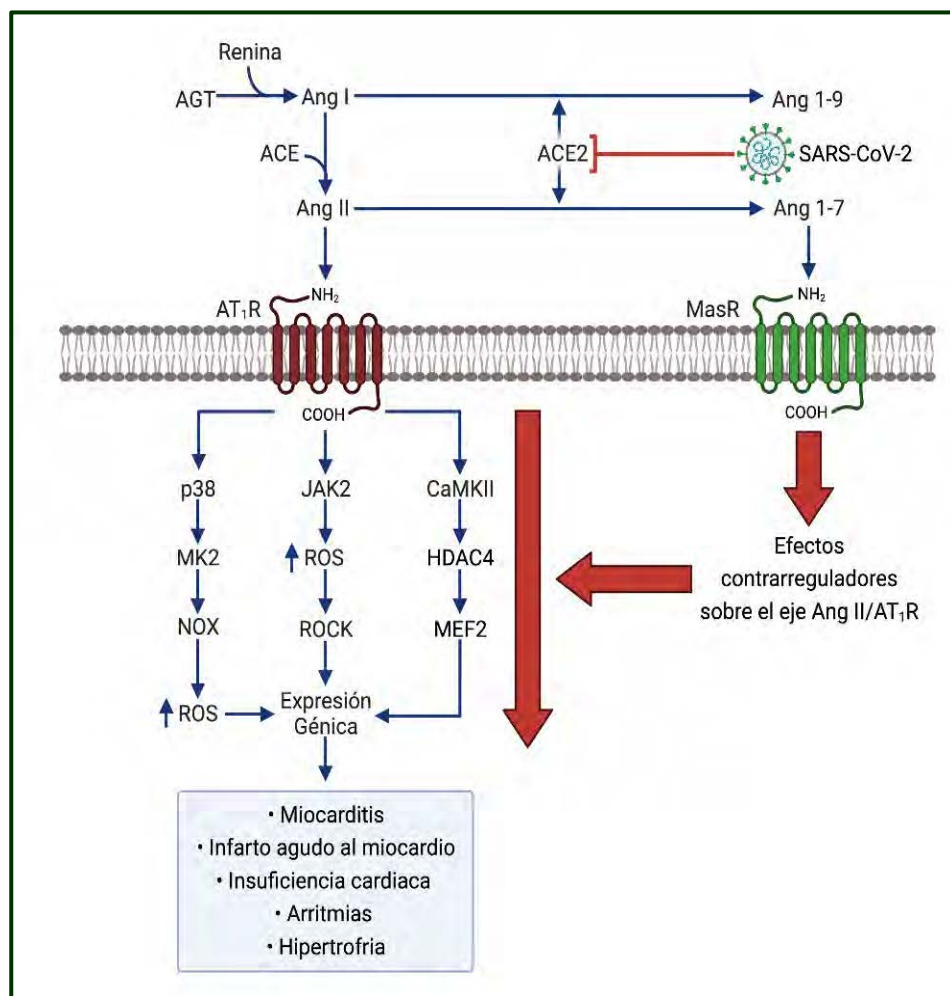
Por otra parte, se ha reportado que el incremento en los niveles de ROS por acción de Ang II/AT₁R induce el incremento de la actividad de ADAM17 y la transactivación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico lo que conduce a disfunción vascular, hipertrofia en VSMCs, hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares (80, 81). Sin embargo, también se ha descrito que los efectos de la Ang II en la disfunción cardíaca y endotelial por la producción de ROS son contrarregulados a través del eje Ang 1-7/MasR, mediante la disminución de la expresión de la NOX, con la consecuente reducción de los niveles de ROS, y por el incremento en los niveles de NO, lo cual provoca un estado compensatorio que causa la relajación cardíaca mediada por la vía PI3K/Akt/NOS endotelial (82).

Las alteraciones moleculares ocasionadas por el incremento de las ROS, el desequilibrio en el RAAS vascular y la activación de la vía de las MAPKs en el endotelio proporcionan un aumento en la proliferación y engrosamiento de las células

endoteliales, provocando trombosis, espasmos vasculares, aumento en la presión arterial, y la degradación de fibrina/fibrinógeno modificando los vasos sanguíneos y provocando daño al miocardio. El incremento en las ROS también se encuentra asociado a un estado proinflamatorio y prooxidante en el tejido vascular, causando

fibrosis del endotelio y miocardio, aumento en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, generando daño sistémico en pacientes, por lo que las investigaciones actuales se han centrado en disminuir y atenuar los efectos del SARS-CoV-2 sobre las enfermedades cardiovasculares (36, 76, 79).

Figura 4. Señalización de RAAS relacionadas con alteraciones cardiacas. La inactivación de ACE-2 impide la activación del receptor Mas que forma parte del eje ACE2/Ang 1-7/MasR, que contrarresta los efectos de las acciones del receptor AT₁. Lo anterior provoca un incremento en los niveles de Ang II que aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Este es el caso de la hipertrofia generada por la sobreactivación del receptor AT₁, el cual activa las vías p38/MK2/NOX, JAK2/ROS/ROCK y CaMKII/MEF2 que generan ROS y la activación de MEF2, incrementando la expresión de genes hipertroáficos. El eje ACE2/Ang 1-7/MasR contrarresta los efectos dañinos del eje ACE/Ang II/AT₁R. Abreviaturas: **ACE2**, enzima convertidora de angiotensina; **MasR**, Receptor Mas; **AT₁R**, receptor de angiotensina II tipo 1; **Ang II**, angiotensina II; **p38**, proteína cinasa activada por mitógeno p38; **MEF2**, factor 2 potenciador de miocitos; **MK2**, proteína cinasa activada por proteína cinasa activada por mitógeno 2; **NOX**, NADPH oxidasa; **JAK2**, cinasa janus 2; **ROS**, especies reactivas de oxígeno; **ROCK**, proteína cinasa asociada a Rho; **CaMKII**, proteína cinasa II dependiente de Ca²⁺/calmodulina.



c) Implicaciones Metabólicas

Evidencia clínica y experimental ha demostrado consistentemente que la desregulación de RAAS es crítica para el desarrollo de diversas alteraciones metabólicas (15). Se ha reportado que el incremento en la actividad del eje ACE/Ang II/AT₁R, asociada con la disminución de la expresión de ACE2 y por tanto de las funciones reguladas por su eje Ang 1-7/MasR, produce dislipidemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, y DM2, además de varios

trastornos cardiovasculares, como disfunción endotelial y aterosclerosis (21).

La mayoría de las evidencias que correlacionan que alteraciones en RAAS están directa o indirectamente implicadas en alteraciones metabólicas, proviene del uso clínico de inhibidores de RAAS, que incluyen a los ACEIs y a los ARBs. Estos fármacos son ampliamente utilizados para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, y enfermedad coronaria, en las que existe una clara sobreactivación del eje Ang II/AT₁R,

y se ha demostrado que su uso mejora la resistencia a la insulina y disminuye la incidencia de DM2, lo que explica la estrecha asociación entre hipertensión y DM2. También se ha demostrado que alteraciones en el eje ACE2/Ang 1-7/MasR, como sucede en ratones *knockout* para el receptor Mas (Mas^{-/-}), presentan una pérdida significativa en el perfil metabólico, con dislipidemia, resistencia a la insulina y disminución en la expresión de adiponectina y GLUT-4 en el tejido adiposo (21).

La ACE2 representa un importante vínculo molecular entre la resistencia a la insulina y la gravedad por COVID-19. Como se mencionó, la principal función fisiológica de la ACE2 es la conversión de la Ang II en Ang 1-7. Debido a que la Ang II es el componente predominante de RAAS asociado a resistencia a la insulina y disfunción cardiovascular (15, 83, 84), al ser degradada por ACE2 se protege contra sus efectos, reduciendo la resistencia a la insulina al disminuir el estrés oxidante celular, mejorando la señalización de la insulina y el transporte de glucosa estimulado por la insulina (83).

Por otra parte, la obesidad se encuentra asociada a la inflamación crónica derivada del tejido adiposo visceral disfuncional, lo que conlleva a alteraciones metabólicas sustanciales que eventualmente podrían conducir a complicaciones como dislipidemia, DM2, hipertensión, ECV e insuficiencia respiratoria crónica (85, 86). El tejido adiposo visceral disfuncional puede causar efectos proinflamatorios, regulados por adipocinas y Ang II, además de la presencia y alta actividad de células inmunes infiltradas en este tejido (87, 88). En adición a los efectos inflamatorios que inducen Ang II/AT₁R, se ha demostrado que también ocasionan estrés oxidante y estrés del retículo, los cuales se encuentran íntimamente asociados al desarrollo de resistencia a la insulina (88, 89).

De forma interesante, se reportó que la expresión de ACE2 es abundante en tejido adiposo visceral (86, 90) y que ejerce efectos sistémicos sobre el sistema cardiovascular. Adicionalmente, se identificó que una mayor disponibilidad de leptina, una de las adipocinas más importantes relacionada con efectos proinflamatorios, está asociada con el incremento en los niveles de Ang II, y con la disminución de la expresión y actividad de la ACE2 (86). Por lo anterior, se ha sugerido que el exceso de tejido adiposo visceral en pacientes con COVID-19 puede impulsar la progresión de

la enfermedad, especialmente al agravar la cascada de reacciones hiperinflamatorias (tormenta de citocinas), lo que puede provocar insuficiencia multiorgánica en pacientes con COVID-19 (86, 90).

Un dato relevante que puede explicar la severidad del contagio viral en personas con obesidad, deriva del antecedente que existe sobre el papel que desempeña el tejido adiposo como un reservorio para diferentes virus patógenos, como el adenovirus humano Ad-36, el virus de la influenza A, el VIH, y el citomegalovirus, por lo que el SARS-CoV-2, por analogía, podría infectar el tejido adiposo y luego extenderse a otros órganos (85, 86).

Existe evidencia clínica que demuestra que en pacientes diabéticos, los ACEIs y ARBs aumentan los niveles de expresión de ACE2 y potencialmente incrementan el riesgo y la gravedad de la infección por COVID-19, debido a una mayor expresión y disponibilidad de ACE2 que facilita la infección por SARS-CoV-2 (91).

Restaurando el desequilibrio

Se han desarrollado diversos fármacos reguladores del eje Ang II/AT₁R incluyendo los ACEIs, los ARBs y los antagonistas de los receptores de aldosterona, que ayudan a regular la homeostasis del sistema para contrarrestar complicaciones cardiovasculares y renales que derivan de la alteración de RAAS (92).

Actualmente, la investigación científica se ha centrado en el estudio de los ARBs y su posible beneficio en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (46, 93). Sin embargo, existe evidencia experimental contradictoria sobre los efectos benéficos de estos fármacos. Se ha reportado que el uso crónico de antagonistas del receptor AT₁, como el losartan y el olmersatan, pueden incrementar la expresión de ACE2 tanto en modelos animales como en humanos (94), con consecuencias perjudiciales para los pacientes con COVID-19, al incrementar los sitios de interacción del virus en la célula (92). Contrario a estos reportes, existe evidencia de que el uso de diversos ARBs en pacientes infectados con SARS-CoV-2 los protege contra lesión pulmonar aguda en lugar de ponerlos en mayor riesgo de desarrollar un estado grave de la enfermedad. Lo anterior puede deberse al bloqueo de la activación excesiva del eje Ang II/AT₁R que es causada por la infección viral, así como a la regulación positiva de la expresión de la ACE2, que reduciría la generación de Ang II por ACE,

incrementando la síntesis de Ang 1-7 para promover efectos vasodilatadores y antiinflamatorios (41, 95).

En el caso de la aldosterona y su receptor, estos se han visto asociados a diversas complicaciones cardiovasculares, al promover inflamación renal y fibrosis, condiciones que favorecen la producción y liberación de ROS, por lo que su bloqueo por antagonistas reduce el riesgo de esas complicaciones (12), y muestra efectos benéficos, principalmente en pacientes con ECV (96). Asimismo, se ha observado que, al igual que los ARBs, el uso terapéutico de antagonistas del MR induce el incremento en la expresión de ACE2 (97), generando las mismas consideraciones sobre el impacto en el mejoramiento o empeoramiento de la infección por SARS-CoV-2.

El empleo de la forma soluble de ACE2 es otra estrategia terapéutica considerada para contrarrestar la infección y progresión del COVID-19. Se tiene evidencia experimental de que el incremento de sACE2 limita la proliferación y replicación viral, ya que mantiene la capacidad de unir al virus, y extracelularmente reduce su entrada en la célula huésped. De esta forma, sACE2 bloquea de manera eficaz la asociación del SARS-CoV-2 con su receptor celular membranar y evita lesiones pulmonares (37, 46, 69). Recientemente se reportó que la replicación del SARS-CoV-2 se puede abolir *in vitro* mediante el uso de la sACE2 recombinante fusionada a la región Fc de la inmunoglobulina humana IgG1 (46, 98), por lo que actualmente esta proteína recombinante se considera como un agente terapéutico potencial para el tratamiento del COVID-19 (46, 98, 99).

En el caso de los ACEIs, estos se han empleado por su alta efectividad en bloquear la transformación de Ang I en Ang II y disminuir los efectos del eje Ang II/AT₁R. Se emplean para regular la presión arterial, tratar la insuficiencia y disfunción cardíaca, prevenir accidentes cerebrovasculares y tratar la nefropatía diabética en pacientes con hipertensión y DM2, (100). Sin embargo, el uso de estos fármacos en pacientes con afecciones cardiovasculares y que han contraído COVID-19 ha sido cuestionada por la evidencia de que los ACEIs inducen la síntesis de ACE2, a pesar de que a la fecha no existe evidencia experimental ni clínica que sugiera una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. En este contexto, un estudio clínico reciente reveló que pacientes hipertensos hospitalizados con COVID-19 y tratados con una

combinación de ACEIs/ARBs por hipertensión durante 28 días, mostraron un menor riesgo de mortalidad por todas las causas debido a COVID-19 en comparación con pacientes que recibieron un tratamiento antihipertensivo distinto a la administración de ACEIs/ARBs (100, 101). Además, existe evidencia categórica que respalda el uso de ACEIs y ARBs de manera positiva porque el bloqueo de RAAS puede proteger al paciente con COVID-19 de la gravedad del daño pulmonar y potencialmente de las alteraciones cardiovasculares causadas por la infección viral (100).

Con la aparición de enfermedades emergentes, una de las estrategias terapéuticas esperadas es el desarrollo de medicamentos "originales". Sin embargo, su desarrollo regularmente requiere años de investigación científica y médica, por lo que el reposicionamiento de medicamentos es, a menudo, considerado como una estrategia efectiva para enfrentar brotes infecciosos urgentes y graves, como el causado por el SARS-CoV-2. Mediante el uso de un método de búsqueda y detección virtual basada en el análisis estructural de diversos fármacos clínicamente aprobados de una biblioteca química de aproximadamente 7 mil medicamentos, se identificaron aquellos con potencial estructural para interactuar con la ACE2 humana, con el objetivo de prevenir su reconocimiento por el SARS-CoV-2 y de esta forma inhibir su entrada a la célula (102). Entre estos medicamentos se encuentran: 1) el burixafor, un potente y selectivo antagonista de los receptores CXCR4 que es empleado en diversos cánceres hematológicos y en cardiopatía isquémica; 2) la fluprofilina, un fármaco con acciones broncodilatadoras, antialérgicas y empleado en asma, bronquitis y enfisema, y 3) la edotecarina, un potente inhibidor de la DNA-topoisomerasa 1, empleado para el tratamiento de diversos cánceres, como el mamario, de estómago y esofágico (102). Estos fármacos son prometedores candidatos para estabilizar una conformación cerrada (sustrato/inhibidor unido) de la ACE2, cambiando así las posiciones relativas de los residuos exteriores críticos de la enzima que son reconocidos por el SARS-CoV-2.

Por otro lado, se ha demostrado que diferentes análogos de la Ang 1-7, como el AVE0991, el hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD)/Ang 1-7, la Ang 1-7 cíclica, el CGEN-856 y el CGEN-857 ejercen efectos protectores y contrarreguladores del efecto inflamatorio y deletéreo de la sobre-

activación del eje Ang II/AT₁R, por lo que se han sugerido como una posible estrategia en el tratamiento de la infección SARS-CoV-2 (103, 104).

A pesar de las evidencias clínicas y experimentales sobre el uso de fármacos que regulan las acciones de RAAS, a la fecha no existe un tratamiento específico para la infección por SARS-CoV-2. Distintos reportes clínicos han estudiado la eficiencia de los corticosteroides, hormonas esteroideas derivadas del metabolismo del colesterol y producidas en la corteza adrenal (105, 106). En relación con esto, la dexametasona, un glucocorticoide sintético empleado como fármaco de primera línea terapéutica, ha demostrado una eficaz acción antiinflamatoria e inhibitoria de la tormenta de citocinas generada por un gran número de enfermedades inflamatorias, como trastornos autoinmunes e infecciones respiratorias (106). Los mecanismos de acción de la dexametasona se inician por su unión al receptor de glucocorticoides citosólico, el cual una vez activo se transloca al interior del núcleo en donde inhibe la transcripción génica de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6, IL-8, y TNF- α , moléculas de adhesión celular y receptores relacionados con la respuesta inflamatoria (105, 106).


Debido a sus características terapéuticas, los glucocorticoides, y en particular la dexametasona, fueron ampliamente utilizados durante los brotes de SARS-CoV (107, 108) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (108). Desde el brote del SARS-CoV-2 en 2019, los glucocorticoides se han utilizado en pacientes contagiados además de otras terapias recomendadas por la OMS. En este sentido, estudios clínicos realizados por diversos grupos de investigación mostraron que la administración de dexametasona puede tener un cierto efecto terapéutico con la reducción de complicaciones y mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2; sin embargo, ninguno de los estudios ha demostrado que su uso tenga un efecto preventivo (109, 110). A pesar de sus efectos antiinflamatorios, sobre los mecanismos posiblemente implicados en las acciones terapéuticas de la dexametasona, a la fecha no es claro cómo este glucocorticoide ejerce sus efectos. Recientemente, mediante estudios de acoplamiento molecular y resonancia de plasmón de superficie (SPR), el grupo de Zhang y colaboradores propusieron que la dexametasona interacciona con ACE2, impidiendo de esta forma la entrada del SARS-CoV-2 a la célula (108).

Otra consideración importante del desequilibrio de RAAS, es que el aumento de los niveles de Ang II debido a la disminución de ACE2 en COVID-19 se asocia a un cambio en el equilibrio prorenina/renina. Aunque se conoce bien que la interacción Ang II/AT₁R representa un mecanismo regulador negativo de la liberación de renina, se tiene evidencia de que la elevada activación del receptor AT₁ por el aumento de Ang II, promueve la expresión del PRR. Además, Ang II/AT₁R también genera prostaglandina E₂, lo que incrementa la secreción de renina y la activación del PRR. Lo anterior conllevaría a la activación de un ciclo de retroalimentación positiva en RAAS, el cual podría ser el causante de una respuesta hiperinmune que conduzca a las manifestaciones graves de la COVID-19, incluida la tormenta de citocinas. Además, la mayor expresión de prorenina en diabéticos e hipertensos correlaciona con la mayor mortalidad en este grupo de pacientes con COVID-19, por lo que el bloqueo del PRR mediante el diseño y uso de antagonistas ayudará a frenar las vías alternativas de inflamación en la situación de RAAS desregulada (28).

Conclusiones

En esta revisión hemos descrito el mecanismo de invasión del virus, así como los conocimientos previos de la familia de coronavirus, la relación con la vía de RAAS, y las complicaciones inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares. La interacción entre el virus y la ACE2 del tejido pulmonar disminuye las acciones contrarreguladoras del eje Ang 1-7/MasR, pero presentan un aumento en los procesos inflamatorios involucrados en el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares, principales responsables de la muerte por COVID-19. Los fármacos que se han utilizado y que se han propuesto para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 son los ACEIs y ARBs en pacientes contagiados, pero con comorbilidades cardiovasculares. Así mismo, se han desarrollado estrategias para el diseño de sACE2 recombinantes que permitirán inhibir el ingreso del virus al interior celular donde lleva a cabo su mecanismo de replicación viral y la inducción de la síntesis de citocinas proinflamatorias, que hiperestimula la respuesta inmunológica, proceso denominado tormenta de citocinas. El uso de fármacos inhibidores de la tormenta de citocinas, señalada como la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19, es uno de los trata-

mientos más recurrentes en pacientes contagiados. Sin embargo, los estudios actuales no han podido dar resultados concluyentes sobre la eficiencia del uso de los distintos fármacos antiinflamatorios como coadyuvantes en el tratamiento contra esta enfermedad.

El surgimiento de SARS-CoV-2, presentó un reto para los sistemas de salud a nivel mundial, así como en el entendimiento por parte de distintos grupos de investigación y aún más para el desarrollo de tratamientos eficaces para la atenuación de sus síntomas, por lo que su investigación sigue en constante desarrollo. 

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Cinvestav, por el apoyo recibido (JAO-R) y al CONACYT por las becas otorgadas (LFH-L, CVU: 1057608 y EA-R, CVU: 1073659). También dan las gracias a la M. en C. Karla Daniela Hernández González por la revisión y las sugerencias para mejorar la redacción del texto.

REFERENCIAS

- Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Molecular Endocrinology*. 2006;20(5):953-70.
- Ferrario CM, Strawn WB. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Proinflammatory Mediators in Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(1):121-8.
- Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko AV, Sazonova MA, Orekhov AN. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):6702.
- Afsar B, Afsar RE, Ertuglu LA, Kuwabara M, Ortiz A, Covic A, et al. Renin-angiotensin system and cancer: epidemiology, cell signaling, genetics and epigenetics. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(4):682-96.
- Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(317):1-9.
- Ekholm M, Kahan T. The Impact of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System on Inflammation, Coagulation, and Atherothrombotic Complications, and to Aggravated COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12(1534).
- Holly JMP, Biernacka K, Maskell N, Perks CM. Obesity, Diabetes and COVID-19: An Infectious Disease Spreading From the East Collides With the Consequences of an Unhealthy Western Lifestyle. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11(665).
- Sarzani R, Allevi M, Giulietti F, Di Pentima C, Re S, Giordano P, et al. The Identikit of Patient at Risk for Severe COVID-19 and Death: The Dysregulation of Renin-Angiotensin System as the Common Theme. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5883.
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40(5):905-19.
- Skrbic R, Igic R. Seven decades of angiotensin (1939–2009). *Peptides*. 2009;30(10):1945-50.
- Ocaranza MP, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, et al. Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(2):116-29.
- Carey RM, Padia SH. Physiology and Regulation of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. In: Singh AK, Williams GH, editors. *Textbook of Nephro-Endocrinology*; Elsevier; 2018. p. 1-25.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:317-25.
- Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiological reviews*. 2018;98(3):1627-738.

15. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: Implications for diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009;302(2):128-39.
16. Bosnyak S, Jones S, Emma, Christopoulos A, Aguilar M-I, Thomas G, Walter, Widdop E, Robert. Relative affinity of angiotensin peptides and novel ligands at AT1 and AT2 receptors. *Clinical Science*. 2011;121(7):297-303.
17. Vear A, Gaspari T, Thompson P, Chai SY. Is There an Interplay Between the Functional Domains of IRAP? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8.
18. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*. 2000;87(5):e1-e9.
19. Serhan N, Cenac N, Basso L, Gaudenzio N. Mas-related G protein-coupled receptors (Mrgprs) – Key regulators of neuroimmune interactions. *Neuroscience Letters*. 2021;749:135724.
20. Patel VB, Zhong J-C, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 Axis of the Renin–Angiotensin System in Heart Failure. *Cir Res*. 2016;118(8):1313-26.
21. Santos SHS, Andrade JMO. Angiotensin 1–7: A peptide for preventing and treating metabolic syndrome. *Peptides*. 2014;59:34-41.
22. Chappell MC, Pirro NT, Sykes A, Ferrario CM. Metabolism of Angiotensin-(1–7) by Angiotensin-Converting Enzyme. *Hypertension*. 1998;31(1):362-7.
23. Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang H-Z, Skidgel RA, Erdős EG. N-Domain-Specific Substrate and C-Domain Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. *Hypertension*. 1998;31(4):912-7.
24. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiological Reviews*. 2006;86(3):747-803.
25. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer J-D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(11):1417-27.
26. Quadri SS, Cooper C, Ghaffar D, Vaishnav H, Nahar L. The Pathological Role of Pro(Renin) Receptor in Renal Inflammation. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021;Volume 13:339-44.
27. Ramkumar N, Kohan DE. The (pro)renin receptor: an emerging player in hypertension and metabolic syndrome. *Kidney International*. 2019;95(5):1041-52.
28. Shankar S, Kumar A, Patidar D, Kanukuntla S, Wig N. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of COVID-19 and possible drug targets. *Journal of Primary Care Specialties*. 2021;2(2):33-7.
29. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney International*. 2006;69(9):1503-6.
30. Huang J, Siragy HM. Glucose Promotes the Production of Interleukine-1 β and Cyclooxygenase-2 in Mesangial Cells via Enhanced (Pro)Renin Receptor Expression. *Endocrinology*. 2009;150(12):5557-65.
31. Scheffe JH, Menk M, Reinemund J, Effertz K, Hobbs RM, Pandolfi PP, et al. A Novel Signal Transduction Cascade Involving Direct Physical Interaction of the Renin/Prorenin Receptor With the Transcription Factor Promyelocytic Zinc Finger Protein. *Circulation Research*. 2006;99(12):1355-66.
32. Li W, Liu J, Hammond SL, Tjalkens RB, Saifudeen Z, Feng Y. Angiotensin II regulates brain (pro)renin receptor expression through activation of cAMP response element-binding protein. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2015;309(2):R138-R47.
33. Rota PA. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science*. 2003;300(5624):1394-9.
34. Holmes KV. SARS-Associated Coronavirus. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1948-51.
35. Tali SHS, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):e00228-20.
36. Wehbe Z, Hammoud S, Soudani N, Zaraket H, El-Yazbi A, Eid AH. Molecular Insights Into SARS COV-2 Interaction With Cardiovascular Disease: Role of RAAS and MAPK Signaling. *Front Pharmacol*. 2020;11(836).
37. 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.
38. Badawi S, Ali BR. ACE2 Nascence, trafficking, and SARS-CoV-2 pathogenesis: the saga continues. *Human Genomics*. 2021;15(1).
39. García-Escobar A, Vera-Vera S, Jurado-Román A, Jiménez-Valero S, Galeote G, Moreno R. Calcium Signaling Pathway Is Involved in the Shedding of ACE2 Catalytic Ectodomain: New Insights for Clinical and Therapeutic Applications of ACE2 for COVID-19. *Biomolecules*. 2022;12(1):76.
40. Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock*. 2016;46(3).
41. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
42. Bártová E, Legartová S, Krejčí J, Arcidiacono OA. Cell differentiation and aging accompanied by depletion of the ACE2 protein. *Aging*. 2020:22495-508.
43. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020;133:155151.
44. Jia HP, Look DC, Tan P, Shi L, Hickey M, Gakhar L, et al. Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2009;297(1):L84-L96.
45. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Parkin ET, Smith AI, et al. Tumor Necrosis Factor- α Convertase (ADAM17) Mediates Regulated Ectodomain Shedding of the Severe-acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) Receptor, Angiotensin-converting Enzyme-2 (ACE2). *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(34):30113-9.
46. Pang J, Liu M, Ling W, Jin T. Friend or foe? ACE2 inhibitors and GLP-1R agonists in COVID-19 treatment. *Obes Med*. 2021;22:100312.
47. Úri K, Fagyas M, Mányiné Siket I, Kertész A, Csanádi Z, Sándorfi G, et al. New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) IV: Circulating ACE2 as a Biomarker of Systolic Dysfunction in Human Hypertension and Heart Failure. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e87845.
48. Huang Y, Yang C, Xu X-F, Xu W, Liu S-W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(9):1141-9.
49. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. *Journal of Virology*. 2014;88(2):1293-307.
50. Cesar-Silva D, Pereira-Dutra FS, Moraes Giannini ALM, Jacques G, De Almeida CJG. The Endolysosomal System: The Acid Test for SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4576.
51. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;369(2):344-9.
52. Bobkova NV. The Balance between Two Branches of RAS Can Protect from Severe COVID-19 Course. *Biochem Suppl Ser A Membr Cell Biol*. 2021;15(1):36-51.
53. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456-74.
54. Rezaei M, Ziai SA, Fakhri S, Pouriran R. ACE2: Its potential role and regulation in severe acute respiratory syndrome and COVID-19. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236(4):2430-42.
55. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II Mediates Angiotensin Converting Enzyme Type 2 Internalization and Degradation Through an Angiotensin II Type I Receptor-Dependent Mechanism. *Hypertension*. 2014;64(6):1368-75.
56. Guney C, Akar F. Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2021;24:84-93.
57. de Lang A, Osterhaus ADME, Haagmans BL. Interferon- γ and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells. *Virology*. 2006;353(2):474-81.
58. Mallick B, Ghosh Z, Chakrabarti J. MicroRNome Analysis Unravels the Molecular Basis of SARS Infection in

- Bronchoalveolar Stem Cells. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7837.
59. Gu Q, Wang B, Zhang X-F, Ma Y-P, Liu J-D, Wang X-Z. Contribution of renin-angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular Pathology*. 2014;23(5):298-305.
60. Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels. *Clinical Science*. 2010;119(9):395-405.
61. Zhong JC, Ye JY, Jin HY, Yu X, Yu HM, Zhu DL, et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression. *Regul Pept*. 2011;166(1-3):90-7.
62. Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, Tamada M, Takahashi K, Itoh T, et al. Circulating Toll-like receptor 4-responsive microRNA panel in patients with coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with renin-angiotensin system blockade. *Clinical Science*. 2014;128(8):483-91.
63. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*. 2018;9(5):e01753-18.
64. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
65. Li S-W, Wang C-Y, Jou Y-J, Yang T-C, Huang S-H, Wan L, et al. SARS coronavirus papain-like protease induces Egr-1-dependent up-regulation of TGF- β 1 via ROS/p38 MAPK/STAT3 pathway. *Sci Rep*. 2016;6(1):25754.
66. Chen X, Yang X, Zheng Y, Yang Y, Xing Y, Chen Z. SARS coronavirus papain-like protease inhibits the type I interferon signaling pathway through interaction with the STING-TRAF3-TBK1 complex. *Protein & Cell*. 2014;5(5):369-81.
67. Chang CY, Liu HM, Chang MF, Chang SC. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Protein Suppresses Type I and Type III Interferon Induction by Targeting RIG-I Signaling. *Journal of virology*. 2020;94(13).
68. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeno JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-kappaB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *Journal of virology*. 2014;88(2):913-24.
69. 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. *Nature Med*. 2005;11(8):875-9.
70. Jamaluddin M, Meng T, Sun J, Boldogh I, Han Y, Brasier AR. Angiotensin II Induces Nuclear Factor (NF)- κ B1 Isoforms to Bind the Angiotensinogen Gene Acute-Phase Response Element: A Stimulus-Specific Pathway for NF- κ B Activation. *Molecular endocrinology*. 2000;14(1):99-113.
71. Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Phosphorylation of p38 MAPK and its downstream targets in SARS coronavirus-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319(4):1228-34.
72. Skurk T, van Harmelen V, Hauner H. Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF-kappaB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1199-203.
73. Zhang H. Angiotensin II-induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells Role of membrane-bound NADH-/NADPH-oxidases. *Cardiovascular research*. 1999;44(1):215-22.
74. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol*. 2006;210(3):288-97.
75. Mehrabadi ME, Hemmati R, Tashakor A, Homaei A, Yousefzadeh M, Hemati K, et al. Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. 2021;137:111363.
76. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504-7.

77. Piątek Z, Gać P, Poręba M. The COVID-19 pandemic, heart and cardiovascular diseases: What we have learned. *Dent Med Probl.* 2021;58(2):219-27.
78. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *European Heart Journal.* 2020;41(19):1804-6.
79. Gencer S, Lacy M, Atzler D, Van Der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020;120(12):1629-41.
80. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension.* 2018;71(5):804-10.
81. Ohtsu H, Dempsey PJ, Frank GD, Brailoiu E, Higuchi S, Suzuki H, et al. ADAM17 Mediates Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation and Vascular Smooth Muscle Cell Hypertrophy Induced by Angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(9):2208-.
82. Xiao X, Zhang C, Ma X, Miao H, Wang J, Liu L, et al. Angiotensin-(1-7) counteracts angiotensin II-induced dysfunction in cerebral endothelial cells via modulating Nox2/ROS and PI3K/NO pathways. *Experimental Cell Research.* 2015;336(1):58-65.
83. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and Obesity: Could Insulin Resistance Mediate the Severity of Covid-19 Infection? *Front Public Health.* 2020;8(184).
84. Srivastava P, Badhwar S, Chandran DS, Jaryal AK, Jyotsna VP, Deepak KK. Imbalance between Angiotensin II - Angiotensin (1-7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev.* 2019;13(3):2061-8.
85. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21(6).
86. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
87. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology.* 2012;302(6):H1219-30.
88. Dorresteyn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev.* 2012;13(1):17-26.
89. Gutierrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Molecular mechanisms of insulin resistance: an update. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):197-209.
90. Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obes Med.* 2020;19:100283.
91. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Primary Care Diabetes.* 2021.
92. Von Lueder TG, Krum H. RAAS Inhibitors and Cardiovascular Protection in Large Scale Trials. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2013;27(2):171-9.
93. Spaccarotella C, Mazzitelli M, Migliarino S, Curcio A, De Rosa S, Torti C, et al. Therapy with RAS inhibitors during the COVID-19 pandemic. *J Cardiovasc Med.* 2021;22(5):329-34.
94. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-10.
95. Wiese OJ, Allwood BW, Zemlin AE. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): A spark that sets the forest alight? *Medical Hypotheses.* 2020;144:110231.
96. Clark Iii D, Guichard, Calhoun, Ahmed. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vascular Health and Risk Management.* 2013;9:321-31.
97. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T, et al. Mineralocorticoid Receptor Blocker Increases Angiotensin-Converting Enzyme 2 Activity in Congestive Heart Failure Patients. *Circ Res.* 2005;97(9):946-53.
98. Lei C, Qian K, Li T, Zhang S, Fu W, Ding M, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike

- pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-5.
99. Krishnamurthy S, Lockey RF, Kolliputi N. Soluble ACE2 as a potential therapy for COVID-19. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2021;320(3):C279-C81.
100. Gul R, Kim U-H, Alfadda AA. Renin-angiotensin system at the interface of COVID-19 infection. *European Journal of Pharmacology.* 2021;890:173656.
101. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-81.
102. Teralı K, Baddal B, Gülcan HO. Prioritizing potential ACE2 inhibitors in the COVID-19 pandemic: Insights from a molecular mechanics-assisted structure-based virtual screening experiment. *Journal of Molecular Graphics and Modelling.* 2020;100:107697.
103. Pinheiro SRVB, Simões E Silva AC, Sampaio WO, De Paula RD, Mendes EP, Bontempo ED, et al. Nonpeptide AVE 0991 Is an Angiotensin-(1-7) Receptor Mas Agonist in the Mouse Kidney. *Hypertension.* 2004;44(4):490-6.
104. Povlsen A, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(1):267.
105. Ronchetti S, Migliorati G, Bruscoli S, Riccardi C. Defining the role of glucocorticoids in inflammation. *Clin Sci.* 2018;132(14):1529-43.
106. Braz-de-Melo HA, Faria SS, Pasquarelli-do-Nascimento G, Santos IdO, Kobinger GP, Magalhães KG. The Use of the Anticoagulant Heparin and Corticosteroid Dexamethasone as Prominent Treatments for COVID-19. *Frontiers of Medicine.* 2021;8(519):1-11.
107. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343.
108. Zhang Y, Hu S, Wang J, Xue Z, Wang C, Wang N. Dexamethasone inhibits SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis by binding to ACE2. *Virology.* 2021;554:83-8.
109. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases.* 2021;21(1).
110. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.