

Il punto su Sistema Renina-Angiotensina Aldosterone e malattia da COVID-19

Stefania Angela Di Fusco e Marco Flori a nome dell'Area Giovani

Il nuovo coronavirus, causa della pandemia COVID-19 che sta attualmente interessando l'intero pianeta, è stato denominato SARS-Cov-2 per le caratteristiche strutturali e genomiche simili al coronavirus responsabile della SARS (Sindrome Respiratoria Acuta Severa), noto come SARS-CoV, diffusasi prevalentemente in Cina nel 2002-2003.

Nelle ultime settimane sono state pubblicate diverse revisioni scientifiche che, sulla base di evidenze precliniche, hanno sottolineato il potenziale ruolo chiave del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS) nella patogenesi della malattia da COVID-19.

Il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone

Il RAAS è un complesso sistema ormonale che svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi cardiovascolare. La attivazione ormonale inizia con la produzione di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari renali. La renina converte l'angiotensinogeno, un'alfa-2-globulina di produzione epatica, in angiotensina 1 (**Figura 1**). L'angiotensina 1, un decapeptide biologicamente inattivo, viene trasformato nella forma attiva angiotensina II dall'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). L'ACE è una dicarbossipeptidasi presente in molti tessuti e particolarmente rappresentata sulla superficie endoteliale dei vasi polmonari. L'angiotensina II agisce a livello tissutale attraverso due classi di recettori, AT1 e AT2, che mediano effetti opposti.

L'effetto netto di attivazione del RAAS include la vasocostrizione, la ritenzione di sodio ed acqua con incremento del volume circolante, un aumento della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica. Oltre agli effetti fisiologici descritti, l'attivazione del RAAS ha anche un ruolo in diversi stati patologici con promozione di fenomeni fibrotici, infiammatori e di proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Studi genetici hanno identificato la presenza di enzimi omologhi ad ACE tra cui l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2) che fa parte di un sistema ormonale endogeno con effetto di antagonismo sul RAAS. L'azione dell'ACE2 si esplica mediante la conversione di angiotensina II in angiotensina 1-7 che, attraverso il recettore MAS, promuove il rilascio di peptidi vasoattivi come NO, bradichinina e PGE2¹ con effetto vasodilatatore, antiinfiammatorio ed organo-protettivo. Similmente all'enzima ACE, anche ACE2 è una proteina transmembrana con un sito catalitico extracellulare. L'attività enzimatica di ACE2 appare ridursi con l'invecchiamento ed essere maggiore nei soggetti di sesso femminile^{2,3}.

Farmaci attivi sul RAAS sono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, dello scompenso cardiaco e dell'infarto del miocardio. Le due classi farmacologiche principalmente impiegate sono gli inibitori dell'ACE (ACE-I) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB). Entrambe le classi di farmaci modulano l'attività del RAAS tramite una inibizione dell'asse ACE-angiotensina II-AT1 ed una upregulation dell'asse ACE2-angiotensina 1-7-Recettore MAS⁴.

L'ACE2 e la malattia da COVID-19

Studi molecolari e sperimentali hanno dimostrato che il SARS-CoV-2, così come il SARS-CoV, con la subunità S1/S2 delle glicoproteine dei suoi spikes è in grado di legarsi al dominio extracellulare dell'ACE2⁵. La successiva endocitosi dell'ACE2 con la particella virale ad essa legata permette l'ingresso del virus all'interno della cellula e determina una riduzione delle molecole di ACE2 espresse sulla superficie cellulare (**Figura 1**). Modelli animali e reperti istopatologici umani hanno dimostrato che SARS-CoV può limitare l'attività della via metabolica mediata dall'ACE2 a livello polmonare e miocardico ed in questo modo favorire l'infiammazione a livello polmonare e miocardico. E' da sottolineare come il sistema ACE/ACE2 sembri avere un ruolo importante nella mediazione del danno polmonare nelle sindromi da distress respiratorio acuto ARDS. Uno studio sperimentale ha dimostrato come l'attività dell'ACE2 e la stimolazione dei recettori AT2

dell'Angiotensina II proteggano dal danno polmonare acuto indotto da sepsi o aspirazione di acidi (come i succhi gastrici) e, viceversa, come il danno polmonare acuto induca una significativa downregulation dell'ACE2⁶. In aggiunta, in un altro studio su modello animale è stato osservato che l'ARDS era associata ad un aumento dell'attività dell'ACE ed una riduzione dell'ACE2 e la somministrazione di Angiotensina1-7 (prodotto dell'attività di ACE2 sull'Angiotensina II) portava ad un miglioramento della funzione polmonare⁷. Complessivamente, la downregulation di ACE2, che è stata osservata in generale in modelli animali con ARDS e con infezione da SARS-CoV e da SARS-CoV-2, porta ad uno sbilanciamento dell'attività ACE/ACE2 con conseguente accumulo di Angiotensina II che, attraverso il recettore AT1, incrementa la permeabilità vascolare e favorisce il danno tissutale.

Conclusioni

Due sono, quindi, i dati finora noti circa l'interazione tra RAAS e l'infezione da SARS-CoV-2:

- l'ACE2 funge da mediatore dell'ingresso delle particelle virali all'interno delle cellule;
- la downregulation dell'ACE2, osservata in generale in modelli animali di ARDS ed indotta anche dall'infezione da SARS-CoV-2, potrebbe favorire la suscettibilità di cuore, polmoni e reni al danno tissutale in corso di COVID-19.

Sulla base delle osservazioni finora riportate sono state avanzate due ipotesi antitetiche sul possibile ruolo dei farmaci che interferiscono con il RAAS (ACE-I e ARB) e l'infezione da COVID-19.

Da una parte si ipotizza che questi farmaci inducendo una sovra-espressione di ACE2, recettore del virus, possano potenziare il danno tissutale da SARS-CoV-2. L'altra ipotesi è che la sovra-espressione di ACE2, indotta da questi farmaci, possa avere effetti favorevoli aumentando la produzione di Angiotensina 1-7, mediatore antinfiammatorio, e riducendo i livelli locali di angiotensina II, che ha effetti pro-infiammatori.

In considerazione della complesse interazioni tra SARS-CoV-2 e RAAS evidenziate dagli studi sperimentali finora disponibili, solo evidenze scientifiche ottenute con dati clinici ed epidemiologici potranno fare chiarezza in questo ambito ed eventualmente guidare specifiche strategie terapeutiche.

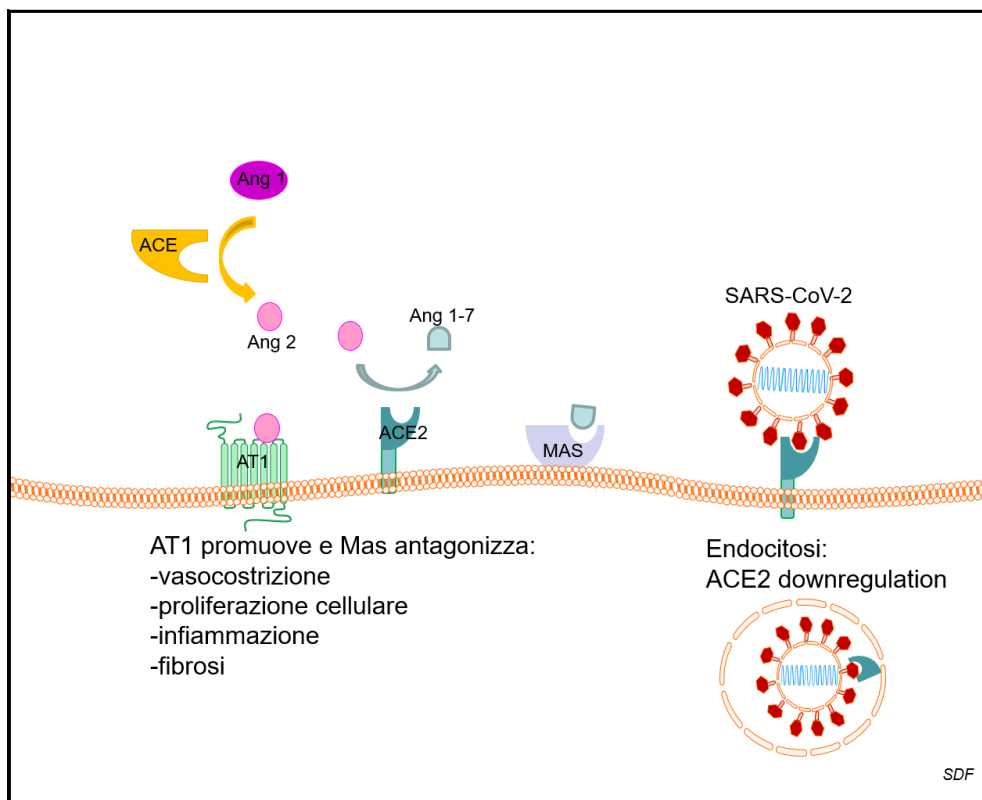


Figura 1. Interazione tra RAAS e SARS-CoV-2

RAAS e COVID-19: evidenze precliniche

- ✓ ACE2 media l'ingresso delle particelle di SARS-CoV-2 all'interno delle cellule;
- ✓ la downregulation dell'ACE2, indotta da SARS-CoV-2, potrebbe favorire la suscettibilità tissutale all'infiammazione.

Farmaci antagonisti del RAAS e COVID-19: due ipotesi antitetiche

- La sovra-espressione di ACE2, indotta da questi farmaci, potrebbe favorire l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule.
- La sovra-espressione di ACE2 potrebbe avere effetti favorevoli aumentando la produzione di Angiotensina 1-7 (mediatore antiinfiammatorio) e riducendo i livelli di angiotensina II (mediatore con effetti pro-infiammatori).

Bibliografia

1. Margolius HS. Kallikreins and kinins. Molecular characteristics and cellular and tissue responses. *Diabetes*. 1996;45(Suppl 1):S14–S19.
2. Xie X, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life sciences* 2006; 78: 2166-2171.
3. Soro-Paavonen A, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *Journal of hypertension* 2012; 30: 375-383.
4. Wang X et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Aug;97:180-90.
5. Walls AC et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. Mar 6, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058. [epub ahead of print].
6. Imai Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112–116.
7. Wösten-van Asperen RM et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol*. 2011;225(4):618-27.