



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

ECA2 en la regulación de la inflamación y durante la  
infección por SARS-CoV-2

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A :

STEPHANIA LIZBETH FIGUEROA REYES

TUTORA

DRA. LETICIA MORENO FIERROS

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Un agradecimiento especial a mi tutora, la Dra. Leticia Moreno Fierros por darme la oportunidad de hacer mi tesis con ella y por asignarme un tema bastante interesante, por sus observaciones, comentarios, paciencia y porque además estuvo pendiente de mi progreso y mejora en cada aspecto relacionado con este trabajo.

Asimismo, muchas gracias a todos los integrantes del Laboratorio 9 de Inmunidad en Mucosas de la UBIMED de la FES Iztacala por su atención, comentarios, observaciones y preguntas en los seminarios en los que participé.

Al igual, quiero agradecer a mis sinodales por sus observaciones y comentarios para mejorar el trabajo.

A la UNAM y FESC por darme lo necesario para hacer una carrera.

Y a los proyectos COMECYT FICDTEM-2021-085, PAPCA FESI-2022-20; CONACYT CB 283319 y UNAM PAPIIT IN202923 por el financiamiento de este trabajo.

*Para mi familia, por siempre estar.*

# ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	1
ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN .....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES .....	10
JUSTIFICACIÓN .....	11
OBJETIVOS.....	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
METODOLOGÍA .....	13
ECA2.....	14
Descubrimiento.....	14
Gen.....	15
Polimorfismos .....	15
Influencia de los estrógenos sobre ECA2.....	17
Estructura.....	17
Distribución Tisular.....	21
Funciones .....	24
ECA2 EN LA REGULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN.....	28
Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) .....	28
ECA2 como regulador negativo del SRAA.....	32
Efectos del receptor AT2 .....	33
Efectos del eje ECA/Ang II/AT1R .....	33
Efectos del eje ECA2/Ang 1-7/MasR.....	39
ECA2 EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 .....	49
ECA2 en la COVID-19 .....	51
CONCLUSIONES.....	58
REFERENCIAS.....	59

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras del dominio de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA) somática y de la ECA2.....	18
Figura 2. Sitio de unión al RBD de SARS-CoV-2 en ECA2.....	19
Figura 3. Estructura del dominio proteasa y el sitio catalítico en ECA2.....	20
Figura 4. Distribución tisular de ECA2.. ..	24
Figura 5. Representación esquemática del SRAA. ....	30
Figura 6. Efectos potenciales de la Angiotensina II en leucocitos.....	38
Figura 7. Efectos de la infección por SARS-CoV-2 en la regulación de ECA2 en el SRAA.....	52
Figura 8. Características de un pulmón sano.....	54
Figura 9. Fisiopatología del daño pulmonar agudo en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).....	57

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> ECA2 .....	26
<b>Tabla 2.</b> Componentes del SRAA .....	31
<b>Tabla 3.</b> Señalización de Ang II en células inmunitarias e inflamación .....	36
<b>Tabla 4.</b> Modelos experimentales de ECA2 en el corazón y la vasculatura .....	42
<b>Tabla 5.</b> Modelos experimentales de ECA2 y la presión arterial .....	44
<b>Tabla 6.</b> Modelos experimentales de ECA2 en el pulmón .....	46
<b>Tabla 7.</b> Modelos experimentales de ECA2 en el riñón .....	47

## ABREVIATURAS

<b>A-779</b>	Antagonista de la proteína G acoplada al receptor Mas
<b>ADAM-17</b>	Enzima convertidora de TNF- $\alpha$
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>ADNc</b>	Ácido Desoxirribonucleico complementario
<b>ADP</b>	Adenosin difosfato
<b>ALI/SDRA</b>	Lesión pulmonar aguda/Síndrome de dificultad respiratoria aguda o Síndrome de distrés respiratorio agudo
<b>AM</b>	Macrófagos alveolares
<b>AMP</b>	Adenosin monofosfato
<b>AP1</b>	Proteína activadora 1
<b>AP</b>	Aminopeptidasas
<b>APA</b>	Aminopeptidasa A
<b>APN</b>	Aminopeptidasa N
<b>ARA-II</b>	Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II
<b>ARN</b>	Ácido Ribonucleico
<b>ARNm</b>	Ácido Ribonucleico mensajero
<b>AT1R</b>	Receptor de angiotensina tipo 1
<b>AT2R</b>	Receptor de angiotensina tipo 2
<b>AT4R o IRAP</b>	Receptor de angiotensina tipo 4 o Aminopeptidasa regulada por insulina
<b>ATP</b>	Adenosin trifosfato

<b>Bax</b>	Proteína proapoptótica conocida como proteína 4 similar a bcl-2
<b>Bcl-2</b>	Proteína 2 del linfoma de células B
<b>B<sup>o</sup>AT1 o SLC6A19</b>	Transportador de aminoácidos neutros
<b>Brg1</b>	Gen 1 relacionado con Brahma
<b>C3</b>	Componente 3 del Complemento
<b>C5</b>	Componente 5 del Complemento
<b>cAMP</b>	Adenosin monofosfato cíclico
<b>CCR</b>	Receptor de quimiocinas CC
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>COVID-19</b>	Enfermedad por Coronavirus 2019
<b>CoV-SARS</b>	Coronavirus del Síndrome respiratorio agudo severo
<b>cGMP</b>	Guanosin monofosfato cíclico
<b>CpG</b>	Islas Citosina-fosfato-Guanina
<b>CTGF</b>	Factor de crecimiento de tejido conectivo
<b>DABK</b>	Bradicinina des-Arg 9
<b>E2</b>	17 β-estradiol
<b>ECA</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>ECA2</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina 2
<b>ECA2-B<sup>o</sup>AT1</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina 2 unida al transportador de aminoácidos neutros
<b>ECA2 rs2106809</b>	Polimorfismo de ECA2
<b>ECA2s</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina 2 soluble
<b>EGFR</b>	Factor de crecimiento epidérmico
<b>EMT</b>	Transformación epitelial a mesenquimal



<b>eNOS</b>	Óxido nítrico endotelial
<b>ER<math>\alpha</math></b>	Receptor de estrógeno alfa
<b>ERK</b>	Cinasas reguladas por señales extracelulares
<b>EST</b>	Base de datos de etiquetas de secuencia expresada
<b>FAS</b>	Primera señal de apoptosis
<b>FoxM1</b>	Forkhead box M1
<b>GPCR</b>	Receptor acoplado a proteína G
<b>GTE<math>x</math></b>	Genotype Tissue Expression
<b>HECA</b>	Homólogo de la Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>HO-1</b>	Hemo oxigenasa 1
<b>HEXXH</b>	Motivo de metaloproteasa de unión a zinc
<b>HPA</b>	Human Protein Atlas
<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferón gamma
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>JNK</b>	Cinasas c-Jun N-terminal
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>LPS</b>	Lipopolisacárido
<b>MAPK</b>	Proteínas cinasas activadas por mitógenos
<b>MasR</b>	Receptor Mas
<b>MCP-1</b>	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
<b>MLN-4760</b>	Inhibidor de ECA2
<b>MrgD</b>	Receptor acoplado a proteína G
<b>MRGPRD</b>	Receptor D acoplado a proteína G relacionado con Mas
<b>MSC</b>	Células madre mesenquimales

<b>mTOR</b>	Diana de rapamicina en células de mamífero
<b>NADPH oxidasa</b>	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa
<b>NF-κB</b>	Factor nuclear-kappa b
<b>NK</b>	Células asesinas naturales
<b>NL63</b>	Coronavirus humano NL63
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>Nrf2</b>	Factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Anión superóxido
<b>P38MAPK</b>	Proteínas cinasas p38 activadas por mitógenos
<b>PAR-1</b>	Receptor activado por proteinasa 1
<b>PAR</b>	Receptor activado por proteinasa
<b>PD</b>	Dominio de Proteasa
<b>PGI2</b>	Prostaciclina
<b>PKC</b>	Proteína C cinasa
<b>PLCs</b>	Fosfolipasa C
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares
<b>PREP</b>	Prolilendopeptidasa
<b>RACE</b>	Amplificación rápida de los extremos del ADNc
<b>RANTES</b>	Quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por los linfocitos T
<b>RBC</b>	Glóbulos rojos
<b>RBD</b>	Dominio de unión al receptor
<b>ROS</b>	Especies Reactivas de Oxígeno
<b>S1P</b>	Esfingosina 1-fosfato

<b>S1P1</b>	Receptor de S1P
<b>S1P tipo 2 (Sphk2)</b>	Enzima generadora de S1P tipo 2
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
<b>SDRA</b>	Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
<b>SSRNA</b>	Ácido ribonucleico monocatenario
<b>SRA</b>	Sistema Renina Angiotensina
<b>SRAA</b>	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
<b>TCGA</b>	The Cancer Genome Atlas
<b>TGF-β</b>	Factor de crecimiento transformador beta
<b>TGF-b1</b>	Isoforma 1 del Factor de crecimiento transformador beta
<b>TMPRSS2</b>	Serina proteasa transmembrana tipo II
<b>TNFR</b>	Receptor del factor de necrosis tumoral
<b>TNF-α</b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>WT</b>	Wild Type/Silvestre
<b>XCI</b>	Inactivación del cromosoma X
<b>Xp22</b>	Región 2, banda 2 del brazo corto del cromosoma X

## RESUMEN

Debido a la pandemia por el SARS-CoV-2, la ECA2 ganó interés ya que actúa como su receptor celular. Por ende se ha cuestionado el papel que juega esta enzima en la inflamación y los efectos que se observan al inicio y durante el desarrollo de la infección por el SARS-CoV-2, por lo que esta revisión de artículos científicos tuvo como propósito responder estos cuestionamientos realizando búsquedas en bases de datos electrónicas y encontrando que ECA2 regula la inflamación al mantener el balance entre su vía (ECA2/Ang 1-7/MasR) y la vía que produce efectos perjudiciales en el organismo (ECA/Ang II/AT1R), al reducir la concentración de Angiotensina II ya que la escinde y la convierte en Angiotensina 1-7, así mismo, cuando se lleva a cabo la infección por SARS-CoV-2, la expresión de ECA2 disminuye y no solo por la infección con el virus sino también gracias a otras moléculas que actúan a través de vías autocrinas cuando se está llevando a cabo la patología del daño pulmonar agudo en la infección por el SARS-CoV-2 (COVID-19).

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que se ha acumulado durante los últimos 20 años desde su descubrimiento, ha permitido ampliar nuestra comprensión del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Burrell, 2005), del cual esta enzima forma parte importante al facilitar la conversión de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7 y de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 (Forrester, 2018). Su importancia reside en que actúa como contrapeso a los efectos deletéreos de la Angiotensina II por lo que la pérdida o desbalance de ECA2 y de la Angiotensina 1-7 puede ser perjudicial para el organismo (Ferrario, 2005).

Recientemente, el interés por la ECA2 ha crecido notablemente ya que actúa como receptor celular del SARS-CoV-2, el virus causante de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que surgió de Wuhan, China, a finales del 2019 (Burrell, 2005). El virus SARS-CoV-2 infecta a las células humanas al unirse a través de su proteína S a la ECA2, una glicoproteína integral de membrana de 120 kDa en la superficie de las células de los pulmones, corazón, riñones, intestino (García-Iriepa, 2020) y varios órganos más, en el pulmón, principal órgano afectado por el SARS-CoV-2, la regulación a la baja del eje ECA2/Ang 1-7/MasR deja a los pulmones sin un mecanismo de defensa crítico y cambia la escala al lado inflamatorio del SRAA (Anderson, 1993). Asimismo, de forma sorprendente, se ha visto que el efecto de la unión del virus SARS-CoV-2 a ECA2 puede modular su actividad enzimática y afectar su función provocando que sus acciones protectoras se pierdan (Ferrario, 2005).

Esta revisión de artículos científicos tiene como objetivo analizar el papel que tiene la ECA2 en la regulación de la inflamación, así como, los cambios en su regulación que afectan el muy delicado y complejo SRAA y los efectos que se observan en el momento en que ocurre la infección por el SARS-CoV-2, para ello se dan a conocer los aspectos básicos referentes a esta enzima, los cuáles nos ayudan a visualizar su papel en la homeostasis. También se recopiló información de modelos

experimentales respecto a cómo afecta la expresión de ECA2 en ciertos órganos, los cuáles nos ayudan de igual forma a dilucidar mejor su papel en el organismo.

## ANTECEDENTES

El 31 de diciembre de 2019 se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía de etiología desconocida. Una semana después se aisló en estos pacientes un nuevo coronavirus, designado como SARS-CoV-2, virus que pertenece a la subfamilia Orthocoronavirinae, género Coronavirus y al subgénero Sarbecovirus (beta-coronavirus), estando mucho más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano (Donoghue, 2000). Aunque algunos otros miembros de esta familia de virus ya habían causado enfermedad en personas, ninguno de estos virus causó una pandemia, lo que sugiere una capacidad específica de estos sarbecovirus para afectar a los humanos, sin embargo, también debe existir un entorno social específico con ciertas condiciones para que pase de una epidemia a una pandemia (Behl, 2020).

La ECA2 es una carboxipeptidasa terminal que actúa como receptor de los coronavirus (CoV) del SARS y NL63 (Jia, 2009). Forma parte del SRAA, el cual es crucial para la fisiología y patología de todos los órganos. ECA2 es un regulador que contrarresta la actividad del eje ECA/Ang II/AT1R y mantiene la homeostasis del SRAA (Domingo, 2020) siendo este papel de extrema relevancia en las condiciones patológicas asociadas con la sobreactivación del SRAA, incluidas las relacionadas con los sistemas cardiovascular, renal y pulmonar. Además, también muestra funciones vinculadas con el transporte de aminoácidos neutros y la homeostasis intestinal (Gheblawi, 2020).

## **JUSTIFICACIÓN**

Los virus han sido parte de nuestro entorno, por lo que hemos tenido que aprender acerca de ellos con el fin de saber cómo sobrellevar las enfermedades que pueden provocar tanto en los animales, las plantas y en las personas. La humanidad ya ha vivido varias pandemias causadas por virus, como lo fue la gripe Rusa por Influenza A H3N8, la gripe Española o la Influenza A H1N1 (Crackower, 2002) por mencionar algunas, por lo que es probable que puedan ocurrir nuevas pandemias como fue el caso con el virus del SARS-CoV-2, pandemia que inició en Wuhan, China en el 2019 y que sorprendió al mundo sin el conocimiento y los requerimientos necesarios para sobrellevarla por lo que la investigación científica se vuelve una parte muy importante en estos momentos. Debido a lo anterior, en la presente tesis se realizó una revisión de artículos científicos enfocándonos en el papel que tiene el receptor ECA2 en la inflamación y cómo influye en la fisiopatología de la enfermedad provocada por la infección por el SARS-CoV-2.



# OBJETIVOS

## **Objetivo general**

Identificar el papel de la ECA2 en el proceso inflamatorio asociado a la enfermedad COVID-19, para saber cómo afecta el desbalance de esta enzima provocado por el virus, la actividad del SRAA y los efectos fisiopatológicos que se observan al inicio de la infección por el SARS-CoV-2, todo esto a través de una revisión de artículos científicos.

## **Objetivos específicos**

- Dar un panorama general de la ECA2 para visualizar las funciones de la enzima en el organismo.
- Elaborar un esquema completo del SRAA presentando las enzimas, sus sustratos y productos para hacer evidentes las diferentes funciones del SRAA.
- Describir en algunos modelos experimentales que tienen como objeto de estudio a la ECA2 cómo afecta su expresión y función de esta enzima en ciertos órganos.

## **METODOLOGÍA**

Como estrategia de búsqueda se utilizaron tres bases de datos electrónicas, Google Scholar, PubMed y ScienceDirect, en ellas se realizaron búsquedas para identificar artículos relacionados a ECA2, Inflamación, SARS-CoV-2, Angiotensina 1-7, Angiotensina II, SRA, SRAA y ADAM-17. Como criterio de selección se tomó en cuenta el título, el resumen y la discusión, considerando que aportaran información relevante para alcanzar el objetivo deseado. Se seleccionaron los artículos publicados entre los años 1993 al 2022 y además se examinaron algunas de sus listas de referencias para encontrar más artículos afines al tema, seleccionando 48 artículos en total que fueron buscados entre Diciembre del 2020 hasta Enero del 2022.

## ECA2

---

### **Descubrimiento**

En el 2000 dos grupos de investigación independientes identificaron de forma casi simultánea y utilizando dos enfoques diferentes, una nueva enzima humana similar a la ECA:

Donoghue et al. (2000) al buscar nuevos genes implicados en la insuficiencia cardíaca identificaron un ADNc humano homólogo de ECA, llamado ECA2, a partir de la secuenciación del extremo 5' mediante RACE (amplificación rápida de los extremos del ADNc) de una biblioteca de ADNc del ventrículo cardíaco, obtenida de una mujer con miocardiopatía dilatada idiopática. ECA2 mostró un dominio transmembrana, un dominio catalítico de zinc 42 % idéntico a ECA y un péptido señal. Al igual que ECA, ECA2 parecía ser una proteína ectoenzima de tipo I. Los autores identificaron las transcripciones de ECA2 de forma bastante exclusiva en el corazón, riñón y testículos, sugiriendo un papel de esta enzima en el control local del SRAA (Saponaro, 2020) (Donoghue, 2000).

Ese mismo año, más tarde, Tipnis et al. (2000) al buscar nuevas metaloproteasas en una base de datos de etiquetas de secuencia expresada (EST), encontraron un homólogo de ECA (HECA) con un solo dominio, similar al de los insectos. Posteriormente lo clonaron a partir de una biblioteca de ADNc de linfoma humano. Además, encontraron que el HECA mostraba una alta homología (40 % de identidad y 60 % de similitud) con ECA, particularmente alrededor de la secuencia HEXXH y el residuo de glutamato altamente conservado, involucrado en la unión de zinc. También, demostraron la presencia de siete sitios de glicosilación. En los años siguientes, se estudió intensamente a ECA2, se esclareció su estructura y función y se desarrollaron inhibidores tentativos (Saponaro, 2020).

## **Gen**

El gen de la ECA2 se localiza en el cromosoma X (Xp22) (Soler, 2008) y es un gen de 40 kb. Los 18 exones de ECA2 son notablemente similares a los exones de ECA (Saponaro, 2020) (Gheblawi, 2020). Este gen codifica una metalopeptidasa de zinc típica de 805 aminoácidos (120 kDa), con un dominio catalítico único (Saponaro, 2020). Tanto la ECA como la ECA2 actúan como metalopeptidasas de zinc pero con diferentes especificidades de sustrato que definen sus funciones distintas y de contrapeso en el SRAA (Gheblawi, 2020).

La ubicación del gen ECA2 en el cromosoma X cuestiona si uno de los dos genes de la ECA2 está silenciado en las mujeres, para equilibrar la expresión femenina/masculina (inactivación del cromosoma X o XCI), o si pertenece a la clase de "genes de escape" que son transcritos en ambos cromosomas. Curiosamente, una amplia encuesta de XCI en varios individuos y tejidos mostró que ECA2 es un gen de escape heterogéneo, porque tiene un sesgo sexual dependiente del tejido (Saponaro, 2020).

## **Polimorfismos**

El gen ECA2 presenta un gran polimorfismo y recientemente se han descrito algunos de estos, unos con distribución geográfica específica, otros asociados con la susceptibilidad a la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares (Saponaro, 2020). Además, ciertos estudios muestran variaciones en las secuencias genéticas del gen de ECA2 que tienen la capacidad de afectar sus niveles en el cuerpo humano (Behl, 2020), por ejemplo, se encontró que ECA2 rs2106809 exhibe efectos primarios sobre los niveles de ECA2 en el cuerpo entre diferentes polimorfismos. Los genotipos CC y CT tienden a poseer niveles más altos de ECA2 circulante, a diferencia del genotipo TT (Behl, 2020).

Por otra parte, se observaron numerosas diferencias en la distribución y frecuencia de la enzima ECA2 dependiendo de la raza o etnia de los individuos. Se informó que los hombres asiáticos exhiben una mayor expresión de ECA2 tisular en el análisis de secuenciación de ARN de una sola célula (Behl, 2020), aunque estos datos aún

deben confirmarse ya que Li et al. (2020) encontraron que los niveles de expresión de ECA2 no mostraron diferencias significativas entre hombres y mujeres, entre personas más jóvenes y mayores, o entre razas asiáticas y no asiáticas (Li, M., 2020). Con respecto a la edad de las personas, en los ancianos se ha observado una mayor expresión de ECA2, mientras que en los niños, el gen ECA2 en los pulmones, tejidos orales y otros órganos normalmente está hipermetilado y, por lo tanto, es silencioso. Asimismo, las tecnologías de secuenciación y los microarrays revelaron un aumento en la variabilidad de la metilación del ADN con la edad, lo que provocó que ciertos genes se volvieran gradualmente más activos durante el proceso de envejecimiento. Por ejemplo, la metilación del ADN en un CpG (cg08559914) cerca del sitio de inicio de la transcripción del gen ECA2 en las células epiteliales de las vías respiratorias está inversamente correlacionada con la edad biológica (Chen, 2021).

En humanos, el desequilibrio de ECA/ECA2 puede estar relacionado con factores genéticos, en particular, los polimorfismos y haplotipos de un solo nucleótido en los genes ECA, como el polimorfismo A/D en el gen ECA, que se ha asociado con concentraciones circulantes y tisulares elevadas de ECA y expresión reducida de ECA2 (Domingo, 2020). A saber, ECA D, determina el aumento de la actividad de la ECA y la disminución de la actividad de la ECA2, se ha correlacionado con la susceptibilidad al SDRA y con la tasa de mortalidad (Saponaro, 2020).

Por último, debido al estricto equilibrio homeostático de las actividades de ECA/ECA2 se sugiere la coregulación transcripcional de ambas proteínas. Se ha demostrado que un mecanismo regulador sutil actúa en las células endoteliales cardíacas, donde el remodelador de cromatina Brg1 y el factor de transcripción FoxM1 cooperan para determinar la relación de expresión de ECA/ECA2, particularmente bajo hipertrofia cardíaca del corazón (Saponaro, 2020).

## **Influencia de los estrógenos sobre ECA2**

También se informó de una relación negativa entre la actividad de la ECA2 sérica y el índice de masa corporal (IMC), los niveles de estrógeno y la presión del pulso en pacientes hipertensas, según un estudio de investigación realizado en la población Han del noreste de China. Estos resultados indicaron el papel protector de la ECA2 soluble circulante en el sistema cardiovascular y también describieron la participación de los estrógenos en la mejora de la actividad tisular y la expresión de esta enzima en la membrana. Lo que indicaría una mayor protección en las mujeres contra la enfermedad COVID-19 en comparación con los hombres (Behl, 2020).

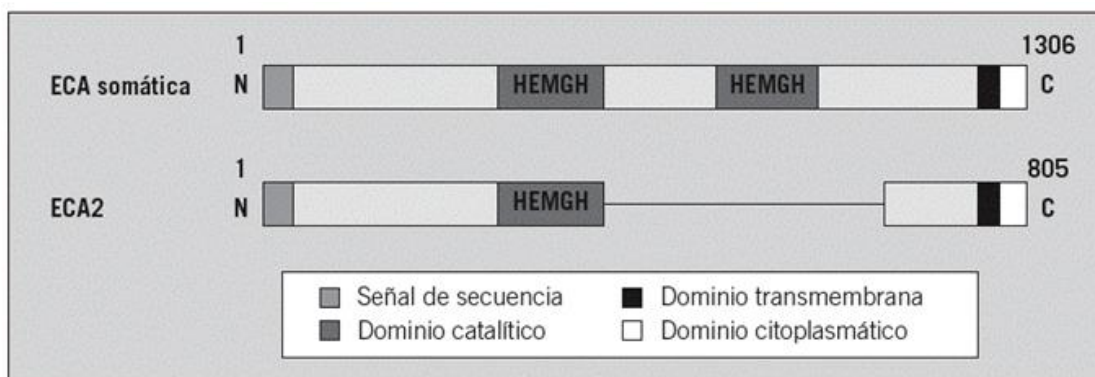
Profundizando en los efectos de los estrógenos, varios autores destacaron el papel regulador del  $17\beta$ -estradiol (E2), un esteroide sexual femenino primario, en la expresión de ECA2 de forma tisular. Descubrieron que E2 regula a la baja la ECA2 en las células epiteliales del riñón y las vías respiratorias diferenciadas, respectivamente (Saponaro, 2020). Bukowska et al. (2017) observaron que E2 aumenta la transcripción y expresión de ECA2 en tejido auricular humano, mientras que al mismo tiempo deprime el nivel de proteína ECA. Este mecanismo atenúa al SRAA y, junto con los efectos antiinflamatorios y antioxidantes, permite una respuesta más fuerte al estrés miocárdico y contribuye a los efectos antiarrítmicos. La regulación positiva de ECA2 (y la regulación negativa de ECA) está relacionada con la unión de E2 al receptor de estrógeno alfa ( $ER\alpha$ ). Sin embargo, se espera que los estudios futuros arrojen más luz sobre el controversial papel de los estrógenos en la regulación de ECA2 (Saponaro, 2020).

## **Estructura**

Las proteasas o peptidasas son enzimas no específicas ubicadas en dominios extracelulares, que son responsables de la degradación de ciertos péptidos en el cuerpo humano. Estas proteínas de membrana se dividen en dos clases, endopeptidasas y exopeptidasas, donde la última es responsable de liberar aminoácidos N- o C-terminales, mientras que la primera se ocupa de la escisión de la cadena peptídica. La ECA2 pertenece a la categoría de las exopeptidasas

(carboxipeptidasas), encontrándose principalmente en la membrana de las células (Behl, 2020) siendo una glicoproteína integral de membrana de tipo 1 (Tikellis, 2012) aunque también se encuentra de forma circulante (Behl, 2020).

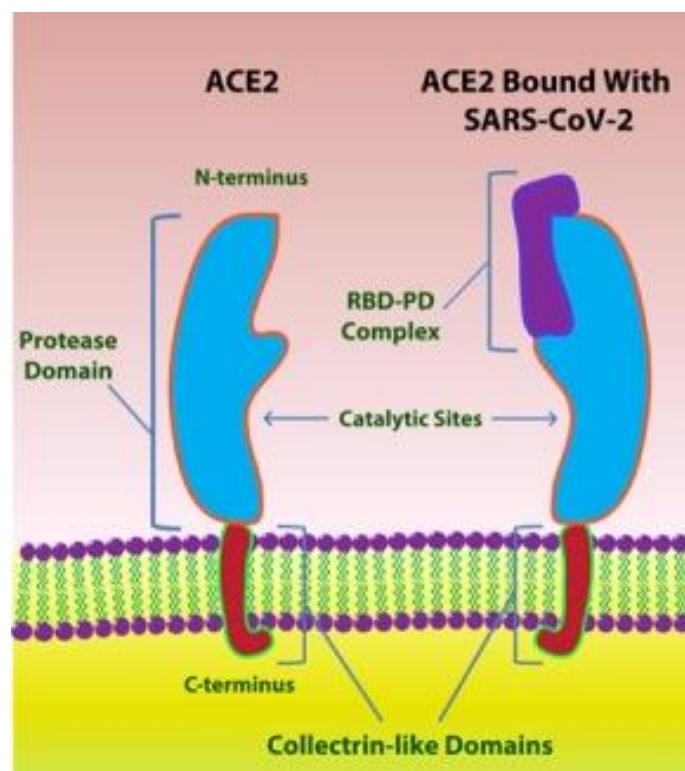
La ECA2 está conformada por los dominios funcionales: región de anclaje transmembrana C-terminal, una región de péptido señal N-terminal y un motivo de metaloproteasa de unión a zinc HEXXH (dominio catalítico) (Figura 1). Comparte un 42 % de identidades con el dominio catalítico N-terminal de la ECA. Del mismo modo, el dominio C-terminal presenta un 48 % de homología con la colectrina (Soler, 2008), una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la reabsorción de aminoácidos neutros tanto del intestino como en el riñón (Tikellis, 2012). Así mismo la cola citoplasmática de ECA2 también contiene sitios de unión a calmodulina que pueden influir en el desprendimiento de su ectodominio catalítico (Tikellis, 2012).



**Figura 1. Estructuras del dominio de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) somática y de la ECA2.** Cada una de ellas es una proteína integral de membrana de tipo 1 (Tikellis, 2012) con un péptido señal, representado en color blanco, y un dominio transmembranario, en color negro. La proteína de unión del zinc (HEMGGH) se repite 2 veces en la ECA y solo aparece una vez en la ECA2, y se localiza en la región homóloga indicada en color gris oscuro. Los números representan los aminoácidos de cada proteína (Soler, 2008). Figura recuperada de (Soler, 2008).

Además, existe otra forma funcional de ECA2 con 555 aminoácidos que circula en pequeñas cantidades en la sangre, denominada ECA2 soluble (ECA2s), que se obtiene mediante el desprendimiento de la ECA2 completa a través de la metaloproteínasa 17 (ADAM17) (Chen, 2021).

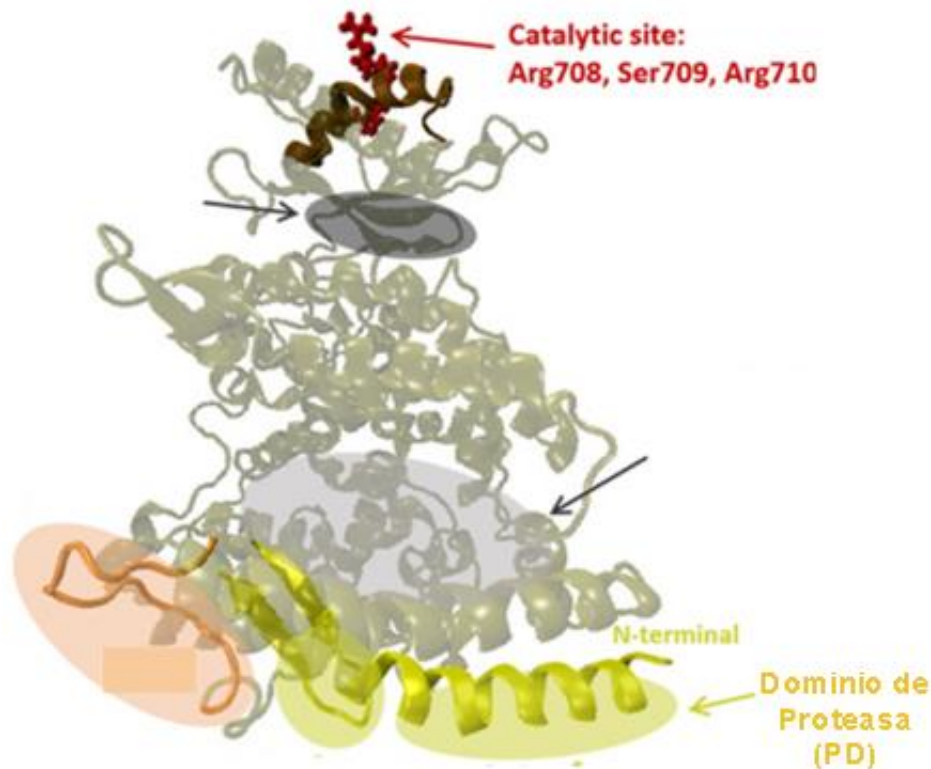
El dominio N-terminal de ECA2 mira de forma extracelular y su dominio transmembrana C-terminal con una cola citosólica. La porción N-terminal de la proteína contiene el dominio de proteasa (PD) similar a una garra, mientras que como se mencionó antes, al dominio C-terminal se le denomina dominio similar a la colectrina. El dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 se une al PD de ECA2, formando el complejo RBD-PD, en una región distinta al sitio catalítico de ECA2 (Figura 2) (Gheblawi, 2020). Asimismo, tiene dos estados, es decir, abierto y cerrado, en el estado abierto, ECA2 se abre ampliamente desde su sitio activo, esperando que ingrese un ligando. Una vez que el ligando ingresa al sitio activo, activará a ECA2 para cerrar la ranura activa (Chen, 2021).



**Figura 2. Sitio de unión al RBD de SARS-CoV-2 en ECA2.** Gheblawi et al. (2020) muestran como el dominio N-terminal de ECA2 mira de forma extracelular, también muestran al dominio transmembrana C-terminal con una cola citosólica y en la porción N-terminal al dominio de proteasa (PD) en forma de garra. También muestran cómo el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 se une al PD de ECA2, formando el complejo RBD-PD el cual es distinto al sitio catalítico de ECA2. Figura recuperada de (Gheblawi, 2020).



Por otra parte, García-Iriepa et al. (2020) obtuvieron la estructura de alta resolución del dominio extramembrana de ECA2 donde se puede observar de una mejor manera que tanto el sitio catalítico y el dominio PD se encuentran en diferentes partes de su dominio extramembrana N-terminal. Además, concuerda con la estructura que Gheblawi et al. (2020) realizaron ya que ambas coinciden en el hecho de que el sitio catalítico se encuentra cerca del extremo C-terminal (Figura 3).



**Figura 3. Estructura del dominio proteasa y el sitio catalítico en ECA2.** Se muestran el dominio proteasa (PD) de ECA2 en amarillo, que está formado por una hélice  $\alpha$  N-terminal y una hoja  $\beta$  de dos cadenas y también se muestra, el sitio catalítico en rojo oscuro, cerca del extremo C-terminal (García-Iriepa, 2020). Figura modificada de (García-Iriepa, 2020).

ECA2 puede unirse tanto al RBD de la proteína spike del SARS-CoV-2 como a B<sup>o</sup>AT1, un transportador de aminoácidos neutros cuya expresión en la superficie de las células intestinales requiere de ECA2 ya que actúa como chaperona de este transportador (Yan, 2020). Yan et al. (2020) llevaron a cabo el reporte de las estructuras de microscopía crioelectrónica del complejo ECA2-B<sup>o</sup>AT1 humano de

longitud completa y del RBD del SARS-CoV-2 con el complejo ECA2-B<sup>o</sup>AT1 aclarando que aunque ECA2 es un acompañante de B<sup>o</sup>AT1 en este caso sólo se usó para aclarar la estructura de ECA2 de longitud completa. Aclaran que B<sup>o</sup>AT1 no participa en la dimerización, lo que sugiere que ECA2 puede ser un homodímero incluso en ausencia de B<sup>o</sup>AT1, ya que la dimerización está mediada principalmente por el dominio del cuello y en menor medida por el PD (Yan, 2020). Por otra parte ECA2 es susceptible de escisión entre los aminoácidos 716 y 741 (Viana, 2020; Jia, 2009), con la posterior liberación del ectodominio catalítico activo, principalmente debido a la enzima convertidora de TNF- $\alpha$  (TACE, también conocida como ADAM-17) (Viana, 2020). El papel de la ECA2 soluble desprendida es controversial en la patología del SARS-CoV-2 porque mantiene su capacidad de unirse al virus, podría actuar como receptor y favorecer la entrada viral y su expansión; además los niveles elevados de ECA2 soluble se relacionan con la severidad de la enfermedad. Sin embargo, la ECA2 soluble recombinante se ha usado como un suplemento exógeno y se ha propuesto como un tratamiento en la COVID porque puede unirse al SARS-CoV-2 e inhibir la infección viral (Wang, 2022).

## **Distribución Tisular**

Li et al. (2020) analizaron la expresión de ECA2 en varios tejidos humanos normales utilizando conjuntos de datos del proyecto Genotype-Tissue Expression (GTEx) y el programa The Cancer Genome Atlas (TCGA) (Li, M., 2020). De los 31 tejidos humanos GTEx analizados, se encontró que había diferencias en los niveles de expresión, por lo que se clasificaron según estos niveles en alto, medio y bajo. Sin embargo se encontraron otros órganos en los que se expresa ECA2 pero aún no han sido clasificados dentro de algún nivel de expresión; asimismo, se especificó en qué tipos de células se encuentra expresada ECA2 según el órgano.

Los órganos que mostraron niveles altos de expresión de ECA2 fueron el intestino delgado (células del músculo liso de la muscularis mucosae y la muscularis propia, borde en cepillo de los enterocitos (Hamming, 2004)), los testículos (células de Leydig y Sertolli (Saponaro, 2020)), los riñones (epitelio glomerular visceral y

parietal, borde en cepillo de células tubulares proximales, citoplasma de células de los túbulos proximales, citoplasma de las células de los túbulos distales, conductos colectores (Hamming, 2004), podocitos (Gheblawi, 2020)), el corazón (cardiofibroblastos, cardiomiocitos (Hamming, 2004; Li Y., 2020), células endoteliales, pericitos y células adiposas epicárdicas (Gheblawi, 2020)), la tiroides y el tejido adiposo.

Se mostraron niveles de expresión medio de ECA2 en los pulmones (células epiteliales alveolares tipo I (Hamming, 2004) y II (Gheblawi, 2020), citoplasma de las células epiteliales bronquiales (Hamming, 2004)), colon (células del músculo liso y endotelio de los vasos, células del músculo liso de la muscularis mucosae y muscularis propia (Hamming, 2004)), hígado (parte luminal de los (Hamming, 2004) colangiocitos y hepatocitos (Gheblawi, 2020), células del músculo liso (Hamming, 2004)), vejiga (células uroteliales (Li Y., 2020)) y glándula suprarrenal (Li M., 2020).

Y tanto la sangre, el bazo (endotelio vascular y seno pulpar rojo (Hamming, 2004)), la médula ósea, el cerebro (células endoteliales y el músculo liso vascular (Hamming, 2004), órganos circunventriculares del sistema nervioso central (Gheblawi, 2020)), los vasos sanguíneos (Li M., 2020) (células endoteliales, células angiogénicas migratorias y células del músculo liso vascular (Gheblawi, 2020)) y los músculos tienen los niveles más bajos de expresión de ECA2 (Li, M, 2020).

Dentro de los órganos que expresan ECA2 y que no están dentro de ninguna clasificación se encuentra la retina (células epiteliales pigmentadas, células fotorreceptoras de bastones y conos y células gliales de Müller (Gheblawi, 2020)), la mucosa nasal, oral y nasofaringe (capa basal del epitelio escamoso no queratinizante (Hamming, 2004), capa basal del epitelio, células epiteliales (Li Y., 2020)), el estómago (Groß, 2020; Hamming, 2004; Kreutz, 2020) (células del músculo liso y endotelio de los vasos, células del músculo liso de la muscularis mucosae y muscularis propia (Hamming, 2004)), la piel (capa de células basales de la epidermis hasta la capa de células basales de los folículos pilosos, células del músculo liso que rodean las glándulas sebáceas, citoplasma de las células de las

glándulas sebáceas, células de las glándulas ecrinas) (Hamming, 2004), las vellosidades placentarias y el útero (Li, Y., 2020).

Además, la base de datos Human Protein Atlas (HPA) mostró que la proteína ECA2 tiene niveles de expresión relativamente altos en el duodeno, intestino delgado, vesícula biliar, riñones, testículos, vesícula seminal, colon, recto y glándula suprarrenal. La base de datos de HPA también mostró que el tracto gastrointestinal (duodeno, intestino delgado, colon y recto), riñón, vesícula biliar y órganos sexuales masculinos (testículo y vesícula seminal) tenían altos niveles de expresión tanto del gen ECA2 como de la proteína (Li M., 2020). En la figura 4 se muestra la distribución tisular de ECA2 descrita en los estudios (Gheblawi, 2020; Groß, 2020; Hamming, 2004; Kreutz, 2020; Li M., 2020; Li Y., 2020; Saponaro, 2020) referidos en esta sección.

A su vez Li et al. (2020) mencionan que su estudio tiene la limitación de que al ser hallazgos de un análisis bioinformático, éstos deben validarse con datos experimentales y clínicos. En particular, debido a que el patrón de expresión de ARNm de ECA2 no es necesariamente el mismo que su patrón de expresión de proteínas en los tejidos debido a algunos factores que probablemente afectan el mapeo desde el nivel de ARNm hasta el nivel de proteína, como la modificación postraduccional (Li M., 2020). Sin embargo, se puede confiar en la expresión de ECA2 en los órganos en los que se especifica en qué células del órgano se expresa, debido a que en esos estudios investigaron la localización de la proteína ECA2 y no su ARNm y para ello usaron métodos de inmunohistoquímica.



Ésta conversión de Angiotensina II a Angiotensina 1-7 así como su señalización a través de MasR, produce efectos opuestos a los de la Angiotensina II (Sriram, 2020).

Aunque el sustrato principal para ECA2 parece ser la Angiotensina II (Tikellis, 2012), otros péptidos también pueden ser degradados por ésta, aunque con menor afinidad. Por ejemplo, ECA2 es capaz de escindir el aminoácido C-terminal (debido a su actividad de carboxipeptidasa terminal (Kreutz, 2020)) de la Angiotensina I, Apelina-36, la des-Arg-calidina (también conocida como des-Arg10 Lys-bradiquinina) (Tikellis, 2012), la Apelina-13, la Dinorfina A, la Neurotensina (Jia, 2009)(Saponaro, 2020), a la Grelina (Saponaro, 2020) y a la bradicinina vasoactiva, es decir, Bradicinina des-Arg9 (DABK) que es un mediador inflamatorio pulmonar (Kreutz, 2020).

Tampoco es de sorprender que ECA2 también funciona como chaperona para el tráfico de membrana del transportador de aminoácidos B<sup>o</sup>AT1, también conocido como SLC6A19, que media la absorción de aminoácidos neutros en las células intestinales (Yan, 2020) y del riñón (Tikellis, 2012) de una manera dependiente del sodio (Yan, 2020) ya que como se ha mencionado anteriormente, el dominio C-terminal no catalítico de ECA2 muestra una identidad de secuencia del 48 % con la colectrina, una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la reabsorción de aminoácidos neutros tanto del intestino como en el riñón. Siendo esto muy consistente con las acciones de ECA2 como carboxipeptidasa, ya que el aminoácido eliminado se vuelve disponible para la reabsorción (Tikellis, 2012). Así mismo, las mutaciones en B<sup>o</sup>AT1 pueden causar el trastorno de Hartnup, una enfermedad hereditaria en la que se presentan síntomas como pelagra, ataxia cerebelosa y psicosis (Yan, 2020), todo esto debido a que el intestino no puede absorber los aminoácidos correctamente ni los túbulos de los riñones pueden reabsorberlos (LaRosa, 2020). La pérdida de la integridad de la ECA2 como acompañante del transportador intestinal, B<sup>o</sup>AT1, no solo puede afectar negativamente el transporte de aminoácidos neutros sino también la subsiguiente síntesis de AMP dependientes de mTOR interrumpida, inmunidad local alterada y disbiosis de la microbiota intestinal (Viana, 2020).

En la tabla 1 se resumen las principales características de la ECA2 descritas.

<b>Tabla 1. ECA2</b>	
<b>Hallazgo</b>	<p>En el 2000, dos grupos de investigación identificaron a ECA2 con dos enfoques diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tipnis et al. (2000) clonaron a ECA2 a partir de una biblioteca de ADNc de linfoma humano.</li> <li>-Donoghue et al. (2000) la clonaron a partir de una biblioteca de ADNc del ventrículo cardíaco, obtenida de una mujer con miocardiopatía dilatada idiopática (Saponaro, 2020).</li> </ul>
<b>Gen</b>	<p>Se asigna al cromosoma Xp22 (Li, Y., 2020). Abarca 39,98 kb de ADN genómico. Contiene 20 intrones y 18 exones (Li, Y., 2020).</p> <p>El gen ECA2 codifica una glicoproteína unida a membrana de tipo I, con un solo dominio catalítico (Li, Y. 2020) y compuesta por 805 aminoácidos (120 kDa). Gen de escape heterogéneo (Saponaro, 2020). Gen estimulado por interferón humano (ISG) <i>in vitro</i> (Ye, 2006).</p> <p>Tanto los polimorfismos genéticos de ECA y ECA2 están asociados con hipertensión, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y diabetes.</p>
<b>Estructura</b>	<p>Proteína transmembrana de tipo I (Jia, 2009). <b>Dominios funcionales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Región de anclaje transmembrana C-terminal (dominio carboxi-terminal)</li> <li>Región de péptido señal N-terminal</li> <li>Motivo de metaloproteasa de unión a zinc HEXXH (dominio catalítico)</li> </ul> <p>Susceptible de escisión entre los aminoácidos 716 y 741, con la posterior liberación del ectodominio catalítico activo, principalmente debido a la enzima convertidora de TNF-<math>\alpha</math> (TACE, también conocida como ADAM-17) (Viana, 2020) (Jia, 2009).</p> <p>ECA2 soluble es enzimáticamente activa (Jia, 2009). Tanto ECA2 de tipo salvaje como una ECA2 mutante L584A (sustitución de un aminoácido que evita la liberación de ECA2s) apoyaron la infección productiva con el SARS-CoV, indicando que la generación de ECA2s no es necesaria para que la proteína funcione como receptor de coronavirus (Jia, 2009).</p>

<p><b>Funciones</b></p>	<p>Carboxipeptidasa terminal (Jia, 2009) reguladora negativa de SRAA (Viana, 2020), que contrarresta el efecto deletéreo de la vía ECA/Ang II/AT1R a través de su eje ECA2/Ang 1-7/MasR corriente abajo al eliminar un solo aminoácido del extremo C-terminal del péptido Angiotensina II para generar el heptapéptido Angiotensina 1– 7.</p> <p>Chaperona en el tráfico de membrana del transportador de aminoácidos B<sup>o</sup>AT1, que media la captación de aminoácidos neutros en las células intestinales y del riñón (Li, Y., 2020) de una manera dependiente del sodio, incluso en ausencia de colectrina (Viana, 2020). Así mismo modula la expresión de transportadores de aminoácidos (Li, Y., 2020).</p> <p>Escinde los residuos terminales de péptidos bioactivos: Angiotensina I, Apelina-36, la des-Arg-calidina (Tikellis, 2012), Apelina-13, Dinorfina A, Neurotensina (Jia, 2009) (Saponaro, 2020), Grelina (Saponaro, 2020) y bradisinina vasoactiva, es decir, Bradisinina des-Arg9 (DABK) (21, Jia, 2009).</p> <p>Receptor de los coronavirus (CoV) del SARS y NL63 (Jia, 2009).</p>
<p><b>Localización</b></p>	<p><b>Niveles altos de expresión de ECA2:</b>  <i>Intestino delgado</i> (células del musculo liso de la muscularis mucosae y la muscularis propia, borde del cepillo de los enterocitos), <i>Testículos</i> (células de Leydig y Sertolli (Saponaro, 2020)), <i>Riñones</i> (epitelio glomerular visceral y parietal, borde del cepillo de células tubulares proximales, citoplasma de células de los túbulos proximales, citoplasma de las células de los túbulos distales, podocitos y conductos colectores), <i>Corazón</i> (cardiofibroblastos, cardiomiocitos (Li Y., 2020), células endoteliales, pericitos y células adiposas epicárdicas (Gheblawi, 2020)), <i>Tiroides</i> y <i>Tejido adiposo</i>.</p> <p><b>Niveles de expresión medio:</b>  <i>Pulmones</i> (células epiteliales alveolares tipo I y II, citoplasma de las células epiteliales bronquiales), <i>Colon</i> (células del musculo liso y endotelio de los vasos, células del musculo liso de la muscularis mucosae y muscularis propia), <i>Hígado</i> (parte luminal de los colangiocitos (Gheblawi, 2020), hepatocitos y células del musculo liso), <i>Vejiga</i> (células uroteliales (Li Y., 2020)) y <i>Glándula suprarrenal</i>.</p> <p><b>Niveles bajos de expresión:</b>  <i>Sangre</i>, <i>Bazo</i> (endotelio vascular y seno pulpar rojo), <i>Médula ósea</i>, <i>Cerebro</i> (células endoteliales y del músculo liso vascular, órganos circunventriculares del sistema nervioso central), <i>Vasos sanguíneos</i> (células endoteliales, células angiogénicas migratorias y células del músculo liso vascular (Gheblawi, 2020)) y <i>Músculos</i>.</p> <p><i>-Mucosa nasal, oral y nasofaringe</i> (capa basal del epitelio escamoso no queratinizante, capa basal del epitelio, células epiteliales (Li Y., 2020)), <i>Estómago</i> (células del musculo liso y endotelio de los vasos, células del musculo liso de la muscularis mucosae y muscularis propia), <i>Piel</i> (capa de células basales de la epidermis hasta la capa de células basales de los folículos pilosos, células del músculo liso que rodean las glándulas sebáceas, citoplasma de las células de las glándulas sebáceas, células de las glándulas ecrinas), <i>Retina</i> (células epiteliales pigmentadas, células fotorreceptoras bastones y conos y células gliales de Müller (Gheblawi, 2020)), <i>Vellosidades placentarias</i> y <i>Útero</i> (Li Y., 2020).</p>



## ECA2 EN LA REGULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

---

Para comprender el papel de la ECA2 en procesos inflamatorios, se debe tener conocimiento del SRAA del que forma parte y las funciones en las que participa.

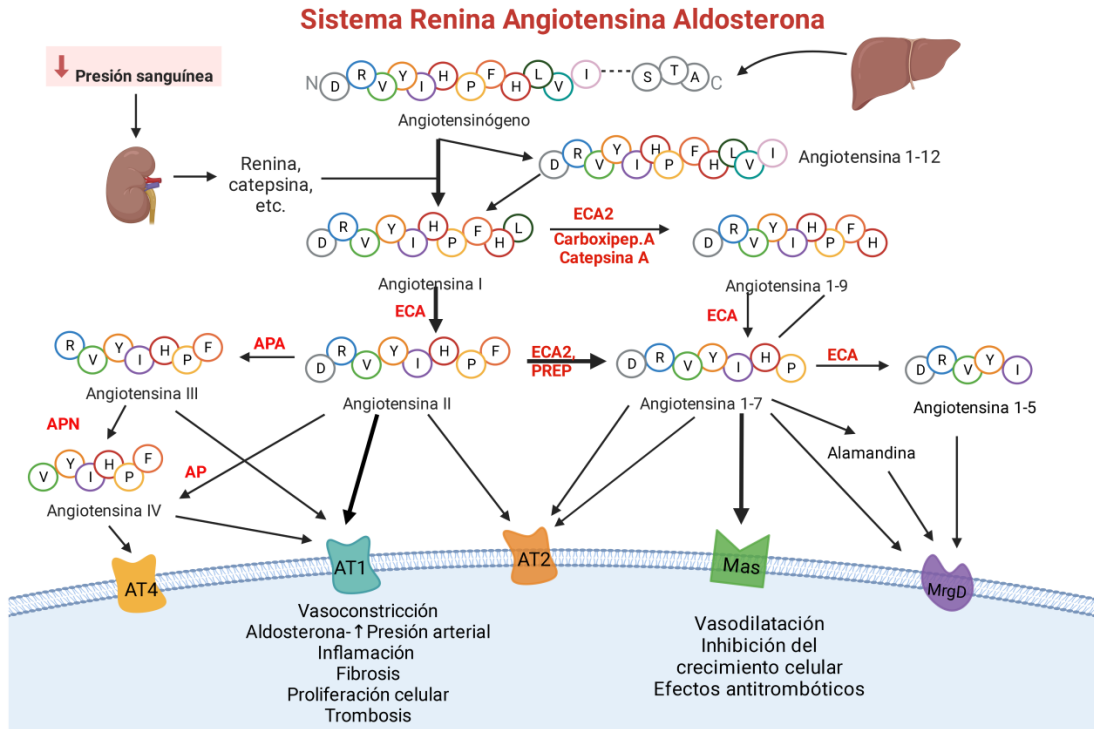
### **Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)**

El SRAA es un importante regulador de la función cardiovascular y renal, incluyendo el control de la presión arterial (Kreutz, 2020). Uno de los principales efectores del SRAA es la Angiotensina II que actúa sobre los receptores de Angiotensina II tipo 1 (AT1R) y los receptores de tipo 2 (AT2R) para mediar sus principales efectos vasculares, así como la secreción de Aldosterona de las glándulas suprarrenales (Kreutz, 2020). El SRAA es, sin embargo, un sistema compuesto por una serie de diferentes componentes reguladores y péptidos efectores (Tikellis, 2012) que influyen no solo en la sangre, la homeostasis de la presión y la función cardiovascular, sino también en la función y lesión de varios órganos (Kreutz, 2020). Así mismo el SRAA también juega un papel local importante, regulando el flujo sanguíneo regional y controlando las respuestas a una variedad de estímulos (Tikellis, 2012).

En la vía del SRAA tradicional o canónica, la renina es secretada por el riñón (Sriram, 2020) cuando el aparato yuxtaglomerular de los riñones detecta una presión arterial críticamente baja (Groß, 2020) y el Angiotensinógeno es producido y secretado por el hígado. La renina escinde el Angiotensinógeno para formar Angiotensina I, que a su vez genera Angiotensina II (Sriram, 2020) por actividad de la ECA, que actúa como peptidildipeptidasa y transforma el decapeptido (Angiotensina I) en un péptido de 8 aminoácidos, la Angiotensina II, que es uno de los vasoconstrictores más potentes en el cuerpo, también ejerce acción proinflamatoria, profibróticas y estimulación de la secreción de aldosterona, al unirse al AT1R (Behl, 2020). ECA2 también puede actuar sobre el decapeptido (Angiotensina I), al escindir a su aminoácido C-terminal lo que resulta en un nonapéptido, la Angiotensina 1-9 (Behl, 2020). Además, la ECA2 también es responsable de la conversión de la Angiotensina II en un heptapéptido, la

Angiotensina 1-7, que media sus acciones por el receptor acoplado a proteína G (GPCR), es decir, el receptor Mas (MasR) (Behl, 2020), aunque también puede actuar a través del receptor AT2 pero con una afinidad mucho menor que la Angiotensina II (Sriram, 2020). El eje ECA2/Ang 1-7/MasR (conocido significativamente como sistema inhibidor del SRAA), explica las propiedades vasodilatadoras, así como las acciones antiinflamatorias y antioxidantes en el cuerpo (Behl, 2020). En la figura 5 se muestran las vías del SRAA, las enzimas que participan, los péptidos formados, los receptores y los efectos fisiológicos de las dos vías principales de este sistema. Así mismo, en la tabla 2 se resumen las características de los componentes del SRAA.

También se sabe que la Angiotensina II es desactivada por la enzima Aminopeptidasa A (Olivas, 2010), que media su transformación en Angiotensina III (heptapéptido que contiene los 7 últimos aminoácidos de la Angiotensina II (Olivas, 2010)), lo que resulta en acciones como natriuresis y bradicinina mejoradas, y acciones vasodilatadoras al interactuar con los receptores de AT2 con una afinidad 30 veces mayor que el de los receptores AT1 (Behl, 2020). Y a través de la acción de la Aminopeptidasa N, la Angiotensina III forma a la Angiotensina IV, la cual puede producir vasodilatación renal y liberación de mediadores e intervenir en procesos cognitivos, como la memoria (Olivas, 2010) y el desarrollo neuronal (Forrester, 2018). Del mismo modo, la Angiotensina II también forma a la Angiotensina IV mediante la acción de las aminopeptidasas (AP). Tanto la Angiotensina II como la Angiotensina IV actúan principalmente a través de los receptores AT1 (un GPCR) (Sriram, 2020), sin embargo, la Angiotensina IV también actúa a través de AT4R o IRAP (Aminopeptidasa regulada por insulina). A partir de la acción de la ECA sobre la Angiotensina 1-7 se forma Angiotensina 1-5, que envía señales a través de MRGPRD (un GPCR). El último componente del SRAA descrito es la Angiotensina 1-12, procedente también del Angiotensinógeno pero con 2 aminoácidos más que la Angiotensina I (Olivas, 2010). Es importante mencionar que la desregulación de este sistema da como resultado hipertensión e insuficiencia cardíaca, así como enfermedad renal crónica (Groß, 2020).



**Figura 5. Representación esquemática del SRAA.** Se enfatizan los efectos de las dos vías principales, ECA/Ang II/AT1R y ECA2/Ang 1-7/MasR, así mismo se presenta la estructura primaria de las angiotensinas para que sea más evidente la acción de las respectivas enzimas que las escinden. Cuando los riñones detectan una presión sanguínea baja, éstos liberan renina, la cual escinde al angiotensinógeno secretado por el hígado, formando Angiotensina I, ésta puede ser escindida por dos enzimas diferentes, una de estas enzimas es la ECA, la cual le quita dos aminoácidos C-terminal formando así a la Angiotensina II, la otra enzima es la ECA2 o ya sea por la Catepsina A o la Carboxipeptidasa A, dando lugar a la Angiotensina 1-9 ya que la ECA2 elimina un solo aminoácido C-terminal de la Angiotensina I. La Angiotensina 1-9 puede unirse al receptor AT2 o ser escindida por la ECA, generando Angiotensina 1-7, la cual puede unirse al receptor AT2 o sobre todo al MasR donde generaría vasodilatación, inhibición del crecimiento celular, efectos antitrombóticos, entre otros o puede ser escindida por la ECA, generando así a la Angiotensina 1-5, la cual se une al receptor MrgD. También la Angiotensina 1-7 puede dar lugar a la Alamandina, que también se une al receptor MrgD. La Angiotensina II que se formó a partir de la ECA sobre la Angiotensina I, puede unirse tanto a los receptores AT1 y AT2 generando efectos vasoconstrictores, aumento de la presión arterial, inflamación, fibrosis, proliferación celular y trombosis; así mismo, de la Angiotensina II también se puede formar Angiotensina 1-7 tras la acción de la ECA2 y la PREP, la Angiotensina II también puede ser escindida por la Aminopeptidasa A, formando a la Angiotensina III que se une a los receptores AT1 y AT2 o por otras aminopeptidasas, formando así a la Angiotensina IV que se une a los receptores AT1 y AT4, la Angiotensina IV puede ser formada también tras la acción de la Aminopeptidasa N sobre la Angiotensina III. Y también existe la Angiotensina 1-12, la cual es un péptido precursor independiente de la renina corriente arriba de la Angiotensina I y la Angiotensina II. (Figura inspirada en Gheblawi (2020) y creada en BioRender en base a los reportes Behl, 2020; Olivas, 2010 y Sriram, 2020).

<b>Tabla 2. Componentes del SRAA</b>	
<b>Ligandos</b>	
Angiotensina II (Ang II)	Formada a partir de la Angiotensina I a partir de las acciones de ECA (Forrester, 2018). Promueve efectos proapoptóticos, inflamatorios y fibróticos.
Angiotensina 1-7 (Ang 1-7)	Formada por la acción catalítica de ECA2 sobre la Angiotensina II. Equilibra el SRAA al promover un efecto antagonista sobre las respuestas provocadas por la Ang II-AT1R (Forrester, 2018).
Angiotensina 2-8 (Ang III)	Se produce a través de la Angiotensina II por división enzimática de una aminopeptidasa (Forrester, 2018), en este caso de la aminopeptidasa A (Olivas, 2010). Produce respuestas fisiológicas similares a las de la Angiotensina II (Forrester, 2018).
Angiotensina 3-8 (Ang IV)	Se escinde de la Angiotensina III por otra aminopeptidasa (Forrester, 2018), la aminopeptidasa N (Olivas, 2010). Contribuye a la regulación del flujo sanguíneo, el aprendizaje y la memoria, y el desarrollo neuronal (Forrester, 2018), así como a la vasodilatación renal (Olivas, 2010).
Angiotensina 1-12 (Ang 1-12)	Sirve como un péptido precursor independiente de la renina corriente arriba a la Angiotensina I y la Angiotensina II (Forrester, 2018). Tiene 2 aminoácidos más que la Angiotensina I (Olivas, 2010).
Angiotensina 1-9 (Ang 1-9)	Se genera a partir de la Angiotensina I por varias enzimas de tipo carboxipeptidasa, incluidas la carboxipeptidasa A, la catepsina A y la ECA2. Se sugiere que ejerce acciones directas que contrarregulan a la Angiotensina II (Forrester, 2018).
Alamandina (Ala1-Ang 1-7)	Se sintetiza endógenamente a partir de la Angiotensina 1-7 y posee muchas de las propiedades funcionales de la Angiotensina 1-7 (Forrester, 2018).
Angiotensina A	Se diferencia de la Angiotensina II por sustitución de Asp por Ala en la primera posición de aminoácido. Tiene funciones fisiológicas similares a la Angiotensina II en el sistema cardiovascular (Forrester, 2018).
<b>Receptores de los péptidos de Angiotensina</b>	
Mas	La Angiotensina 1-7 provoca sus efectos a través de este receptor, por lo que media los efectos antagonistas de la Angiotensina II, incluidos la vasodilatación y los efectos antihipertensivos y antifibróticos. Produce cAMP al unirse la Angiotensina 1-7 (Forrester, 2018).
MrgD	La alamandina promueve efectos antihipertensivos a través de este receptor al promover la liberación de óxido nítrico (NO). Parece ser un segundo receptor de la Angiotensina 1-7. Produce cAMP al unirse la Angiotensina 1-7 (Forrester, 2018).
AT1R	La Angiotensina II y la Angiotensina III se unen y lo activan. Inducen varias vías de señalización, que incluyen serina/treonina quinasa, ERK, JNK/MAPK así como PKC (Forrester, 2018). Estimula la secreción de Aldosterona, al unirse la Angiotensina II (Behl, 2020).

AT2R	<p>La Angiotensina III se une y lo activa (Forrester, 2018), generando acciones como natriuresis y bradicinina mejoradas, así como acciones vasodilatadoras (Behl, 2020).</p> <p>La Angiotensina 1-9 ejerce sus efectos directos a través de este receptor. Aunque sigue siendo controvertido, AT2R se reconoce como un contrapeso a la señalización dependiente de AT1R.</p> <p>Sus funciones generales incluyen vasodilatación mediante estimulación de NO y cGMP, natriuresis, antiangiogénesis, antiproliferación y disminución de la fibrosis, y estos efectos se observan en varios tejidos, incluidos el endotelio, músculo liso vascular, corazón, cerebro y riñón (Forrester, 2018).</p>
AT4R o IRAP (Aminopeptidasa regulada por insulina)	<p>La Angiotensina IV activa a este receptor causando vasorrelajación en los lechos vasculares renales y cerebrales, estimulación de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), mejora la síntesis de proteínas en fibroblastos cardíacos y puede aumentar el flujo sanguíneo cortical renal y la excreción de sodio urinario (Forrester, 2018).</p>

## **ECA2 como regulador negativo del SRAA**

ECA2 es un regulador negativo bien caracterizado del SRAA, ya que como se mencionó antes, convierte a la Angiotensina II en el fragmento Angiotensina 1-7, que simultáneamente disminuye la concentración de Angiotensina II (Groß, 2020), además de que convierte a la Angiotensina I en un nonapéptido, la Angiotensina 1-9 (Gheblawi, 2020). Esta ruta enzimática para la degradación de la Angiotensina I y la Angiotensina II regula negativamente la activación del SRAA y mitiga las acciones deletéreas mediadas por la Angiotensina II y el receptor AT1. Siendo esto de particular importancia en condiciones patológicas donde este sistema está sobreestimulado (Gheblawi, 2020).

La ECA2 induce vasodilatación al reducir los efectos de la Angiotensina II y al aumentar la síntesis de la Angiotensina 1-7. La Angiotensina 1-7 se une al MasR y, por lo tanto, exhibe, además de la liberación de óxido nítrico y la activación de la sensibilidad barorrefleja, varios otros efectos que protegen contra la lesión tisular en el sistema cardiovascular, el riñón y otros órganos. En varios modelos animales de lesión pulmonar, la activación del eje ECA/Ang II/AT1R se ha asociado con la gravedad de la lesión pulmonar, mientras que el aumento de la señalización ECA2/Ang 1-7/MasR contrarresta estos efectos perjudiciales (Villalobos, 2013). Es por eso que se piensa que la vía de señalización del SRAA se basa en una

'relación ying/yang' entre la ECA y la ECA2 (Sriram, 2020) y por lo cual los efectos de su desbalance puede traer consecuencias perjudiciales a la salud, los cuales, por ejemplo, posiblemente pueden agravar la infección pulmonar por el virus del SARS-CoV-2 (que se discute más adelante) debido a que este virus usa a ECA2 como su receptor y provoca una disminución de su expresión y actividad en el pulmón y por lo tanto, altera la función antiinflamatoria con la sucesiva acumulación de Angiotensina II en el medio pulmonar.

## **Efectos del receptor AT2**

Respecto a la contribución de los receptores AT2, han sido pocos los estudios que han evaluado sus acciones. Por ejemplo, para el caso de este receptor en los pulmones, hallazgos indican que los ratones nulos para AT2R y los tratados con un antagonista de AT2R eran más vulnerables al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) por lo que le otorgaron un papel protector. Sin embargo, estudios posteriores relacionados con los pulmones que utilizaron antagonistas selectivos de AT2R para distinguir sus efectos de AT1 llegaron a la conclusión opuesta, que en general, parece que impulsa la patología de forma sinérgica con AT1R. Las revisiones que analizan la acción de este receptor en otros tejidos, también señalan desacuerdos con respecto a su acción pero todos coinciden en que ejerce efectos proapoptóticos en varios tipos de células. También se ha observado un papel profibrótico para AT2R que promueve la lesión junto con AT1R en fibroblastos pulmonares, por lo que se concluye que AT2R puede actuar en paralelo con AT1R en el impulso de la muerte celular y el daño tisular (Sriram, 2020).

## **Efectos del eje ECA/Ang II/AT1R**

La Angiotensina II, un péptido bioactivo del SRAA (Meng, 2014) está relacionada con la liberación de mediadores proinflamatorios como moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas, así como con la estimulación de ROS a través de la expresión de factores de transcripción como NF- $\kappa$ B. La expresión de estas moléculas da como resultado la inducción de disfunción endotelial, la oxidación de

lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la proliferación de células de músculo liso, lo que contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, hipertensivas y renales (Villalobos, 2013), así mismo, debido al SARS-CoV-2, al disminuir la actividad de ECA2 se incrementa la Angiotensina II, la cual se ha visto que produce efectos perjudiciales en diversos órganos, entre ellos, en los pulmones, donde se ha visto que tiene una acción proapoptótica sobre las células epiteliales pulmonares, una respuesta que es consistente con la patología de los virus del SARS. Es decir, daño epitelial generalizado, daño alveolar y muerte celular. Además, la Angiotensina II promueve la transformación epitelial a mesenquimal (EMT), mediante la cual las células epiteliales adquieren un fenotipo más fibrótico, un mecanismo que puede contribuir a la formación de lesiones pulmonares, asimismo, también puede activar a los fibroblastos y promover la acumulación de colágeno al activar a las MAPK y a NF- $\kappa$ B. El NF- $\kappa$ B es responsable de la transcripción de factores inflamatorios y citocinas profibróticas, que promueven una respuesta inflamatoria y fibrosis. Además, como vía de supervivencia celular, la activación de la señalización de NF- $\kappa$ B da como resultado la resistencia apoptótica de los fibroblastos pulmonares, lo que facilita la acumulación de estos, los cuales contribuyen por igual a la fibrogénesis pulmonar. Además se encontró que la Angiotensina II inhibe la vía apoptótica mitocondrial dependiente de Bax/caspasa al regular al alza el nivel de proteína bcl-2 y a la baja los niveles de proteína Bax y caspasa 3, que también resulta en una disminución de la apoptosis de los fibroblastos pulmonares (Meng, 2014). La Angiotensina II también disminuye el aclaramiento del líquido alveolar. La apoptosis y la EMT en las células epiteliales alveolares se acompañan de un aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias (p. ej., IL 1- $\beta$ , IL-6, MCP-1 (CCL2) y TNF- $\alpha$ ). Las células epiteliales interactúan con las células inmunes, en particular durante la infección y la apoptosis. Estos efectos se ven agravados por la secreción de componentes del SRAA por miofibroblastos activados y células epiteliales que sufren apoptosis, amplificando así la señalización de la Angiotensina II en un bucle de retroalimentación positiva (Sriram, 2020).

La Angiotensina II a su vez, es un fuerte modulador de la producción de ROS en la pared vascular, lo que da por resultado la inactivación del NO, eliminando su función vasodilatadora. También induce la producción de anión superóxido ( $O_2^-$ ) a través de la activación de la NADPH oxidasa; esta generación de ROS se asocia con disfunción endotelial, proliferación de células de músculo liso vascular, expresión de genes proinflamatorios y reconstrucción de la matriz extracelular. El aumento de la generación de ROS por la Angiotensina II está mediado por el receptor AT1, a través de rutas intracelulares relacionadas con la proteína C quinasa (PKC), fosfolipasa A2 y D (Villalobos, 2013).

En el caso de modelos experimentales, la Angiotensina II induce apoptosis en una línea celular epitelial humana (A459) y en neumocitos tipo II de rata, efectos que se bloquean con el tratamiento con IECA o antagonistas del receptor AT. Tales hallazgos fueron replicados usando Losartán en los mismos tipos de células, resultados que confirmaron a AT1R como el receptor que promueve la apoptosis en las células epiteliales pulmonares. Además, el tratamiento de células epiteliales pulmonares humanas y de rata con la proteína FAS (un ligando inductor de apoptosis) indujo la apoptosis aumentando la expresión/secreción de Angiotensinógeno y Angiotensina II, efectos bloqueados por anticuerpos de Angiotensina II. También demostraron que los fibroblastos de pulmón humano profibróticos inducen la apoptosis de las células epiteliales al producir Angiotensina II y que estos miofibroblastos expresan los componentes necesarios para impulsar una cascada de señalización local del SRAA. Además, el antagonista del receptor AT1, telmisartán, entorpece la EMT de las células A549 promovida por la Angiotensina II. Por lo tanto, los datos proporcionan evidencia consistente que indica que la señalización de la Angiotensina II, a través de AT1R, tiene un papel central en la lesión pulmonar (Sriram, 2020).

La respuesta inflamatoria de la Angiotensina II se encuentra más relacionada con la Angiotensina II producida localmente que con la circulante (Villalobos, 2013), lo cual tiene mucha importancia debido a que muchas células, inclusive células del sistema inmune expresan componentes del SRAA.

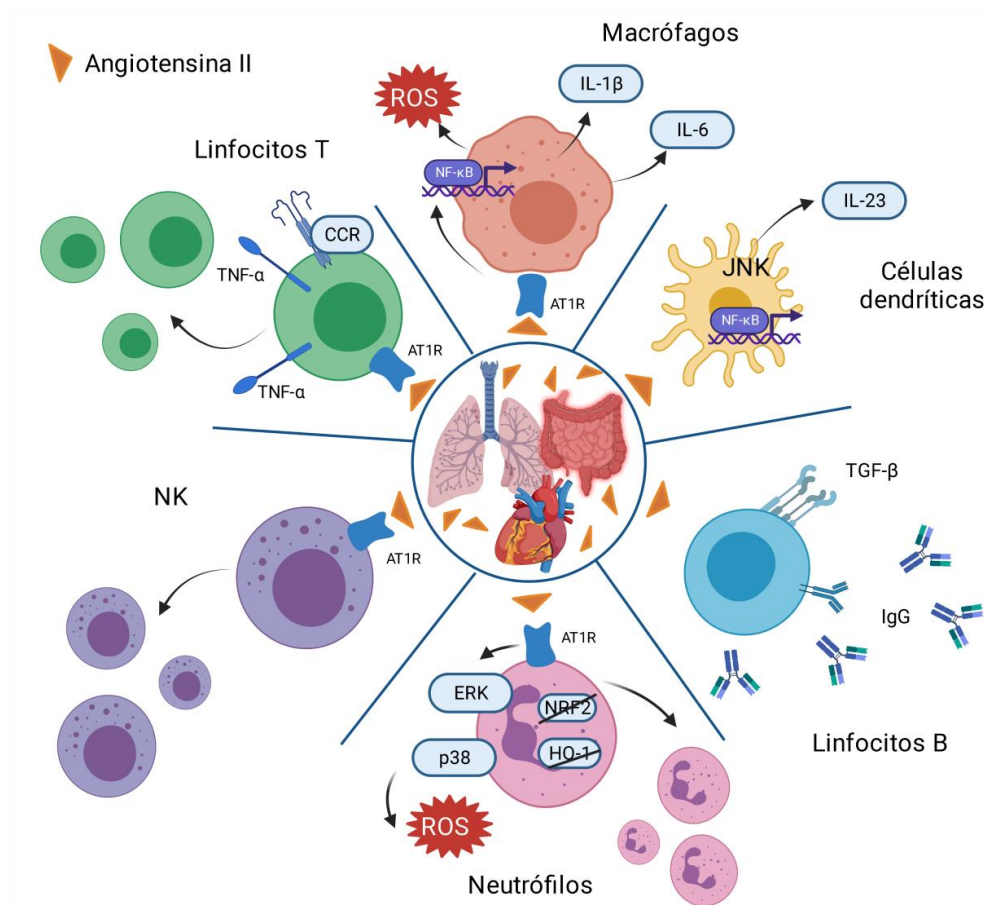


La Angiotensina II también afecta a varios tipos de células inmunes al promover respuestas proinflamatorias en órganos diana a través del receptor AT1 expresado en varios tipos de células inmunes y no inmunes (Forrester, 2018). Forrester et al. (2018) describieron las vías de transducción de señales provocadas por esta Angiotensina en distintas poblaciones de leucocitos y las funciones asociadas. Sin embargo, es necesaria más evidencia que permita corroborar los hallazgos que se muestran en la tabla 3.

En la figura 6 se resumen los posibles efectos de la Angiotensina II sobre las células inmunitarias.

<b>Tabla 3. Señalización de Angiotensina II en células inmunitarias e inflamación</b>	
<b>Angiotensina II promueve respuestas proinflamatorias en órganos diana a través de AT1R expresado en tipos de células inmunes y no inmunes.</b>	
Macrófagos	<p>La infiltración de macrófagos causada por la infusión de Angiotensina II se ha relacionado con daños en órganos diana.</p> <p>La estimulación de las células de la línea celular de macrófagos de ratón por la Angiotensina II provoca la activación de NF-<math>\kappa</math>B y AP1, la producción de ROS y la secreción de citocinas inflamatorias que incluyen TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6 e IL-10 a través de AT1R (Forrester, 2018).</p>
Células dendríticas	<p>Angiotensina II activa las células dendríticas mediante la activación de NF-<math>\kappa</math>B. Angiotensina II induce IL-23 en el sistema de cocultivo de células dendríticas/células NK, que depende de la estimulación de JNK.</p> <p>La activación de células dendríticas inducida por Angiotensina II contribuye a la hipertensión a través de la proliferación y activación de células T inducidas por la Angiotensina II (Forrester, 2018).</p>
Linfocitos T	<p>Las células T expresan componentes de SRAA, incluido AT1R y también proliferan en respuesta a Angiotensina II.</p> <p>La activación de AT1R de células T por Angiotensina II parece crucial para la inflamación vascular, producción de ROS e hipertensión.</p> <p>Las células T cultivadas producen Angiotensina II, que estimula la producción de superóxido y TNF-<math>\alpha</math> a través de AT1R y AT2R.</p> <p>La activación de linfocitos T por Angiotensina II aumenta la expresión del receptor de quimiocinas CC (CCR), incluidos CCR1, CCR3 y CCR5, que son receptores de la quimiocina RANTES. La quimiocina 5 del motivo C-C (CCL5), que se une a CCR3, CCR4 y CCR5, impulsa el reclutamiento de macrófagos y linfocitos T en los tejidos lesionados.</p> <p>La activación de AT1R de células T en el riñón puede ser renoprotectora en la hipertensión al atenuar la polarización de los linfocitos T hacia el fenotipo proinflamatorio Th1.</p> <p>La movilización de células T inducida por Angiotensina II también requiere la generación de esfingosina-1-fosfato (S1P) a través de la enzima generadora de S1P tipo 2 (SphK2) y el receptor de S1P, S1P1. Esto se debe a que S1P1 media la salida y el retorno de linfocitos.</p>

	<p>El IFN-<math>\gamma</math> y la IL-17 parecen participar en la hipertensión inducida por Angiotensina II. La IL-4 contribuye a la fibrosis cardíaca inducida por Angiotensina II, pero no tiene ningún efecto sobre la hipertensión inducida por Angiotensina II. Estos datos sugieren la clara participación de los subconjuntos de células T colaboradoras en la fisiopatología de Angiotensina II.</p> <p>Las células Th22 son una subpoblación recientemente identificada de células Th que secretan IL-22 proinflamatoria. La infusión de Angiotensina II aumenta las células Th22 y la IL-22 sérica.</p> <p>Se ha demostrado que las células T CD8 + (citotóxicas) desempeñan un papel crítico en la hipertensión inducida por Angiotensina II (Forrester, 2018).</p>
Linfocitos T reguladores (Tregs)	<p>Tregs suprime las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.</p> <p>La transferencia adoptiva de Tregs previno la hipertensión inducida por Angiotensina II, la disfunción endotelial, la inflamación vascular y la producción de ROS, pero no la hipertrofia cardíaca en ratones. Los efectos vasculares se asociaron con una menor infiltración de células T en la adventicia y la grasa periadventicial (Forrester, 2018).</p>
Linfocitos B	<p>Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la elevación de la presión arterial inducida por Angiotensina II y la acumulación de macrófagos aórticos y la expresión de TGF-<math>\beta</math>. Estos efectos se atribuyen a la producción de IgG por los linfocitos B (Forrester, 2018).</p>
Células NK	<p>Las células NK expresan componentes SRAA, incluido AT1R. Estas también proliferan en respuesta a la Angiotensina II (Forrester, 2018).</p>
Neutrófilos	<p>La acumulación de neutrófilos es una de las respuestas inflamatorias más tempranas a la estimulación de Angiotensina II. La estimulación de Angiotensina II de neutrófilos humanos aislados conduce a la producción de ROS dependiente de AT1R a través de la activación de ERK y p38MAPK, y la activación de calcineurina y NF-<math>\kappa</math>B. La Angiotensina II también inhibe la translocación nuclear de Nrf2 y la expresión de hemo-oxigenasa 1 en neutrófilos, mientras que estas respuestas son independientes de ROS o MAPK.</p> <p>La activación de los neutrófilos es crucial para la disección aórtica inducida por la Angiotensina II, la fibrosis cardíaca y la fibrilación auricular.</p> <p>La ECA de neutrófilos es necesaria para la producción de ROS y este efecto es independiente de AT1R (Forrester, 2018).</p>



**Figura 6. Efectos potenciales de la Angiotensina II en leucocitos.** La Angiotensina II puede influir sobre las células inmunitarias debido a que éstas expresan componentes del SRAA, entre ellos AT1R. La Angiotensina II es representada por los triángulos anaranjados, que se encuentra en exceso debido al SARS-CoV-2 en los pulmones, corazón e intestino. Al encontrarse en exceso, la Angiotensina II causa la infiltración de macrófagos, además, a través de AT1R provoca la activación de NF- $\kappa$ B, la producción de ROS y la secreción de las citocinas inflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-10. La Angiotensina II también activa a las células dendríticas mediante la activación de NF- $\kappa$ B, además de estimular la vía JNK, lo que induce la liberación de IL-23. Respecto a los linfocitos B, estos se ven involucrados en la elevación de la presión arterial inducida por la Angiotensina II y la expresión de TGF- $\beta$ , lo que atribuye a la producción de IgG por los linfocitos B. Los neutrófilos, se acumulan como respuesta temprana a la estimulación de la Angiotensina II, misma estimulación que a través AT1R y la activación de ERK y p38MAPK conllevan a la producción de ROS. Así mismo, la Angiotensina II inhibe la translocación nuclear de NRF-2 y la expresión de la HO-1 (hemo-oxigenasa 1), respuestas independientes tanto de ROS como de las MAPK. Las células NK también expresan componentes del SRAA, incluyendo a AT1R por el cual, la Angiotensina II estimula su proliferación. Por último, los linfocitos T al expresar componentes del SRAA, en particular el receptor AT1, proliferan en respuesta a la Angiotensina II, además de estimular la producción de TNF- $\alpha$  y a su vez, la activación de los linfocitos T por la Angiotensina II aumenta la expresión del receptor de quimiocinas (CCR), lo que al final, después de que se unan las quimiocinas, impulsa el reclutamiento de macrófagos y linfocitos T. Figura creada en BioRender en base al reporte de (Forrester, 2018).

## **Efectos del eje ECA2/Ang 1-7/MasR**

El producto clave de la actividad de ECA2 es la Angiotensina 1-7, que se considera un miembro biológicamente activo del SRAA. Al unirse a MasR, induce muchas acciones benéficas, como vasodilatación, inhibición del crecimiento celular y protección contra la lesión de las células epiteliales alveolares. Además, tiene efectos antifibróticos, antitrombóticos y antiaritmogénicos y se ha demostrado que el eje ECA2/Ang 1-7/MasR tiene un efecto protector sobre el cerebro y previene el accidente cerebrovascular isquémico (Samavati, 2020).

Adicionalmente, se ha demostrado que éste heptapéptido, la Angiotensina 1-7, un producto enzimático de ECA2, contrarresta los efectos perjudiciales de la Angiotensina II en el hígado, el corazón y los riñones (Meng, 2014). Ha surgido una extensa literatura que describe los efectos protectores de la ECA2 y la Angiotensina 1-7 en la mitigación de la lesión pulmonar al actuar en oposición a los efectos de la Angiotensina II (Sriram, 2020). Meng et al. (2013) investigaron el mecanismo por el cual el eje ECA2/Ang 1-7/MasR protege contra la fibrosis pulmonar, encontrando que la Angiotensina 1-7 y ECA2 protegen contra la inflamación inducida por Bleomicina y la Angiotensina II inhibiendo la vía MAPK/NF- $\kappa$ B al regular negativamente el eje ECA/Ang II/AT1R al disminuir los niveles de ARNm o proteínas ECA y del receptor AT1 (Meng, 2014). Otros estudios encontraron que la Angiotensina 1-7 promovió notablemente la apoptosis de fibroblastos y activó la vía apoptótica mitocondrial dependiente de bax/caspasa inhibida por la Angiotensina II. Los efectos proapoptóticos de la Angiotensina 1-7 se revirtieron mediante el tratamiento previo con A-779 (un antagonista de la proteína G acoplada al receptor Mas). Por tanto, se supo que, además de inhibir la apoptosis epitelial, la Angiotensina 1-7 también mejoraba la fibrosis pulmonar suprimiendo la inflamación y la resistencia apoptótica de los fibroblastos pulmonares mediante la inhibición de la vía MAPK/NF- $\kappa$ B inducida por la Angiotensina II (Meng, 2014).

Tanto la ECA2/Ang 1-7 también tienen un efecto protector en los modelos ALI/SDRA inducidos por la estimulación con LPS. En modelos de síndrome de distrés respiratorio agudo en ratas, el tratamiento con Angiotensina 1-7 o un antagonista de AT redujo la lesión y la inflamación pulmonar y mejoró la función pulmonar. En el modelo de ALI, células madre mesenquimales (MSC) diseñadas para sobreexpresar ECA2 tenían fuertes efectos protectores, mejorando la integridad de la barrera endotelial y reduciendo la lesión pulmonar y la inflamación. La inhibición de la ECA2 aumentó la lesión pulmonar, la señalización de IL-17 e inflamación con infiltración de neutrófilos en un modelo murino de infección pulmonar bacteriana (*Pseudomonas*), pero ocurrió lo contrario en ratones tratados con ECA2 recombinante. ECA2 no solo mitigó la lesión pulmonar sino que también mejoró la respuesta a la infección. Los experimentos *ex vivo* con organoides pulmonares de ratón confirmaron los efectos de ECA2 en la limitación de la señalización de la IL-17 (Sriram, 2020). También se ha demostrado un efecto antiinflamatorio con reducción de la remodelación de las vías respiratorias en un modelo de asma crónica, después de la administración de un análogo de la Angiotensina 1–7. El mecanismo subyacente parece ser la modulación de la llamada tormenta de citocinas y, en particular, la inhibición de las vías de señalización del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y NF- $\kappa$ B (Saponaro, 2020).

Sin embargo, los efectos de la Angiotensina 1-7 son variables: aunque la Angiotensina 1-7 sólo estimuló la señalización de NF- $\kappa$ B (una vía de supervivencia celular) al haber una infusión constante de ésta (Angiotensina 1-7), también promovió la apoptosis de fibroblastos pulmonares primarios al activar la vía apoptótica mitocondrial dependiente de bax/caspasa. Se cree que hasta cierto punto que las respuestas variables a la Angiotensina 1-7 pueden explicarse por el estado de activación del SRAA local ya que se ha visto que en presencia de niveles altos de glucosa, la Angiotensina 1-7 atenúa la transición epitelial-mesenquimatosa y la producción de TGF-b1 en las células epiteliales de riñón de rata y que por el contrario, en ausencia de activación del SRAA o niveles altos de glucosa, la Angiotensina 1-7 indujo la transición epitelio-mesenquimal y aumentó la producción de TGF-b1 y CTGF en las células epiteliales de riñón de rata. Por lo que estos

resultados plantean la posibilidad de que los efectos duales de la Angiotensina 1-7 observados estuvieran determinados por el estado de activación del eje ECA/Ang II/AT1R. Sin embargo, en las células endoteliales aórticas humanas, la Angiotensina 1-7 solo inhibió la fosforilación de las MAPK, lo que refleja la diversidad funcional del heptapéptido en diferentes tipos de células (Meng, 2014).

El eje ECA2/Ang 1-7/MasR también juega un papel esencial en la hemostasia, ya que estimula la producción de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y la liberación de óxido nítrico (NO) por las células endoteliales y modula la actividad adherente plaquetaria, por tanto, la actividad antitrombótica (Domingo, 2020).

Por último, en varios estudios se han informado efectos del MasR en la modulación de la respuesta inmune. Estos incluyen los efectos de MasR sobre la afluencia de neutrófilos en modelos de artritis en ratones y ratas y sobre la capacidad de los macrófagos para fagocitar neutrófilos que han sufrido apoptosis. Los ratones knockout para el MasR tienen una mayor infiltración de células inflamatorias, remodelación pulmonar y producción de citocinas inflamatorias en modelos de inflamación pulmonar alérgica y función de macrófagos alterada que contribuye a una variedad de patologías inflamatorias (Sriram, 2020).

En las tablas 4, 5, 6 y 7 se muestra una compilación de diversos modelos experimentales respecto a ECA2 en diferentes órganos como el corazón y la vasculatura, en la presión arterial, además de en el pulmón y el riñón respectivamente, con el fin de mostrar la importancia de esta enzima en estos órganos y función vascular.

<b>Tabla 4. Modelos experimentales de ECA2 en el corazón y la vasculatura</b>			
<b>Modelo</b>	<b>Especie (cepa)</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Referencia</b>
Delección del gen de la ECA2 (ECA2-/y)	Ratones ECA2-/y	-Reducción de la contractibilidad cardíaca y de la presión tanto ventricular como aórtica. -La delección del gen de la ECA en el ratón mutante eliminó completamente la disfunción cardíaca presente en el modelo con una única delección en el gen de la ECA.	Crackower (2002)
Delección del gen de la ECA2 (ECA2-/y)	Ratones (ECA2-/y)  Ratones Wildt-type	-Morfología y función cardíacas normales. -Tras sobrecarga de presión mantenida mediante constricción aórtica transversa, los ratones desarrollaron hipertrofia y dilatación cardíacas, con disminución de la contractibilidad cardíaca, que se previno con la administración de ARA-II. -En ratones ECA2-/y aumentó la incidencia de muerte súbita cardíaca en comparación con los ratones ECA2+/y.	Yamamoto (2006)
Delección del gen de la ECA2 (ECA2-/y)	Ratones (ECA2-/y)  Ratones Wildt-type	-En ratones con diferentes genotipos, la delección del gen de la ECA2 no se acompaña de ninguna anomalía cardíaca aparente. -Tras la infusión aguda de Angiotensina II, las concentraciones plasmáticas de Angiotensina II aumentaron casi 3 veces más en ratones con deficiencia de ECA2 que en los controles. -En un modelo de hipertensión dependiente de Angiotensina II, la presión arterial fue sustancialmente más alta en los ratones con deficiencia de ECA2 que en WT.	Gurley (2006)
Infarto agudo de miocardio inducido mediante ligadura de la arteria coronaria izquierda	Ratas Sprague-Dawley	-Aumento de la expresión génica cardíaca de la ECA y la ECA2 en el área de infarto en comparación con el área viable tras 4 semanas de administración de un IECA, ramipril. -Ramipril atenuó la hipertrofia cardíaca e inhibió la ECA cardíaca y no tuvo ningún efecto sobre el ARNm de ECA2 cardíaco, que permaneció elevado en todas las áreas del corazón de las ratas tras infarto de miocardio.	Burrell (2005)
Efecto de la ligadura de arterias coronarias sobre la expresión de ECA, ECA2 y AT1R después de un infarto de miocardio	Ratas Lewis	-El tratamiento con ARA-II aumentó 3 veces la expresión génica de la ECA2 en el miocardio variable, en comparación con el grupo con infarto agudo de miocardio tratado con vehículo.	Ishiyama (2004)

<p>Efecto de la inhibición de la ECA y de los bloqueadores del AT1R sobre la ECA2 cardíaca</p>	<p>Ratas Lewis</p>	<p>-El tratamiento con IECA aumentó la Angiotensina 1-7 plasmática, disminuyó la Angiotensina II plasmática y aumentó el ARNm de la ECA2 cardíaca, pero no la actividad de la ECA2 cardíaca.          -El bloqueador del receptor AT1 aumentó los niveles plasmáticos de Angiotensina II y Angiotensina 1-7 así como la actividad del ARNm de ECA2 cardíaco y la actividad de la ECA2 cardíaca.          -La terapia combinada duplicó los efectos observados en el tratamiento con el IECA excepto que el ARNm de ECA2 cardíaco cayó a los valores encontrados en ratas tratadas con vehículo.</p>	<p>Ferrario (2005)</p>
<p>Modelo transgénico de la ECA2 (vector lentivírico con sobreexpresión del gen murino de la ECA2)</p>	<p>Ratas Sprague-Dawley.</p>	<p>-Se observó protección frente a la fibrosis y la hipertrofia secundaria a la infusión de Angiotensina II.</p>	<p>Huentelman (2005)</p>
<p>Estudio de la actividad de la ECA2 en humanos con insuficiencia cardíaca</p>	<p>Humanos</p>	<p>-La actividad de la ECA2 estaba aumentada en los ventrículos de pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto secundaria a miocardiopatía dilatada idiopática como a hipertensión pulmonar idiopática primaria, en comparación con controles sanos.</p>	<p>Zisman (2003)</p>
<p>Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con espironolactona (mejora la función cardiovascular, reduce el estrés oxidativo)</p>	<p>Humanos</p>	<p>-El tratamiento con antagonistas del receptor de la aldosterona aumentó la actividad cardíaca de la ECA2.          -Al analizar a los macrófagos procedentes del suero de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, estos presentaron un aumento de la actividad de la ECA2 tras tratamiento con espironolactona.          -La espironolactona redujo la actividad de la ECA de los macrófagos y la expresión de ARNm, la actividad de la ECA2 y la expresión de ARNm aumentaron significativamente.</p>	<p>Keidar (2005)</p>



<b>Tabla 5. Modelos experimentales de ECA2 y la presión arterial</b>			
<b>Modelo</b>	<b>Especie (cepa)</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Referencia</b>
Estudio expresión valores de la ECA2 en modelos murinos de hipertensión arterial	Ratas SABRA sensibles a sal e hipertensas (SBH/y)  Ratas SABRA resistentes a sal y normotensas (SBN/y)	-La expresión proteica y del ARNm de la ECA2 en ratas SABRA (SBH/y) está disminuida en comparación con sus controles, ratas SABRA (SBN/y). -La disminución de la expresión de la ECA2 en las ratas SBH/y se observó tanto si se administraba una dieta normal como una dieta rica en sal.	Crackower (2002)
Estudio expresión valores ECA2 en modelos de rata SHR y rata SHRSP	Ratas SHR Espontáneamente hipertensa  Ratas SHRSP Espontáneamente hipertensa con predisposición al accidente cerebrovascular.  Ratas Wistar Kyoto	-La expresión proteica y del ARNm de la ECA2 está disminuida en comparación con los respectivos controles, las ratas Wistar Kyoto.	Crackower (2002)
Estudio expresión de la ECA2 en el corazón de ratas transgénicas con el gen murino de la renina [mRen2]27	Sprague-Dawley normotensas [Tg <sup>(-)</sup> ],  Sprague-Dawley hipertensas [mRen2] 27 [Tg <sup>(+)</sup> ]	-En las ratas [mRen2]27, un modelo que presenta una intensa hipertensión e hipertrofia cardíaca, la actividad enzimática y la expresión proteica de la ECA2 están aumentadas en comparación con los controles. - Concluyen que la expresión predominante de la actividad de ECA2 cardíaca en la Tg(+) puede ser una respuesta compensatoria a la extensa remodelación cardíaca en esta cepa.	Trask (2007)
Infusión de Angiotensina II en ratones con delección del gen de la ECA2	Ratones ECA2-/y  Ratones C57BL/6	-La presión arterial sistólica en ratones ECA2-/y fue ligeramente mayor que en los controles en el genotipo C57BL/6, pero no en todos los genotipos estudiados. -La infusión de Angiotensina II en ratones ECA2-/y produjo un aumento de la presión arterial sistólica 2 veces mayor al aumento que se observó en los controles. -La delección del gen de la ECA2 potencia los efectos de la remodelación cardíaca de la Angiotensina II.	Gurley (2006)

<p>Estudios preliminares de la administración de una forma recombinante de ECA2 humana</p>	<p>-</p>	<p>-ECA2rh degrada efectivamente la Angiotensina II y, en el proceso, normaliza la presión arterial. El mecanismo de acción de ECA2hr resulta de un aumento en la actividad de ECA2 sistémica, no tisular, y la disminución de la Angiotensina II plasmática en lugar del aumento concomitante de Angiotensina 1-7. Ésta sería una prueba más concluyente del papel de esta enzima en la hipertensión arterial.</p>	<p>Ye M. (2007)</p>
<p>Estudio de expresión génica y valores de ARNm de la ECA y la ECA2 en la corteza renal de pacientes hipertensos en comparación con controles sanos</p>	<p>Humanos</p>	<p>-El cociente ECA/ECA2 está aumentado en la corteza renal de pacientes hipertensos en comparación con los controles.          -En contraste, en los monocitos procedentes de pacientes prehipertensos la actividad enzimática de la ECA2 se encontró aumentada en comparación con los pacientes controles.          -No se observó ningún cambio en cuanto a la actividad enzimática de la ECA2 en los monocitos procedentes de pacientes hipertensos en comparación con los controles normotensos. Lo que sugiere un papel protector de la ECA2 en los pacientes prehipertensos.</p>	<p>Wakahara (2007)</p>

<b>Tabla 6. Modelos experimentales de ECA2 en el pulmón</b>			
<b>Modelo</b>	<b>Especie (cepa)</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Referencia</b>
Síndrome de distrés respiratorio secundario a broncoaspiración ácida, endotoxinas y sepsis peritoneal	Ratones ECA -/- Ratones ECA2 -/y Ratones Agtr1a -/y Ratones Agtr2 -/y Ratones Wild-Type	-ECA2 es capaz de proteger los pulmones murinos frente a una lesión aguda grave producida experimentalmente. -Los ratones ECA2-/y presentaron enfermedad grave en comparación con los ratones ECA2+/y. -La pérdida de la expresión de la ECA2 en ratones mutantes llevó a un aumento de la permeabilidad vascular y del edema pulmonar, a la acumulación de neutrófilos y al empeoramiento de la función pulmonar. -El tratamiento con ECA2hr mejoró los síntomas de la lesión pulmonar aguda tanto en el ratón ECA2+/y como en el ECA2-/y. -Según estos estudios, la ECA2 desempeña un papel protector en la lesión pulmonar aguda. -El tratamiento con ARA-II o la delección adicional en el gen de la ECA rescató el fenotipo pulmonar grave en la lesión pulmonar aguda en el ratón ECA2-/y.	Imai (2005)
Efecto de una sobrecarga de volumen mediante constricción aórtica transversal en ratones con delección del gen de la ECA2	Ratones ECA2 -/y Ratones Wild-Type	-Los ratones presentaron congestión pulmonar, un aumento de la relación del peso pulmón/peso corporal (mg/g) y una mayor incidencia de muerte cardiaca en comparación con los ratones normales. Dicho aumento de la relación peso pulmón/peso corporal es reversible con el tratamiento con ARA-II.	Yamamoto (2006)
Expresión de ECA2 en ratas de ambos sexos	Ratas Sprague Dawley	-Se demostró una disminución de la expresión de la ECA2 en el pulmón asociada con el envejecimiento. -En dicho proceso de envejecimiento la disminución de la ECA2 fue mucho más pronunciado en los machos que en las hembras. Del mismo modo, la expresión de la ECA2 en el pulmón a los 24 meses fue mayor en las ratas hembras que en los machos.	Xie X. (2006)

<b>Tabla 7. Modelos experimentales de ECA2 en el riñón</b>			
<b>Modelo</b>	<b>Especie (cepa)</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Referencia</b>
Expresión de la ECA2 en los túbulos renales corticales del modelo experimental murino de diabetes db/db y sus respectivos controles db/m	Ratones db/db Diabéticos  Ratones db/m No diabéticos	-La expresión proteica de la ECA2 en la corteza renal de los ratones db/db, a las 8 semanas de edad, está aumentada en comparación con los ratones controles db/m. -Por el contrario, la expresión proteica de la ECA está muy disminuida en el túbulo proximal renal en comparación con controles no diabéticos. -En el mismo sentido, la expresión génica de la ECA en la corteza renal de los ratones db/db está disminuida en comparación con los controles db/m. -No se observaron diferencias significativas en cuanto a la expresión génica de la ECA2 en la corteza renal de los ratones db/db en comparación con los controles. -La disminución de la expresión de la ECA, junto con un aumento de la ECA2, sugiere que esta combinación puede aportar un mecanismo renoprotector en fases precoces de la nefropatía diabética, limitando la acumulación renal de Angiotensina II al favorecer la degradación de ésta. Teniendo en cuenta que la degradación de la Angiotensina II por la ECA2 lleva a la formación de Angiotensina 1-7, péptido activo que puede tener acciones favorables para el riñón.	Ye M. (2004)
Nefropatía diabética experimental (ratón db/db y diabetes inducida mediante estreptozotocina)	Ratones db/db diabéticos  Ratones db/m No diabéticos  Ratones ECA2 - /y  Ratones ECA -/-	-La expresión proteica y la actividad enzimática de la ECA2 están aumentadas en la corteza renal, en comparación con los respectivos controles. -En cambio, en la corteza renal la expresión proteica, la actividad enzimática y la expresión génica de la ECA en ambos modelos están disminuidas en comparación con los respectivos controles.	Wysocki (2006)
Localización glomerular de ECA y ECA2	Ratones db/db diabéticos  Ratones db/m No diabéticos	-Disminución de la expresión glomerular de la ECA2 en los ratones db/db, en comparación con los controles (db/m). -Por el contrario, la expresión de la ECA en el glomérulo de los ratones db/db está aumentada en comparación con los controles no diabéticos db/m. -Estos resultados demuestran que la expresión aumentada de la ECA en el glomérulo se localiza en las células endoteliales. -La disminución glomerular de la expresión proteica de la ECA2 refleja una disminución de la expresión de dicha enzima en los podocitos y posiblemente también en las células mesangiales.	Ye M. (2006)

		Esta distribución indica que la ECA2 puede tener un papel crucial en la nefropatía diabética. En particular, la presencia de la ECA2 en los podocitos puede desempeñar un papel en la regulación del SRAA intraglomerular favoreciendo la degradación de Angiotensina II localmente y evitando así la acumulación excesiva, con el consiguiente aumento de la permeabilidad glomerular. En este sentido, en la nefropatía diabética la disminución de la expresión de la ECA2 intraglomerular puede ser perjudicial, ya que puede llevar a la acumulación de Angiotensina II.	
Expresión de la ECA en ratas con diabetes inducida mediante estreptozotocina	Ratas diabéticas moderadamente hiperglucémicas (DM)  Ratas control no diabéticas	-En la nefropatía diabética se observa una dicotomía entre la expresión de la ECA/ECA2 en la corteza renal y en el glomérulo. -Se encontró una disminución de la actividad enzimática de la ECA en la corteza renal.	Anderson (1993)
Nefropatía diabética inducida mediante estreptozotocina	Ratones C57BL/ 6J al que se le indujo diabetes  Ratones C57BL/ 6J	-La inhibición crónica de la ECA2 con un inhibidor específico, el MLN-4760, empeoró las lesiones renales de dicha enfermedad. -La administración de MLN-4760 se asocia a un aumento de la expresión glomerular de la ECA. -Con la inhibición crónica de la ECA2 se produce una doble activación del SRAA: la disminución de la degradación de la Angiotensina II, con el consiguiente aumento de los valores de Angiotensina II intraglomerular, y el incremento de la expresión de la ECA, que conduce a un aumento de la formación de Angiotensina II a partir de la Angiotensina I. La disminución de la degradación de Angiotensina II llevará a una disminución de la formación de Angiotensina 1-7, péptido que tiene un efecto antiproliferativo.	Soler (2008)
Efecto de la delección del gen de ECA2 sobre la lesión renal diabética	ECA2+ <sup>y</sup> Ins2 <sup>WT/WT</sup> ECA2- <sup>y</sup> Ins2 <sup>WT/WT</sup>  ECA2+ <sup>y</sup> Ins2 <sup>WT/C96Y</sup>  ECA2- <sup>y</sup> Ins2 <sup>WT/C96Y</sup>	-Aumento de la excreción urinaria de albúmina, hipertrofia glomerular, aumento de fibronectina y actina alfa de músculo liso, y del grosor de la membrana basal glomerular, en comparación con los ratones diabéticos ECA2+4y Ins2WT/C96Y. -El tratamiento con ARA-II produce una disminución de la excreción urinaria de albúmina en los ratones ECA2+4Ins2WT/C96Y, lo que indicaría que la Angiotensina II es el péptido responsable del empeoramiento de las lesiones de la nefropatía diabética en dicho modelo experimental.	Wong (2007)

## ECA2 EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

---

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró el brote de SARS-CoV-2 como una pandemia global, desde entonces, este se ha intensificado alcanzando (Gheblawi, 2020) 498.9 millones de casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo hasta la fecha del 10 de Abril del 2022 (Orús, 2022). De forma importante se logró el descubrimiento temprano de que el SARS-CoV-2 de forma similar al SARS-CoV-1 también involucra a ECA2 como entrada para la infección celular (Saponaro, 2020) mediante su glicoproteína de pico principal (S1) que se une a la región N-terminal de ECA2 (Gheblawi, 2020). Sin embargo, antes de la aparición del SARS-CoV-1 en el 2002, los coronavirus se consideraban convencionalmente como patógenos intrascendentes que circulaban por la naturaleza, donde ocasionalmente infectaban a los humanos causando solo infecciones leves del tracto respiratorio superior y síntomas del resfriado común. En contraste, las infecciones por SARS-CoV-2 producen en muchos pacientes cuadros más severos, incluyendo la afectación respiratoria y disfunción multiorgánica. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad caracterizada por una profunda desregulación del sistema inmunitario innato (Paludan, 2022), donde los síntomas que se pueden presentar son fiebre, escalofríos, tos, dificultad para respirar, fatiga, dolores musculares, dolor de cabeza, pérdida del olfato o el gusto, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas, vómitos y diarrea (MedlinePlus, s.f.), siendo los síntomas respiratorios los predominantes, en algunos pacientes infectados también se han documentado lesiones cardíacas y renales agudas, arritmias y anomalías de la función intestinal y hepática sugiriendo daño miocárdico, renal, entérico y hepático en la COVID-19 (Gheblawi, 2020) siendo ésta, la razón del porque se ha puesto interés en la ECA2 el receptor del SARS-CoV-2.

El mecanismo de entrada celular del SARS-CoV-2 se basa en una acción concertada de unión al receptor, la ECA2 y la proteólisis de la proteína S (Saponaro, 2020), de forma más específica, la proteína S tiene dos unidades funcionales conocidas como "S1" y "S2", que son responsables de la unión al

receptor y la fusión de membrana, respectivamente. El RBD en S1 se une al PD de la ECA2, lo que conduce a la exposición del sitio de proteasa interdominio S1/S2. Luego, la proteína S es escindida por la proproteína convertasa furina en el sitio S1/S2 y la TMPRSS2 en el sitio S2. Estos procesos facilitan cambios conformacionales a gran escala, lo que desencadena la reacción de fusión mediante la inserción del péptido de fusión de S2 en la membrana del huésped (Chen, 2021).

Una vez que el virus ingresa a la célula, se libera el ARN viral y los programas de la célula huésped se utilizan para la replicación viral. Además de producir una progenie infecciosa, varios mecanismos de la infección y replicación del SARS-CoV-2 influyen en la expresión y presentación de ECA2 (Groß, 2020).

El SARS-COV-2 muestra una gran flexibilidad con respecto al cebado de proteasa, que puede ocurrir independientemente por:

- a) furina y proteasas similares a furina intracelularmente.
- b) proteasas similares a tripsina como TMPRSS2 que están presentes en la membrana de la célula huésped (particularmente en células epiteliales de las vías respiratorias).
- c) catepsinas endosomales activadas por una caída en el pH (p. ej., catepsina L, catepsina B (Gheblawi, 2020)). Además de la tripsina, el factor X y la elastasa (Gheblawi, 2020), siendo esta flexibilidad lo que podría ser el factor crucial que explique el tropismo celular del SARS-CoV-2 y las características peculiares de los síntomas de la COVID-19 (Saponaro, 2020).

## **ECA2 en la COVID-19**

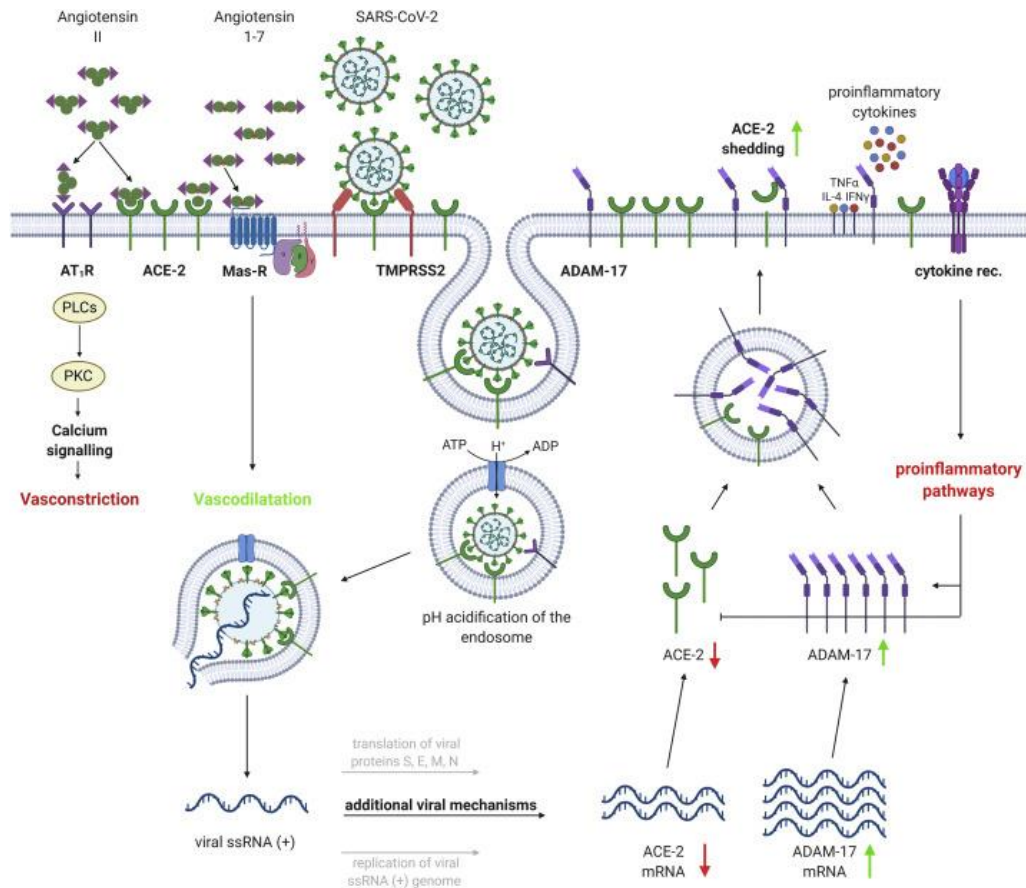
Como se menciona en el apartado anterior, ECA2, al ser el receptor molecular que facilita la entrada del SARS-CoV-2 a la célula, establece una asociación entre la actividad del SRAA y la COVID-19 (Behl, 2020). Además, la infección y replicación del SARS-CoV-2 influyen en la expresión y presentación de ECA2 (Groß, 2020) ya que una vez que este virus se une a su receptor, la abundancia en la superficie celular, la expresión de ARNm y la actividad enzimática de ECA2 se reducen significativamente (Domingo, 2020).

En primer lugar, debido a la internalización del receptor que produce una disponibilidad reducida en la superficie celular.

En segundo lugar, los mediadores virales desconocidos hasta ahora inhiben a la ECA2 y al mismo tiempo inducen la expresión génica de ADAM-17. Ésta metaloproteasa unida a la membrana participa en el procesamiento del TNF- $\alpha$ , que también funciona como una “sheddase” al liberar receptores anclados y citocinas. ADAM-17 media la escisión de ECA2, lo que apunta hacia su participación directa en la COVID-19.

Y en tercer lugar, no sólo se logra la liberación del TNF- $\alpha$ , sino también el procesamiento de diferentes citocinas proinflamatorias importantes como la IL-4 y el IFN $\gamma$ . Los dos últimos actúan directamente sobre la expresión de ECA2 a través de vías autocrinas, promoviendo aún más la regulación a la baja de ECA2 en la superficie celular de las células infectadas, y podrían implicar de forma secundaria un desequilibrio de las respuestas de las células T y una reacción excesiva del sistema inmunológico al provocar una tormenta de citocinas (Groß, 2020). En la figura 7 se describen los efectos de la infección por SARS-CoV-2 sobre la regulación de la ECA2 en el SRAA además de explicar el proceso de replicación viral.

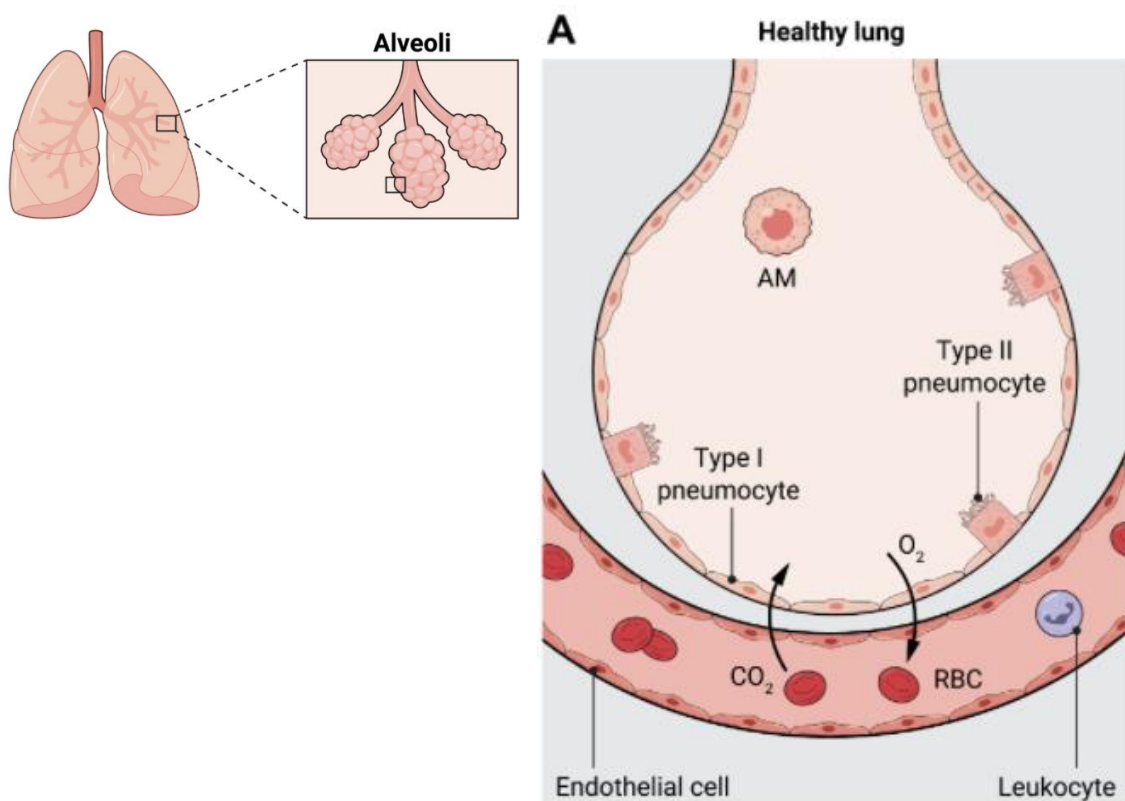




**Figura 7. Efectos de la infección por SARS-CoV-2 en la regulación de ECA2 en el SRAA.** La Ang II puede unirse al receptor AT1 donde induce la vasoconstricción a través de la vía de la fosfolipasa C (PLC), la proteína cinasa C (PKC), o ser procesado por la ECA2 para generar Ang 1-7. Posteriormente, la Ang 1-7 puede unirse al receptor Mas, lo que induce una cascada de señalización que conduce a un efecto vasodilatador. Durante la infección por SARS-CoV-2, la proteína de pico viral (S) en la superficie del virus se une a ECA2. Después del procesamiento de la proteína S por la TMPRSS2, la partícula viral se endocita y la acidificación del endosoma conduce a la fusión de la membrana viral y celular y a la liberación de ARN viral monocatenario (ssRNA) en el citosol. Allí, el ssRNA se replica y se traduce en proteínas virales (N, M, E y S). Mecanismos virales adicionales facilitan la regulación a la baja de ECA2 endógena y la regulación positiva de la expresión de ADAM-17. Después del transporte vesicular a la superficie celular, ADAM-17 facilita su papel como "sheddase" y escinde el dominio extracelular de ECA2. Además, el aumento de las concentraciones de citocinas extracelulares (TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-4) conduce a la activación de vías proinflamatorias celulares por diferentes receptores de citocinas. Estas vías amplifican aún más la regulación negativa de ECA2 inducida por virus y la regulación positiva de ADAM-17. (Groß, 2020) Figura recuperada de (Groß, 2020).

Otro mecanismo propuesto que desencadena la respuesta proinflamatoria al SARS-CoV-2 es el desequilibrio ECA/ECA2 en el SRAA (Saponaro, 2020), ya que la protección mediada por ECA2 se pierde después de la endocitosis de la enzima junto con las partículas virales del SARS-CoV-2. Los niveles de la Angiotensina II se elevan con el aumento de la actividad del receptor AT1 (Gheblawi, 2020), teniendo un efecto proinflamatorio (Saponaro, 2020), lo que conduce a fibrosis adversa, hipertrofia, aumento de ROS, vasoconstricción y disbiosis intestinal. A su vez, la activación del receptor AT1 por niveles elevados de la Angiotensina II aumenta aún más la actividad de ADAM-17. En consecuencia, como ya se mencionó, ADAM-17 (Gheblawi, 2002) conduce a la producción intracelular de ligandos del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Saponaro, 2020) y también escinde su sustrato primario liberando al TNF- $\alpha$  soluble, y la activación de su receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) representa otra vía que eleva la actividad de ADAM-17. El TNF- $\alpha$  con la consiguiente estimulación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B induce la estimulación de citocinas proinflamatorias. Además, la activación de ADAM-17, induce la producción de la forma soluble de IL-6R $\alpha$ , activa en la vía IL-6-STAT3, que a su vez amplifica la señalización de NF- $\kappa$ B. La convergencia en la hiperactivación de NF- $\kappa$ B parece ser crucial para inducir la tormenta de citocinas. El mecanismo es la autoregulación, dado que NF- $\kappa$ B induce la expresión del gen angiotensinógeno, amplificando de esta forma la respuesta inflamatoria de la Angiotensina II (Saponaro, 2020).

La infección por SARS-CoV-2 generalmente comienza en el tracto respiratorio superior por exposición al virus en gotitas en aerosol o por fómites (Sriram, 2020). En los pulmones y las vías respiratorias se realiza un intercambio vital de oxígeno y dióxido de carbono, y como es en el caso del SARS-CoV-2 también son una importante puerta de entrada para las infecciones microbianas, por lo que representan un sitio privilegiado para la detección y activación inmunológica (Paludan, 2022).



**Figura 8. Características de un pulmón sano.** En los alvéolos pulmonares tiene lugar el intercambio de gases  $O_2$ - $CO_2$ . Las células epiteliales (neumocitos tipo I y II) son componentes centrales de la barrera hematoalveolar donde tiene lugar el intercambio de gases y también secretan surfactante para reducir la tensión superficial local. Los macrófagos alveolares (AM) se localizan en las superficies luminales de los alvéolos y representan actores centrales en el mantenimiento de la homeostasis a través de la fagocitosis y la presentación de antígenos (Paludan, 2022). Figura recuperada de (Paludan, 2022).

Asimismo, las células del tracto respiratorio (Sriram, 2020) expresan componentes del SRAA, es decir, señalización del SRAA 'local' lo que puede contribuir a la lesión tisular. Así que cuando el virus SARS-CoV-2 infecta a los neumocitos alveolares al unirse a ECA2 esto conduce a una disminución en la conversión de Angiotensina II a péptidos derivados de ECA2 y a sus acciones que contrarrestan los efectos de la Angiotensina II. Por lo tanto, los niveles de Angiotensina II aumentan en el microambiente alveolar, con efectos potenciales sobre múltiples tipos de células (Tikellis, 2012). Por ejemplo, los fibroblastos pulmonares activados y las células epiteliales lesionadas, ambos expresan Angiotensinógeno y otros componentes del SRAA (Tikellis, 2012), de igual forma los neumocitos Tipo II, que son células que

sintetizan y liberan tensioactivos pulmonares, fosfolípidos que reducen la tensión superficial, que es necesaria para mantener la estructura alveolar. Las células de tipo II también pueden diferenciarse para convertirse en células alveolares de tipo I (que forman la estructura de los alvéolos), un mecanismo de sustitución de las células de tipo I que están dañadas, por lo que los virus, en este caso el SARS-CoV-2 perturba los alvéolos para producir la principal patología en el pulmón, con una mayor entrada de líquidos, muerte celular e inflamación junto con una reducción en el intercambio de gases y los niveles de surfactante, lo que es una de las causas principales de morbilidad en la COVID-19 (Sriram, 2020).

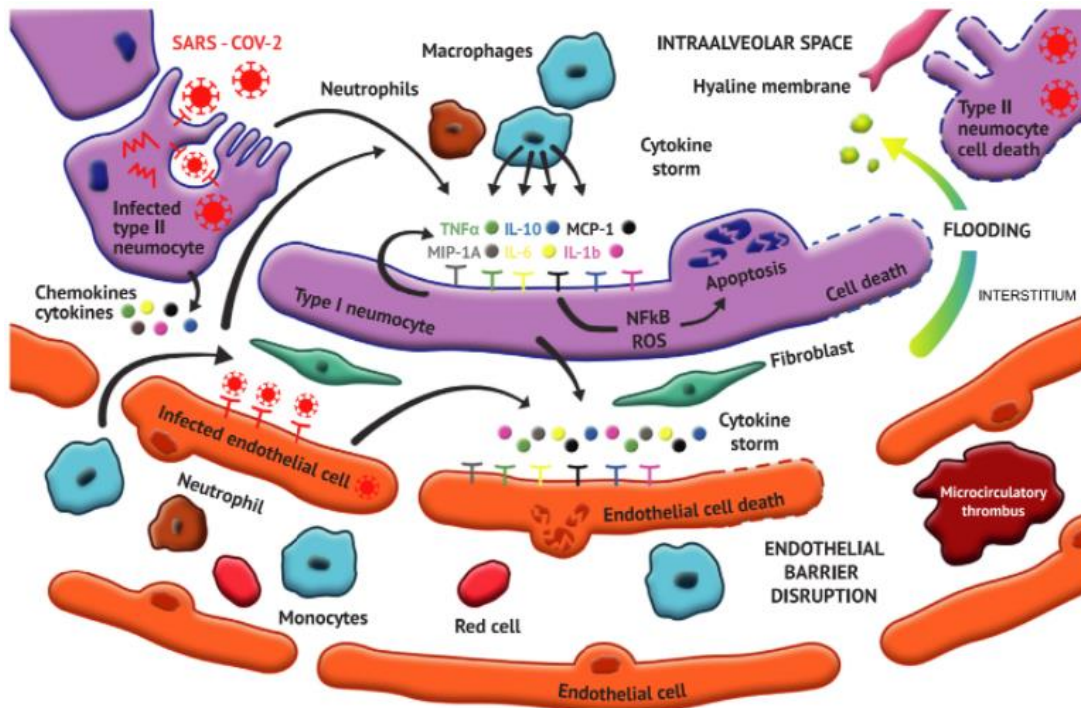
La infección celular por el virus del SARS que se une a ECA2 da como resultado dos efectos: inhibición de la actividad de la ECA2 y disminución de la expresión de esta enzima en células infectadas. Donde la evidencia indirecta muestra una elevación de la Angiotensina II y sus péptidos circulantes con cargas virales más altas (Sriram, 2020). En consecuencia, la atenuación de la función catalítica de ECA2 perturba el equilibrio del SRAA pulmonar, que como ya se mencionó esto da como resultado una mayor inflamación y permeabilidad vascular, dejando al pulmón indefenso frente a la inminente tormenta de citocinas. Además, la pérdida de neumocitos de tipo II disminuye la restauración de los neumocitos de tipo I, lo que finalmente también repercute en el intercambio de gases y la fibrosis. Siendo ésta, una secuencia de eventos que describe el ciclo de retroalimentación negativa del SRAA (Domingo, 2020).

Si se añade, además, que la infección de las células endoteliales, junto con los trastornos causados por la infiltración celular y la alta exposición a citocinas/quimiocinas conduce a la disfunción de las células endoteliales y a la apoptosis, que contribuye a efectos protrombóticos microvasculares, donde se observa una intensa interacción entre la hemostasia y la inmunidad innata, denominada tromboinflamación. Tanto las vías de coagulación intrínseca como extrínseca pueden activarse durante la inflamación. Así mismo, las plaquetas juegan un papel doble. Primero, un papel proinflamatorio al secretar gránulos alfa que reclutan PMN y macrófagos, que son una fuente esencial de IL-1b. Además, las

plaquetas estimulan a los PMN para que se sometan a NETosis, que a su vez activa a las plaquetas, creando un circuito de retroalimentación. La segunda función de las plaquetas es activar la vía de la coagulación mediante el ensamblaje de complejos enzima-cofactor-sustrato en su superficie expuesta. La activación del complemento contribuye a la patología inmunomediada, donde la activación de C3 y C5 promueve la desgranulación de los mastocitos y el reclutamiento de PMN y macrófagos. Los efectos protrombóticos de C3 y C5 activados incluyen la activación de plaquetas y células endoteliales, junto con el aumento de la expresión del factor tisular y del factor von Willebrand. La trombina y otros componentes de la cascada de la coagulación pueden a su vez, activar a C3 y C5. La función principal de la trombina es promover la formación de coágulos activando las plaquetas y convirtiendo el fibrinógeno en fibrina. Sin embargo, la trombina es una molécula pleiotrópica y puede aumentar la inflamación a través de un receptor activado por proteínasa (PAR), principalmente PAR-1 (Domingo, 2020).

El eje ECA2/Ang 1-7/MasR ejerce efectos antitrombóticos a través de la activación de MasR en las plaquetas, que luego liberan NO y PGI<sub>2</sub> y protegen de la disfunción endotelial y dado que esta rama del SRAA no funciona correctamente en la COVID-19, este mecanismo de protección se pierde, por lo que la progresión de la tromboinflamación puede dar lugar a una trombosis generalizada, que puede intensificarse aún más con la hipoxemia, la hipertermia y la hipovolemia. A su vez, la hipoxemia desencadena una mayor expresión de factores inducibles por hipoxia, que pueden promover una inflamación adicional y pueden activar las plaquetas y los factores de coagulación. En el contexto de un estado hiperinflamatorio y lesión endotelial, se activa la coagulación mientras que la fuerza contrarreguladora del eje ECA2/Ang 1-7/MasR está inactiva, dejando el campo a la expresión completa de un estado hipercoagulable. Este estado puede traducirse clínicamente en eventos trombóticos. Y si estos eventos afectan el lecho pulmonar microvascular, pueden promover aún más la lesión pulmonar aguda y afectar el intercambio de gases. El estado hiperinflamatorio y el funcionamiento defectuoso de este eje, activan este otro ciclo de retroalimentación dañina. La hiperinflamación induce la hipercoagulación y viceversa, mientras que la disminución de la actividad del eje ECA2/Ang 1-7/ MasR

maximiza ambos (Domingo, 2020). En la figura 9 se explica la fisiopatología del daño pulmonar agudo en la infección por SARS-CoV-2.



**Figura 9. Fisiopatología del daño pulmonar agudo en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).** El SARS-CoV-2 infecta principalmente a los neumocitos de tipo II a través de la unión al receptor ECA2. Los neumocitos infectados y circundantes secretan citocinas y quimiocinas, que atraen monocitos-macrófagos y neutrófilos al espacio alveolar, que secretan citocinas y quimiocinas adicionales. En última instancia, los neumocitos sufren apoptosis/piroptosis liberando factores proinflamatorios. Las células endoteliales se infectan, sobreexpresan moléculas de adhesión y liberan quimiocinas y citocinas. Las células endoteliales sufren apoptosis que, junto con la apoptosis de las células alveolares, aumenta la fuga vascular y rompe la barrera alveolocapilar. El medio hiperinflamatorio y la disfunción endotelial activan cascadas de coagulación a través de la expresión del factor tisular, activación plaquetaria y NETosis, todos ellos promoviendo la formación de trombos microcirculatorios. La ruptura de la barrera endotelial-alveolar promueve aún más la fuga vascular que da como resultado la inundación del espacio intersticial y alveolar. La regulación a la baja del eje ECA2/Ang 1-7/MasR contribuye a aumentar la vasoconstricción, las señales inflamatorias, la disfunción endotelial, la fuga vascular y el estado protrombótico (Domingo, 2020). Figura recuperada de (Domingo, 2020).

## CONCLUSIONES

Se realizó una revisión de artículos científicos donde se recabó la información necesaria para responder a los objetivos planteados, por lo que se analizaron los aspectos básicos de la ECA2 así como del SRAA con lo que se identificó el papel que tiene esta enzima en la regulación de la inflamación, ya que una de sus funciones es mantener el balance entre su vía ECA2/Ang 1-7/MasR y la otra vía que produce efectos dañinos al organismo, ECA/Ang II/AT1R, esto gracias a que la ECA2 reduce la concentración de la Angiotensina II en el sistema, al escindirla y convertirla en Angiotensina 1-7.

Asimismo, con la búsqueda de los modelos experimentales que tienen como objeto de estudio a la ECA2 en órganos de importancia como lo son el corazón, la vasculatura, los pulmones y el riñón, la ECA2 mostró ser importante al brindarles protección frente a distintos estímulos, además de hacer visible el hecho de que debe existir un equilibrio entre las dos vías importantes del SRAA ya mencionadas, para que no se presenten consecuencias perjudiciales a la salud, como se observa en el cuadro severo de la enfermedad COVID-19, donde existe un desbalance entre estas dos vías.

Por último, los efectos que se producen cuando el SARS-CoV-2 se une a la ECA2, son de forma multiorgánica, siendo predominantes en los pulmones, donde la infección por el virus influye de forma directa en la expresión de ECA2. Así como, otras moléculas como ADAM-17 y la consiguiente liberación de las citocinas IL-4 e IFN- $\gamma$ , que intervienen de forma indirecta en la expresión de la ECA2. Además de que provocan la activación de las vías proinflamatorias, a lo que se le añade el efecto de la desregulación de la ECA2, que es la acumulación de la Angiotensina II en el ambiente pulmonar, debido al desequilibrio entre la ECA/ECA2 trayendo consigo mayor inflamación y daño pulmonar. Esta revisión pretende además, aportar un documento con información completa para que sea de ayuda a las personas interesadas en él.

## REFERENCIAS

- Anderson S., Jung F. F. y Ingelfinger J. R. (1993). Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *American Journal of Physiology*, 265(4), 477-486. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1993.265.4.F477>
- Behl T., Kaur I., Bungau S., Kumar A., Uddin M. S., Kumar C., Pal G., Sahil, Shrivastava K., Zengin G. y Arora S. (2020). The dual impact of ACE2 in COVID-19 and ironical actions in geriatrics and pediatrics with possible therapeutic solutions. *Life Sciences*, 257(15), 118075. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118075>
- Burrell L. M., Risvanis J., Kubota E., Dean R.G., MacDonald P. S., Lu S., Tikellis C., Grant S. L., Lew R. A., Smith A. I., Cooper M. E. y Johnston C. I. (2005). Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *European Heart Journal*, 26(4), 369-375. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi114>
- Chen F., Zhang Y., Li X., Li W., Liu X. y Xue X. (2021). The Impact of ACE2 Polymorphisms on COVID-19 Disease: Susceptibility, Severity, and Therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 22(21), 1002. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.7537>
- Crackower M. A., Sarao R., Oudit G. Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S. E., Oliveira-dos-Santos A. J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C. M., Manoukian A. S., Chappell M. C., Backx P. H., Yagil Y. y Penninger J. M. (2002). Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, 417(6891), 822-828. <https://doi.org/10.1038/nature00786>
- Domingo P., Mur I., Pomar V., Corominas H., Casademont J. y de Benito N. (2020). The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine*, 58, 102887. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102887>
- Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N., Donovan M., Woolf B., Robison K., Jeyaseelan R., Breitbart R. E. y Acton S. (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87(5), 1-9. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>



- Ferrario C. M., Jessup J., Chappell M. C., Averill D. B., Brosnihan K. B., Tallant E. A., Diz D. I. y Gallagher P. E. (2005). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 111(20), 2605-2610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
- Forrester S. J., Booz G. W., Sigmund C. D., Coffman T. M., Kawai T., Rizzo V., Scalia R. y Eguchi S. (2018). Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, 98(3), 1627- 1738. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.201>
- García-Iriepa C., Hognon C., Francés-Monerris A., Iriepa I., Miclot T., Barone G., Monari A. y Marazzi M. (2020). Thermodynamics of the Interaction between the Spike Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 and the Receptor of Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Effects of Possible Ligands. The Journal of Physical Chemistry Letters*, 11(21), 9272-9281. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.0c02203>
- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J. C., Turner A. J., Raizada M. K., Grant M. B. y Oudit G. Y. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation Research*, 126(10), 1456-1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
- Groß S., Jahn C., Cushman S., Bär C. y Thum T. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 144, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.04.031>
- Gurley S. B., Allred A., Le T. H., Griffiths R., Mao L., Philip N., Haystead T. A., Donoghue M., Breitbart R. E., Acton S. L., Rockman H. A. y Coffman T. M. (2006). Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(8), 2218-2225. <https://doi.org/10.1172/JCI16980>
- Hamming I, Timens W., Bulthuis M. L. C., Lely A. T., Navis G. J. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>

- Huentelman M. J., Grobe J. L., Vazquez J., Stewart J. M., Mecca A. P., Katovich M. J., Ferrario C. M. y Raizada M. K. (2005). Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats. *Experimental Physiology*, 90(5), 783-790. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.031096>
- Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., Crackower M. A., Fukamizu A., Hui C. C., Hein L., Uhlig S., Slutsky A. S., Jiang C. y Penninger J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436(7047), 112-116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
- Ishiyama Y., Gallagher P. E., Averill D. B., Tallant E. A., Brosnihan K. B. y Ferrario C. M. (2004). Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*, 43(5), 970-976. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a>
- Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K. y Ma D. (2021). Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe covid-19: Molecular mechanisms and implications. *Inflammation*, 44(1), 13-34. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3>
- Jia H. P., Look D. C., Tan P., Shi L., Hickey M., Gakhar L., Chappell M. C., Wohlford-Lenane C. y McCray Jr P. B. (2009). Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 297(1), L84-96. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00071.2009>
- Keidar S., Gamliel-Lazarovich A., Kaplan M., Pavlotzky E., Hamoud S., Hayek T., Karry R. y Zaid A. (2005). Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circulation Research*, 97(9), 946-953. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000187500.24964.7A>
- Kreutz R., Algharably E. A. E. H., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A., Persu A., Prejbisz A., Riemer T. G., Wang J. G. y Burnier M. (2020). Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovascular Research*, 116(10), 1688-1699. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>

- Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T.,...y Penninger J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), 875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- LaRosa, C. J. (Diciembre de 2020). Enfermedad de Hartnup. *Manual MSD*. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/salud-infantil/trastornos-cong%C3%A9nitos-de-los-t%C3%BAbulos-renales/enfermedad-de-hartnup>
- Li M. Y., Li L., Zhang Y. y Wang X. S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*, 9(2), 23-29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
- Li Y., Zhou W., Yang L. y You R. (2020). Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological Research*, 157. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>
- A.D.A.M. (s.f.). Síntomas de COVID-19. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007770.htm>
- Meng Y., Yu C. H., Li W., Li T., Luo W., Huang S., Wu P. S., Cai S. X. y Li X. (2013). Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis protects against lung fibrosis by Inhibiting the MAPK/NF-κB pathway. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 50(4), 723-736. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0451OC>
- Olivas F. M. y Yago L. E. (2010). Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. *Hipertensión y riesgo vascular*, 27(5), 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2009.09.002>
- Orús, A. (Abril del 2022). Número acumulado de casos de coronavirus en el mundo desde el 24 de enero de 2020 hasta el 24 de julio de 2022. *Statista*. <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>
- Paludan S. R. y Mogensen, T. H. (2022). Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. *Science Immunology*, 7(67), eabm5505. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abm5505>

- Samavati L. y Uhal, B. D. (2020). ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 317. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.003>
- Saponaro F., Rutigliano G., Sestito S., Bandini L., Storti B., Bizzarri R. y Zucchi R. (2020). ACE2 in the era of SARS-CoV-2: controversies and novel perspectives. *Frontiers in molecular biosciences*, 7, 588618. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.588618>
- Soler M. J., Lloveras J. y Batlle D. (2008). Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Medicina Clínica*, 131(6), 230-236. <https://doi.org/10.1157/13124619>
- Soler M. J., Wysocki J., Ye M., Lloveras J., Kanwar Y. y Batlle D. (2007). ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin-induced diabetic mice. *Kidney International*, 72(5), 614–623. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002373>
- Sriram K. e Insel P. A. (2020). A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *British Journal of Pharmacology*, 177(21), 4825-4844. <https://doi.org/10.1111/bph.15082>
- Tikellis C. y Thomas M. C. (2012). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/256294>
- Trask A. J., Averill D. B., Ganten D., Chappell M. C. y Ferrario C. M. (2007). Primary role of angiotensin-converting enzyme-2 in cardiac production of angiotensin-(1-7) in transgenic Ren-2 hypertensive rats. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 292(6), H3D19–H3D24. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01198.2006>
- Viana S. D., Nunes S. y Reis, F. (2020). ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities–Role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Research Reviews*, 62, 101123. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101123>

- Villalobos L. A. (2013). Impacto del eje angiotensina-(1-7)/receptor Mas en la inflamación y senescencia vasculares. [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/14181/66393\\_villalobos%20rodriguez%20alicia.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/14181/66393_villalobos%20rodriguez%20alicia.pdf?sequence=1)
- Wakahara S., Konoshita T., Mizuno S., Motomura M., Aoyama C., Makino Y., Kato N., Koni I. y Miyamori I. (2007). Synergistic expression of angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 in human renal tissue and confounding effects of hypertension on the ACE to ACE2 ratio. *Endocrinology*, 148(5), 2453–2457. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1287>
- Wang J., Zhao H. y An, Y. (2022). ACE2 Shedding and the Role in COVID-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 1422. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.789180>
- Wong D. W., Oudit G. Y., Reich H., Kassiri Z., Zhou J., Liu Q. C., Backx P. H., Penninger J. M., Herzenberg A. M. y Scholey J. W. (2007). Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *American Journal of Pathology*, 171(2), 438–451. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060977>
- Wysocki J., Ye M., Soler M. J., Gurley S. B., Xiao H. D., Bernstein K. E., Coffman T. F., Chen S. y Batlle D. (2006). ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes*, 55(7), 2132–2139. <https://doi.org/10.2337/db06-0033>
- Xie X., Chen J., Wang X., Zhang F., Liu Y. (2006). Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Science*, 78, 2166–2171. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.09.028>
- Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y. y Zhou Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
- Yamamoto K., Ohishi M., Katsuya T., Ito N., Ikushima M., Kaibe M., Tatara Y., Shiota A., Sugano S., Takeda S., Rakugi H. y Ogihara T. (2006). Deletion of Angiotensin-Converting Enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension*, 47(4), 718–726. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000205833.89478.5b>

- Ye M., Wysocki J., Naaz P., Salabat M. R., LaPointe M. S. y Batlle D. (2004). Increased ACE2 and decreased ACE protein in renal tubules from diabetic mice: a renoprotective combination? *Hypertension*, 43(5), 1120–1125. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000126192.27644.76>
- Ye M., Wysocki J., Rodríguez E., Schuster M., Loibner H. y Penninger J. (2007). Recombinant ACE2 attenuates angiotensin II induced hypertension. *Actas de 61st Annual High Blood Pressure Research Conference*; Septiembre 26-29; Tucson AZ.
- Ye M., Wysocki J., William J., Soler M. J., Cokic I. y Batlle D. (2006). Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(11), 3067–3075. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050423>
- Zamai L. (2020). The Yin and Yang of ACE/ACE2 Pathways: The Rationale for the Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19 Patients. *Cells*, 9(7), 1704. <https://doi.org/10.3390/cells9071704>
- Ziegler C. G., Allon S. J., Nyquist S. K., Mbanjo I. M., Miao V. N., Tzouanas C. N., Cao Y., Yousif A. S., Bals J., Hauser B. M., Feldman J., Muus C., Wadsworth M. H., Kazer S. W., Hughes T. K., Doran B., Gatter G. J., Vukovic M., Taliaferro F.,...y Ordovas-Montanes J. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181(5), 1016-1035. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
- Zisman L. S., Keller R. S., Weaver B., Lin Q., Speth R., Bristow M. R. y Canver C. C. (2003). Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme homologue ACE2. *Circulation*, 108(14), 1707–1712. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000094734.67990.99>