

ACE-2; an Entry Receptor for SARS-CoV-2

Maryam Saeidi ¹, Mahshad Kalantari ², Ehsan Dordizadeh Basirabad ³, Maliheh Entezari ^{2,*}

¹ PhD Student of Cellular and Molecular Biology, Department of Cellular and Molecular, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Department of Genetics, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³ MD Student, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran

Received: 29 June 2020 Accepted: 19 July 2020

Abstract

The new coronavirus, known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causes an infectious disease called coronavirus disease 19 (COVID-19). This disease is highly contagious, and it damages organs due to the high affinity of Spike protein for the human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) cell receptor, which is highly expresses in organs such as the lungs, heart, liver, kidneys, brain, and bladder. These organs seems a probable host for the virus although the main target tissue of the virus is the lungs. In general, the virus enters the host cell by Spike protein, which it is a good candidate for the vaccine design. Inhibition or blockade of ACE2 receptors using antibodies that neutralize this receptor can be a hope to prevent the virus from invading the cell and causing damage.

Keywords: Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), COVID-19, Coronavirus Receptor, SARS-CoV-2

*Corresponding author: Maliheh Entezari, Email: mentezari@iautmu.ac.ir

Address: Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

ACE2؛ گیرنده ورود کروناویروس جدید به سلول انسانی

مریم سعیدی^۱، مهشاد کلانتری^۲، احسان دردی زاده بصیر آباد^۳، ملیحه انتظاری^{*۲}

^۱ دانشجوی دکتری تخصصی سلولی و مولکولی، گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم نوین، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ گروه ژنتیک، دانشکده علوم نوین، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ دانشجوی دکتری عمومی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۴/۰۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۴/۲۹

چکیده

کروناویروس جدید با نام SARS-CoV-2 شناخته شده است و بیماری ناشی از آن کووید-۱۹ نامیده می شود. این بیماری قدرت انتقال فرد به فرد زیادی داشته و به نظر می رسد به علت توانایی بالا و تمایل پروتئین Spike به گیرنده سلولی ACE2 انسانی است که به اندام‌هایی چون ریه، قلب، کبد و کلیه که دارای میزانی بالایی از این گیرنده هستند، آسیب وارد می کند. این مسئله باعث شده این اندام‌ها میزبانی برای این ویروس محسوب گردند و اثرات جانبی این بیماری روی این اندام‌ها تاثیر بگذارد، اگرچه بافت اصلی هدف این ویروس ریه‌ها محسوب می شود. به طور کلی این ویروس با کمک پروتئین Spike وارد سلول میزبان می گردد که این پروتئین یا بخش‌هایی از آن کاندیدی مناسب برای طراحی واکسن هستند و مهار یا بلاک گیرنده‌های ACE2 با استفاده از پادتن‌های خنثی کننده این گیرنده می تواند امیدی برای ممانعت از تهاجم این ویروس به سلول و آسیب‌های ناشی از آن گردد.

کلیدواژه‌ها: ACE2، کووید-۱۹، گیرنده کرونا ویروس، SARS-CoV-2

*نویسنده مسئول: ملیحه انتظاری. پست الکترونیک: mentezari@iautmu.ac.ir

آدرس: گروه ژنتیک، دانشکده علوم نوین، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

مقدمه

در اساس مطالعات بیوشیمیایی و کریستالوگرافی پروتئین spike SARS-CoV، تمایل بالایی به ACE2 انسانی دارد (۱۰). موتیف receptor-binding domain (RBD) زیر واحد S1 پروتئین Spike واقع شده است، با رسپتورهای سلولی میزبان در تعامل است و اتصال ویروس به سلول‌های میزبان را واسطه‌گری می‌کند (۱۲). پروتئین Spike کروناویروس مشتمل بر N-ترمینال receptor-binding domain (زیر واحد S1)، C-ترمینال اتصالی به غشا (زیر واحد S2) و heptad repeat های آمفی‌پاتی که پیش بینی می‌شود در شکل گیری coiled-coil در اتصال ویروس به سلول نقش دارد، می‌باشد (۱۳). برای عفونت‌زایی در سلول، ویروس‌ها از پروتئین S برای اتصال به غشا استفاده می‌کنند، پروسه‌ای که به وسیله آنزیم‌هایی نظیر تریپسین، فیورین، کاتپسین-L فعال می‌شود (۱۶-۱۴).

(ACE2) Angiotensin Converting Enzyme II

SARS-CoV-2 از ACE2 به عنوان رسپتور برای ورود به سلول میزبان استفاده می‌کند (۱۰، ۱۶-۱۳). SARS-CoV-2، ACE2 انسانی را با کارایی بیشتری نسبت به SARS-CoV شناسایی می‌کند که توانایی SARS-CoV-2 را در انتقال از فردی به فرد دیگر افزایش می‌دهد (۱۷). SARS-CoV-2 به ACE2 اتصال می‌یابد و بدین وسیله به سلول وارد می‌شود (۲، ۱۸). مشاهدات تجربی پیشنهاد می‌کند که SARS-CoV-2 از ACE2 به عنوان RBD برای پروتئین S خود استفاده می‌کند (۱۳). در نتیجه افزایش بیان ACE2 می‌تواند عفونت با SARS-CoV-2 را افزایش دهد (۱۷). گزارش شده است که رزیدوی ۳۹۴ (گلوتامین) RBD در SARS-CoV-2 و رزیدوی ۴۷۹ در SARS-CoV می‌تواند به وسیله لیزین ۳۱ در ACE2 شناسایی گردد (۱۹). ACE2 در سلول‌های اپی‌تلیال ریه و قلب به مقدار زیاد (۲۰) و در کلیه، رگ‌های خونی (۲۱) و روده نیز بیان می‌گردد (۱۸). نشان داده شده است که ۸۳٪ از بیان پروتئین ACE2 در سلول‌های آلوئولار اپی‌تلیال تیپ ۲ است که پیشنهاد می‌کند این سلول‌ها به عنوان میزبان برای تهاجم ویروسی هستند (۱۷) که این گیرنده‌ای با تمایل بالا بوده و co-transporter برای ورود ویروس‌ها به ریه می‌باشد (۲۲). ریه‌ها از ارگان‌های اصلی هستند که به وسیله کووید-۱۹ تحت تاثیر قرار می‌گیرند (۲۳، ۲۴) اما اندام‌های دیگری چون سیستم عصبی مرکزی (۲۵)، کلیه (۲۶، ۲۷)، کبد (۲۸، ۲۹)، روده (۳۰-۳۲)، معده (۳۳) و قلب (۳۴، ۳۵) هم می‌توانند تحت تاثیر قرار بگیرند. گزارش شده که رسپتورهای مغز، ACE2 را بیان می‌کنند که بر روی سلول‌های گلیال و نورون‌ها شناسایی شده‌اند که آنها را هدف بالقوه‌ای برای کووید-۱۹ می‌کند. مطالعات گذشته توانایی SARS-CoV را برای ایجاد مرگ در نورون‌های موش‌ها نشان داده‌اند (۳۶). علاوه بر این SARS-CoV-2 با صدمات قلبی نیز در ارتباط است (۷). در مطالعه‌ای

در اواخر سال ۲۰۱۹ میلادی، کرونا ویروس جدیدی شناسایی شد که باعث مجموعه‌ای از موارد پنومونی در شهر ووهان کشور چین گردید (۱، ۲)، و شروع آن از بازار دریایی این منطقه بود (۳) و این بیماری COVID-19 (کووید-۱۹) نام گرفت و پاندمی حاصل از آن در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ میلادی از سوی سازمان بهداشت جهانی یک نگرانی جهانی در حوزه سلامت عمومی قلمداد گردید (۴). تا ۲۹ ژوئن ۲۰۲۰ بیش از ۱۰ میلیون و ۲۱ هزار نفر به بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده‌اند و نزدیک به ۵۰۰ هزار نفر در اثر ابتلا به این بیماری جان سپرده‌اند و در ایران بیش از ۲۲۲ هزار و ششصد نفر مبتلا، حدود ۱۰ هزار و پانصد نفر جان باخته‌اند و روزانه بیش از دو هزار ابتلای جدید در ایران گزارش می‌شود (۵). بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به طور عمده علائم مرتبط با پنومونی، تب، سرفه، تنگی نفس، تولید خلط، درد عضله یا ضعف را نشان می‌دهند. گرچه ممکن است علائم گوارشی چون حالت تهوع، کم‌اشتهایی، اسهال، استفراغ و نیز علائم عصبی چون سردرد و گیجی، علائم قلبی عروقی چون آسیب قلبی، palmus و chest distress را به همراه داشته باشند (۶، ۷). ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش مهمی در مبارزه با تهاجم کروناویروس ایفا می‌کند، گرچه ممکن است باعث القای طوفان سایتوکاینی شوند که مسئول آسیب ایمونوپاتولوژیک در بیماران مبتلا به عفونت کرونا ویروس است (۸). همانند عفونت SARS-CoV، SARS-CoV-2 نیز باعث افزایش ترشح IL-1b، IFN- γ ، IL-10، MCP-1، IP-10، IL-4، IL-10، IL-2، IL-6، IL-8، IL-9، IL-10، MCP-1، MIP-1A، TNF- α ، GCSF، IP-10، MCP-1، MIP-1A، TNF- α در ICU با تظاهر شدید این بیماری دارای سطح بالایی از IL-2، IL-6، IL-8، IL-9، IL-10، MCP-1، MIP-1A، TNF- α ، GCSF، IP-10، MCP-1، MIP-1A، TNF- α در پلاسما خون هستند که باعث به وجود آمدن این دیدگاه می‌شود که طوفان سایتوکاینی حاصل، مرتبط با شدت بیماری باشد (۷).

پروتئین Spike

کروناویروس دارای پروتئین‌های ساختاری، غیر ساختاری و پروتئین‌های جانبی است. از میان آنها پروتئین‌های ساختاری که تشکیل ویروس را می‌دهند شامل: گلیکوپروتئین Spike، انولوپ (Envelope)، غشا (Membrane) و نوکلئوکپسید (Nucleocapsid) است. این پروتئین‌ها عملکردهای قابل توجهی را در چرخه زندگی ویروس ایفا می‌کنند. پروتئین S، عامل اصلی در گرایش به سلول، دامنه میزبان و ورود ویروسی است (۹). پروتئین spike در SARS-CoV و SARS-CoV-2 حدود ۵/۷۶٪ یکسانی (identity) در ساکنس آمینواسیدی دارند (۱۰) و نیز همولوژی بالایی نسبت به هم دارند (۱۰، ۱۱). پروتئین S که بر روی غشای ویروسی مشاهده می‌شود نقش اساسی در ورود ویروس به سلول میزبان دارد و بخش آنتی ژنتیکی است که باعث القای پاسخ ایمنی میزبان می‌گردد (۱۲). این پروتئین در SARS-CoV و SARS-CoV-2، اغلب دارای ساختار سه بعدی یکسانی

در فشارخون نقش دارد سیستم رنین-آنژیوتنسنین (RAS) است (۴۲). فعالسازی RAS به وسیله تولید آنژیوتنسنین II باعث تغییرات عملکردی در سیستم قلبی-عروقی می شود (۴۳).

در واقع ACE2 می تواند با مصرف شماری از سرکوب کننده های RAS افزایش بیان پیدا کند، بنابراین اثرات جانبی درمان های مختلفی که ممکن است باعث افزایش بیان ACE2 در بیماران SARS-CoV-2 شوند بایستی به دقت مورد بررسی قرار گیرند (۴۴).

پاسخ ایمنی القا شده با الیگوپپتیدهای (سنتری از) پروتئین spike که در پروتئین های انسانی وجود نداشته باشند می توانند اثر خنثی کنندگی بر کرونا ویروس داشته باشند، که لیگاندی است برای ACE2 و در روند ورود ویروس به سلول نقش دارد (۴۵). از این رو خنثی سازی اختصاصی به وسیله مونوکلونال آنتی بادی های ضد RBP در پروتئین S و یا آنتی بادی های خاصی که به ACE2 اتصال یابد می تواند به طور موثر از ورود ویروس به سلول ممانعت نماید (۴۶). آنتی بادی های خنثی کننده کروناویروس ابتدا گلیکوپروتئین تریمری را هدف قرار می دهند که بر روی سطح ویروسی موجود است و ورود به سلول میزبان را واسطه گری می کند. پروتئین S دارای دو زیر واحد عملکردی است (۴۷-۵۰) که اتصال سلولی توسط زیر واحد S1 (۳۶-۵۳) و ادغام ویروس و غشا سلولی توسط زیر واحد S2 واسطه گری می شود. آنتی بادی های خنثی کننده بالقوه، اغلب میانکنش جایگاه رسپتور در S1 را هدف قرار می دهند و میانکنش های رسپتور را از کار می اندازند (۴۷-۵۰).

نشان داده شده است که SARS-CoV-2 از ACE2 برای ورود به سلول استفاده می کند و TMPRSS2 به عنوان یک سرین پروتئاز برای برش پروتئین S عمل می کند. یک مهارکننده TMPRSS2 می تواند به عنوان یک بلاک کننده ورود به سلول عمل کند و در نتیجه به عنوان یک روش درمانی به کار برود (۵۴). درمان با فرم محلول ACE2 ممکن است عملی دوگانه انجام دهد: کاهش سرعت ورود و گسترش ویروس به درون سلول ها (۱۱،۱۶) و محافظت ریه ها از آسیب را باعث گردد (۵۵-۵۸). برای طراحی واکسن علیه این بیماری اپی توپ ها بر ضد پروتئین S می تواند گزینه مناسبی باشد گرچه آزمایشات *In vivo* بایستی صحت عملکرد آن را به اثبات رسانند (۵۹).

خلاصه ای از آن چه که گفته شد در شکل ۱- آمده است.

روش های بالقوه ای که به وسیله ACE2 واسطه گری می شوند:

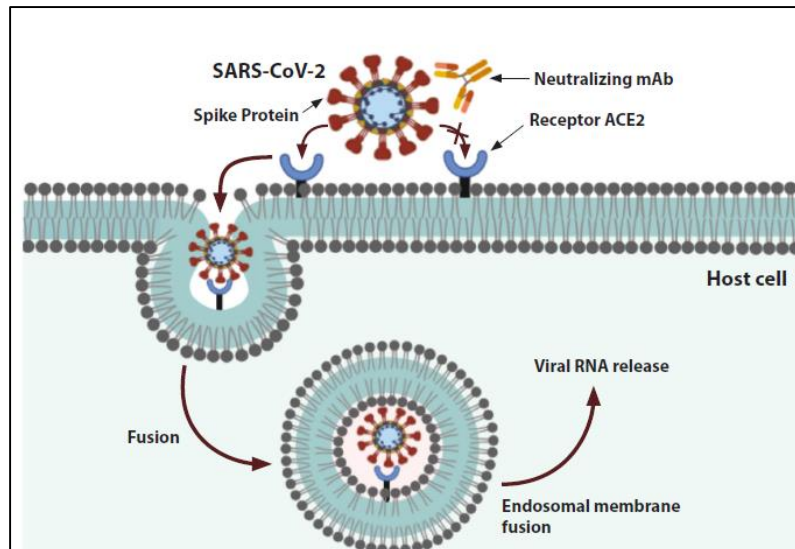
۱. واکسن های برپایه پروتئین spike: واکسن ها می توانند بر اساس زیر واحد S1 طراحی گردند که با رسپتور ACE2 میانکنش دارد.
۲. سرکوب فعالیت activity transmembrane protease serine 2
۳. بلوک کردن رسپتور ACE2 Delivering excessive soluble form of ACE2 (۶۰) (شکل ۲-).

اختلال در ظرفیت انتشار مونوکسید کربن ریه، کاهش قدرت عضلات تنفسی و ناهنجاری های ریوی مشاهده شده در تصویربرداری از ریه، در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در فاز اولیه بهبودی بیماری مشاهده شد. در مقایسه با موارد غیرحاد، بیماران با تظاهرات شدید علائم بیماری، دچار اختلال بیشتری در توانایی ریه برای انتشار مونوکسید کربن بودند و با کاهش شدید حجم ریه و کاهش توانایی ۶ دقیقه پیاده روی مداوم مواجه گردیدند (۳۷). اتیولوژی آسیب قلبی در بیماران کرونایی هنوز ناشناخته است اما رسپتورهای ACE2 ممکن است در آن نقش داشته باشند که به دلیل تمایل بالای آن به گیرنده های ACE2 می باشد (۳۸). بیماری عروق مغزی، انسداد مزمن ریوی، بیماری قلبی عروقی، فشارخون بالا، دیابت قندی، بدخیمی از ریسک فاکتورهای مهم کووید-۱۹ هستند و یافته ها به نقش اساسی این کوموربیدیتی ها در بیماری کووید-۱۹ تاکید می کنند (۳۹).

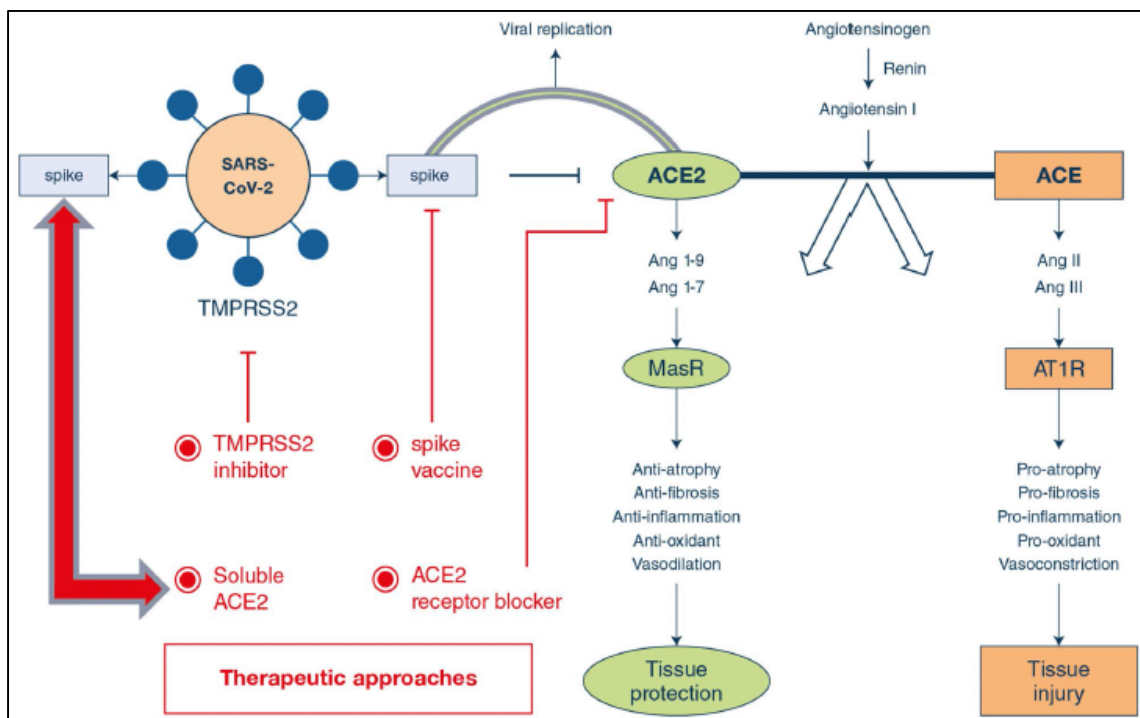
راهکار های دفاعی

در بدن به طور طبیعی ACE و همولوگ اش ACE2 که هر دو متعلق به خانواده دی پپتیدیل کربوکسی دی پپتیداز هستند، دو واکنش فیزیکی متضاد را انجام می دهند، ACE آنژیوتنسنین I را می برد تا آنژیوتنسنین II را به وجود آورد (که پپتیدی است که به رسپتور آنژیوتنسنین I اتصال می یابد و آن را فعال می کند و باعث انقباض رگ های خونی می شود، در نتیجه از این طریق باعث افزایش فشار خون می شود). در حالی که، ACE2، آنژیوتنسنین II را غیرفعال می کند و آنژیوتنسنین ۱-۷ را به وجود می آورد (هپتاپپتیدی که نقش بالقوه گشاد کننده عروق را دارد که به وسیله فعال سازی Mas receptor رخ می دهد) (۴۰). سیستم renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) غلظت سدیم پلاسما را با مکانیسم فیدبک حفظ می کند. کلیه ها ابتدا رنین ترشح می کنند که آنژیوتنسینوژن را به آنژیوتنسنین I تبدیل می کند. سپس کلیه ها و ریه ها ACE ترشح کرده که آنژیوتنسنین I را به آنژیوتنسنین II تبدیل می کنند (۲۲).

بر طبق گزارشی از چین، مرگ و میر در افراد پیر به اندازه افرادی که فشارخون بالا، بیماری مزمن ریوی، دیابت، بیماری قلبی-عروقی دارند دیده می شود. یکی از محتمل ترین مکانیسم ها که کووید-۱۹ می تواند باعث آسیب های قلبی و ریوی شود از طریق اتصال SARS-CoV-2 به رسپتورهای ACE2 است. از سوی دیگر بیماران دیابتی، با فشارخون بالا و بیماران قلبی-عروقی بیشترین مصرف کننده های مهارکننده ACE2 و بلاک کننده های رسپتور آنژیوتنسنین II هستند. فیدبک منفی بیان mRNA ACE2 را افزایش می دهد. مطالعات بر روی حیوانات نشان داده است که استفاده از تعدادی از مهارکننده های ACE2 به عنوان داروهای بالقوه علیه فشارخون، در ارتباط با افزایش چندین برابری در بیان mRNA ACE2 قلبی و ریوی است (۴۱). یکی از فاکتورهایی که



شکل-۱. تصویری شماتیک از خنثی سازی SARS-CoV-2 به وسیله آنتی بادی های خنثی کننده (۴۶)



شکل-۲. مسیرهایی که ACE2 در آن نقش دارد و می توانند کاندید های مناسبی برای درمان و یا پیشگیری بیماری کووید-۱۹ باشند.

ناشی از آن گردد.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از زحمات همکاران محترم کمال تقدیر و تشکر را دارند.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

نتیجه گیری

به طور کلی این ویروس با کمک پروتئین Spike وارد سلول میزبان می گردد که این پروتئین یا بخش هایی از آن را می توان به عنوان کاندیدی مناسب برای طراحی واکسن در نظر گرفت، این پروتئین از طریق ACE2 انسانی وارد سلول های میزبان می گردد که این گیرنده در اندام هایی چون ریه، قلب، کبد، مغز و مثانه وجود داشته و ممکن است باعث آسیب و اثرات جانبی حاصل از ورود ویروس گردد، پس مهار یا بلاک گیرنده های ACE2 به نوعی، مثلا با استفاده از آنتی بادی های خنثی کننده این گیرنده می تواند امیدی برای ممانعت از تهاجم این ویروس به سلول و آسیب های

منابع

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020;395(10223):470-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9
2. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485): 1444-8. doi:10.1126/science.abb2762
3. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:264-6. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009
4. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323(8): 709-10. doi:10.1001/jama.2020.1097
5. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395 (10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):424-32. doi:10.1002/jmv.25685
9. Chang A, Masante C, Buchholz UJ, Dutch RE. Human metapneumovirus (HMPV) binding and infection are mediated by interactions between the HMPV fusion protein and heparan sulfate. *Journal of virology*. 2012;86(6):3230-43. doi:10.1128/JVI.06706-11
10. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):457-60. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
11. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005;309(5742): 1864-8. doi:10.1126/science.1116480
12. Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, Li F, Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. Expert opinion on therapeutic targets. 2017;21(2): 131-43. doi:10.1080/14728222.2017.1271415
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
14. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579 (7798):270-3.
15. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503(7477):535-8. doi:10.1038/nature12711
16. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4. doi:10.1038/nature02145
17. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*. 2020;94(7). doi:10.1128/JVI.00127-20
18. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation research*. 2000;87(5):e1-9. doi:10.1161/01.RES.87.5.e1
19. Wu K, Peng G, Wilken M, Geraghty RJ, Li F. Mechanisms of host receptor adaptation by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(12):8904-11.. doi:10.1074/jbc.M111.325803
20. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health*. 2020;25(3):278. doi:10.1111/tmi.13383
21. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;128(1):119-28. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.06.003
22. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsov M, Coffman TM. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Comprehensive Physiology*. 2011;4(3):1201-28. doi:10.1002/cphy.c130040
23. Aigner C, Dittmer U, Kamler M, Collaud S, Taube C. COVID-19 in a lung transplant recipient. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020; 39(6):610. doi:10.1016/j.healun.2020.04.004
24. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of medical virology*. 2020. doi:10.1002/jmv.25785
25. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*. 2020; 11(7): 995-8. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122
26. He Q, Mok TN, Yun L, He C, Li J, Pan JH. Single cell RNA sequencing analysis of human kidney reveals the presence of ACE2 receptor: A potential

- pathway of COVID-19 infection. Available at SSRN 3544810. 2020. doi:10.2139/ssrn.3544810
27. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. MedRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.02.18.20023242
28. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. Journal of clinical and translational hepatology. 2020; 8(1):18. doi:10.14218/JCTH.2020.00018
29. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2020;5(5):428-30. doi:10.1016/S2468-1253(20)30057-1
30. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nature reviews immunology. 2020;20 (5):269-70. doi:10.1038/s41577-020-0308-3
31. Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection?, Journal of Crohn's and Colitis. 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa061
32. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, Aloï M, Focht G, Kang B, et al. Corona Virus Disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2020;70(6):727.
33. Poggiali E, Ramos PM, Bastoni D, Vercelli A, Magnacavallo A. Abdominal pain: a real challenge in novel COVID-19 infection. European Journal of Case Reports in Internal Medicine. 2020;7(4). doi:10.12890/2020_001646
34. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. Circulation research. 2020;126(10):1443-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
35. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA cardiology. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
36. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. Journal of virology. 2008;82(15):7264-75. doi:10.1128/JVI.00737-08
37. Huang Y, yan Tan C, Wu J, zhu Chen M, guo Wang Z, yun Luo L, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Pulmonary Function in Early Convalescence Phase. doi:10.21203/rs.3.rs-26415/v1
38. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. The Lancet Respiratory Medicine. 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
39. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. 2020;395(10226):809-15..
40. Santos RA, e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(14):8258-63. doi:10.1073/pnas.1432869100
41. Nejadi Babadaei MM, Hasan A, Haj Bloukh S, Edis Z, Sharifi M, Kachooei E, et al. The expression level of angiotensin-converting enzyme 2 determine the severity of COVID-19: lung and heart tissue as targets. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2020. doi:10.1080/07391102.2020.1767211
42. Battistoni A, Volpe M. Might renin-angiotensin system blockers play a role in the COVID-19 pandemic?, European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy. 2020. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa030
43. Masi S, Uliana M, Virdis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: role of oxidative stress and sympathetic activation, Vascular pharmacology. 2019. doi:10.1016/j.vph.2019.01.004
44. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020;17(5):259-60. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
45. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020;12(2):135. doi:10.3390/v12020135
46. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38:10-18.
47. Hwang WC, Lin Y, Santelli E, Sui J, Jaroszewski L, Stec B, et al. Structural basis of neutralization by a human anti-severe acute respiratory syndrome spike protein antibody, 80R. Journal of Biological Chemistry. 2006; 281 (45):34610-6. doi:10.1074/jbc.M603275200
48. Prabakaran P, Gan J, Feng Y, Zhu Z, Choudhry V, Xiao X, et al. Structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor-binding domain complexed with neutralizing antibody. Journal of Biological Chemistry. 2006;281(23):15829-36. doi:10.1074/jbc.M600697200
49. Reguera J, Santiago C, Mudgal G, Ordone D, Enjuanes L, Casasnovas JM. Structural bases of coronavirus attachment to host aminopeptidase N and its inhibition by neutralizing antibodies. PLoS pathogens. 2012;8(8):e1002859. doi:10.1371/journal.ppat.1002859
50. Rockx B, Corti D, Donaldson E, Sheahan T, Stadler K, Lanzavecchia A, et al. Structural basis for potent cross-neutralizing human monoclonal antibody protection against lethal human and zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus challenge. Journal of virology. 2008; 82(7):3220-35. doi:10.1128/JVI.02377-07
51. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized

- patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. 2020. doi:10.2139/ssrn.3544840
52. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. Response to Commentary on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients”. *Journal of Medical Virology*. 2020. doi:10.1002/jmv.25824
53. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483): 1260-3. doi:10.1126/science.abb2507
54. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
55. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*. 2005;11(8):875-9. doi:10.1038/nm1267
56. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6. doi:10.1038/nature03712
57. Zhang R, Pan Y, Fanelli V, Wu S, Luo AA, Islam D, et al. Mechanical stress and the induction of lung fibrosis via the midkine signaling pathway. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(3):315-23. doi:10.1164/rccm.201412-2326OC
58. Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, Moll GN, van Woensel JB, van der Loos CM, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *The Journal of pathology*. 2011;225(4): 618-27. doi:10.1002/path.2987
59. Bhattacharya M, Sharma AR, Patra P, Ghosh P, Sharma G, Patra BC, et al. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics approach. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):618-31. doi:10.1002/jmv.25736
60. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*. 2020;46(4):586-90. doi:10.1007/s00134-020-05985-9