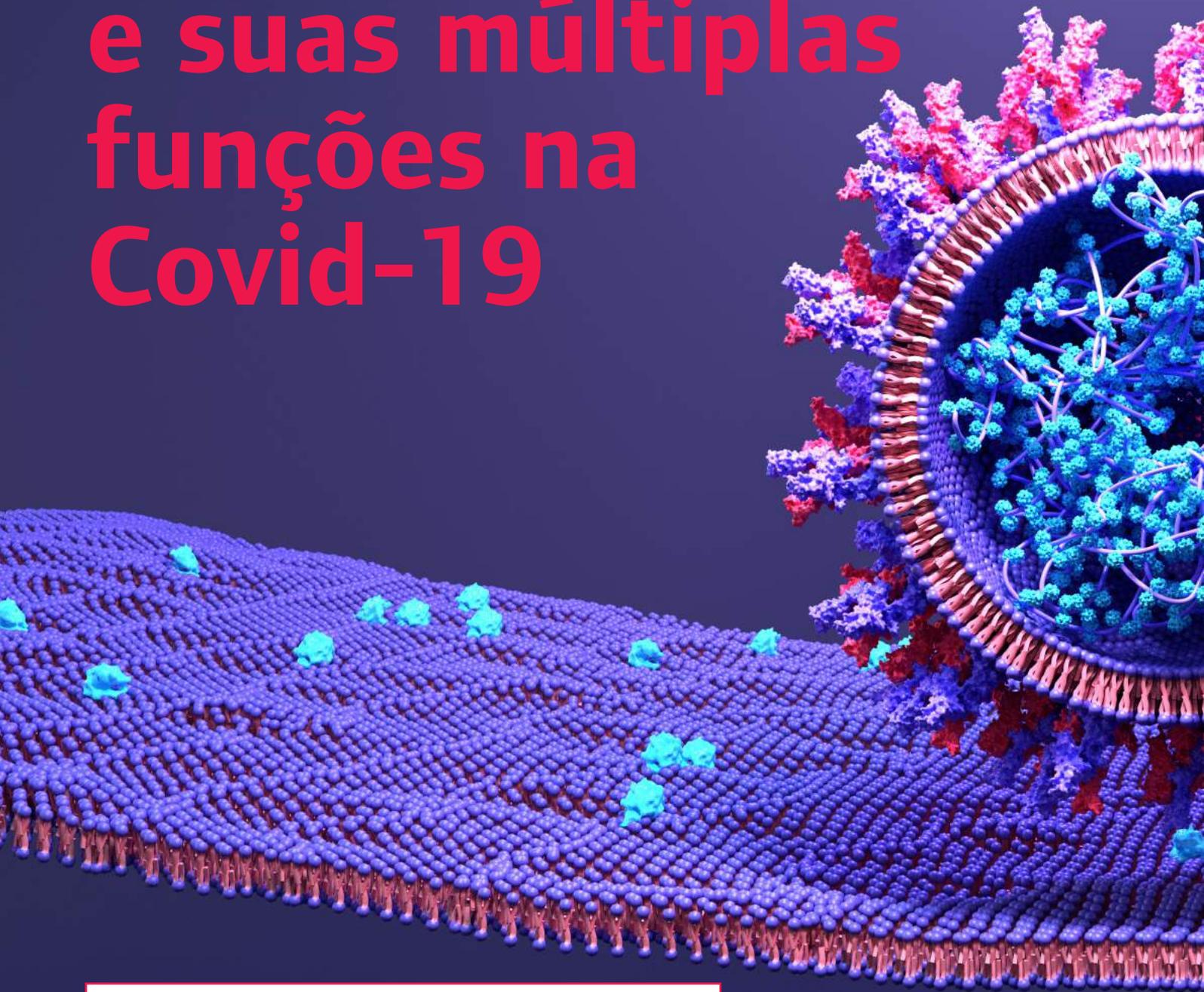


O gene *ACE2* e suas múltiplas funções na Covid-19

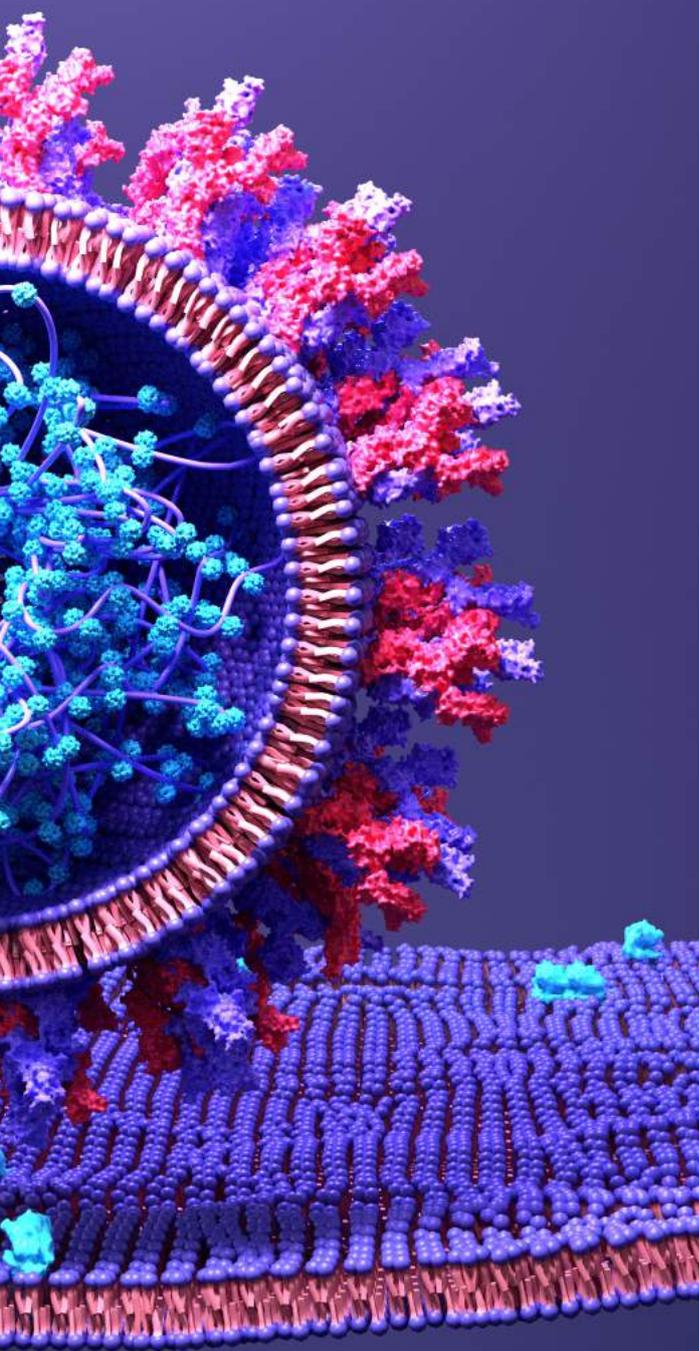


Jéssica Karen Ferreira da Silva, Lúcia Elvira Alvares

Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual, Universidade Estadual de Campinas
– UNICAMP, São Paulo, SP

Autor para correspondência - lealvare@unicamp.br

Palavras-chave: ACE2, receptor, SARS-CoV-2, coronavírus, Covid-19, pandemia

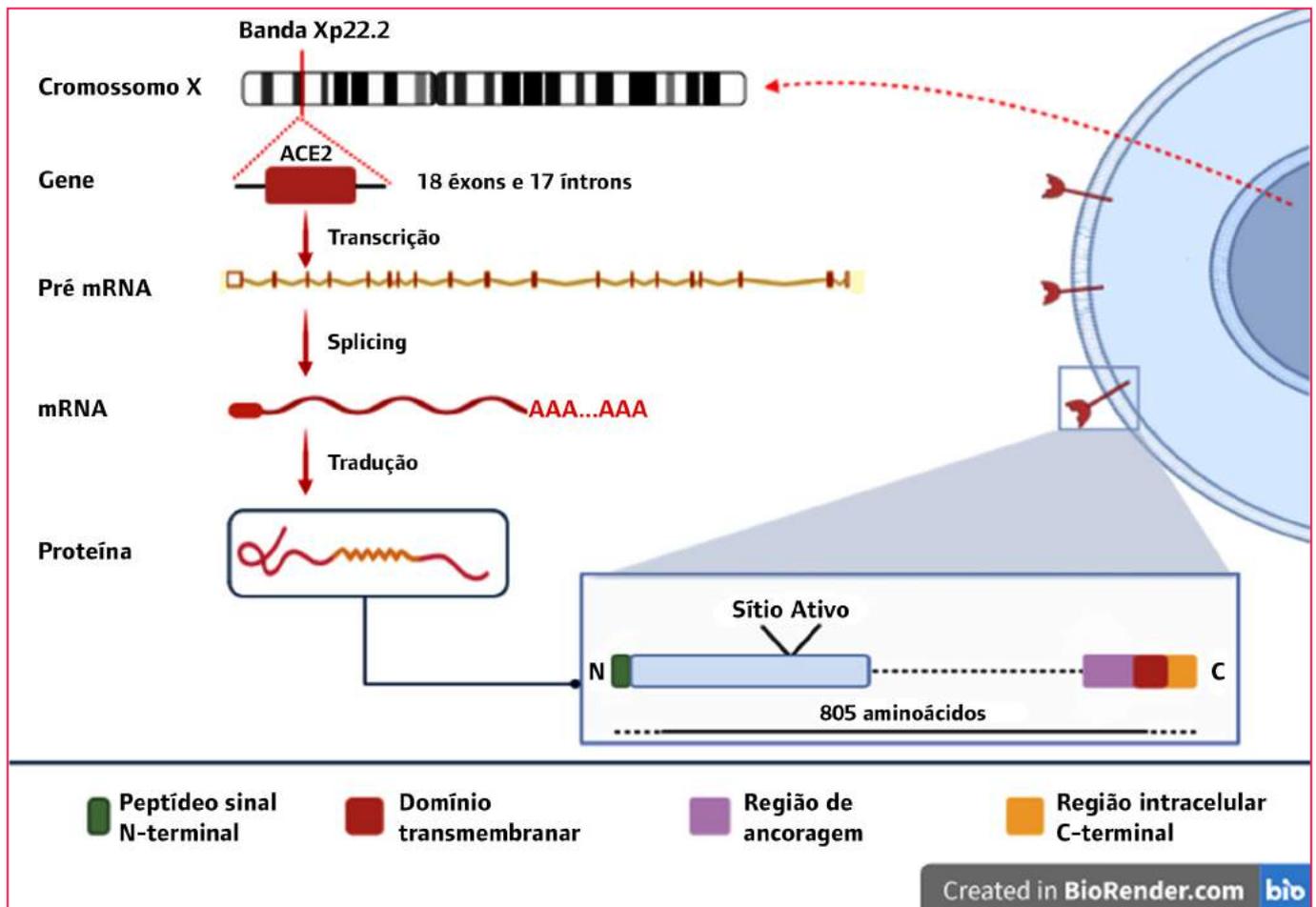


Muitas proteínas associadas à membrana das células são reconhecidas por vírus e utilizadas como receptores, o que permite a passagem dos vírus do meio extracelular para o interior das células. A enzima conversora de angiotensina ou ACE2 (do inglês, *Angiotensin I Converting Enzyme 2*) é uma destas proteínas. Presente na superfície das células, ela desempenha importantes papéis na fisiologia humana, atuando no controle da pressão arterial, da função cardíaca e regulando a homeostase intestinal. Contudo, ACE2 é também a porta de entrada para diferentes coronavírus, incluindo o SARS-CoV-2, responsável pela pandemia de Covid-19, que tem causado tantas mortes ao redor do planeta. Estudos sobre a proteína ACE2 têm ajudado os cientistas a compreender melhor os mecanismos de entrada deste vírus em nossas células, sua preferência por certos tipos celulares e sua patogenicidade, bem como diferenças na susceptibilidade à infecção viral entre diferentes pessoas. Este artigo descreve a estrutura do gene ACE2 e da proteína ACE2, sua função em células saudáveis, sua expressão em nosso corpo e apresenta pesquisas recentes que contribuem para a compreensão da sua relação com a Covid-19.

Estrutura do gene que codifica a proteína ACE2

A proteína ACE2 é codificada pelo gene de mesmo nome, localizado no cromossomo X humano (Figura 1). Os cientistas acreditam

que o gene *ACE2* surgiu há pelo menos 500 milhões de anos pois, além de ser encontrado no genoma de animais vertebrados, como nós, seres humanos, ele também está presente no genoma de animais invertebrados. A grande conservação do gene *ACE2* ao longo da evolução filogenética indica a grande importância deste gene para a manutenção da vida dos animais.



O gene *ACE2* abrange cerca de 40 Kb do genoma humano, sendo formado por 18 éxons e 17 íntrons. Após a transcrição do gene *ACE2* e processamento do seu pré-mRNA, seus éxons geram um transcrito maduro de 3.339 nucleotídeos, o qual é traduzido em uma proteína com 805 aminoácidos. Uma vez sintetizada, a proteína ACE2 se integra à membrana das nossas células, possuindo uma sequência sinal N-terminal voltada para

o exterior da célula e uma região C-terminal hidrofóbica, que possui a função de ancorar esta proteína à membrana plasmática (Figura 1). Além disso, ACE2 possui uma região intracelular curta, o que a caracteriza como uma proteína de membrana integral do tipo I, ou seja, que possui apenas uma passagem através da membrana. Seu sítio ativo, envolvido em suas principais funções biológicas, localiza-se na região do éxon 9.

Figura 1. Representação esquemática do gene *ACE2*, mostrando sua localização, estrutura, transcrição, processamento e tradução do seu mRNA, passos envolvidos para gerar a proteína membrana.

Funções fisiológicas da ACE2

A função da proteína ACE2 está associada ao sistema renina-angiotensina, que controla a pressão sanguínea e o equilíbrio de líquidos e eletrólitos em nosso corpo. Neste sistema, ACE2 atua de forma oposta a outra proteína da sua família, chamada ACE. A ACE converte a angiotensina I em angiotensina II, que possui 8 aminoácidos e atua como um potente constritor dos vasos sanguíneos. Já a ACE2

converte a angiotensina I em angiotensina 1-9, que possui 9 aminoácidos e não tem efeito nos vasos sanguíneos. Contudo, a angiotensina 1-9 ou diretamente a angiotensina II podem ser convertidas pela proteína ACE2 em um peptídeo mais curto, a angiotensina 1-7, que provoca a dilatação e aumento do calibre dos vasos sanguíneos do nosso corpo, diminuindo assim a pressão arterial por meio do aumento do fluxo sanguíneo (Figura 2). Isto ocorre, pois, quanto maior o calibre dos vasos, menor a pressão arterial. Assim, dado seu efeito de redutor da pressão sanguínea, ACE2 é um importante alvo para o tratamento de doenças cardiovasculares.

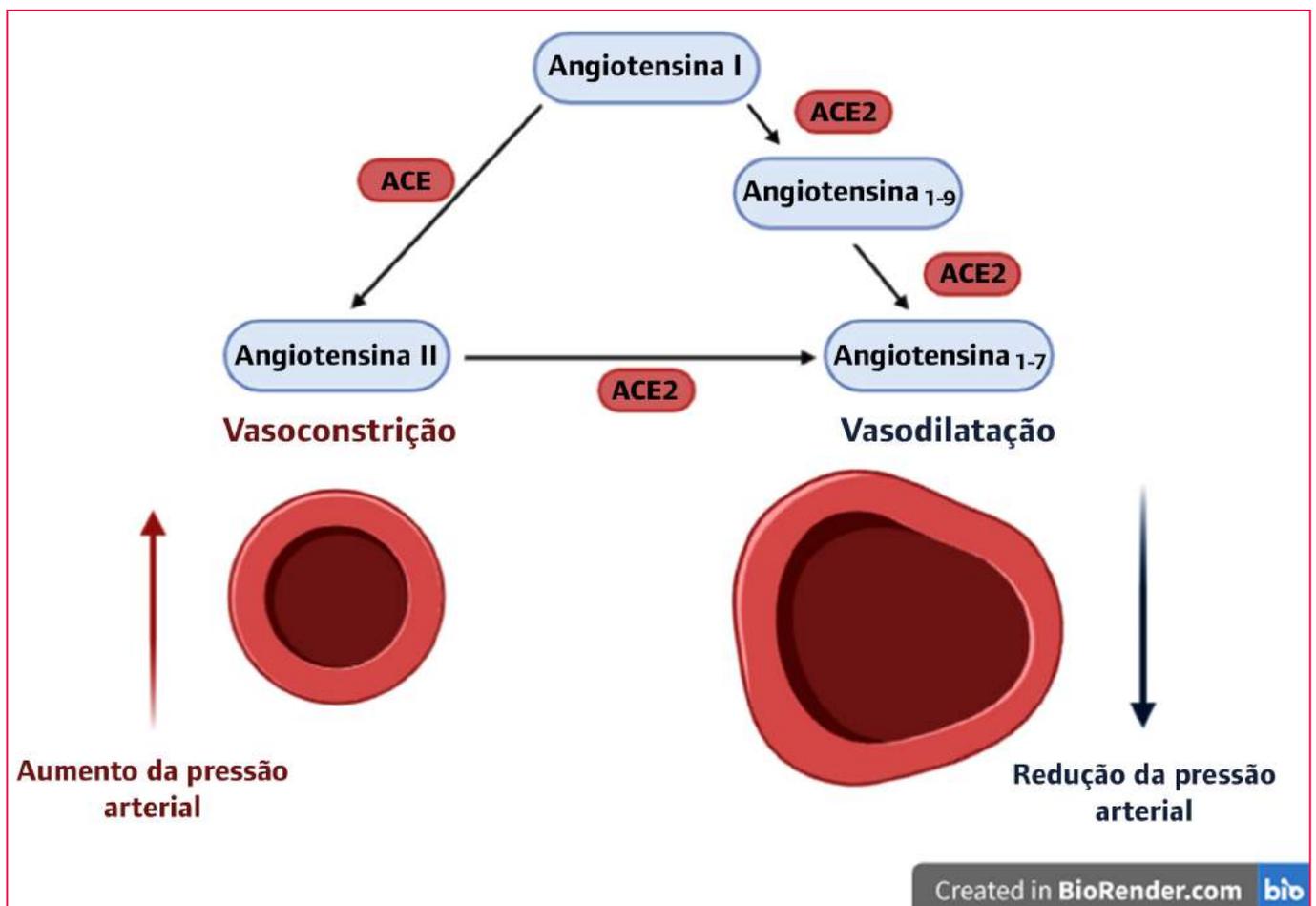


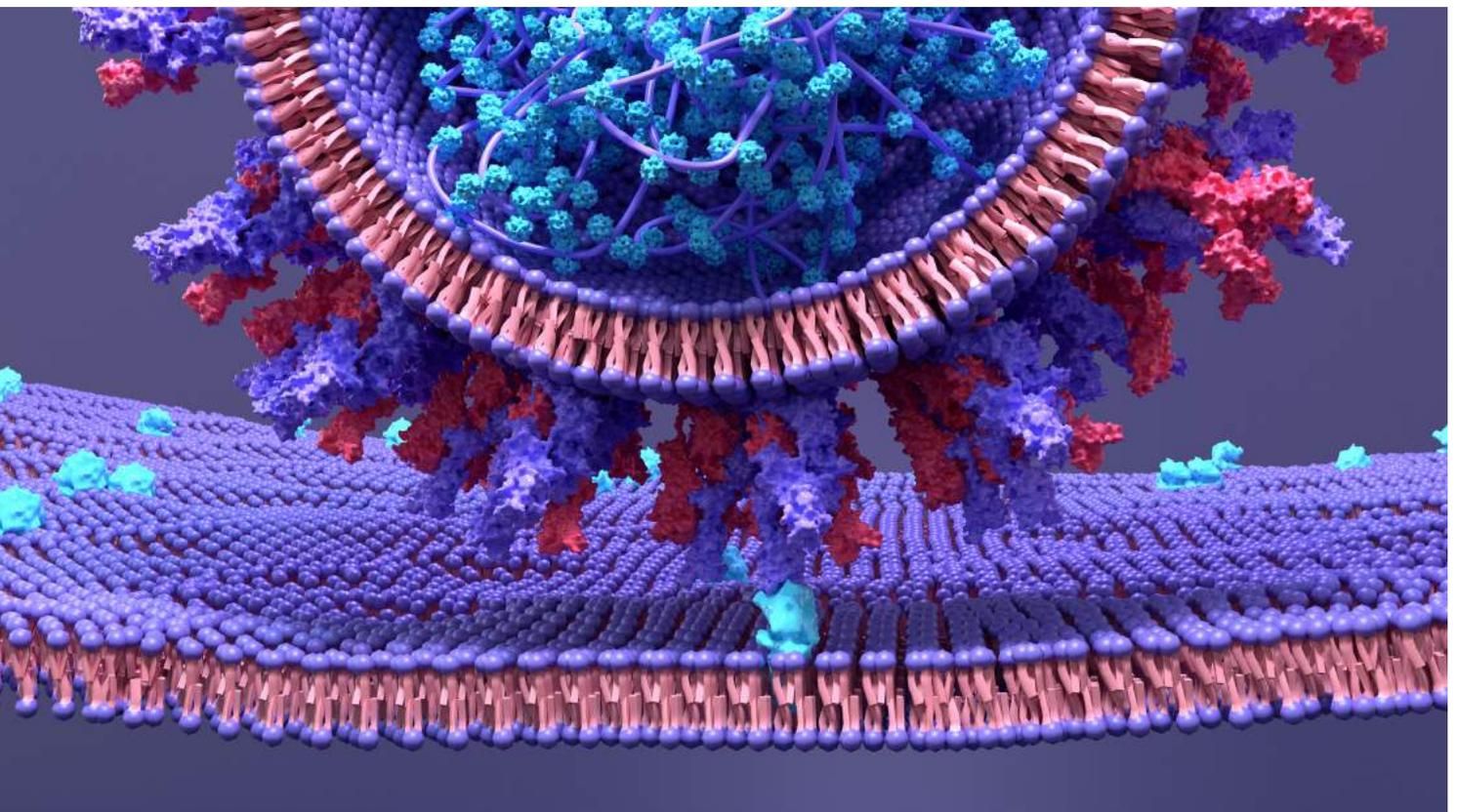
Figura 2. Participação da proteína ACE2 na regulação do sistema Renina/Angiotensina.

Outras funções da proteína ACE2 foram descobertas com base em estudos de camundongos mutantes para o gene que codifica esta proteína, nos quais o gene ACE2 foi rompido e não é funcional. Por exemplo, des-

cobriu-se que animais mutantes para ACE2 apresentam alterações no coração, como defeitos da contratilidade e diminuição da função sistólica ventricular, o que permitiu concluir que a proteína ACE2 tem um papel

importante no funcionamento do coração. Em outro estudo, pesquisadores transplantaram a microbiota intestinal de animais mutantes para o gene *ACE2* para hospedeiros normais e saudáveis. Os pesquisadores observaram que os animais hospedeiros, que receberam a flora intestinal não saudável de camundongos sem o gene *ACE2*, tornavam-se mais propensos a desenvolver colite grave, demonstrando que a presença deste gene é necessária para o equilíbrio da microbiota intestinal. Em adição, pesquisadores realizaram procedimentos que causam problemas

respiratórios, semelhantes aos observados em humanos, tanto em camundongos mutantes para *ACE2* quanto em animais selvagens (controle). Estes estudos revelaram que os camundongos mutantes têm um maior comprometimento da oxigenação sanguínea e são mais propensos a desenvolver edema pulmonar e a apresentarem aumento na infiltração de células inflamatórias no pulmão. A partir destes achados, concluiu-se que a expressão de *ACE2* em células do sistema respiratório de camundongos está associada com a proteção pulmonar destes animais.



ACE2 como porta de entrada do SARS-CoV-2

Apesar das importantes funções que *ACE2* desempenha no corpo humano, esta proteína é também a porta de entrada de diferentes coronavírus em nossas células, incluindo o novo coronavírus SARS-CoV-2 que causa a Covid-19. Isto ocorre, pois, a proteína *spike*, que forma uma espécie de coroa ao redor dos coronavírus, liga-se à proteína

ACE2 na membrana das células do trato respiratório humano. A interação do vírus com *ACE2* faz com que a célula realize a endocitose das partículas virais, que são translocadas para o interior de endossomos, estruturas intracelulares semelhantes a bolsas, nas quais ocorre a replicação do vírus. Após a replicação do genoma viral, as moléculas de RNA produzidas são liberadas no citoplasma para que ocorra a síntese de proteínas virais, bem como a montagem de inúmeros vírus descendentes e, por fim, a liberação dos novos vírus no meio exterior (Figura 3).

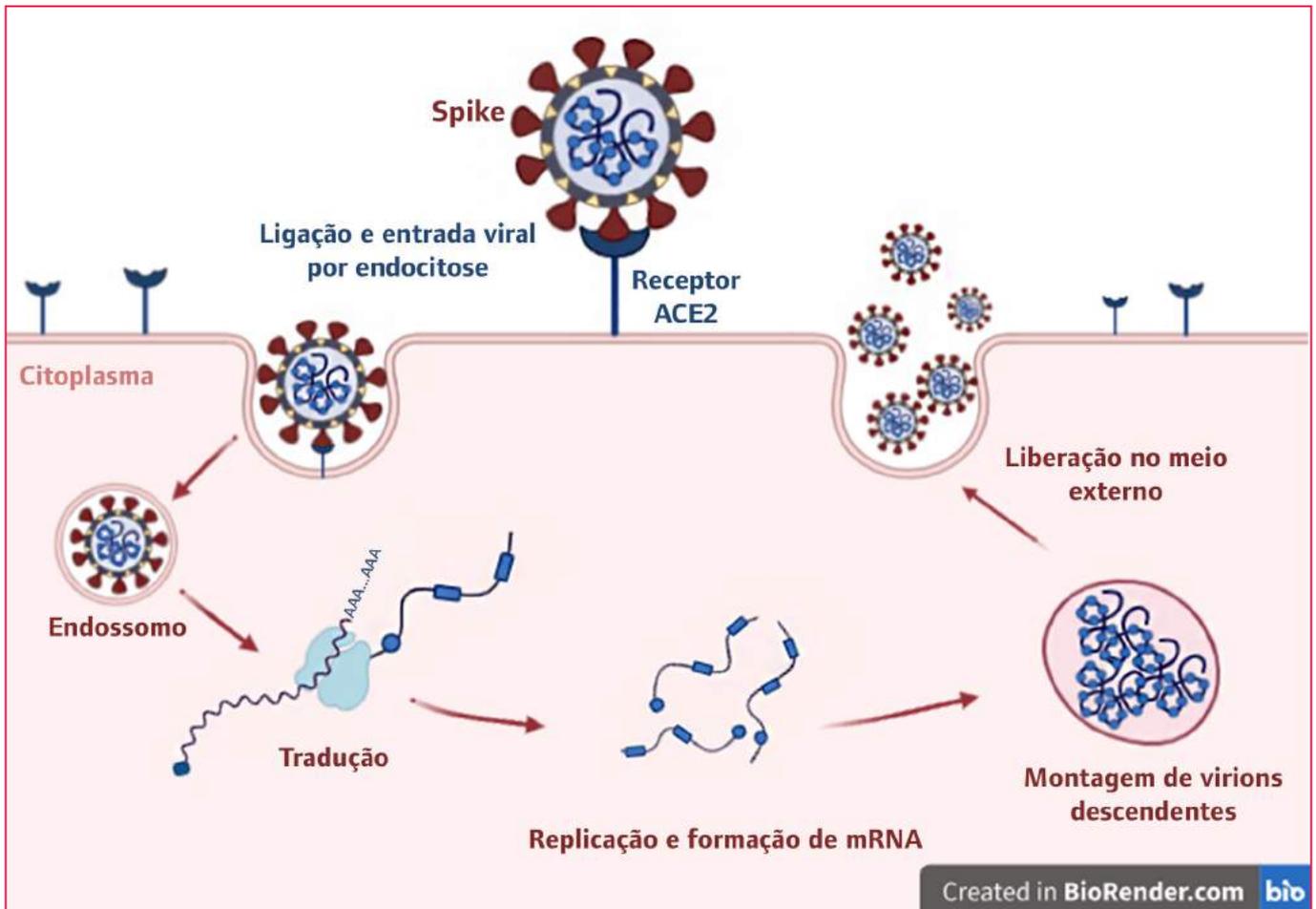


Figura 3.

Representação esquemática da infecção de células pelo vírus SARS-CoV-2. A proteína viral *spike* é reconhecida pelo receptor ACE2, o que possibilita a entrada do vírus no meio intracelular.

Que órgãos do nosso corpo expressam ACE2?

A proteína ACE2 é encontrada principalmente no pulmão, no coração, em artérias e veias, bem como no intestino e rins. Há também uma expressão reduzida de ACE2 em células nervosas, localizadas no córtex cerebral, no hipotálamo e no tronco cerebral. Todos estes órgãos e estruturas do corpo humano são locais passíveis de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, estão associados aos principais sintomas da Covid-19, conforme mostrado na Figura 4.

Por exemplo, a insuficiência respiratória aguda observada em pacientes graves da Covid-19 tem ligação direta com os altos níveis

de expressão do gene *ACE2* nas células pulmonares, porque a presença de ACE2 facilita a entrada do vírus nas células. Por outro lado, com a infecção viral, há uma grande redução da quantidade de ACE2 nas células pulmonares. Como a proteína ACE2 é importante para proteger o pulmão contra lesões graves, o resultado da infecção pelo coronavírus é a diminuição da sua expressão no pulmão, o que pode levar a um agravamento do quadro respiratório do paciente.

Outros sintomas clássicos da Covid-19 associados à expressão do gene *ACE2* em tecidos específicos são, por exemplo, a diarreia, relacionada à expressão desta molécula em células do intestino, a anosmia (perda do olfato e paladar) associado à expressão de ACE2 no epitélio olfatório e problemas cognitivos, derivados da infecção de células do sistema nervoso.

Variações na expressão ou na sequência do gene *ACE2* e a Covid-19

Os níveis de expressão do gene *ACE2* podem variar não apenas entre as células de diferentes órgãos e tecidos do corpo humano, mas também entre diferentes pessoas. Em geral, indivíduos hipertensos, obesos ou diabéticos apresentam níveis mais elevados desta proteína, tornando estes pacientes mais suscetíveis à doença por causa do aumento da expressão desta molécula no organismo.

Por outro lado, é importante considerar que variações na sequência da proteína

ACE2 também podem estar associadas a uma maior ou menor chance de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, porque pequenas variações ou polimorfismos, causados por mutações no gene *ACE2* poderiam, em princípio, facilitar ou dificultar a entrada do vírus nas células humanas. De fato, cientistas conseguiram identificar alguns polimorfismos que, apesar de não prejudicarem as funções de *ACE2* no corpo humano, afetam a interação desta molécula com a proteína *spike* do vírus SARS-CoV-2, dificultando a infecção das células desses indivíduos.

Assim, pesquisas indicam que variações nos níveis de expressão, ou na sequência da proteína *ACE2*, podem explicar diferenças na intensidade da resposta mediante a infecção viral entre diferentes pessoas.

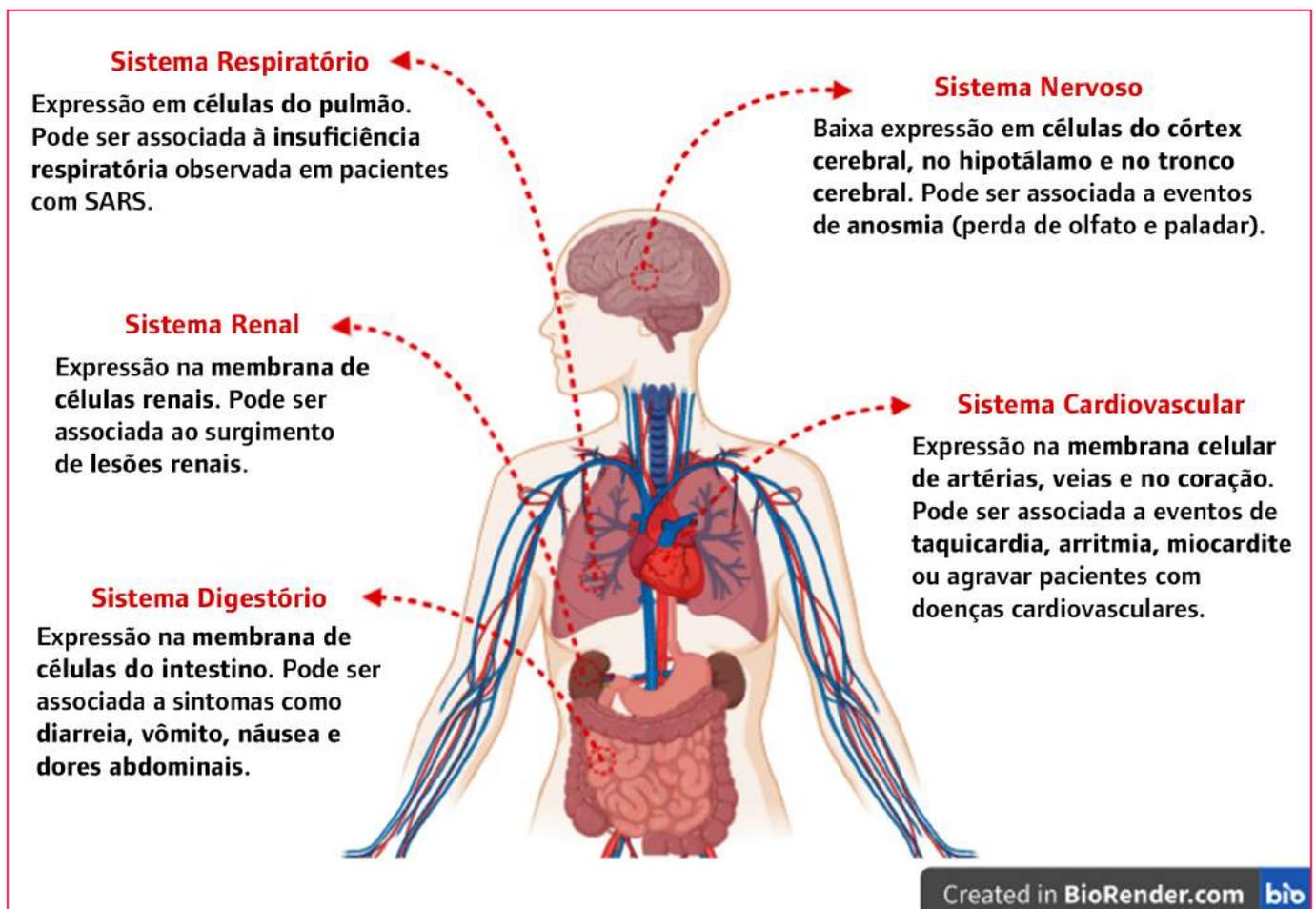


Figura 4. Distribuição da proteína ACE2 no corpo humano e sua relação com os sintomas da Covid-19.

É possível bloquear a entrada do SARS-CoV-2 inativando a proteína ACE2?

Esta é uma pergunta que muitos cientistas têm feito desde que a pandemia de Covid-19 começou. Por atuar como receptor para o vírus SARS-CoV-2, a inativação da proteína ACE2 poderia, em princípio, dificultar a infecção do nosso corpo por este vírus pois, como vimos, sua presença é fundamental para a entrada e replicação do vírus em nossas células.

Por outro lado, é importante lembrar que ACE2 parece ter um papel protetor contra lesões no pulmão e insuficiência respiratória grave, como explicado anteriormente. Assim, é possível que sua inativação agrave

ainda mais o quadro respiratório dos pacientes. Além disto, muitos problemas de saúde poderiam ser causados pela inibição da expressão ACE2, considerando as múltiplas funções que esta proteína desempenha em nosso corpo.

Para saber mais

O salto genético que transformou o novo coronavírus em um especialista em infectar humanos. UFRGS, 2020, Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/coronavirus/base/o-salto-genetico-que-transformou-o-novo-coronavirus-em-um-especialista-em-infectar-humanos/>>. Acesso em 10/12/2020.

HUSSAIN, M.; JABEEN, N.; RAZA, F.; SHABBIR, S.; BAIG, A. A.; AMANULLAH, A.; AZIZ, B. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol.* V. 92, n. 9, p. 1580-1586, 2020.

XAVIER, A. R.; SILVA, J. S.; ALMEIDA, J. P. C. L.; CONCEIÇÃO, J. F. F.; LACERDA, G. S.; KANAAN, S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab*, v. 56, p.1-9, 2020.

