

# Vai trò của angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) trong quá trình xâm nhiễm của SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2)

Đỗ Thị Kim Yến<sup>1</sup>, Nguyễn Thanh Tấn<sup>2,3</sup>, Dương Ngọc Diễm<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Nguyệt Thu<sup>1</sup>, Trần Văn Hiếu<sup>2,3,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## TÓM TẮT

SARS-CoV-2 có thể gây ra bệnh hô hấp cấp tính nghiêm trọng và tổn thương đa cơ quan trên bệnh nhân Covid-19 (Coronavirus disease 2019). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) là enzyme quan trọng của hệ thống renin-angiotensin (RAS), đóng vai trò là thụ thể chính cho quá trình xâm nhập của SARS-CoV-2 vào tế bào chủ. ACE2 hiện diện trên bề mặt tế bào hay ở dạng hòa tan (sACE2) đều có thể tương tác với vùng gắn thụ thể (receptor binding domain, RBD) thuộc protein S của SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 liên kết với ACE2 bề mặt tế bào đi vào tế bào bằng cách dung hợp trực tiếp lớp vỏ phospholipid của virus với màng tế bào chủ nhờ sự hỗ trợ của TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) và furin. Ngược lại, SARS-CoV-2 liên kết với sACE2 sẽ đi vào tế bào thông qua thụ thể AT1 (angiotensin type 1 receptor) và AVPR1B (arginine vasopressin receptor 1B). Quá trình xâm nhiễm dẫn đến giảm biểu hiện trầm trọng ACE2 bề mặt tế bào sẽ kích hoạt con đường RAS kinh điển (ACE-Ang II-AT1) điều này khiến thúc đẩy hoạt động cường độ cao của NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B), do đó tăng phiên mã IL-6, và gây ra cơn bão cytokine. Trên bệnh nhân Covid-19, việc giảm hoạt động ACE2 thúc đẩy tín hiệu qua trung gian trực tiếp DABK/BKB1R ở phổi góp phần vào cơ chế bệnh sinh của viêm phổi. Bài báo này sẽ tổng hợp lại các thông tin về vai trò ACE2 trong quá trình xâm nhiễm SARS-CoV-2 và Covid-19, cũng như các hướng phòng ngừa và điều trị dựa trên ACE2.

**Từ khoá:** SARS-CoV-2, Covid-19, angiotensin-converting enzyme 2, ACE2, sACE2, TMPRSS, AVPR1B

<sup>1</sup>Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

## Liên hệ

**Trần Văn Hiếu**, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Thành phố Hồ Chí Minh

Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

Email: tvhieu@hcmus.edu.vn

## Lịch sử

- Ngày nhận: 23-2-2022
- Ngày chấp nhận: 05-01-2023
- Ngày đăng: 15-01-2023

DOI: 10.32508/stdjns.v6i4.1169



## Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



## GIỚI THIỆU

Covid-19 (Coronavirus disease 2019) là bệnh suy hô hấp cấp do SARS-CoV-2, phân biệt với bệnh suy hô hấp cấp SARS vào năm 2002 do SARS-CoV. Tầm dịch đầu tiên xuất hiện tại thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc. Tiếp theo đó là hàng loạt ổ dịch bắt nguồn từ các sự kiện tập trung đông người đã khiến tốc độ lây lan SARS-CoV-2 tăng nhanh và dịch bệnh nhanh chóng xuất hiện ở nhiều quốc gia. Vào ngày 11/3/2020, WHO tuyên bố Covid-19 là đại dịch toàn cầu.

SARS-CoV-2 có sự tương đồng bộ gen đến 96% với các chủng coronavirus được tìm thấy ở dơi và 79,5% với SARS-CoV<sup>1,2</sup>. So với hai đợt dịch gây ra bởi các chủng coronavirus trước đây thì SARS-CoV-2 xuất hiện vào tháng 12/2019 đã nhanh chóng gây ra đại dịch toàn cầu. Coronavirus gây hội chứng hô hấp cấp SARS (SARS-CoV) lần đầu xuất hiện năm 2002, sau đó bùng phát và chấm dứt vào tháng 6 năm 2003. SARS-CoV gây tỷ lệ tử vong là 9,7% với 8096 trường hợp nhiễm và 774 trường hợp tử vong<sup>3</sup>. Trong khi đó, coronavirus gây hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV) xuất hiện vào năm 2012 có tỷ lệ tử vong

đến 34,4% với 2578 trường hợp nhiễm và 888 trường hợp tử vong ở 27 quốc gia nhưng không phải là mối đe dọa gây ra đại dịch<sup>4</sup>.

SARS-CoV-2 có khả năng gây tử vong ít hơn nhưng khả năng lây lan cao hơn nhiều so với MERS-CoV hoặc SARS-CoV. Tính đến ngày 21/02/2022, hơn 2 năm sau đợt dịch đầu tiên, trên thế giới đã có 425.084.678 ca nhiễm số với 5.906.564 ca tử vong chiếm tỷ lệ 1,39%, riêng tại Việt Nam là 2.787.493 ca nhiễm với 39.501 ca tử vong chiếm tỷ lệ 1,41%<sup>5</sup>.

Do phổ lâm sàng rộng và khả năng lây lan cao, việc loại trừ SARS-CoV-2, như đã được thực hiện với SARS-CoV vào năm 2003, dường như không phải là mục tiêu khả thi. Hiện tại việc bao phủ vaccine ngừa Covid-19 vẫn đang được tiến hành rộng khắp trên toàn cầu nhằm nhanh chóng đạt miễn dịch cộng đồng. Song song đó, việc nghiên cứu các phương pháp điều trị, dự phòng ngăn chặn sự lây lan của SARS-CoV-2 trong tình hình hiện nay vẫn đang được khẩn trương thực hiện.

Nhiều nghiên cứu được tiến hành để hướng đến việc điều trị nhắm mục tiêu chủ yếu dựa trên cách thức xâm nhập của SARS-CoV-2 vào cơ thể người. Các thụ

**Trích dẫn bài báo này:** Yến D T K, Tấn N T, Diễm D N, Thu N T N, Hiếu T V. **Vai trò của angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) trong quá trình xâm nhiễm của SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2).** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 2022, 6(4):2446-2456.

thể giúp cho quá trình xâm nhập của SARS-CoV-2 đã được báo cáo gồm có ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), GRP78 (một protein sốc nhiệt chaperone), và CD147 (một glycoprotein xuyên màng)<sup>6-8</sup>. Trong đó ACE2, men chuyển angiotensin 2, là ứng viên sáng giá cho các giải pháp tiềm năng điều trị Covid-19 và ngăn chặn sự nhiễm SARS-CoV-2. ACE2 đóng vai trò là thụ thể chính của SARS-CoV-2 phối hợp với các protein cụ thể khác chi phối quá trình xâm nhập vào bên trong tế bào người<sup>6,9-11</sup>. Một khi tương tác giữa SARS-CoV-2 và ACE2 giảm đi sẽ giảm số lượng virus xâm nhiễm và nhân lên bên trong tế bào. Trong bài báo này, chúng tôi sẽ tổng hợp vai trò của ACE2 trong quá trình xâm nhiễm của SARS-CoV-2 vào tế bào và gây bệnh Covid-19. Từ đây giúp các nhà khoa học định hướng rõ hơn cho các nghiên cứu điều trị, dự phòng liên quan đến ACE2.

## MỐI QUAN HỆ GIỮA ACE2 VÀ COVID-19

Quá trình xâm nhiễm và gây bệnh của SARS-CoV-2 tương tự với SARS-CoV<sup>12</sup>. Quá trình này khởi nguồn bằng cách gắn vùng gắn thụ thể (receptor binding domain, RBD) của protein S vào thụ thể ACE2 trên bề mặt tế bào người. Một vài đột biến trong vùng RBD của protein S đã làm tăng đáng kể khả năng liên kết ái lực của SARS-CoV-2 với ACE2, cao hơn 4 lần, thậm chí từ 10 đến 20 lần so với liên kết của SARS-CoV với ACE2<sup>11-13</sup>.

ACE2 là chất tương đồng của ACE (angiotensin-converting enzyme). Trong điều kiện sinh lý bình thường, ACE2 đóng vai trò quan trọng chống lại tác động tiêu cực của hệ thống renin-angiotensin (renin-angiotensin system, RAS) - hệ thống duy trì huyết áp cũng như cân bằng nội mô, chất điện giải, và dịch. Trong đó, angiotensin II (Ang-II) là peptide tiêu biểu nhất của RAS, góp phần vào sự tiến triển của các bệnh tim mạch (tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, suy tim). Cơ chế hoạt động của hệ thống này được tóm tắt như sau: renin phân cắt cơ chất angiotensinogen tạo thành decapeptide angiotensin I (Ang-I), sau đó ACE loại bỏ acid amin ở đầu cuối carboxyl của Ang-I tạo ra angiotensin II (Ang-II). Sự tương tác của Ang-II với các thụ thể AT1 (angiotensin type 1) gây tăng huyết áp do co mạch, tái hấp thu natri của thận, tăng sinh tế bào, phản ứng viêm, đông máu. Ngược lại, khi Ang-II liên kết với thụ thể AT2 (angiotensin type 2) chống lại các tác động nói trên của AT1 (Hình 1)<sup>14</sup>. Đối trọng lại với tác động của ACE, ACE2 loại bỏ phenylalanine đầu tận cùng carboxyl trong Ang-II để tạo thành heptapeptide angiotensin-(1-7). Angiotensin-(1-7) liên kết với thụ thể MAS (còn gọi MAS1 oncogene, là một thụ thể gắn với protein G) có tác dụng

giãn mạch, kháng viêm và chống oxy hóa, chống đông máu<sup>15,16</sup>. ACE2 cũng thủy phân Ang-I tạo thành angiotensin-(1-9) trước khi tạo thành angiotensin-(1-7) bởi ACE. Tuy nhiên, Ang-II là cơ chất được ưa thích của ACE2, có ái lực gấp 400 lần Ang-I<sup>17,18</sup>. Tại biểu mô và cơ trơn phế quản, angiotensin-(1-7) tương tác với thụ thể gắn ty thể và khởi sự chuỗi phản ứng nội bào ức chế protein kinase kích hoạt p38 (p38 mitogen-activated protein kinase) và các con đường của NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B, một phức hợp protein kiểm soát quá trình biểu hiện gene mã hóa của các cytokine, chemokine). Kết quả của quá trình này làm giảm mức độ biểu hiện các cytokine tiền viêm (như IL-6, TNF- $\alpha$ , và IL-8) và các yếu tố gây thoát mạch bạch cầu như ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) và VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)<sup>19</sup>.

Một chức năng khác của ACE2 là phân cắt đầu cuối của des-Arg9-bradykinin (DABK), một yếu tố gây viêm phổi<sup>20</sup>. DABK là một thành phần của hệ thống kinin-kallikrein, hoạt động thông qua thụ thể bradykinin B1 (BKB1R) và thụ thể bradykinin B2 (BKB2R). Trong đó đáng lưu ý là sự kích hoạt của trục DABK/BKB1R sẽ phóng thích các chemokine tiền viêm như CXCL5 (C-X-C motif chemokine 5), MIP2 (macrophage inflammatory protein-2), KC (C-X-C motif chemokine 1), và TNF- $\alpha$  từ biểu mô đường hô hấp, tăng thâm nhiễm bạch cầu trung tính, gây viêm và tổn thương phổi quá mức. Do đó, giảm hoạt động ACE2 ở phổi góp phần vào cơ chế bệnh sinh của viêm phổi, do thúc đẩy tín hiệu qua trung gian trục DABK / BKB1R<sup>20,21</sup>. Nghiên cứu của Yumiko Imai và cộng sự (2005) đã chứng minh vai trò bảo vệ khỏi tổn thương phổi cấp nghiêm trọng phổi của ACE2 và thụ thể AT2<sup>22</sup>.

ACE2 được biểu hiện hầu hết ở các cơ quan người với các mức độ khác nhau<sup>10</sup>. ACE2 chủ yếu biểu hiện trên tế bào biểu mô phế nang loại II, nhưng biểu hiện yếu trên bề mặt tế bào biểu mô ở niêm mạc miệng, mũi và vòm họng, cho thấy phổi là mục tiêu chính của SARS-CoV-2<sup>10,23</sup>. Ngoài ra, ACE2 được biểu hiện nhiều ở tế bào cơ tim, tế bào ống lượn gần của thận và tế bào biểu mô bàng quang, tế bào biểu mô ruột của ruột non, đặc biệt là hồi tràng<sup>23</sup>. Trong khi tại phổi bình thường hơn 80% ACE2 phân bố ở tế bào phế nang loại II, phân tích mô phổi sơ hoá ở bệnh nhân Covid-19 cho thấy ACE2 biểu hiện chủ yếu ở tế bào động mạch. Điểm đến đầu tiên của dòng tuần hoàn từ phổi là tim lý giải cho tỉ lệ tổn thương tim cao ở những ca bệnh nặng và theo dòng tuần hoàn máu là bước quan trọng để SARS-CoV-2 lây truyền các cơ quan khác. Do đó, ngoài tổn thương phổi, SARS-CoV-2 có thể gây tổn thương cho nhiều cơ quan như tim, thận, gan, cơ xương, hệ thần kinh trung ương, tuyến thượng

thận, và tuyến giáp bởi sự mất cân bằng trong hệ RAS<sup>24</sup>. Khi xâm nhiễm, một mặt protein S của SARS-CoV-2 liên kết với ACE2 bề mặt tế bào chủ và dung hợp màng sau đó cùng với ACE2, làm giảm biểu hiện ACE2 bề mặt. Mặt khác, sự nhập bào này càng làm tăng hoạt tính phân cắt ACE2 bề mặt của ADAM17 (ADAM metalloproteinase domain 17), và gây phóng thích tiền chất liên kết màng của các cytokine tiền viêm vào máu. Chính tác động kép của quá trình xâm nhiễm dẫn đến giảm biểu hiện trầm trọng ACE2 bề mặt tế bào, nơi ACE2 đóng vai trò bảo vệ. Kết quả của quá trình giảm biểu hiện là giảm phân cắt Ang-II và giảm lượng angiotensin-(1-7) tạo ra. Điều này kích hoạt con đường RAS kinh điển (trục ACE-AngII-AT1) vốn đã không còn sự đối trọng với con đường RAS không kinh điển (trục ACE2-angiotensin-(1-7)-MAS), kéo theo sự hoạt hóa qua trung gian glycoprotein 130 của chất dẫn truyền tín hiệu (glycoprotein 130-mediated activation of signal transducer) và chất kích hoạt phiên mã 3 (activator of transcription 3). Chuỗi tín hiệu này thúc đẩy hoạt động cường độ cao của NF- $\kappa$ B, do đó tăng phiên mã IL 6, và gây ra cơn bão cytokine<sup>25</sup>.

Khi nhiễm SARS-CoV-2, mức độ Ang-II trong tuần hoàn tăng lên tỷ lệ thuận với tải lượng virus kèm với tổn thương phổi cho thấy mối liên hệ trực tiếp giữa điều hòa giảm ACE2 ở mô với sự mất cân bằng sinh lý của RAS và sự tổn thương cơ quan nghiêm trọng ở bệnh nhân Covid-19<sup>18,26</sup>.

### Đặc điểm cấu trúc của SARS-CoV-2 giúp cho quá trình xâm nhiễm

SARS-CoV-2 thuộc họ *Coronaviridae*, được cấu tạo từ bốn protein cấu trúc chính. Lõi nucleocapsid là sợi RNA đơn (+) với kích thước khoảng 29,9 kb được bao bọc bởi lớp áo nucleoprotein (N). Ngoài cùng là lớp vỏ cấu tạo từ lớp đôi phospholipid với các protein màng (M), protein đóng gói (E), và các protein S (S) đính trên màng<sup>27</sup>. Các protein N, E, M giúp tạo điều kiện cho quá trình hình thành các bản sao của virus trong tế bào<sup>27-29</sup>. Các protein S còn gọi là protein gai, nhô lên bề mặt lớp vỏ virus, đóng vai trò là kháng nguyên của SARS-CoV-2 và là mục tiêu phát triển các vaccine chống lại SARS-CoV-2<sup>30,31</sup>. Xung quanh các protein S có các phân tử glycoprotein tương tự như các phân tử đường gắn trên màng tế bào người, chính điều này khiến hệ miễn dịch khó phát hiện SARS-CoV-2 khi xâm nhập vào cơ thể<sup>32</sup>. Cấu trúc của protein S gồm 2 tiểu phần S1 và S2. Tiểu phần S1 chứa peptide tín hiệu (SP), domain N-terminal (NTD), domain gắn thụ thể (RBD), subdomain 1 (SD1) và subdomain 2 (SD2). Tiểu phần S2 giúp cho quá trình dung hợp màng chứa

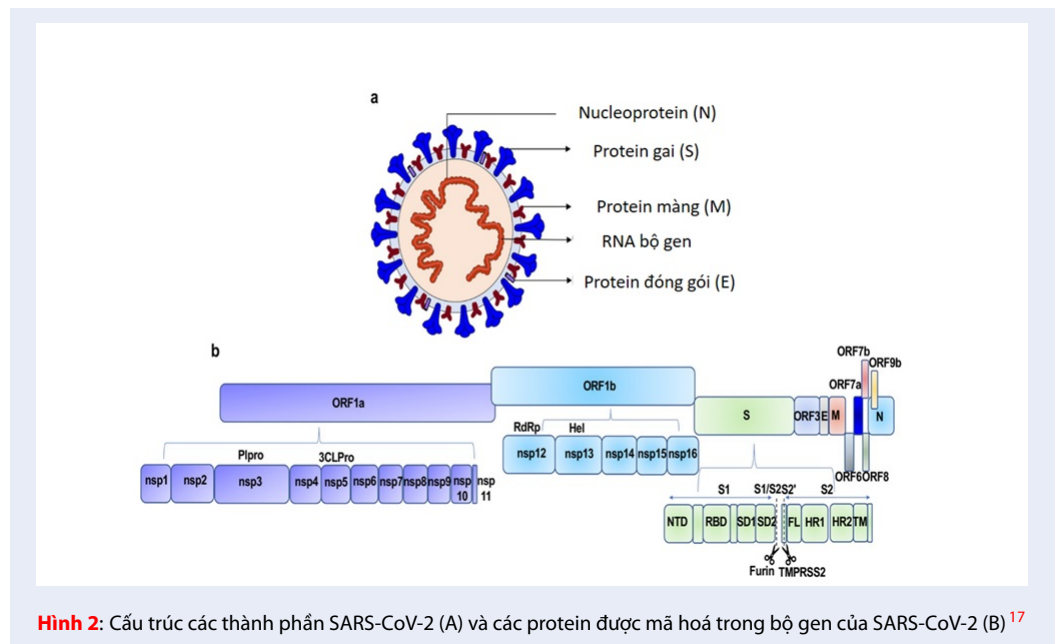
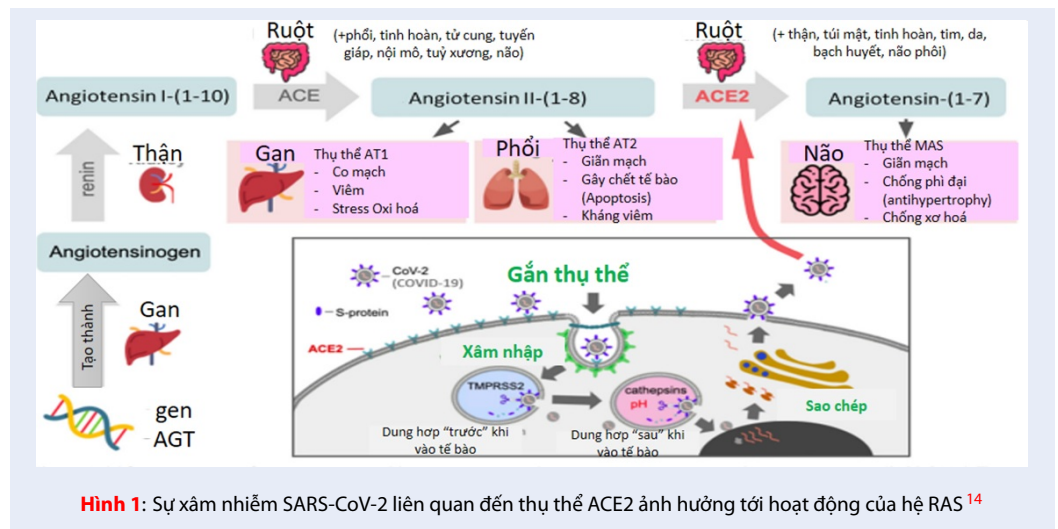
các thành phần gồm peptide dung hợp (FP), cấu trúc lặp heptad 1 (HR1), cấu trúc lặp heptad 2 (HR2), phần kỵ nước của protein chuyển màng (TM)<sup>28</sup> (Hình 2). Mặc dù SARS-CoV-2 có sự tương đồng bộ gen đến 79,5 % với SARS-CoV nhưng khác biệt chủ yếu nằm ở khung đọc mở ORF1a và trình tự mã hoá protein S<sup>1</sup>. Trình tự RBD của protein S phần lớn được bảo tồn nhưng nhiều vị trí quan trọng liên quan đến tương tác ACE2 bị thay đổi<sup>12</sup>. Tuy nhiên, điều này không ảnh hưởng nhiều đến cấu trúc 3D của vùng RBD do đó cơ chế tương tác với ACE2 của SARS-CoV-2 cũng giống như SARS-CoV<sup>12</sup>.

### Quá trình xâm nhiễm của SARS-CoV-2 thông qua ACE2

#### Tương tác phân tử giữa ACE2 và protein S của SARS-CoV-2

ACE2 tồn tại ở dạng trên bề mặt tế bào và dạng hòa tan trong máu. Trên bề mặt tế bào, cấu trúc ACE2 gồm 805 acid amin, chứa phần cấu trúc xuyên màng và phần ngoại bào dính vào màng tế bào chất (ectodomain). ACE2 dạng hòa tan chỉ có 740 acid amin được tạo thành do enzym ADAM17 cắt phần đỉnh màng của ACE2. Trên phân tử ACE2, cấu trúc nhận diện cho RBD protein S của SARS-CoV-2 nằm ở phần ngoại màng có 282 acid amin nên cả dạng ACE2 bề mặt tế bào và dạng hòa tan đều có thể nhận diện SARS-CoV-2. Tuy nhiên, lượng ACE2 hòa tan rất thấp, không thể phát hiện được trong huyết thanh của những người khỏe mạnh<sup>33</sup>. Lượng ACE2 hòa tan tăng lên ở huyết thanh người bệnh tim mạch và tiểu đường do nồng độ Ang-II tăng cao<sup>33</sup>. Ở bệnh nhân Covid-19, mức độ biểu hiện của ACE2 trên tế bào giảm trong khi nồng độ ACE2 hòa tan tăng<sup>34</sup>. Từ đó cho thấy vai trò tiềm năng của việc đo ACE2 trong Covid-19 để dự đoán kết quả bệnh. Ngoài ra, mức ACE2 có thể cung cấp mối liên hệ giữa bệnh Covid-19 nghiêm trọng và các yếu tố nguy cơ khác<sup>9</sup>.

ACE2 liên kết với RBD của protein S (SARS-CoV-2)<sup>12,13</sup>. Phân tích cấu trúc bằng kính hiển vi X-quang và kính hiển vi điện tử đông lạnh (cryo-EM) cho thấy một phân tử RBD liên kết với một phân tử ACE2<sup>13</sup>. RBD có thể biểu hiện ở hai trạng thái tương ứng với chức năng mở (up-conformation) và đóng (down-conformation) thông qua chuyển động giống như cái bản lề<sup>35</sup>. Ở trạng thái “đóng”, tương tác của nó với ACE2 bị cản trở bởi cấu hình không gian. Việc chuyển đổi vị trí từ cấu trúc “đóng” sang “mở” của RBD bộc lộ vị trí liên kết thụ thể, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho tương tác với ACE2. Hơn 16 gốc acid amin trong RBD ở trạng thái “mở” tương tác với 21 gốc acid amin của thụ thể ACE2 dựa trên các tương tác ái nước, bao gồm cầu nối muối (salt bridges) và liên kết hydro<sup>11</sup>.

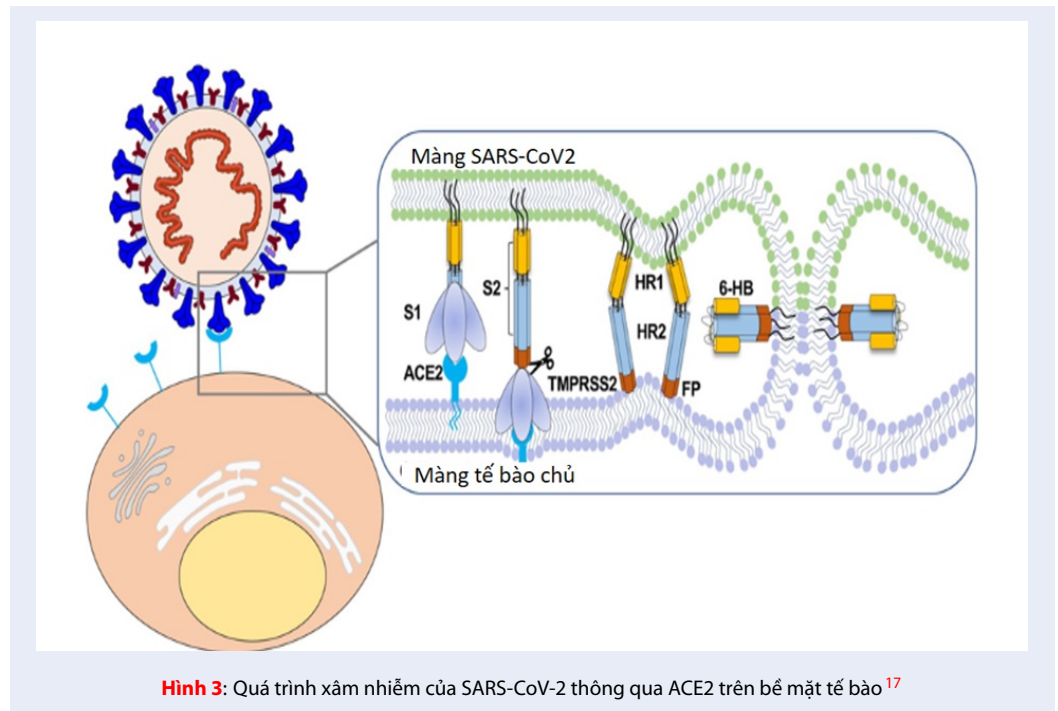


Sau khi liên kết với ACE2, SARS-CoV-2 đi vào tế bào bằng cách dung hợp trực tiếp lớp vỏ phospholipide của virus với màng tế bào chủ<sup>17</sup>, hoặc dung hợp với màng của nội bào sau khi vào tế bào chủ<sup>17,36</sup>. Có 3 loại protease tham gia vào quá trình dung nạp và xâm nhập vào tế bào chủ là protein convertase (furin), protease bề mặt tế bào (TMPRSS2), và protease túi nhập bào (cathepsin)<sup>37-39</sup>.

**Xâm nhiễm bằng cách thức dung hợp trực tiếp thông qua ACE2 trên bề mặt tế bào**

Ở trạng thái tự nhiên, protein S tồn tại dưới dạng không hoạt động, khi đó tiểu phần S1 liên kết với S2

nờ bốn amino acid (682-Arg-Arg-Ala-Arg-685)<sup>12</sup>. Liên kết này giúp protein S có khả năng bị phân cắt và khả năng lây nhiễm của SARS-CoV-2 cao hơn so với SARS-CoV<sup>40</sup>. Khi xâm nhiễm tế bào chủ, protein S gắn với thụ thể ACE2 trên bề mặt tế bào và được kích hoạt, phân cắt thành các tiểu đơn vị S1 và S2 bởi các protease của tế bào đích bao gồm furin và TMPRSS2. Furin cắt vị trí liên kết giữa S1 và S2 tạo thành tiểu đơn vị S1 ra khỏi S2. Sau đó, TMPRSS2 cắt bỏ hai acid amin tại vị trí S2' để lộ phần peptide dung hợp (FP) của SARS-CoV-2<sup>37,40</sup>. Tiếp theo, tiểu đơn vị S2 biến đổi cấu hình do phần HR1 và HR2 tương tác tạo thành cấu trúc hình “quả tạ” ổn định, gồm sáu chuỗi



**Hình 3:** Quá trình xâm nhiễm của SARS-CoV-2 thông qua ACE2 trên bề mặt tế bào<sup>17</sup>

xoắn song song đối nhau (6-HB, 6 helix bundle) dẫn đến sự dung hợp màng giữa virus và tế bào vật chủ<sup>40</sup> (Hình 3). Ngoài ra, ACE2 hiện diện ở tế bào thận, phổi, và đường tiêu hóa cùng với TMPRSS2 làm tăng khả năng lây nhiễm ở các tế bào này.

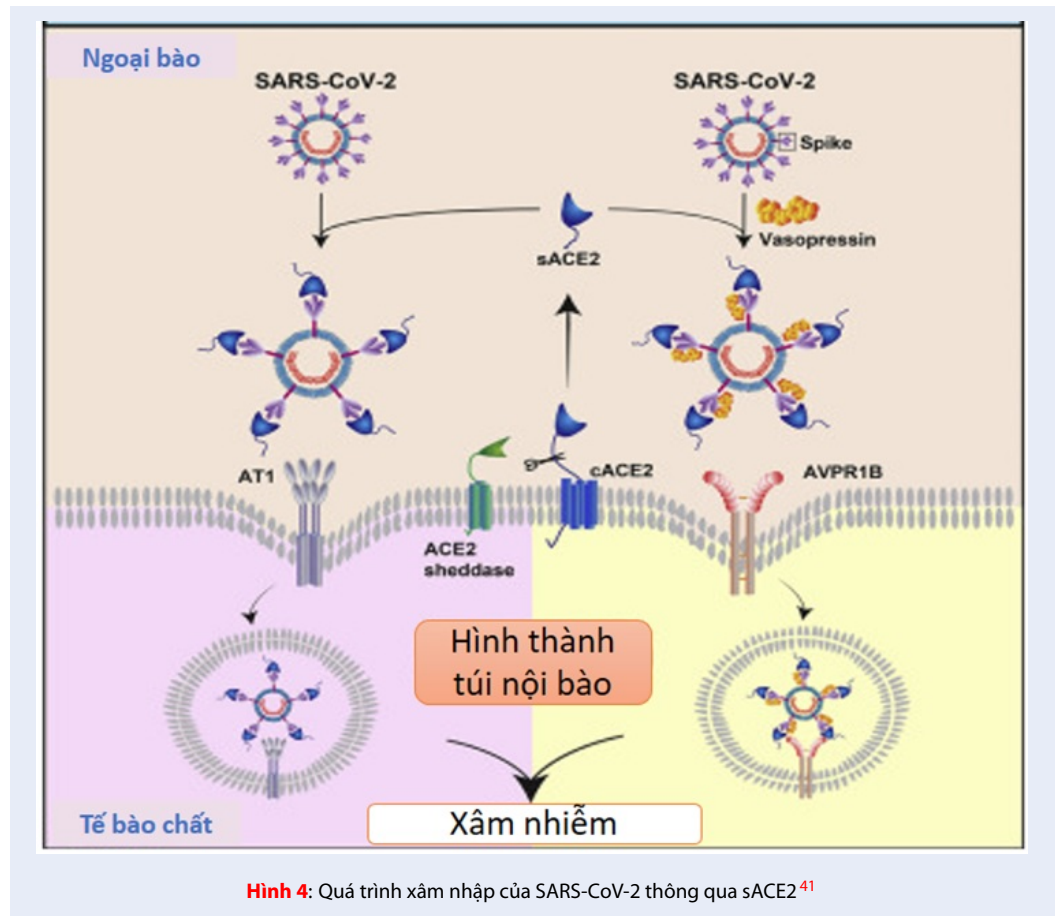
### **Xâm nhiễm bằng cách thức dung hợp túi nội bào thông qua ACE2 hoà tan (sACE2)**

Hầu hết các nghiên cứu bệnh học liên quan SARS-CoV-2 chỉ tập trung vào ACE2 bề mặt tế bào, tác động của ACE2 hoà tan trong việc xâm nhiễm chưa được biết đến rộng rãi. Như đã đề cập ở trên, protein S tương tác với ACE2 bề mặt làm giảm mức độ biểu hiện ACE2 bề mặt. Thêm vào đó, cách thức nhập bào này còn làm tăng hoạt tính ADAM17, một enzyme phân cắt ACE2 bề mặt phóng thích sACE2 vào máu càng làm giảm biểu hiện ACE2 bề mặt tế bào, dẫn tới sự giảm sút trầm trọng tác động bảo vệ của RAS ở mô. Sự phân cắt ACE2 trên bề mặt tế bào có thể điều chỉnh khả năng lây nhiễm SARS-CoV-2. Người ta sử dụng GW280264X để ức chế hoạt động của enzyme ADAM17 trước khi lây nhiễm SARS-CoV-2 vào các tế bào HK-2. Chất này ức chế được sự biểu hiện ACE2 mà không ảnh hưởng đến sự biểu hiện ACE2 trên bề mặt tế bào. Kết quả cũng cho thấy mức độ sACE2 càng giảm sẽ càng ức chế sự lây nhiễm SARS-CoV-2<sup>41</sup>. Nghiên cứu của Kornilov và cộng sự (2020) cũng chỉ ra rằng nhiễm Covid-19 ảnh hưởng đến cách

thức điều hòa giải phóng sACE2 và nồng độ sACE2 có thể tương quan đến tình trạng quá mẫn hệ thống<sup>42</sup>. Về mặt cấu trúc, sACE2 vẫn chứa vị trí liên kết với SARS-CoV-2 tạo thành các phức hợp ở khoang ngoại bào nhưng lại thiếu phần xuyên màng nên không thể xâm nhập vào tế bào theo cách thức như ACE2 trên bề mặt tế bào. Cơ chế xâm nhập tế bào chủ của SARS-CoV-2 thông qua sACE2 theo hai cách bao gồm tương tác giữa protein S với sACE2 hoặc sACE2-vasopressin. sACE2 liên kết với protein S đi vào tế bào thông qua thụ thể AT1, trong khi đó sACE2 liên kết với vasopressin đi vào tế bào nhờ thụ thể AVPR1B (arginine vasopressin receptor 1B)<sup>41</sup>. Các SARS-CoV-2 tiếp cận tế bào theo cơ chế này sau khi liên kết với thụ thể màng thì lớp phospholipid của tế bào chủ sẽ bọc virus lại tạo thành túi nội bào đưa vào trong tế bào với sự hỗ trợ của lưới protein clathrin<sup>43</sup>. Khi đã đi vào bên trong tế bào, sự dung hợp màng xảy ra giữa virus và túi nội bào nhờ cathepsin L ở pH thấp<sup>38</sup> (Hình 4).

### **Hướng phòng ngừa xâm nhiễm SARS-CoV-2 và điều trị Covid-19 dựa trên thụ thể ACE2 và các yếu tố hỗ trợ**

Covid-19 là một vấn đề sức khỏe toàn cầu nghiêm trọng và các nhà khoa học trên toàn thế giới đang tìm ra các chiến lược phòng ngừa và điều trị. Hiện tại, điều trị triệu chứng trong các trường hợp nhiễm trùng nhẹ và trong các trường hợp nguy cấp việc sử

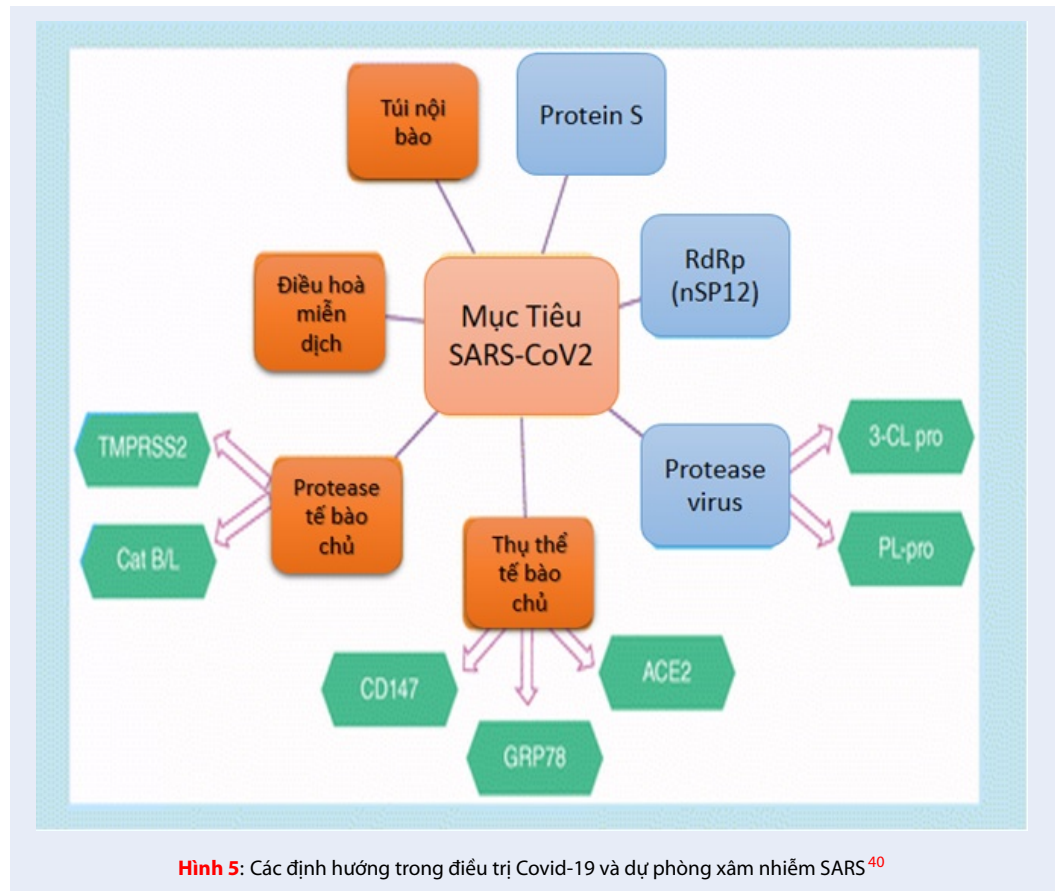


dụng oxy là liệu pháp hiệu quả. Ngoài ra, có một số báo cáo cho thấy việc sử dụng riêng lẻ và kết hợp các loại thuốc cũng có tác dụng trong điều trị. Các hướng dự phòng và điều trị nhắm đích chủ yếu dựa trên cấu trúc của SARS-CoV-2 và cơ chế xâm nhiễm vào tế bào chẳng hạn như hướng đến thụ thể ACE2, hay gián tiếp thông qua các protease hỗ trợ quá trình xâm nhiễm bởi ACE2, hoặc tác động trực tiếp vào protein S của SARS-CoV-2 nơi chứa phần RBD liên kết với ACE2 (Hình 5).

#### Thụ thể ACE2 của tế bào chủ

Liên kết của tiểu đơn vị S1 với ACE2 là điểm cốt lõi để xâm nhập vào tế bào chủ, do đó nhiều nghiên cứu đề xuất chiến lược điều trị Covid-19 với mục tiêu nhắm vào ACE2. Dùng kháng thể hoặc peptide để chèn thụ thể ACE2, hoặc dùng ACE2 hòa tan của người tái tổ hợp (rhACE2) để giảm sự xâm nhập của virus qua cơ chế cạnh tranh gắn kết, từ đó ngăn ngừa tổn thương<sup>44</sup>. Tuy nhiên, rhACE2 chỉ mới được chứng minh khả năng ngăn chặn nhiễm SARS-CoV-2 giai đoạn sớm, cần có thêm các bằng chứng lâm sàng để khẳng định về hiệu quả điều trị<sup>45</sup>. Việc sử

dụng các rhACE2 cũng nên cân nhắc ở ngưỡng sinh lý của ACE2 hòa tan trong huyết tương của cơ thể. Tại nồng độ ng/ml có thể thúc đẩy thêm quá trình xâm nhiễm và lây lan của SARS-CoV-2. Ngược lại, tác động ức chế sự xâm nhiễm của SARS-CoV-2 xảy ra tại ngưỡng rhACE2 cao hơn khoảng 10-200 $\mu$ g/ml<sup>41</sup>. Vấn đề này chưa có quan điểm thống nhất cũng tương tự như việc sử dụng thuốc chống tăng huyết áp thông qua tăng biểu hiện ACE2 bằng cách ngăn chặn sự co mạch qua trung gian AT1 (thuốc chèn thụ thể Angiotensin ARB) hoặc thuốc ức chế ACE (ACEi) để điều trị chuyển nặng do Covid-19<sup>15,33,46</sup>. Bởi thực tế ACE2 đóng vai trò kép trong bệnh Covid-19, một mặt việc tăng ACE2 làm tăng quá trình xâm nhiễm của SARS-CoV-2, mặt khác tăng ACE2 lại tăng tính bảo vệ trong RAS giúp làm giảm tổn thương phổi. Cuộc tranh luận càng được thúc đẩy bởi dữ liệu lâm sàng từ Zhang và cộng sự, khi tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân Covid-19 dùng ACEi/ARB thấp hơn ở những bệnh nhân Covid-19 không dùng những loại thuốc đó<sup>47</sup>.



### Ức chế các protease hỗ trợ cho quá trình xâm nhiễm

Sự xâm nhiễm của SARS-CoV-2 thông qua ACE2 trên bề mặt tế bào không thể thiếu sự hỗ trợ của protease TMPRSS2, furin, và protease giống trypsin giúp phân cắt protein S khởi đầu cho quá trình dung hợp màng của virus. Nhiều nghiên cứu hướng tới các chất ức chế protease đã được thực hiện. Một vài chất ức chế furin được biết đến đó là  $\alpha$ 1-antitrypsin Portland ( $\alpha$ -1-PDX), hexa-D-arginine(D6R), serpin proteinase inhibitor 8 (PI8). Các chất ức chế TMPRSS2 như camostat mesylate, remdesivir đã cho thấy ức chế sự lây nhiễm SARS-CoV-2 *in vitro*<sup>48</sup>. Tuy nhiên, chỉ nhắm tới mục tiêu TMPRSS2 không thể ức chế hoàn toàn sự lây nhiễm SARS-CoV-2 bởi quá trình xâm nhiễm của SARS-CoV-2 thông qua ACE2 hòa tan còn dựa vào hoạt động của cathepsin. Các chất ức chế cathepsin B và L như E-64D, K11777 (một chất ức chế protease vinyl sulfone cysteine), SID26681509 có tác dụng trong việc ngăn chặn sự lây nhiễm SARS-CoV-2 *in vitro*<sup>48</sup>.

### Bất hoạt protein S

Protein S đóng vai trò quan trọng trong việc xâm nhập của virus vào tế bào chủ. Bất hoạt protein S khiến cho SARS-CoV-2 không gắn vào ACE2 là mục tiêu của các liệu pháp phòng ngừa và điều trị. Hiện nay, hầu hết các kháng thể trung hòa, chất ức chế virus, và vaccine đều được phát triển dựa trên RBD của protein S<sup>49</sup>. Ngoài ra, ức chế sự hình thành lõi dung hợp 6HB bằng EK1C4, lipopeptide, với một gốc cholesterol cũng đã được chứng minh<sup>50</sup>.

### KẾT LUẬN

Covid-19 là một đại dịch và gây ra hàng triệu ca tử vong. Để giảm thiểu tình trạng chuyển nặng và tử vong, đòi hỏi sự sẵn có nhanh chóng và hiệu quả của vaccine, thuốc điều trị. Việc phát triển vaccine, thuốc điều trị hay thuốc kháng virus hiệu quả cần phải được thực hiện sớm nhất. Trong đó, xác định các mục tiêu sinh học ít bị ảnh hưởng bởi các đột biến với hoạt tính phổ rộng chống lại virus corona (điển hình là thụ thể ACE2), có thể dẫn đến sự hình thành thuốc phân tử trong tương lai, có tính an toàn, thích hợp sử dụng lâu dài.

## DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

3-CL pro 3-Chemotrypsin -like protease  
6-HB 6-Helix bundle  
ACE Angiotensin-converting enzyme-2  
ACE2 Angiotensin-converting enzyme  
ACEi Angiotensin-converting enzyme inhibitor  
ADAM17 A disintegrin and metalloprotease 17  
Ang-I Decapeptide angiotensin I  
Ang-II Angiotensin II  
ARB Angiotensin receptor blocker  
AT1 Angiotensin type 1 receptor  
AT2 Angiotensin type 2 receptor  
AVPR1B Arginine Vasopressin Receptor 1B  
BKB1R Bradykinin B1 receptor  
BKB2R Bradykinin B2 receptor  
CD147 Cluster of differentiation 147  
Covid-19 Coronavirus disease 2019  
CXCL5 C-X-C motif chemokine 5  
D6R Hexa-D-arginine  
DABK Des-Arg9 bradykinin  
DMV Double membrane vesicle  
E-64D Aloxistatin  
EK1C4 EK1-derived lipopeptide  
ER Endoplasmic reticulum  
FL Fusion loop  
GRP78 78-kDa Glucose-regulated protein  
GW280264X Inhibitor of of the metalloproteinase ADAM17  
HK-2 Proximal tubular cell line derived from a normal human adult male kidney  
HR1 Heptad repeat 1  
HR2 Heptad repeat 2  
ICAM-1 Intercellular adhesion molecule-1  
IL-6 Interleukin-6  
IL-8 Interleukin-8  
K11777 Pan-Cathepsin inhibitor  
KCC-X-C motif chemokine 1  
MAS MAS receptor (MAS1 oncogene)  
MERS-CoV Middle East respiratory syndrome coronavirus  
MIP2 Macrophage inflammatory protein-2  
mRNA Messenger Ribonucleic acid  
NF-kB Nuclear factor kappa B  
nSP Nonstructural protein  
NTD Domain N-terminal  
PI8 Serpin proteinase inhibitor 8  
PL-pro Papain-like protease  
pp1ab Polyprotein 1ab  
Protein E Envelope protein  
Protein M Membrane protein  
Protein N Nucleoprotein  
Protein S Spike protein

RAS Renin-angiotensin system  
RBD Receptor binding domain  
RdRp RNA dependent RNA polymerase  
rhACE2 Recombinant human angotensin-converting enzyme 2  
RNA Ribonucleic acid  
RTC RNA replicase-transcriptase complex  
S1 Sub unit 1  
S2 Sub unit 2  
sACE2 Soluble ACE2  
SARS Severe acute respiratory syndrome  
SARS-CoV Severe acute respiratory syndrome coronavirus  
SARS-CoV-2Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2  
SD1 Subdomain 1  
SD2 Subdomain 2  
SID26681509 Cathepsin L inhibitor  
SP Signal peptide  
TM Transmembrane protein  
TMPRSS2 Transmembrane serine protease 2  
TNF- $\alpha$  Tumor necrosis factor alpha  
VCAM-1Vascular cell adhesion molecule-1  
WHO World health organization  
 $\alpha$ -1-PDX  $\alpha$ 1-Antitrypsin Portland variant

## XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích.

## ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Các tác giả Đỗ Thị Kim Yến, Nguyễn Thanh Tấn, và Dương Ngọc Diễm viết, tổng hợp, và chỉnh sửa bản thảo. Các tác giả Nguyễn Thị Nguyệt Thu, và Trần Văn Hiếu tham gia chỉnh sửa bản thảo. Tất cả các tác giả đồng ý với bản thảo cuối cùng khi nộp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2020; 6: 14. 2020;PMID: 32194980. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. 2020;579(7798):270-3;PMID: 32015507. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
3. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. 2003;.
4. WHO. MERS situation update. 2021;Available from: <http://www.emro.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.
5. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022;Available from: <https://covid19.who.int/>.
6. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. 2020;581(7807):221-4;PMID: 32225175. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.



7. Carlos AJ, Ha DP, Yeh D-W, Van Krieken R, Tseng C-C, Zhang P, et al. The chaperone GRP78 is a host auxiliary factor for SARS-CoV-2 and GRP78 depleting antibody blocks viral entry and infection. 2021;296;PMID: 33965375. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100759>.
8. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian J-Q, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. 2020;5(1):1-10;.
9. Lundström A, Ziegler L, Havervall S, Rudberg A-S, von Meijenfeldt F, Lisman T, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 is transiently elevated in COVID-19 and correlates with specific inflammatory and endothelial markers. 2021;93(10):5908-16;PMID: 34138483. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.27144>.
10. Davidson AM, Wysocki J, Battie DJH. Interaction of SARS-CoV-2 and other coronavirus with ACE (angiotensin-converting enzyme)-2 as their main receptor: therapeutic implications. 2020;76(5):1339-49;PMID: 32851855. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15256>.
11. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. 2020;181(4):894-904. e9;PMID: 32275855. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
12. 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. 2020;63(3):457-60;PMID: 32009228. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>.
13. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. 2020;367(6483):1260-3;PMID: 32075877. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
14. Onweni CL, Zhang YS, Caulfield T, Hopkins CE, Fairweather DL, Freeman WDJCC. ACEI/ARB therapy in COVID-19: The double-edged sword of ACE2 and SARS-CoV-2 viral docking. 2020;24(1):1-3;PMID: 32736573. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03195-9>.
15. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. Mayo Clin Proc. 2020;95(6):1222-30;PMID: 32376099. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>.
16. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, & Campagnole-Santos MJ. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). Physiological reviews. 2017 ;PMID: 29351514. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>.
17. Zhang Q, Xiang R, Huo S, Zhou Y, Jiang S, Wang Q, Yu F. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1):1-19;PMID: 34117216. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00653-w>.
18. Iwai M, Horiuchi MJHR. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT 1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. 2009;32(7):533-6;PMID: 19461648. Available from: <https://doi.org/10.1038/hr.2009.74>.
19. Menezes MCS, Pestana DVS, Gameiro GR, da Silva LFF, Baron É, Rouby JJ, & Auler Jr JOC. SARS-CoV-2 pneumonia-receptor binding and lung immunopathology: a narrative review. Critical Care. 2021;25(1):1-13 ;PMID: 33557908. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03399-z>.
20. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., Prindle T., Fulton W. B., Wang S., ... & Jia H. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2018;314(1): L17-L31;PMID: 28935640. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00498.2016>.
21. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, et al. COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. Cytokine. 2020;133:155151 ;PMID: 32544563. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151>.
22. Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., ... & Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 436(7047), 112-116;PMID: 16001071. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature03712>.
23. Wu J, Deng W, Li S, Yang XJC, Sciences ML. Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV. 2020:1-14;PMID: 32780149. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03611-x>.
24. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. 2020;24(1):1-10;PMID: 32660650. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>.
25. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. Br J Haematol. 2020;189(3):428-437;PMID: 32297671. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16659>.
26. Wu Z, Hu B, Zhang C, Ren W, Yu A, Zhou XJCC. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. 2020;24:1-3;PMID: 32503680. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03015-0>.
27. Fehr AR, Perlman SJ. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. 2015:1-23;PMID: 25720466. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1).
28. Siu Y, Teoh K, Lo J, Chan C, Kien F, Escriu N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. 2008;82(22):11318-30;PMID: 18753196. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.101052-08>.
29. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. 2020;581(7807):215-20;PMID: 32225176. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
30. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. 2020;16(6):1232-8;PMID: 32186952. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1735227>.
31. Zheng M, Song LJC, immunology m. Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. 2020;17(5):536-8;PMID: 32132669. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0385-z>.
32. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science. 2020;369(6501):330-3;PMID: 32366695. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb9983>.
33. Kriszta G, Kriszta Z, Váncsa S, Hegyi PJ, Frim L, Eröss B, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Angiotensin-Converting Enzyme 2 Levels: A Comprehensive Analysis Based on Animal Studies. 2021;12(254);PMID: 33762942. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.619524>.
34. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF- $\alpha$ -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- $\alpha$  production and facilitates viral entry. 2008;105(22):7809-14;PMID: 18490652. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0711241105>.
35. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020;181(2):281-92.e6;PMID: 32155444. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
36. Krishnamurthy S, Lockey RF, Kolliputi NJAJoP-CP. Soluble ACE2 as a potential therapy for COVID-19. 2021;320(3):C279-C81;PMID: 33502950. Available from: <https://doi.org/10.1152/>

- ajpcell.00478.2020.
37. 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. 2020;181(2):271-80. e8;PMID: 32142651. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
  38. Zhao M-M, Yang W-L, Yang F-Y, Zhang L, Huang W-J, Hou W, et al. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. 2021;6(1):1-12;PMID: 33774649. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00558-8>.
  39. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah N, Decroly EJAr. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. 2020;176:104742;PMID: 32057769. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>.
  40. Joshi S, Joshi M, Degani MSJFmc. Tackling SARS-CoV-2: proposed targets and repurposed drugs. 2020;12(17):1579-601;PMID: 32564623. Available from: <https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0147>.
  41. Yeung ML, Teng JLL, Jia L, Zhang C, Huang C, Cai J-P, et al. Soluble ACE2-mediated cell entry of SARS-CoV-2 via interaction with proteins related to the renin-angiotensin system. 2021;184(8):2212-28. e12;PMID: 33713620. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.053>.
  42. Kornilov SA, Lucas I, Jade K, Dai CL, Lovejoy JC, Magis ATJc. Plasma levels of soluble ACE2 are associated with sex, Metabolic Syndrome, and its biomarkers in a large cohort, pointing to a possible mechanism for increased severity in COVID-19. 2020;24(1):1-3;PMID: 32698840. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03141-9>.
  43. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. 2008;18(2):290-301;PMID: 18227861. Available from: <https://doi.org/10.1038/cr.2008.15>.
  44. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky ASJlcm. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. 2020;46(4):586-90;PMID: 32125455. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
  45. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. Cell. 2020;181(4):905-13.e7;PMID: 32333836. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>.
  46. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug development research. 2020;81(5):537-40;PMID: 32129518. Available from: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>.
  47. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. 2020;126(12):1671-81; Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317242>.
  48. Huang Y, Yang C, Xu X-f, Xu W, Liu S-wJAPS. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. 2020;41(9):1141-9;PMID: 32747721. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>.
  49. WHO. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>. 2021;.
  50. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. 2020;17(6):613-20;PMID: 32203189. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>.

# The role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2) infection process

Do Thi Kim Yen<sup>1</sup>, Nguyen Thanh Tan<sup>2,3</sup>, Duong Ngoc Diem<sup>1</sup>, Nguyen Thi Nguyet Thu<sup>1</sup>, Tran Van Hieu<sup>2,3,\*</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## ABSTRACT

SARS-CoV-2 can cause severe acute respiratory illness and multi-organ injury. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is an important enzyme of the renin-angiotensin system (RAS), which is the main receptor for entry of SARS-CoV-2 into host cells. Both cell surface ACE2 and soluble ACE2 (sACE2) can interact with the receptor binding domain (RBD) in SARS-CoV-2 S protein. After binding to cell surface ACE2, SARS-CoV-2 enters host cells by direct fusion of the viral with host cell membranes with the support of host's TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) and furin. In contrast, sACE2-bound SARS-CoV-2 enters host cells through AT1 (Angiotensin type 1 receptor) and AVPR1B (arginine vasopressin receptor 1B). The entry process strongly down regulates membrane-bound ACE2, promoting an activation of the canonical pathway of RAS (ACE-Ang II-AT1 receptor axis). Consequently, this promotes an intense activity of NF-κB (nuclear factor kappa B), which in turn increases the transcription of IL-6, and triggers the cytokine storm. Moreover, the decreasing of ACE2 function in lung lead to the activation of DABK/BKB1R axis signaling, contributing to the pathogenesis of acute lung inflammation. This review summarizes information about the role of ACE2 in SARS-CoV-2 infection and Covid-19, also the research directions for prevention and treatment of Covid-19 which based on ACE2.

**Key words:** SARS-CoV-2, Covid-19, angiotensin-converting enzyme 2, ACE2, sACE2, TMPRSS, AVPR1B

<sup>1</sup>Pasteur Institute in Ho Chi Minh City

<sup>2</sup>University of Science, Ho Chi Minh City

<sup>3</sup>Vietnam National University Ho Chi Minh City

## Correspondence

**Tran Van Hieu**, University of Science, Ho Chi Minh City

Vietnam National University Ho Chi Minh City

Email: tvhieu@hcmus.edu.vn

## History

- Received: 23-2-2022
- Accepted: 05-01-2023
- Published: 15-01-2-2023

DOI : 10.32508/stdjns.v6i4.1169



## Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



**Cite this article :** Yen D T K, Tan N T, Diem D N, Thu N T N, Hieu T V. **The role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2) infection process.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 2022, 6(4):2446-2456.