



Fusão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em células humanas: papel da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2)

Igor Gomes de Araújo¹

Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes²

RESUMO

Existem vários tipos de coronavírus, contudo sabe-se que três tipos são responsáveis pela infecção respiratória grave em seres humanos: SARS-CoV (SARS), Mers-CoV (MERS) e o novo SARS-CoV-2. A transmissão ocorre pela contaminação de fluidos salivares, partículas retidas sobre o ar pelo espirro ou tosse, contato próximo com pessoas e superfícies contaminadas. E os primeiros sintomas ocorrem entre 2 à 14 dias, chamado de período de incubação viral. Por se tratar de uma nova patologia, os sintomas graves e anormalidades desafiam a ciência. Há várias possibilidades farmacológicas em fases de testes. Há relevância em desvendar estudos sobre a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e a Protease Transmembranar, a serina 2 (TMPRSS2) no SARS-CoV-2, alvos enzimáticos com perspectivas farmacológicas para o tratamento da COVID-19. Partindo de tal premissa, tem-se que produtos farmacêuticos com alvo na inibição da ECA2 e TMPRSS2 apresentam expectativas promissoras no tratamento do SARS-CoV-2. Afinal, a inibição da ECA2, enzima localizada nos principais órgãos onde a doença se prolifera, possui potencial em diminuir liberação de citocinas pró-inflamatórias. Enquanto a inibição da TMPRSS2 impediria a entrada do vírus nas células humanas a nível do trato respiratório superior.

ABSTRACT

There are several types of coronavirus, however it is known that three types are responsible for severe respiratory infection in humans: SARS-CoV (SARS), Mers-CoV (MERS) and the new SARS-CoV-2. Transmission occurs through contamination of salivary fluids, particles retained in the air by sneezing or coughing, close contact with contaminated people and surfaces. And the first symptoms occur between 2 to 14 days, called the viral incubation period. Because it is a new pathology, severe symptoms and abnormalities defy science. There are several pharmacological possibilities in testing phases. It is relevant to unveil studies on

¹ Graduando em farmácia. Universidade de Fortaleza, Avenida Washington Soares, 1321, Edson Queiroz, 60811-905, Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: gomes.igor1996@gmail.com

² Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Universidade de Fortaleza, Avenida Washington Soares, 1321, Edson Queiroz, 60811-905, Fortaleza, Ceará, Brasil.

□ □ □ □ □

Como citar este artigo / How to cite this article

de Araujo IG, de Moraes ACLN. Fusão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em células humanas: papel da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2). InterAm J Med Health 2020;3:e202003029.



Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ECA2) and Transmembrane Protease, serine 2 (TMPRSS2) in SARS-CoV-2, enzymatic targets with pharmacological perspectives for the treatment of COVID-19. Based on this premise, pharmaceutical products targeting the inhibition of ECA2 and TMPRSS2 have promising expectations in the treatment of SARS-CoV-2. After all, the inhibition of ACE2, an enzyme located in the main organs where the disease proliferates, has the potential to decrease the release of pro-inflammatory cytokines. While inhibition of TMPRSS2 would prevent the virus from entering human cells at the level of the upper respiratory tract.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; novo coronavírus; ECA2; TMPRSS2.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; new coronavirus; ECA2; TMPRSS2.

O coronavírus foi isolado pela primeira vez em 1937 e em 31 de dezembro de 2019 foi notificado o primeiro caso do SARS-CoV-2, na província de Wuhan, na China. Conhecido como o novo coronavírus, causador da doença COVID-19 [1]. A Organização Mundial de Saúde (OMS), declarou pandemia no dia 11 de março de 2020, estabelecendo Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), considerado alerta máximo [2].

Existem vários tipos de coronavírus, contudo sabe-se que três tipos são responsáveis pela infecção respiratória grave em seres humanos: SARS-CoV (SARS), Mers-CoV (MERS) e o novo SARS-CoV-2 [3]. Trata-se de um vírus de RNA de fita simples, apresentando simetria de 88% a 89% com tipos de SARS oriundos de morcegos, o morcego-SL-CoVZC45 (número de acesso ao GenBank MG772933.1) e morcego-SL-CoVZXC21 (Acesso GenBank no. MG772934.1) [4]. Com isso, os estudos de Chen et al., (2020), sobre um sequenciamento genético viral concluíram que ocorreu um "spillover", ou seja, uma adaptação e migração de uma espécie para outra [5].

A transmissão ocorre pela contaminação de fluidos salivares, partículas retidas sobre o ar pelo espirro ou tosse, contato próximo com pessoas e superfícies contaminadas. E os primeiros sintomas ocorrem entre 2 à 14 dias, chamado de período de incubação viral [1].

No Brasil, a atualização do dia 04 de maio de 2020, registrou no total 107.780 casos confirmados, 45.815 curados, 54.644 em acompanhamento, 7.321 óbitos e 1.427 óbitos em investigação. Os maiores casos ocorrem em São Paulo com 32.187 casos confirmados, 2.654 mortes, em seguida, Rio de Janeiro com 11.721 casos confirmados e 1.065 mortes [6].

Por se tratar de uma nova patologia, os sintomas graves e anormalidades desafiam a ciência. Estando intensamente demonstrado a manifestação

clínica envolvendo o trato respiratório inferior, e especulando a implicação em outros órgãos. Ressalta-se a maior vulnerabilidade em pessoas portadoras de doenças crônico-degenerativas, contudo não omitindo a possibilidade de acometimento em pessoas consideradas saudáveis, pela alta capacidade de infecção da COVID-19 [7].

O diagnóstico é realizado através da detecção do RNA do vírus por técnica em biologia molecular (RT-PCR), anticorpos IgM e IgG, através de colunas cromatográficas (testes rápidos qualitativos e quantitativos) e sorológicos [7].

O primeiro sequenciamento genético do SARS-CoV-2, no Brasil, analisou nove mutações em comparação com a cepa original de Wuhan na China, e isto incita um desafio ainda maior para pesquisadores desenvolverem tratamentos eficazes [8].

Há várias possibilidades farmacológicas em fases de testes: Pirfenidona, ASC-09/ritonavir, Darunavir/Cobicistat, Cloroquina/Hidroxicloroquina, Remdesivir, Ritonavir/Lopinavir ou Ritonavir/Lopinavir e Interferon beta, Sarilumab, Oseltamivir e Arbidol (umifenovir). Do qual Cloroquina/Hidroxicloroquina bloquearam a entrada do SARS-CoV-2 na célula e Remdesivir desmonstraram atividades promissoras em testes in-vitro [1,9,10].

O medicamento Nitazoxanide também em estudo já apresentou atividade inibidora especificamente da expressão protéica N viral, in vitro contra o MERS-CoV e outros coronavírus. Inibindo também citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 em camundongos [11].

Há relevância em desvendar estudos sobre a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e a Protease Transmembranar, a serina 2 (TMPRSS2) no SARS-CoV-2, alvos enzimáticos com perspectivas farmacológicas para o tratamento da COVID-19.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) apresenta importantes funções fisiológicas, como a regulação da pressão arterial, balanço hídrico e de sódio. Ocorrendo alguma falha nestas funções a renina cliva o angiotensinogênio (AGT) originado no fígado, produzindo angiotensina I (ANG I). A enzima conversora da angiotensina (ECA) converte angiotensina I em angiotensina II, potente vasoconstritora. Por sua vez, estimula a síntese da aldosterona pela supra renal que regula o balanço hidroeletrolítico, retendo sódio e elevando a pressão arterial [12].

A angiotensina II, possui papel importante neste sistema, ao atuar em seus receptores a AT1 e AT2. Este peptídeo é capaz de aumentar a produção de citocinas inflamatórias, interleucinas 1 e 6 (IL) e fator de necrose tumoral (TNF), que acomete a função cardíaca. Portanto, sabe-se que este peptídeo possui função considerável na insuficiência cardíaca potencializando consequências a nível miocárdico. Ademais acarreta produção de radicais livres potencializando reações inflamatórias nos vasos [13].

Bregagnollo et al. [14] afirmaram haver evidências de que tecidos como o cérebro, hipófise, vasos sanguíneos, coração, rins e glândulas adrenais apresentam todos os componentes do SRAA, possuindo propriedade em originar ANG II local. Havendo variações a depender da quantidade de renina liberada [13].

Outro tecido alvo é o endotélio dos vasos dos pulmões onde há preeminência da ECA [15].

Pesquisadores da Universidade São Paulo (USP), do departamento de ciências farmacêuticas, publicaram uma hipótese que o gene ACE-2 possibilita a infecção pelo coronavírus em células pulmonares e que este mesmo gene está correlacionado com os sintomas mais graves da doença por portadores de doenças crônicas. Já se sabia que o SARS causador da epidemia em 2003 tinha preferência por essa proteína. Este mesmo gene chamado de ACE-2 orienta a produção da ECA2. O SARS-CoV-2 ao se ligar neste possível receptor utiliza de uma importante protease como a TMPRSS2 que realiza uma clivagem no C-terminal da ACE2, manifestada primordialmente no tecido pulmonar [16].

Esta Protease Transmembranar, a serina 2 (TMPRSS2), predominante no epitélio de células pulmonares a nível de trato respiratório superior, possui função em clivar glicoproteínas importantes da estrutura do novo coronavírus, particularmente a proteína spike ou s, possibilitando a ligação e proporcionando a entrada do

vírus na célula humana. Os estudos não estão muito claros em humanos, ao mesmo tempo sabe-se que inibidores da TMPRSS2 são potenciais alvos farmacológicos contra o vírus H1N1 [17,18].

Partindo de tal premissa, tem-se que produtos farmacêuticos com alvo na inibição da ECA2 e TMPRSS2 apresentam expectativas promissoras no tratamento do SARS-CoV-2. Afinal, a inibição da ECA2, enzima localizada nos principais órgãos onde a doença se prolifera, possui potencial em diminuir liberação de citocinas pró-inflamatórias. Enquanto a inibição da TMPRSS2 impediria a entrada do vírus nas células humanas a nível do trato respiratório superior.

REFERÊNCIAS

1. Wang Chen, Horby Peter W, Hayden Frederick G, Gao George F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020;395(10223):470-473. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9
2. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause - China: disease outbreak news. Geneva: World Health Organization. 2020 (accessed 2020 Apr 30). Available at: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
3. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92:401-402. (accessed 2020 May 02). doi:10.1002/jmv.25678
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707-708. doi:10.1001/jama.2020.0757
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
6. Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE [Internet]. Johns Hopkins University; 2020 (accessed 2020

- May 08] Available at: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
7. Croda JHR, Garcia LP. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2020;29(1):e2020002. doi: 10.5123/S1679-49742020000100021.
 8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 fev 4;Seção Extra:1.* (acessado 2020 Mai 02). Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/06/2020-04-06---BE7---Boletim-Especial-do-COE---Atualizacao-da-Avaliacao-de-Risco.pdf>
 9. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). How to Protect Yourself and Others. 2019 (accessed 2020 May 01). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html/>
 10. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet* 2020; 395(10228): 931-4. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5
 11. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; 27(2): 1-4. doi.org/10.1093/jtm/taaa021
 12. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020[J]. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-122. (accessed 2020 May 03). Available at: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
 13. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim COE COVID-19 Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública. Doença pelo Coronavírus 2019. nº 12, de 19 de abril de 2020. *Especial Vigilância Epidemiológica Laboratorial*. 2020; Semana Epidemiológica: 17 (19-25/04). (acessado 2020 Mai 02). Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>
 14. Ganem F, Mendes FM, Oliveira SB, Porto VBG, Araujo W, Nakaya H et al. The impact of early social distancing at COVID-19 Outbreak in the largest Metropolitan Area of Brazil. *medRxiv*. 2020; doi.org/10.1101/2020.04.06.20055103
 15. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, Sloan UM, Michalsen JR, Stern AM et al. Nonpharmaceutical Interventions Implemented by US Cities During the 1918-1919 Influenza Pandemic. *JAMA*. 2007;298(6):644-654. (accessed 2020 May 02). Available at: doi:10.1001/jama.298.6.644
- Telephone: (34) 3230-9432