

1º Seminario Virtual de Investigación Básica y Clínica en Hipertensión Arterial y Daño de Órgano Blanco- SAHA- 22 junio 2020



Eca2 y Covid: ¿Una espada de doble filo?

Coordinador: Dr. Alejandro Aiello

Panelistas: Dr. Leonardo Sivak

Dr.Fernando Fillipini

Preguntas del auditorio:

1. ¿Los pacientes asmáticos podrían tener mayor nivel de ECA II?

Dra. Mariela Gironacci:

Hay un estudio donde miden ECA2 nasal en pacientes asmáticos, donde observan que los niveles de la misma aumenta con la edad. Es un estudio hecho con pacientes de 4 a 60 años (JAMA. 2020;323(23):2427-2429), mientras que otro estudio demuestra que la ECA2 en los asmáticos (leves, moderados y graves) no cambia respecto de los sanos (J Autoimmun. 2020 Apr 13 : 102463). En ambos reportes se determina el RNAm de la ECA2 y no el contenido proteico. Si bien el RNAm se traduce en la proteína, que el mismo esté aumentado no implica necesariamente que se correlacione de la misma manera con los niveles proteicos de la ECA2. Por ende, basándonos en el segundo estudio que mencioné podríamos decir que los asmáticos no presentan mayor nivel de ECA2.

2. ¿Se modifican los niveles de ECAII en ratas SHR tratadas con IECA?

Dra. Mariela Gironacci:

No hay evidencias en SHR. Las evidencias que existen con IECA y aumento de la ECA2 son en ratas con insuficiencia cardíaca y ratas Lewis. En SHR se ha demostrado que el tratamiento con calcitriol aumenta los niveles de la ECA2.

3. ¿Hay algún estudio que haya demostrado el beneficio neuroprotector de los ARA II?

Dra. Mariela Gironacci:

Hay varios estudios que demuestran que los ARAII o los IECAs mejoran la función cognitiva de los pacientes hipertensos. Puedo recomendar un review (Clin Sci (Lond). 2018 May 25;132(10):1021-1038) que está focalizado en el SRA y los desórdenes cerebrales donde se mencionan los estudios realizados en pacientes. También allí podrán encontrar información que demuestra que los ARAII presentan un efecto neuroprotector.

4. ¿El cociente AngII/Ang 1-7 podría ser un marcador del balance o desbalance del SRAA?

Dra. Mariela Gironacci:

Sí, pero también habría que medir los niveles RAT1, RAT2 y RMas y determinar en lo posible la funcionalidad de dichos receptores, porque pueden por ejemplo estar aumentados sus niveles pero la afinidad del ligando por el receptor estar disminuida, lo cual se va a traducir en una menor respuesta biológica.

Medir las enzimas del SRA no sería un marcador de desbalance ya que el contenido de cada una de ellas en cada tipo celular varía. Por ejemplo, hay tipos celulares donde la generación de Ang-(1-7) depende de la ECA2, en otros de la proilendopeptidasa, en otros de neprilisina. La Ang II a nivel cardíaco se genera por la quimasa fundamentalmente.

5. ¿Hay alguna relación en la expresión de la ECA2 con respecto a la altura? ¿O la presión de O₂? Porque en Bolivia y Perú se observa menor mortalidad por Covid19 en la altura.

Dra. Mariela Gironacci:

No hay evidencias al respecto. De cualquier manera no solo la ECA2 participa en la entrada del virus a la célula huésped, también es fundamental el rol de la serín proteasa TMPRSS2.

6. ¿La dimerización de receptores ocurre fisiológicamente o es un fenómeno patológico?

Dra. Mariela Gironacci:

Ocurre en ambas situaciones, depende de la situación en sí y de la interacción que tiene lugar. Por ejemplo, en mujeres con preeclampsia hay dimerización del RAT1 con el receptor B2 de bradiquinina, y esta dimerización aumenta la sensibilidad a Ang II.

7. ¿Hay algún estudio que analice la posibilidad de usar ECA2 recombinante como estrategia terapéutica en pacientes hipertensos o con daño CV?

Dra. Mariela Gironacci:

Hay un reporte donde se utilizó ECA2 recombinante en pacientes con insuficiencia cardíaca, obteniéndose resultados positivos ((J Am Coll Cardiol 2017;69:805–19). En dicho estudio los niveles de Ang II elevados se normalizaron, mientras que los de Ang-(1-7) y Ang-(1-9) aumentaron. En este momento hay un trial donde se está probando la ECA2 recombinante en pacientes con COVID-19 (NCT04287686).

8. ¿Existe alguna relación entre la severidad de la hipertensión y el desbalance AngII/Ang 1-7?

Dra. Mariela Gironacci:

Sí. Cuando dicho desbalance favorece un aumento en la Ang II y disminución de Ang-(1-7) se produce hipertensión y daño de órgano blanco si este desbalance persiste.

9. ¿Cuánto hay de cierto en que el polimorfismo genético de la ACE 1 podría estar relacionado con menor expresión de ACE2?

Dra. Mariela Gironacci:

Se ha demostrado que el alelo D de la ECA se correlaciona con niveles bajos de la ECA2. Se encontró una correlación negativa entre el alelo D de la ECA y la prevalencia de COVID-19. De hecho, la población china, japonesa, taiwanesa y coreana presentan niveles bajos del alelo D respecto de la europea lo cual indicaría una mayor prevalencia a desarrollar la enfermedad. Sin embargo, la prevalencia y mortalidad por COVID-19 en dichos países asiáticos fue baja comparada con Europa. Por ende, podríamos dudar respecto a que el polimorfismo de la ECA aumenta la susceptibilidad a contraer COVID-19.

10. ¿Tener más ECA2 aumenta la chance de tener mayor carga viral y ser portadores sanos?

Dra. Mariela Gironacci:

No hay evidencias al respecto. La entrada del virus no solo depende de la ECA2, sino también de proteasas que son fundamentales para clivar la proteína S y permitir así la fusión del virus con la membrana de la célula huésped, liberando de esta manera el RNA viral en la célula huésped. Por ende, ECA2 y TMPRSS2 o incluso otras proteasas son necesarias para ser infectado por el virus. Los niveles de estos podrían correlacionarse con la carga viral, pero hasta el momento no hay evidencias. Hay un reporte que muestra que los enfermos de COVID-19 presentan mayores niveles circulantes de Ang II, lo cual se correlacionó con mayor carga viral y mayor severidad de la enfermedad. Si hay mayor cantidad de Ang II, implica que la ECA2 fue “secuestrada” por el virus para infectar al huésped. Pero es una hipótesis, porque este estudio no evaluó los niveles de la ECA2.