مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی، شماره دو، اردیبهشت ۱۴۰۱
تاریخ دریافت:۱۳۹۹/۱۲/۰۶
تاریخ پذیرش:۱۴۰۰/۰۴/۰۷

آنزیم‌های مبدل آنژیوتانسین، اجزای کلیدی در بیماری‌زایی عفونت کووید-۱۹ و نقش آن‌ها در تعامل SARS-CoV-2 با سلول‌های میزبان انسانی

سیدمهدی حسینی[۱]، محمدحسن شیخها[۲]، محمد صامت[۳]، الهام‌السادات حسینی[۴]، فاطمه منتظری[*۵]

مقاله مروری

مقدمه: در طی ۲۰ سال گذشته، هفت کرونا ویروس بیماری‌های تنفسی کم و بیش شدیدی را در انسان پدید آورده‌اند. از جمله مهم‌ترین آن‌ها، ویروس سارس و کرونا ویروس مشابهی که از سال ۲۰۱۹ پاندمی موسوم به کووید-۱۹ را ایجاد کرده است، متعلق به رده b از بتاکرونا ویروس‌ها به نام *Sarbecovirus* هستند. این ویروس به‌واسطه نوعی ساختار گل‌میخی به گیرنده ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) در سطح سلول‌های میزبان متصل می‌شوند. این گیرنده با فعالیت آنزیمی پروتئازی، یکی از پروتئین‌های شبه-ACE است که نقش مهمی در تنظیم سامانه رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون ایفا می‌کنند. اغلب اختلال در عملکرد پروتئازی ACE2 پس از عفونت ویروسی منجر به اختلال در عملکرد مسیر (سامانه رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون) RAAS شده و در نتیجه با تأثیری که بر فشار خون اعمال می‌کند، باعث برهم خوردن تعادل مایعات و الکترولیت‌ها در بدن می‌شود، فرآیندی که پیامد آن افزایش التهاب و نفوذپذیری عروق در مجاری هوایی است. علاوه‌براین، انتشار گسترده سایتوکین‌ها توسط سیستم ایمنی بدن در پاسخ به عفونت ویروسی و/یا عفونت‌های ثانویه می‌تواند منجر به طوفان سایتوکینی و علائم سپسیس شود. در این موارد، التهاب کنترل نشده آسیب‌های چند اندامی را ایجاد می‌کند که منجر به نارسایی اندام‌ها، به ویژه سامانه قلبی-عروقی، کبدی و کلیوی می‌شود.

نتیجه‌گیری: علی‌رغم یافته‌های مربوط به سازوکار این بیماری، هنوز داروی مشخصی برای درمان اختصاصی بیماری کووید-۱۹ وجود ندارد. از این رو، دستیابی به استراتژی‌های درمانی مناسب جهت مقابله با این عفونت، نیازمند درک جامعی از چگونگی عملکرد ویروس در حمله به میزبان در طی دوره عفونت و استفاده از این دانش برای تولید داروهای جدید و استفاده مجدد از داروهای موجود است.

واژه‌های کلیدی: آنزیم مبدل آنژیوتانسین، کرونا ویروس، بیماری کووید-۱۹، سندرم تنفسی حاد شدید

ارجاع: حسینی سیدمهدی، شیخها محمدحسن، صامت محمد، حسینی الهام‌السادات، منتظری فاطمه. **آنزیم‌های مبدل آنژیوتانسین، اجزای کلیدی در بیماری‌زایی عفونت کووید-۱۹ و نقش آن‌ها در تعامل** SARS-CoV-2 **با سلول‌های میزبان انسانی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۲): ۳۴-۴۵۱۲.

۱- مرکز تحقیقات زیست‌فناوری، پردیس بین‌الملل، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۲- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۳- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۴- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۵- مرکز تحقیقات سقط، پژوهشکده علوم تولید مثل، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۴۵۴۰۶۳۶، پست الکترونیکی: Marjan.montazeri@gmail.com ، صندوق پستی : ۸۹۱۶۸۷۷۳۹۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

مقدمه

ویروس‌های کرونا، RNA ویروس‌های رشته مثبت هستند که در اندام‌های تنفسی، گوارشی، کبدی و عصبی حیوانات و انسان بیماری‌زایی دارند (۱،۲). پیش از پیدایش ویروس جدید، SARS-CoV-2، تنها شش کروناویروس انسانی شناسایی شده بود. در این میان، ویروس‌های HCOV-229E، HCOV-NL63، HCOV-OC43 و HCOV-HKU1 عمدتا منجر به عفونت‌های تنفسی می‌شوند که می‌تواند در نوزادان، بیماران تحت درمان با داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی و افراد مسن بیماری شدید ایجاد کند. از لحاظ تاریخی، کروناویروس‌ها انواعی از ویروس‌های سرماخوردگی هستند با توانایی مشترک در ایجاد عفونت خفیف در بخش بالایی مجرای تنفسی انسان، از جمله hCoV-OC43، HKU و 229E (۳). با این حال، طی دو دهه گذشته کروناویروس‌هایی با قدرت بیماری‌زایی بسیار بالا در انسان، ظاهر شدند که عامل عفونت در بخش پایینی مجرای تنفسی و ایجاد پنومونی در بیماران بودند. از این جمله می‌توان SARS-CoV در سال ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ با ۸۰۰۰ مورد ابتلا در سراسر جهان و میزان مرگ و میر ۱۰٪، هم‌چنین MERS-CoV در سال ۲۰۱۲ با ۲۵۰۰ مورد ابتلای تایید شده و میزان مرگ و میر ۳۶٪، را نام برد (۴). عفونت با این کروناویروس‌های بسیار بیماری‌زا می‌تواند منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد یا ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) شود که ممکن است منجر به کاهش طولانی مدت عملکرد ریه، آریتمی و مرگ شود. سندرم تنفسی حاد شدید کروناویروس ۲ (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) که به آن SARS-CoV-2 گفته می‌شود در دسامبر سال ۲۰۱۹ در مردم چین پدیدار شد و از این رو به اختصار کووید-۱۹ نامیده می‌شود. این بیماری که در حال حاضر به صورت همه‌گیری در سراسر جهان گسترش یافته است تاکنون باعث مرگ صدها هزار نفر شده است (۵). ویروس SARS-CoV-2 یک بتاکروناویروس با ژنوم RNA تک‌رشته‌ای مثبت از خانواده کروناویریده (*Coronaviridae*) است. در مقایسه با MERS یا SARS، بنظر می‌رسد SARS-CoV-2 با کارآیی بسیار بیشتری گسترش می‌یابد که مهار آن را دشوار کرده و پتانسیل همه‌گیری آن را افزایش می‌دهد (۶،۷). ویروس‌های SARS (SARS-CoV) و MERS (MERS-CoV) به ترتیب در زیر گروه B و C کرونا ویروس‌ها قرار دارند و هر دو می‌توانند منجر به بیماری‌های تنفسی کشنده شوند (۸). ویروس‌های SARS-CoV، MERS-CoV و SARS-CoV-2 (به ترتیب شیوع) ویروس‌های مشترک بین انسان و دام هستند که بیماری‌های ناشی از آن‌ها، سارس، مرس و کووید-۱۹، بسیار شدید هستند. برخلاف MERS-CoV که گیرنده آن در سلول‌های میزبان دی‌پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP-IV) یا CD26 است، گیرنده مشترکی که SARS-CoV و SARS-CoV-2 از طریق آن وارد سلول‌های میزبان انسانی می‌شوند، آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی (angiotensin converting enzyme 2) یا ACE2 است (۹). بنابراین، میزان و الگوی بیان ACE2 انسانی در بافت‌های مختلف ممکن است برای حساسیت، علائم و نتایج عفونت کووید-۱۹ نیز بسیار مهم باشد.

۲- ویژگی‌های زیستی SARS-CoV-2

۲-۱- ژنوم و پروتئوم

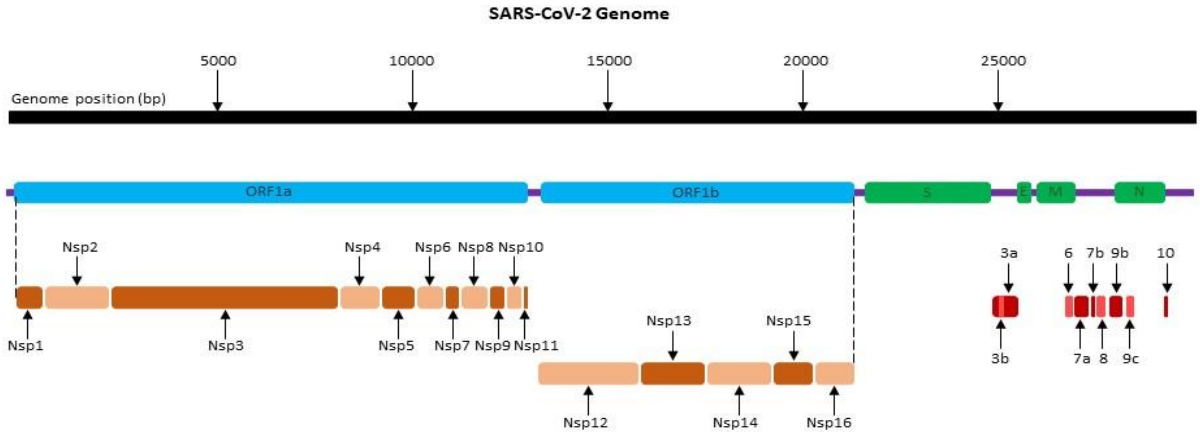
تجزیه و تحلیل توالی جدایه‌های (isolates) ویروس SARS-CoV-2 نشان می‌دهد که ژنوم ۳۰ کیلوجفت‌بازی (Kbp) آن در ۱۴ قاب خواندن باز (Orfs) رونویسی می‌شود. در شکل ۱ ساختار ژنوم و پروتئوم SARS-CoV-2 ترسیم شده است. قاب‌های خواندن باز Orf1a/Orf1b کدکننده پلی-پروتئین‌ها هستند که ویژگی پروتئولیتیک خودبخودی در آن‌ها منجر به پردازش و تولید ۱۶ پروتئین غیرساختاری (Nsp1-16) می‌شود. این پروتئین‌ها کمپلکس رپلیکاز/ترانسکریپتاز (replicase/transcriptase complex) RTC را تشکیل می‌دهند که چندین آنزیم مختلف را شامل می‌شوند، از جمله پروتئاز شبه پاپائین (Nsp3)، پروتئاز اصلی (Nsp5)، کمپلکس پریماز Nsp7-Nsp8، RNA-پلیمراز وابسته به RNA اولیه (Nsp12)، هلیکاز/تری‌فسفاتاز (Nsp13)، یک اگزوریبونوکلئاز (Nsp14) و یک اندونوکلئاز (Nsp15)، هم‌چنین N7-متیل

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

ترانسفراز و 2'O-متیل ترانسفراز (Nsp10/Nsp16) (۱۲-۱۰). در انتهای 3' ژنوم ویروسی، ۱۳ قاب خواندن باز در ۹ ناحیه RNA زیرژنومی پیش‌بینی شده، منجر به تولید ۴ پروتئین ساختاری می‌شود، شامل پروتئین گل‌میخی (S)، غلاف ویروسی (E)، غشای ویروسی (M)، و نوکلئوکپسید (N) (۱۲)، هم‌چنین ۹ فاکتور جانبی فرضی (۱۰،۱۱).

در مطالعه گوردون و همکاران (۱۳)، برهمکنش بین پروتئین‌های SARS-CoV-2 و پروتئین‌های انسانی با طیف وسیعی از عملکردها شناسایی گردید، از جمله تکثیر DNA (Nsp1)، تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک و بیان ژن (Nsp5، Nsp8، Nsp13، E)، حمل و نقل وزیکولی (Nsp6، Nsp7، Nsp10، Nsp13، Nsp15، Orf3a، E، M، Orf8)، تعدیل‌های چربی (Spike)، پردازش و تنظیم RNA (Nsp8، N)، یوبی‌کویتین لیگازها (Orf10)، سیگنالینگ یا پیام‌دهی سلولی (Nsp8، Nsp13، N، Orf9b)، ماشین حمل و نقل هسته‌ای (Nsp9، Nsp15، Orf6)، اسکلت سلولی یا سیتواسکلتون (Nsp1، Nsp13)، میتوکندری (Nsp4، Nsp8، Orf9c) و ماتریس خارج سلول (Nsp9).



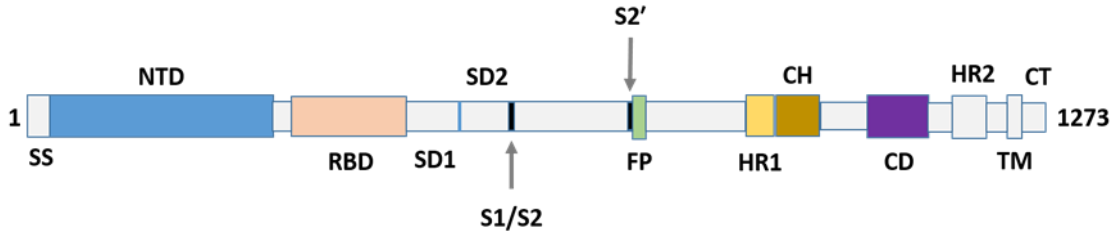
شکل ۱: ساختار ژنوم و پروتئوم SARS-CoV-2. ژنوم SARS-CoV-2 با اندازه ۳۰ کیلوجفت‌بازی در ۱۴ قاب خواندن باز (Orfs) رونویسی می‌شود. این قاب‌های خواندن باز سه گروه از پروتئین‌ها را کد می‌کنند، شامل ۱۶ پروتئین غیرساختاری (پروتئین‌های Nsp1 تا Nsp16)، ۴ پروتئین ساختاری (پروتئین‌های S، E، M و N) و ۹ پروتئین جانبی (3b، 3a، 6، 7a، 7b، 8، 9b، 9c و 10).

۲-۲- پروتئین گل‌میخی

پروتئین گل‌میخی (Spike protein) یا پروتئین-S، هموتریمری است که بصورت خوشه از سطح ویروس بیرون می‌زند. دمین ساقه (stalk) پروتئین-S حاوی سه لولا است که به ناحیه سر این پروتئین آزادی زیادی برای جهت‌گیری می‌دهد. مطالعاتی که تاکنون بر روی توالی کروناویروس‌ها از منابع حیوانی و انسانی انجام شده نشان می‌دهد که بیشترین تغییرات در این ویروس‌ها در توالی پروتئین-S رخ می‌دهد (۹،۱۴،۱۵). هم‌چنین ، انتخاب‌پذیری میزبان و سمیت بافتی کروناویروس‌ها نیز می‌تواند ناشی از تغییر این پروتئین در ویروس‌های مختلف باشد (۹). پروتئین-S در کروناویروس‌ها یک گلیکوپروتئین غشایی نوع I با چندین دمین عملکردی است که اصلی‌ترین گلیکوپروتئین سطح ویروس بوده و مسئول اتصال آن به گیرنده اختصاصی در سلول میزبان، ورود از طریق همجوشی و ایجاد آنتی‌بادی‌های خنثی کننده است (۱۶). جالب توجه است که بیشترین تغییرات در پروتئین-S در باقیمانده‌های اسید آمینه ناحیه‌ای صورت می‌گیرد که باعث تفاوت‌های قابل توجه در گرایش کروناویروس‌های مختلف به گیرنده‌های سطحی میزبان می‌شود (۱۵). همانطور که در شکل ۲ نیز مشخص شده است، پروتئین گل‌میخی SARS-CoV-2 با ۱۲۷۳ باقی‌مانده اسید آمینه دارای ۴ دمین است، شامل S1-N، S1-RBD، S1-C و S2. اتصال ویروس به گیرنده ACE2 بواسطه دمین S1 پروتئین گل‌میخی صورت می‌گیرد، به نحوی که بیشترین اسیدهای آمینه حفاظت شده برای این ارتباط در

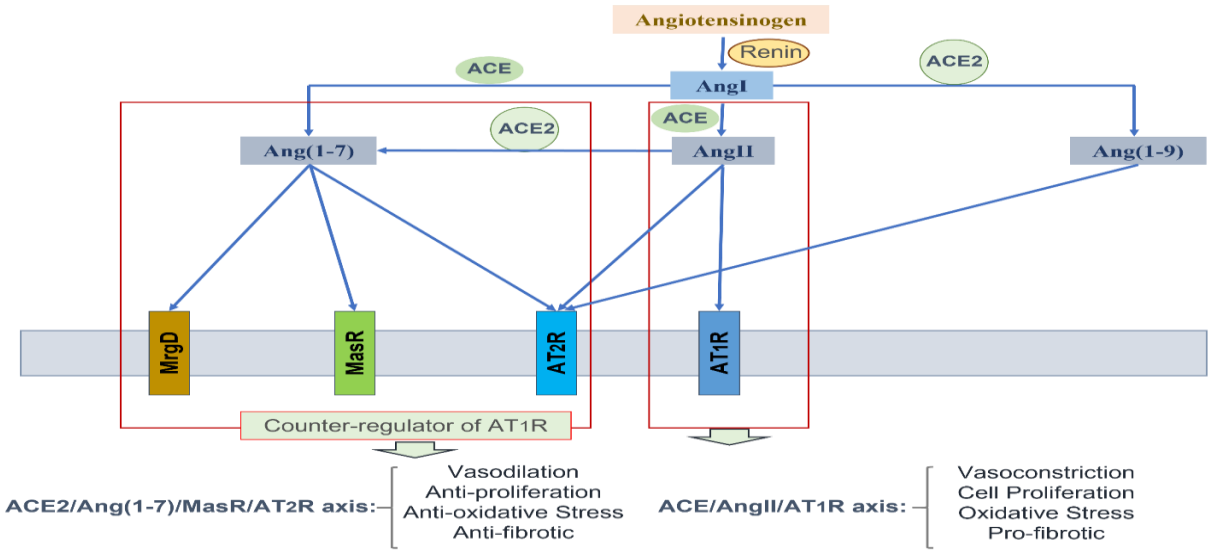
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

دمین S1 قرار دارند (۱۷). درحالی‌که دمین S2 یک ناحیه مرتبط با غشاء است که احتمالاً پس از اتصال دمین S1 دچار تغییر شکل فضایی شده و امکان همجوشی غشای سلول با غلاف (envelop) ویروس را فراهم می‌کند. (۱۸).



شکل ۲: ساختار شماتیک پروتئین گل‌میخی (Spike protein).

پروتئین-S به عنوان آنتی‌ژن اصلی سطح ویروس SARS-CoV-2 در حالت پایه و پیش از همجوشی به غشای سلول میزبان. دمین‌ها در شکل شماتیک با رنگ‌آمیزی‌های متفاوت مشخص شده‌اند، شامل SS، توالی نشانه یا سیگنال (signal sequence)؛ S2′ و S1/S2، جایگاه‌های برش پروتئازی؛ FP، پپتید همجوشی (fusion peptide)؛ HR1 و HR2، تکرار هفتایی-۱ و -۲ (heptad repeat)؛ CH، مارپیچ مرکزی (central helix)؛ CD، دمین اتصال دهنده (connector domain)؛ TM، دمین تراغشایی (transmembrane domain)؛ CT، دم سیتوپلاسمی (cytoplasmic tail).



شکل ۳: سامانه رنین- آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) و نقش آن در بسیاری از رخدادهای فیزیولوزیکی بدن.

دو محور پیامدهی در سامانه غدد درون‌ریز RAAS شناسایی شده است: محور ACE-AngII-AT1R در محدوده مستطیل قرمز سمت راست که واسطه رویدادهایی مانند تکثیر سلولی، استرس اکسیداتیو و فیبروز بافتی است؛ محور ACE2-MasR-AT2R در محدوده مستطیل قرمز سمت چپ که اثرات ضدتنظیمی بر محور مبتنی بر AT1R دارد، از جمله جلوگیری از تکثیر سلولی، استرس اکسیداتیو و فیبروز بافتی

۳-۲- سازوکار ورود SARS-CoV-2 به سلول‌های انسانی

تجزیه و تحلیل پروتئین-S یا پروتئین گل‌میخی SARS-CoV-2 و ساختارهای سه بعدی جایگاه هدف آن، یعنی گیرنده ACE2، منجر به شناسایی مناطق خاصی در دمین پپتیدازی ACE2 شده است که برای اتصال پروتئین-S ویروسی ضروری می‌باشد. پژوهش‌هایی که در ماه‌های اخیر منتشر شده است ورود SARS-CoV-2 را در سلول‌های هدف از طریق برهم کنش با ACE2 و سرین پروتئاز TMPRSS2 (transmembrane protease serine2) مشخص کرده است (۱۹-۲۱). سرین پروتئاز سلولی TMPRSS2 باعث مستعد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

شدن پروتئین-S برای ورود به سلول‌های میزبان می‌شود، بنابراین مهارکننده‌های این آنزیم پتانسیل جلوگیری از عفونت سلول‌های ریه توسط SARS-CoV-2 را دارند. مطالعات نشان داده است که در برخی از سلول‌ها گیرنده سطحی ACE2 به‌طور همزمان با TMPRSS2 بیان می‌شود که در نتیجه مستعد عفونت با این ویروس هستند، مانند سلول‌های آلوئولی نوع ۲ در ریه، انتروسیت‌های جذبی ایلئوم، سلول‌های اپیتلیال روده، قرنیه، کیسه صفرا و سلول‌های گابلت ترشحی در بینی (۲۴-۲۲). اساس میانکنش SARS-CoV2 با سلول‌های انسانی و آغاز عفونت بر پایه اتصال زیرواحد S1 حاوی دمین اتصال گیرنده (RBD) در پروتئین گل‌میخی به دمین پپتیداز (PD) گیرنده ACE2 در سلول‌های میزبان می‌باشد. در ادامه، ورود ویروس به آماده‌سازی پروتئین-S توسط سرین پروتئاز TMPRSS2 در سلول میزبان بستگی دارد که یک مرحله اساسی برای ورود ویروس است. این فرآیند توسط زیرواحد S2 هدایت شده و منجر به تجزیه پروتئین-S در جایگاه‌های برش S1/S2 و S2′ و نیز برش ACE2 در قطعه انتهای-C (باقی‌مانده‌های ۶۹۷ تا ۷۱۶) می‌شود. این پدیده امکان همجوشی غشاهای ویروس و سلول میزبان را فراهم می‌کند (۵،۱۹).

۴-۲- بیماری‌زایی SARS-CoV-2

شدت بیماری در بیماران کووید-۱۹ نه تنها به دلیل عفونت ویروسی است، بلکه وابسته به پاسخ میزبان نیز می‌باشد. هم‌چنین، برخی از موارد مرگ این بیماران بر اثر عفونت‌های ثانویه باکتریایی و قارچی ایجاد می‌شوند (۲۵). علائم ARDS مشاهده شده در کووید-۱۹ با دشواری در تنفس و سطح پایین اکسیژن خون مشخص می‌شود. یافته‌های بالینی نشان می‌دهد که علت مرگ در ۷۰٪ موارد کشنده کووید-۱۹ نارسایی تنفسی ناشی از ARDS است (۲۶). علاوه‌براین، انتشار گسترده سایتوکین‌ها توسط سیستم ایمنی بدن در پاسخ به عفونت ویروسی و/یا عفونت‌های ثانویه می‌تواند منجر به طوفان سایتوکینی و علائم سپسیس شود که علت مرگ در ۲۸٪ موارد کشنده کووید-۱۹ است (۲۶). در این موارد، التهاب کنترل نشده آسیب‌های چندانداری را ایجاد می‌کند که منجر به نارسایی اندام‌ها، به ویژه سامانه قلبی-عروقی، کبدی و کلیوی می‌شود (۲۷). آلودگی سلول‌ها و به دنبال آن همانندسازی فعال ژنوم ویروس در آن‌ها و آزادسازی ذرات ویروسی، باعث پیروپتوز (pyroptosis) سلول‌های میزبان، از جمله سلول‌های آلوئولی نوع ۲ در ریه می‌شود (۲۷). پیروپتوز نوعی سازوکار مرگ سلولی وابسته به کاسپاز-۱ می‌باشد که مشخصه آن تشکیل منافذی در غشای پلاسمایی توسط آنزیم کاسپاز-۱ است. این منافذ عامل شار یون‌ها به خارج از سلول به صورت بیماری‌زا بوده که در نهایت منجر به لیز سلولی و انتشار محتوای التهابی داخل سلول می‌شود (۲۸). علاوه‌بر سایتوکین التهابی IL-1، الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب مانند ATP، قطعات اسید نوکلئیکی میزبان و الیگومرهای ASC، گروهی از مهم‌ترین ترکیبات التهابی رها شده از سلول‌های دچار پیروپتوز هستند که با شناسایی توسط سلول‌های اپیتلیال مجاور، سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژهای آلوئولی، باعث تولید سایتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش-التهابی از این سلول‌ها می‌شوند، از جمله IL-6، IP-10، پروتئین‌های التهابی ماکروفاژ MIP1α/CCL3، MIP1β/CCL4 و MCP1/CCL2. حضور این پروتئین‌ها در ریزمحیط بافت‌های آلوده منجر به جذب مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های T به محل عفونت شده و با افزودن IFNγ تولید شده توسط سلول‌های T، باعث التهاب بیشتر و ایجاد یک حلقه بازخورد پیش-التهابی می‌شوند (۲۹). در یک پاسخ ایمنی معیوب، چنین رویدادهایی می‌تواند منجر به تجمع بیشتر سلول‌های ایمنی در ریه‌ها و تولید بیش از حد سیتوکین‌های پیش-التهابی گردد، روندی که ممکن است به آسیب زیر ساختارهای ریه منتهی شود. سرازیر شدن طوفان سایتوکینی حاصل به اندام‌های دیگر، آسیب چندانداری را درپی خواهد داشت. علاوه‌براین، آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده تولید شده توسط سلول‌های B ممکن است عفونت SARS-CoV-2 را از طریق افزایش وابسته به آنتی‌بادی یا ADE (antibody-dependent enhancement) تقویت کرده و باعث تشدید بیشتر آسیب چند اندامی گردد. از طرف دیگر، التهاب اولیه در

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

یک پاسخ ایمنی سالم، سلول‌های T-مختص ویروس را به محل عفونت فراخوانده و باعث از بین رفتن سلول‌های آلوده پیش از انتشار ویروس می‌شود. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در این افراد می‌توانند عفونت ویروسی را مسدود کنند و ماکروفاژهای آلوئولار نیز با تشخیص ویروس‌های خنثی شده و سلول‌های آپوپتوتیک، آن‌ها را با فاگوسیتوز پاکسازی می‌کنند. در مجموع، این فرآیندها منجر به پاکسازی ویروس و آسیب حداقلی به ریه و در نتیجه بهبودی بیمار می‌شوند (۲۷).

۳- نقش پروتئین‌های شبه-ACE انسانی در عفونت کووید-۱۹

آنزیم‌های مبدل آنژیوتانسین، ACE و ACE2، پپتیدازهای شناخته شده در تنظیم سامانه رنین- آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) هستند که بسیاری از رخدادهای فیزیولوزیکی بدن را کنترل می‌کنند، از جمله مهم‌ترین آن‌ها فشار خون و سازوکارهای التهابی است. این واقعیت می‌تواند گزارش‌های بالینی از نقش بیماری‌های زمینه‌ای مرتبط با این سازوکارها را در شدت بیماری کووید-۱۹ توجیه کند، از جمله فشار خون بالا، دیابت و بیماری‌های قلبی- عروقی (۳۰). سامانه RAAS شبکه پیچیده از گیرنده‌های جفت شده با G-پروتئین‌ها (GPCRs) است که بسیاری از جنبه‌های فیزیولوژی انسان را تنظیم می‌کند، از جمله فیزیولوژی قلبی-عروقی، ریوی و سامانه ایمنی. دو محور پیام‌دهی در سامانه غدد درون‌ریز RAAS شناسایی شده است که واسطه اقدامات تکثیری AngII (یعنی محور ACE-AngII-AT1R) و یا اثرات ضدتکثیری هورمون‌هایی مانند Ang(1-7) (یعنی محور ACE2-MasR-AT2R) هستند (شکل ۳). به‌هم خوردن تعادل بین این دو محور می‌تواند باعث بیماری‌های مختلفی شود، از جمله آسیب‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های مرتبط با التهاب‌های مزمن مانند دیابت، و بیماری کووید-۱۹ (۳۱،۳۲).

۳-۱- آنزیم مبدل آنژیوتانسین، ACE

از زمان کشف ACE در سال ۱۹۵۶ (۳۳)، یافته‌های قابل توجهی در مورد درک تکامل پروتئین‌های شبه-ACE و تنظیم، توزیع بافتی، ساختار و عملکرد آن‌ها به‌دست آمده است که منجر به ایجاد رده‌های مختلفی از داروهای مهارکننده ACE برای درمان بیماری‌های فشار خون و بیماری‌های قلبی-عروقی شده است. در انسان، رونویسی از ژن ACE با پروموترهای اختصاصی بافتی منجر به بیان دو ایزوفرم مجزا، یعنی فرم سوماتیک (sACE) و فرم بیضه‌ای (tACE) می‌شود (۳۴). درحالیکه ایزوفرم tACE بطور انحصاری در سلول‌های زایای مردانه بیان می‌شود، ایزوفرم sACE به صورت گسترده در سطح انواعی از سلول‌های اندوتلیال، اپیتلیال، نورواپیتلیال و ایمنی یافت می‌شود (۳۵). یک فرم محلول از sACE نیز وجود دارد که به دنبال تجزیه منطقه مجاورغشایی توسط یک آنزیم سکرتاز ناشناخته، در خون، ادرار، مایع مغزی-نخاعی و مایع منی شناسایی شده است (۳۶).

آنزیم ACE نقش شناخته شده‌ای در سامانه رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) دارد. مهمترین عملکرد پپتیدازی این آنزیم، جدا کردن دو باقی‌مانده اسید آمینه His-Leu از انتهای-C دکاپپتید آنژیوتانسین-۱ (AngI) و تبدیل آن به اکتاپپتید آنژیوتانسین-۲ (AngII) است (شکل ۳) (۳۷). هرچند، این آنزیم بر روی سایر پپتیدهای سامانه RAAS نیز عمل می‌کند، مانند تبدیل Ang(1-12) به AngI و تبدیل Ang(1-9) به Ang(1-7) (۳۱). نقش محوری sACE در تنظیم سطح چنین پپتیدهای متنوعی آن را به یک هدف دارویی جذاب برای شرایطی مانند فشار خون بالا، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های قلبی-عروقی، فیبروز و بیماری آلزایمر تبدیل کرده است. این در حالی است که حتی عملکرد "سنتی" sACE در تنظیم فشار خون پیچیده‌تر از چیزی است که در ابتدا تصور می‌شد، عملکردی که نتیجه ارتباطات متقابل بین سامانه RAAS، سامانه پپتیدهای ناتریورتیک یا NPS (natriuretic peptide system)، سامانه کالیکرین-کینین یا KKS (kallikrein–kinin system) و محور ضدتنظیمی Mas در سامانه RAAS است (۳۸).

۳-۲- آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین، ACE2

آنزیم ACE2 یک همولوگ نزدیک از آنزیم مبدل آنژیوتانسین سوماتیک، sACE، است که به‌عنوان یک گیرنده

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]
[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

سطحی با عملکردهای زیستی بسیار متنوع شناخته می‌شود. یکی از مهمترین عملکردهای این پروتئین تنظیم فشار خون از طریق سامانه RAAS است که بواسطه عملکرد منوکربوکسی پپتیدازی خود یک باقیمانده اسید آمینه را از انتهای C-پپتیدها هیدرولیز می‌کند، از جمله تبدیل دکاپپتید AngI به Ang(1-9) و نیز تبدیل اکتاپپتید AngII به Ang(1-7) (شکل ۳) (۳۹). در ابتدا منوکربوکسی پپتیداز انسانی ACE2 از کتابخانه‌های cDNA انسانی حاصل از نارسایی قلبی و لنفوم کلون شد (۴۰). این پپتیداز در سطح سلول‌های اندوتلیال شریانی و وریدی، و عضله صاف شریانی بیان می‌شود (۴۱). با وجود این که ژن ACE2 را در سلول‌های ایمنی خاموش محسوب می‌کنند، اما گزارش‌هایی از بیان آن در سطح mRNA در زیرجمعیت‌هایی از مونوسیت‌های انسانی $CD14^+$ منتشر شده است (۴۲). بیان این گیرنده در سطح پروتئین و mRNA در سلول‌های اپیتلیال آلوئولی ریه، بافت‌های قلبی، بخش‌هایی از دستگاه گوارش (انتروسیت‌های روده کوچک)، کلیه (توبول‌های پروگزیمال کلیوی) و بیضه (سلول‌های لیدیگ و سلول‌های سرتولی) نیز گزارش شده است (۴۷-۴۳،۴۱،۴۰).

۴- نقش پروتئین‌های شبه-ACE در بیماری‌زایی کووید-۱۹

از جمله مهمترین عملکردهای پروتئین‌های شبه-ACE نقش بسیار مهم آن‌ها در التهاب بافتی و تنظیم سامانه قلبی-عروقی است. این در حالی است که درگیر شدن این پروتئین‌ها در طی عفونت کووید-۱۹ باعث اختلال در تنظیم این مسیرها می‌گردد. با توجه به نقش پروتئین ACE2 به عنوان گیرنده اصلی ورود SARS-CoV-2 به سلول‌های انسانی، هرگونه تغییر در سطح بیان آن بطور بالقوه می‌تواند بر شدت عفونت کووید-۱۹ تأثیرگذار باشد، بطوریکه عوامل افزایش دهنده بیان ACE2 در بافت‌های ریه آن‌ها را مستعد عفونت شدید می‌کنند، از جمله قرار گرفتن در معرض دود سیگار (۴۸)، شرایط التهابی بویژه حضور سایتوکاین‌های IFN-α و IFN-γ (۲۲،۴۸) شرایط پاتولوژیکی همچون نارسایی قلبی (۵۰) و عفونت‌های مختلف میکروبی و ویروسی، از جمله عفونت با ویروس آنفلوانزا A (۲۲).

۴-۱- عفونت کووید-۱۹ و نقش پروتئین‌های شبه-ACE در پرفشاری خون

یکی از اثرات شناخته شده ACE2 توانایی این گیرنده در تغییر تعادل RAAS بواسطه تبدیل Ang II به Ang (1-7) است. مطالعات اخیر در طی پاندمی نشان داده است که شیوع موارد شدید بیماری کووید-۱۹ در بین بیماران مبتلا به پرفشاری خون بیشتر است (۵). در نتیجه پرفشاری خون و عفونت کووید-۱۹ از چندین جنبه مورد توجه قرار گرفته است، از جمله حساسیت بیماران دچار پرفشاری خون برای ابتلا به عفونت کووید-۱۹، شدت بیماری در آن‌ها و استفاده از مهارکننده‌های ACE یا ACEi (ACE inhibitors) و مسدودکننده‌های گیرنده AngII یا ARBs (AngII receptor blockers) که AT_1R را مورد هدف قرار می‌دهند، به عنوان دارو (۵). در یک مطالعه کوهورت در چین، از ۱۰۹۹ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، ۱۶۵ نفر (۱۳٪) مبتلا به پرفشاری خون بودند که ۲۴٪ از این بیماران جزء موارد شدید کووید-۱۹ بودند (یعنی ۳.۷٪ کل بیماران)، در واقع این مقدار کمی بیشتر از نسبت موارد شدید بیماری در جمعیت عمومی مبتلایان کووید-۱۹ بود (۵۱). در مطالعه کوهورت دیگری که بر روی ۱۹۱ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ انجام شد، ۳۰٪ از بیماران مبتلا به پرفشاری خون بودند که بطور تعجب‌آوری درصد بالایی از آن‌ها (۴۸٪) فوت شدند (۱۴/۶٪ کل بیماران) (۵۲). با این وجود، فانگ و همکاران اخیراً گزارش کرده‌اند که متمایزترین بیماری‌های زمینه‌ای در بیمارانی که به دلیل کووید-۱۹ فوت کرده‌اند، پرفشاری خون، بیماری‌های عروق کرونر قلب، بیماری‌های عروق مغزی و دیابت است که در میان آن‌ها چندین بیمار تحت درمان با داروهای ACEi نیز وجود داشت (۵۳). بنابراین، مواجهه با عفونت کووید-۱۹ در چنین بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت با داروهای ACEi و ARBs هستند، چالش بسیار مهمی برای پزشکان محسوب می‌شود. از

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

این‌رو، ارزیابی سریع اینکه آیا استفاده از این داروها در مواجهه با عفونت کووید-۱۹ ممکن است مضر باشد و یا می‌توانند در درمان این بیماران مفید واقع شوند، از اهمیت ویژه برخوردار است. در این ارتباط، مشخص شده است که مهارکننده‌های پرفشاری خون بیان ACE2 را در سطح سلول افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، مطالعه بیماران مبتلا به پرفشاری خون که تحت درمان طولانی مدت با آلمزارتان (از گروه داروهای ARB) هستند نشان داده است که سطح ACE2 در ادرار آن‌ها بالاتر از گروه شاهد (بدون مصرف دارو) است (۵۴). چنین روندی در مورد داروهای ACEi نیز گزارش شده است، به نحوی‌که مصرف این داروها می‌تواند بیان ACE2 را در سطح لومینال سلول‌های روده‌ای افزایش دهد (۵۵). اگرچه داده‌ها در مورد اثرات این نوع داروها بر بیان ACE2 در سلول‌های اپیتلیال ریه کم است، اما این نگرانی وجود دارد که بیماران مصرف‌کننده چنین داروهایی نسبت به ابتلا به SARS-CoV-2 مستعدتر باشند (۵). در همین راستا، انجمن‌های حرفه‌ای بین‌المللی قلب و عروق توصیه‌هایی را در ارتباط با مصرف داروهای قلبی مطرح کردند (۵۶). در بیانیه این انجمن که در اواسط مارس ۲۰۲۰ منتشر شد خاطر نشان شده است که بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی، فشار خون بالا یا دیابت، که با داروهای افزایش دهنده ACE2 تحت درمان هستند در معرض خطر بیشتری برای نوع شدید عفونت کووید-۱۹ قرار دارند. بر اساس پیشنهاد این انجمن، این گروه‌های پرخطر می‌بایست از نظر مصرف چنین داروهایی، از جمله داروهای گروه ACEi و ARBs، تحت نظر قرار گیرند. هم‌چنین در این اطلاعیه با اشاره به این نکته که تاکنون هیچ مدرکی دال بر افزایش بیان یا فعالیت ACE2 توسط مسدودکننده‌های کانال کلسیمی ضدپرفشاری (antihypertensive calcium channel blockers) یافت نشده است، این گروه از داروها را به عنوان جایگزین مناسب در این بیماران مدنظر قرار داده است. علی‌رغم چنین یافته‌هایی، برخی از مطالعات آسیب حاد میوکارد را که در طی بیماری شدید کووید-۱۹ مشاهده شده است، به مهار فعالیت کاتالیزوری ACE2 مرتبط می‌دانند (۵۷). در مطالعه‌ای که در زمان نگارش این مقاله نسخه پیش‌چاپ آن منتشر شده است، لیستی از ۹۷ داروی تأیید شده توسط FDA و موجود در بازار که ممکن است پتانسیل درمانی در برابر کووید-۱۹ داشته باشند، ارائه گردید، از جمله داروهای ضددیابت (مانند متافرمین)، استاتین‌ها (مانند سیم‌واستاتین) و داروهای ARB (مانند سارتان‌ها) (۵۸). هم‌چنین در مطالعه دیگری از متافورمین به عنوان داروی بالقوه برای مقابله با SARS-CoV-2 یاد شده است (۱۳). با این‌حال، سوابق پزشکی بیماران تحت درمان با چنین داروهایی نیز ممکن است در تشخیص کارایی این داروها برای کووید-۱۹ موثر باشد.

۲-۴- عفونت کووید-۱۹ و نقش پروتئین‌های شبه-ACE در عملکرد سامانه ایمنی

تاکنون یافته‌های زیادی حاکی از وجود طوفان سایتوکینی خفیف یا شدید در بیماران مبتلا به نوع شدید کووید-۱۹ گزارش شده است که به‌واسطه عملکرد سامانه ایمنی میزبان رخ داده و با ایجاد التهاب در ریه یا سایر اندام‌ها، از جمله کلیه و قلب، یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در بیماری کووید-۱۹ است (۵۹،۶۰). همانند ویروس‌های سارس و مرس، شواهد فزاینده در رابطه با SARS-CoV-2 نیز حاکی از بروز یک واکنش فوق‌التهابی (Hyperinflammation) حاد در این بیماری است که مشخصه بالینی آن وجود نشانگرهای التهابی و افزایش سطح سرمی سایتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش- التهابی در بیماران است (۲۹). مطالعات انجام شده بر روی سایر کروناویروس‌های مشابه نشان می‌دهد که سازوکار اصلی در کنترل چنین عفونت‌هایی، ایمنی سلولی است، یعنی پاسخ سلولی در سلول‌های T کمکی نوع-۱ یا Th1 (به عنوان سلول‌های افکتور $CD4^+$) که مسئول ترشح سایتوکین‌های پیش- التهابی (مانند TNF-α و IFN-γ) هنگام مواجهه با پاتوژن‌ها و ویروس‌ها هستند (۶۱،۶۲). اگرچه سلول‌های T گیرنده ACE2 را در سطح خود بیان نمی‌کنند، اما شواهدی از عفونت این سلول‌ها با SARS-CoV-2 وجود دارد. یک مطالعه گزارش داد که دو رده سلول T انسانی (MT-2 و A3.01) با بیان بسیار کمی از ACE2، البته در سطح mRNA

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

و نه در سطح پروتئین، می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی به ویروس آلوده شوند (۶۳). بر خلاف این یافته‌ها، گزارش‌هایی نیز مبنی بر عدم بیان ژن‌های ویروسی در سلول‌های تک هسته خون محیطی (PBMCs) بیماران کووید-۱۹ وجود دارد که حاکی از ناتوانی SARS-CoV-2 در آلوده کردن لنفوسیت‌ها است (۶۴). هرچند درک بهتر طوفان سایتوکینی مشاهده شده در بیماری کووید-۱۹ و نقش سلول‌های T نیازمند مطالعات بیشتری است.

۱-۲-۴- التهاب و تعادل رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون در عفونت کووید-۱۹

همانطور که پیشتر نیز اشاره شد تغییر در سطح بیان ACE2 می‌تواند بر شدت عفونت کووید-۱۹ تأثیرگذار باشد. کاهش عملکرد ACE2 پس از عفونت ویروسی می‌تواند به اختلال در عملکرد سامانه RAAS منجر شده و در نتیجه باعث تأثیرگذاری بر فشار خون و برهم خوردن تعادل مایعات و الکترولیت‌ها در بدن شود، فرآیندی که پیامد آن افزایش التهاب و نفوذپذیری عروق در مجاری هوایی است (۲۷). بیان ACE2 در ریه عمدتاً در سلول‌های آلوئولار نوع-۲ و ماکروفاژها و در سطح کمتری در سلول‌های اپیتلیال برونش و تراشه متمرکز شده است (۴۱). این ویروس اغلب سلول‌های اپیتلیال مجاری تنفسی، سلول‌های اپیتلیال آلوئولار، سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماکروفاژهای بافت ریه را هدف قرار داده و باعث کاهش بیان ACE2 در آن‌ها می‌شود (۶۵،۶۶). جایگاه اتصال ویروس به گیرنده در اسیدهای آمینه‌ای است که نقش بسیار مهمی در ویژگی‌های کاتالیزوری ACE2 دارند، از این رو اتصال پروتئین‌های گل‌میخی SARS-CoV-2 به گیرنده هدف خاصیت کاتالیزوری ACE2 را کاهش می‌دهد (۶۷). از آنجا که از دست دادن عملکرد ACE2 در بافت ریه با آسیب حاد ریوی همراه است، تنظیم کاهشی ACE2 ناشی از ویروس ممکن است برای آسیب‌شناسی بیماری نیز مهم باشد (۶۸،۶۹). پیامد اختلال در فعالیت کاتالیزوری ACE2، عدم تولید Ang(1-7) و افزایش سطح AngII در بدن است. پپتید AngII که همانند یک سیتوکین التهابی عمل می‌کند (۷۰)، عامل اثرات مخرب در پایین‌دست مسیر AT1R بوده (۶۸) و افزایش آن می‌تواند با آسیب‌های ریوی و خطرات قلبی- عروقی همراه باشد (۵۳). در واقع SARS-CoV-2 با سرکوب متابولیسم AngII به Ang(1-7) بواسطه اختلال در گیرنده ACE2، باعث افزایش التهاب در بیماران می‌شود. همانطور که در شکل ۳ نیز مشخص شده است، تجزیه AngII به Ang(1-7) توسط ACE2 منجر به فعال شدن گیرنده آنکوژنی MasR در محور ACE2/Ang(1-7)/MasR شده و از طرف دیگر به‌طور منفی AT1R را تنظیم می‌کند (۷۱). پپتید Ang(1-7) با اتصال به MasR، بخشی از محور ضدتنظیمی یا محافظ RAAS را تشکیل می‌دهد که بواسطه تحریک آنزیم سنتز کننده اکسید نیتریک (NOS)، باعث اتساع عروق، کاهش فیبروز و کاهش التهاب می‌گردد (۷۲). از این‌رو، تصور می‌شود که محور ACE2/Ang(1-7)/MasR در برابر بیش از حد فعال‌شدن محور ACE/AngII/AT1R مقاومت کرده و اثرات خنثی کننده از خود بروز می‌دهد، پدیده‌ای که اختلال در آن در بسیاری از بیماری‌های قلبی- عروقی مانند فشار خون بالا، هیپرتروفی قلبی و نارسایی قلبی، دیده می‌شود (۷۱). محور ACE/AngII/AT1R که دارای اثرات پیش-التهابی، پروفیبروتیک، پروترومبوتیک و انقباض عروقی است، سازوکار بالقوه بیماری شدید کووید-۱۹ است. بنابراین، استفاده از راهکارهای درمانی فعال کننده محور ACE2/Ang(1-7) /MasR ممکن است در کاهش شدت عفونت کووید-۱۹ سودمند باشد، از جمله ACEi، ARBs، آگونیست‌های MasR و ACE2 (۷۳). از این‌رو، در توصیه‌هایی که اخیرا توسط انجمن‌های بین‌المللی قلب و عروق به اشتراک گذاشته شده است به ادامه درمان با داروهای گروه ACEi و ARB برای کاهش اثرات پیش-التهابی AngII و جلوگیری از طوفان سایتوکینی در موارد شدید کووید-۱۹، تاکید شده است (۵). علاوه‌براین، محصول عملکرد پپتیدازی ACE2، یعنی Ang(1-7) از طریق مهار مسیر TLR4/MAPK/NF-kB مانع از التهاب می‌شود (۷۴). از آنجایی که تنوع زیادی از ژن TLR4 در نژادهای مختلف، به‌ویژه در بین گروه‌های قومی در ایران، وجود دارد (۷۵)، این احتمال وجود دارد که برخی از واریانت‌های TLR4 نسبت به عدم تولید Ang(1-7) به‌واسطه عفونت کووید-۱۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

حساسیت بسیار بالایی بروز دهند. یافته‌هایی که از مطالعه عفونت SARS-CoV در مدل‌هایی حیوانی جهش‌یافته بدست آمده است چنین فرضیه‌ای را تایید می‌کنند، به‌طوریکه مشخص شده است موش‌های فاقد پروتئین آداپتور TLR3/TLR4، یعنی مولکول TRIF، نسبت به SARS-CoV بسیار حساس بوده و عفونت با این ویروس منجر به القای التهاب شدید در آن‌ها می‌شود (۷۶).

۲-۲-۴- لنفوپنی و التهاب در عفونت کووید-۱۹

بیماران کووید-۱۹ معمولاً از لنفوپنی رنج می‌برند که در طی آن تعداد سلول‌های T بطور قابل توجهی کاهش می‌یابد. به طور کلی، لنفوپنی و افزایش سطح برخی سایتوکین‌ها، مانند IL-6، ارتباط نزدیکی با شدت این بیماری دارد. بر اساس منابع، موارد مختلفی به عنوان دلایل احتمالی برای لنفوپنی مشاهده شده در بیماری شدید کووید-۱۹ در نظر گرفته شده است، از جمله طوفان سایتوکینی، فرسودگی سلول T (T cell exhaustion)، عفونت سلول‌های T توسط SARS-CoV-2 و نیز تداخل این بیماری با تکثیر، عملکرد و فعال‌سازی سلول‌های T (۷۷). اگرچه درک بهتر چگونگی اثر SARS-CoV-2 در لنفوپنی این بیماران نیازمند مطالعات بیشتر است، اما بر اساس منابع، به نظر می‌رسد سایتوکین‌های پیش‌التهابی، سلول‌های ایمنی بیان کننده ACE2 و میانکنش‌های منجر به مرگ سلولی یا آپوپتوز، نقش برجسته‌ای در این پدیده ایفا می‌کنند. در مطالعه فنگ و همکاران که بر روی بیماران فوت شده به علت کووید- ۱۹ انجام شد، اندام‌های لنفاوی، از جمله غدد لنفاوی hilar و subscapular، و هم‌چنین طحال، با روش‌های ایمونوهیستوشیمی و ایمونوفلورسانس مورد بررسی قرار گرفت (۷۸). نتایج این مطالعه حاکی از مرگ گسترده لنفوسیت‌ها در این اندام‌ها بود، به نحوی‌که علاوه‌بر آتروفی و نکروز غدد لنفاوی و طحال، آپوپتوز لنفوسیتی قابل‌توجهی نیز مشاهده شد. این یافته‌ها به سطح بالای IL-6 و هم‌چنین تعاملات Fas-FasL نسبت داده می‌شود. نکته قابل توجه، حضور ماکروفاژهای $CD68^{+}$ $CD169^{+}$ بیان کننده ACE2 در نواحی حاشیه‌ای طحال و سینوس‌های حاشیه‌ای غدد لنفاوی بود، به طوری‌که بررسی‌های بیشتر نشان داد این ماکروفاژها حاوی آنتی‌ژن نوکلئوپروتئین SARS-CoV-2 بوده و بیان سایتوکاین IL-6 نیز در آن‌ها دچار تنظیم افزایشی شده بود. هم‌چنین مشخص شد بافت‌های آلوده به ویروس بیان بالاتری از گیرنده FAS را نشان می‌دهند، گیرنده‌ای که به همراه لیگاند خود، FASL، نقش مهمی در مرگ سلولی دارد. این یافته‌ها حاکی از توانایی ماکروفاژهای $CD68^{+}$ $CD169^{+}$ در گسترش ویروس، التهاب بیش از حد و مرگ سلول‌های لنفوسیتی ناشی از فعال شدن در طی عفونت SARS-CoV-2 است (۷۹).

۵- چندشکلی‌های ژنتیکی و بیماری‌زایی کووید-۱۹

بر اساس گزارش‌هایی که تاکنون توسط سازمان جهانی بهداشت منتشر شده است، میزان مرگ و میر SARS-CoV-2 در بین جمعیت‌های مختلف تفاوت‌های چشمگیری داشته است. علی‌رغم نقش خدمات بهداشتی و درمانی در نرخ مرگ و میر، چندین فرضیه در رابطه با توجیه این تفاوت‌ها می‌توان مطرح کرد: الف) وجود یک واریانت تهاجمی‌تر از ویروس SARS-CoV-2؛ ب) وجود واریانت‌های مختلف ACE2 در جمعیت (۸۰)؛ ج) واریانت‌های ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با مسیرهای عملکردی ویروس، مانند ژن‌های رمزکننده گیرنده-های شبه-Toll (TLRs) (۷۶). با توجه به تردیدهایی که در رابطه با وجود یک واریانت تهاجمی‌تر از ویروس، حداقل در سال اول پاندمی، وجود دارد، به نظر می‌رسد تفاوت‌های مشاهده شده در نرخ مرگ و میر بیماری در جمعیت‌های مختلف، بیشتر به وجود تصادفی واریانت‌های موثر در شدت بیماری در یک جمعیت بستگی داشته باشد.

شناسایی واریانت‌های ژنتیکی میزبان در رابطه با یک عفونت و یا با سایر بیماری‌هایی که ممکن است در نتیجه آن عفونت تاثیرگذار باشند، می‌تواند اهداف مناسبی را برای توسعه روش‌های درمانی فراهم کند. بطور کلی تغییرات ژنتیکی به چندین شکل بر روی گیرنده ویروسی ACE2 عمل می‌کنند. علاوه‌بر جهش‌های ناحیه کدکننده که منجر به تغییر توالی اسیدهای آمینه می‌شوند، تفاوت در میزان بیان ACE2 در سطح mRNA (به علت جهش در نواحی تنظیمی پروموتری) و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

تغییر در سطح بیان واریانت‌ها در نتیجه تعدیل‌های پسارونویسی (مانند جهش در جایگاه‌های پیرایش) می‌تواند پیامد چندشکلی‌های ژنتیکی مختلف در افراد یک جمعیت باشد. هم‌چنین تعدیل‌های پسا-ترجمه‌ای (مانند N-گلیکوزیلاسیون) که بر روی عملکرد گیرنده ویروسی ACE2 اثر می‌گذارند، نیز ممکن است در نتیجه جهش‌ها و چند شکلی‌های ژنتیکی دچار تغییر گردند (۸۱).

۱-۵- چندشکلی‌های ژنتیکی در ژن‌های شبه-ACE

تجزیه و تحلیل مولکولی نشان داده است که بیان ACE2 در ریه مردان آسیایی نسبت به زنان سطح بالاتری دارد. هم‌چنین افراد آسیایی میزان بیشتری از ACE2 را نسبت به جمعیت قفقازی و آفریقای-آمریکایی بروز می‌دهند، هرچند این مشاهدات بحث برانگیز بوده است (۵)، اما نشان می‌دهد که تفاوت در شدت بیماری کووید-۱۹ که در جمعیت‌های مختلف گزارش شده است، می‌تواند به‌طور بالقوه با چندشکلی‌های ژنتیکی ژن‌های شبه-ACE، بویژه ACE2، و یا دیگر بیماری‌های زمینه‌ای وابسته به آن‌ها، مرتبط باشد. مطالعاتی نیز در همین راستا در ماه‌های اخیر صورت گرفته است که منجر به شناسایی واریانت‌های ژنتیکی ACE2 در بین جمعیت‌های مختلف شده است. به عنوان مثال، کائو و همکاران نتایج یک تحقیق گسترده بر روی ۱۷۰۰ واریانت در توالی کدکننده ACE2 را منتشر کردند که در آن اختلاف فراوانی آلل‌های ژن ACE2 بین جمعیت‌های پروژه آنالیز متابولیک چین، پایگاه داده پروژه ژنوم ۱۰۰۰ و سایر پایگاه‌های اطلاعاتی ژنوم در مقیاس بزرگ، را گزارش دادند (۸۲). آن‌ها در جمعیت چین یک واریانت از نوع اختتام زودرس در Gln300 پیدا کردند. علاوه بر این، آن‌ها ۳۲ واریانت را در ژن *ACE2* جمعیت‌های مختلف گزارش دادند که از این میان ۷ واریانت نقطه داغ مورد شناسایی قرار گرفت، از جمله Lys26Arg، Asn638Ser، Ile486Val، Ala627Val، Ser692Pro، Leu731Ile/Phe و Asn720Asp. این یافته‌ها با شواهد بالینی که حاکی از شدت عفونت و بیماری‌زایی بسیار متفاوت SARS-CoV-2 در بین افراد جمعیت است، تطابق دارد (۸۲).

اغلب مطالعات بالینی که تا کنون بر روی چندشکلی‌های ژنتیکی ژن‌های شبه-ACE صورت گرفته است با پرفشاری خون مرتبط بوده است. چندشکلی‌های ژن *ACE2* برای اولین بار در جمعیت چین با سه واریانت rs4240157، rs4646155 و rs4830542، ثبت گردید که مشخص شد با پرفشاری خون ارتباط معنی‌داری داشتند (۸۳،۸۴). هم‌چنین در یک مطالعه کوهورت در مورد وابستگی به نیکوتین در نوجوانان کانادایی، ارتباط معنی‌دار سه واریانت در ژن *ACE2* با بیماری‌زایی پرفشاری خون مشخص گردید، شامل rs2074192، rs23353575 و rs215808083 (۸۵). واریانت دیگری در ژن *ACE2* با مشخصه rs21068809 نیز گزارش شده است که در چند جمعیت مورد بررسی، از جمله هند، ارتباط معنی‌داری با تظاهرات بالینی پرفشاری خون داشت (۸۶،۸۷). مطالعه دیگری که بر روی بیماران مبتلا به پرفشاری خون در برزیل صورت گرفت، نشان داد که ترکیبی از چندشکلی‌های ژن *ACE* (با الل‌های حذف یا D، و درج یا I) و *ACE2* (G8790A) باعث حساسیت به این بیماری می‌شود (۸۸). هم‌چنین مشخص شده است که برخی از چندشکلی‌های ژن *ACE* در بعضی از جمعیت‌های بررسی شده با تنظیم مسیر RAAS مرتبط است، برای مثال ارتباط معنی‌دار این چندشکلی‌ها با پرفشاری خون در جمعیت آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار (۸۹). یکی از چندشکلی‌های ژن *ACE* که تظاهرات بالینی آن در بسیاری از جمعیت‌ها مورد بررسی قرار گرفته است، چندشکلی ژنتیکی حذف/ درج یا D/I (deletion/insertion) در اینترون ۱۶ این ژن بوده است که با تغییرات غلظت آنزیم ACE در گردش خون و بافت‌ها همراه است. الل حاوی درج (I) به عنوان نوع وحشی و ژنوتایپ حذف (D)، نوع جهش یافته محسوب می‌شود. مطالعات قبلی نشان داده است که این چندشکلی در ژن *ACE* (با مشخصه rs4646994) با سطوح بالاتر ACE سرمی (۹۰)، چاقی (۹۱)، پرفشاری خون (۹۲)، افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی (۹۳)، و ترومبوفیلیا (۹۴) مرتبط است؛ یافته‌های اخیر نشان داده است که تمام این شرایط بالینی با نوع تهاجمی‌تر بیماری کووید-۱۹ در ارتباط است (۹۵). علاوه-

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

براین، با توجه به یافته‌های پیشین که ژنوتایپ D/D را با افزایش مرگ و میر در سندرم تنفسی ARDS مرتبط می‌دانند (۹۶)، نقش چند شکلی D/I در ژن *ACE* بر روی شدت بیماری‌زایی کووید-۱۹ دور از ذهن نیست. علاوه‌براین، این چندشکلی مشهور بر روی ژن *ACE2* نیز تاثیرگذار است، به طوری‌که حضور آلل D با کاهش بیان ACE2 همراه است (۴۰). از این رو، نقش احتمالی چندشکلی D/I در بیماری کووید-۱۹ به‌واسطه اثری که در بیان ACE2 دارد، هم‌چنین اثبات ارتباط آن با بسیاری از بیماری‌های وابسته به دیابت و پرفشاری خون (مانند نارسایی‌های قلبی-عروقی، کلیوی و ریوی) (۱۰۱-۹۷)، نیز چنین فرضی را تقویت می‌کند. چندین مطالعه جامع در ماه‌های اخیر، این فرضیه را مورد آزمایش قرار دادند، به طوری‌که تفاوت زیادی که در شدت بیماری‌زایی و میزان مرگ و میر بیماری کووید-۱۹ در کشورهای متفاوت مشاهده شده است را با تنوع جغرافیایی بسیار بالای این چندشکلی در بین نژادهای مختلف مورد بررسی قرار دادند. به عنوان مثال، دلانگه و همکارانش توزیع الل D را با شیوع متغیر بیماری کووید-۱۹ در میان ۲۵ کشور اروپایی، برحسب میزان ابتلا در هر یک میلیون جمعیت، مورد محاسبه قرار دادند (۱۰۲). نتایج این بررسی نشان داد موارد ابتلا به عفونت کووید-۱۹ با فراوانی آلل D در ژن *ACE* رابطه معکوس دارد. هم‌چنین نتایج ارتباط معنی‌دار مشابهی بین نرخ مرگ و میر ناشی از بیماری کووید-۱۹ و فراوانی آلل D را نشان دادند. لازم به ذکر است که مطالعات پیشین حاکی از فراوانی پایین آلل D در دو کشور آسیایی چین و کره بودند، کشورهایی که در ابتدای پاندمی به شدت تحت تأثیر این ویروس قرار داشتند.

نتایج این مطالعه حاکی از آن است که چندشکلی D/I علاوه‌بر اثرگذاری بر ابتلای افراد به ویروس و شیوع بیماری، ممکن است بر روند بالینی عفونت و نتیجه آن (نرخ مرگ و میر) نیز تأثیرگذار باشد، از این رو به عنوان یک عامل اختلاط-گر (confounder) در نظر گرفته می‌شود. مطالعه دیگری در همین راستا، نتایج نسبتا متفاوتی را گزارش کرده است. در این بررسی توسط بلونه و همکاران (۱۰۳)، به‌جای تمرکز بر فراوانی الل D، ژنوتایپ بیماران مورد توجه قرار گرفت. نتایج این گروه حاکی از معنی‌داری ارتباط معکوس ژنوتایپ I/I با نرخ مرگ‌های مرتبط با بیماری کووید-۱۹ (در هر یک میلیون جمعیت) بود، در حالی‌که ژنوتایپ D/D هم‌بستگی مستقیمی با میزان مرگ و میر ناشی از عفونت نشان داد. به نظر می‌رسد ارتباط معنی‌دار معکوسی که بین شیوع آلل D و نرخ ابتلا و مرگ و میر ناشی از بیماری کووید-۱۹ در مطالعه دلانگه و همکاران (۱۰۲) یافت شده بود، بیشتر ناشی از رقیق شدن اثر منفی ژنوتایپ D/D با اثرات مثبت ژنوتایپ I/I است (۱۰۳). اگرچه ارتباط معنی‌داری بین ژنوتایپ هتروزیگوت D/I و عفونت یافت نشده است، اما در مجموع این یافته‌ها نقش ACE را در بیماری‌زایی عفونت کووید-۱۹ اثبات می‌کند. سطوح بالاتر ACE در خون بیماران دارای ژنوتایپ D/D ممکن است از تولید بیشتر AngII و اثرات التهابی آن در آسیب به بافت‌های ریوی حمایت کند (۶۸). از این رو، سطح سرمی ACE و/یا چندشکلی D/I ممکن است در تهاجم بیماری کووید-۱۹ پیش‌بینی کننده باشد. در مطالعه هو و همکاران (۱۰۴)، در مجموع اطلاعات ۴۳۷ چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) غیرمترادف در مناطق رمزگذار پروتئین‌های ACE2 و TMPRSS2 از سه پایگاه داده جمع‌آوری شد، شامل پایگاه داده گردآوری ژنوم یا gnomAD (Genome Aggregation Database)، پروژه تعیین توالی اگزوم یا ESP (Exome Sequencing Project) و پروژه ۱۰۰۰ ژنوم یا 1KGP (1000 Genomes Project). در این مطالعه ۶۳ واریانت بالقوه مخرب در ژن *ACE2* و ۶۸ واریانت مخرب در ژن *TMPRSS2* شناسایی گردید. این نتایج نشان داد توزیع واریانت‌های مخرب در ژن *ACE2* در ۹ جمعیت مختلف، تفاوت داشت، به نحوی‌که بیشترین میزان چنین واریانت‌های مخربی در *ACE2*، در جمعیت‌های آفریقایی/ آفریقایی-آمریکایی و اروپایی غیرفنلاندی، به ترتیب ۳۹٪ و ۵۴٪، یافت شد. این درحالی است که چنین واریانت‌های مخربی در مناطق رمزگذار *ACE2* در برخی از گروه‌های نژادی مشاهده نشده است، از جمله جمعیت یهودیان آمیش و اشکنازی.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

۲-۵- سایر چندشکلی‌های ژنتیکی مرتبط با عفونت کووید-۱۹

هرچند در شیوع قبلی ویروس سارس، اغلب بررسی‌های انجام شده بر چندشکلی‌های ژنتیکی در مناطق رمزگذار ژن‌های *ACE2* و *TMPRSS2* متمرکز بودند، اما با توسعه روش‌های توالی‌یابی ژنوم تام (Whole Genome Sequencing) در دهه اخیر، مطالعات جامعی بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و واریانت‌های مشترک بین این بیماران انجام شده است. الینگهاوس و همکاران (۱۰۵) در یک مطالعه تحلیلی جامع، تعداد ۱۹۸۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ را در هفت مرکز درمانی اروپایی در کشورهای ایتالیا و اسپانیا (میلان، مونزا، مادرید، سن سباستین و بارسلونا) برای یک مطالعه هم‌بستگی گستره-ژنوم یا GWAS (genome-wide association study) مورد بررسی قرار دادند. پس از کنترل کیفیت و حذف برخی موارد از جمعیت مورد مطالعه بر اساس معیارهای خروج، ۸۳۵ بیمار و ۱۲۵۵ نمونه شاهد از جمعیت ایتالیایی و ۷۷۵ بیمار و ۹۵۰ نمونه شاهد از جمعیت اسپانیایی در تحلیل نهایی قرار گرفتند. در کل ۸،۵۸۲،۹۶۸ چند شکلی تک‌نوکلئوتیدی (SNP) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین بیماری کووید-۱۹ و دو چندشکلی ژنتیکی در ناحیه اینترونی دو ژن مشاهده شد، یکی به صورت INDEL (insertion/deletion) در ژن *LZTFL1* (leucine zipper transcription factor like 1) بر روی کروموزوم ۳ (3p21.31 با مشخصه rs11385942)، و دیگری به صورت SNP در ژن *ABO* (ژن مسئول تعیین گروه‌های خونی) بر روی کروموزوم ۹ (9q34 با مشخصه rs657152). از بین ۶ ژن در ناحیه 3p21.31، ژن *SLC6A20* رمزگذاری پروتئینی را برعهده دارد که به عنوان یک شریک تعاملی شناخته شده برای آنزیم ACE2 مطرح می‌باشد. نشانه وابستگی در ناحیه 9q34 بر روی لوکوس گروه خونی ABO قرار داشت و یک تجزیه و تحلیل اختصاصی برای ارتباط گروه‌های خونی با بیماری کووید-۱۹، خطر بالاتری را برای افرادی با گروه خونی A و اثر محافظتی برای گروه خونی O مشخص شد. ژن *LZTFL1* (leucine zipper transcription factor like 1) بر روی کروموزوم ۳ یک پروتئین عمومی را بیان می‌کند که جایگیری آن در سیتوپلاسم بوده و در تنظیم مسیر sonic hedgehog (SHH) نیز نقش دارد. این پروتئین با پروتئین‌های سندرم باردت-بیدل (Bardet-Biedl Syndrome) یا BBS میانکنش دارد، از این رو این ژن را *BBS17* نیز می‌نامند. تعامل LZTFL1 با کمپلکس‌های پروتئینی BBS حمل و نقل وزیکولی آن‌ها را به غشای مژه‌ای تنظیم می‌کند. جهش‌های بی‌معنی در این ژن نوعی سندرم باردت-بیدل را ایجاد می‌کند، یک سیلیوپاتی که مشخصه آن پلی‌داکتلی، چاقی، اختلال شناختی، هیپوگنادیسم و نارسایی کلیوی است. این ژن به عنوان سرکوب کننده تومور، و احتمالاً به‌واسطه تعامل با E-cadherin و اکتین اسکلت سلولی، در تنظیم انتقال اپیتلیال به مزانشیمال نقش دارد. بر اساس داده‌های نمایه شده در NCBI، ژن *LZTFL1* به‌طور گسترده‌ای در ۲۴ بافت، از جمله بیضه و تیروئید، بیان می‌شود (۱۰۶،۱۰۷). در مطالعه جامع دیگری از نوع GWAS که نتایج آن در آخرین روزهای سال ۲۰۲۰ در مجله Nature منتشر شد، پایرو-کاستینرا و همکاران (۱۰۸) تعداد ۲۲۴۴ بیمار با علائم شدید بیماری کووید-۱۹ که در ۲۰۸ بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) در بریتانیا بستری بودند، را مورد بررسی قرار دادند. نتایج کار این گروه تحقیقاتی بزرگ نشان دهنده چندین هم‌بستگی معنی‌دار در گستره-ژنوم در کروموزم‌های ۳، ۶، ۱۲، ۱۹ و ۲۱ با حساسیت نسبت به بیماری کووید-۱۹ بود، از جمله بر روی chr12q24.13 با مشخصه rs10735079 در یک خوشه ژنی که رمزگذار فعال کننده‌های آنزیم محدودکننده ضدویروسی هستند (شامل OAS1، OAS2 و OAS3)، بر روی chr19p13.2 با مشخصه rs11085727 در نزدیکی ژن رمزگذار تیروزین کیناز ۲ (TYK2)، همچنین بر روی chr19p13.3 با مشخصه rs2109069 در ژن رمزگذار دی‌پپتیدیل پپتیداز ۹ (DPP9)

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

و بر روی chr21q22.1 با مشخصه rs2236757 در ژن گیرنده اینترفرون (IFNAR2). هم‌چنین آن‌ها اهداف بالقوه‌ای را برای استفاده از داروهای مجاز شناسایی کردند، به‌طوریکه با استفاده از تصادفی‌سازی مندلی، شواهدی در رابطه با پیوند سببی بین بیان پایین IFNAR2 و بیان بالای TYK2 و علائم شدید بیماری کووید-۱۹ که زندگی بیماران را تهدید می‌کند، یافت شد. از طرفی، بررسی هم‌بستگی گستره-ترانسکریپتومی (transcriptome-wide) در بافت ریه این بیماران نشان داد که بیان بالای گیرنده کموستاتیک مونوسیت/ماکروفاژ CCR2 با علائم شدید بیماری کووید-۱۹ مرتبط است. نتایج آن‌ها هم‌چنین سیگنال‌های ژنتیکی قدرتمندی را مربوط به سازوکارهای اصلی دفاع ضدویروسی میزبان و واسطه‌های آسیب التهابی اندام‌ها در کووید-۱۹ را شناسایی کرد. هر دو مکانیسم ممکن است برای درمان هدفمند بوسیله داروهای موجود قابلیت خوبی داشته باشند. با این حال قبل از هرگونه تغییر در روندهای بالینی، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در مقیاس بزرگ ضروری خواهد بود.

نتیجه‌گیری

از بین بتاکرونا‌ویروس‌هایی که طی دو دهه اخیر عامل بیماری‌های تنفسی در انسان بوده‌اند، SARS-CoV-2 با ایجاد پاندمی کووید-۱۹، خسارت‌های روحی و اقتصادی بزرگی را به جوامع مختلف وارد کرده است. عفونت‌زایی این ویروس بواسطه اتصال ساختار گل‌میخی آن به گیرنده ACE2 در سطح سلول‌های انسانی آغاز می‌شود. هرچند سلول‌های بیان کننده ACE2 کسر بسیار کوچکی از سلول‌های موجود در بافت‌های ریه را تشکیل می‌دهند، اما این ویروس می‌تواند علاوه‌بر آسیب‌های ریوی و گاهی نارسایی چندگانه اندام، باعث ایجاد تغییر نامطلوب در میوکارد، استرس میوکارد و کاردیومیوپاتی در بیماران شوند. اغلب مشکلات قلبی-عروقی به‌ویژه در بیمارانی که از پرفشاری خون رنج می‌برند، به علت اختلال در عملکرد پروتئازی ACE2 بواسطه عفونت کووید-۱۹روی می‌دهد. مطالعاتی که تاکنون بر روی این بیماری انجام شده نشان می‌دهد پیامد عفونت با این ویروس تنظیم کاهشی بیان ACE2 در سلول‌های آلوده است. از این رو، در طی عفونت اولیه SARS-CoV-2 و گسترش ویروس در بافت‌های بدن، عملکرد ACE2 مختل می‌شود. جالب توجه است که بسیاری از شرایط پرخطر محیطی، مانند استعمال دخانیات، و پاتولوژیکی همچون عفونت-های میکروبی و ویروسی، باعث القاء و افزایش سطح بیان ACE2 در بافت‌های مختلف، بویژه سلول‌های اپیتلیال مجاری هوایی، می‌شود. حال اینکه آیا چنین شرایطی در روند بهبودی افراد مبتلا اثر مثبت دارد و یا منفی، نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر در طی مطالعات کوهورت است. اختلال در فعالیت آنزیمی ACE2 منجر به عدم تعادل در تنظیم مسیر RAAS و در نتیجه برهم خوردن تعادل مایعات و الکترولیت‌های بدن می‌شود، فرآیندی که پیامد آن افزایش التهاب و نفوذپذیری عروق در مجاری هوایی است. علاوه‌براین، انتشار گسترده سایتوکین‌ها توسط سامانه ایمنی بدن در پاسخ به عفونت ویروسی و/یا عفونت‌های ثانویه می‌تواند منجر به طوفان سایتوکینی و علائم سپسیس شود که یکی از علل اصلی مرگ در موارد شدید کووید-۱۹ است. در این موارد، التهاب کنترل نشده ممکن است به آسیب‌های چنداندامی و نارسایی اندام‌ها منتهی گردد. با توجه به مطالعات پیشین در مورد گیرنده ACE2 و نقش آن در بیماری سارس و کووید-۱۹، جهش‌ها و چندشکلی‌های ژنتیکی در ژن‌های شبه-ACE می‌توانند با اثرات مختلفی که بویژه بر عملکرد و سطح بیان ACE2 دارند، باعث تغییر در تعادل RAAS و متعاقبا شدت و نتیجه بیماری کووید-۱۹، شوند. علی-رغم یافته‌هایی که تاکنون از سازوکار بیماری‌زایی SARS-CoV-2 بدست آمده است، هنوز داروی مشخصی برای درمان اختصاصی بیماری کووید-۱۹ وجود ندارد. از این‌رو، دستیابی به استراتژی‌های درمانی مناسب جهت مقابله با این عفونت، نیازمند درک جامعی از چگونگی عملکرد ویروس در حمله به میزبان در طی دوره عفونت و استفاده از این دانش برای تولید داروهای جدید و استفاده مجدد از داروهای موجود است.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

References:

1-Chan JF, Li KS, To KK, Cheng VC, Chen H, Yuen KY. ***Is the Discovery of the Novel Human Betacoronavirus 2c EMC/2012 (Hcov-EMC) the Beginning of Another SARS-Like Pandemic?*** Journal of Infection 2012; 65(6): 477-89.

2-Gallagher TM, Buchmeier MJ. ***Coronavirus Spike Proteins in Viral Entry and Pathogenesis***. Virology 2001; 279(2): 371-4.

3-Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J. ***Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses.*** Trends in microbiology 2016; 24(6): 490-502.

4-De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. ***SARS and MERS: Recent Insights into Emerging Coronaviruses***. Nature Reviews Microbiology 2016; 14(8): 523.

5-Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ***ACE2 Receptor Polymorphism: Susceptibility to SARS-Cov-2, Hypertension, Multi-Organ Failure, And COVID-19 Disease Outcome***. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2020.

6-Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. ***How Will Country-Based Mitigation Measures Influence the Course of the COVID-19 Epidemic?*** The lancet 2020; 395(10228): 931-4.

7-Gates B. ***Responding To Covid-19-A Once-In-A-Century Pandemic?*** New England Journal of Medicine, 2020; 382(18): 1677-9.

8-Kin N, Miszczak F, Lin W, Gouilh MA, Vabret A. ***Genomic Analysis of 15 Human Coronaviruses OC43 (Hcov-OC43s) Circulating in France from 2001 to 2013 Reveals a High Intra-Specific Diversity with New Recombinant Genotypes.*** Viruses 2015; 7(5): 2358-77.

9-Liu J, Xie W, Wang Y, Xiong Y, Chen S, Han J, et al. ***A Comparative Overview of COVID-19, MERS and SARS***. International Journal of Surgery 2020; 81: 1-8.

10-Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al***. A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China.*** Nature 2020; 579(7798): 265-9.

11-Chan J FW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, Yuen KY. ***Genomic Characterization of the 2019 Novel Human-Pathogenic Coronavirus Isolated from a Patient with Atypical Pneumonia after Visiting Wuhan***. Emerging microbes & infections 2020; 9(1): 221-36.

12-Fehr AR, Perlman S. ***Coronaviruses: An Overview of their Replication and Pathogenesis***. In Coronaviruses 2015; 1-23.

13-Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, O'Meara MJ, et al. ***A SARS-Cov-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing***. BioRxiv 2020; 2003: 002386.

14-Guan Y, Zheng B, He Y, Liu X, Zhuang Z, Cheung C. ***Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China.*** Science 2003; 302(5643): 276-8.

15-Yao YX, Ren J, Heinen P, Zambon M, Jones IM. ***Cleavage and Serum Reactivity of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein.*** J Infect Dis 2004; 190(1): 91-8.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

16- Holmes KV. ***SARS Coronavirus: A New Challenge for Prevention and Therapy***. J Clinical Investigation 2003; 111(11): 1605-9.

17- Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. ***New Insights on the Antiviral Effects of Chloroquine Against Coronavirus: What to Expect for COVID-19?*** International J Antimicrobial Agents 2020; 105938.

18- Babcock GJ, Esshaki DJ, Thomas WD, Ambrosino DM. ***Amino Acids 270 to 510 of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein are Required for Interaction With Receptor***. Journal of virology 2004; 78(9): 4552-60.

19- 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.

20- 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.

21- 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.

22- Ziegler CG, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN,et al. ***SARS-Cov-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and is Detected in Specific Cell Subsets Across Tissues.*** Cell 2020.

23- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. ***SARS-Cov-2 Productively Infects Human Gut Enterocytes.*** Science 2020.

24- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. ***SARS-Cov-2 Entry Factors are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes***. Nature Medicine 2020; 26(5): 681-7.

25- 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.

26- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, et al. ***Clinical Characteristics of 82 Death Cases with COVID-19.*** medRxiv 2020.

27- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. ***The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention.*** Nature Reviews Immunology 2020; 20(6): 363-74.

28- Montazeri F, Rahgozar S, Ghaedi K. ***Apoptosis and Cytosolic Organelles*** 2011

29- Gustine JN, Jones D. ***Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19***. The American J Pathology 2021; 191(1): 4-17.

30- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. ***Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.*** JAMA cardiology 2020.

31- Santos SHS, Andrade JMO***. Angiotensin 1–7: A Peptide for Preventing and Treating Metabolic Syndrome***. Peptides 2014; 59: 34-41.

32- Acconcia F. ***The Network of Angiotensin Receptors in Breast Cancer***. Cells 2020; 9(6).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

33-Skeggs JrLT, Kahn JR, Shumway NP. ***The Preparation and Function of the Hypertensin-Converting Enzyme.*** The Journal of Experimental Medicine 1956; 103(3): 295.

34-Kessler SP, Rowe TM, Gomos JB, Kessler PM, Sen GC. ***Physiological Non-Equivalence of the Two Isoforms of Angiotensin-Converting Enzyme.*** Journal of Biological Chemistry 2000; 275(34): 26259-64.

35-Hagaman JR, Moyer JS, Bachman ES, Sibony M, Magyar PL, Welch JE, et al. ***Angiotensin-Converting Enzyme and Male Fertility.*** Proceedings of the National Academy of Sciences 1998; 95(5): 2552-7.

36-Ehlers MR, Gordon K, Schwager SL, Sturrock ED. ***Shedding the Load of Hypertension: the Proteolytic Processing of Angiotensin-Converting Enzyme.*** SAMJ: South African Medical Journal 2012; 102(6): 461-4.

37-Lubbe L, Cozier Gyles E, Oosthuizen D, Acharya KR, Sturrock, Edward D. ***ACE2 and ACE: Structure-Based Insights Into Mechanism, Regulation and Receptor Recognition by SARS-Cov.*** Clinical Science 2020; 134(21): 2851-71.

38-Arendse LB, Danser AJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC, Llorens-Cortes C, et al. ***Novel Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin System and Associated Peptides in Hypertension and Heart Failure***. Pharmacological Reviews 2019; 71(4): 539-70.

39-Karnik SS, Singh KD, Tirupula K, Unal H. ***Significance of Angiotensin 1–7 Coupling with MAS1 Receptor and Other Gpcrs to the Renin-Angiotensin System: IUPHAR Review 22.*** British J Pharmacology 2017; 174(9): 737-53.

40-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-e9.

41-Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. ***Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis***. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland 2004; 203(2): 631-7.

42-Rutkowska-Zapała M, Suski M, Szatanek R, Lenart M, Węglarczyk K, Olszanecki R, et al. ***Human Monocyte Subsets Exhibit Divergent Angiotensin I-Converting Activity***. Clinical & Experimental Immunology 2015; 181(1): 126-32.

43-Kowalczuk S, Bröer A, Tietze N, Vanslambrouck JM, Rasko JE, Bröer S. ***A Protein Complex in the Brush-Border Membrane Explains a Hartnup Disorder Allele.*** The FASEB Journal 2008; 22(8): 2880-7.

44-Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJA. ***Human Homolog of Angiotensin-Converting Enzyme Cloning and Functional Expression as a Captopril-Insensitive Carboxypeptidase***. Journal of Biological Chemistry 2000; 275(43): 33238-43.

45-Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, Lew RA. ***The Novel Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Homolog,***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

ACE2, Is Selectively Expressed by Adult Leydig Cells of the Testis. Endocrinology 2004; 145(10): 4703-11.

46-Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. ***Quantitative Mrna Expression Profiling of ACE 2, A Novel Homologue of Angiotensin Converting Enzyme***. FEBS letters 2002; 532(1-2): 107-10.

47-Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, et al. ***Myocardial Infarction Increases ACE2 Expression in Rat and Humans***. European Heart Journal 2005; 26(4): 369-75.

48-Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. Developmental Cell. 2020.

49-Zisman LS, Keller RS, Weaver B, Lin Q, Speth R, Bristow MR, Canver CC. ***Increased Angiotensin-(1-7)–Forming Activity in Failing Human Heart Ventricles: Evidence for Upregulation of the Angiotensin-Converting Enzyme Homologue ACE2***. Circulation 2003; 108(14): 1707-12.

50-Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ***ACE2 Gene Expression is Up-Regulated in the Human Failing Heart***. BMC medicine 2004; 2(1): 19.

51-Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. ***Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.*** New England J Medicine 2020; 382(18): 1708-20.

52-Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. ***Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study.*** The lancet 2020.

53-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; 8(4): e21.

54-Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, et al. ***Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients May be Increased by Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker***. American J Hypertension 2015; 28(1): 15-21.

55-Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, Sasse T, Kummer E, Jando J, et al. ***Human Intestine Luminal ACE2 and Amino Acid Transporter Expression Increased by ACE-Inhibitors.*** Amino acids 2015; 47(4): 693-705.

56-Sparks, M., & Hiremath, S. ***The Coronavirus Conundrum: ACE2 and Hypertension Edition***. NephJC. In. 2020.

57-Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. ***COVID-19 and the Cardiovascular System***. Nature Reviews Cardiology 2020; 17(5): 259-60.

58-Nabirotchkin S, Peluffo AE, Bouaziz J, Cohen D. ***Focusing on the Unfolded Protein Response and Autophagy Related Pathways to Reposition Common Approved Drugs Against COVID-19***. 2020

59-Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshan M, Armstrong SD, Penrice-Randal R, et al. ***Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19***. American J Respiratory and Critical Care Medicine(Ja) 2020.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

60-Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al**. *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19-Preliminary Report*.** The New England Journal of Medicine 2020.

61-Janice Oh HL, Ken-En Gan S, Bertoletti A, Tan YJ. ***Understanding the T Cell Immune Response in SARS Coronavirus Infection.*** Emerging microbes & infections 2012; 1(1): 1-6.

62-Shin HS, Kim Y, Kim G, Lee JY, Jeong I, Joh JS, et al. ***Immune Responses to Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus During the Acute and Convalescent Phases of Human Infection***. Clinical Infectious Diseases 2019; 68(6): 984-92.

63-Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. ***RETRACTED ARTICLE: SARS-Cov-2 Infects T Lymphocytes through its Spike Protein-Mediated Membrane Fusion***. Cellular & Molecular Immunology 2020; 1-3.

64-Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. . ***Transcriptomic Characteristics of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Peripheral Blood Mononuclear Cells in COVID-19 Patients***. Emerging microbes & infections 2020; 9(1): 761-70.

65-Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, et al. ***Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Putative Receptor of Wuhan 2019-Ncov***. BioRxiv 2020.

66-Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. ***Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-Cov-2 Spike Glycoprotein***. Cell 2020.

67-Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, et al. ***Angiotensin Ii Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology***. Physiological Rev 2018; 98(3): 1627-738.

68-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.

69-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.

70-Brasier AR, Recinos III A, Eledrisi MS. ***Vascular Inflammation and the Renin-Angiotensin System.*** Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 2002; 22(8): 1257-66.

71-Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. ***The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1–7)***. Physiological reviews 2018; 98(1): 505-53.

72-Simões e Silva A, Silveira K, Ferreira A, Teixeira M. ***ACE2, Angiotensin-(1-7) and Ma as Receptor Axis in Inflammation and Fibrosis.*** British journal of pharmacology 2013; 169(3): 477-92.

73-Aksoy, H., Karadag, A. S., & Wollina, U. ***Angiotensin II Receptors: Impact for COVID-19 Severity.*** Dermatologic Therapy2020; 33(6): e13989.

74-Santos SHS, Andrade JMO, Fernandes LR, Sinisterra RD, Sousa FB, Feltenberger JD, et al. ***Oral Angiotensin-(1–7) Prevented Obesity and Hepatic Inflammation by Inhibition of Resistin/TLR4/MAPK/NF-Kb in Rats Fed with High-Fat Diet***. Peptides 2013; 46: 47-52.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

75-Ioana M, Ferwerda B, Farjadian S, Ioana L, Ghaderi A, Oosting M, et al. ***High Variability of TLR4 Gene in Different Ethnic Groups in Iran.*** Innate Immunity 2012; 18(3): 492-502.

76-Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. ***Toll-Like Receptor 3 Signaling Via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection***. MBio 2015; 6(3).

77-Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. (Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. Immunology letters 2020; 225: 31.

78-Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. ***The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes***. In: medRxiv 2020.

79-Park MD. ***Macrophages: A Trojan Horse in COVID-19?*** Nature Reviews Immunology 2020; 20(6): 351.

80-Eden JS, Rockett R, Carter I, Rahman H, De Ligt J, Hadfield J, et al. ***An Emergent Clade of SARS-Cov-2 Linked to Returned Travellers from Iran***. Virus Evolution 2020; 6(1): veaa027.

81-Hoseini SM, Montazeri F, Froughmand AM, Dehghani M, Ghadimi HR. ***Introduction to Genetic Testing–Applications, Advantages and Disadvantages*** 2014.

82-Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X,et al. ***Comparative Genetic Analysis of Tthe Novel Coronavirus (2019-Ncov/SARS-Cov-2) Receptor ACE2 in Different Populations***. Cell discovery 2020; 6(1): 1-4.

83-Luo Y, Liu C, Guan T, Li Y, Lai Y, Li F, et al. ***Association of ACE2 Genetic Polymorphisms with Hypertension-Related Target Organ Damages in South Xinjiang.*** Hypertension Research 2019; 42(5): 681-9.

84-Yi L, Gu Y, Wang X, An L, Xie X, Shao W, et al. ***Association of ACE, ACE2 and UTS2 Polymorphisms With Essential Hypertension in Han and Dongxiang Populations from North-Western China.*** Journal of International Medical Research 2006; 34(3): 272-83.

85-Malard L, Kakinami L, O'Loughlin J, Roy-Gagnon MH, Labbe A, Pilote L, et al. ***The Association Between the Angiotensin-Converting Enzyme-2 Gene and Blood Pressure in a Cohort Study of Adolescents***. BMC medical genetics 2013; 14(1): 117.

86-Chen Q, Tang X, Yu C, Chen D, Tian J, Cao Y, et al. ***Correlation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Gene Polymorphism with Antihypertensive Effects of Benazepril.*** Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health sciences 2010; 42(3): 293-8.

87-Patnaik M, Pati P, Swain SN, Mohapatra MK, Dwibedi B, Kar SK, et al. ***Association of Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin-Converting Enzyme-2 Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in the Population of Odisha, India***. Annals of human biology 2014; 41(2): 145-52.

88-Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCV, Silva EG, Reis AA, Pedrino GR, et al. ***The Combination of ACE I/D and ACE2 G8790A Polymorphisms Revels***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

Susceptibility to Hypertension: A Genetic Association Study in Brazilian Patients. PLoS One 2019; 14(8): e0221248.

89-Duru K, Farrow S, Wang JM, Lockette W, Kurtz T. ***Frequency of a Deletion Polymorphism in the Gene for Angiotensin Converting Enzyme is Increased in African-Americans with Hypertension***. American J Hypertension 1994; 7(8): 759-62.

90-Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. ***An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels***. The Journal of clinical investigation 1990; 86(4); 1343-6.

91-Riera-Fortuny C, Real J, Chaves F, Morales-Suarez-Varela M, Martinez-Triguero M, Morillas-Arino C, et al. ***The Relation between Obesity, Abdominal Fat Deposit and the Angiotensin-Converting Enzyme Gene I/D Polymorphism and its Association with Coronary Heart Disease***. International journal of obesity 2005; 29(1): 78-84.

92-He Q, Fan C, Yu M, Wallar G, Zhang ZF, Wang L, et al. ***Associations of ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism, ACE Activity, and ACE Mrna Expression with Hypertension in a Chinese Population***. PLoS One 2013; 8(10): e75870.

93-Berge, K., & Berg, K. ***Cardiovascular Risk Factors in People with Different Genotypes in the Insertion/Deletion (I/D) Polymorphism at the Locus for Angiotensin I Converting Enzyme (ACE).*** Clinical genetics 1997; 52(6): 422-26.

94-Philipp CS, Dilley A, Saidi P, Evatt B, Austin H, Zawadsky J, et al. ***Deletion Polymorphism in the Angiotensin-Converting Enzyme Gene as a Thrombophilic Risk Factor after Hip Arthroplasty***. Thrombosis and haemostasis 1998; 80(12): 869-73.

95-Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. ***Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review***. JAMA 2020; 324(8): 782-93.

96-Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, et al. ***Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism is Associated with Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome***. American J Respiratory and Critical Care Medicine 2002; 166(5): 646-50.

97-Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, Rossing P, Lecerf L, Poirier O, et al. ***Effect of Deletion Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene on Progression of Diabetic Nephropathy during Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme: Observational Follow Up Study.*** BMJ 1996; 313(7057): 591-4.

98-O'Toole L, Stewart M, Padfield P, Channer K. ***Effect of the Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene on Response to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients with Heart Failure.*** J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32(6): 988-94.

99-Mizuiri S, Hemmi H, Inoue A, Takano M, Kadomatsu S, Tanimoto H, et al. ***Renal Hemodynamic Changes Induced by Captopril and Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism.*** Nephron 1997; 75(3): 310-4.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

100- Hmimech W, Idrissi HH, Diakite B, Korchi F, Baghdadi D, Idrissi HTJH, et al***. Impact of I/D Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene on Myocardial Infarction Susceptibility among Young Moroccan Patients.*** BMC Research Notes 2017; 10(1): 763.

101- Felehgari V, Rahimi Z, Mozafari,H, Vaisi-Raygani A. ***ACE Gene Polymorphism and Serum ACE Activity in Iranians Type II Diabetic Patients with Macroalbuminuria***. Mol Cell Biochem 2011; 346(1-2): 23-30.

102- Delanghe J, Speeckaert M, De Buyzere M. ***The Host's Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism May Explain Epidemiological Findings in COVID-19 Infections***. Clinica chimica acta 2020; 505: 192-3.

103- Bellone, M., & Calvisi, S. L. (2020). ***ACE polymorphisms and COVID-19-related mortality in Europe.*** Journal of molecular medicine 2020; 98(11): 1505-09.

104- Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, Chung MK, Jehi L, et al. ***New Insights into Genetic Susceptibility of COVID-19: An ACE2 and TMPRSS2 Polymorphism Analysis.*** BMC medicine 2020; 18(1): 216.

105- Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. ***The ABO Blood Group Locus and a Chromosome 3 Gene Cluster Associate with SARS-Cov-2 Respiratory Failure in an Italian-Spanish Genome-Wide Association Analysis***. medRxiv 2020.

106- Wei Q, Zhou W, Wang W, Gao B, Wang L, Cao J, et al. ***Tumor-Suppressive Functions of Leucine Zipper Transcription Factor–Like 1***. Cancer research 2010; 70(7): 2942-50.

107- Marion V, Stutzmann F, Gérard M, De Melo C, Schaefer E, Claussmann A, et al. ***Exome Sequencing Identifies Mutations in LZTFL1, A Bbsome and Smoothened Trafficking Regulator, in a Family with Bardet–Biedl Syndrome with Situs Inversus and Insertional Polydactyly.*** Journal of Medical Genetics 2012; 49(5): 317-21.

108- Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, et al. ***Genetic Mechanisms of Critical Illness in Covid-19.*** Nature 2020.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences **Received: 24 Feb 2021**
Vol 30| Nov 2 | May 2022 **Accepted: 28 Jun 2021**

Angiotensin-Converting Enzymes, the Key Components in the Pathogenesis of COVID-19 Infection and their Role in the Interaction of SARS-Cov-2 with Human Host Cells

Seyed Mehdi Hoseini[1], Mohammad Hasan Sheikhha[2], Mohammad Samet[3], Elham Sadat Hoseini[4], Fateme Montazeri[†5]

Review Article

Introduction: Over the past 20 years, seven coronaviruses have caused more or less severe respiratory diseases in humans. Among these, the most important ones are SARS-CoV and the coronavirus, a similar virus that has created a pandemic called Covid-19 since 2019, belonging to the b-category of beta-coronaviruses called *Sarbecovirus*.

This virus is due to a kind of spike-like structure to the ACE2 receptor (angiotensin converting enzyme 2) bind to the surface of host cells. Often, dysfunction of ACE2 protease after viral infection leads to dysfunction of the RAAS (renin-angiotensin-aldosterone) pathway and, as a result, by affecting blood pressure, it upsets the balance of fluids and electrolytes in the body, a process that results in increased inflammation and permeability of arteries in the airways. Furthermore, the widespread release of cytokines by the immune cells in response to viral and/or secondary infections can lead to cytokine storms along with symptoms of sepsis. In these cases, uncontrolled inflammation causes multiple organ damage that leads to organ failure, particularly in cardiovascular, hepatic, and renal systems.

Conclusion: Despite the findings of the pathogenic mechanism of SARS-CoV-2, there is still no specific drug to treat COVID-19. Therefore, achieving proper therapeutic strategies against COVID-19 requires a comprehensive understanding of its pathogenesis in the host for developing new drugs and/or using approved drugs.

Keywords: Angiotensin-converting enzyme, Coronavirus, COVID-19 infection, Severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2.

Citation: Setorgi M, Hassanpour-Ezatti M, Mousavi Z. **Angiotensin-Converting Enzymes, the Key Components in the Pathogenesis of COVID-19 Infection and their Role in the Interaction of SARS-Cov-2 with Human Host Cells.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(2): 4512-34.

[1]Biotechnology Research Center, International Campus, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

[2]Department of Genetics, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

[3]Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

[4]Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

[5]Abortion Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 09134540636**, email:** f_montazeri@outlook.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-30]

[DOI: 10.18502/ssu.v30i2.9275]