

A Janus-arcú ACE2 fehérje szerepe és gyakorlati jelentősége

VARJAS NORBERT, BENCZÚR BÉLA

THE ROLE OF THE JANUS-FACED ACE2-PROTEIN AND ITS PRACTICAL IMPORTANCE

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek kiemelt jelentősége van a szervezet homeosztázisának a fenntartásában, ugyanakkor kóros túlműködésének jelentős szerepe van a hypertonia és a hypertóniás szervkárosodások, valamint a szívelégtelenség kialakulásában. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer megfelelő egyensúlyának fenntartásában, szabályozásában egy karboxipeptidáz enzimnek, az ACE2-nek van központi szerepe. Emellett a sejtmembránhoz kötött ACE2 a SARS-CoV-2 vírus receptora is, a vírus sejtekbe történő bejutását teszi lehetővé, kialakítva a Covid-19 betegséget, mely világméretű járványt okozott az elmúlt években. Az ACE2 fehérjét ez alapján jogosan nevezhetjük Janus-arcú fehérjének. Az ACE2-nek a RAAS szabályozásában betöltött funkcióját gyógyszeresen kihasználva az angiotenzin-receptor-blokkolók, így például az olmesartan segítségével hatékony vérnyomáscsökkenést és cardiovascularis védelmet tudunk biztosítani.

The renin-angiotensin-aldosterone system is of pivotal importance in maintaining the homeostasis of human organism, however its pathological overactivity plays a significant role in the development of hypertension, hypertensive organ damages and heart failure. While maintaining and regulating the proper balance of the RAAS, one of the carboxypeptidase enzymes, namely the ACE2-protein has a crucial role. In addition, the cell membrane-linked ACE2 functions also as a receptor of the SARS-CoV 2 virus allowing it to penetrate the cells and develop COVID-19 disease, which caused the worldwide pandemic in recent years. Based on these facts, ACE2 may be named properly as a "Janus-faced" protein. Using pharmaceutically its beneficial role in regulating RAAS activity, angiotensin receptor blockers e.g. olmesartan can provide effective blood pressure lowering and cardiovascular protection.

RAAS, ACE2, RAAS-blokád, ARB, olmesartan, kezelés

RAAS, ACE2, RAAS-blockade, ARB, olmesartan, treatment

dr. VARJAS Norbert (levelező szerző/correspondent), dr. BENCZÚR Béla: Tolna Megyei Balassa János Kórház I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia)/Tolna County Balassa János Teaching Hospital, 1st Department of Internal Medicine (Cardiology/Nephrology); H-7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u. 5–7. E-mail: varjasnorbert@gmail.com

Érkezett: 2022. október 3. Elfogadva: október 18.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.038>

„Janus, eredeti itáliai isten, kihez hasonló a görögök istenei között nincsen, kit a kezdet és a vég védőszentjeként tiszteltek. Úgy imádkoztak hozzá, mint a legrégebbi, legszentebb és legjelentősebb istenhez az ókori Rómában. Később minden kimenet és bejárás istene lett, neki volt szentelve minden kapu és ajtó. Rendszerint kapusnak ábrázolták, kulccsal és pálczával a kezében, kettős fejét szakál körítette, s két arcza ellentétes irányba nézett” (1).

Az angiotenzinkonvertáz-enzim 2 (ACE2) jelenlétét már 2000-ben igazolták (2, 3). Kulcszerepet játszik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerben (RAAS): ez a mechanizmus, vagyis az ACE2-nek a RAAS-egyensúlyában betöltött központi szerepe bő két évtizede ismert, jelentőségére mégis a Covid-19 okozta pandémia irányította a szakemberek figyelmét. Az ACE2 ugyanis a RAAS-ban betöltött funkciója mellett a SARS-CoV-2, vagyis a koronavírus sejtekbe

(a tüdő légzőhámja, endothelsejtek, egyéb szövetek sejtjei) jutásának receptora is egyben (4), így fokozhatja a vírus fertőzőképességét (5-7). E kettős hatás miatt egyfajta kettős szerepű, „Janus-arcú” proteinként tekinthetünk rá.

Az ACE2 élettani szerepe

A RAAS élettani szempontból alapvetően a szervezet belső környezetét, a só-víz háztartást szabályozza, így kiemelt jelentősége van az életfontosságú szervek működésének fizioiógias és patológiás szabályozásában (szív, vese, tüdő) (8). Rövid távon a RAAS aktiválódása fontos és adaptív: ez teszi lehetővé a keringés fenntartását, a szervek perfúzióját, a vérnyomás változása ennek a következménye. Egy összetett szabályozású rendszerről van szó, melyet már régóta nem csupán lineáris rendszerként fogunk fel, hiszen több becsatlakozó oldalága van (kallikrein-kinin, neprilysin). Az ACE2-nek fontos szabályozó szerepe van a RAAS egyensúlyának fenntartásában, illetve helyreállításában. Az ACE2 egy cink-monokarboxipeptidáz, amely az angiotenzin (Ang) I-et nonapeptiddé (Ang 1-9), valamint az Ang II-t heptapeptiddé (Ang 1-7) alakítja egy-egy aminosav lehasításával. Az Ang I és Ang II lebontásának ez a különálló útja negatívan szabályozza a RAAS-aktivációt, és mérsékli az Ang II-nek az angiotenzin₁-receptor (AT₁R) által közvetített kedvezőtlen hatásait. Ennek különösen nagy jelentősége van olyan kóros állapotokban, amikor a RAAS túlstimulált, vagyis fokozott aktiválódása maladaptív, káros folyamatokat indít el (vasoconstrictio, kóros Na- és vízviisszatartás, gyulladás, thrombogenesis, proliferatív folyamatok, végső soron a balkamra-hypertrophia kialakulása is). Az Ang 1-7 biológiailag aktív peptid, amelynek hatása ellentétes az Ang II hatásaival, tehát direkt vasodilatator és antiinflammatorikus hatással rendelkezik, melyeket nem az AT₁-receptoron keresztül fejt ki, hanem a Mas-receptoron (Mas-R), a bradikinin-aktivitás és a NO-felszabadulás serkentése révén (9). A RAAS egyensúlyát az ACE-ACE2, vagy még inkább az AT₁-Mas-receptor egyensúlya (prooxidatív, proinflammatorikus kar versus antioxidáns, gyulladásgátló kar) szabja meg. Az ARB-kkel vagy ACEi-kkel végzett kezelés csökkenti a gyulladást elősegítő RAAS-tengely aktivitását, növeli az ACE2 transzmembránszintjét és a gyulladásgátló tengely aktivitását. A hypertonia patogenezisében és progressziójában a RAAS diszregulációja kiemelt szerepet játszik, így kijelenthető, hogy az ACE2 működésének

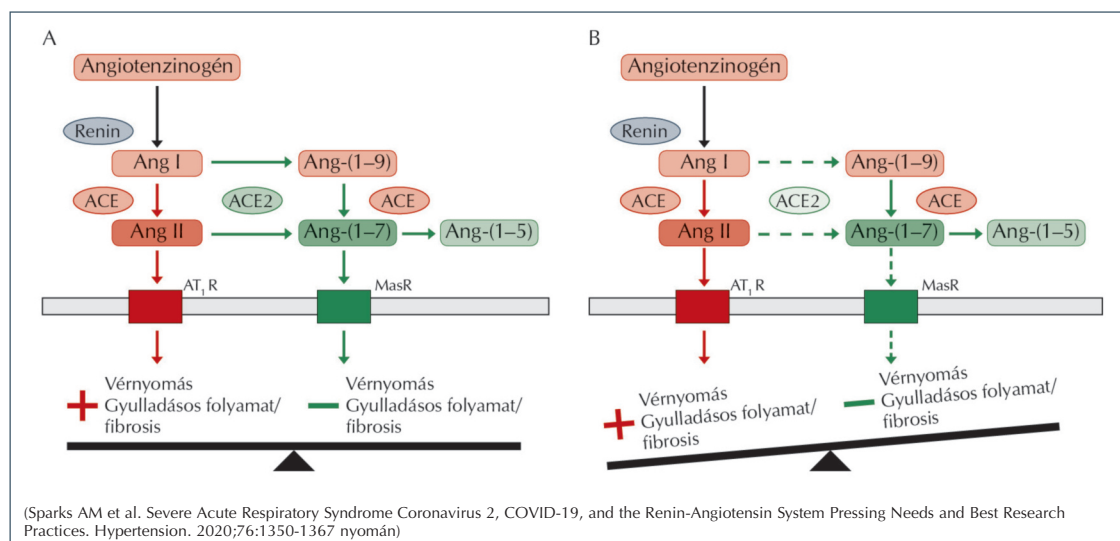
RÖVIDÍTÉSEK

ACE2: angiotenzinkonvertáz-enzim 2
ACEi: angiotenzinkonvertázenzim-gátló
Ang I: angiotenzin I
Ang II: angiotenzin II
ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló
AT₁R: angiotenzin₁-receptor
BK: bal kamra
BKH: balkamra-hypertrophia
CV: cardiovascularis
LVMI: bal kamrai izomtömeg
MasR: Mas-receptor
RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
SARS-CoV-2: súlyos akut légzőszervi szindróma 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2)

serkentése az antihipertenzív terápia potenciális célpontja lehet. Az ACE2 szerepének vizsgálatára számos tanulmány irányult. Az ACE2-szint csökkenéséről számoltak be az idiopathiás pulmonalis artériás hypertoniában szenvedő betegek tüdejében (10), valamint az erekben, a vesékben és az agyban is hypertoniás modellekben (11, 12). Az ACE2-szint emelkedésének azonban a vérnyomáscsökkentő hatáson túl számos további előnye van. Mindezen előnyök a már részletezett RAAS ellenregulációs mechanizmusból, illetve az antiinflammatorikus hatásból adódnak. A magasabb ACE2-szint gátolja a myocardialis fibrosist és a bal kamrai hypertrophiát, ezáltal antiarrhythmiás hatásokat is eredményez. Továbbá atherosclerosis elleni védőhatást fejt ki, illetve gátolja a nátrium- és vízretenciót (13). A klinikai gyakorlatban alkalmazott vérnyomáscsökkentő gyógyszer csoportok közül az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) olmesartan rendelkezik a legmarkánsabb ACE2-t potenciózó hatással (erőteljesebb, mint bármely ACE-gátló, vagy például a telmisartan) (1. ábra).

Az ACE2 mint a SARS-CoV-2 receptora

A SARS-CoV-2 fertőzés kialakulását a vírus spike-proteinje és a transzmembrán ACE2 fehérjék extracelluláris doménjei közötti kapcsolat teszi lehetővé. Ez a receptor-ligand komplex biztosítja a vírus és célsejt kapcsolódását és a vírus



1. ábra. Az ACE2 szabályozó szerepe a RAAS működésében

endocitózissal való bejutását a sejtekbe, amelyet a felszíni ACE2-expresszió down-regulációja (mennyiségének csökkenése) követ (14). Egy vizsgálatban, amelybe Covid-19-fertőzött betegeket vontak be, a keringő Ang II szintje jelentősen emelkedett volt az egészséges kontrollcsoporthoz képest. A fertőzés az ACE2 down-regulációja útján a RAAS egyensúlyának felborulásához vezetett, ezáltal elősegítette a többszervi károsodás kialakulását (15).

Mindazonáltal tudjuk, hogy a SARS-CoV-2 sejtbe való bejutása szabályozott, többlépcsős mechanizmusból áll, melynek az ACE2-höz való kötődés csak az első lépése. A sejtekbe történő bejutásban kiemelt szerepe van a TMPRSS2-nek (transmembrane protease serine 2), egy olyan szerinproteáznak, amely a spike-protein és az ACE2 kötődéséhez szükséges (16). Továbbá meg kell említeni egy metalloproteináz, az ADAM17 (A disintegrin and metalloprotease17) jótékony szerepét, mely a membránhoz kötött ACE2 ektodoménjének lehasítása révén szolubilis ACE2-t hoz létre, ezáltal a vírus a sejtbe már nem képes bejutni, így extracellulárisan a szolubilis ACE2-höz kötődve csapdába eshet (17) (2. ábra). A RAAS proinflammatorikus tengelyének gátlása gátolja az ADAM17- és TMPRSS2-aktivitásokat is, amelyek szükségesek a membrán ACE2 leadásához és a koronavírus (SARS-CoV-2) bejutásához (18).

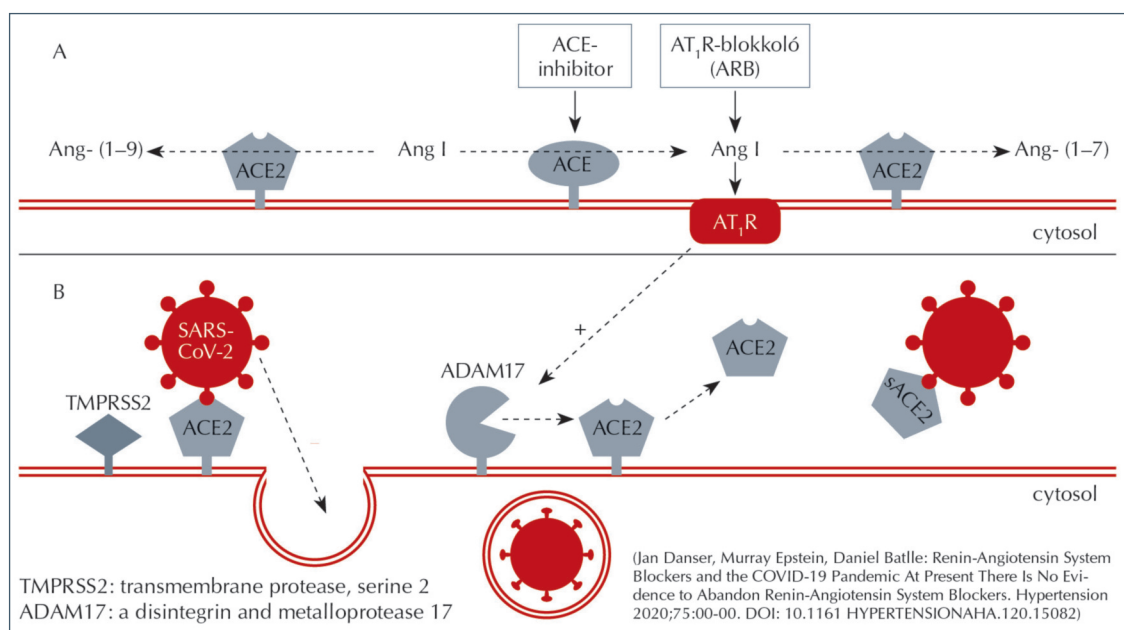
A SARS-CoV-2-fertőzésben betöltött szerepe miatt az ACE2 nem véletlenül került a kutatások középpontjába. Hatásmechanizmusa miatt kiváló célpontja lehet a Covid-19 elleni terápiának. A lehetséges terápiás stratégiák közé tartozhat a humán ACE2 és a SARS-CoV-2 kötődésének

megakadályozása a vírus spike-protein-receptor-törkötő doménjének (RBD) blokkolása révén. Ezenkívül más lehetséges kezelési lehetőségeket is vizsgálnak, úgymint az ACE2-eredetű peptidok, kis molekulájú inhibitorok, ACE2-antitest vagy ACE2 elleni egyláncú antitestfragmens alkalmazása.

Az ACE2-receptor jelentős mennyiségben expresszálódik a bélhámsejteken, a vesében, a szívben, valamint az artériás és vénás endothelen, továbbá kimutatható az alveolaris macrophagok és lymphocyták felszínén (az egész tüdőben), sőt a herékben és a májban is (19). A SARS-CoV-2 az ACE2-höz kötődve bejut a sejtekbe, ami az ACE2 mennyiségének szisztémás csökkenéséhez vezet. Ennek ellensúlyozására törekedve a rekombináns ACE2 (rACE2) alkalmazását is vizsgálták. A rACE2 terápiás hatást mutatott tüdő-károsodásban (20), diabeteses nephropathiában és hypertóniában is (21). Nemrégiben azt találták, hogy egy humán rekombináns szolubilis ACE2 (hrsACE2), amelyet már 1. és 2. fázisú klinikai vizsgálatokban teszteltek, hatékonyan csökkentette vagy megakadályozta a SARS-CoV-2-fertőzés kialakulását mesterséges humán szövetekben (22). Ez a felfedezés a hrsACE2 terápiás potenciáljára utal.

Az ACE2 aktivitása protektív hatást mutatott tüdőérintettségben, emiatt az ACE2-aktivátor potenciális terápiaként való kifejlesztése ígéretes lehet Covid-19 ellen. A diminazen-acet-urátról, a rezorcin-naftaleinről és a xanthenonról azt találták, hogy aktiválni képesek az ACE2-t (23, 24).

A Covid-19-pandémia kitörését követően a napi gyakorlatban alkalmazott gyógyszereket,



2. ábra. Az ACE2 szerepe a RAAS szabályozásában és a SARS-CoV-2-fertőzésben

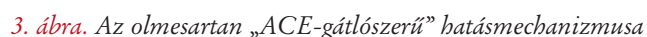
így az ACE-gátlókat és ARB-ket is vizsgálatok alá vonták. Kezdetben az ACE2-szint-fokozó hatásuk miatt kétségek merültek fel, hogy talán a terápia folytatása fokozott fertőzésveszélyt és súlyosabb kimenetelű Covid-fertőzést jelenthet. Fontos kiemelni, hogy az ARB-k nem csak a membránhoz kötött, hanem a szolubilis ACE2-szintet is növelik, valamint csökkentik a proinflammatorikus és növelik az antiinflammatorikus citokinek aktivitását (25). Ezen hatások külön-külön is csökkenthetik a SARS-CoV-2-fertőzés súlyosságát. *Guzik* és munkatársai arra a megállapításra jutottak, hogy meglévő SARS-CoV-2-fertőzés esetén a RAAS-blokkolók elhagyása nagyobb kockázattal jár (a RAAS fokozott aktivitása kedvezőtlenebb, ráadásul elvesz az ACE2 protektív hatása), mint az esetleges fertőzés kialakulását elősegítő hatásuk (26). A SARS-CoV-2 és az ACE2 meglehetősen összetett kapcsolatából megállapíthatjuk, hogy az ACE2 „Janus-arca” a vírusinfekció kapcsán is „tetten érhető”. Egyrészt, valóban lehetővé teszi a vírus sejtbe való bejutását, ezáltal a fertőzés kialakulását; másrészt azonban a vírus elleni küzdelemben is aktívan részt vesz, ugyanakkor a RAAS fokozott aktiválódásának ellensúlyozásában, az egyensúly fenntartásában betöltött protektív szerepe az elsődleges. Ráadásul, egyensúlyban lévő (tehát nem „túlaktivált”) RAAS-sal rendelkező egyént, akinek ezáltal ép az endothelfunkciója, a SARS-CoV-2 vírus kevésbé tudja megfertőzni, vagy a kialakult Covid-19 kevésbé súlyos betegséget okoz, már csak emiatt is

fontos, hogy a RAAS-gátlókat senki ne hagyja abba a vírusfertőzés idején! A RAAS-gátlók elhagyása a vérnyomás-emelkedés, a szívelégtelenség vagy vesebetegség progressziója miatt sokkal nagyobb veszélyt jelentene, mint az esetleges SARS-CoV-2 iránti fokozott fogékonyság, ahogyan azt számos tanulmány is igazolta (27–29).

Az olmesartan egyedi hatásmechanizmusa: ARB, amely fokozza az ACE2 aktivitását

Az ACE2 protein előzőekben részletezett központi szerepének ismeretében könnyű megérteni, milyen hatékony terápiás lehetőség rejtőzik az ACE2 hatásának serkentésében.

Állatkísérletes adatok azt mutatták, hogy az olmesartan, mely az angiotenzin₁-receptor-blokkolók családjának a legfiatalabb tagja, fokozza az ACE2 expresszióját a remodelálódó, posztinfarktusos szívben, ezáltal fokozza az Ang-(1–7) hatását. Utóbbi gátló hatást fejt ki a „klasszikus” ACE enzimre, így szinte ACE-gátlóként potenciózza a bradikinin hatását. Így az olmesartan túl az AT₁-receptoron keresztül kifejtett ARB-sajátosságain, az ACE2 hatásának fokozása révén ACE-inhibitor sajátosságokkal is rendelkezik, ez lehet a magyarázata annak, hogy az egyéb ARB-khez képest a legnagyobb mértékben csökkenti az AngII-szintet (30).



kezelésében ramiprilhez képest nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenést eredményezett (33), emellett csökkenti a vesén át történő fehérjevesztés mértékét, vagyis renoprotektív sajátosságokkal is rendelkezik (34).

Balkamra-hypertrophia regressziója olmesartannal

A hypertonia egyik legjelentősebb, a mortalitást is befolyásoló célszervkárosodása (hypertension-mediated organ damage) a balkamra-hypertrophia. Pontosabban tágabb értelemben helyesebb hipertenzív szívbetegségről (hypertensive heart disease, HHD) beszélni, hiszen a HHD nemcsak a bal kamrai izomtömeg növekedését jelenti, hanem összefoglaló néven jellemzi a szív üregeit (például a bal pitvart, de az aortafalat) érintő funkcionális, molekuláris, szövettani, morfológiai és elektrofiziológiai elváltozásokat (35). A balkamra-hypertrophia kivédése, illetve csökkentése alapvető célja a hypertonia kezelésének, mert a ritmuszavarok, a szívelégtelenség kockázatának csökkentése javíthatja a cardiovascularis (CV) morbiditást és mortalitást. Az egyes vérnyomáscsökkentő osztályok eltérő mértékben, de mind csökkentik a BK-hypertrophia kialakulásának esélyét, illetve mérséklük a már létrejött BKH mértékét, már önmagában a vér-

- Terápia: perindopril/indapamid
- Panaszok, otthoni vérnyomásmérővel kiugró értékek

DÁTUM	REGGEL	DÉLBEN	ESTE
03.30	175 106 72	164 94 75	149 88 77
	179 101 69	152 84 70	155 86 78
03.31	164 98 70	174 96 64	166 82 75
	151 92 75	171 91 68	150 80 75
04.01	191 99 69	121 71 92	123 70 83
	187 98 69	125 67 92	
04.02	168 91 71	166 78 84	130 69 86
	153 86 73	154 77 82	134 71 86
04.03	150 85 72	164 86 90	182 93 75
	147 84 73	150 80 87	157 83 76
04.04	186 92 66	165 76 82	177 87 68
	181 97 65	158 70 68	169 85 66
04.05	184 99 69	210	176
	162 91 69	174	
		215	

4. ábra. Egy 72 éves férfi beteg otthoni vérnyomásmérője

nyomáscsökkentés révén is. Ugyanakkor a RAAS gátlói (ACE-gátlók, ARB-k), illetve a dihidropiridin típusú Ca-antagonisták képesek a legnagyobb mértékű BKH-csökkentésre, ami vérnyomáscsökkentő hatásukon túli, attól részben független sajátosságuk.

Egy klinikai vizsgálat során 50, esszenciális hypertóniában szenvedő beteget, aki korábban legalább egy éven át candesartankezelésben részesült, két csoportba sorolták be véletlenszerűen: 25 betegben folytatódott 8 mg/nap dózisban a candesartankezelés (kontrollcsoport), míg 25 beteg a továbbiakban napi 20 mg olmesartant kapott. A vizsgálatot 12 hónapig folytatták a vérnyomás és pulzusszám, valamint az EKG ellenőrzése mellett. A BK-hypertrophia mértékét (LVMI: bal kamrai izomtömeg) echokardiográfiával vizsgálták a tanulmány kezdetén, majd 12 hónap kezelés múlva. Rendszeres vérmintákkal meghatározták a plazmarenin-aktivitást, az angiotenzin-II- (AngII-) és aldosteron-, valamint a BNP- (brain natriuretic peptid) szintet. A kontrollcsoportban sem a vérnyomás, sem az LVMI mértéke, sem a biomarkerek szintje nem mutatott változást. Ezzel szemben az olmesartancsoportban az AngII-szint és az LVMI is szignifikáns mértékben csökkent a 12 hónapos kezelés végére, annak ellenére, hogy a vérnyomás nem változott (AngII-szint: 161 ± 350 pg/ml kiinduláskor, 66 ± 120 pg/ml 3 hónap múlva, $68 \pm$

101 pg/ml 6 hónap múlva, 32 ± 47 pg/ml 12 hónap múlva); (LVMI: 135 ± 36 vs. 123 ± 29 g/m²; $p < 0,01$) (36). Ez a tanulmány egyben igen jó példa az olmesartan ACE-gátló-szerű hatására.

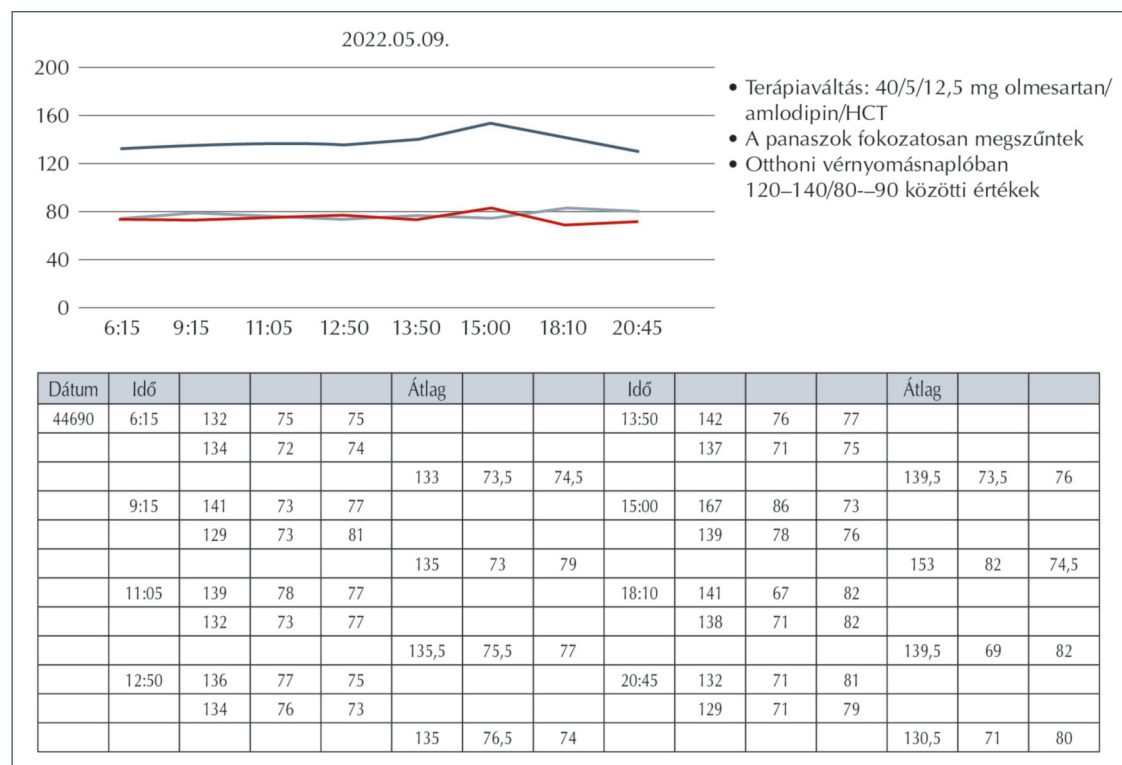
Olmesartannal szerzett kedvező gyakorlati tapasztalatok

1. eset

Egy 72 éves idős férfi beteg évek óta perindopril/indapamid fix kombinációt szedett hypertóniája miatt. Gyakori fejfájások, járásbizonytalanság, kiugró vérnyomásértékek jelentkeztek (a 4. ábra a beteg lánya által készített otthoni méréseket mutatja), emiatt gyógyszer váltás mellett döntöttünk: a korábbi ACE-gátló alapú kezelését ARB-alapú terápiára váltottuk: az olmesartan fixdózisú hármas kombinációját választottuk: reggel 40/5/12,5 mg olmesartan/amlodipin/HCT kezelést indítottunk. Panaszai egész hamar megszűntek, és az otthoni vérnyomásértékei normalizálódtak (5. ábra).

2. eset

Egy 56 éves tanárnő vérnyomása korábban évekig rendben volt egy korszerű ARB-diu-retikum kombinációval (candesartan/HCT). A



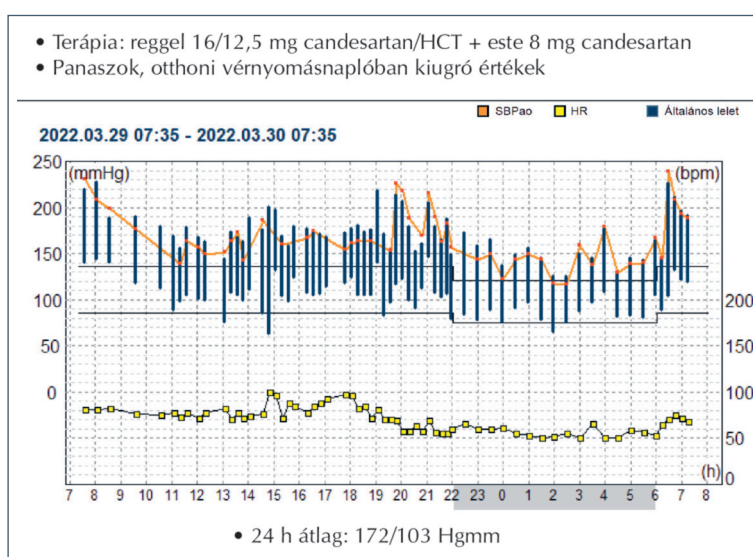
5. ábra. Egy 72 éves férfi beteg otthoni vérnyomásmérlője gyógyszerkezelés után

menopauza, valamint a nehezedő munkahelyi körülményei hatására vérnyomása jelentősen megemelkedett, panaszossá vált (fejfájás, szédülés, rossz közérzet). ABPM-leletét a 6. ábra mutatja.

Addigi kezelését oly módon változtattuk meg, hogy a candesartan helyett másik ARB-t, olmesartant adtunk, illetve amlodipinnel bővítettük a terápiát: reggel 40/5/12,5 mg olmesartan/amlodipin/HCT fix kombinációban, este 5 mg amlodipin. Vérnyomása az otthoni vérnyomásmérlő tanúsága alapján hetek alatt rendeződött (120–140/80–90 közötti értékeket mért), panaszai megszűntek, közérzete megjavult.

Következtetések

Az olmesartan évekkel ezelőtt ígéretes, új szerként jelent meg az antihipertenzív palettán, mellyel hatásosabb vérnyomáskontrollt érhetünk el. Izgalmas, újszerű hatásmechanizmusa talán csak mostanában került a gyakorló orvosok figyelmének középpontjába, miután a Covid-19-pandémia felszínre hozta a Janus-arcú ACE2 fehérje kettős szerepét. Az ACE2-nek a RAAS egyensúlyában betöltött előnyös tulajdonságai, aktivitásának gyógyszeres úton történő fokozása magyarázhatja meg az AT₁-receptor-blokkoló



6. ábra. Egy 56 éves hypertóniás tanárnő ABPM-lelete

olmesartan kiemelkedő hatékonyságát, amely hozzájárulhat a célszervkárosodások, elsősorban a balkamra-hypertrophia és a nephropathia kivédésében, illetve csökkentésében. Ráadásul kiválóan kombinálható dihidropiridin típusú Ca-antagonistával és/vagy tiazid típusú diuretikummal, melyek megfelelnek a legfrissebb európai (37) és magyar hypertonia-irányelvek (38) terápiás algoritmusának. Ugyanakkor az is igaz, hogy egyelőre

az olmesartannal nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, amelyekben – a gyógyszer sajátos farmakológiai tulajdonságai miatt – kedvezőbben befolyásolta volna a „kemény” cardiovascularis végpontokat, mint a többi RAAS-gátló vagy anti-

hipertenzív gyógyszer. Jelenleg csak a magas vérnyomás (és annak legsúlyosabb szervi szövődésményei) kezelésében indokolt az olmesartan adása, szemben a legtöbb ARB-vel, melyek szélesebb indikációs körrel rendelkeznek.

Irodalom

- Ókori lexicon. Szerk. Pecz Vilmos. Budapest: Franklin Társulat; 1902-4.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research* 2000;87:E1-E9. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
- Tipnis SR, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238-43. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>
- Hepp T, Cséke B, Benczúr B. Amit (nemcsak) a kardiológusnak érdemes tudni a Covid-19-ről. *Lege Artis Medicinae* 2020;30(04-05):171-9. <https://doi.org/10.33616/LAM.30.015>
- Morag J, Clyne CD, Chapman KE. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2. *Journal of Endocrinology* 2020;247.2:R45-R62.3-5. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0260>
- Gheblawi M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation Research* 2020;126:1456-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
- Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological Research* 2020;157:104833. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother* 2017;94:317-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
- Chappell MC. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS receptor axis: more than regulation of blood pressure? *Hypertension* 2007;50:596-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.076216>
- Zhang J, Dong J, Martin M, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of angiotensin-converting enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:509-20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2570OC>
- Mendoza-Torres E, Oyarzun A, Mondaca-Ruff D, et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015;9:217-37. <https://doi.org/10.1177/1753944715597623>
- Xia H, Sriramula S, Chhabra KH, Lazartigues E. Brain angiotensin-converting enzyme type 2 shedding contributes to the development of neurogenic hypertension. *Circ Res* 2013;113:1087-96. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301811>
- Yang C, Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic - COVID-19 and cardiovascular diseases. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):743-4. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0934>
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-74. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* 2015;202:120-34. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>
- Patel VB, Clarke N, Wang Z, Fan D, Parajuli N, Basu R, et al. Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: a positive feedback mechanism in the RAS. *J Mol Cell Cardiol* 2014;66:167-76. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.11.017>
- Labandeira-Garcia JL, Labandeira CM, Valenzuela R, Pedrosa MA, Quijano A, Rodriguez-Perez AL. Drugs modulating renin-angiotensin system in COVID-19. *Treatment Biomedicine* 2022;10:502. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10020502>
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilog of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* 2010;128:119-28. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>
- Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>
- Shenoy V, Gjymishka A, Jarajapu YP, et al. Diminazene attenuates pulmonary hypertension and improves angiogenic progenitor cell functions in experimental models. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:648-57. <https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0880OC>
- Hernandez Prada JA, Ferreira AJ, Katovich MJ, et al. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents. *Hypertension* 2008;51:1312-7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108944>
- Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock* 2016;46:239-48. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000633>
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research* 2020;116:1666-87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ V, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* March 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2005760>

28. Mehra MR, Desai SS, Srey Ram Kuy SR, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
29. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
30. Agata J, Ura N, Yoshida H et al. Olmesartan is an angiotensin ii receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res* 2006;29(11): 865-74.
<https://doi.org/10.1291/hypres.29.865>
31. Oparil S, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001;3(5):283-91, 318.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2001.01136.x>
32. Brunner HR, Nussberger J. Relevance of clinical pharmacological models for the evaluation of therapeutic dose range of an AT1-receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; (Suppl 1):S15-S20.
<https://doi.org/10.1097/00004872-200106001-00003>
33. Malacco E, Omboni S, Volpe M, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens* 2010;28: 2342-50.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e116b>
34. Imai E, Chan JC, Ito S et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86.
<https://doi.org/10.1007/s00125-011-2325-z>
35. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: Beyond left ventricular hypertrophy. *Current Hypertension Reports* 2020;22:11.
<https://doi.org/10.1007/s11906-020-1017-9>
36. Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, et al. Comparison of the long-term effects of candesartan and olmesartan on plasma angiotensin II and left ventricular mass index in patients with hypertension. *Hypertens Res* 2010;33(2): 118-22.
<https://doi.org/10.1038/hr.2009.192>
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018;00:1-98.
38. Farsang Cs, Járai Z. A Magyar Hypertonia Társaság irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl5):S1-S36.