

## SARS-CoV-2 und das Renin-Angiotensin-System: was wir wissen

Tchoumi Armelle, Erikson Urs, Krasniqi Nazmi

Department of Cardiology, GZO Hospital Wetzikon, Zurich, Switzerland

### Summary

In December 2019, the first cases of rapidly developing atypical pneumonia with high mortality from the Wuhan region in China were reported. Novel-CoV-19 (also called SARS-CoV-19 or SARS-CoV-2), the seventh known human pathogenic corona virus, was soon isolated as the infectious agent. The lung disease triggered by the SARS-CoV-2 virus is called COVID-19.

As with the SARS-CoV virus responsible for the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in 2001–2002, it became clear that ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) represents a functional receptor for SARS-CoV-19.

ACE2 is a membrane-bound aminopeptidase and plays an important role in the breakdown of angiotensin II in vessels and in tissue. The fact that ACE2 is the receptor for the coronavirus fits very well with the clinical presentation of the SARS-CoV-19 disease – generalised endotheliitis including pulmonary and cardiac inflammatory reactions, hypertensive derailment and impaired systemic microcirculation.

Several studies in rats and humans suggest that long-term therapy with ACE inhibitors and especially angiotensin II type 1 receptor (Angiotensin-II-1-Rezeptor) blockers promotes ACE2 upregulation on the endothelium. These observations, as well as current knowledge of the physiopathology of the renin angiotensin system (RAS) lead to contradictory conclusions. The increased expression of ACE2 in sartan- and ACE inhibitor-treated patients may result in increased susceptibility to infection. On the other hand, increased ACE2 expression may counteract potentially deleterious effects of uncontrolled angiotensin II release in lungs and in the vascular system. In fact, recently published data point to a more favourable course of COVID-19 in patients with arterial hypertension under long-term therapy with ACE inhibitors. The targeted use of AT1-II-R blockers as a therapeutic approach to block deleterious effects of angiotensin II at the level of the endothelium, however, remains speculative. Conversely, there is no convincing argument to discontinue ACE inhibitors and AT1-II-R blockers in patients with SARS-CoV-2 infection.

On the basis of recently published studies and the already clearly documented evidence of mortality reduction with ACE inhibitor / Angiotensin-II-1-Rezeptor blocker therapy

in cardiovascular diseases, current guidelines for the treatment of arterial hypertension, myocardial infarction or heart failure should be maintained.

Further studies and research are urgently needed to make clear and reliable statements about the specific role of Angiotensin-II-1-Rezeptor blockers and ACE in COVID-19 disease.

**Key words:** RAS, Angiotensin-II-1-Rezeptor-Antagonist, ACE-Hemmer, ACE2, COVID-19

### Das SARS-CoV-2 Virus

SARS-CoV-2 ist das siebte der bisher bekannten Coronaviren, die eine Krankheit am Menschen auslösen und zum Teil bereits früher zu Epidemien geführt hatten (Abb. 1).

Die ersten vier Stämme, 229E, OC43, NL63 und HKU1, sind weit verbreitet und verursachen bei immunkompetenten Personen typischerweise milde Verläufe mit Erkältungssymptomen [1].

Die anderen zwei Viren der Subfamilien SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) und MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) sind zoonotischen Ursprungs und als Erreger von zum Teil schwer bis letal verlaufenden Infektionen beim Menschen bekannt. In den Jahren 2002 und 2003 gab es in der Provinz Guangdong in China eine durch das SARS-CoV verursachte Epidemie mit schwerem akutem respiratorischem Syndrom und einer Letalität von ca. 10% [2]. Daraufhin folgte 2012 eine ähnliche, durch das MERS-

#### Abkürzungen

<b>nCoV-19</b>	Novel-CoV-19 = SARS-CoV-19 = SARS-CoV-2
<b>ACE2</b>	Angiotensin-Converting Enzyme 2
<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress Syndrome
<b>ICAM</b>	Intracellular Adhesion Molecules
<b>L-SIGN</b>	leberspezifisches ICAM3-greifendes Nonintegrin
<b>IL-6</b>	Interleukin 6
<b>MERS-CoV</b>	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
<b>NSAR</b>	nicht steroidales Antirheumatikum
<b>RAS</b>	Renin-Angiotensin-System
<b>RBD</b>	Rezeptorbindungsdomäne
<b>SARS-CoV</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
<b>WHO</b>	World Health Organization

#### Correspondence:

Correspondence: Armelle Tchoumi, Department of Cardiology, GZO Hospital Wetzikon, Spitalstrasse 66, CH-8620 Wetzikon, a.tchoumi@hin.ch

CoV ausgelöste schwerere Epidemie mit einer Mortalität von ca. 37% im Nahen Osten [3].

Der aktuelle Wissenstand über das SARS-CoV-2-Virus basiert zu einem grossen Teil auch auf Forschungsergebnissen zu diesen letzten beiden Virenstämmen. Ähnlich wie für SARS-CoV konnte das ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) auch als funktioneller Rezeptor für das SARS-CoV-2-Virus identifiziert werden [4, 7].

Bisherige Daten zeigen klar auf, dass Patienten im Alter von über 65 Jahren mit kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Diabetes ein erhöhtes Risiko potenziell fatal verlaufender Infektionen haben [5, 6]. Diese Patienten standen häufig auch unter Therapie mit ACE-Hemmern oder Sartanen [5, 33, 34]. Da bei Patienten unter ACE-Inhibitor- oder Sartan-Therapie die ACE-2-Expression im Gewebe nachweislich erhöht ist, wurde spekuliert, dass ACE-Hemmer und Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptor-Antagonisten das Risiko der SARS-CoV-2-Infektion erhöhen würden [6].

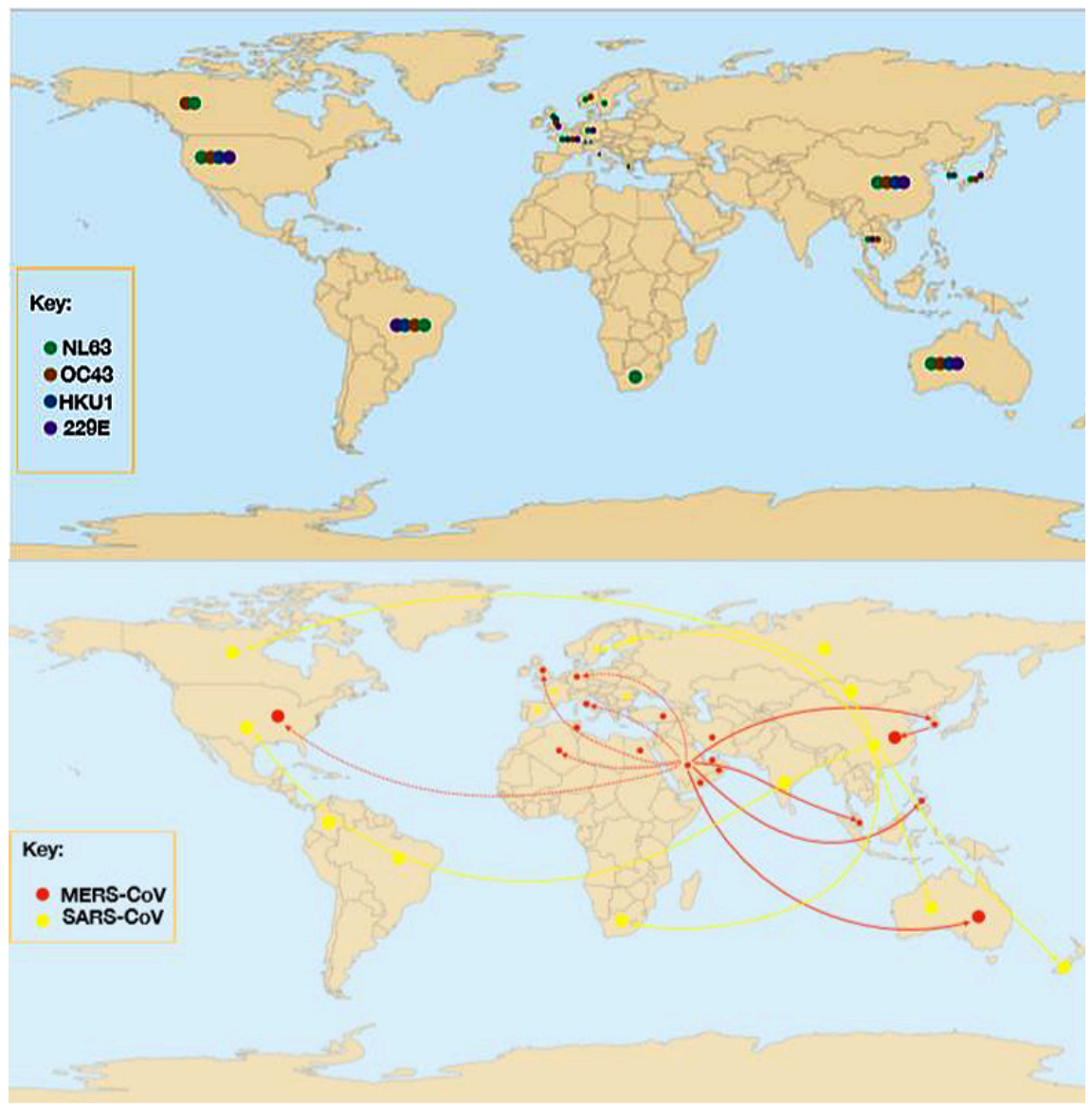
Die bisherigen Publikationen dazu sind aber nicht konklusiv und diskrepant.

In diesem Artikel setzen wir uns mit den bisher publizierten Erkenntnissen zur Interaktion zwischen Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptor-Antagonist- und ACE-Hemmer-vermittelter Hochregulation von ACE2 im Renin-Angiotensin-System und der COVID-19 Erkrankung auseinander.

### Struktur/Angriffspunkte in der Zelle

SARS-CoV-2 konnte ausreichend von SARS-CoV unterschieden werden, um als neues humanes infektiöses Betacoronavirus identifiziert zu werden. Die Strukturanalyse der beiden Viren deutet auf eine gemeinsame Identität der Aminosäuresequenz von 72% bis maximal 80% hin [21, 35]. Die beiden Betacoronaviren verfügen über ein umhüllenverankertes Spike-Protein, das über eine definierte Rezeptorbindungsdomäne (RBD) an den ACE2-Rezeptor beim Menschen binden kann [20]. Schliesslich folgt die

**Abbildung 1:** Globale Verbreitung bis Ende 2019 bekannter menschlicher Coronaviren. (A) Grün, Blau, Braun und Lila repräsentieren die globale Verbreitung der NL63-, HKU1-, OC43- und 229E human-Coronaviren. (B) Rot und Gelb repräsentieren die globale Verteilung von MERS-CoV bzw. SARS-CoV. (Bild: Armelle Tchoumi)



Fusion von SARS-CoV/SARS-CoV-2 mit der Wirtsmembran sowie das Eindringen und anschliessend die Proliferation in die Menschenzelle [8]. SARS-CoV-2 weist im Vergleich zu SARS-CoV jedoch eine noch höhere Affinität für ACE2 auf [21].

Die Forschung konnte zudem einen zweiten Wirtsrezeptor, ein leberspezifisches ICAM3-greifendes Nonintegrin (L-SIGN), auch als CD209L bekannt, in der SARS-CoV-Infektion identifizieren [9] (Abb. 2).

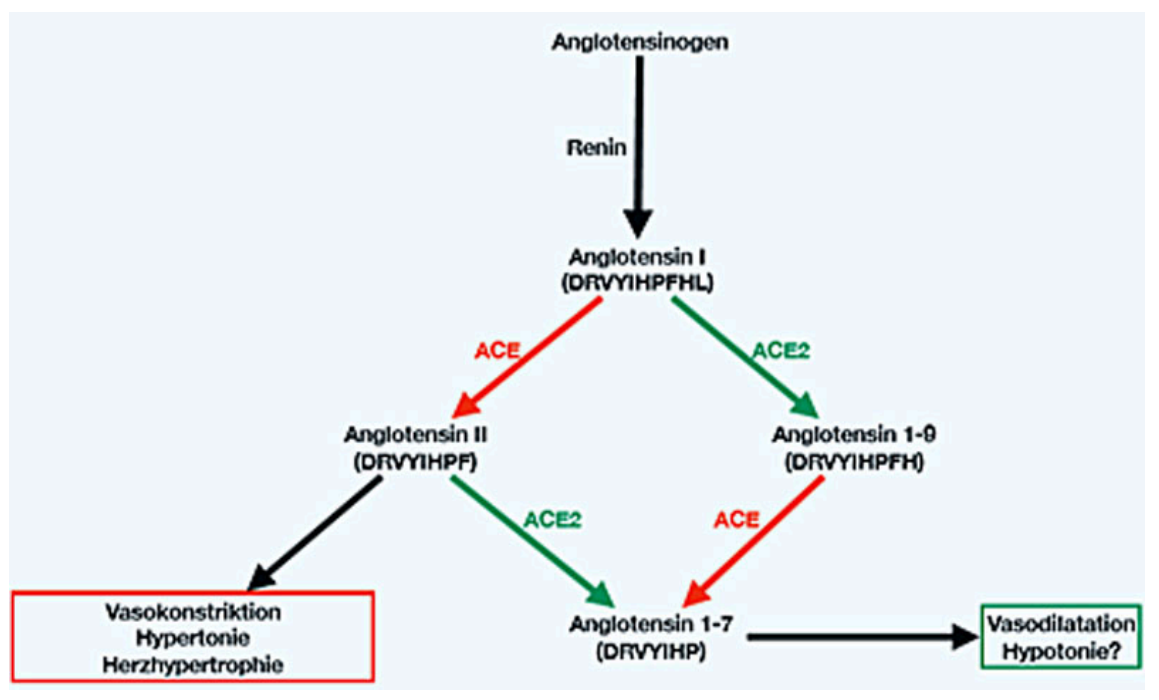
Das ACE2 ist eine membranständige Aminopeptidase, das zweite ACE, das eine wichtige regulatorische Rolle im Renin-Angiotensin-System spielt.

### Die Rolle von ACE2

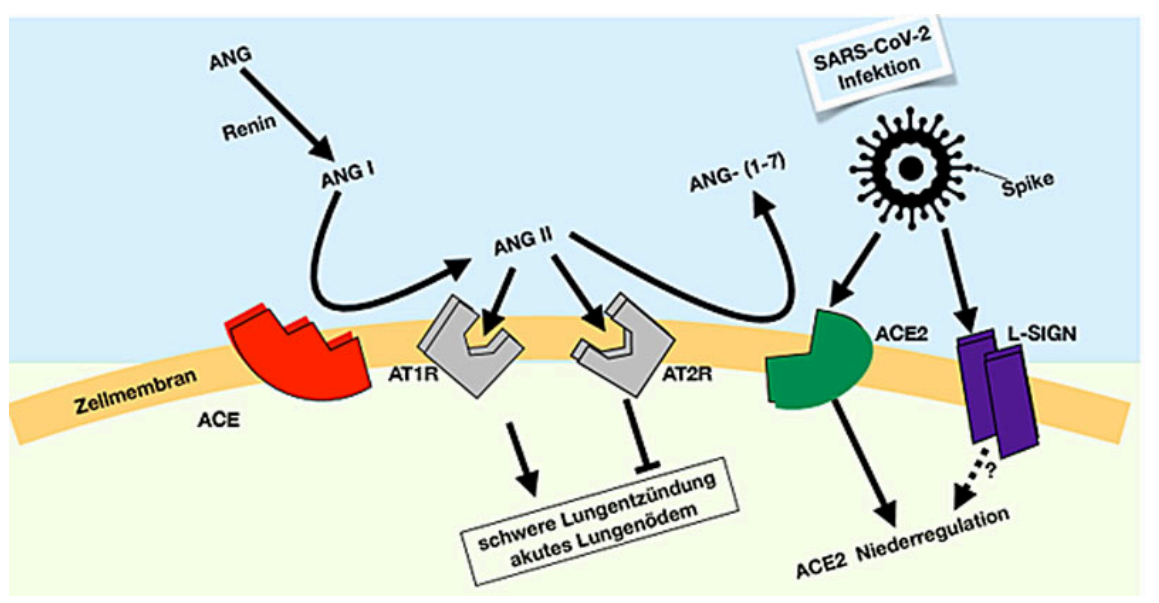
#### Bedeutung des ACE2 im Renin-Angiotensin-System

Das Renin-Angiotensin-System spielt eine zentrale homöostatische Rolle für den Blutdruck und Elektrolythaushalt in unserem kardiovaskulären System. Eine Dysbalance des Renin-Angiotensin-Systems wird bei arterieller Hypertonie, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz beobachtet [10]. Das Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) wurde 2000 als ein zweites ACE entdeckt [11] und wirkt als Gegenregulator der ACE-Aktivität im Renin-Angiotensin-System (Abb. 3).

**Abbildung 2:** Rolle des Renin-Angiotensin-Systems bei akutem Lungenversagen und Wirkmechanismus von SARS-CoV. (Bild: Armelle Tchoumi)



**Abbildung 3:** ACE- und ACE2-Funktionen. Rote Pfeilspitzen: ACE-Spaltstelle; blaue Pfeilspitzen: ACE2-Spaltstellen. (Bild: Armelle Tchoumi)



Das Decapeptid Angiotensin I dient als Substrat für beide Enzyme, ACE und ACE2. Während ACE Angiotensin I in ein Octapeptid Angiotensin II spaltet, wirkt ACE2 als Carboxypeptidase in der Abspaltung vom restlichen Angiotensin I in Angiotensin 1-9. Aus dem Rest von Angiotensin II katalysiert das ACE2 die Bildung des Vasodilatatorpeptids Angiotensin 1-7 [12].

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie wurde in diversen Studien eine verminderte ACE-Urinausscheidung bzw. Expression beschrieben [13]. Umgekehrt zeigt sich bei Behandlung mit Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptorblocker-Antagonisten eine erhöhte ACE2-Expression [14].

### **ACE2 bei der COVID-19 Lungenerkrankung und SARS-CoV-2-Infektion**

Das homologe SARS-CoV erhielt im Jahr 2002 eine besondere Aufmerksamkeit durch seine klinische Präsentation mit atypischer Pneumonie, signifikant hoher Anzahl an ARDS und hoher Gesamtmortalität [17].

Die Identifizierung des ACE2 als essenziellem Rezeptor für die SARS-CoV-Infektion trug zum besseren Verständnis dieser klinischen Präsentationen bei. ACE-2 wird in vielen Organen wie in der Leber, im Intestinaltrakt, im Herzen, in den Nieren und in der Lunge exprimiert. Die am stärksten ACE-2 exprimierenden Zellen sind aber die sogenannten Typ-II-Alveolarzellen der Lunge sowie die Endothelzellen der Blutgefäße. Weitere im relevanten Ausmass ACE-2 ausprägende Zellen sind Typ-I-Alveolarzellen, interstitielle Zellen im Herzmuskel und Makrophagen. ACE-2 spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der lokalen Angiotensin-II-Konzentrationen an Gefässen und in bestimmten Geweben. Die Tatsache, dass ACE-2 der Rezeptor des Coronavirus ist, passt daher sehr gut zum klinischen Bild der schweren Krankheitsverläufe, bei denen es neben pulmonalen und kardialen Entzündungsreaktionen auch zu hypertensiven Entgleisungen und generalisierten Mikrozirkulationsstörungen mit deutlichem Anstieg der entsprechenden Biomarker (wie Troponin) kommt.

Bei akutem Lungenschaden beispielsweise in Folge einer Aspiration, Infektion oder Sepsis wird verstärkt ACE exprimiert, was zur Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I führt. Daraufhin aggraviert der erhöhte Angiotensin-II-Spiegel durch Stimulation des Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptors das akute Lungenversagen.

Der erklärende Mechanismus wird wie folgt formuliert: Angiotensin II induziert bei Vasokonstriktion der Lungengefäße den Anstieg des hydrostatischen Drucks und führt somit zu Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität. Ein vermehrter Austritt von Plasma ins Interstitium und in die Alveolen wird somit eingeleitet; dadurch werden Mikrozirkulationsstörungen bis lokale Hypoxie hervorgerufen. Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2) dagegen inaktiviert Angiotensin II durch Abbau in mehrere Spaltprodukte, hauptsächlich aber gefässdilatierend wirkendes Angiotensin 1-7. Auch Angiotensin I ist ein ACE-2-Substrat und kann durch das Enzym in Angiotensin1-9 umgewandelt werden. Letzteres besitzt gefässdilatierende und antifibrotische Eigenschaften. Über die ACE-2-Aktivität wird somit einerseits lokal im Gewebe aktives gefässkonstringierendes Angiotensin II

abgebaut und andererseits vermehrt die gefässdilatierenden Gegenspieler Angiotensin1-7 und Angiotensin1-9 gebildet. Genetisch veränderte Mäuse, die kein ACE-2 besitzen, entwickeln bei geringster Kreislaufbelastung eine durch eine Mikrozirkulationsstörung am Herzmuskel bedingte Herzschwäche. Zudem kommt es bei solchen Mäusen nach nur geringem Entzündungsreiz in der Lunge zu einem ausgeprägten, letal verlaufenden ARDS mit vermehrten hyalinen Membranbildungen [16, 17]. Darüber hinaus konnte bisher belegt werden, dass die Abnahme der ACE-2-Konzentration zu einer Verschlechterung der Oxygenation und zu einem massiven Lungenödem führen kann.

Bei der SARS-CoV-Infektion wird angenommen, dass die Bindung des SARS-Spike-Proteins an ACE2 zur Niederregulation des protektiv wirkenden ACE2 führt und somit die schweren pulmonalen Verläufe bis zum ARDS bei den infizierten Patienten zustande kommen [12].

### **Die Wirkung von Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptor-Blockern und ACE-Hemmern auf ACE2**

Eine Reihe von Studien an Ratten und bei Menschen zeigen, dass eine längerfristige Angiotensin-II-1-Rezeptor-Blockade eine ACE2-Hochregulation induziert. Zwei mögliche Mechanismen werden diskutiert: einerseits die direkte Blockade der Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptoren mit der Gegenregulation durch ACE2 über ATII-2-Rezeptoren, andererseits ein modulatorischer Effekt durch das erhöhte Angiotensin-1-7 [22–24].

Trotz der homologen katalytischen Domänen von ACE und ACE2 konnte gezeigt werden, dass die beiden Enzyme sich biochemisch und pharmakologisch unterscheiden. ACE2 spaltet im Gegensatz zu ACE Bradykinin nicht. Bisherige wissenschaftliche Arbeiten zum ACE2 legten nahe, dass ACE-Hemmer (Lisinopril, Captopril) die Expression von ACE2 nicht blockieren [29, 30]. Unter ACE-Blockade zeigt sich aber eine vermehrte Bildung von Angiotensin-1-9 (Abbauprodukt aus Angiotensin I durch ACE2) [31]. Da ACE2 als Gegenregulator zum ACE agiert, könnte diese vermehrte Angiotensin-1-9-Bildung infolge einer ACE2-Überexpression eine Antwort auf die unter ACE-Hemmer-Therapie erhöhte Angiotensin-I-Verfügbarkeit darstellen.

### **Die Bedeutung von Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptor-Blockern und ACE-Hemmern bei der SARS-CoV2-Infektion**

Wie bereits oben formuliert, wurde gezeigt, dass die Bindung des Coronavirus-Spike-Proteins an ACE2 zu einer Niederregulierung von ACE2 führt, was wiederum in einer übermässigen Produktion von Angiotensin durch ACE mündet. Die Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptoren werden dadurch stärker stimuliert und führen zu einer Verschlechterung der pulmonalen Pathologien [26].

Es wird nun spekuliert, dass die ACE2-Überexpression unter Sartan- bzw. ACE-Hemmer-Therapie bei SARS-CoV-2-Exposition das Risiko der Infektion begünstigt [36]. Somit entsteht der Verdacht, dass Medikamente wie ACE-Hemmer und Angiotensin-II-1-Rezeptorezeptorblocker, welche die ACE2-Expression fördern, als nega-



tive prädiktive Faktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion angesehen werden müssen [6]

Eine andere Sichtweise betont die protektive Rolle von ACE-2 beim akuten Lungenschaden und würde für mildere Krankheitsverläufe bei SARS-CoV-infizierten Patienten unter regelmässiger Einnahme von Angiotensin-II-1-Rezeptorblockern sprechen. Dies könnte durch zwei komplementäre Mechanismen erklärt werden: einerseits die Blockierung der durch die Virusinfektion verursachten übermässigen Angiotensin-vermittelten Angiotensin-II-1-Rezeptorblocker-Aktivierung und andererseits mit der Hochregulierung von ACE2, wodurch die Angiotensin-II-Produktion durch ACE verringert und die Bildung des Vasodilatators Angiotensin 1-7 erhöht wird [26].

Eine kürzlich publizierte, kleine Studie (insgesamt 42 COVID-19-Hypertoniker) aus China zeigte einen nicht signifikanten Trend zum günstigeren Verlauf der COVID-Erkrankung bei Patienten unter langjähriger ACE-Hemmer/Angiotensin-II-1-Rezeptorblocker-Therapie gegenüber solchen unter anderen Antihypertensiva. Es schien, dass die Expression inflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-6, durch ACE-Hemmer/Angiotensin-II-1-Rezeptorblocker inhibiert wird. Gleichzeitig wird die Apoptose peripherer zirkulierender CD3+ und CD8+ T-Zellen vermieden, was mit einer statistisch signifikant niedrigeren Viruslast bei COVID-19-Hypertonikern unter ACE-Hemmer/Angiotensin-II-1-Rezeptorblocker korreliert [37].

Eine andere Studie aus histologischen Analysen aus Gewebe von verstorbenen COVID-19-Patienten suggerierte eine SARS-CoV-2 induzierende generalisierte Endothelitis als Ursache der systemischen Mikrozirkulationsstörungen, die bei einem Multiorganversagen bei COVID-19 Patienten beschrieben wurden. Daraus entstand die Hypothese von Therapieansätzen zur Endothelstabilisierung bei Bekämpfung der Virusreplikation mit antiinflammatorischen Anti-Zytokin-Medikamenten, ACE-Hemmern und Statinen [38].

Eine weitere retrospektive Datenanalyse ergab eine signifikant geringere Mortalität von COVID-19 Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie sowie eine vergleichbare Mortalität für COVID-19 Patienten unter AT-II-Blockern gegenüber solchen, die nicht mit RAS-Inhibitoren behandelt wurden [39].

Bei den CoV-SARS-Infektionen wurde während der Hospitalisation bei ca. 50% der Patienten die Entwicklung einer arteriellen Hypotonie registriert [27]. Die Daten zu COVID-19-Patienten sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht bekannt. Renin wird bekanntermassen bei renaler Minderdurchblutung zum Beispiel in Folge von Hypovolämie und Hypotonie aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere freigesetzt und aktiviert das Renin-Angiotensin-System. Ob der gezielte Einsatz von Angiotensin-II-1-Rezeptorblocker-Antagonisten oder ACE-Hemmern bei kritisch kranken Patienten möglich ist, müsste genau untersucht werden.

### Schlussfolgerung

Der aktuelle Stand der Forschung kann anhand der Physiologie des Renin-Angiotensin-Systems zwar plausibel erk-

lären, warum Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion ein hohes Risiko für schwere Lungentzündungen (COVID-19) und kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen. Unklar ist zum aktuellen Zeitpunkt aber, wie ACE-1-Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmer einerseits das Infektionsrisiko, andererseits das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf beeinflussen. Experimentelle und zunehmend auch retrospektive Studien deuten eher auf eine protektive Rolle der ACE-Inhibitoren hin: die vermehrte ACE-2-Expression wirkt dem SARS-CoV-2-bedingten Verlust an ACE-2 entgegen. Selbstverständlich können vor dem Hintergrund des aktuellen, klinisch und epidemiologisch noch ungenügenden Wissenstandes keine klaren Empfehlungen abgegeben werden.

Im Einklang mit den Statements diverser medizinischer Gesellschaften [40, 41] gibt es aufgrund der derzeit verfügbaren Daten und der belegten durch ACE-Hemmer/Angiotensin-II-1-Rezeptorblocker vermittelten Mortalitätssenkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Hypertonie oder Myokardinfarkt keinen Grund, von den aktuellen Behandlungsrichtlinien für kardiovaskuläre Krankheiten abzuweichen.

### Disclosure statement

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### Literatur

- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination and Pathogenesis of Coronaviruses. *Rev Trend in Microbiology*, 2015.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al.; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1953–66. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030781>. PubMed.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>. PubMed.
- 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(6965):450–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature02145>. PubMed.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5). PubMed.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8). PubMed.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>. PubMed.
- Fang Li. Structure, Function and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. Department of Pharmacology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota 55455; VI03CH1-Li ARI, 16. September 2016
- Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):15748–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0403812101>. PubMed.
- Nicholls MG, Richards AM, Agarwal M. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *J Hum Hypertens*. 1998;12(5):295–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1000638>. PubMed.
- 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. *Circ Res*.

- 2000;87(5):E1–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>. PubMed.
- 12 Kuba K, Imai Y, Rao S, Jiang C, Penninger JM. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med (Berl)*. 2006;84(10):814–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-006-0094-9>. PubMed.
- 13 Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Int J Pept*. 2012.
- 14 Igase M, Strawn WB, Gallagher PE, Geary RL, Ferrario CM. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(3):H1013–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1152/ajp-heart.00068.2005>. PubMed.
- 15 Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030747>. PubMed.
- 16 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature03712>. PubMed.
- 17 Eriksson U, Danilczyk U, Penninger JM. Just the beginning: novel functions for angiotensin-converting enzymes. *Curr Biol*. 2002;12(21):R745–52. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01255-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01255-1). PubMed.
- 18 Danilczyk U, Eriksson U, Oudit GY, Penninger JM. Physiological roles of angiotensin-converting enzyme 2. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(21):2714–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-004-4241-6>. PubMed.
- 19 Sun ML, Yang J, Sun Y, Su G, et al. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(0):E014.
- 20 Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8). PubMed.
- 21 Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;525(1):135–40. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>. PubMed.
- 22 Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a>. PubMed.
- 23 Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, Kruzliak P, Cacaniovova S, et al. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. 12 March 2015
- 24 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. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):15–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpu086>. PubMed.
- 25 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. *Nat Med*. 2005;11(8):875–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1267>. PubMed.
- 26 Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. David Gurwitz. Drug Development Research, 04 March 2020
- 27 Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):140–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.037515>. PubMed.
- 28 Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL, Rice G, Hooper NM. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallopeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80(4):346–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1139/y02-021>. PubMed.
- 29 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. *Circ Res*. 2000;87(5):E1–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>. PubMed.
- 30 Drummer OH, Kourtis S, Johnson H. Effect of chronic enalapril treatment on enzymes responsible for the catabolism of angiotensin I and formation of angiotensin II. *Biochem Pharmacol*. 1990;39(3):513–8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952\(90\)90058-S](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(90)90058-S). PubMed.
- 31 Phadke M, Saunik S. Use of angiotensin receptor blockers such as Telmisartan, Losartan in CoV Wuhan Corona Virus infections – Novel mode of treatment. *BMJ*. 2020;368:m406.
- 32 Keine Evidenz für erhöhte Gefährdung von COVID-19-Patienten unter Ibuprofen. <https://www.aerzteblatt.de> (19 March 2020).
- 33 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. PubMed.
- 34 Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, Feb. 2020
- 35 Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/v12020135>. PubMed.
- 36 Huentelman MJ, Zubcevic J, Hernández Prada JA, Xiao X, Dimitrov DS, Raizada MK, et al. Structure-based discovery of a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor. *Hypertension*. 2004;44(6):903–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000146120.29648.36>. PubMed.
- 37 Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757–60. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>. PubMed.
- 38 Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. May.2020
- 39 Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
- 40 Sparks MA, South A, Welling P, Luther JM, Cohen J, Byrd JB, et al. Sound Science before Quick Judgement Regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(5):714–6. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03530320>. PubMed.
- 41 Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1801–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>. PubMed.