

Nephrologe 2021 · 16:185–188

<https://doi.org/10.1007/s11560-021-00507-0>

Angenommen: 31. März 2021

Online publiziert: 9. April 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

O. Witzke, Essen

N. Mülling<sup>1</sup> · H. Rohn<sup>2</sup><sup>1</sup>Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland<sup>2</sup>Klinik für Infektiologie, Westdeutsches Zentrum für Infektiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

# Angiotensinkonvertierendes Enzym 2 (ACE2): Rolle in der Pathogenese von Erkrankungen außerhalb von COVID-19

## Rolle von ACE2 im RAAS

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist entscheidend für die Blutdruckregulation und die Elektrolytbalanzierung. Renin ist ein proteolytisches Enzym, welches hauptsächlich im juxtaglomerulären Apparat gebildet wird. Die Endopeptidase spaltet vom hepatisch gebildeten Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin (Ang) I ab. Durch eine weitere Hydrolyse werden von Ang I nochmals 2 Aminosäuren abgespalten, sodass schließlich das aktive Ang II entsteht. Die Reaktion wird durch das angiotensinkonvertierende Enzym („angiotensin-converting enzyme“, ACE) katalysiert. Ang II wirkt über den Angiotensin-II-Rezeptor vom Subtyp 1 (AT<sub>1</sub>-Rezeptor, AT<sub>1</sub>-R) als Vasopressor und vermittelt zudem die Freisetzung des Hormons Aldosteron, welches über eine Natriumretention zur Volumenexpansion führt [1].

Das Enzym ACE2 ist eine Peptidase, welche ein Homolog von ACE darstellt und im Jahr 2000 entdeckt wurde [2, 3]. ACE2 wird hauptsächlich auf Endothelien, aber auch kardial, renal, pulmonal sowie intestinal exprimiert [4]. Analog zu ACE besitzt ACE2 2 Domänen, nämlich die N-terminale katalytische Domäne und die C-terminale Domäne. Die katalytische Domäne besitzt als aktives Zentrum eine einzelne Zinkmetallopeptidasedomäne. Die C-terminale Domäne von ACE2 ist hingegen ein Homolog von Collectrin, welches als nichtkatalytisches

Enzym wichtig für die renale Aminosäureabsorption ist [4]. Im Gegensatz zu der Dicarboxypeptidase ACE, handelt es sich bei ACE2 um eine Monocarboxypeptidase, die vom C-terminalen Ende der Peptide nur eine Aminosäure abspaltet. ACE2 kann aus Ang I das Nonapeptid Ang(1–9) und aus Ang II das Heptapeptid Ang(1–7) hydrolysieren (■ **Abb. 1**). Ang(1–7) wirkt über den G-Protein-gekoppelten Rezeptor Mas an vielen Stellen antagonistisch zu den via AT<sub>1</sub>-R vermittelten Effekten von Ang II [1, 5].

## ACE2 im respiratorischen System

Das ARDS („acute respiratory distress syndrome“) stellt eine pulmonale Überreaktion auf toxische Stimuli dar. Diese führt zum Organversagen mit massiver Inflammation, gesteigerter Gefäßpermeabilität und pulmonalem Ödem. Eine Hochregulierung des Ang-II/AT<sub>1</sub>-R-Systems wurde u. a. auch bei pulmonalen Erkrankungen beobachtet [5, 6]. Besonders in frühen Stadien pulmonaler Infekte scheint eine erhöhte Aktivität von Ang II notwendig für eine kompetente Immunantwort zu sein. Im weiteren Verlauf kann sie dagegen über eine exzessive proinflammatorische und cytokinassoziierte Gewebeschädigung auch zur Progredienz eines ARDS beitragen. So wurden bei Patienten, die einen Polymorphismus mit gesteigerter ACE-Aktivität aufwiesen, eine erhöhte Vulnerabilität für

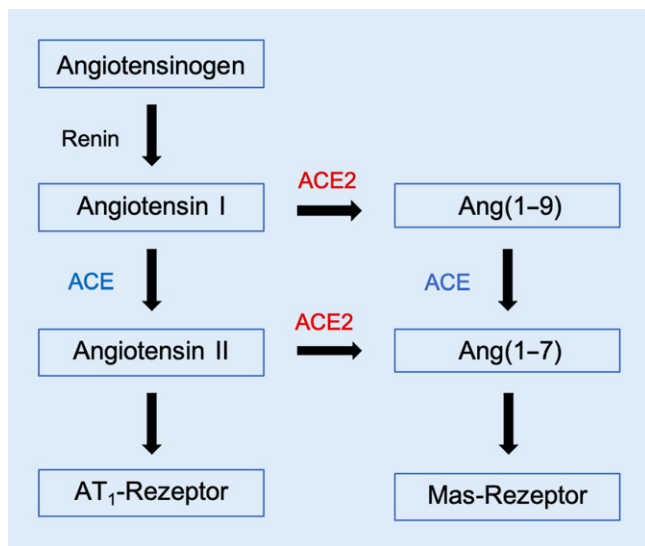
die Entwicklung eines ARDS und eine höhere Mortalität beobachtet [5, 6].

Murine Studien zeigten, dass ACE2-Knockout-Mäuse nach Induktion eines ARDS wesentlich schwerere Verläufe verglichen mit Wildtyp(WT)-Mäusen aufwiesen. Eine Behandlung mit rekombinantem ACE2 führte sowohl bei WT- als auch bei ACE2-Knockout-Mäusen zu einer Verbesserung der Symptome [5].

In mehreren aktuellen Publikationen wird zudem die Rolle von ACE2 als Eingangspforte in humane Zellen für Coronaviren (so auch SARS-CoV-2 [„severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“]) diskutiert, auf die hier jedoch nicht detaillierter eingegangen werden soll.

## ACE2 im kardiovaskulären System

Die Bedeutung des RAAS in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz ist vielfach belegt, und dessen medikamentöse Blockade durch ACE-Hemmer sowie AT<sub>1</sub>-R-Blocker ist eine der Säulen der Therapie. Die Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch eine Aktivierung unterschiedlicher Signaltransduktionswege, einhergehend mit einer pathologischen Hypertrophie und maladaptivem Remodelling des Myokards [1]. Eine Aktivierung des RAAS mit erhöhten Ang-II-Spiegeln gehört zu den wichtigsten dieser Signalwege. ACE2 übernimmt als endogener Inhibitor des ACE/Ang-II/AT<sub>1</sub>-R-Systems eine protektive Funktion in der Pathogenese der



**Abb. 1** ▲ Funktionen von ACE („angiotensin-converting enzyme“) und ACE2: Nach Abspaltung des Peptids Angiotensin (Ang) I aus dem Vorläufermolekül Angiotensinogen durch das Enzym Renin, wird Ang I entweder weiter zu Ang II durch ACE oder zu Ang(1–9) durch ACE2 abgebaut. Ang(1–7) entsteht wiederum entweder durch eine Abspaltung von 2 Aminosäuren aus Ang(1–9) durch ACE oder durch eine Abspaltung nur einer Aminosäure aus Ang II durch ACE. Ang II übt seine Funktionen hauptsächlich über den Angiotensin-II-Rezeptor vom Subtyp 1 (AT<sub>1</sub>-Rezeptor) aus, während Ang(1–7) über den Mas-Rezeptor an vielen Stellen antagonistisch wirkt

Herzinsuffizienz. Neben einem Abbau von Ang I und Ang II konnten für sein Produkt Ang(1–7) auch direkte antiinflammatorische, antihypertrophische und antifibrotische Effekte am Myokard nachgewiesen werden. In murinen Modellen wurde gezeigt, dass ACE2-Knockout-Mäuse erhöhte Ang-II-Spiegel aufweisen und durch eine reduzierte systolische Pumpfunktion mit gesteigertem myokardialen oxidativen Stress gekennzeichnet sind [4, 5].

Alterationen des RAAS sind eng verknüpft mit der Entwicklung einer Hypertonie, und AT<sub>1</sub>-R-Blocker sowie ACE-Hemmer gehören zu den Erstlinientherapeutika in der Bluthochdruckbehandlung. ACE2 und Ang(1–7) üben auch in diesem Kontext häufig dem ACE/Ang-II/AT<sub>1</sub>-R-System entgegengerichtete Effekte aus. In diesem Zusammenhang soll jedoch Apelin als weiteres Substrat von ACE2 beleuchtet werden. Apelin ist ein regulatorisches Peptid, welches über den G-Protein-gekoppelten APJ-Rezeptor (APJ-R) wirkt [7]. Der APJ-R besitzt eine gewisse Homologie mit dem AT<sub>1</sub>-R und die Funktionen von Apelin und Ang II im kardiovaskulären System überlappen teilweise. Apelin fungiert als positiv inotropes und

kardioprotektives Peptid, welches über eine gesteigerte NO (Stickstoffmonoxid)-Freisetzung auch vasodilatierend wirkt. Das Zusammenspiel zwischen dem ACE/Ang-II/AT<sub>1</sub>-R-System, ACE2 und dem Apelin/APJ-R-System in der Blutdruckregulation ist komplex. Während Apelin die Expression von ACE2 auf der Transkriptionsebene erhöht und die Wirkungen von Ang II teilweise antagonisiert, ist seine modulatorische Aktivität aufgrund seines schnellen Abbaus durch Proteasen, einschließlich ACE2, Nephrylase und Kallikrein, begrenzt [7].

### ACE2 und die Niere

ACE und ACE2 zeigen beim Menschen eine Kolo-kalisation entlang des apikalen Bürstensaums von proximalen Tubulusepithelzellen. Auch in den Glomeruli lassen sich beide Enzyme nachweisen, jedoch in deutlich geringerer Konzentration [8]. Während ACE2 ein nephroprotektiver Effekt zugeschrieben wird, ist die ACE/Ang-II/AT<sub>1</sub>-R-Achse mit ihrer proinflammatorischen und profibrotischen Wirkung ein wesentlicher Mediator in der Pathogenese der chronischen Nierenkrankheit (CKD). In mehreren Studien wurde über die

renale ACE/ACE2-Ratio berichtet. Es wird angenommen, dass unter physiologischen Bedingungen ein Gleichgewicht zwischen beiden Systemen besteht und die schädigenden Effekte einer erhöhten ACE/Ang-II-Aktivität durch eine ebenfalls gesteigerte ACE2/Ang(1–7)/Mas-Funktion ausgeglichen werden [8]. Unter pathologischen Gegebenheiten kann es jedoch zu einem Ungleichgewicht mit Überwiegen der ACE/Ang-II-Aktivität kommen. Dies wurde z. B. bei Patienten mit diabetischer Nephropathie beschrieben. Bei Ratten konnte gezeigt werden, dass eine übermäßige Salzzufuhr zu einer erhöhten glomerulären ACE/ACE2-Ratio mit konsekutiver Nierenschädigung führte. Vor einer unreflektierten Interpretation der renalen ACE/ACE2-Ratio wird jedoch gewarnt, da beide Systeme teilweise auch durch unabhängige Mechanismen reguliert werden [8].

Zirkulierendes ACE2 wurde in menschlichem Plasma und Urin nachgewiesen. Hierbei zeigten sich jeweils erhöhte Spiegel bei Patienten mit CKD. Es wird angenommen, dass es sich hierbei um eine kompensatorische Steigerung der Aktivität handelt [8].

### ACE2 – therapeutische Ansätze

Die ACE/Ang-II/AT<sub>1</sub>-R-Achse ist bei pathologisch gesteigerter Aktivität an der Entstehung und Progression zahlreicher Erkrankungen beteiligt. ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-R-Blocker führen jedoch nur zu einer inkompletten Blockade des Systems. In Studien wurde die duale Blockade des RAAS untersucht – ein Vorteil im Hinblick auf Mortalität und andere klinisch relevante Endpunkte konnte jedoch nicht belegt werden [9].

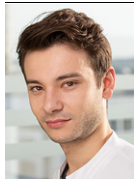
Es gibt mehrere experimentelle Ansätze zur Erhöhung der ACE2-Aktivität mit der Rationale, den Effekten des RAAS entgegenzuwirken. Diese reichen vom ACE2-Gentransfer über virale Vektoren, mcDNA („minicircle DNA“), Verabreichung von rekombinantem ACE2 bis zu ACE2-Aktivatoren. All diese Verfahren wurden in Nagetiermodellen getestet, und humanes rekombinantes ACE2 wurde bereits sicher menschlichen Probanden verabreicht. Trotz dieser vielversprechenden Ansätze fehlen bislang

große Interventionsstudien, die einen klinischen Nutzen belegen können [10].

**Fazit für die Praxis**

- Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist an der Pathogenese vieler Erkrankungen, z. B. aus dem kardiovaskulären, pulmonalen und renalen Formenkreis, beteiligt. Dies beruht meist auf der Wirkung des Peptids Angiotensin II über den Angiotensin-II-Rezeptor vom Subtyp 1 (AT<sub>1</sub>-Rezeptor).
- ACE2 („angiotensin-converting enzyme 2“) ist eine Peptidase mit Homologie zu ACE und dem Aminosäuretransporter Collectrin. ACE2 antagonisiert mit dem Abbau von Angiotensin II und seinem Produkt Ang(1–7) an vielen Stellen die Funktionen von Angiotensin II.
- In tierexperimentellen Studien konnten teilweise protektive Effekte von ACE2 und Ang(1–7) für die einzelnen Organsysteme nachgewiesen werden.
- Experimentelle Ansätze versuchen, über eine Steigerung der Aktivität von ACE2 seine protektiven Funktionen auch therapeutisch zu nutzen. Bislang fehlen jedoch große klinische Studien, um einen Nutzen belegen zu können.

**Korrespondenzadresse**



**Dr. med. N. Mülling**  
 Klinik für Nephrologie,  
 Universitätsklinikum Essen,  
 Universität Duisburg-Essen  
 Hufelandstraße 55,  
 45122 Essen, Deutschland  
 nils.muelling@uk-essen.de

**Interessenkonflikt.** N. Mülling und H. Rohn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Literatur**

1. Patel VB et al (2016) Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 axis of the Renin-Angiotensin system in heart failure. *Circ Res* 118(8):1313–1326
2. Tipnis SR et al (2000) A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 275(43):33238–33243
3. Donoghue M et al (2000) A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase

(ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 87(5):E1–E9

4. Santos RAS et al (2018) The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1–7). *Physiol Rev* 98(1):505–553
5. Imai Y et al (2010) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J* 74(3):405–410
6. Hrenak J, Simko F (2020) Renin-Angiotensin system: an important player in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Int J Mol Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms21218038>
7. Chatterjee P et al (2020) Interaction between the apelinergic system and ACE2 in the cardiovascular system: therapeutic implications. *Clin Sci* 134(17):2319–2336
8. Mizuiri S, Ohashi Y (2015) ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 4(1):74–82
9. Yusuf S et al (2008) Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358(15):1547–1559
10. Marquez A et al (2021) An update on ACE2 amplification and its therapeutic potential. *Acta Physiol* 231(1):e13513

**52. Gemeinsame Jahrestagung der DGIIN & ÖGIAIN - online**

**Kommunikation und Qualifikation**

Die 52. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin (DGIIN) und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN) findet in diesem Jahr vom 16.-18. Juni online statt. Die Durchführung als Präsenzveranstaltung orientiert sich an der Entwicklung des Pandemiegeschehens.

Mit dem Motto „Kommunikation und Qualifikation“ wollen wir zum Ausdruck bringen, dass die Kompetenz in Kommunikation und Dialog die entscheidende Grundlage in der Akutmedizin darstellt. Weitere Themen, wie Reanimation und Postreanimationsbehandlung, Updates zur Beatmung und zum kardiogenen Schock werden von unterschiedlichen Experten präsentiert.

Natürlich werden wir uns auf das Management von COVID-19 fokussieren (müssen). Als Festredner konnten wir Herrn Professor Karl Lauterbach gewinnen, welcher einen Rückblick auf die COVID-Pandemie aus politischer, medizinischer und epidemiologischer Sicht geben wird. Ein weiteres großes Ziel dieses Kongresses ist es, den Schulterchluss der verschiedenen Berufsgruppen – insbesondere der Pflege – sowohl zu fördern als auch zu fordern. Daher ist ein eigenes Programm für die Pflege erstellt worden. Alle Programmpunkte richten sich gezielt an das gesamte Behandlungsteam. Ein Highlight dieses Jahres ist die nationale Jahrestagung des deutschen Netzwerkes Frühmobilisation die gemeinsam mit unserer Jahrestagung stattfinden wird.

**2021.dgiin.de**



Hier steht eine Anzeige.

