

## Un análisis de sangre permite seguir la evolución de la infección por coronavirus

- En la fase aguda de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2, **los niveles en sangre de la proteína ACE2, a la que se une el virus para entrar en las células,** están significativamente reducidos en comparación con los controles sanos.
- Además, están aumentados los niveles de un fragmento truncado de la proteína ACE2, que se forma como resultado de la interacción con el virus.
- **Estos niveles anómalos, de ACE2 y ACE2 truncada, vuelven a la normalidad** después de la recuperación de los pacientes.
- **Estos datos, que demuestran la utilidad de evaluar los niveles de ACE2 en sangre,** se han publicado en la revista FASEB Journal, como parte de un estudio liderado por Javier Sáez Valero, del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC en Alicante.
- El siguiente paso será investigar **qué ocurre con estas proteínas en las personas asintomáticas con PCR positiva y en personas vacunadas.**

**9/7/2020.** Un análisis de sangre que cuantifique la proteína celular ACE2, que permite la entrada del coronavirus en las células, así como los fragmentos de ACE2 que se producen como consecuencia de la interacción con el virus podría ser un método sencillo y eficaz para llevar a cabo el seguimiento de la infección por SARS CoV-2, según un estudio liderado por Javier Sáez Valero, del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC en Alicante, publicado en FASEB Journal.

Este estudio, llevado a cabo durante la primera ola de la pandemia comprobó que los pacientes con COVID-19 en fase aguda de la infección tienen niveles significativamente reducidos en la sangre de la proteína completa ACE2, a la que se une el SARS-CoV-2 para entrar en las células, en comparación con los controles sanos. Además, están aumentados en su sangre los niveles de un fragmento de la proteína ACE2 de un peso molecular menor (70 kDa) que se forma como resultado de la interacción con el virus.

Estos niveles anómalos de la ACE2 y la ACE2 truncada (fragmento de 70 kDa) vuelven a la normalidad después de la recuperación de los pacientes, en un periodo que oscila entre los 58 y 70 días. Esto sugiere que ambas formas de ACE2 presentes en del plasma podrían utilizarse como un buen biomarcador de la evolución de la infección por coronavirus. Además, los niveles de la ACE2 truncada sirvieron para discriminar entre los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 y los infectados por el virus de la gripe A.

“En este trabajo hemos estudiado los niveles del receptor del coronavirus en nuestro organismo, la proteína ACE2. Y hemos podido determinar que existen diferentes formas de la proteína en el plasma, y que parte son fragmentos proteolíticos del receptor ACE2 que se generan al interactuar con el virus. También se encuentra la proteína completa en el plasma, que da información de cómo están afectados los tejidos durante la infección”, aclara Javier Sáez Valero, que ha liderado el estudio.

Aunque la línea habitual de trabajo del grupo de Sáez Valero es el Alzheimer, el “parecido” de la ACE2 con proteínas características de la enfermedad de Alzheimer, como la proteína precursora de la beta amiloide (APP), ambas atravesando la membrana celular, hizo pensar a este experto que quizá ACE2 podría estar presente en el plasma, proporcionando información de su interacción con el coronavirus.

“Nuestro acercamiento a esta línea de trabajo y a la posibilidad de que la ACE2 fuera una proteína importante para indicarnos los cambios que ocurrían durante la infección con COVID-19 realmente surge de nuestra línea principal de trabajo, que es el Alzheimer. En esta enfermedad neurodegenerativa investigamos proteínas, como la APP, que están presentes en el líquido cefalorraquídeo. La APP también es una proteína de membrana que además es procesada por las mismas herramientas moleculares que la ACE2, unas enzimas denominadas secretasas, que la cortan en distintos fragmentos. Esa fue la pista que nos llevó a pensar que con la proteína ACE2 podría ocurrir lo mismo. Y de ahí surgió la idea de investigar esta proteína como posible biomarcador”, explica Sáez Valero.

## **PARTICIPANTES EN EL ENSAYO**

Las muestras y los datos de los pacientes incluidos en este estudio fueron proporcionados por el Biobanco ISABIAL, integrado en la Red Nacional de Biobancos de España y en la Red Valenciana de Biobancos. Se incluyeron 59 pacientes con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) positiva para el SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos, de ellos 24 eran mujeres y 35 hombres, con una edad media de 64 años). Todos fueron hospitalizados entre 7 y 9 días después de la aparición de los síntomas. De ellos, 48 pacientes infectados por el SARS-CoV-2 sufrieron una presentación moderada de COVID-19 y 11 se consideraron graves, ya que sufrieron insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica invasiva y/o tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

También se analizaron dos grupos adicionales, uno de 17 participantes (9 mujeres y 8 hombres), que incluían personas de 34 a 85 años con neumonía por el virus de la gripe A. El otro grupo estaba formado por 26 controles sin enfermedad (14 mujeres y 12

hombres) con edades entre 34-85 años. Para el "grupo de la gripe A", las muestras se tomaron también en la fase aguda, antes del tratamiento hospitalario específico.

Las especies de ACE2 en plasma humano se identificaron mediante inmunoprecipitación y western blot, una técnica que permite detectar una proteína específica en una muestra de sangre o tejido donde hay una mezcla compleja de proteínas. Hasta ahora, los análisis de plasma llevados a cabo para el coronavirus habían utilizado mayoritariamente otra técnica denominada ELISA, que no permite determinar las distintas formas de las proteínas.

Los cambios en las especies de ACE2 truncada y de longitud completa se examinaron también en muestras de suero de ratones humanizados K18-hACE2 inoculados con una dosis letal de SARS-CoV-2. Estos ratones humanizados llevan el gen humano que produce la proteína ACE2, lo que permite la infección por el SARS-CoV-2, que no se produce de manera natural por falta de reconocimiento del ACE2 murino por el virus.

Las alteraciones de las formas de ACE2 presentes en el plasma tras la infección por el SARS-CoV-2 observadas en este estudio justifican, según los investigadores, que se siga investigando su utilidad como biomarcadores del proceso de la enfermedad y es probable que también para evaluar la eficacia de la vacunación. El siguiente paso será investigar qué ocurre con estas proteínas en las personas asintomáticas con PCR positiva y en personas vacunadas.

En este estudio multicéntrico liderado por Javier Sáez Valero, y cuyos primeros autores son María Salud García Ayllón, del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, y Óscar Moreno Pérez, del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) y del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), han participado también Esperanza Merino, José Manuel Ramos Rincón, Mariano Andrés, José Manuel León Ramírez, Vicente Boix y Joan Gil del HGUA-ISABIAL; y María Ángeles Cortés Gómez del Instituto de Neurociencias UMH-CSIC. El estudio cuenta con la colaboración de prestigiosos grupos nacionales, Mariano Esteban y Juan García Arriaza del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC; e internacionales, Henrik Zetterberg y Gunnar Brinkmalm del Hospital Universitario de Sahlgrenska, en Suecia.

Los investigadores Javier Sáez Valero, María Salud García Ayllón y María Ángeles Cortés Gómez pertenecen también al Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

García-Ayllón MS, Moreno-Pérez O. Plasma ACE2 species are differentially altered in COVID-19 patients, The FASEB Journal 2021; 35(8). <https://doi.org/10.1096/fj.202100051R>