

Club de revista

Luisa Fernanda Ortiz Velásquez

Residente segundo año Pediatría

Olga Morales Múnera – Ped Neumóloga

Universidad de Antioquia

2020



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3

Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov

Yu Zhao^{1†}, Zixian Zhao^{1†}, Yujia Wang¹, Yueqing Zhou¹, Yu Ma², Wei Zuo^{1,3*}

1 Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, 200433 Shanghai, China

2 Regend Therapeutics, 245000 Suzhou, China

3 State Key Laboratory of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 510120 Guangzhou, China.

Resumen

- ❖ Se identificó un nuevo coronavirus (2019-nCov) en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019.
- ❖ Se informó que 2019-nCov compartía el mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), con SARS-Cov.
- ❖ La expresión del receptor del virus ACE2 se concentra en una pequeña población de células alveolares de tipo II (AT2).
- ❖ La población AT2 también expresa muchos otros genes que regulan positivamente la reproducción y transmisión viral.

Introducción

- ❖ La infección grave por 2019-nCov podría provocar SDRA y sepsis, causando la muerte en aproximadamente el 15% de las personas infectadas.
- ❖ Una vez que se contacta con la vía aérea humana, las proteínas espiga de este virus pueden asociarse con los receptores de la superficie de las células sensibles, que median la entrada del virus en las células objetivo para una mayor replicación.
- ❖ La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) podría ser el receptor de este virus.
- ❖ ACE2 se conocía anteriormente como el receptor de SARS-Cov y NL634-6.
- ❖ Aunque la fuerza de unión entre 2019-nCov y ACE2 es más débil, aún es mucho más alta que el umbral requerido para la infección por el virus.

Introducción

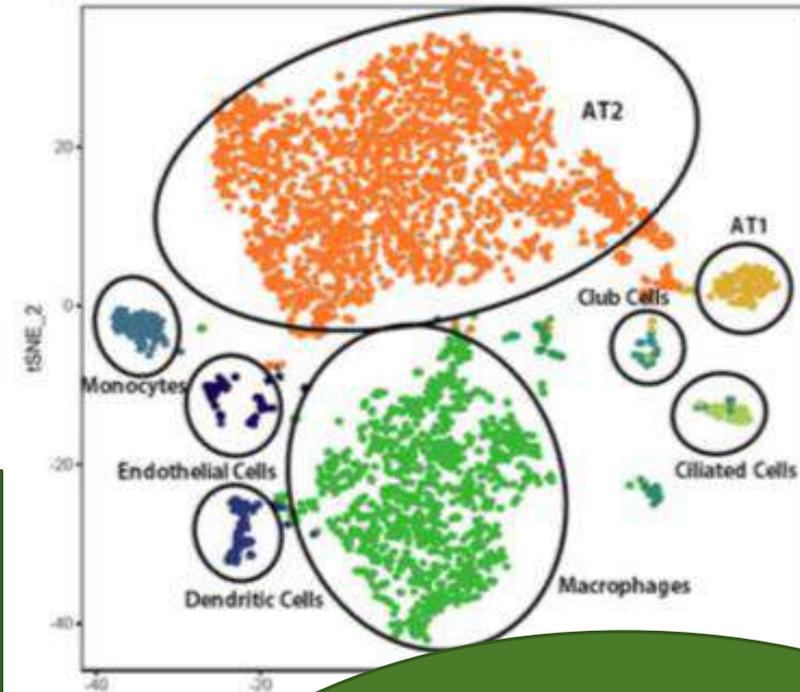
- ❖ La expresión y distribución del receptor deciden la ruta de infección del virus y ésta tiene, una implicación importante para comprender la patogénesis y diseñar estrategias terapéuticas.
- ❖ En el pulmón humano normal, ACE2 se expresa principalmente por las células epiteliales alveolares tipo II y tipo I.
- ❖ También se informó que las células endoteliales eran positivas para ACE2.

a

	AGE	SEX	RACE	Smoking Status	Single Cell Number
Donor1	63	F	African American	Never	5370
Donor2	55	M	Asian	Former	3813
Donor3	29	F	African American	Never	5150
Donor4	57	F	African American	Never	5142
Donor5	49	F	White	Active	5275
Donor6	22	F	African American	Never	4208
Donor7	47	F	White	Active	7446
Donor8	21	M	African American	Never	6730

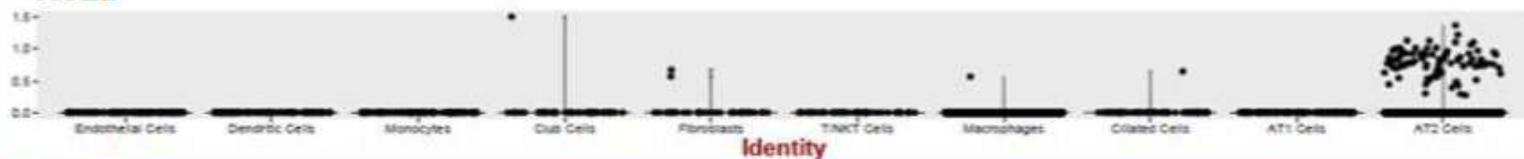
Se analizaron 43.134 células derivadas del tejido pulmonar normal de 8 donantes adultos. Realizamos una agrupación no supervisada basada en gráficos (Seurat versión 2.3.4) y para cada individuo, identificamos 8 ~ 11 agrupaciones celulares transcripcionalmente distintas en función de su perfil de expresión génica marcadora.

b

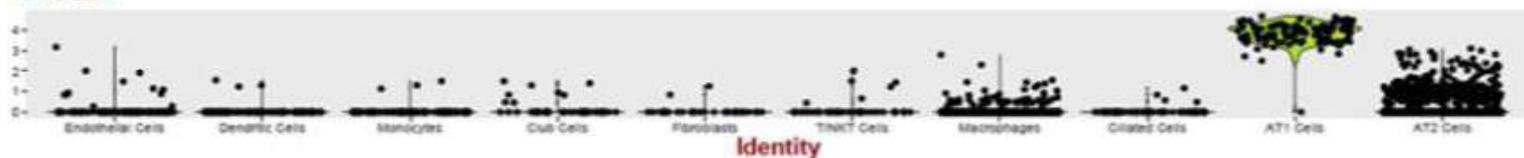


Células alveolares de tipo II (AT2), células alveolares de tipo I (AT1), células epiteliales de las vías respiratorias (células ciliadas y células Club), fibroblastos, células endoteliales y varios tipos de células inmunes.

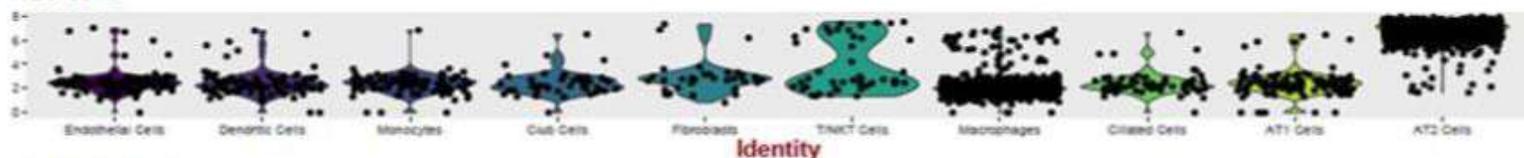
ACE2



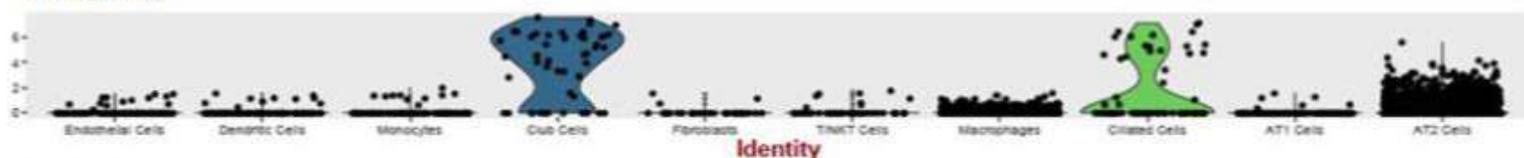
AGER



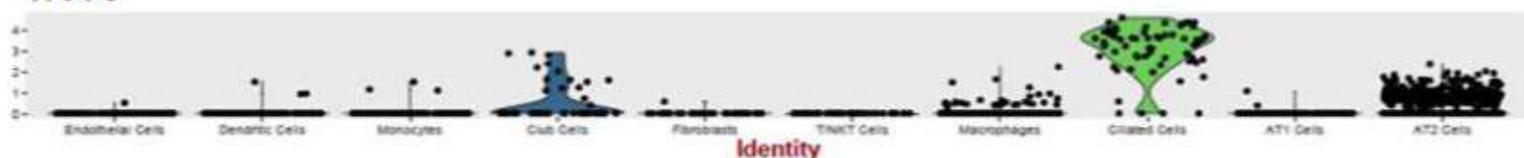
SFTPC



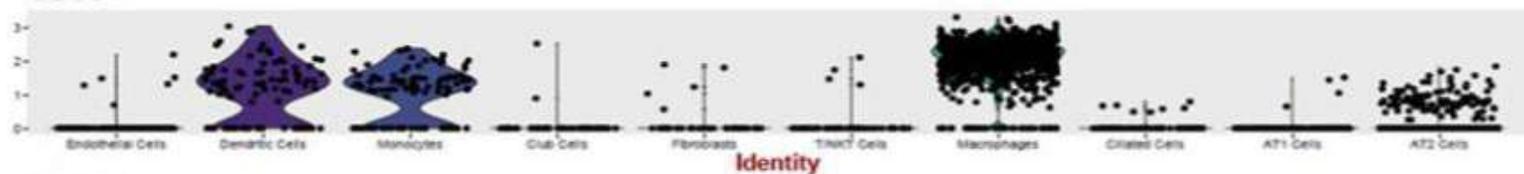
SCGB3A2



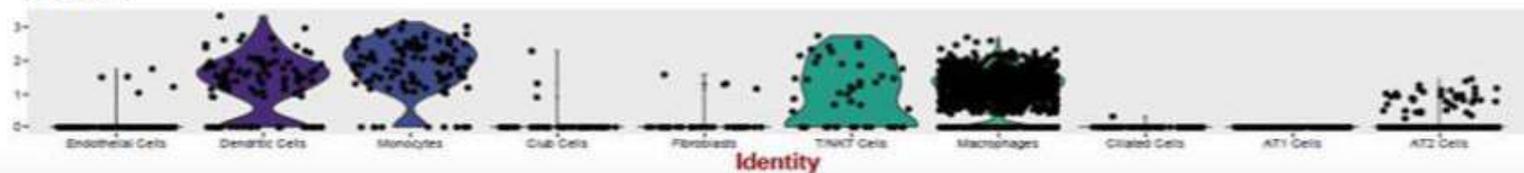
TPPP3



CD68



PTPRC



El mapa de conglomerados de células de un donante representativo (varón asiático, 55 años) se visualizó utilizando la incrustación vecina estocástica distribuida en t (tSNE)

AGER, marcador de células alveolares tipo I; SFTPC (SPC), marcador de células alveolares de tipo II; SCGB3A2, marcador de células Club; TPPP3, marcador de células ciliadas; CD68, marcador de macrófagos; PTPRC (CD45), marcador de células paninmunes

-
- ❖ A continuación, analizaron el patrón de expresión específico de tipo celular de ACE2 en cada individuo.
 - ❖ Para todos los donantes, ACE2 se expresa en 0,64% de todas las células pulmonares humanas.
 - ❖ La mayoría de las células que expresan ACE2 (en promedio 83%) son células AT2.
 - ❖ En promedio, $1.4 \pm 0.4\%$ de las células AT2 expresaron ACE2.
 - ❖ Otras células que expresan ACE2 incluyen células AT1, células epiteliales de las vías respiratorias, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos.
 - ❖ Sin embargo, su proporción celular que expresa ACE2 es baja y variable entre los individuos.

-
- ❖ Para comprender mejor la población especial de AT2 que expresa ACE2, realizaron un análisis de genes ontológicos enriquecidos, para estudiar qué procesos biológicos están involucrados con ésta población celular y compararlos con las células AT2 que no expresan ACE2.
 - ❖ Descubrieron, que los GO relacionados con el proceso viral múltiple se presentan en exceso de manera significativa, incluida
 - “Regulación positiva del proceso viral” (valor P = 0.001).
 - “Ciclo de vida viral” (valor P = 0.005).
 - “Ensamblaje de viriones” (P valor = 0.03).
 - “Regulación positiva de la replicación del genoma viral” (valor P = 0.04).
 - ❖ Parece que el 2019-nCov ha evolucionado hábilmente para secuestrar a esta población de células AT2 para su reproducción y transmisión.

-
- ❖ Además compararon las características de los donantes y sus patrones de expresión ACE2.
 - ❖ No se detectó asociación entre el número de células que expresan ACE2 y la edad o el tabaquismo de los donantes.
 - ❖ Los 2 donantes masculinos tienen una mayor proporción de células que expresan ACE2 que los otros 6 donantes femeninos (1.66% vs. 0.41% de todas las células, valor $P = 0.07$, prueba de Mann Whitney).
 - ❖ La distribución de ACE2 también está más extendida en donantes masculinos que en mujeres: al menos 5 tipos diferentes de células en el pulmón masculino expresan este receptor, mientras que solo 2 ~ 4 tipos de células en el pulmón femenino expresan el receptor.

-
- ❖ La mayoría de los pacientes infectados con 2019-nCov confirmados eran hombres (30 vs. 11, antes del 2 de enero de 2020).
 - ❖ También notaron que el único donante asiático (masculino) tiene una proporción de células que expresan ACE2 mucho más alta que los donantes blancos y afroamericanos (2.50% vs. 0.47% de todas las células).
 - ❖ Esto podría explicar la observación de que la nueva pandemia de Coronavirus y la pandemia anterior de SARS-Cov se concentran en el área asiática.

Conclusiones

- ❖ La expresión de ACE2 se concentra en una población especial de AT2 que expresa muchos otros genes que favorecen el proceso viral.
- ❖ La abundante expresión de ACE2 en una población de AT2 explicó el daño alveolar severo después de la infección.
- ❖ La demostración del número distinto y la distribución de la población celular que expresa ACE2 en diferentes cohortes puede identificar potencialmente a la población susceptible.
- ❖ La desventaja del estudio es el pequeño número de muestras de donantes, y que la técnica actual solo puede analizar el nivel de ARN, pero no el nivel de proteína de las células individuales.
- ❖ Se desconoce si existe algún otro correceptor responsable de la infección 2019-nCov, lo que también podría ayudar a explicar la diferencia observada en la capacidad de transmisión entre SARS-Cov y 2019-nCov.

Gracias



www.shutterstock.com - 1626009184



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

1 8 0 3