

# Existe-t-il une relation entre le polymorphisme génétique de l'ACE1 et la sévérité du COVID-19 ?

Manel MECHMECHE et Asma TOUNSI, BiotechPole, Sid Thabet.

## Introduction

Le monde entier fait face à une crise sanitaire sans précédent due à la pandémie de COVID-19, qui est une maladie infectieuse causée par le dernier coronavirus le SARS-CoV-2 découvert à Wuhan en décembre 2019. Cependant, tous les pays ne sont pas touchés de la même manière (Voir lettre 1). Depuis le début de la pandémie de COVID-19, la communauté scientifique s'interroge sur les causes de la disparité des formes de l'infection. Le spectre variant de l'absence de symptômes à des cas beaucoup plus sévères, se traduisant par exemple par un syndrome de détresse respiratoire aiguë, entraînant parfois la mort. Comment expliquer cette diversité ? Un terrain génétique particulier serait-il en cause ?

L'objectif de cette note est de faire un point sur les recherches en cours concernant un potentiel lien entre le polymorphisme génétique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE1) et la sévérité du COVID-19.

## Lien entre SARS- CoV-2 et l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) codée par le gène ACE2 situé sur le bras court du chromosome X en Xp22, est une protéine transmembranaire homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE1) décrite pour la première fois en 2000 [1]. L'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine, qui est l'un des systèmes de régulation les plus importants des fonctions autonomes, cardiovasculaires et pulmonaires. Elle agit comme une protéine de clairance de l'angiotensine II en la convertissant en angiotensine qui est un peptide actif mais ayant des propriétés opposées à celles de l'angiotensine II.

Pour entrer dans la cellule, le SARS-CoV-2 utilise les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) [2,3]. La fixation du SARS-CoV-2 sur l'ACE2 active une sérine protéase transmembranaire-2 (TMPRSS2), également fortement exprimée dans les poumons, et contribuant à la propagation du SARS-CoV-2. C'est par la fusion de son enveloppe avec la membrane cellulaire que le virus pénètre dans les cellules cibles. L'activité du virus sur un organe donné dépendrait de l'existence et du nombre des récepteurs ACE2 sur ses cellules.

Toutefois, la concentration de l'ACE2 dépend étroitement de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE1). Cette dernière convertit l'angiotensine I (décapeptide) en angiotensine II (octapeptide) par clivage des deux résidus d'acides aminés C-terminaux.

## Polymorphisme du gène de l'ACE1 qui régule les concentrations de l'ACE2

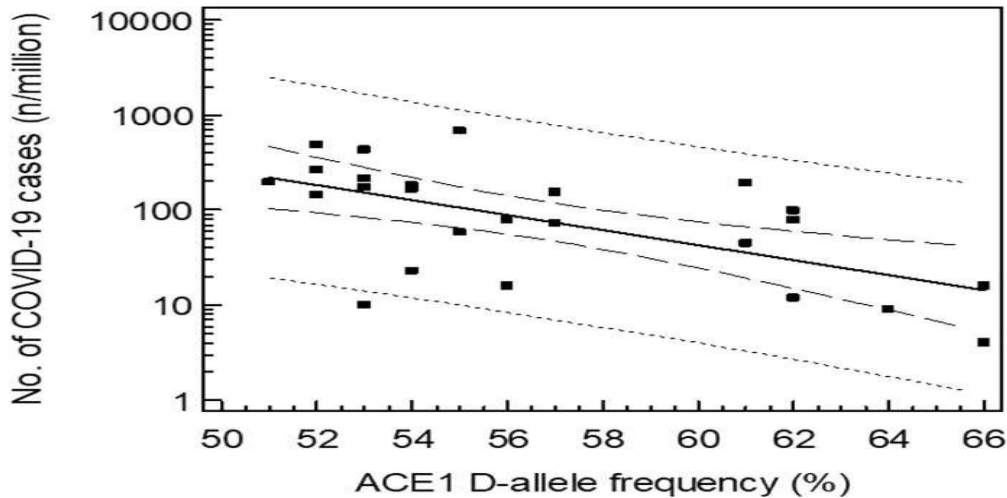
Des études scientifiques ont montré un lien étroit entre un polymorphisme du gène de l'ACE1 et le développement du COVID-19. En effet, le gène de l'ACE1 est sujet au polymorphisme, c'est-à-dire qu'il en existe plusieurs variantes, en l'occurrence D (Délétion) et I (Insertion) dans l'intron 16. Au cours des travaux réalisés, les chercheurs se sont intéressés au polymorphisme de l'allèle D du gène de l'ACE1. Ils ont constaté que ce polymorphisme est associé à une faible expression du gène de l'ACE2. Les cellules sont alors moins dotées du récepteur qui permet au coronavirus de les infecter.

## Fréquence de l'allèle D du gène de l'ACE1

Les résultats obtenus ont montré que la fréquence du polymorphisme du gène ACE1 varie d'un pays à l'autre [4] Ils semblent en faveur d'une corrélation entre la prévalence de la maladie et le taux de mortalité et la fréquence de l'allèle D dans différentes populations étudiées (Fig.1). En effet, selon ces chercheurs, les pays

qui ont été le moins impactés en terme d'infections et de décès liés au COVID sont les pays où la fréquence de l'allèle D du gène est la plus élevée dans la population.

Les auteurs indiquent que selon les dernières statistiques, une fréquence faible de l'allèle D est décrite dans des populations d'Asie sévèrement touchées par le virus (Chine et Corée) alors qu'une fréquence élevée de l'allèle D se retrouve dans les pays d'Europe de l'Est qui affichent des chiffres de prévalence et de mortalité plus bas [4]. En général, plus on va à l'est de l'Europe, plus le polymorphisme D du gène ACE1 est courant plus la COVID-19 est moins sévère.



**Fig 1.** Prévalence du COVID-19 dans 25 pays européens ( $R^2 = 0,378$ ;  $P = 0,001$ ) selon Delanghe et al. [4].

Une autre étude a été faite à partir des données de vingt-cinq pays (du Portugal à l'Estonie et de la Turquie à la Finlande). La variabilité de la prévalence de la maladie est expliquée à 38 % par la fréquence du gène ACE1 D [4].

### Conclusion

Les données présentées semblent indiquer que l'identification du polymorphisme ACE1 D/I d'un malade permettrait de prédire l'évolution de la maladie, légère ou sévère. Un polymorphisme de l'allèle D du gène de l'ACE1 qui régule l'expression de l'ACE2 sur la cellule a été constaté. L'allèle ACE1 D, est associée à une faible expression du gène de l'ACE2 dont les cellules sont alors moins dotées du récepteur qui permet au coronavirus de les infecter.

Pour une meilleure prise en charge au niveau des services de réanimations un génotypage du polymorphisme D/I pourra être effectué aux patients infectés par le virus afin de prédire l'évolution de la maladie.

Evidemment, d'autres facteurs interviendraient dans l'infection et la sévérité de la maladie chez chaque patient.

### Références

- [1]: M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas et al. (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87(5), 1-9.
- [2]: X.Y.Ge, J.L. Li, X.L. Yang et al. (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 8, 503-535.
- [3]: H. Xu, L. Zhong L, J. Deng J, et al. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 12, 8.
- [4]: J.R. Delanghe, M.M. Speckaert, M.L. De Buyzere (2020). The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 192-193.