

Recombinant ACE2-Ig Fusion Protein Neutralizes SARS-CoV-2

Jin-Woo Song¹, Young-Sang Koh^{1,2*}

¹College of Medicine, Jeju National University, Jeju 63243, Republic of Korea

²Jeju Research Center for Natural Medicine, Jeju National University, Jeju 63243, Republic of Korea

Corresponding

Young-Sang Koh, Professor
Department of Microbiology and
Immunology, College of Medicine, Jeju
National University, 102 Jejudaehakno,
Jeju 63243, Republic of Korea
Phone : +82-64-754-3851
E-mail : yskoh7@jejunu.ac.kr

A novel coronavirus (SARS-CoV-2) is the causative agent for the COVID-19 pandemic, and needs for effective antiviral drugs have been demanded. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) has been shown to be a cellular receptor for SARS-CoV and SARS-CoV-2. For the therapeutic validation of ACE2, a recombinant protein consisting of the ACE2 extracellular domain fused to the IgG1 Fc domain (ACE2-Ig) was generated. ACE2-Ig exhibits proper pharmacological properties and binds with a high affinity to SARS-CoV and SARS-CoV-2 receptor-binding domain. Further, it neutralizes virus with SARS-CoV and SARS-CoV-2 spike proteins. Taken overall, these data suggest that ACE2-Ig has substantial anti-SARS-CoV-2 properties and warrant further study concerning its potential applications for the treatment of SARS-CoV-2.

Received : March 7, 2022

Revised : March 7, 2022

Accepted : March 22, 2022

Key Words: SARS-CoV-2, ACE2-Ig, Neutralization, Affinity, Receptor-binding domain

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

INTRODUCTION

저자들은 ‘재조합 ACE2-Ig에 의한 SARS-CoV-2 스파이크 단백질로 위형된 바이러스의 중화’(Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. Nat Commun 2020;11:2070) (1)를 읽고, 논문에 대한 요약 및 의견을 도출해 내고자 합니다.

SUMMARY

2019 신종 코로나바이러스인 SARS-CoV-2가 전 세계적으로 퍼지면서, SARS-CoV-2에 대한 치료제가 필요한 상황이 도래했다. 그래서 이 논문에서 저자들은 인간ACE2 단백질의 세포외 부위와 인간 IgG1의Fc 부위를 결합한 재조합 융합 단백질(ACE2-Ig)을 제조하였다. 우선 BIAcore-binding assay를 이용하여 ACE2-Ig와 mACE2-Ig가 SARS-CoV-2 수용체-결합 부위(receptor-binding domain, RBD)에 높은 친화도를 보이는 것을 확인하였다 (1). 또한, ACE2-Ig가 SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus의 활동을 방해하면서 동시에 세포 융합을 억제하였다 (1). 부가적으로, 재조합 ACE2가 쥐에서 myocardial remodeling의 억제, renal oxidative stress등의 악화를 보여주었다는 점과 ACE2-Ig와 mACE2-Ig가 혈청 조건에서 높은 안정성을 보여주었다는 점을 통해, 이 논문은 SARS-CoV-2의 치료제, 진단, 예방법으로서 ACE2-Ig의 사용 가능성을 보여준다 (1).

Copyright © 2022 Journal of Bacteriology and Virology

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

DISCUSSION

2019 신종 코로나바이러스인 SARS-CoV-2는 사람들로 하여금 경미한 호흡기 질환 뿐만 아니라 폐렴 또는 사망까지 이르게 하면서 전 세계적으로 퍼졌다 (2). 그러나, S230, m396 등 기존의 알려진 인간 항체들이 SARS-CoV에는 중화 작용을 보이지만, SARS-CoV-2에는 그렇지 않다는 점이 드러나면서 (3), SARS-CoV-2에 대한 치료제가 필요한 상황이었다. ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)는 angiotensin II를 angiotensin 1-7로 분해하는 carboxypeptidase이며, SARS-CoV-2에 대한 강력한 수용체라는 사실이 알려져 있다 (4). 숙주세포의 TMPRSS2는 SARS-CoV-2 spike 단백질의 활성화를 유발하여, 바이러스 외피와 세포막 사이의 융합을 통하여 바이러스가 세포 내로 침입한다 (5).

본 논문에서 Lei 외 저자들은 ACE2-Ig를 이용하여 SARS-CoV-2에 대한 ACE2의 활용 가능성을 알아보았다. 293T, A549 세포주를 이용한 pseudovirus 중화실험에서 ACE2-Ig가 SARS-CoV, SARS-CoV-2 pseudotyped virus의 활동을 억제한다는 사실을 확인하였다 (1). 또한, 세포융합 억제 실험을 통해 ACE2-Ig가 세포융합을 억제한다는 사실을 확인하였다 (1). BIAcore-binding assay를 이용한 SARS-CoV와 SARS-CoV-2의 RBD에 대한 ACE2-Ig의 높은 친화도는 이러한 사실을 뒷받침한다. 더 나아가, SARS-CoV-2 spike protein에 대한 ACE2-Ig의 친화도가 SARS-CoV spike protein보다 16배가 높다는 사실은 ACE2-Ig가 SARS-CoV-2에 더 높은 중화 효율을 보여줄 수 있다는 것을 암시한다 (1). 재조합ACE2 (rACE2)의 약동학적 성질을 파악하기 위한 쥐 실험에서, rACE2는 단지 몇 시간에 불과한 반감기와 함께 빠른 제거율을 보였지만, 항체의 Fc 부분이 결합된 ACE2-Ig는 혈장에 머무르는 시간을 늘려주어 생체 내의 효능을 증진시켰다 (1). ACE2는 막 관통 단백질이고, 전신 순환에서 매우 낮은 수준으로 존재한다 (6). 그래서, ACE2 융합 단백을 전신 투여할 경우, 전신 심혈관 부작용에 대한 우려가 있었지만, 마우스 ACE2 융합 단백을 이용한 마우스 실험에서는 부작용의 증거가 나타나지 않았다 (7). 이로부터 ACE2를 기반으로 한 어떠한 약이라도 전신 부작용 없이 SARS-CoV-2의 전파를 막을 수 있을 것이라는 가능성을 제공한다.

반면에, ACE2-Ig융합 단백질의 ACE2부위에는 SARS-CoV-2가 결합하며, ACE2-Ig의 Fc 부위에는 큰포식세포, 자연살세포(NK cell) 세포막에 발현되는 Fc 수용체(FcγRI, FcγRIII 등)가 결합할 수 있다 (8). 이러한 결합이 Fc 수용체 ITAM의 tyrosine residue 인산화와 활성화를 통하여, 바이러스의 세포 내 침입을 촉진할 가능성을 배제할 수 없다. 본 논문에서는 이러한 가능성에 대한 고려를 하지 않은 한계점이 있다.

본 논문은 이러한 내용들을 통해, ACE2-Ig에 의한 SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus의 중화를 요약하여 설명하였고, ACE2를 이용하여 SARS-CoV-2를 중화하는 새로운 방향성을 제시하고 있다.

REFERENCES

- 1) Lei C, Qian K, Li T, Zhang S, Fu W, Ding M, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. *Nat Commun* 2020;11:2070.
- 2) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- 3) Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-3.
- 4) Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367:1444-8.
- 5) Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022;23:3-20.
- 6) Rice GI, Jones AL, Grant PJ, Carter AM, Turner AJ, Hooper NM. Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study. *Hypertension* 2006;48:914-20.
- 7) Liu P, Wysocki J, Souma T, Ye M, Ramirez V, Zhou B, et al. Novel ACE2-Fc chimeric fusion provides long-lasting hypertension control and organ protection in mouse models of systemic renin angiotensin system activation. *Kidney Int* 2018;94:114-25.
- 8) Junker F, Gordon J, Qureshi O. Fc gamma receptors and their role in antigen uptake, presentation, and T cell activation. *Front Immunol* 2020;11:1393.