

Rezeptorvermittelte Wirkungen von Spike-Proteinen und SARS-CoV-2

von

Dr. med. Karla Lehmann

Eine bisher wenig beachtete Tatsache ist, daß SARS-CoV-2 Viren durch Vermittlung ihres Rezeptors, des Angiotensin-Converting-Enzyms 2 (ACE2), mehrfach wirksam werden können. Das betrifft einerseits die Covid-19-Krankheitsauslösung und andererseits die Induktion von begleitenden Herz-Kreislauf-Symptomen sowie pro-inflammatorischen Effekten. Das membranständige ACE2 besitzt als Gegenspieler des Angiotensin-Converting-Enzymes (ACE) eine physiologisch bedeutsame Funktion im kardiovaskulären Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Es wirkt pathophysiologischen Entgleisungen des RAAS entgegen. Bei Hemmung von ACE2 entfallen diese protektiven Wirkungen. Das tritt ein, wenn SARS-CoV-2 Viren oder Spike-Proteine ACE2 besetzen. Als Folgen sind Herz-Kreislauf-Schädigungen und/oder Entzündungsreaktionen bis hin zum Zytokin-Sturm im Verlauf einer Covid-19-Erkrankung bekannt geworden.

Für das Verständnis sind zunächst einige Erläuterungen zur **Funktion der Spike-Glyko-Proteine** wichtig.

Die aus Glyko-Proteinen bestehenden Spikes bilden einen strahlenförmigen, namensprägenden Besatz der Corona-Viren. Sie bestehen aus einem globulären Anteil der mit einem flexiblen Stiel auf der Virusoberfläche fixiert ist (5). Die Spikes (S) ermöglichen nach Andocken an ihren Rezeptor ACE2 (Angiotensin-Converting-Enzym 2; 3) die Einschleusung des Virus SARS-Cov-2 in die Wirtszelle. Die Spike-Rezeptor-Interaktion ist somit für die Infektion und den Gewebetropismus entscheidend (1). Die Bindungsaffinität des SARS-Cov-2-Virus hat sich als wesentlich stärker als die von SARS-Cov-1 erwiesen (4). Neuropilin 1 (NRP1), nachgewiesen in den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes und im Nervengewebe, ist als Ko-Faktor für einen erleichterten Zelleintritt erst kürzlich entdeckt worden (22).

Beim Auftreffen auf Wirtszellen werden die meisten Spikes durch eine Protease in zwei separate Polypeptide gespalten; zunächst wird die Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD, S1) von der Fusionsdomäne (S2) separiert. und in einem zweiten Schritt wird das Fusionspeptid freigesetzt (3). Die Transmembran-Serin-Protease TMPRSS2 aktiviert die Spaltung des Spike-Proteins (23). Nach Fusion mit der Zellmembran gelangt das Virus ins Zytoplasma der Wirtszelle. Hier wird das Virus entkapselt, damit das virale Genom freigesetzt werden kann. Anschließend wird die Translationsmaschinerie der Wirtszelle in Gang gesetzt und die Replikation beginnt. Die Strukturproteine, zu denen die Spike-Glyko-Proteine gehören, werden über das endoplasmatische Retikulum in ein Zwischenkompartiment des Golgi-Apparates eingebracht, wo das reife Virus zusammengebaut wird. Sobald das neue Virus komplett ist, wird es in Vesikeln zur Zelloberfläche transportiert, mittels Exozytose freigesetzt und kann weitere Zellen befallen.

Unabhängig von ihrer rezeptorvermittelten Einschleusungsaktivität wirken Spike-Glyko-Proteine des Virus als Antigen. Sie sind das Ziel neutralisierender Antikörper (2, 9). Die Rezeptor-Bindungs-Domäne (RBD S1) der Spike-Proteine ist dafür entscheidend (zit. b. 12). Die Antigen-Eigenschaft der Spike-Proteine begründet sowohl die durch eine Infektion ausgelöste Immunität als auch die durch eine Impfung induzierte Immunität. Die Spike-Wirksamkeit als Antigen und als Agonist bedarf einer differenzierten quantitativen Abklärung.

Antigen-Produktion durch mRNA-Impfstoffe

Die mRNA eines Krankheitserregers kann eine zelluläre und humorale Immunität induzieren (8). Dies gilt als Voraussetzung für die Entwicklung entsprechender Impfstoffe. Ungeschützte mRNA ist jedoch gegenüber Abbauprozessen sehr empfindlich und kann außerdem die Zellmembran nicht ohne weiteres passieren. Deshalb werden Schutz und ein Transporter

(Carrier) benötigt. Hierfür sind kationische Lipid-Nano-Partikel (LNP) geeignet; sie umhüllen die instabile mRNA und liefern sie mittels Endozytose ins Zellinnere (6, 8). Vorteilhaft ist, daß mRNA und ihre Lipidhülle abbaubar sind (9). Nachteilig ist, daß mRNA an sich das angeborene Immunsystem aktivieren und Entzündungsreaktionen sowie Toxizität auslösen kann (9). Sobald die mRNA mit dem genetischen Code für die Antigen-Produktion im Zytosol angelangt ist, beginnt die ribosomale Translation. Im Fall von SARS-Cov-2 wird das spezifische Spike-Glyko-Protein erzeugt und anschließend auf der Zelloberfläche präsentiert. Die Neutralisation durch Antikörper kann starten. Nach diesem Prinzip funktionieren die mRNA-Impfstoffe. Der weltweit erste, nucleosid-modifizierte mRNA-Impfstoff Comirnaty^R (BNT162b2; INN: Tozinameran) kodiert für eine codonoptimierte (Austausch der Codons zweier Aminosäuren) stabilisierte Konformationsvariante des Spike-Glyko-Proteins (11) und „*löst sowohl neutralisierende Antikörper als auch zelluläre Immunantworten gegen das Spike-Protein aus, was zum Schutz gegen COVID-19 beitragen kann*“ (10, Zitat BioNTech).

Eine beachtliche Anzahl von Fragen bleibt unbeantwortet, wie die nachfolgenden:

Wie verteilt sich der Impfstoff im Muskelgewebe bzw. im Gesamtorganismus? Wird die gesamte mRNA in die Wirtszellen aufgenommen? Wie gelangen die Spikes auf die extrazelluläre Zell-Oberfläche? Wird beim Ein- und Ausschleusen die Zellmembran zerstört? Wie schnell wird die mRNA abgebaut? Wie lange hält die Proteinexpression im Muskelgewebe an? In welchen Zellen erfolgt die Spike-Produktion bevorzugt? Wie hoch ist die intrinsische Aktivität der Spikes? Wie hoch ist der Anteil nicht-neutralisierter Spike-Proteine im Vergleich zu den durch Antikörper neutralisierten? Verlieren antikörper-neutralisierte Spike-Proteine ihre Rezeptor-Bindungseigenschaft? Wie verteilen sich die freien, nicht-gebundenen Spike-Proteine? Sind freie Spike-Proteine in der Lage, kurzfristig und kurzdauernd ein Krankheitsgeschehen auszulösen?

Es erscheint naheliegend, daß exprimierte freie Spike-Proteine auf Zelloberflächen nachweisbar werden und somit eine Infektion vortäuschen können. Auf Grund ungewöhnlicher „Corona-Ausbrüche“ oder „positiver Testbefunde“, meist unmittelbar nach der Impfung beobachtet, könnte vermutet werden, daß Spikes über direkte zytotoxische Effekte (27) auch ein Krankheitsgeschehen auslösen könnten. Bis zum 26.2.2021 (21) lagen 18 öffentlich zugängliche Berichte mit insgesamt 815 betroffenen Geimpften vor (ohne Zahlen der PEI-Sicherheitsberichte). Die dafür oftmals abgegebenen Erklärungen waren: 1. der Impfstoff ist nicht infektiös, 2. es wurde in die Inkubationszeit hinein geimpft oder 3. der Impfschutz war noch nicht perfekt ausgebildet bzw. 4. tritt ohnehin nicht bei allen Geimpften ein und schließlich 5. es handelte sich um Infektionen mit Mutanten des bekannten Wuhan-Virus. Solche Begründungen wären für Einzelfälle durchaus plausibel. Für lokale Häufungen und für Personengruppen, die vorher negativ getestet worden waren, sind sie nicht überzeugend.

Die Mehrfachfunktion des Angiotensin-Converting-Enzyms 2 (ACE2)

Das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) besitzt eine Schlüsselfunktion für das **Wirksamwerden der SARS-CoV-2 Viren**. Das Enzym ist der Rezeptor, ohne den SARS-CoV-2 Viren bzw. Spike-Proteine wirkungslos bleiben.

ACE2 ist, wesentlich bedeutsamer und unabhängig von der Beteiligung an Vireneinschleusungen, eines der **physiologischen Stellglieder des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) für die Herz-Kreislauf-Regulation und die Steuerung des Blutvolumens** über die Beeinflussung des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Die physiologische Rolle von ACE2 beruht auf einer Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Gegenspielerfunktion im systemischen RAAS und höchstwahrscheinlich auch in lokalen, gewebeständigen Renin-Angiotensin-Systemen.

Das Schema in Abb. 1 veranschaulicht in vereinfachter Weise die Funktionen von ACE2 im RAAS und die Angriffspunkte von SARS-CoV-2 Viren bzw. Spike-Proteine.

ACE2 baut das nur gering wirksame Angiotensin I zu Ang 1-9 und das stark vasokonstriktiv wirkende Angiotensin II zu Ang 1-7 ab. Eine Zunahme von Ang 1-7 löst über den MAS1-Rezeptor vasodilatatorische, antiproliferative und antiinflammatorische Effekte aus (16). Somit reduziert ACE2 die Angiotensin II-Wirkung. Einer durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ausgelösten Zunahme von Ang II wird entgegengewirkt, die pathophysiologisch schädliche Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unterbleibt oder wird abgeschwächt.

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, daß eine normale Aktivität von ACE2 vor akutem Lungenversagen (ALI) schützt. Bei Blockade durch SARS-CoV-2 oder bei Fehlen von ACE2 verläuft ALI sehr viel schwerer (13). Außerdem kann es beim Fehlen von ACE2 (ACE2 knockout mice) zu schweren Kontraktibilitätsbeeinträchtigungen der Herzmuskulatur kommen mit Anstieg von Ang II in Plasma, Herz und Niere sowie einem Anstieg von Hypoxiemarkern. Eine gesenkte ACE2 Aktivität ist mit der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen beim Menschen verbunden (14). Die Aktivierung von ACE2 hingegen schützt bspw. vor Herzversagen und diabetischer Nephropathie (13, 20).

Diese Befunde bestätigen, daß ACE2 zu einer ausgewogenen Balance zwischen vasokonstriktorisch und vasodilatatorisch wirkenden Angiotensinpeptiden beiträgt. Eine Kardioprotektion bei ischämischer Herzerkrankung ist plausibel (20).

Abb. 1: ACE2 und die Wirkung von SARS-Cov-2 bzw. Spike-Proteinen im RAAS

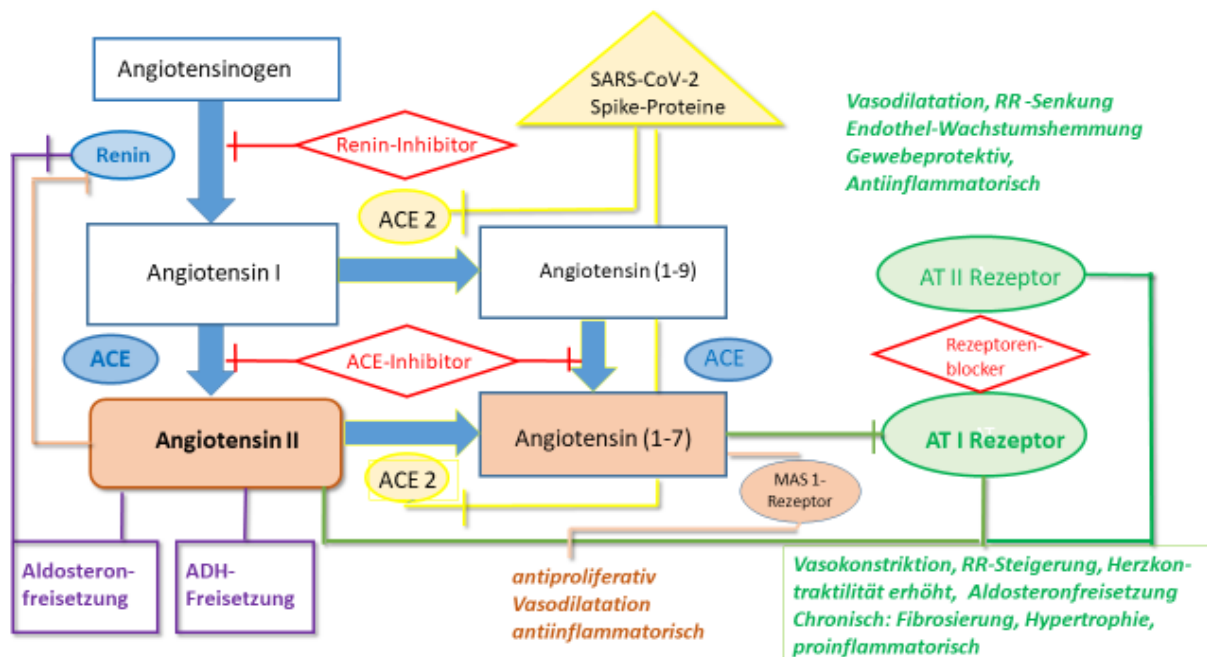


Abb.1: Das in erster Linie vasokonstriktorisch wirkende Angiotensin II (Ang II) wird in mehreren Schritten gebildet: Aus Angiotensinogen, entsteht unter Vermittlung von Renin Angiotensin I (Ang I). Dieses wird anschließend mittels des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) in Angiotensin II umgewandelt. Die Schlüsselfunktion von ACE besteht darin, daß es ebenfalls die Umwandlung von Angiotensin (1-9) in Angiotensin (1-7) und den Abbau des vasodilatatorisch wirksamen Bradykinins (hier nicht dargestellt) vermittelt. Die Haupteffekte von Ang II auf den Kreislauf werden über seinen Rezeptor AT I ausgelöst. Außerdem verstärkt Ang II die Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen. Der AT II Rezeptor, der ebenfalls durch Ang II stimuliert wird, löst grundsätzlich unterschiedliche Wirkungen aus. Zum Angiotensin-Converting-Enzym 2(ACE2) s. Text. Hemmung wird durch Querstrich angedeutet.

Diese Balance kann beeinträchtigt werden. Patra T. et al. (24) wiesen neuerlich nach, daß **virale Spike-Proteine** in der Lage sind, wie SARS-CoV-2 Viren, die ACE2 Protein Expression in Lungenepithelzellen zu hemmen, wodurch Ang II und die ATI Rezeptor Expression ansteigen.

Verantwortlich dafür war die S1-Region der Spikes. Candesartan - ein Hemmer von AT1 R - moduliert die Effekte; somit kann die Aktivierung des AT1 Rezeptors in menschlichen Epithelzellen durch Spike-Proteine als erwiesen gelten.

Wird der Abbau von Angiotensin I und II (s. Abb. 1) beeinträchtigt, häufen sich Ang I und Ang II an. Über den Angiotensin I Rezeptor (ATI) kommt es zu einer Aktivierung des systemischen RAAS mit akutem Blutdruckanstieg und weiteren Folgeerscheinungen. SARS-CoV-2 Infizierte wiesen tatsächlich erhöhte Plasma-Spiegel von Ang II auf bei gleichzeitig hoher Viruslast und Lungenschädigung (zit. b. 24). Die Entwicklung schwerer Covid-19-Verläufe, von akutem Lungenversagen und von Todesfällen findet somit ihre Erklärung. In Spätfolgen könnte die Aktivierung lokaler Renin-Angiotensin-Systeme, die für die Chronifizierung gewebespezifischer Veränderungen zuständig sind, involviert sein. Die Hypothese, daß auch Spike-Proteine allein in der Lage sind, ACE2-vermittelte Effekte auszulösen, wurde durch Patra's exzellente in vitro Untersuchungen (24) bestätigt.

Erste Hinweise auf die fatale Verknüpfung von SARS-Cov-2 Infektionen mit Herz-Kreislauf-Schäden kamen aus China, dem Ursprungsland der Pandemie. Bei 12% der Covid-19 Patienten aus Wuhan wurden myokardiale Schäden nachgewiesen; der Blutdruck war signifikant höher bei Intensiv-Patienten, die kardiovaskuläre Symptomatik ausgeprägt. 11,8% der Verstorbenen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen wiesen substantielle Herzmuskelschäden mit erhöhten Troponin (cTn1)-Spiegeln auf oder erlitten einen Herzstillstand (15). Unter den an Covid-19 Verstorbenen war der Anteil von Personen mit Herzkreislauferkrankungen in der Vorgeschichte hoch. Patienten mit akutem Koronar-Syndrom hatten eine besonders schlechte Prognose. 12 Jahre nach Genesung von SARS-Cov wurden Langzeitschäden offenkundig: 68% litten an Hyperlipidämie, 44% zeigten kardiovaskuläre Schäden und 60% Glukose-Metabolismus-Störungen.

Folglich ist Covid-19 nicht nur eine Atemwegserkrankung, sondern kann sich auch an Herz, Niere, Gerinnungssystem, Leber, Magen-Darm-Trakt, ZNS und der Haut manifestieren (18). Für eine ZNS-Symptomatik käme eine Beteiligung von Neuropilin 1 in Frage (22). Die Organmanifestationen der Erkrankung entsprechen im Prinzip der Verteilung von ACE2 im menschlichen Organismus - Atemwegsepithelien, Lungenparenchym, Gefäßendothelien, glatte Gefäßmuskulatur von Herzkranzgefäßen, Testes, Tubulusepithel der Niere, Enterozyten des Dünn- und Dickdarm, Pankreas, Keratozyten der Zunge (7, 19).

Für das Verständnis der erwünschten Immunantwort auf das Spike-Antigen einerseits und seiner Rezeptor-Besetzung mit Auslösung von Nachfolgereaktionen im RAAS andererseits wäre eine quantitative Abgrenzung von großem Nutzen. Dazu fehlen leider relevante Informationen. Bis auf Weiteres muß man davon ausgehen, daß beide Wirkkomponenten untrennbar miteinander verbunden sind und beide nebeneinander wirksam werden können. Demzufolge sind von vornherein für alle Spike-exprimierenden mRNA-Impfstoffe auch ACE2-vermittelte Auswirkungen im RAAS zu erwarten. Durch Antikörper nicht neutralisierte bzw. freie Spike-Proteine können akut eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes mit Blutdrucksteigerung und Erhöhung des Sympathikotonus auslösen. Die Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und des Blutvolumens folgt langsamer. Gravierende Herz-Kreislauf-Symptome, wie plötzlicher Herztod, Herzrhythmusstörungen, akutes Koronarsyndrom, Durchblutungsstörungen, Schlaganfälle und plötzliche Blutdruckanstiege in unmittelbar zeitlichem Zusammenhang mit freien Spike-Proteinen bzw. einer mRNA-Impfung fänden somit eine Erklärung.

Das RAAS spielt darüber hinaus eine zentrale Rolle bei der Auslösung **inflammatorischer Reaktionen**, die dem gefürchteten Zytokin-Sturm im Verlauf einer schweren Covid-19-Erkrankung zugrunde liegen. Das pro-inflammatorische Zytokin IL-6 (Interleukin-6) ist für die SARS-CoV-2 Infektion dabei von besonderer Bedeutung. Es kann als erwiesen gelten, daß

endogenes Ang II über die Freisetzung von Interleukin-6 (IL-6) Entzündungsreaktionen beim Menschen (24, 25) triggert. Eine SARS-Cov-2-Infektion oder eine Spike Protein-Bildung in menschlichen Epithelzellen hemmt ACE2 und führt nach Erhöhung von Ang II zur AT I-Rezeptoraktivierung mit nachfolgender IL-6/IL-6R Synthese und Freisetzung unter Involvierung weiterer Vermittler (NF-kB-pathway, MAPK, ADAM-17, STAT3 Tyrosin 705) in Zellkulturen und in Covid-19 positiven Patienten-Seren (24). Candesartan, ein spezifischer AT I-Rezeptorblocker, reduzierte die IL-6 Freisetzung. Über antiinflammatorische Effekte mit Senkung der IL-6 Expression wurde auch von Valsartan und anderen AT1-Rezeptorenblockern in mehreren klinischen Studien berichtet (zit. b. 26).

Die SARS-CoV-2 Infektion bewirkt somit nicht nur eine RAAS-Imbalance, sondern darüber hinaus auch einen Anstieg pro-inflammatorischer Moleküle (24). Das Gleiche gilt für Spike-Proteine. Die Konsequenzen liegen auf der Hand:

- Aktivierung des RAAS mit Belastung bis Dekompensation der Herz-Kreislauf-Regulation einschließlich von Gewebeschäden und die
- Induktion inflammatorischer Reaktionen sowie die Herausbildung eines prothrombotischen Zustandes (27).

Diese rezeptorvermittelten Auswirkungen können durch direkte toxische virale Gewebeschäden (27) ergänzt werden.

Die klinische Relevanz liegt auf der Hand. Erste Erfahrungen mit mRNA-Impfstoffen und den beobachteten unerwünschten Erscheinungen scheinen die Hypothese der Involvierung des RAAS zu bestätigen. Bis zum 26.2.2021 (21) gelangten 27 öffentlich zugängliche Berichte aus mehreren Ländern zur Kenntnis, die entweder über Einzelfälle plötzlich Verstorbener oder gehäuft aufgetretene Fälle mit insgesamt 810 Verstorbenen in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung berichteten. Meistens handelte es sich um Hochbetagte mit Komorbidität. Ein Zusammenhang zwischen Impfstoff und Tod wurde in der Regel mit der geläufigen Begründung abgewiesen, daß Hochbetagte ohnehin einem höheren Sterberisiko unterliegen, insbesondere bei Komorbidität, und die bekannten Sterbezahlen nicht überschritten wurden. Beunruhigt waren jedoch die Kommentatoren aus Norwegen (23 Fälle), aus Schweden (43 Fälle) und Gibraltar (53 Fälle) und beunruhigend sind die darunter befindlichen Fälle von plötzlichem Herztod (17 Fälle) oder zerebrovaskulären Zwischenfällen (44 Fälle), die explizit als solche erwähnt wurden. In weiteren Berichten sind ähnliche Zwischenfälle zu vermuten.

Der zeitlich enge Zusammenhang mit der Impfung unterstützt die Hypothese, daß es tatsächlich durch Wegfall der ACE2-Gegenspieler-Funktion zu einer überschießenden Aktivierung des RAAS mit fatalen Folgen kommen kann.

Bevor tödliche Zwischenfälle vorschnell mit dem natürlichen Sterbealter oder einer Vorerkrankung begründet werden, müssen neben den beschriebenen pathophysiologisch/pharmakologischen Ursachen auch überlappende inflammatorisch/immunologische Fehl- oder Überreaktionen abgeklärt werden. Zur Todesursachenfindung gehören neben der Viruscharakterisierung und -quantifizierung, die Charakterisierung der Aktivität des RAAS, insbesondere der von ACE2, Angiotensin II, des AT1-Rezeptors und Ang 1-7 sowie auch die Einbeziehung von Entzündungsmarkern, nicht-neutralisierenden Antikörpern und freien Spike-Glyko-Proteinen. Nur eine sorgfältige Analyse dient dem Erkenntnisgewinn.

Die Untrennbarkeit der herzkreislauf-beinträchtigenden und pro-inflammatorischen Akut-Wirkungen nach Spike-Rezeptor-Interaktion bzw. Virus-Einschleusung von der Auslösung der gewünschten Immunreaktion machen ein Überdenken des Wirkprinzips von mRNA-Impfstoffen und eine aktualisierte Nutzen-Risiko-Analyse notwendig.

Dresden, am 8.3.2021

Quellen:

1. Maier H J, Bickerton E, Britton P. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses*. 2015; 1282:1-23.
2. Wang Y, Grunewald M, Perlman St. Coronaviruses: An updated overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2020; 2203: 1–29.
3. Li W, Moore M J, Vasilieva N, Sui J, Wong S K, Berne M A et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426(6965): 450–454.
4. Barker H, Parkkila S. Bioinformatic characterization of angiotensin-converting enzyme 2, the entry receptor for SARS-CoV-2. *PLOS ONE* October 28, 2020
5. Beck M, Hummer G. Spike-Protein des neuen Corona-Virus ist flexibler als gedacht. Max Planck Gesellschaft: 2020 August 18
6. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Le J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Front. Immunol.*, 2019 March 27; 10:594. doi: 10.3389/fimmu.2019.00594
7. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*. 2000;87:e1–e9
8. Xu S, Y K, Li R, Z L. mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep; 21 (18): 6582.
9. Park K S, Sun X, Aikins M E, Moon J J. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Feb; 169: 137–151
10. Biontech comirnaty (für Fachkreise): <https://pro.biontech.de/DE/hcp/hcp5>
11. Walsh E E, Frenck R W, Falsey A R, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. Safety and Immunogenicity of two RNA-based Covid-19 Vaccine candidates; *N Engl J Med* 2020; 383:2439-2450
12. Roier S, Petsch B. Design und Funktionsweise von mRNA-basierten Impfstoffen zum Schutz vor Infektionskrankheiten (COVID-19-Update) *trillium immunologie Heft 2/2020 COVID-19*
13. Penninger J. ACE2 und SARS-Infektionen. *BIOspektrum* 2007/08 https://www.biospektrum.de/system/files/magazine_article/2007/08/files/84272/84272.pdf
14. 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), 1444–1448
15. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 2020 vol 17: 259–260
16. Aronson J K, Ferner R F 2020: Angiotensin-converting-enzyme (ace)-inhibitors-and-angiotensin receptor blockers in COVID-19. *The Centre for Evidence-based Medicine* March 23, 2020, University of Birmingham
17. Zoicas F.: Expression der Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems entlang des Maus-Nephrons, Dissertation 2012, Fakultät für Medizin, Universität Regensburg
18. Otto A M. Mehr als eine Atemwegserkrankung – COVID-19 ist nicht nur mit Pneumonien, sondern auch anderen Organschäden assoziiert. *Medscape* 2020 April 21
19. Begley S. Watch: It’s not just the lungs: The Covid-19 virus attacks like no other ‘respiratory’ infection. *STAT* 2020 June 26
20. Burrell L M, Johnston C I, Tikellis Ch, Cooper M E. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 2004 May, (Vol.15 No.4) 166-169

21. Zusammenstellung von Berichten über Infizierte oder Verstorbene nach Impfung zwischen 30.12.2020 bis zum 26.2.2021, kann auf Wunsch zur Verfügung gestellt werden.
22. Daly J L, Simonetti B, Klein K, Chen K E, Williamson M K, Anton-Plagaro C et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS CoV-2 infection. *Science* 2020 Nov 13 (370/6518) 861-865
23. Heurich, A.: Bedeutung der ACE2-Spaltung durch Wirtszellproteasen für die SARS-Coronavirus-Infektion, Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen, 2014
24. Patra T, Meyer K, Geerling L, Isbell T S, Hoft D F, Brien J et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 transsignaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog* 2020 December 7. 16(12): e1009128.
25. Luther J M, Gainer J V, Murphey L J, Yu Ch, Vaughan D E, Morrow J D et al. Angiotensin II Induces Interleukin-6 in Humans Through a Mineralocorticoid Receptor-Dependent Mechanism. *Hypertension* 2006 (48) 1050-1057
26. Schneider A L.: Regulation von Interleukin 6 (IL-6) durch den Angiotensin Typ 1 Rezeptorblocker Valsartan im Rahmen einer chronischen Mikroinflammation bei Patienten mit einer essentiellen arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus Typ 2, Dissertation, Medizin. Fakultät der Charite Berlin, Inst. f. Pharmakologie. 14.2.2014
27. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T S et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 July (Vol.26), 1017-1032