

Le rôle insoupçonné du système rénine-angiotensine (SRA) : sa dérégulation pourrait-elle être à l'origine de toutes les maladies humaines (non génétiques) ?

par La rédaction de l'AIMSIB

C'est avec une grande fierté que nous publions aujourd'hui la traduction française d'un article qui vient d'être publié dans *Infectious Disorders-Drug Targets*, signé Ziad Fajloun, Université de Tripoli, et Jean-Marc Sabatier, CNRS d'Aix-Marseille division Neuropsychiopathologie, parce que les auteurs nous ont confié leurs derniers travaux d'une toute particulière importance. Si nos auteurs ont vu juste, c'est toute la connaissance en physiologie fondamentale et toute la médecine qui pourraient dans les années à venir s'en trouver bouleversées.



Une nouvelle révolution dans nos connaissances ? Bonne lecture.

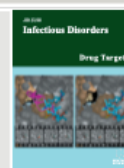
Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

Infectious Disorders - Drug Targets, 2024, 24, e140923221085

EDITORIAL



The Unsuspected Role of the Renin-Angiotensin System (RAS): Could its Dysregulation be at the Root of All Non-Genetic Human Diseases?



Ziad Fajloun^{1,2} and Jean-Marc Sabatier^{3,*}

¹Faculty of Sciences 3, Department of Biology, Lebanese University, Campus Michel Slayman Ras Maska, 1352 Tripoli, Lebanon; ²Laboratory of Applied Biotechnology (LBA3B), Azm Center for Research in Biotechnology and its Applications, EDST, Lebanese; ³Aix-Marseille Univ, CNRS, INP, Inst Neuropsychiopathol, 13385 Marseille, France

ARTICLE HISTORY

Received: August 15, 2023
Accepted: August 25, 2023

DOI:
10.2174/1871526524066230914114524

The omnipresent RAS, also known as the renin-angiotensin-aldosterone system, is a hormonal and physiological system whose function is to control arterial pressure and circulating blood volume in humans [1, 2]. It also regulates pulmonary, cardiovascular, vegetative, renal, innate immune and gut microbiota functions [3, 4]. The RAS is a form of endocrine and enzymatic regulatory cascade. It is ubiquitous and found in every organ and tissue

Qu'est-ce que le système rénine-angiotensine ?

Le système rénine-angiotensine (SRA) omniprésent, également connu sous le nom de système

rénine-angiotensine-aldostérone, est un système hormonal et physiologique dont la fonction est de contrôler la pression artérielle et le volume sanguin circulant chez l'homme [1,2]. Le SRA régule également les fonctions pulmonaires, cardiovasculaires, végétatives, rénales, l'immunité innée et les divers microbiotes dont le microbiote intestinal [3,4]. Le SRA pilote la stéroïdogénèse qui correspond à la synthèse des hormones stéroïdiennes dont les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les hormones sexuelles (androgènes, œstrogènes et progestatifs). Il contrôle le processus de maturation des ovocytes et des spermatozoïdes. Le SRA contrôle l'autophagie qui est un processus de régénération cellulaire permettant d'éliminer les déchets et les éléments endommagés au sein de la cellule (un processus initié à partir de 3 jours de jeûne). Il est une forme de cascade de régulation endocrinienne et enzymatique. Il est présent dans tous les organes et tissus de l'organisme. Le SRA a une activité endocrine, autocrine, paracrine et intracrine.

Les composants du SRA se trouvent à la fois sur la membrane plasmique des cellules et sur les membranes des divers organites, comme les membranes mitochondriales [5,6].

Mécanisme d'action : un équilibre fragile

Dans le SRA, la rénine sécrétée par le rein clive l'angiotensinogène (AGT) sécrété par le foie pour produire l'angiotensine I (Ang I). Cette dernière est clivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA1) pour produire l'angiotensine II (Ang II). L'Ang II se lie aux récepteurs à médiation de la vasoconstriction de type 1 (AT1R) et à médiation de la vasoconstriction de type 2 (AT2R). L'Ang II est également clivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) pour générer l'angiotensine (1-7) [Ang-(1-7)] qui interagit avec le récepteur Mas (MasR) du proto-oncogène couplé à la protéine G [7,8] et le récepteur AT2R.

L'Ang II, en agissant sur le récepteur AT1R, exerce plusieurs actions délétères, telles que la vasoconstriction, la fibrose, l'apoptose, la thrombose, l'hypoxémie, l'hypoxie, l'hypertrophie des organes, l'angiogénèse, le stress oxydant, l'inflammation et la chute du monoxyde d'azote (NO) [9]. L'enzyme ECA2 contrebalance les effets de l'Ang II/AT1R en clivant l'Ang I et l'Ang II en Angiotensine (1-9) [Ang-(1-9)] et Ang-(1-7), respectivement, en régulant favorablement le SRA.

Ainsi, un équilibre entre les différents composants du SRA doit toujours être présent pour assurer le bon fonctionnement du système et la régulation physiologique. En revanche, un déséquilibre du SRA peut être très délétère pour l'organisme humain, comme c'est le cas avec l'infection par le virus SARS-CoV-2 qui interagit avec l'ECA2 (récepteur du SRAS-CoV-2 et une enzyme majeure du SRA), entraînant un déséquilibre du SRA associé à une suractivation du récepteur AT1R (Figure 1). Les symptômes de COVID-19 seront en fin de compte liés au dysfonctionnement du SRA, comme nous l'avons expliqué dans nos travaux publiés précédemment [10-20].

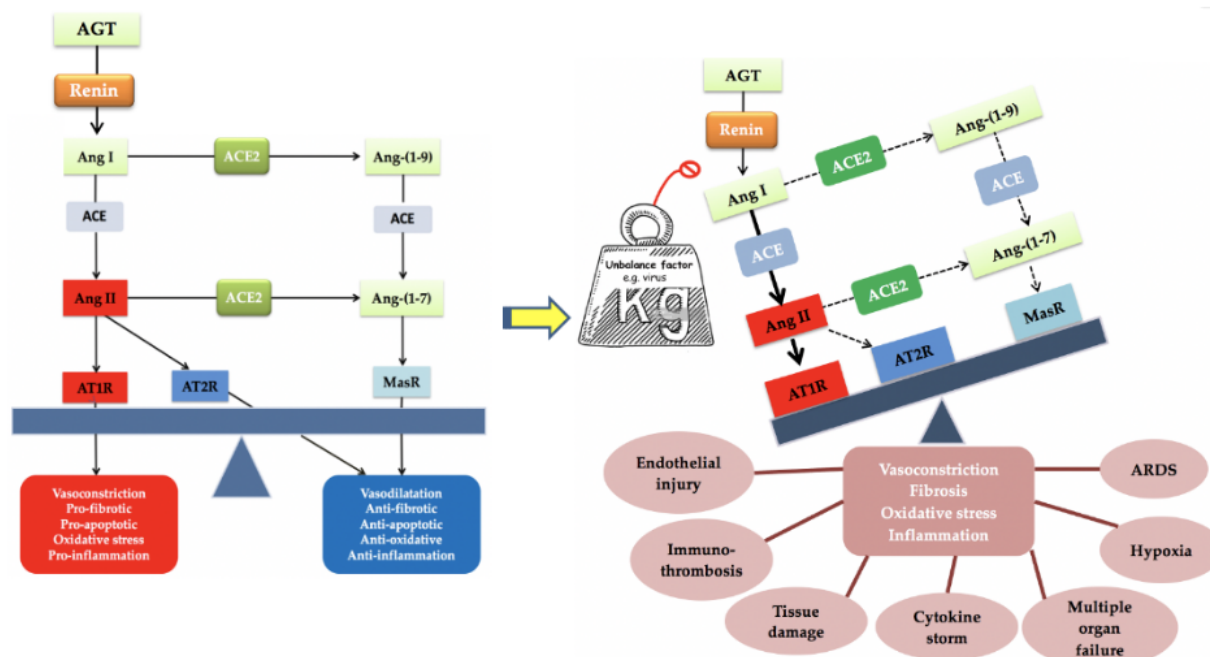


Fig. (1). Balance between the various components of the RAS in normal human physiology (left); imbalance of RAS caused by a dysregulation factor leading, for example, overactivation of the AT1R receptor, which can be highly deleterious for the human body (right). (A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article).

Trad: Figure 1. Équilibre entre les différentes composantes du SRA au niveau de la physiologie humaine normale (à gauche) ; déséquilibre du SRA causé par un facteur de dérégulation entraînant, par exemple, une suractivation du récepteur AT1R, ce qui peut être hautement délétère pour le corps humain (à droite).

Dérégulation du SRA et maladies humaines (non génétiques)

Dans cet article, nous soutenons que le dysfonctionnement du SRA est à l'origine des pathologies humaines (non génétiques). En effet, cela va bien au-delà du COVID-19. Pour comprendre cela, il faut prendre en considération le polymorphisme génétique des acteurs (différents composants) du SRA. En effet, de nombreuses études ont décrit des liens étroits entre le polymorphisme génétique des composants du SRA et la prévalence de maladies humaines spécifiques [21,22]. Nous pensons donc que les facteurs génétiques (y compris les gènes poly-alléliques du système HLA – Human Leucocyte Antigens – situés sur le chromosome 6) peuvent prédisposer l'hôte à divers degrés de susceptibilité aux différentes pathologies humaines.

Il a été démontré que la prévalence et l'issue des maladies humaines étaient liées aux polymorphismes génétique et protéique de l'angiotensinogène, des enzymes de conversion des angiotensines 1 et 2 (ECA1 et ECA2) et du récepteur AT1R [23].

En fait, le polymorphisme génétique des éléments du SRA peut modifier leurs activités biologiques et leurs niveaux d'expression, parallèlement au polymorphisme protéique, entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire, de la coagulation, de la fibrose et de l'apoptose dans les cellules alvéolaires [24] et d'autres types de cellules.

L'axe Ang II/AT1R est la voie majeure qui peut être affectée lors d'une dérégulation du SRA. Nous avons déjà signalé que les épisodes délétères survenant à la suite d'une infection par le SRAS-CoV-2

sont le résultat d'une suractivation de l'axe Ang II/AT1R [12-20].

De nombreux effets délétères peuvent être produits par la signalisation Ang II/AT1R, tels que la vasoconstriction, la fibrose, l'inflammation, la croissance cellulaire, la migration, l'hypertrophie des organes, la thrombose, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), etc. [25,26]. Le dysfonctionnement mitochondrial, les lésions de l'ADN et les tempêtes de cytokines résultent d'une suractivation de l'axe Ang II/AT1R. Les composants du SRA dérégulés peuvent également altérer et induire un déséquilibre dans la réponse immunitaire innée/acquise, avec une prédominance inhabituelle de macrophages hyper-stimulés, de mastocytes hyper-réactifs et de granulocytes neutrophiles dans les tissus humains affectés.

Par exemple, des expériences ont montré que la suppression du gène AT1R chez les rongeurs améliorerait considérablement les fonctions vitales et réduisait la formation d'œdèmes [9,10].

De plus, dans le poumon, l'axe Ang II/AT1R augmente la perméabilité vasculaire en libérant des prostaglandines et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire en raison de ses propriétés pro-inflammatoires, destructrices et pro-fibrotiques. En effet, dans le cas d'une infection par le coronavirus du SRAS, par exemple, le virus envahit les voies aériennes, les cellules endothéliales vasculaires et les cellules épithéliales, qui seront sévèrement endommagées, déclenchant une accumulation de liquide d'œdème riche en protéines dans les alvéoles et l'interstitium pulmonaire, ce qui activera les macrophages et les granulocytes neutrophiles pour libérer un grand nombre de facteurs inflammatoires [10].

Dans le système cardiovasculaire, la stimulation de l'axe Ang II/AT1R a été associée au développement de diverses pathologies, notamment l'hypertension, l'inflammation vasculaire, l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque [27,28].

Dans le système nerveux, l'augmentation des niveaux d'Ang II contribue à la perte de neurones dans différentes régions du cerveau. Il a été démontré que l'Ang II provoque la mort des neurones dopaminergiques, tandis que le « Losartan » qui est un antagoniste du récepteur AT1R, protège ces neurones de l'apoptose [29].

Dans le système digestif, il a été démontré que le SRA induit une inflammation colique en stimulant l'activation des Th17. Dans la muqueuse colique, l'Ang II induit une colite par l'intermédiaire de l'AT1R via la voie JAK2/STAT1/3 [30]. En outre, la régulation de l'axe Ang II/AT1R est également impliquée dans le contrôle de l'homéostasie des acides aminés alimentaires (certains étant des précurseurs de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline, ou d'autres précurseurs du NO), de l'expression des peptides antimicrobiens et des flores microbiennes dont celles des poumons et des intestins [31].

Dans le rein, l'hyperactivation du SRA a été décrite comme jouant un rôle central dans la progression des maladies rénales chroniques. En effet, l'axe Ang II/AT1R induit une fibrose et une inflammation qui semblent contribuer aux pathologies rénales [32].

En résumé, la suractivation de l'axe Ang II/AT1R induit des effets délétères chez l'homme (et les mammifères en général) comme mentionné précédemment. Néanmoins, il existe un système de régulation favorable au niveau du SRA impliquant des acteurs tels que les ligands Ang-(1-7), Ang-(1-

9), Ang IV, l'alamandine, les récepteurs MasR [10], AT2R, AT4R, MRGD, qui par le biais de la signalisation cellulaire, peuvent produire des effets anti-inflammatoires, anti-fibrotiques, anti-prolifératifs, anti-oxydants (réducteurs), anti-hypertenseurs, anti-hypertrophiants, anti-angiogéniques, anti-hypoxémiques, anti-hypoxiques et anti-thrombotiques.

Il faut également noter que le SRA évolue tout au long de la vie (le SRA du nourrisson diffère de celui de l'enfant, de l'adulte et de la personne âgée), de la naissance à la mort. Le SRA diffère également entre les hommes et les femmes (le gène codant pour le récepteur ECA2 est porté par le chromosome X). Omniprésent dans l'organisme au niveau des organes, des tissus et des cellules, le SRA contrôle toutes les fonctions liées à la vie cellulaire.

Cette « vision » globale inédite de l'importance du SRA dans le contrôle total du fonctionnement du corps humain, ainsi que dans le déclenchement potentiel de diverses pathologies neurologiques/neurodégénératives (démence, maladies d'Alzheimer et de Parkinson, schizophrénie, etc.), cardiovasculaires, gastro-intestinales, immunitaires (auto-immunité), cancéreuses et autres, est sans précédent. Elle est visionnaire, voire « révolutionnaire », parce qu'elle n'a été ni soupçonnée ni décrite à ce jour.

Ainsi, nous soulignons l'extrême importance du SRA, un système hormonal initialement identifié dans les reins et le foie, mais finalement présent dans tous les tissus et organes. Il contrôle toutes les fonctions vitales de l'organisme, y compris les fonctions cérébrales et immunitaires.

En résumé, nous soutenons que le SRA est la clé de l'ensemble des pathologies humaines non génétiques, et potentiellement génétiques (hormis la transmission héréditaire) car il agit aussi sur l'ADN et sa réparation. Il contrôle l'activité de la télomérase qui rallonge les extrémités de chromosomes augmentant ainsi l'espérance de vie des individus. Il agit ainsi sur la sénescence cellulaire (vieillesse de l'organisme). Le SRA est omniprésent dans le corps : il existe des variantes locales dans différents tissus et organes (avec les mêmes récepteurs et ligands impliqués mais dans des proportions et une distribution tissulaire variables, adaptés à la fonction de ces tissus/organes) et les cellules (le SRA se trouve dans la membrane externe des cellules, mais aussi dans les membranes du noyau, des mitochondries, des endosomes, des exosomes, des lysosomes, et dans le réticulum endoplasmique ou sarcoplasmique). Il agit comme l'opérateur central des fonctions du corps humain ; ce n'est pas le cerveau qui contrôle ces fonctions car il est lui-même piloté par le SRA. En effet, le SRA contrôle les fonctions des neurones et des autres types de cellules du système nerveux comme les oligodendrocytes, les astrocytes et les cellules microgliales.

Le SRA est le système « maître » du corps humain et offre donc un potentiel thérapeutique insoupçonné. L'étude approfondie du SRA et de son récepteur « délétère » devrait permettre des avancées majeures en médecine appliquée dans les décennies à venir, avec un immense champ de recherche médicalement inexploré.

Jean-Marc SABATIER (@SabatierJeanMa1)
Ziad FAJLOUN
Novembre 2023

Part of this article has previously been published in “Angiotensin II Type I Receptor (AT1R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases”.

<https://www.eurekaselect.com/article/134550>

REFERENCES

- [1] Magazine R, Chogtu B, Bhat A. Role of Angiotensin Converting Enzyme-2 and its modulation in disease: exploring new frontiers. *Med Pharm Rep.* 2023 Apr;96(2):146-153. doi: 10.15386/mpr-2345. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37197279; PMCID: PMC10184530.
- [2] Balakumar P, Handa S, Alqahtani A, Alqahtani T, Khan NA, LakshmiRaj RS, Thangathirupathi A, Sundram K, Shenoy V. Unraveling the Differentially Articulated Axes of the Century-Old Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Potential Therapeutic Implications. *Cardiovasc Toxicol.* 2022 Mar;22(3):246-253. doi: 10.1007/s12012-022-09724-y. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35143015.
- [3] Perlot, T.; Penninger, J.M. ACE2–From the renin–angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2013, 15, 866–873.
- [4] Annweiler, C.; Cao, Z.; Wu, Y.; Faucon, F.; Mouhat, S.; Kovacic, H.; Sabatier, J.M. Counter-regulatory ‘Renin-Angiotensin’ System-based Candidate Drugs to Treat COVID-19 Diseases in SARS-CoV-2-infected Patients. *Infect. Disord. Drug Targets* 2020, 20, 407–408.
- [5] Valenzuela R, Costa-Besada MA, Iglesias-Gonzalez J, Perez-Costas E, Villar-Cheda B, Garrido-Gil P, Melendez-Ferro M, Soto-Otero R, Lanciego JL, Henrion D, Franco R, Labandeira-Garcia JL. Mitochondrial angiotensin receptors in dopaminergic neurons. Role in cell protection and aging-related vulnerability to neurodegeneration. *Cell Death Dis.* 2016 Oct 20;7(10):e2427. doi: 10.1038/cddis.2016.327. PMID: 27763643; PMCID: PMC5133991.
- [6] Chen F, Chen B, Xiao FQ, Wu YT, Wang RH, Sun ZW, Fu GS, Mou Y, Tao W, Hu XS, Hu SJ. Autophagy protects against senescence and apoptosis via the RAS-mitochondria in high-glucose-induced endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(4):1058-74. doi: 10.1159/000358676. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24732710.
- [7] Annweiler, C.; Cao, Z.; Wu, Y.; Faucon, F.; Mouhat, S.; Kovacic, H.; Sabatier, J.M. Counter-regulatory ‘Renin-Angiotensin’ System-based Candidate Drugs to Treat COVID-19 Diseases in SARS-CoV-2-infected Patients. *Infect. Disord. Drug Targets* 2020, 20, 407–408.
- [8] Coto, E.; Avanzas, P.; Gómez, J. The Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Coronavirus Disease 2019. *Eur. Cardiol. Rev.* 2021, 16, e07.
- [9] El-Arif G, Farhat A, Khazaal S, Annweiler C, Kovacic H, Wu Y, Cao Z, Fajloun Z, Khattar ZA, Sabatier JM. The Renin-Angiotensin System: A Key Role in SARS-CoV-2-Induced COVID-19. *Molecules.* 2021 Nov 17;26(22):6945. doi: 10.3390/molecules26226945. PMID: 34834033; PMCID: PMC8622307.
- [10] El-Arif G, Khazaal S, Farhat A, Harb J, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, Kovacic H, Abi Khattar Z, Fajloun Z, Sabatier JM. Angiotensin II Type I Receptor (AT1R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases. *Molecules.* 2022 Mar 22;27(7):2048. doi: 10.3390/molecules27072048. PMID: 35408447; PMCID: PMC9000463.
- [11] Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, Abi Khattar Z, Legros C, Kovacic H, Fajloun Z, Sabatier JM. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules.* 2022 May 2;27(9):2903. doi: 10.3390/molecules27092903. PMID: 35566253; PMCID: PMC9101946.
- [12] Harb J, Debs N, Rima M, Wu Y, Cao Z, Kovacic H, Fajloun Z, Sabatier JM. SARS-

CoV-2, COVID-19, and Reproduction: Effects on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Life. *Biomedicines*. 2022 Jul 22;10(8):1775. doi: 10.3390/biomedicines10081775. PMID: 35892675; PMCID: PMC9331824.

- [13] Fajloun Z, Legros C, Sabatier JM. COVID-19 and Ehlers-Danlos Syndrome: The Dangers of the Spike Protein of SARS-CoV-2. *Infect Disord Drug Targets*. 2023;23(3):e040123212375. doi: 10.2174/1871526523666230104145108. PMID: 36600622.
- [14] Fajloun Z, Abi Khattar Z, Kovacic H, Legros C, Sabatier JM. Why do Athletes Develop Very Severe or Fatal Forms of COVID after Intense Exercise Following SARS-CoV-2 Infection or Anti-COVID Vaccination? *Infect Disord Drug Targets*. 2023;23(4):e110123212563. doi: 10.2174/1871526523666230111104355. PMID: 36631923.
- [15] Fajloun Z, Abi Khattar Z, Kovacic H, Legros C, Sabatier JM. SIBO: The Trail of a « New » Human Pathology Associated with Multiple Severe and Disabling COVID-19 and Long COVID Symptoms or Induced by the Anti-COVID-19 Vaccine. *Infect Disord Drug Targets*. 2023;23(4):e100223213593. doi: 10.2174/1871526523666230210162334. PMID: 36762752.
- [16] Fajloun Z, Abi Khattar Z, Kovacic H, Legros C, Sabatier JM. Anti-COVID-19 Vaccination, COVID-19, and Female Contraception: The Exacerbated Risks (Thromboembolism) of the Estrogen-progestin Pill. *Infect Disord Drug Targets*. 2023;23(4):e240223214000. doi: 10.2174/1871526523666230224094439. PMID: 36823996.
- [17] Fajloun Z, Abi Khattar Z, Kovacic H, Legros C, Sabatier JM. Understanding and Relieving of Neuropathic Disorders in the Long COVID. *Infect Disord Drug Targets*. 2023;23(4):e270223214061. doi: 10.2174/1871526523666230227113205. PMID: 36843369.
- [18] Fajloun Z, Abi Khattar Z, Kovacic H, Sabatier JM. COVID-19 and anti-COVID-19 vaccination: potential damages to the thyroid gland. *Infect Disord Drug Targets*. 2023 May 9. doi: 10.2174/1871526523666230509112038. Epub ahead of print. PMID: 37165584.
- [19] Fajloun Z, Wu Y, Cao Z, Kovacic H, Sabatier JM. Covid-19 And Alzheimer's Disease: The Link Finally Established. *Infect Disord Drug Targets*. 2023 May 29. doi: 10.2174/1871526523666230529162633. Epub ahead of print. PMID: 37254552.
- [20] Fajloun Z, Wu Y, Cao Z, Kovacic H, Sabatier JM. Covid-19 and Parkinson's Disease: the Link also Established! *Infect Disord Drug Targets*. 2023 Jun 19. doi: 10.2174/1871526523666230619104142. Epub ahead of print. PMID: 37340743.
- [21] Yamamoto, N.; Ariumi, Y.; Nishida, N.; Yamamoto, R.; Bauer, G.; Gojobori, T.; Shimotohno, K.; Mizokami, M. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene* 2020, 758, 144944.
- [22] Hatami, N.; Ahi, S.; Fereydoni, M.; Sadeghinikoo, A.; Keshavarz, P.; Foroughian, M.; Osseini, A. Worldwide ACE (I/D) polymorphism may affect COVID-19 recovery rate: An ecological meta-regression. *Endocrine* 2020, 68, 479–484.
- [23] I'ñiguez, M.; PeÀrez-Matute, P.; Villoslada-Blanco, P.; Recio-Fernandez, E.; Ezquerro-PeÀrez, D.; Alba, J.; Ferreira-Laso, M.L.; Oteo, J.A. ACE Gene Variants Rise the Risk of Severe COVID-19 in Patients with Hypertension, Dyslipidemia or Diabetes: A Spanish Pilot Study. *Front. Endocrinol.* 2021, 12.
- [24] Verma, S.; Abbas, M.; Verma, S.; Khand, F.H.; Raza, S.T.; Siddiqi, Z.; Ahmada, I.; Mahdi, F. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme 1 (ACE1) gene on the severity of COVID-19 patients. *Infect. Genet. Evol.* 2021, 91.
- [25] Nejat, R.; Sadr, A.S. Are losartan and imatinib effective against SARS-CoV-2 pathogenesis? A pathophysiologic-based in silico study. *In Silico Pharmacol.* 2021, 9, 1.
- [26] Costa, L.B.; Perez, L.G.; Palmeira, V.A.; Macedo e Cordeiro, T.; Ribeiro, V.T.; Lanza, K.; Simões e Silva, A.C. Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions with the Renin-Angiotensin System. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020, 8, 559841.
- [27] Dielis, A.W.J.H.; Smid, M.; Spronk, H.M.H.; Hamulyak, K.; Kroon, A.A.; ten Cate, H.; de

- Leeuw, P.W. The Prothrombotic Paradox of Hypertension. *Hypertension* 2005, 46, 1236–1242.
- [28] Lumpuy-Castillo, J.; Lorenzo-Almoros, A.; Pello-Lazaro, A.M.; Sanchez-Ferrer, C.; Egido, J.; Tunon, J.; Peiro, C.; Lorenzo, O. Cardiovascular damage in COVID-19: Therapeutic Approaches Targetting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6471.
 - [29] Grammatopoulos, T.N.; Jones, S.M.; Ahmadi, F.A.; Hoover, B.R.; Snell, L.D.; Skoch, J.; Jhaveri, V.V.; Poczobutt, A.M.; Weyhenmeyer, J.A.; Zawada, W.M. Angiotensin type 1 receptor antagonist losartan, reduces MPTP-induced degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Mol. Neurodegener.* 2007, 2, 1.
 - [30] He, L.; Du, J.; Chen, Y.; Liu, C.; Zhou, M.; Adhikari, S.; Rubin, D.T.; Pekow, J.; Li, Y.C. Renin-angiotensin system promotes colonic inflammation by inducing Th17 activation via JAK2/STAT pathway. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2019, 316, 774–784.
 - [31] Pang, X.C.; Zhang, H.X.; Zhang, Z.; Rinkiko, S.; Cui, Y.M.; Zhu, Y.Z. The Two-Way Switch Role of ACE2 in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia and Underlying Comorbidities. *Molecules* 2021, 26, 142.
 - [32] Lin, J.; Hu, F.B.; Qi, L.; Curhan, G.C. Genetic polymorphisms of angiotensin-2 type1 receptor and angiotensinogen and risk of renal dysfunction and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus. *BMC Nephrol.* 2009, 10, 9.