

## **Evaluation of difference of severity and mortality of Covid-19 disease in terms of gender: A review paper**

**Golchin M<sup>1</sup>, Tavalae M<sup>1\*</sup>**

1- Department of Animal Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran.

Received: 2021/04/27 | Accepted: 2021/08/25

### **Abstract**

**Background:** Covid-19 disease is caused by infection with the SARS-COV-2 virus. The prevalence of the disease is almost similar between men and women, but the mortality rate is higher in men than women. This study assesses the cellular and molecular aspects involved in the difference of severity and mortality of Covid-19 disease between men and women.

**Materials and Methods:** papers published in science direct, google, google scholar and pubmed databases during 2019 to 2021 based on keywords individually or in combination including: "COVID-19", "SARS-COV-2", "sex differences", "gender", "gender differences", "severity" and "mortality" were collected and after deleting similar papers and irrelevant papers, the rest were assessed.

**Results:** The majority of studies have shown that the prevalence of Covid-19 disease is approximately equal between men and women, while the severity of the disease and the resulting mortality in men are significantly higher than in women.

**Conclusion:** A combination of genetic and immunological factors, differences in hormone secretion, and lifestyle can be considered as factors which differences in disease severity, and mortality between the sexes. Stronger innate and specific immune systems in women, escape from X-chromosome inactivation in areas of immune-related genes, and the estrogen-boosting effect on the female immune system can be important factors in low mortality of Covid-19 disease in women compared to men. In addition, environmental factors such as smoking, can affect the severity and mortality of Covid-19 disease, which is more common in men.

**Keywords:** Covid-19, Prevalence, Mortality, Gender

**\*Corresponding Author.**

**Email:** m.tavalae@royan-rc.ac.ir

**Tel:** 009803195015682

**Fax:** 009803195015687

**Conflict of Interests:** *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, October, 2021; Vol. 25, No 4, Pages 1118-1129*

**Please cite this article as:** Golchin M and Tavalae M. Evaluation of difference of severity and mortality of Covid-19 disease in terms of gender: A review paper. *Feyz* 2021;25(4):1118-29.

# بررسی علت تفاوت شدت بیماری کووید-۱۹ و مرگ ناشی از آن در میان زنان و مردان: یک مقاله مروری

محبوبه گل‌چین<sup>۱</sup>، مرضیه تولائی<sup>۲\*</sup>

## خلاصه

**سابقه و هدف:** بیماری کووید-۱۹ در اثر آلوده شدن با ویروس SARS-COV-2 ایجاد می‌گردد. شیوع بیماری بین جمعیت مردان و زنان تقریباً یکسان است؛ ولی میزان مرگ‌ومیر در مردان بیشتر از زنان گزارش شده است. این مطالعه مروری به دیدگاه‌های سلولی و مولکولی دخیل در تفاوت میزان شدت و مرگ بیماری کووید-۱۹ بین زن و مرد پرداخته است.

**مواد و روش‌ها:** مقالات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar، Science Direct، Google، Pubmed طی سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۱ براساس کلیدواژه‌ها به صورت تکی و یا ترکیبی شامل «COVID-19»، «SARS-COV-2L»، «sex differences»، «gender»، «gender differences»، «severity» و «mortality» جمع‌آوری شدند و پس از حذف مقالات مشابه و غیرمرتبط، مابقی مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** اکثریت مطالعات بیان کرده‌اند که میزان شیوع مبتلا شدن به بیماری کووید-۱۹ بین مردان و زنان تقریباً برابر است؛ در حالی که شدت بیماری و مرگ‌ومیر حاصل از این بیماری در مردان به طور قابل توجهی بیشتر از زنان می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** مجموعه‌ای از مسائل ژنتیکی، ایمونولوژیکی، تفاوت در ترشح هورمون‌ها و سبک زندگی می‌تواند به‌عنوان عواملی برای اختلاف میزان شدت بیماری، و مرگ‌ومیر در دو جنس در نظر گرفته شوند. قوی‌تر بودن سیستم‌ایمنی ذاتی و اختصاصی در زنان، فرار از غیرفعال‌سازی کروموزوم X در نواحی ژن‌های مربوط به سیستم‌ایمنی و اثر تقویت‌کنندگی استروژن بر سیستم‌ایمنی زنان می‌تواند از جمله عوامل مهم در میزان کم مرگ‌ومیر در زنان مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با مردان باشند. به‌علاوه عوامل محیطی همچون مصرف سیگار نیز می‌تواند در شدت و مرگ‌ومیر حاصل از بیماری کووید-۱۹ که در مردان مصرف بیشتری دارد، تأثیرگذار باشد.

**واژگان کلیدی:** کووید-۱۹، شیوع، مرگ‌ومیر، جنسیت

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۴، مهر-آبان ۱۴۰۰، صفحات ۱۱۲۹-۱۱۱۸

## مقدمه

رایج‌ترین علائم بالینی شامل تب، سرفه، خستگی، تنگی نفس و سردرد است [۵]. توالی‌یابی ژنومی نشان داد که ژنوم SARS-CoV-2 با ۵۰ درصد با MERS-CoV، ۷۹ درصد با SARS-CoV و ۹۶/۲ درصد با Bat-CoV-RaTG13 (کروناویروس خفاش) شباهت دارد [۷،۶]. علاوه‌براین موارد، نوعی کروناویروس (Pangolin-CoV) در مورچه‌خوار یافت شد که به‌دنبال تعیین توالی‌یابی، مشخص شد که ۹۱/۰۲ درصد با SARS-CoV-2 و ۹۰/۵۵ درصد با Bat-CoV-RaTG13 شباهت دارد [۹،۸]. کروناویروس یک ویروس پلئومورفیک (چندشکلی)، پوشش‌دار و دارای یک تک‌رشته RNA مثبت می‌باشد [۱۰]. این ویروس دارای پروتئین نوکلئوکسپید (N) متصل به RNA می‌باشد و پوششی که از گلیکوپروتئین گذرنده از غشا (M)، گلیکوپروتئین اسپایک (S) و پروتئین پوششی (E) تشکیل شده است (شکل شماره ۱: الف) [۱۱]. پروتئین اسپایک (S) دارای دو زیرواحد S1 و S2 می‌باشد که دومین S1 در اتصال به گیرنده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2) برای ورود به سلول اهمیت دارد و دومین S2 برای ادغام با غشای سلولی موردنیاز است. زیرواحد S1 شامل یک دومین انتهایی N (NTD: N-terminal domain) و یک دومین متصل‌شونده به گیرنده (RBD: receptor)

در اوایل دسامبر ۲۰۱۹ یک بیماری جدید در ووهان کشور چین شیوع پیدا کرد که میزان مرگ‌ومیر بالایی داشت [۱] و با استفاده از توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا (High-throughput sequencing) مشخص شد که عامل بیماری‌زا یک بتاکروناویروس جدید است که به‌عنوان سندروم تنفسی حاد شدید کروناویروس ۲ (SARS-COV-2) نامیده می‌شود [۲]. یک سال بعد از آن، سازمان بهداشت جهانی (WHO) در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ آن را به‌عنوان یک بیماری پاندمیک اعلام نمود [۳]. تظاهرات بالینی بیماران SARS-CoV-2 در محدوده وسیعی قرار می‌گیرد که می‌تواند از حالت بدون علامت، تا سندروم دیسترس تنفسی حاد و اختلال عملکرد چند اندام باشد [۴].

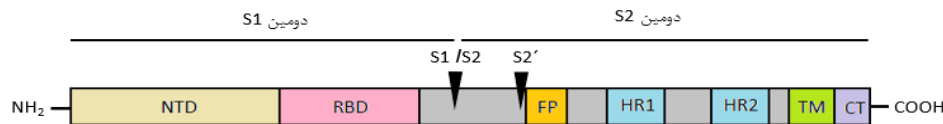
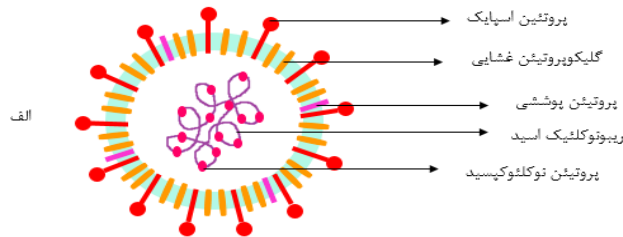
۱. کارشناسی ارشد، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری جانوری، اصفهان، ایران.  
۲. دانشیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری جانوری، اصفهان، ایران  
**\* نشانی نویسنده مسئول:** اصفهان، خیابان جی، خیابان رویان. پژوهشکده زیست‌فناوری پژوهشگاه رویان

تلفن: ۰۳۱۹۵۰۱۵۶۸۲ | **دورنویس:** ۰۳۱۹۵۰۱۵۶۸۷

**پست الکترونیک:** m.tavalaee@royan-rc.ac.ir

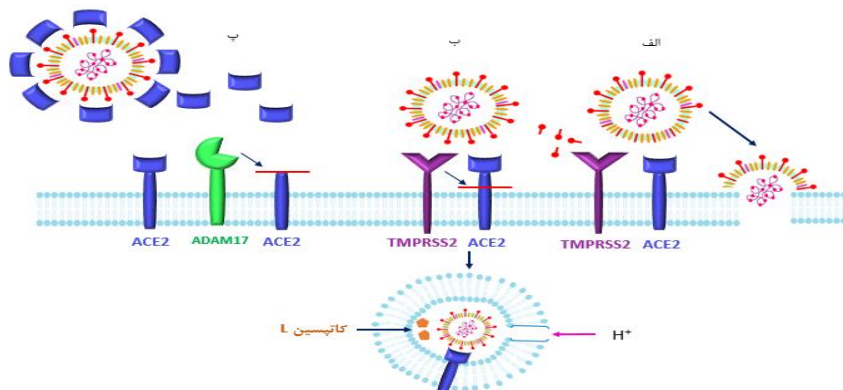
**تاریخ دریافت:** ۱۴۰۰/۰۲/۷ | **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۰/۰۶/۳

دیگر می‌باشد که به‌عنوان آغازگر پروتئین S (S protein priming) به نام سرین پروتئاز ۲ گذرنده از غشا (TMPRSS2) عمل می‌کند [۱۶، ۱۵]. دومین متصل‌شونده به گیرنده (RBD) به ACE2 متصل می‌شود و TMPRSS2 پروتئین S را در ناحیه برش S2/S1 و S1 و S2' برش می‌دهد که این لازمه ورود ویروس به سلول است (شکل شماره ۱: ب) [۱۴-۱۲].



ب

شکل شماره ۱- کروناویروس و پروتئین اسپایک. الف) ویروس از پروتئین پوششی (E)، گلیکوپروتئین غشایی (M)، پروتئین اسپایک (S)، RNA و نوکلئوکپسید (N) تشکیل شده است. ب) اسپایک پروتئین دارای دو دومین S1 و S2 می‌باشد. اسپایک پروتئین شامل دومین N-انتهایی (NTD)، دومین متصل‌شونده به گیرنده (RBD)، پروتئین ادغام‌شونده (FP)، تکرار هفت‌تایی ۱ (HR1)، تکرار هفت‌تایی ۲ (HR2)، گذرنده از غشا (TM) و دنباله سیتوپلاسمی (CT) می‌باشد. TMPRSS2 به دو طریق می‌تواند باعث ورود SARS-CoV-2 به سلول شود. در حالت اول از طریق برش پروتئین اسپایک ویروس برای ادغام‌شدن با غشای سلول (شکل شماره ۲: الف) و در حالتی دیگر با برش دنباله سیتوپلاسمی ACE2 از طریق مسیر وابسته به کاتپسین L سبب ورود ویروس از طریق ادغام‌شدن با غشای آندوزومی می‌گردد (شکل شماره ۲: ب) [۱۷]. همچنین ACE2 می‌تواند توسط پروتئاز ADAM17 برش داده شود. برش ACE2 با ADAM17 سبب آزادشدن دومین خارجی (فرم محلول ACE2) می‌گردد که با اتصال به ویروس باعث جلوگیری از ورود ویروس به سلول و محافظت از اندام می‌گردد (شکل شماره ۲: پ) [۱۸].

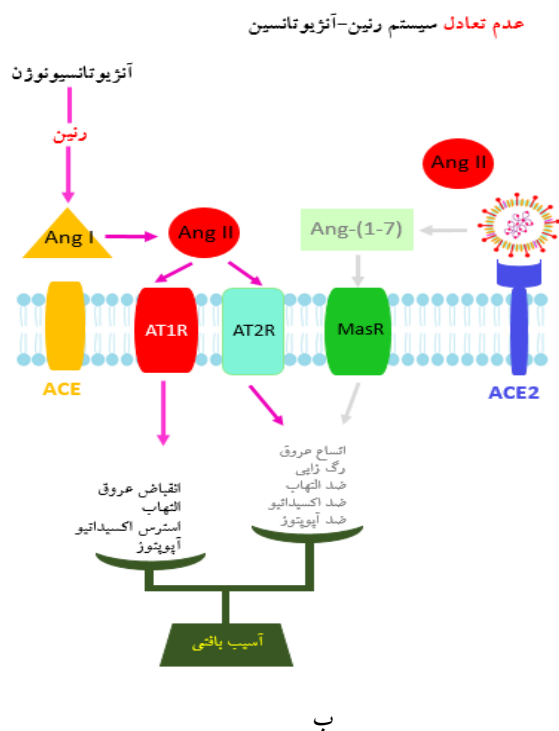


شکل شماره ۲- مکانیسم‌های ورود ویروس و تأثیر عفونت بر تولید ACE2 محلول الف) برش پروتئین اسپایک با TMPRSS2 برای ادغام‌شدن ویروس با غشای سلول ب) برش ACE2 با TMPRSS2 و ورود ویروس از طریق مسیر وابسته به کاتپسین L پ) برش دومین خارجی ACE2 توسط ADAM17 و حذف ACE2.

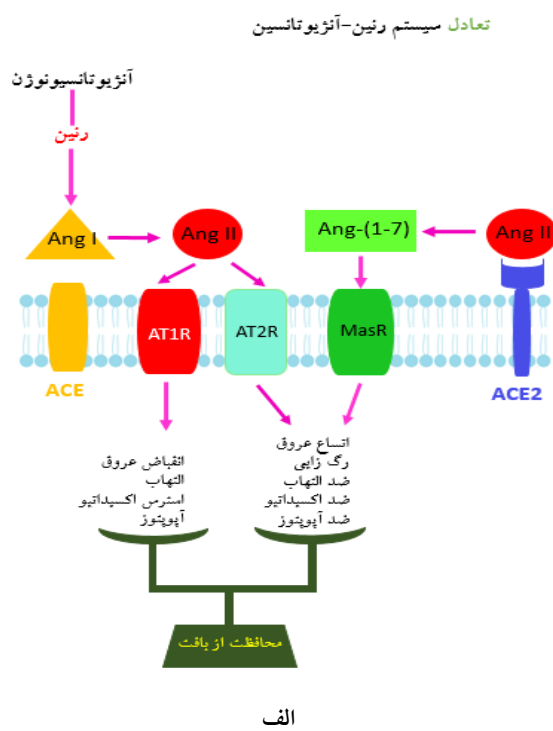
در حالت تعادل باشد، آنژیوتانسینوژن ساخته‌شده توسط کبد رهاش می‌یابد و سپس توسط رنین که از سلول‌های جنب گلومرولی کلیه ترشح می‌شود، برش داده شده، به آنژیوتانسین I (Ang I) تبدیل

سیستم رنین-آنژیوتانسین (Renin-angiotensin system: RAS) یکی از سیستم‌های مهم در بدن است که در تنظیم فشار خون، الکترولیت و تعادل آب نقش حیاتی دارد. زمانی که این سیستم

ضدآپتوز با اثرات مخرب Ang II مقابله می کند و بدین طریق تعادل برقرار می شود (شکل شماره ۳: الف) [۲۳-۲۵]. پس ACE2 می تواند اثرات محافظتی در برابر آسیب اندام، فشارخون بالا، بیماری های کلیوی و قلبی - عروقی داشته باشد [۲۶]. در اثر عفونت با SARS-CoV-2، این سیستم از حالت تعادل خارج می شود. ویروس از طریق ACE2 می تواند وارد سلول میزبان شود که در ادامه با اشغال شدن گیرنده ACE2 و کاهش بیان آن، دیگر Ang II به (1-7) Ang-1-7 هیدرولیز نمی گردد و مسیر مربوط به گیرنده Mas غیرفعال می شود و در اثر به هم خوردن این تعادل و تجمع Ang II مسیر گیرنده AT1 مربوط به RAS بیشتر فعال شده که با افزایش التهاب، آپتوز و استرس اکسیداتیو سبب آسیب بافتی می شود (شکل شماره ۳: ب) [۲۷].



می شود. در مرحله بعد Ang I توسط آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE)، به آنژیوتانسین II (Ang II) هیدرولیز می شود. Ang II یک مولکول کلیدی در سیستم RAS می باشد و تأثیر خود را از طریق اتصال به گیرنده آنژیوتانسین نوع ۱ (AT1) و گیرنده آنژیوتانسین نوع ۲ (AT2) اعمال می کند. فعال سازی گیرنده AT1 سبب ایجاد اثرات مخربی چون انقباض عروق، التهاب، استرس اکسیداتیو و آپتوز می شود که این اثرات در نهایت آسیب بافتی ایجاد می کند. فعال سازی گیرنده AT2 باعث ایجاد اثرات محافظتی چون گشاد شدن عروق، ضدالتهاب، ضد استرس اکسیداتیو و ضدآپتوز می شود. از طرف دیگر آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) باعث غیرفعال شدن Ang II می شود. Ang II با اتصال به ACE2 به (1-7) Ang-1-7 هیدرولیز می شود. (1-7) Ang-1-7 با اتصال به گیرنده Mas و ایجاد اثرات گشادکنندگی عروق، ضدالتهابی و



شکل شماره ۳- میان کنش بین مولکول های سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS) در الف) حالت تعادل و پیش از عفونت ب) در حالت عدم تعادل و پس از آلوده شدن سلول با SARS-CoV-2 (براساس داده های مقالات [۲۳-۲۷] این فرآیند ترسیم شده است).

می گیرد، می تواند سبب عدم تعادل در RAS شود و بر نتیجه شدت بیماری کووید-۱۹ اثر بگذارد [۲۹]. بنابراین ACE2 هم به عنوان عاملی برای ورود ویروس عمل می کند و هم دارای اثرات محافظتی برای بافت است که در اثر ورود ویروس، تعادل RAS به هم خورده، اثر حفاظتی ACE2 برای بافت مسدود و در عوض مسیر آسیب بافتی فعال می گردد. براساس مطالب قید شده در بالا، شدت بیماری کووید-۱۹ در بین افراد می تواند متفاوت باشد که به عوامل متعددی از جمله سن، داشتن بیماری های زمینه ای، پاسخ ایمنی و حتی

از طرفی، به دنبال آلوده شدن سلول با SARS-CoV-2 و کاهش بیان ACE2، سطح Ang II افزایش یافته و با فعال سازی گیرنده AT1، سبب فعال سازی بیشتر ADAM17 می گردد. بنابراین در ادامه، کاهش شدیدتر ACE2 به طور غیرمستقیم می تواند مسؤول برش ACE2 توسط ADAM17 باشد که این خود سبب حذف بافتی ACE2 و آزاد سازی sACE2 (فرم محلول ACE2) می شود [۲۸]. بنابراین عواملی مثل داشتن بیماری های زمینه ای همراه با کووید-۱۹ که در آن برش بیش از حد ACE2 توسط ADAM17 صورت

مردان و ۴/۸٪ در زنان) بیشتری را در مقایسه با زنان نشان می‌دهند (جدول شماره ۱) [۳۵]. در مطالعه‌ای با هدف مقایسه شدت بیماری و مرگ‌ومیر بین زنان و مردان مبتلا به کووید-۱۹ مشخص شد که مردان و زنان شیوع یکسانی در رابطه با بیماری کووید-۱۹ دارند، ولی مردان مبتلا به طور مستقل از سن بیشتر در معرض خطر برای نتایج ناخوشایند و مرگ هستند. به علاوه، سن بالا و داشتن بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، فشارخون، بیماری‌های قلبی - عروقی یا کلیوی با شدت و میزان مرگ‌ومیر به علت بیماری کووید-۱۹ مرتبط است [۳۲]. از زمانی که بیماری کووید-۱۹ به صورت اپیدمیک در کل جهان گسترش یافت، مرکز تحقیقات بهداشت جهانی (Global Health 50%) تعداد موارد بیماری کووید-۱۹، درصد شیوع و درصد مرگ هر کشور را با تفکیک جنسیت در سایت خود به صورت به روزرسانی به نمایش گذاشته است [۳۶]. متأسفانه داده‌های کاملی که همه کشورها آمار دقیقی را ارائه دهند، وجود ندارد؛ ولی چند کشوری که آمار این بیماری را به طور دقیق گزارش می‌کنند، در جدول شماره یک به اختصار گزارش شده است. این موضوع یک کمبود در گزارش داده‌ای برای تحقیقات محسوب می‌شود. با این حال، از داده‌ها و گزارش‌های موجود چندین کشور می‌توان نتیجه گرفت که درصد شیوع بیماری کووید-۱۹ بین زن و مرد یکسان است، ولی درصد مرگ‌ومیر در مردان بیشتر از زنان می‌باشد. با توجه به مطالب قیدشده، در این مقاله مروری مدنظر است که با بررسی مقالات موجود، علت تفاوت در شدت و میزان مرگ‌ومیر بیماری کووید-۱۹ بین زنان و مردان، از دیدگاه‌های سلولی - مولکولی، هورمونی و ایمنی مورد بررسی قرار گیرد.

جنسیت بستگی دارد [۳۰-۳۳]. براساس آمارهایی که در مقالات منتشر شده است، تفاوت‌هایی در میزان شدت بیماری و مرگ‌ومیر در بین دو جنس زن و مرد در بیماری کووید ۱۹ در اثر آلوده شدن با ویروس SARS-CoV-2 وجود دارد. براساس نتایج حاصل از یک متآنالیز که بر روی ۳۱۱۷۱۴ موارد جهانی صورت گرفت، مشخص شد که با وجود این که هیچ تفاوتی در نسبت مردان و زنان مبتلا به بیماری کووید-۱۹ وجود ندارد (جدول شماره ۱)، اما بیماران مرد تقریباً ۳ برابر احتمال نیاز به بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و احتمال بالاتری از مرگ را در مقایسه با زنان دارند [۳۰]. در بیماری کووید-۱۹، سن به عنوان یک عامل پرخطر در نظر گرفته شده که با پیامدهای ناخوشایند بالینی مرتبط است [۳۱]. علاوه بر سن افراد، رایج‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای که در افراد مبتلا به بیماری کووید-۱۹ مشاهده شده است، شامل فشارخون، دیابت، بیماری‌های قلبی - عروقی، بیماری مزمن ریه و بیماری‌های کلیوی می‌باشد [۳۲]. از بین جمعیت کل بیماران کووید-۱۹، بدترین نتایج کلینیکی در بین افراد مسنی است که دارای بیماری‌های قلبی - عروقی بودند و میزان مرگ‌ومیر در آن‌ها ۱۰/۵ درصد گزارش شده است [۳۳]. براساس آمارهای گزارش شده در سال ۲۰۲۰ در بین جمعیت چین نرخ مرگ‌ومیر حاصل از کووید-۱۹ در مردان بیشتر از زنان بود (مردان ۲/۸٪ و زنان ۱/۷٪) (جدول شماره ۱) [۳۱]. با انجام یک بررسی در مورد تمام مطالعات اپیدمیولوژیک به دست آمده برای ۵۹۲۵۴ بیمار کووید-۱۹ که از ۱۱ کشور مختلف بودند، ارتباط قوی بین جنسیت مرد با میزان مرگ‌ومیر گزارش شده است [۳۴]. گزارش‌ها در مورد ایالات متحده آمریکا نشان داد که مردان با درصد بالاتری در بیمارستان بستری می‌شوند و پذیرش بیشتری در قسمت ICU و مرگ‌ومیر (۶٪ در

جدول شماره ۱- گزارش آمار مرگ‌ومیر در مردان و زنان در اثر بیماری کووید-۱۹ در برخی از کشورها

اسامی نویسندگان	سال انتشار	کشور	شیوع		موارد مرگ موارد گزارش شده	نرخ مرگ‌ومیر	
			مردان	زنان		مردان	زنان
V Surveillances [۳۱]	۲۰۲۰	چین	۵۱/۴٪	۴۸/۶٪	۱۰۲۳ ۴۴۶۷۲	۲/۸٪	۱/۷٪
EK Stokes, et al [۳۵]	۲۰۲۰	ایالت متحده امریکا	۴۹٪	۵۱٪	۷۱۱۱۶ ۱۳۲۰۴۸۸	۶/۱۰٪	۴/۸٪
	۲۰۲۰	ایتالیا	۴۶/۲٪	۵۳/۸٪	۲۹۶۹۲ ۲۲۱۸۹۵	۱۷/۴٪	۹/۹٪
	۲۰۲۰	ایران	۵۷٪	۴۳٪	۸۵۳ ۱۴۹۹۱	۵/۹٪	۵/۴٪
H Peckham, et al [۳۰]	۲۰۲۰	اسپانیا	۴۳٪	۵۷٪	۲۰۵۳۶ ۲۴۸۹۵۳	۱۰/۸٪	۶/۳٪
	۲۰۲۰	انگلستان	۴۵/۴٪	۵۴/۶٪	۳۱۸۱۸ ۱۴۳۷۲۶	۲۸/۲٪	۱۶/۹٪
	۲۰۲۰	نیویورک	۵۱/۲٪	۴۸/۸٪	۲۲۹۶۷ ۳۵۲۵۹۸	۷/۳٪	۵/۶٪

## مواد و روش‌ها

مقالات منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Science direct، Google scholar، و Pubmed طی سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۱ براساس کلیدواژه‌ها به صورت تکی و یا ترکیبی شامل «COVID-19»، «SARS-COV-2»، «sex differences»، «gender»، «differences gender»، «severity» و «mortality» جمع‌آوری شدند و پس از حذف مقالات مشابه و غیرمرتبط، بقیه آن‌ها مورد بررسی قرار گرفتند.

## نتایج

با بررسی مطالعات گذشته، مجموعه‌ای از عواملی چون تفاوت در پاسخ‌های ایمنی، سطح آنتی‌بادی تولید شده، تأثیر هورمون‌های جنسی بر سیستم ایمنی و گیرنده‌های لازم برای ورود ویروس، تفاوت در بیان گیرنده‌های ACE2 و TMPRSS2 در دو جنس، مصرف بالای سیگار در مردان و فرار از غیرفعال‌سازی کروموزوم X به عنوان عواملی که در اختلاف میزان مرگ‌ومیر در دو جنس مؤثر هستند، در نظر گرفته شده است [۳۸،۳۷] که در ادامه به صورت جداگانه به شرح و تفسیر این عوامل پرداخته خواهد شد. تفاوت پاسخ‌های سیستم ایمنی بین دو جنس زن و مرد:

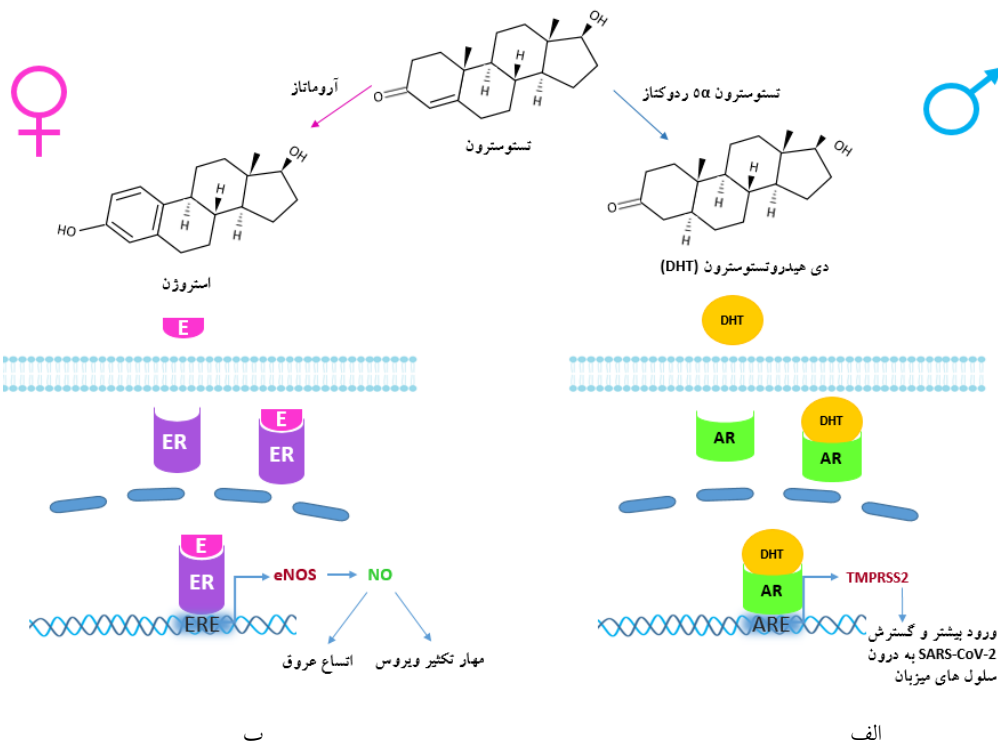
پاسخ‌های ایمنی در برابر عفونت‌های ویروسی در زنان و مردان متفاوت است. تعداد و فعالیت برخی سلول‌های ایمنی ذاتی و پاسخ‌های التهابی در زنان بالاتر از مردان می‌باشد و به طور کلی زنان سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی قوی‌تری نسبت به مردان دارند [۳۹]. زنان در پاسخ به واکنش‌های با آنفولانزای فصلی غیرفعال سه‌طرفیتی (TIV) تیترا بالاتری از آنتی‌بادی تولید کرده، همچنین عوارض جانبی سیستمیک و موضعی شدیدتری را نشان می‌دهند [۴۰]. زنان با دریافت نیمی از دوز TIV به تیترا آنتی‌بادی برابری با مردان می‌رسند [۴۱]. در نتیجه، این گونه می‌توان استنباط کرد که سیستم ایمنی قوی‌تر در زنان می‌تواند به عنوان یکی از علل احتمالی کاهش میزان مرگ‌ومیر در زنان نسبت به مردان باشد.

تفاوت ترشح هورمون‌های جنسی بین دو جنس زن و مرد:

تاکنون ثابت شده است که تستوسترون دارای اثر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است، در حالی که استروژن دارای اثر تقویت‌کننده سیستم ایمنی می‌باشد. استروژن می‌تواند سطح پاسخ‌های آنتی‌بادی را افزایش دهد [۴۲]. سطح تستوسترون بالا در مردان باعث کاهش پاسخ‌های آنتی‌بادی نسبت به واکنش‌ها می‌شود [۴۰].

گیرنده‌های استروژن در سلول‌های ایمنی مختلفی، از جمله ماکروفاژها، سلول‌های T، سلول‌های کشنده طبیعی، سلول‌های B، ماکروفاژ، سلول‌های دندریتیک و نوتروفیل‌ها بیان می‌شوند که نشان‌دهنده این است که آن‌ها می‌توانند توسط استروژن تنظیم شوند [۴۳]. در آزمایشی مشخص شد که سطح تستوسترون در خانم‌هایی که دارای بیماری خودایمنی هستند، در مقایسه با زنان سالم معمولاً کمتر است [۴۴]. کاهش سطح استروژن در زنان یائسه ممکن است با افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی به دنبال عفونت با SARS-CoV-2 مرتبط باشد [۴۵]. استروژن می‌تواند در برابر التهاب زیاد نقش محافظتی داشته باشد [۴۶]. تأثیر افزایش سن بر سیستم ایمنی در بین دو جنس نیز متفاوت است [۴۷]. مطالعات نشان داده است که در مردان، آنزیم تستوسترون  $\alpha 5$  ردوکتاز، تستوسترون را به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌کند. دی‌هیدروتستوسترون سبب فعال شدن گیرنده آندروژن (AR) و اتصال آن به عناصر پاسخ‌دهنده آندروژن (ARE) می‌شود که در ناحیه پروموتور ژن TMPRSS2 قرار دارد. این اتصال سبب رونویسی ژن TMPRSS2 می‌شود و در نتیجه آن، ورود و انتشار ویروس SARS-CoV-2 به درون سلول میزبان افزایش می‌یابد (شکل شماره ۴: الف). از طرفی استروژن، تولید نیتریک‌اکساید (NO) را از طریق افزایش رونویسی اندوتلیال نیتریک‌اکساید سنتتاز (eNOS) به واسطه گیرنده استروژن افزایش می‌دهد. در زنان، آندروژن توسط آنزیم آروماتاز به استروژن تبدیل می‌شود. استروژن با فعال‌سازی گیرنده استروژن (ER) سبب اتصال آن به عنصر پاسخ‌دهنده استروژن (ERE) می‌شود که در پروموتور ژن eNOS قرار دارد. این اتصال سبب تحریک رونویسی ژن eNOS می‌شود و تشکیل نیتریک‌اکساید (NO) را از L-arginine کاتالیز می‌کند. نیتریک‌اکساید در اتساع عروق و مهار تکثیر ویروس نقش دارد (شکل شماره ۴: ب). بیماری‌هایی با سطح پایین نیتریک‌اکساید عروقی، خطر مرگ حاصل از کووید-۱۹ را افزایش می‌دهد. تأثیر استروژن بر NO و تأثیر مهاری NO بر تکثیر ویروس می‌تواند علت اصلی شدت کمتر بیماری کووید-۱۹ زنان نسبت به مردان باشد [۴۸،۳۸]. از طرفی سطح پایین آندروژن در زنان باعث کاهش بیان پروتئین TMPRSS2 می‌شود که این یک فاکتور حفاظتی در برابر گسترش عفونت کووید-۱۹ می‌باشد [۳۷].





شکل شماره ۴- رابطه هورمون‌های جنسی با بیماری کووید-۱۹ (الف) تأثیر دی‌هیدروتستوسترون بر بیان ژن TMPRSS2 و در نتیجه آن افزایش ورود و انتشار ویروس SARS-CoV-2 به سلول‌های میزبان (ب) تأثیر استروژن بر بیان ژن eNOS و در نتیجه آن تولید NO که سبب اتساع عروق و مهار تکثیر ویروس SARS-CoV-2 می‌گردد.

تفاوت برخی عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی بین دو جنس زن و مرد؛ عامل دیگر که سبب تفاوت در شدت و میزان مرگ‌ومیر کووید-۱۹ در بین دو جنس می‌شود، وجود یک کروموزوم X اضافه در زنان می‌باشد که این ممکن است بر بیان ACE2 اثر بگذارد. بسیاری از ژن‌های در رابطه با سیستم ایمنی بر روی کروموزوم X قرار دارند [۴۹]. در فرآیند غیرفعال‌سازی کروموزوم X تقریباً ۱۵ درصد از ژن‌ها که بیشتر آن‌ها بر روی بازوی کوتاه (p) کروموزوم X هستند، از غیرفعال‌شدن فرار می‌کنند [۵۰]. ژن ACE2 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم X واقع شده است و احتمالاً می‌تواند از غیرفعال‌شدن فرار کند [۵۱]. علاوه بر غیرفعال‌سازی X، بیان ACE2 می‌تواند از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مثل متیلاسیون DNA تنظیم شود. میزان متیلاسیون ACE2 در سلول‌های اپیتلیال ریه در مقایسه با دیگر بافت‌ها کمتر بود که این نشان می‌دهد بافت ریه بیشترین میزان بیان ACE2 را دارد. افزایش سن با هیپومتیلاسیون ژن ACE2 در بافت ریه ارتباط دارد، همچنین در مردان روند هیپومتیلاسیون دیده می‌شود [۵۲]. با توجه به این که ACE2 بر روی کروموزوم X قرار دارد، بیماری و انواع خطر در رابطه با کروموزوم X در مردان در مقایسه با زنان که دارای دو کروموزوم X هستند، زیان‌آورتر خواهد بود [۵۳]. به هر حال با توجه به فرار از

غیرفعال‌سازی X در زنان و امکان بیان بیشتر ACE2 به نظر می‌رسد، اثر هورمون‌های جنسی مثل استروژن نسبت به یک کروموزوم X اضافه بر بیان ACE2 بیشتر باشد [۵۴]. تفاوت بیان رسپتور ACE2 بین دو جنس زن و مرد؛ در مطالعاتی که بر روی موش انجام گرفت، مشخص شد که تستوسترون سبب افزایش بیان ACE2 و استروژن سبب کاهش بیان ACE2 در قلب و کلیه می‌شود [۵۵]. همچنین استروژن سبب کاهش بیان mRNA ژن ACE2 در سلول‌های اپیتلیال نایزهای انسان شد [۵۶]. بنابراین بیان متغیر ACE2 در سرتاسر بدن به دلیل هورمون‌های جنسی ممکن است تفاوت جنسی در نتایج بیماری کووید-۱۹ را روشن سازد. در هنگام مواجهه با ویروس و در برابر عوارض حاصل از عفونت، استروژن سبب افزایش بیان ACE2 می‌شود که این یک مکانیسم حفاظتی می‌باشد [۵۷]. استروژن می‌تواند RAS موضعی را در میوکارد دهلیزی انسان با کاهش بیان ACE2 و افزایش بیان همزمان گیرنده‌های ACE2، AT2R، و MAS تنظیم کند [۵۸]. ACE2 نه تنها راهی برای عفونت ویروسی فراهم می‌کند، بلکه به عنوان یک عامل محافظتی در برابر شدت بیماری نیز عمل می‌کند. اتصال SARS-CoV-2 به ACE2 منجر به اشباع ACE2 و کاهش بیان آن می‌شود که این سبب عدم تعادل در محور RAS ریه‌ها و نیز



تفاوت در رفتارها در دو جنس ممکن است توضیحی برای تفاوت در نتایج حاصل از بیماری کووید-۱۹ ارائه کند. پژوهشی نشان داده است که سیگار کشیدن باعث افزایش بیان ACE2 که گیرنده SARS-CoV-2 در ریه است، می‌شود و این سبب افزایش محل‌های ممکن برای ورود ویروس می‌گردد و با توجه به این که میزان مصرف سیگار در مردان بیشتر از زنان می‌باشد، پس مردان سیگاری در رابطه با بیماری کووید-۱۹ آسیب‌پذیرتر می‌باشند [۶۰]. به‌طور کلی مردان سطح تحمل پایین‌تری نسبت به زنان دارند و تفاوت‌های وابسته به جنس در هورمون‌های جنسی، سیستم ایمنی و دیگر عوامل ممکن است عاملی برای مرگ‌ومیر بالا در مردان در شرایط استرس‌زا از جمله کووید-۱۹ باشد [۱۴].

منجر به التهاب چند اندام به دلیل فعال‌شدن مسیر AT1 می‌شود. بنابراین، در مقایسه بین دو جنس زنان با توجه به ویژگی‌های ژنتیکی و هورمونی در مواجهه با ویروس سطح بیشتری از ACE2 را فراهم کرده که این به‌عنوان عامل محافظتی در شروع بیماری است [۳۷]. بسیاری از مطالعات مشخص کرده‌اند که بیان و فعالیت ACE2 در مردان بیشتر از زنان است [۵۹]. چندین مطالعه نشان داده‌اند که در بیمارانی که دارای بیماری زمینه‌ای با کووید-۱۹ می‌باشند، مردان بیمار بیان و فعالیت بالاتری از sACE2 (فرم محلول ACE2) دارند که این می‌تواند افزایش شدت و مرگ‌ومیر در رابطه با کووید-۱۹ را توضیح دهد [۳۸]. اختلاف رفتاری در مصرف سیگار بین دو جنس زن و مرد:

جدول شماره ۲- عوامل مؤثر در افزایش شدت و مرگ‌ومیر حاصل از کووید-۱۹ در مردان نسبت به زنان

عوامل	مردان	زنان
سیستم ایمنی	در برابر واکنش‌های تیر آنتی‌بادی کمتری تولید می‌کنند.	در برابر واکنش‌های تیر آنتی‌بادی بیشتری تولید می‌کنند که به علت قوی‌تر بودن سیستم ایمنی ذاتی و اختصاصی خانم‌ها است.
عوامل هورمونی	تستوسترون سبب سرکوب سیستم ایمنی می‌شود. سطح بالای تستوسترون سطح آنتی‌بادی را کاهش می‌دهد. دی‌هیدروتستوسترون با فعال‌سازی گیرنده آندروژن سبب بیان TMPRSS2 و در نتیجه افزایش ورود و انتشار ویروس SARS-CoV-2 به درون سلول می‌شود.	استروژن سیستم ایمنی را تقویت می‌کند. استروژن سطح آنتی‌بادی را افزایش می‌دهد. استروژن می‌تواند در برابر التهاب زیاد نقش محافظتی داشته باشد. استروژن با فعال‌سازی گیرنده استروژن سبب رونویسی ژن eNOS می‌شود که تولید نیتریک‌اکساید (NO) را افزایش می‌دهد و سبب مهار تکثیر ویروس می‌شود.
عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی	هیپومتیلایسیون در ناحیه ژن ACE2 ژن ACE2 بر روی کروموزوم X قرار دارد، بنابراین بیماری و انواع خطر در رابطه با کروموزوم X در مردان در مقایسه با زنان که دارای دو کروموزوم X هستند، زیان‌آورتر است.	فرار از غیرفعال‌سازی کروموزوم X در ناحیه بازوی کوتاه کروموزوم X که به دلیل وجود ژن‌های سیستم ایمنی ژن ACE2 بر روی کروموزوم X قرار دارد، بنابراین در این ناحیه سبب تقویت سیستم ایمنی می‌شود و امکان بیان ACE2 را بیشتر کرده، اما با این حال به نظر می‌رسد اثر استروژن بر کاهش بیان ACE2 بیشتر باشد.
بیان رسپتور ACE2	تستوسترون سبب افزایش بیان ACE2 می‌گردد.	استروژن سبب کاهش بیان ACE2 می‌گردد.
مصرف سیگار	مصرف سیگار سبب افزایش بیان ACE2 در ریه می‌شود که این سبب افزایش محل‌های ممکن برای ورود ویروس می‌گردد. مصرف سیگار در مردان بیشتر می‌باشد.	مصرف سیگار سبب افزایش بیان ACE2 در ریه می‌شود که این سبب افزایش محل‌های ممکن برای ورود ویروس می‌شود، ولی مصرف سیگار در زنان کمتر می‌باشد.

## بحث

خود را اعلام نکرده‌اند و یا این آمار به‌روزرسانی نشده است که این سبب می‌شود اطلاعات کاملی در دسترس نباشد. در حال حاضر تحقیقات در مورد گزینه‌های درمانی احتمالی برای موارد کووید-۱۹ بر روش‌هایی تمرکز دارد که تنظیم‌کننده بیان ACE2 و TMPRSS2 باشد؛ به این علت که این مولکول‌ها در ورود SARS-CoV-2 به درون سلول نقش دارند. تنظیم سیستم RAS با استفاده از بلوک‌کننده‌های گیرنده Ang II و مهارکننده ACE به‌عنوان یک هدف درمانی در برابر کووید-۱۹ در نظر گرفته می‌شود [۶۱]. در مدل

گزارش‌های قبلی شیوع یکسان بیماری کووید-۱۹ و شدت و مرگ‌ومیر بالاتر در مردان را اثبات نموده‌اند (جدول شماره ۱). در چین با توجه به شیوع تقریباً یکسان موارد بیماری کووید-۱۹ (۴۸/۶٪ در زنان و ۵۱/۴٪ در مردان)، ۷۳٪ فوت‌شدگان شامل مردان بودند و میزان مرگ‌ومیر در مردان ۲/۸٪ و در زنان ۱/۷٪ بود. در این مطالعات، تعداد آمار کم، در فاصله زمانی کوتاه در نظر گرفته شده، همچنین در سایت مرکز تحقیقات بهداشت جهانی بعضی کشورها آمار مرگ‌ومیر

ADT دریافت نکردند، دارند [۶۷]. از آنجایی که سایتوکاین‌های التهابی در بیماران کووید-۱۹ افزایش می‌یابد، بلوک کردن فعالیت IL-6 برای کاهش شدت بیماری کووید-۱۹ مطرح گردیده است [۶۸].

#### نتیجه‌گیری

باتوجه به گزارش‌هایی که در مقالات و سایت‌های معتبر منتشر شده‌است، می‌توان نتیجه گرفت که با توجه به شیوع تقریباً یکسان بیماری کووید-۱۹ در بین دو جنس زن و مرد، عواملی همچون قوی‌تر بودن سیستم ایمنی در زنان، بالابودن استروژن در زنان نسبت به مردان که سبب تقویت سیستم ایمنی می‌شود، افزایش پاسخ‌های آنتی‌بادی در زنان نسبت به مردان، نقش محافظتی در برابر التهاب در زنان، تولید NO که مانع همانندسازی ویروس می‌شود و همچنین فرار از غیرفعال‌سازی کروموزوم X در نواحی زن‌های مربوط به سیستم ایمنی زنان می‌تواند دلیل بر کاهش شدت و میزان مرگ‌ومیر حاصل از بیماری در این جمعیت باشد. بالا بودن میزان ترشح تستوسترون که اثر مهاری بر سیستم ایمنی در مردان دارد، کاهش پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر عفونت، افزایش تولید TMPRSS2 که سبب ورود بیشتر ویروس به سلول می‌شود و همچنین بالا بودن مصرف سیگار در مردان که سبب افزایش بیان ACE2 و ورود بیشتر ویروس به سلول می‌شود، مجموعه عللی است که می‌تواند افزایش شدت و مرگ‌ومیر بالا در مردان مبتلا به بیماری کووید-۱۹ را توجیه کند.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله تشکر و قدردانی خود را از پرسنل و مسؤولان پژوهشگاه رویان ابراز می‌نمایند.

موشی knockout شده برای ژن ACE2 که تحت تیمار با بلوک‌کننده گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین II (ARB) قرار گرفته‌بود، به‌طور معناداری آسیب ریه کاهش یافته‌بود [۶۲]. درمان با استروژن در زنان یائسه ممکن است یک راه بالقوه برای بیماری کووید-۱۹ باشد. باتوجه به تأثیر مثبت استرادیول بر بیان ACE2 در بافت دهلیزی قلب مردان مسن، درمان با استروژن ممکن است یک گزینه درمانی مناسب برای مردان مسن بیمار نیز باشد [۵۸]. استفاده از ACE2 محلول نو ترکیب انسانی (rhACE2) به‌عنوان یک درمان برای کنترل عفونت SARS-CoV-2 در نظر گرفته شده‌است. rhACE2 محلول به‌عنوان یک دام به SARS-CoV-2 متصل شده، سبب کاهش میزان ویروس و عفونت می‌شود [۶۱]. ترکیب ایمونوگلوبولین و rhACE2 و ایجاد یک فیوژن پروتئین به‌عنوان رویکردی که خصوصیات فارماکولوژی امیدوارکننده‌ای در مدل‌های حیوانی داشته، به‌عنوان یک سیستم کارا برای تشخیص، پیشگیری و درمان کووید-۱۹ پیشنهاد می‌شود [۶۳]. در رابطه با TMPRSS2 هم می‌توان آن را به‌طور مستقیم هدف قرار داد و یا به‌صورت غیرمستقیم که با هدف قراردادی گیرنده آندروژن (AR) می‌باشد. هدف قراردادی TMPRSS2 به‌صورت مستقیم با استفاده از کموسات مزایلات به‌عنوان یک مهارکننده TMPRSS2 نشان داده است که می‌تواند در مهار عفونت SARS-CoV-2 مؤثر واقع شود [۶۴]. بیان TMPRSS2 در ریه مردان و زنان تفاوتی ندارد، اما بیان آن در سلول‌های اپیتلیال نایزهای مردان بیشتر از زنان است [۶۵]. درمان با آنتاگونیست گیرنده آندروژن در مدل موشی بر کاهش بیان TMPRSS2 اثر نداشته است [۶۶]. بیماران سرطان پروستاتی که تحت درمان با محدودیت آندروژن (ADT) هستند خطر کمتری را در رابطه با عفونت SARS-CoV-2 در مقایسه با بیمارانی که

#### References

- [1] 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(10223):497-506.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8):727-733.
- [3] Who director-general's opening remarks at the media briefing on Covid-19. World Health Organisation. 2020.
- [4] Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020; 87(4):281-6.
- [5] Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* 2020; 80(4):401-6.
- [6] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224):565-74.
- [7] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270-273.
- [8] Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol* 2020; 30(7):1346-51.
- [9] Liu P, Jiang JZ, Wan XF, Hua Y, Li L, Zhou J, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019

- novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog* 2020; 16(5):e1008421.
- [10] Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(6):439-50.
- [11] Alsaadi EA J., Jones IM. Membrane binding proteins of coronaviruses. *Future Virol* 2019; 14(4):275.
- [12] Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39(6):1011-9.
- [13] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020; 176: 104742.
- [14] Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ* 2020; 11(1):1-1.
- [15] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2):271-80.
- [16] Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, Gupta R, Fellouse FA, Sathirapongsasuti JF, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *BioRxiv* 2020.
- [17] Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014; 88(2):1293-307.
- [18] Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: the key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: demon or angel? *Viruses* 2020; 12(5):491.
- [19] Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* 2020; 157:104833.
- [20] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020; 126(10):1456-74.
- [21] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GV, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2):631-7.
- [22] Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol* 2021; 74(2):76-83.
- [23] Rahimi Z, Moradi M, Nasri H. A systematic review of the role of renin angiotensin aldosterone system genes in diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. *J Res Med Sci* 2014; 19(11):1090.
- [24] Capettini LSA, Montecucco F, Mach F, Stergiopoulos N, AS Santos R, F da Silva R. Role of renin-angiotensin system in inflammation, immunity and aging. *Curr Pharm Des* 2012; 18(7):963-70.
- [25] Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(5):971.
- [26] Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res* 2017; 125: 21-38.
- [27] Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants* 2020; 9(7):624.
- [28] Oudit GY, Pfeffer MA. Plasma angiotensin-converting enzyme 2: novel biomarker in heart failure with implications for COVID-19. *Eur Heart J* 2020; 41(19):1818-20.
- [29] Zipeto D, da Fonseca Palmeira J, Argañaraz GA, Argañaraz ER. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 interplay may be the main risk factor for COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11:576745.
- [30] Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun* 2020; 11(1):1-0.
- [31] Surveillances V. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2(8):113-22.
- [32] Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020; 8:152.
- [33] Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7):934-43.
- [34] Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekera I, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9(4):941.
- [35] Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(24):759.
- [36] Sex, gender and Covid-19. 2020. Global Health 5050. <https://globalhealth5050.org/> (Date accessed: 02.04.2020).

- [37] Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(5):951-956.
- [38] Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol* 2021; 16(1):38-47. [39] Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(10):626.
- [40] Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2017; 33:577-99.
- [41] Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half-vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med* 2008; 168(22):2405-14.
- [42] Ruggieri A, Anticoli S, D'Ambrosio A, Giordani L, Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanita*. 2016; 52(2):198-204.
- [43] Klein SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015; 109(1):9-15.
- [44] Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev* 1996; 17(4):369-84.
- [45] Ding T, Zhang J, Wang T, Cui P, Chen Z, Jiang J, et al. A multi-hospital study in Wuhan, China: protective effects of non-menopause and female hormones on SARS-CoV-2 infection. *Medrxiv* 2020.
- [46] Rossi F, Tortora C, Argenziano M, Di Paola A, Punzo F. Cannabinoid Receptor Type 2: A Possible Target in SARS-CoV-2 (CoV-19) Infection? *Int J Mol Sci* 2020; 21(11):3809.
- [47] Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front Immunol* 2018; 8:1960.
- [48] Guan SP, Seet CS, Kennedy BK. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Res Rev* 2020:101201.
- [49] Spolarics Z, Peña G, Qin Y, Donnelly RJ, Livingston DH. Inherent X-linked genetic variability and cellular mosaicism unique to females contribute to sex-related differences in the innate immune response. *Front Immunol* 2017; 8:1455.



- [50] Berletch JB, Yang F, Xu J, Carrel L, Distechè CM. Genes that escape from X inactivation. *Hum Genet* 2011; 130(2):237-45.
- [51] Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017; 550(7675):244-8.
- [52] Corley MJ, Ndhlovu LC. DNA methylation analysis of the COVID-19 host cell receptor, angiotensin I converting enzyme 2 gene (ACE2) in the respiratory system reveal age and gender differences. *Preprints* 2020, 2020030295.
- [53] Gibson WT, Evans DM, An J, Jones SJ. ACE 2 coding variants: A potential X-linked risk factor for COVID-19 disease. *BioRxiv* 2020.
- [54] Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, et al. Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17 $\beta$ -oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biol Sex Differ* 2010; 1(1):1-1.
- [55] Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002; 53(3):672-7.
- [56] Stelzig KE, Canepa-Escaro F, Schiliro M, Berdnikovs S, Prakash YS, Chiarella SE. Estrogen regulates the expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; 318(6):L1280-1.
- [57] Bukowska A, Spiller L, Wolke C, Lendeckel U, Weinert S, Hoffmann J, et al. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Exp Biol Med* 2017; 242(14):1412-23.
- [58] Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2012; (214):211-36.
- [59] Gargaglioni LH, Marques DA. Let's talk about sex in the context of COVID-19. *J Appl Physiol* 2020; 128(6):1533-8.
- [60] Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev Cell*. 2020; 53(5):514-29.
- [61] Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res* 2020; 43(7):648-54.
- [62] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11(8):875-9.
- [63] 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(1):1-5.
- [64] Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Smith JC, Krüger N, Arora P, Sørensen LK, et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMedicine* 2021; 65:103255.
- [65] Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging* 2020; 12(11):10087-10098.
- [66] Baratchian M, McManus JM, Berk MP, Nakamura F, Mukhopadhyay S, Xu W, et al. Androgen regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2 with implications for sex-discordant COVID-19 outcomes. *Sci Rep* 2021; 11(1):1-1.
- [67] Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n= 4532). *Ann Oncol* 2020; 31(8):1040-5.
- [68] Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 2020:102452.