Review Article

# Investigation the reasons for varying the severity of COVID-19 from person to person: A review study

**Rahmani M, Nikoozar B, Golchin M, Tavalaee M*, Hajian M, Nasr-Esfahan MH**

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

Received: 2021/11/20 | Accepted: 2022/06/11

## Abstract:

**Background:** COVID-19 is caused by the SARS-COV-2 virus and mainly affects the lung tissue. In addition, other tissues are attacked by the virus. Reports have shown that clinical manifestations in Covid-19 patients vary from asymptomatic to acute respiratory symptoms in the lung and septic shock affecting the immune system in other organs. This review article aimed to investigate the molecular mechanisms associated with SARS-COV-2 pathogenicity and the relationship between these mechanisms and the severity of various clinical manifestations in patients.

**Materials and Methods:** Published articles by researchers in PubMed and Google scholar databases from 2019 to 2021 were collected and reviewed based on the keywords SARS-COV-2, COVID-19 and disease severity.

**Results:** After entering the SARS-COV-2 virus into the body and the activation of the immune system for reasons such as increased NET production, oxidative stress, activation of cell death pathways including ferroptosis and finally the explosion of cytokine storm and pyroptosis, exacerbate the severity of the disease and increase mortality. In addition, the molecular expression of NLRP3 can play a major role in the development of cytokine storms in patients, some depend on their immune system to fight the virus due to the proliferation of NLRP3 and other destructive molecular mechanisms, thus showing the different severity of the disease.

**Conclusion:** Individuals in the community show varying degrees of Covid-19 disease depending on the different reactions of their immune systems. Various cellular and molecular mechanisms appear to be activated in sufferers that NLRP3 expression plays a large role.

**Keywords:** SARS-COV-2, COVID-19, Immune system, NLRP3, NETosis, Cytokine storm

***Corresponding Author**
**Email:** tavalaee.m@royaninstitute.org
**Tel:** 0098 319 501 5682
**Fax:** 0098 319 501 5687

Conflict of Interests: ***No***

***Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2022; Vol. 26, No 3, Pages 342-352***

***Please cite this article as:*** Rahmani M, Nikoozar B, Golchin M, Tavalaee M, Hajian M, Nasr-Esfahan MH. Investigation the reasons for varying the severity of COVID-19 from person to person: A review study. ***Feyz*** 2022; 26(3): 342-52.

# بررسی دلایل تفاوت در شدت عوارض ویروس کرونا در افراد مختلف: یک مطالعه مروری

محسن رحمانی [۱]، بهاره نیکوزر [۱]، محبوبه گل‌چین [۱]، مرضیه تولائی [۱*]، مهدی حاجیان [۱]، محمّدحسین نصر اصفهانی [۱]

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** بیماری COVID-19 در اثر ویروس SARS-COV-2 ایجاد می‌گردد و به‌طور عمده بافت ریه را مورد تهاجم قرار می‌دهد. علاوه‌بر این، بافت‌های دیگر نیز مورد تهاجم ویروس قرار می‌گیرد. گزارش‌ها نشان داده‌اند که تظاهرات بالینی در بین بیماران کووید-۱۹ از حالت بدون علامت تا علائم حادّ تنفسی در ریه و بروز شوک سپتیک با تأثیر بر سیستم ایمنی در ارگان‌های دیگر متغیر است. هدف از این مطالعه مروری، بررسی مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با بیماری‌زایی SARS-COV-2 و ارتباط این مکانیسم‌ها با شدت تظاهرات بالینی گوناگون ایجادشده در بیماران بود.

**مواد و روش‌ها:** مقاله‌های منتشرشده توسط محققان در پایگاه‌های PubMed و Google scholar از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۱ براساس کلیدواژه‌های SARS-COV-2، COVID-19 و disease severity جمع‌آوری شد و مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** پس از ورود SARS-COV-2 به درون بدن و فعال‌شدن سیستم ایمنی به دلایلی همچون افزایش تولید NET، استرس اکسیداتیو، فعال‌شدن مسیرهای مرگ سلولی شامل فروپتوز و درنهایت انفجار طوفان سایتوکاینی و پایروپتوزیز، شدت این بیماری تشدید می‌شود و مرگ‌ومیر افزایش می‌یابد. علاوه‌بر این، بیان مولکولی NLRP3 می‌تواند نقش عظیمی در ایجاد طوفان سایتوکاینی در بیماران مبتلا داشته باشد که برخی از افراد بسته به سیستم ایمنی‌شان برای مقابله با ویروس SARS-COV-2 به دلیل تکثیر NLRP3 و افزایش سایر مکانیسم‌های مولکولی مخرب، مراحل مختلف از شدت بیماری را نشان می‌دهند.

**نتیجه‌گیری:** افراد جامعه بسته به واکنش متفاوت سیستم ایمنی‌شان، شدت متفاوتی از بیماری کووید-۱۹ را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد مکانیسم‌های سلولی و مولکولی گوناگون در افراد مبتلا فعال می‌شوند که بیان NLRP3 سهم عظیمی داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** سارس کووید-۲، کووید-۱۹، سیستم ایمنی، NLRP3، نتوزیس، طوفان سایتوکاینی

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۳، مرداد - شهریور ۱۴۰۱، صفحات ۳۵۲-۳۴۲

## مقدمه

کروناویروس‌ها دارای یک ژنوم RNA تک‌رشته‌ای هستند و به خانواده Coronaviridae تعلق دارند. بیشتر کروناویروس‌های انسانی با علائم بالینی خفیف پس از عفونت همراه هستند. با این‌حال، SARS-COV-2 عامل بیماری کووید-۱۹ است و سبب اختلال در بعضی از اعضای بدن به‌خصوص سیستم تنفسی می‌شود. شدت این بیماری در بین بیماران متفاوت است؛ به‌صورتی‌که درصد بسیاری از بیماران بدون علامت یا با علامت کم می‌باشند. با این‌حال ۱۵ درصد از بیمارانی که تحت‌تأثیر SARS-COV-2 قرار می‌گیرند، نیازمند بستری‌شدن در بیمارستان به‌خصوص در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU: Intensive care units) می‌باشند که از این میان، ۵ درصد افراد با آسیب شدید ریه و یا اختلال در عملکرد چند عضو به همراه شوک سپتیک با تأثیر بر سیستم ایمنی بیماران مواجهه هستند [۲،۱].

۱. پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری جانوری، اصفهان، ایران

*نشانی نویسنده مسئول:

اصفهان، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه زیست‌فناوری جانوری

تلفن: ۰۳۱ ۹۵۰۱۵۶۸۲ دورنویس: ۰۳۱ ۹۵۰۱۵۶۸۷

پست الکترونیک: tavalaee.m@royaninstitute.org

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۲۹ تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۱/۳/۲۱

از لحاظ کلینیکی ۲ فاز واکنش ایمنی مهم در ارتباط با شدت بیماری برای مقابله بدن با SARS-COV-2 به صورتی تقسیم‌بندی شده است که در حالت شدت کم بیماری، سیستم ایمنی اختصاصی با ویروس مقابله کرده، موجب حذف ویروس از بدن می‌شود و این وضعیت مانع پیشرفت بیماری به سمت بدترشدن می‌شود. در حالت شدید بیماری، با وجود فعال‌شدن سیستم ایمنی اکتسابی، بدن توانایی مقابله با ویروس را به دلیل راه‌اندازی‌شدن سیل عظیمی از عوامل التهابی از دست می‌دهد و خطر مرگ‌ومیر در این افراد افزایش می‌یابد. سؤالی که در این‌جا مطرح می‌شود، این است که چرا بیشتر بیماران پس از برخورد سیستم ایمنی‌شان و رفع پاسخ‌های التهابی در مواجهه با ویروس انعطاف‌پذیری نشان می‌دهند؛ اما برخی از بیماران این‌گونه نیستند و به سمت وضعیت شدید بیماری سوق پیدا می‌کنند؟ در این مقاله مروری به مکانیسم‌های سلولی و مولکولی احتمالی که در افراد مختلف ممکن است به‌صورت گوناگون فعال و به طریقی باعث وخیم‌شدن بیماری شوند، پرداخته می‌شود.

## مواد و روش‌ها

مقاله‌های مروری و تحقیقی اصلی منتشرشده توسط محققان در پایگاه‌های PubMed و Google scholar از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۱ براساس کلیدواژه‌های SARS-COV-2، COVID-19 و

disease severity جمع‌آوری شد که تعداد ۱۷۹۷ مقاله از سایت google scholar و ۱۲۵۱ مقاله از سایت PubMed به‌دست آمد و پس از حذف مقالاتی که در این مطالعه قابل استفاده نبود، در نهایت ۵۶ مقاله مورد بررسی قرار گرفت (شکل شماره ۱).

## نتایج

### سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS)

ویروس SARS-COV-2 همانند SARS-COV-1 به رسپتور آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2) متصل می‌شود و به سلول میزبان وارد می‌گردد. ACE2 در اکثر بافت‌های بدن ازجمله ریه، کبد، کلیه، سیستم قلبی - عروقی و دستگاه گوارش بیان می‌شود و آسیب به این اندام‌ها در بیماری کووید-۱۹ مشاهده شده است [۵-۳]. برای ورود ویروس به درون سلول، همچنین آنزیم سرین پروتئاز ۲ گذرنده از غشا (TMPRSS2) همزمان با فعالیت ACE2 با برش پروتئین‌های اسپایک SARS-COV به ادغام ویروس با غشای سلول کمک می‌کند. قابل‌توجه است که تمایل اتصال پروتئین اسپایک SARS-COV-2 نسبت به SARS-COV-1 برای اتصال به ACE2 ۱۰ تا ۱۵ برابر بیشتر است [۶]؛ به همین دلیل است که سرایت بیماری‌زایی SARS-COV-2 بیشتر از نوع SARS-COV-1 است. علائم بالینی رایج در بیماری کووید-۱۹ تب، سرفه، تنگی نفس و خستگی است [۷]. همچنین این فرآیند باعث راه‌اندازی سایر مسیرهای مولکولی ازجمله استرس اکسیداتیو، التهاب، افزایش دمای بدن، اتوفاژی، آپوپتوز، فروپتوز و پایروپتوزیز در سلول می‌شود که به نحوی سهم بزرگی در شدت بیماری دارند و در ادامه به آن‌ها پرداخته می‌شود. سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS) یک سیستم هورمونی است که در تنظیم فعالیت‌های فیزیولوژیک بدن ازجمله تنظیم فشارخون، تعادل مایعات و الکترولیت‌ها و مقاومت عروق کلّ بدن نقش دارد [۸]. در این سیستم رنین، آنژیوتانسینوژن را به آنژیوتانسین ۱ که فرم غیرفعال است، تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین ۱ غیرفعال تحت‌تأثیر گیرنده ACE (angiotensin-converting enzyme، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین) به آنژیوتانسین ۲ فعال تبدیل می‌شود. از یک‌طرف آنژیوتانسین ۲ تحت‌تأثیر گیرنده ACE2 به آنژیوتانسین ۷-۱ تبدیل می‌شود. آنژیوتانسین ۷-۱ با اتصال به گیرنده‌ی Mas، مسیرهای ضدالتهابی، ضداسترس اکسیداتیو و ضدآپوپتوز را فعال می‌کند و به اتساع عروق منجر می‌شود [۱۰،۹]. پس از اتصال ویروس به ACE2 با اشباع‌شدن گیرنده ACE2 و کاهش بیان و عملکرد آن در اثر اتصال ویروس، آنژیوتانسین ۲ تجمع پیدا می‌کند و مسیر مربوط به گیرنده AT1 (Angiotensin AT1 receptors) فعال می‌شود؛ درنتیجه باعث فعال‌سازی NADPH اکسیداز می‌شود [۱۱]. NADPH اکسیداز با تولید ROS به افزایش استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی منجر می‌شود و وضعیت شدید پاتولوژی را ایجاد می‌کند که در افزایش حساسیت و شدت COVID19 دخیل است (شکل شماره ۲).

در این راستا نشان داده‌شده که افزایش بیان بیش‌ازحدّ NADPH (NOX-2 Oxidases Nox2) به افزایش استرس اکسیداتیو و پیامدهای جدّی‌تری ازجمله وقایع ترمبوتیک (لخته‌شدن) متعاقب فرآیندی تحت‌عنوان NETosis منجر می‌گردد [۱۲].

### نتوزیس (NETosis)

تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (Neutrophil extracellur NETosis: traps) به‌عنوان بخشی از فعالیت ایمنی ذاتی، بدن را از عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کنند. نوتروفیل‌ها به‌دلیل نقش بالقوه‌ای که برای مقابله با ویروس‌ها دارند، از طریق تجمع با پروتئین‌های گرانولار و کروماتین به شکل‌گیری NET منجر می‌شوند که موجب اتصال NET به عوامل بیماری و خنثی‌کردن آن‌ها می‌شود. شکل‌گیری NET همانند شمشیر دو لبه عمل می‌کند. نقش مفید آن به دام انداختن عوامل بیماری‌زا می‌باشد و نقش مضر آن در هنگام تشکیل NET پایدار در عروق باعث تحریک ایجاد بسیاری از عوارض ازجمله انعقاد خون می‌گردد [۱۳]. هنگامی که NET در پلاسما افزایش می‌یابد، باعث افزایش و تجمع فاکتورهای التهابی، همچون IL-1α، IL-1β و IL-6 می‌گردد. IL-6 باعث بیان فیبرینوژن می‌شود و فیبرینوژن تحت‌تأثیر ترومبین، به فیبرین تبدیل می‌شود که واسطه‌ی اصلی انعقاد خون و پاسخ التهابی است [۱۴]. فیبرین به همراه NET شکل‌گرفته در داخل عروق، باعث ایجاد ترمبوز می‌شود. در بیماران مبتلا به ویروس کووید-۱۹ مشاهده شده است که بروز نوتروفیلیا به علت افزایش تولید و شکل‌گیری NET، فنوتیپ شدید کووید-۱۹ را تشدید می‌کند [۱۵،۱۴]. همچنین کالبدشکافی از بیماران جان‌باخته ناشی از عفونت کووید-۱۹ نشان داد که ترومبوآمبولی وریدی ریه شایع‌ترین علت مرگ در بیماران بوده است [۱۶]. یکی از پیامدهای مفید شکل‌گیری NET، تولید نیتریک‌اکساید (NO) است که سبب گشادی رگ‌ها و مانع همانندسازی ویروس می‌گردد. ولی در شرایطی که ROS (Reactive oxygen species) بیش‌ازحد توسط NADPH اکسیداز (NOX-2) تولید می‌شود، اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال را به همراه دارد که باعث کاهش پایداری نیتریک‌اکساید می‌گردد که از نتایج آن می‌توان به انقباض عروق، التهاب، عدم تعادل ردوکس و اختلال عملکرد اندوتلیال اشاره کرد [۱۷] (شکل شماره ۳).

سندرم آزادکننده‌ی سایتوکاین

پس از آلوده‌شدن به ویروس، زمانی که نسبت نوتروفیل‌ها به لنفوسیت‌ها افزایش یابد، مسیرهای افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی فعال می‌شود. بدین‌صورت که ویروس بعد از ورود به سلول از طریق گیرنده‌های تشخیص‌دهنده الگو ( PRRs: Pattern recognition receptors) باعث فعال‌سازی NF-κB می‌شود. NF-κB با ورود به هسته به بیان فاکتورهای التهابی TNF-α، IL-1β، IL-6 وIP-10 منجر می‌شود. از طرفی، اتصال ویروس به گیرنده ACE2 مانع از تبدیل آنژیوتانسین ۲ به آنژیوتانسین ۷-۱ شده، موجب تجمع آنژیوتانسین ۲ و فعال‌سازی گیرنده AT1 می‌شود و به‌دنبال آن فعال‌سازی TNF-α و IL-6 از طریق ADAM17 صورت می‌پذیرد که درنهایت سبب به راه‌انداختن مسیرهای سیگنالینگ JAK-STAT و MEKK-1-IKK می‌شوند که به افزایش فعالیت NF-κB منجر می‌شوند. فعالیت بالای NF-κB باعث ترشح بیش‌ازحدّ مولکول‌های التهابی شده که ایجادکننده‌ی سندرم آزادکننده‌ی سایتوکاین ( CRS: Cytokine release syndrome) است [۱۸] (شکل شماره ۴). بنابراین اتصال ویروس به گیرنده، توسط چندین مسیر مولکولی سبب فعال‌سازی NF-κB می‌شود و تجمع آنژیوتانسین ۲ و فعال‌شدن AT1R سبب فعال‌سازی NOX-2 و ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد.

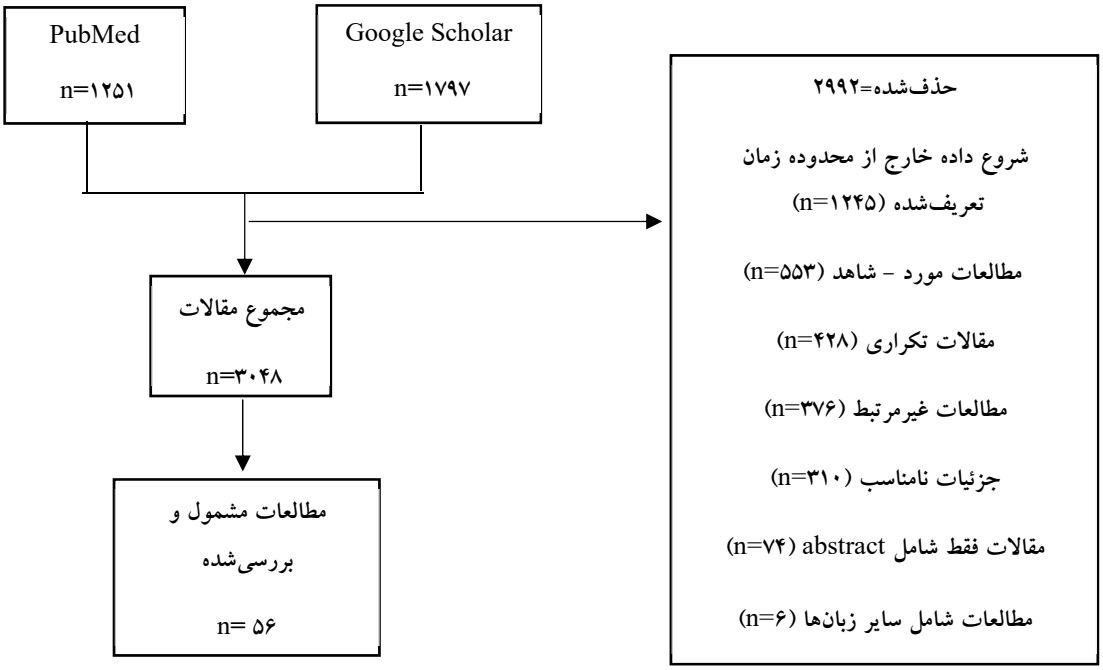
فروپتوزیز

علاوه‌بر این، SARS-COV-2 با حمله به هموگلوبین گلبول قرمز، سبب آزادسازی یون $Fe^3$ از هم و سپس واردشدن یون‌های $Fe^3$ به جریان خون می‌شود که تحت‌تأثیر واکنش‌های فنتون و هایپرویس، استرس اکسیداتیو القا می‌شود و با توجه به‌شدت بیماری این وضعیت شدیدتر می‌شود که موجب هموگلوبینوپاتی می‌گردد و سوءمتابولیسم آهن پیامدهایی ازجمله استرس اکسیداتیو، فروپتوز، پراکسیداسیون لیپیدها و آسیب میتوکندری را در بیماران به‌جا می‌گذارد [۱۹]. از طرفی افزایش نوتروفیل‌ها باعث افزایش استرس اکسیداتیو شده که موجب آسیب‌رسیدن به گلبول قرمز می‌شود. درنتیجه، آهن هم از آهن موجود در گلبول قرمز آزاد می‌گردد و این چرخه معیوب تکرار می‌شود [۲۰].

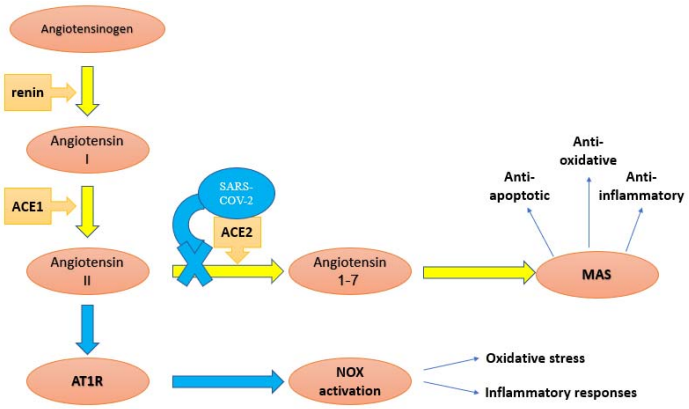
سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کمپلکس اینفلاموزوم NLRP3

عواملی همچون پاسخ‌های ایمنی و التهاب به فاکتورهای خاصّ مربوط به سندرم حادّ تنفسی ویروس کرونا نوع ۲ بستگی دارد و نتیجه بالینی، به شدت بیماری ویروس کرونا بستگی دارد [۲۱]. هر دو شکل ویروس سارس – کووید، مخصوصاً نوع سارس – کوید ۲، باواسطه تولید و انتشار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، به‌طور فعال قادر به القای فاجعه‌ای در بدن تحت‌عنوان «طوفان سایتوکاین» می‌شود که سطح بالای این مارکرها در بیماران مبتلابه COVID-19 تأیید شده است [۲۲،۲۱]. در این بیماران، سطح غیرطبیعی سایتوکاین پیش یا ضدالتهابی، کموکاین‌ها و سایر واسطه‌ها با نتایج وخیم‌تری همراه است [۲۴،۲۳]. از این فاکتورها می‌توان به مواردی همچون افزایش بیش‌ازحدّ اینترلوکین‌ها (نوع ۱ب، ۶، ۴ و ۱۰)، اینترفرون c و MCP-10 اشاره کرد. مطالعه Huang و همکاران به‌وضوح این مسأله را با مقایسه بین افراد مبتلا و بستری‌شده در بخش ICU و غیرICU نشان دادند که بیماران بستری‌شده در بخش ICU، افزایش فوق‌العاده بالایی از سطح پلاسمای سایتوکاین پیش‌التهابی و کموکاین‌ها ازجمله: IL-2, IL-7, IL-10, IP-10, MCP-1, GCSF TNF-a (Granulocyte colony-stimulating factor) و MIP-1A (Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha) را نشان می‌دهند [۲۵]. همچنین آن‌ها اظهار کردند که راه‌اندازی چنین سیل عظیمی از این مارکرها با شدت بیماری مرتبط است. نکته مهمّ دیگر، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در هنگام بروز عفونت SARS-CoV-2 نقش آسیب‌شناختی بالقوه‌ای دارند؛ چراکه می‌توانند با تولید ROSهای متعدد، ازجمله $H_2O_2$، سوپر آنیون و رادیکال هیدروکسیل (OH)، استرس اکسیداتیو را القا کنند [۲۷،۲۶]. در این وضعیت، پاسخ‌های التهابی و عملکرد سلول‌های ایمنی تحت‌تأثیر استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرند و به واکنش شدیدتری در صورت عدم حذف کامل ویروس منجر می‌شوند. سؤال اساسی این است که علت انعطاف‌پذیری پاسخ ایمنی اکثر بیماران در ازبین‌بردن ویروس و التهاب و بهبودی آن‌ها در مقایسه با بیمارانی که آسیب بافتی شدید و انتشار سایتوکاین کنترل‌نشده دارند، چیست؟ بعد از این‌که سلول‌های بدن برای اوّلین‌بار در معرض ویروس قرار می‌گیرند، فعل‌وانفعالات بین سلول میزبان و ویروس SARS-CoV-2، به فعال‌شدن مکانیسم‌های سیگنالینگ ایمنی ذاتی، به‌عنوان سیستم دفاعی ایمنی، منجر می‌گردد [۲۸]. در این پاسخ، سیستم ایمنی بدن از طریق تعدادی گیرنده مختلف در داخل و بیرون از سلول‌های ایمنی، اجزای ویروسی را تشخص می‌دهند. این رسپتورها می‌توانند شامل: RLRs (گیرنده‌های شبه‌ژن ۱ قابل‌القا ریتیونیک اسید)، TLRs (گیرنده Toll-like receptors) ازجمله TLR3 و TLR7، GMP-AMP سنتاز حلقوی (cGAS: Cyclic GMP–AMP synthase) باشند و ژن ۵ مرتبط با تمایز ملانوما (MDA5) که آبشارهای سیگنالینگ درون‌سلولی را فعال می‌کند، به ترشح اینترفرون‌های نوع I و سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی

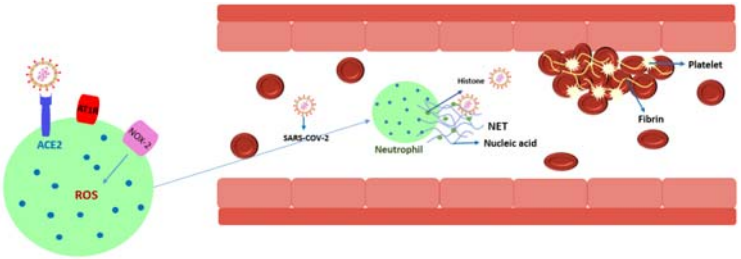
(CCL20 ,CXCL1,CXCL3,CXCL16) منجر می‌شود [۲۹]. در مرحله اوّلیه بیماری، ممکن است اینترفرون نوع ۱ شناسایی نگردد؛ ولی با تکثیر بسیار سریع ویروس ممکن است سلول‌های اپیتلیال را دچار مرگ‌سلولی ناشی از آپوپتوز کند و سلول‌های اندوتلیال را گسترده نماید و نشت عروق خونی شکل گیرد و باعث آزادشدن سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی شود. علاوه‌بر این، پایروپتوزیز نوع دیگر مرگ‌سلولی است که تابه‌حال در ارتباط با بیماران کووید-۱۹ شناخته شده است و در لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌های بیماران اتفاق می‌افتد [۳۰،۲۶]. در این‌باره محققان بیان کردند که حدود ۸۲/۱ درصد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ لنفوپنیا در خون محیطی نشان داده‌اند [۲۳]. با این‌حال، درصورتی‌که ویروس از طریق این واکنش‌های ایمنی، حذف نشود؛ همزمان سلول‌های ایمنی به بیان مولکول‌های هم - تحرکی (co-stimulatory) ازجمله خوشه تمایزی (CD) نوع ۴۰، ۸۰ و ۸۶ روی سلول‌های ارائه‌کننده‌ی آنتی‌ژن منجر می‌شوند که می‌تواند آغازی برای پاسخ ایمنی اکتسابی باشد [۲۹]. از عوامل دیگری که قادر به بازخوانی مولکول‌های هم - تحرکی است، می‌توان به NLRP3 ( pyrin domain-containing 3) اشاره نمود که مرگ‌سلولی پایروپتوزیز را تنظیم کند. گزارش شده است که ویروس در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ از یک نوع پروتئین به نام viroprotein 3A به‌طور مستقیم به فعال‌سازی NLRP3 منجر می‌شود [۳۲،۳۱]. خفاش‌ها میزبان اصلی viroprotein 3A هستند که این پروتئین برخلاف نقش مرگ‌سلولی ناشی از پایروپتوزیز در انسان، به‌عنوان یک نشانگر مرگ سلولی ناشی از آپوپتوز در خفاش شناخته می‌شود [۳۵-۳۳]. علت این امر، بدین‌دلیل است که زمانی که NLRP3 در خفاش تولید می‌شود، خفاش یک سیستم مهارکننده‌ی قوی برای مهار NLRP3 دارد که به محدود کردن التهاب و حمل ویروس توسط این حیوان بی‌علامت منجر می‌شود [۳۵]. با این‌وجود، بیان NLRP3 و مکانیسم‌های تنظیمی آن در ارتباط با پاسخ ایمنی به‌عنوان یکی از پاسخ‌های مهم در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تلقی شده است.



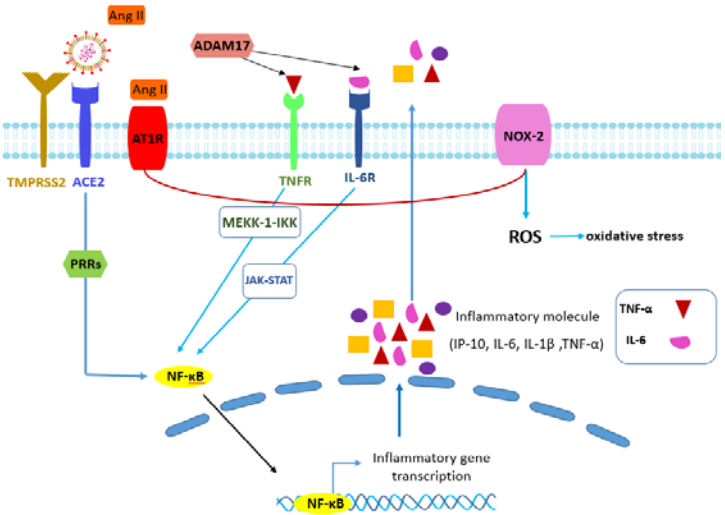

شکل شماره ۱- نمودار مطالعات و مقالات بررسی‌شده در این مقاله مروری



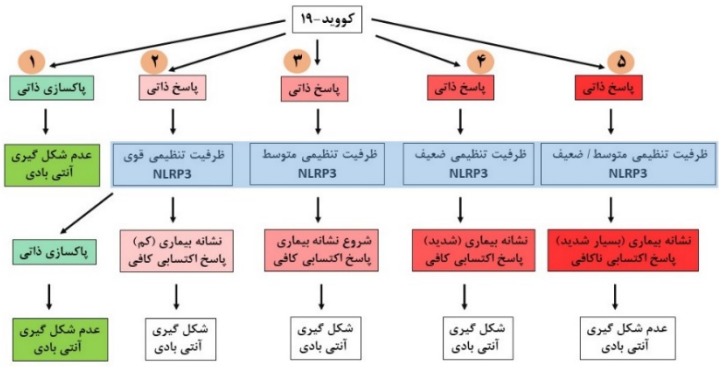

شکل شماره ۲- سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS)




شکل شماره ۳- فعال‌شدن NETosis توسط SARS-COV-2 صورت می‌گیرد. در اثر اتصال ویروس به ACE2،AT1 فعال می‌شود و در ادامه سبب فعال‌شدن NOX-2 می‌شود. NOX-2 با ایجاد ROS در شکل‌گیری NET شرکت می‌کند. مجموعه NET شامل رشته‌های کروماتین به همراه هیستون‌ها است که در به‌دام‌انداختن ویروس دخیل می‌باشد. با افزایش NET در پلاسما، فاکتورهای التهابی افزایش می‌یابند و باعث ایجاد رشته‌های فیبرین می‌گردند که سبب ایجاد ترومبوز می‌شود.




شکل شماره ۴- اتصال ویروس به گیرنده ACE2 و فعال‌شدن NF-κB و NOX-2. ورود ویروس به سلول موجب فعال‌شدن NF-κB **از طریق** PRRs می‌شود. NF-κB **بعد از فعال‌شدن سبب بیان فاکتورهای التهابی می‌شود. همچنین تجمع آنژیوتانسین ۲** سبب فعال‌سازی گیرنده AT1 می‌شود. TNF-α و IL-6 توسط ADAM17 فعال شده، سبب راه‌اندازی مسیرهای سیگنالینگ JAK-STAT و MEKK-1-IKK می‌شوند که این مسیرها باعث فعال‌شدن NF-κB نیز می‌گردند. فعالیت زیاد NF-κB **موجب افزایش فاکتورهای التهابی می‌شود**. همچنین **فعال‌شدن** AT1 باعث فعال‌شدن NOX-2 می‌شود که NOX-2 موجب افزایش ROS و درنتیجه‌ی آن ایجاد استرس اکسیداتیو می‌گردد.




شکل شماره ۵- مروری بر تمام عواقب دوره بالینی عفونت COVID-19 در انسان بسته به وضعیت تناسب‌اندام ایمنی آن‌ها

## بحث

در رابطه با این‌که چرا شدت بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) در بین افراد مبتلا متفاوت است، به سیستم ایمنی افراد مرتبط است. تابه‌حال ۵ استراتژی در ارتباط با سازگاری سیستم ایمنی و NLRP3 مرتبط با بیماران کووید-۱۹ شناخته شده است (شکل شماره ۵) [۳۶]. استراتژی اوّل مربوط به زمانی است که بدن برای اوّلین‌بار تحت معرض ویروس قرار می‌گیرد. در این مرحله، پاسخ ایمنی ذاتی برای مقابله با ویروس فعال می‌شود و پاسخ‌های التهابی نوع اوّل را برمی‌انگیزد. در این پاسخ التهابی، ممکن است سلول‌ها متحمل چهار نوع فرآیند، ازجمله: آپوپتوز، پیروپتوزیس، کاهش در عملکرد ACE2 و یا ریزش ACE2 گردد [۳۷]. عواقب فعال‌شدن چنین فرآیندهایی می‌توانند شامل انتشار سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها باشند که منجر به بیان عامل‌های ضدویروسی، نفوذپذیری سلول‌های ریوی، لنفوپنیا و همچنین مختل‌شدن سیگنال عملکردی RAS می‌شوند [۳۸]. از آن‌جایی که در این استراتژی لیز و فاگوسیتوز سلول‌های ویروسی توسط سلول‌های NK و ماکروفاژها در پاسخ به ایمنی ذاتی رخ می‌دهد، دفع ویروس به‌اندازه کافی و مناسب است و سلول‌های بدن نیاز به فعال کردن پاسخ ایمنی اکتسابی ندارند. از طرف دیگر، به‌دلیل این‌که سطح فعالیت التهابی ناشی از سلول‌های NK و ماکروفاژها پایین است، بیان NLRP3 نیز در سطح غیرفعال قرار می‌گیرد. در استراتژی دوم، به‌دلیل افزایش در سطح فعالیت‌های عوامل التهابی ناشی از مقابله سیستم ایمنی با ویروس، NLRP3 فعال می‌گردد [۳۶]. از استراتژی دوم به بعد، پاسخ ایمنی اکتسابی به‌علت عدم کفایت پاسخ سیستم ایمنی ذاتی علیه ویروس فعال می‌گردد. در این پاسخ، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس به‌ویژه ایمنوگلوبین G (IgG) تولید می‌شوند که این آنتی‌بادی‌ها با پروتئین S ویروس تشکیل کمپلکس ویروس - آنتی‌بادی می‌دهند [۳۷]. در ۸۰ درصد بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نشان داده شده است که همزمان با درگیری شدید سیستم تنفسی، سطح IgG نیز افزایش می‌یابد. در این وضعیت، کمپلکس ویروس - آنتی‌بادی IgG به افزایش تجمع فاکتورهای پیش‌التهابی ازجمله: مونوسیت‌ها و ماکروفاژها و همچنین افزایش MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) و IL-8 در ریه منجر می‌گردد [۳۹]. درواقع کمپلکس آنتی‌بادی - ویروس به رسپتورهایی به نام رسپتور FC روی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها متصل می‌شود و به تولید بیش‌ازحدّ فاکتورهای پیش‌التهابی منجر می‌شود که سلول‌ها را به سمت آسیب شدیدتر سوق می‌دهد. نکته قابل‌توجهی که در سال ۲۰۰۶ در ارتباط با بیماران مبتلا به ویروس سارس اشاره شد، بیمارانی که کمپلکس سریع آنتی‌بادی - ویروس را تشکیل می‌دهند، این افراد شانس مرگ‌ومیر بالایی از بیماری را دارند [۴۰]. از عواملی که در رابطه مرگ‌ومیر حدس زده شده است، تغییر پلاریزاسیون عملکرد ماکروفاژهای ریوی قبل از حذف کامل ویروس است. همچنین با شیوع همه‌گیری ویروس کووید-۱۹، انجمن تحقیقات بالینی آمریکا مدل‌های حیوانی (میمون) از ویروس کووید را مدل‌سازی کردند. به‌طور جالب، میمون‌های مدل‌سازی‌شده، افزایش و انتشار بیش‌ازحدّ آنتی‌بادی IgG علیه ویروس را به‌منظور حفاظت از ریه ترشح کردند و میمون‌های مدل‌سازی‌شده‌ای که IgG با اسپایک ویروس تشکیل کمپلکس آنتی - اسپایک IgG می‌دهد، درواقع باعث تسهیل در افزایش ترشح برگ فاکتورهای التهابی و آسیب شدیدتری به بافت ریه شد [۴۱]. همچنین در ادامه آزمایش، گروه تحقیقاتی آن‌ها با مهار کردن رسپتورهای Fc از طریق مهارکننده Fc نشان دادند که طوفان سایتوکاینی در این مدل میمون‌ها کاهش می‌یابد. به‌هرحال، استراتژی دوم حدّ واسط بین ایمنی ذاتی فعال‌شده و اکتسابی فعال‌شده را نشان می‌دهد؛ از یک‌سو به‌دلیل پاسخ کافی ایمنی اکتسابی تنظیم شدید بر روی ظرفیت ذخیره NRLP3 در سلول صورت می‌گیرد و از فعالیت زیاد آن جلوگیری

می‌شود. از طرف دیگر ایمنی ذاتی بدون نیاز به تولید آنتی‌بادی، سطح التهاب ناشی از ورود ویروس را کاهش می‌دهد و به مهار بیان NLRP3 منجر می‌شود و همچنین در چنین وضعیتی، بیماران تظاهرات بالینی ضعیفی از ورود ویروس بدن نشان می‌دهند. در استراتژی سوم (شکل شماره ۵)، به‌دلیل انتشار سایتوکاین‌ها در طول فعالیت NLRP3، علائم بالینی همچون تب و سردرد در بیماران ظهور پیدا می‌کنند [۴۲]. این در حالی است که سطح تنظیمی ذخیره NLRP3 در چنین وضعیتی در سطح متوسط قرار دارد و به دلیل پاسخ کافی ایمنی اکتسابی بیان NLRP3 در سطح متوسط تنظیم می‌گردد. در استراتژی چهارم، تظاهرات بیماری ناشی از حملات شدید ویروس شدت می‌گیرد و بیماران علائم بالینی شدیدی همچون نکروزیس، انتشار شدید فاکتورهای التهابی و الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب را بروز می‌دهند. بیماران در این وضعیت، مکانیسم کنترلی ضعیفی برای مقابله با افزایش NLRP3 دارند؛ درحالی‌که بیماران یک دوره شدید از بیماری را تحمل می‌کنند، بیمار سرانجام قادر به پاسخ تطبیقی با تولید آنتی‌بادی است و بهبود می‌یابد. در استراتژی نوع پنجم، بیماران پاسخ پاسخ تطبیقی ضعیفی از خود نشان می‌دهند و متعاقباً مکانیسم‌های تنظیمی در افزایش NLRP3 به‌دلیل ناتوانی هر دو سیستم ایمنی اکتسابی و ذاتی کاهش پیدا می‌کنند و چرخه مرگبار تولید فاکتورهای التهابی و همچنین فعال‌شدن بیشتر الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب به مرگ بیمار منجر می‌شود؛ بنابراین مکانیسم‌های تنظیمی سیگنال مرگ NLRP3 نقش بسزایی در همه‌ی استراتژی‌ها دارد (شکل شماره ۵) [۳۶]. موضوع قابل‌توجه دیگری که می‌توان به آن اشاره کرد، علت مرگ‌ومیر بیشتر بیماران آلوده‌شده به کووید-۱۹ است که شامل افراد مسن (بالای ۶۵ سال) و مبتلا به بیماری‌هایی، ازجمله: بیماری قلبی و عروقی، فشارخون بالا، آریتمی قلبی و بیماری انسدادی مزمن ریوی، دیابت، بیماری مزمن کلیه، چاقی، تومور بدخیم سرطانی می‌باشد که با خطر بیشتری در ارتباط هستند [۲]. به‌طور جالب، بیماران مسن دارای التهاب ویژه‌ای همچون «التهاب مرتبط با پیری» هستند، التهاب در این افراد به دلیل این‌که با درجه پایینی وجود دارد، به آغاز و فعال‌شدن التهاب ناشی از NLRP3 منجر می‌شود و همچنین مهار NLRP3 در سطح ضعیف‌تری قرار دارد [۴۴،۴۳] و از سوی دیگر در بیماران چاق و دیابتی، درواقع بیمارانی که مشکل سندرم متابولیسمی دارند، التهاب به دلیل این‌که در سطح متوسط رو به بالا است، درنتیجه فعالیت پایه NLRP3 نیز بالاتر است و عواقب جدّی‌تر می‌باشد و یا حتی نرخ مرگ‌ومیر در چنین افرادی بیشتر گزارش شده است [۴۶،۴۵]. در مطالعه صورت‌گرفته توسط صمدی‌زاده و همکاران نیز تفاوت میزبان به‌عنوان عاملی برای تعیین نوع پاسخ بالینی به هر عفونت ویروسی معرفی شده، به تفاوت ژنتیکی افراد که موجب تغییر فردی در پاسخ ایمنی به عوامل بیماری‌زا مانند ویروس‌های تنفسی می‌شود، اشاره شده؛ همچنین عوامل محیطی در مناطقی با الگوی آب و هوایی مختلف، فرهنگ‌ها و سنت‌ها دارای اثرگذاری متفاوتی هستند [۴۷].

اهداف درمانی

ازجمله روش‌های درمانی رایج برای بیماری کووید-۱۹ می‌توان به جلوگیری از تکثیر ویروس، کنترل آبشار التهابی (محاصره سایتوکاین‌ها)، کاهش تشکیل ترموبوز (درمان ضدانعقادی)، مهار استرس اکسیداتیو و NLRP3 اشاره کرد [۴۸]. آنتی‌اکسیدان‌ها موجب غیرفعال‌سازی یا خنثی کردن اثرات مضر استرس اکسیداتیو می‌شوند. ازجمله آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توان به سلنیوم اشاره کرد که براساس مطالعات موجود باعث کاهش میزان مرگ‌ومیر بیش از ۱۰٪ شده، ولی بر مدت‌زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه تأثیری ندارد [۴۹]. ملاتونین جزء آنتی‌اکسیدان‌های فعال‌کننده NrF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) است که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان نقش برجسته‌ای دارد و می‌تواند سبب فعال‌سازی آنتی‌اکسیدان‌های دیگر شود و همچنین دارای نقش ضدالتهابی، ضدآپوپتوزی، ضدفروپتوز و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی است [۱۲]. ملاتونین تنها مولکول ضدالتهابی است که توانایی مسدود کردن دو مسیر اصلی ایمنی ذاتی ازجمله NF-κB و NLRP3 را دارد [۵۰]. همچنین ملاتونین در محافظت از سلول در برابر کاهش اکسیژن، تخریب هموگلوبین و جلوگیری از آزادشدن آهن آزاد نقش دارد [۱۲]. مطالعات درباره مدل‌های حیوانی قبل از ایجاد فنوتیپ شدید بیماری نتایج مثبتی را در رابطه با کاهش التهاب نشان داده‌اند [۵۱]. ویتامین D از دیگر آنتی‌اکسیدان‌های فعال‌کننده NrF2 است که در سرکوب بیان NADPH اکسیداز و کاهش استرس اکسیداتیو و کنترل التهاب نقش دارد [۱۲]. در مطالعه‌ای غلظت IL-6 در بین افراد مرده و زنده تفاوت معناداری داشت. مسدود کردن عوامل التهابی به‌خصوص IL-6 می‌تواند به‌عنوان دیگر اهداف درمانی در رابطه با وضعیت شدید بیماری در نظر گرفته شود. مهار IL-6 با کاهش بیان فیبرینوژن و درنتیجه تولید فیبرین کمتر، انعقاد خون و پاسخ التهابی را کاهش می‌دهد [۵۳،۵۲،۲۵]. زمانی که آنتی‌بادی‌ها در خنثی کردن ویروس ناموفق عمل می‌کنند، سبب ورود کمپلکس آنتی‌بادی و ویروس از طریق ( ADE: Antibody-dependent Enhancement) به ماکروفاژ شده، درنهایت به آزادشدن سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی منجر می‌شوند. درمان‌های بالقوه‌ای که در رابطه با گیرنده Fc ماکروفاژ می‌توان در نظر گرفت، بلوکه کردن گیرنده Fc با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه

Fc، مولکول‌های کوچک و ایمنوگلوبولین وریدی (IVIG) صورت می‌گیرد [۳۷]. در مراحل اوّلیه بیماری می‌توان راهکارهای درمانی به‌منظور تقویت سیستم ایمنی و ممانعت از ورود بیشتر ویروس به سلول را در نظر گرفت. مهار کردن سایتوکاین‌های التهابی در فاز دوم التهاب هم برای کنترل وضعیت شدید بیماری باید مدنظر قرار گرفته شود. اوّلین مطالعه کلینیکی در رابطه با مهارکننده اینفلامازوم NLRP3 (Tranilast) برای بیماری کووید-۱۹ در حال اجرا می‌باشد. همچنین مطالعات دیگری در فاز پیش‌کلینیکی برای بررسی اثر داروها بر آسیب ریه و رده‌های سلولی برای مثال داروهای رسوراترول، لیدوکائین و تتراسایکلین در حال انجام می‌باشد [۵۶-۳۳].

## نتیجه‌گیری

تفاوت در شدت بیماری کووید-۱۹ در بین افراد مختلف به واکنش متفاوت سیستم ایمنی آن‌ها در مراحل اوّلیه بیماری بستگی دارد. بعد از فعال‌سازی سیستم ایمنی ذاتی، درصورتی‌که ویروس حذف نشده باشد، به علت تولید فاکتورهای التهابی به نظر می‌رسد که بیان NLRP3 افزایش می‌یابد و NLRP3 با تشکیل اینفلاموزوم موجب فعال‌سازی سیستم ایمنی اکتسابی می‌شود. چنان‌چه بدن بعد از پاسخ ایمنی اکتسابی، مجدداً موفق به مقابله و حذف ویروس نشد، به علت تولید بیشتر NLRP3، با افزایش بیشتر سایتوکاین‌های التهابی و ایجاد طوفان سایتوکانی و همچنین فعالیت بیش از حدّ مکانیسم‌های مولکولی تخریب‌کننده (نتوزیس، سندرم آزادکننده‌ی سایتوکاین و ...) می‌تواند به آسیب بافتی شدید منجر گردد که با وخامت بیماری و مرگ‌ومیر بالا مرتبط است. در این راستا اهداف درمانی مختلف به منظور مهار نمودن سایتوکاین‌ها و NLRP3 در حال انجام می‌باشد.

## تشکر و قدردانی

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

## *References:*

[1] Fahmi I. World Health Organization coronavirus disease 2019 (Covid-19) situation report. DroneEmprit. 2019.

[2] Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan M-P, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. ***Thromb Haemost*** 2020; 120(12): 1597-628.

[3] Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. ***JHEP Rep*** 2020; 2(5).

[4] Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: from molecular mechanisms to pharmaceutical management. ***Biochem pharmacol***. 2020; 178: 114114

[5] Trottein F, Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. ***Cell Rep*** 2020; 32(3): 107915.

[6] 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. e8.

[7] 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.

[8] Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. ***Emerg Microbes Infect*** 2020; 9(1): 757-60.

[9] Agrawal H, Das N, Nathani S, Saha S, Saini S, Kakar SS, Roy P. An assessment on impact of COVID-19 infection in a gender specific manner. ***Stem Cell Rev Rep***. 2020; 17(1): 94-112.

[10] 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. Journal of research in medical sciences: ***J Res Med Sci*** 2014; 19(11): 1090.

[11] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. ***Nat Rev Immunol*** 2020; 20(6): 355-62.

[12] Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: the potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. ***Antioxidants (Basel)*** 2020; 9(10): 936.

[13] Schönrich G, Raftery MJ. Neutrophil extracellular traps go viral. ***Front Immunol*** 2016; 7: 366.

[14] Masso-Silva JA, Moshensky A, Lam MT, Odish M, Patel A, Xu L, et al . Increased peripheral blood neutrophil activation phenotypes and NETosis in critically ill COVID-19 patients. ***Clin Infect Dis*** 2021; ciab437.

[15] Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis

in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. ***Blood*** 2020; 136(10): 1169-79.
[16] Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. ***Int J Legal Med*** 2020; 134(4): 1275-84.
[17] Rabelo LA, Alenina N, Bader M. ACE2–angiotensin-(1–7)–Mas axis and oxidative stress in cardiovascular disease. ***Hypertens Res*** 2011; 34(2): 154-60.
[18] Rana MM. Cytokine storm in COVID-19: Potential therapeutics for immunomodulation. ***JRCM*** 2020; 8(1): 38.
[19] Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. ***Clin Pract*** 2020; 10(2): 24-30.
[20] Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. ***Nat Rev Immunol*** 2020; 20(9): 515-516.
[21] Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, Zhang J. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. ***Med (Baltimore)*** 2020; 99(47).
[22] Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A, Cortés-Puch I, Sime PJ, et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? ***Cancer Metastasis Rev***. 2020; 39(2):337-40.
[23] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou Cq, He JX, et al. Clinical characteristics of (2019) novel coronavirus infection in China. ***N Engl J Med*** 2020.
[24] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. ***Lancet Respir Med*** 2020; 8(5): 475-81.
[25] 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.
[26] Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. Available at SSRN 2020; 3527420.
[27] Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. ***J Autoimmun*** 2020; 109: 102434.
[28] Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. ***Cell*** 2021; 184(7): 1671-92.
[29] Zhou Y, He C, Wang L, Ge B. Post-translational regulation of antiviral innate signaling. ***Eur J Immunol*** 2017; 47(9): 1414-26.
[30] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, et al. Synergism of TNF-α and IFN-γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. ***Cell*** 2021; 184(1): 149.
[31] Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. ***Front Microbiol*** 2019; 10: 50.
[32] Xu H, Chitre SA, Akinyemi IA, Loeb JC, Lednicky JA, McIntosh MT, et al. SARS-CoV-2 viroporin triggers the NLRP3 inflammatory pathway. ***Virology*** 2020.
[33] Chan CM, Tsoi H, Chan WM, Zhai S, Wong CO, Yao X, et al. The ion channel activity of the SARS-coronavirus 3a protein is linked to its pro-apoptotic function. ***Int J Biochem Cell Biol*** 2009; 41(11): 2232-9.
[34] Cagliani R, Forni D, Clerici M, Sironi M. Coding potential and sequence conservation of SARS-CoV-2 and related animal viruses. ***Infect Genet Evol*** 2020; 83: 104353.
[35] Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, Tan CW, Lim BL, Luko K, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. ***Nat Microbiol***. 2019; 4(5): 789-99.
[36] Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 inflammasome dysregulated. ***Front Immunol*** 2020; 11: 1580.
[37] Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. ***Virol Sin*** 2020; 35(3): 266-71.
[38] Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al (). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. ***Nature*** 2005; 436(7047): 112-6.
[39] Chakraborty S, Gonzalez J, Edwards K, Mallajosyula V, Buzzanco AS, Sherwood R, et al. Proinflammatory IgG Fc structures in patients with severe COVID-19. ***Nat Immunol*** 2021; 22(1): 67-73.
[40] Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. ***J Med Virol*** 2006; 78(1): 1-8.
[41] Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al . Anti–spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. ***JCI Insight*** 2019; 4(4).
[42] Shattuck EC, Muehlenbein MP. Human sickness behavior: Ultimate and proximate explanations. ***Am J Phys Anthropol***. 2015; 157(1): 1-18.
[43] Lara PC, Macías-Verde D, Burgos-Burgos J (). Age-induced NLRP3 Inflammasome over-activation increases lethality of SARS-CoV-2 pneumonia in elderly patients. ***Aging Dis***. 2020; 11(4): 756.
[44] Latz E, Duewell P. NLRP3 inflammasome activation in inflammaging. ***Semin Immunol*** 2018; 40: 61-73.

[45] Bertocchi I, Foglietta F, Collotta D, Eva C, Brancaleone V, Thiemermann C, Collino M. The hidden role of NLRP3 inflammasome in obesity-related COVID-19 exacerbations: lessons for drug repurposing. ***Br J Pharmacol*** 2020; 177(21): 4921-30.
[46] López-Reyes A, Martinez-Armenta C, Espinosa-Valázquez R, Vázquez-Cárdenas P, Cruz-Ramos M, Gomez-Quiroz LE, Martínez-Nava GA. NLRP3 Inflammasome: the stormy link between obesity and COVID-19. ***Front Immunol*** 2020; 11: 2875.
[47] Samadizadeh S, Masoudi M, Rastegar M, Salimi V, Shahbaz MB, Tahamtan A. COVID-19: Why does disease severity vary among individuals? ***Respir Med*** 2021: 106356.
[48] Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S. Sepsis and Coronavirus Disease 2019: Common Features and Anti-Inflammatory Therapeutic Approaches. ***Crit Care Med*** 2020.
[49] Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. ***Crit Care*** 2012; 16(2): 1-13.
[50] Acuña-Castroviejo D, Escames G, Figueira JC, de la Oliva P, Borobia AM, Acuña-Fernández C. Clinical trial to test the efficacy of melatonin in COVID-19***. J Pineal Res*** 2020; 69(3): e12683.
[51] Carrasco C, Marchena AM, Holguín-Arévalo MS, Martín-Partido G, Rodríguez AB, Paredes SD, Pariente JA. Anti-inflammatory effects of melatonin in a rat model of caerulein-induced acute pancreatitis. ***Cell Biochem Funct*** 2013; 31(7): 585-90.
[52] Cronje HT, Nienaber-Rousseau C, Zandberg L, De Lange Z, Green FR, Pieters M. Fibrinogen and clot-related phenotypes determined by fibrinogen polymorphisms: Independent and IL-6-interactive associations. ***PLoS One*** 2017; 12(11): e0187712.
[53] Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Kluft C. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. ***Semin Thromb Hemost*** 2000; 26(6): 605-18.
[54] Huang Y, Hua J, Yun C, W, Yang Y, Tao J, Deng X, et al. Tranilast directly targets NLRP 3 to treat inflammasome-driven diseases. ***EMBO Mol Med*** 2018; 10(4): e8689.
[55] Yang X, Yang LX, Wu J, Guo ML, Zhang Y, Ma SG. Treatment of lidocaine on subacute thyroiditis via restraining inflammatory factor expression and inhibiting pyroptosis pathway. ***J Cell Biochem*** 2019; 120(7): 10964-71.
[56] Bode C, Peukert K, Schewe JC, Putensen C, Latz E, Steinhagen F. Tetracycline alleviates acute lung injury by inhibition of NLRP3 inflammasome. ***Eur Respir J*** 2019; 54: PA2175.