

نقش التهاب در پیشرفت عوارض ناشی از کووید-۱۹: یک مطالعه مروری

علیرضا منادی سفیدان^{۱*}، زیبا مجیدی^۲

چکیده

زمینه و هدف: درک این‌که چگونه التهاب ناشی از کووید-۱۹ بر بیماران تأثیر می‌گذارد و منجر به عوارض و بیماری‌های بیشتر می‌شود، بسیار مهم است. با توجه به اهمیت کنترل عوارض مرتبط با کووید-۱۹، مطالعه‌ی فعلی برای ارزیابی التهاب ناشی از کووید-۱۹ و عوارض مربوط به آن طراحی شده است.

روش بررسی: مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مروری است. مطالعات از پایگاه داده‌های علمی PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar بازیابی شده‌اند. در نهایت، منابع مرتبط با توجه به هدف مطالعه توسط محققان انتخاب و خلاصه‌ای از نتایج آن‌ها در این مطالعه ارائه شد.

یافته‌ها: مطالعه‌ی مروری حاضر نشان داد که ویروس‌های SARS-CoV-2 پس از ورود به سلول توسط پروتئین اسپایک (S) و گیرنده‌ی مهم کروناویروس‌ها یعنی آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE-2)، ژنوم خود را به داخل سلول میزبان وارد می‌کند و موجب آغاز توفان سایتوکاینی و در نتیجه افزایش سایتوکاین‌های اولیه درگیر در التهاب می‌شوند. سایتوکاین‌های IL-6، IL-8، TNF- α و IL-1 از فاکتورهای کلیدی هستند؛ که این عوامل به نوبه‌ی خود ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک (DC) و سایر سلول‌های ایمنی را فعال می‌کنند. مطالعات نشان داد التهاب ناشی از SARS-CoV-2 در کبد با القای IL-6، مسیر JAKs/STAT3 را فعال می‌کند که گیرنده‌ی آن فقط در کبد و سلول‌های ایمنی وجود دارد و باعث ایجاد سندرم آزادسازی سایتوکاین‌ها می‌شود. سایتوکاین‌ها نیز باعث آزاد شدن گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، آنیون سوپراکسید و نیتریک اکساید می‌شوند به طوری که همه آن‌ها می‌توانند به سلول‌های میوکارد آسیب برسانند و موجب مقاومت به انسولین و ایجاد دیابت شوند. علاوه بر این افزایش سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL4، IL10 و IL6 و سلول‌های ایمنی منجر به اختلالات قلبی مانند آریتمی می‌شوند. ورود ویروس به سیستم گوارش، باکتری‌های ترشح‌کننده بوتیرات (دارای اثرات ضدالتهابی) را کاهش می‌دهد و منجر به القای التهاب شدید می‌شود. همچنین ویروس کرونا با افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی و افزایش فعالیت ایندول‌آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز (IDO) اختلال و سواس فکری عملی، افسردگی و سایر اختلالات عصبی را موجب می‌شود.

نتیجه‌گیری: مطالعات نشان داده‌اند که التهاب ناشی از کووید-۱۹ نقش مهمی در پیشرفت عوارض مرتبط مانند اختلال در سیستم گوارش، کبدی، قلبی، عصبی-روانی، پانکراس و سایر اندام‌ها دارد. بنابراین، هدف قراردادن سایتوکاین‌ها احتمالاً می‌تواند بقا را بهبود بخشد و مرگ و میر را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، التهاب، آنبشار سایتوکاینی، عوارض گوارشی، عوارض کبدی، استرس اکسیداتیو

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۵/۸

پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۷/۱۸

* نویسنده مسئول:

علیرضا منادی سفیدان:

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :

armonadi@sina.tums.ac.ir

۱ دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ دکتری بیوشیمی بالینی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مقدمه

ویروس کرونا (Coronaviruses) گروهی از ویروس‌های متعلق به خانواده ویروسی کروناویریده (Coronaviridae) هستند و عمدتاً باعث ایجاد بیماری‌های تنفسی در انسان می‌شوند. سه گروه از این خانواده از ویروس‌ها می‌توانند علایمی از یک سرماخوردگی معمولی تا بیماری شدید ایجاد کنند: (۱) ویروس SARS-CoV شناسایی شده در سال ۲۰۰۳ عامل سندرم تنفسی حاد یا سارس (Severe Acute Respiratory Syndrome)؛ (۲) ویروس MERS-CoV شناسایی شده در سال ۲۰۱۲ عامل نشانگان تنفسی خاورمیانه یا مرس (Middle East Respiratory Syndrome)؛ (۳) ویروس SARS-CoV-2 یا ویروس سارس ۲ شناسایی شده در سال ۲۰۱۹ عامل بیماری کووید-۱۹ (۱). در دهه‌های گذشته همه‌گیری ویروس‌های SARS-CoV و MERS-CoV توجه جهان را به خود جلب کرده بوده‌اند (۲). در سال ۲۰۱۹ ویروس جدیدی از این خانواده به نام SARS-CoV-2، برای اولین بار در ووهان چین گزارش شد و به سرعت در سطح جهانی گسترش یافت و منجر به شیوع گسترده‌ی بیماری جدید کرونا ویروس جهانی (COVID-19) در کشورهای مختلف شد و در ۱۱ مارس ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی (WHO)، بیماری کووید-۱۹ را به‌عنوان یک بیماری همه‌گیر جهانی و سومین شیوع از اعضای این خانواده معرفی کرد (۳). اولین مورد گزارش شده از این آلودگی ویروسی در ایران مربوط به شهر قم بود که بیماران به دلیل نزدیکی مسافت، به بیمارستان مسیح دانشوری در شهر تهران منتقل می‌شدند (۴).

این ویروس کشنده و بسیار مسری است و باعث ایجاد عفونت و التهاب شدید در بدن می‌شود که با نارسایی اندام‌های متعدد به اوج خود می‌رسد (۲). با توجه به شیوع گسترده‌ی ویروس در سراسر جهان و ابتلای افراد به بیماری، عوارض و برخی اختلالات ناشی از کووید-۱۹ به‌طور گسترده‌ای افزایش یافته است (۵). شایع‌ترین علایم کووید-۱۹ علایم تنفسی است از جمله: سرفه خشک، درد قفسه سینه، احتقان بینی، تنگی نفس و گلودرد (۶ و ۷)؛ با این حال شواهدی از درگیری سایر سیستم‌های بدن ناشی از کووید-۱۹ و اختلالات مرتبط با آن‌ها از جمله اختلالات انعقادی خون، مشکلات اسکلتی عضلانی، عوارض کلیوی و قلبی، تظاهرات پوستی و عصبی وجود دارد (۸ و ۹). همچنین عوارض روانی، تظاهرات کبدی و گوارشی، علایم دهانی و دیابت از دیگر علایم مرتبط با کووید-۱۹ می‌باشند (۱۱-۹). در مطالعه‌ی صورت گرفته در تهران، سردرد و تب

به ترتیب جزو شایع‌ترین علایم افراد مبتلا به کووید-۱۹ گزارش شده بود (۱۲). ژنوم ویروس SARS-CoV-2 شامل یک RNA تک‌ رشته‌ای مثبت است که ۱۰ ژن را کد می‌کند. ژنوم کروناویروس چهار پروتئین ساختاری اصلی را کد می‌کند: پروتئین اسپایک (S: Spike protein)، پروتئین نوکلئوکپسید (N: Nucleocapsid protein)، پروتئین غشایی (M: Membrane protein) و پروتئین پوششی (E: Envelope protein) که همگی برای تولید یک ذره ویروسی از نظر ساختاری کامل مورد نیاز هستند. پروتئین S در انتقال ویروس به داخل سلول دخیل است (۱۳). موضوع بسیار مهم این است که آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE-2: Angiotensin-converting enzyme 2) گیرنده‌ی کروناویروس هاست و این ویروس‌ها برای ورود به انواع مختلفی از سلول‌های بدن از این گیرنده استفاده می‌کنند (۱۴). این گیرنده در فرایندهای التهاب، پروفیبروز و انقباض عروق ایفای نقش می‌کند. گیرنده‌ی ACE-2 که در سطح سلولی برخی از اندام‌ها (مانند سیستم قلبی-عروقی، کلیه، ریه، دستگاه گوارش، پوست و مغز) بیان می‌شود، به پروتئین S متصل می‌شود و سرین پروتئاز غشایی ۲ (TMPRSS2: transmembrane serine protease 2) به‌عنوان یک سرین پروتئاز به برش پروتئین S کمک می‌کند تا ویروس وارد سلول شود (۱۵). پروتئین پوششی E و M ویروس نیز در مونتاژ ویروس و پروتئین نوکلئوکپسید N در فرایندهایی نظیر همانندسازی ژنوم ویروس و پاسخ‌دهی به عفونت‌زایی نقش دارند (۱۶).

با ورود ویروس به سلول‌های میزبان، سیستم ایمنی ذاتی برای مبارزه با عفونت به کار گرفته می‌شود. در همین حال، ویروس SARS-CoV-2 در سلول‌های ریوی و اندوتلیال شریان‌های ریوی تکثیر می‌شود و با تخریب سلول‌ها، به گردش خون رها می‌شود. ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک (DC: Dendritic cells) ویروس را فاگوسیت می‌کنند و به سایر بافت‌ها و اندام‌ها مهاجرت می‌کنند و آنتی‌ژن‌های ویروس را به T helper 1 (Th1) و CD4⁺ ارائه می‌کنند (۱۷). سلول‌های Th1 به نوبه‌ی خود اینترلوکین ۱۲ ترشح می‌کنند که منجر به تحریک بیشتر Th1 می‌شود. تحریک بیشتر Th1 به تدریج موجب فعال شدن لنفوسیت‌های B (برای ترشح آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده) و سلول‌های T کشنده (CD8⁺) (برای از بین بردن سلول‌های آلوده به ویروس) می‌شود. در نتیجه‌ی آلودگی توسط ویروس SARS-CoV-2، ترشح کموکاین‌ها و سایتوکاین‌هایی مانند IL-6، IL-26، IL-18 و TNF- α موجب

داخل سلول آزاد می‌شود (۱۹ و ۱۶). ACE-2 به‌عنوان یک گیرنده‌ی مهم برای کروناویروس‌ها (SARS-CoV و SARS-CoV-2) شناخته شده است؛ با این حال SARS-CoV-2 تمایل بیشتری به ACE2 انسانی نسبت به سویه ویروس SARS-CoV دارد (۲۰). این گیرنده در سطح برخی از سلول‌های موجود در اندام‌های مختلف (مانند ریه، کلیه، سیستم قلبی-عروقی، دستگاه گوارش، مغز و پوست) وجود دارد (۱۵). با این حال، MERS-CoV گیرنده‌ی دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4) را برای ورود به سلول، هدف قرار می‌دهد (۲۱).

علاوه بر TMPRSS2، پردازش پروتئین S توسط سایر پروتئازهای لیزوزومی از جمله، کاتپسین L و کاتپسین B تسهیل می‌شود (۲۲). همچنین، پروتئازهای دیگری در این فرایند نیز دخیل هستند که عبارتند از: فورین، تریپسین، نوروپیلین ۱ (NRP1) و کاتپسین L/B (CTSB/L) (۲۳ و ۲۴). در واقع TMPRSS2، از طریق دو مکانیسم منجر به آلودگی میزبان به SARS-CoV می‌شود و عفونت در حضور این پروتئاز می‌تواند غلظت‌های بالاتری از سایتوکاین‌های پیش‌تهابی و اثرات سیتوپاتیک را القا کند (۲۵). TMPRSS2 از یک طریق می‌تواند با برش زدن گلیکوپروتئین S موجود در SARS-CoV و SARS-CoV2 ویروس را برای ورود مستقل از L-کاتپسین به سلول میزبان تحریک کند (۲۶). از سوی دیگر، TMPRSS2 می‌تواند ACE-2 را نیز برش بزند و جذب ویروسی را تسهیل کند (۲۷). علاوه بر این، TMPRSS2 برای پردازش ACE-2 با دیس‌اینترگرین (Disintegrin) و متالوپروتئاز ۱۷ (ADAM 17: ADAM Metallopeptidase Domain) همکاری می‌کند (۲۸) و از این طریق ترشح TNF- α و IL-6R (Interleukin 6 receptor) تشدید می‌شود و به‌عنوان یک مکانیسم زمینه‌ای احتمالی برای پاسخ‌های ایمنی التهابی حاد و فعال شدن آبشار انعقادی در نظر گرفته می‌شود (۲۹). با اندوسیتوز شدن گیرنده‌های ACE-2 به همراه SARS-CoV-2 و کاهش گیرنده‌ی ACE-2 در سطح سلول‌ها، مسیر ACE2/Ang1-7/Mas به AngII/AT1R تغییر می‌کند و در نتیجه یک حالت پیش‌تهابی ایجاد می‌شود (۳۰). اتصال AngII/AT1R، گیرنده‌های آلدوسترون و مینرالوکورتیکوئید را در سطح سلول‌های DC افزایش می‌دهد و در نتیجه منجر به تولید سایتوکاین‌های پیش‌تهابی (مانند IL-6) و فراخوان بیشتر ماکروفاژها و مونوسیت‌ها به اندام‌ها می‌شود (۳۱).

به‌طور کلی، SARS-CoV از طریق اندوسیتوز، به‌ویژه اندوسیتوز وابسته

آغاز آبشار سایتوکاینی و فعال کردن مسیر فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-kB) می‌گردد و باعث ایجاد حالت بیش‌التهابی سیستمیک می‌شود که ممکن است اندام‌های مختلفی را درگیر کند (۱۸).

التهاب سیستمیک ایجادشده در کووید-۱۹، می‌تواند بر روی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی بسیاری تاثیر بگذارد و از این طریق اندام‌های حیاتی مانند سیستم گوارش، کبدی، قلبی، عصبی-روانی، پانکراس، و ... را درگیر کند. بنابراین، درک چگونگی تاثیر التهاب ناشی از کووید-۱۹ بر بیماران، که می‌تواند منجر به عوارض و بیماری‌های بیشتر و پیشرفته‌تر شود، حایز اهمیت است. مطالعه مروری حاضر با توجه به اهمیت کنترل عوارض مرتبط با کووید-۱۹، به بررسی تاثیر التهاب ناشی از کووید-۱۹ بر روی ارگان‌های مختلف بدن می‌پردازد

روش بررسی

مقاله‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مروری است که با بررسی مقالات چاپ شده در بازه سال‌های ۲۰۲۲-۲۰۱۲ انجام شد. مطالعات از پایگاه داده‌های علمی PubMed، Google Scholar، Web of Science و Scopus با استفاده از کلید واژه‌های Cytokine storm، Inflammation، COVID-19، Coronavirus و COVID-19-related diseases بازیابی شدند. منابع مرتبط توسط محققان انتخاب و خلاصه‌ای از آن‌ها در این مطالعه‌ی مروری ارائه شد.

بحث

• مکانیسم ورود ویروس به سلول

معرفی مکانیسم ورود ویروس SARS-CoV-2 برای درک بهتر پاتوژنز آن حایز اهمیت است. پروتئین S برای ورود ویروس و شناسایی سلول میزبان موردنیاز است. پروتئین S برجستگی‌های بزرگی به نام Peplomers به شکل تاج در سطح ویروس ایجاد می‌کند و از سه بخش تشکیل شده است: (۱) اکتودومین بزرگ، (۲) دومین غشاگذر و (۳) دم درون سلولی. زیر واحدهای S1 و S2 متصل‌شونده به رسپتور در ناحیه اکتودومین قرار می‌گیرند. در طول عفونت، پروتئین S توسط پروتئازهای میزبان (TMPRSS2) به زیرواحدهای S1 و S2 تقسیم می‌شود. S1 به گیرنده‌ی میزبان (ACE-2) متصل می‌شود و S2 غشای میزبان و ویروس را با هم ادغام می‌کند و از این طریق ژنوم ویروس به

به کلاترین وارد سلول‌های میزبان می‌شود. از آنجایی که SARS-CoV-2 از همان گیرنده‌ی SARS-CoV برای ورود به سلول استفاده می‌کند، گزارش شده است که از همان مکانیسم ورود ویروس SARS-CoV نیز استفاده می‌کند. علاوه بر این، ماکروفاژها همچنین می‌توانند به‌عنوان یک مخزن ویروسی عمل کنند و از ورود SARS-CoV-2 و تکثیر آن پشتیبانی کنند. اگرچه سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌های ایمنی به SARS-CoV-2 آلوده نمی‌شوند، اما ممکن است به‌عنوان ناقل ویروس‌ها عمل کنند، که در نتیجه در پاتوژنز ویروس نقش خواهند داشت (۳۲).

• سندرم توفان سایتوکاین

اصطلاحات «توفان سایتوکاین» و «سندرم آزادسازی سایتوکاین (CRS: Cytokine release syndrome)» به تولید بیش از حد سایتوکاین‌های التهابی توسط طیف وسیعی از بافت‌ها و سلول‌ها (عمدتاً سلول‌های ایمنی بیش‌فعال) اشاره دارد که به‌صورت غیرقابل کنترل پیشرفت می‌کند. در توفان سایتوکاینی شاهد افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و همچنین ضدالتهابی هستیم (۳۳). CRS به‌دلیل اختلال در تنظیم ایمنی به‌علت‌های مختلف رخ می‌دهد و زمینه‌ساز بسیاری از فرایندهای پاتولوژیک می‌باشد؛ از جمله سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS: Acute respiratory distress syndrome)، سپسیس، سندرم فعال‌سازی ماکروفاژ (MAS: Macrophage activation syndrome) و اختلال عملکرد چندارگانی تهدیدکننده‌ی زندگی (۳۴).

سطوح بالای سایتوکاین در گردش خون ناشی از توفان سایتوکاین، منجر به ایجاد یک حلقه بازخورد مثبت بر روی سایر سلول‌های ایمنی می‌شود. در واقع سلول‌های ایمنی را پیوسته به محل‌های التهاب جذب می‌کند و این سلول‌ها به نوبه خود سایتوکاین‌های التهابی را ترشح می‌کنند. بدین ترتیب منجر به افزایش تصاعدی التهاب و آسیب ارگان می‌شود (۳۵). ارتباط توفان‌های سایتوکاین با بیماری‌های مختلف عفونی و غیرعفونی از جمله سرطان، شرایط خودایمنی و اختلالات تک‌ژنی مشخص شده است (۳۶). توفان سایتوکاین به‌دلایل اولیه‌ی متفاوتی می‌تواند ایجاد شود؛ با این حال تظاهرات بالینی در اغلب موارد با هم هم‌پوشانی دارند و مستقیماً توسط آسیب بافتی ناشی از سایتوکاین، تغییرات فیزیولوژیکی فاز حاد، یا پاسخ‌های سلولی ایمنی ایجاد می‌شوند. این علائم عبارتند از: التهاب شدید، انعقاد، کاهش تعداد پلاکت‌ها، خستگی، بی‌اشتهایی، سردرد، بثورات پوستی، اسهال، درد مفاصل، درد عضله، خونریزی خود به خودی

و علائم عصبی-روانی. علاوه بر این، علائم تنفسی (سرفه و تندی نفس) در بسیاری از بیماران مشاهده می‌شود که می‌تواند به ARDS همراه با هیپوکسی تبدیل شود (۳۸ و ۳۷). توفان سایتوکاین حاد با علائمی از جمله: تب، نارسایه کلیوی، آسیب کبدی حاد یا کلستاز و گاهی اوقات کاردیومیوپاتی مرتبط با استرس همراه می‌باشد (۴۰ و ۳۹).

علت اصلی مرگومیر در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید، ARDS و اختلال عملکرد چندارگانی است. افزایش سایتوکاین‌های التهابی نشان می‌دهد که توفان سایتوکاین، ممکن است نقش مهمی در آسیب‌شناسی کووید-۱۹ ایفا کند (۳۴). در کووید-۱۹ ویروس سلول‌های آلوده‌ی مختلف، از جمله سلول‌های اپیتلیال ریه و ماکروفاژهای آئولوی را تحریک می‌کند تا سایتوکاین‌ها را آزاد کنند. سایتوکاین‌های اولیه درگیر در CRS عبارتند از: اینترلوکین‌ها (IL)، فاکتور نکروزکننده تومور (TNFs)، اینترفرون‌ها (IFNs)، فاکتور تحریک‌کننده کلونی (CSFs: Colony-stimulating factors) و خانواده کموکاین‌ها (۴۱ و ۳۶). در این میان IL-6، TNF- α و IL-1 از فاکتورهای کلیدی هستند و سطح آن‌ها با شدت بیماری همبستگی مثبت دارد (۴۲)؛ همچنین IL-8 نیز از سایتوکاین‌های دخیل در التهاب و عفونت است که در زمینه کووید-۱۹ نیز ایفای نقش می‌کند و به‌همراه IL-6 جزو اینترلوکین‌های مورد هدف و افزایش یافته در شناسایی کووید-۱۹ می‌باشد (۴۴ و ۴۳). این‌ها، به نوبه خود، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، DCها، سلول‌های T و سایر سلول‌های ایمنی را جذب می‌کنند تا یک پاسخ التهابی تهاجمی را القا کنند و متعاقباً تعداد زیادی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را برای ایجاد توفان سایتوکاین ایجاد می‌کنند (۴۶ و ۴۵). این حلقه‌ی بازخورد التهابی ممکن است با نشأت عروقی همراه باشد، در نتیجه منجر به تقویت آبخار پاسخ التهابی ناشی از عفونت می‌شود (۴۷). توفان سایتوکاین غیرطبیعی و کنترل نشده در موارد کووید-۱۹ بدخیم یا شدید مشاهده شده است و با ایجاد یک پاسخ التهابی سیستمیک، زمینه‌ساز نارسایه اندام‌های متعدد خواهد بود (۴۹ و ۴۸). بنابراین، درمان توفان سایتوکاین به‌عنوان بخش مهمی از فرایند درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ حاد در نظر گرفته می‌شود تا بتواند بقا را بهبود بخشد و مرگومیر را کاهش دهد (۵۰). درمان فعلی برای CRS عمدتاً بر اساس تجویز داروهای ضدالتهابی سنتی مانند کورتیکواستروئیدها، کلروکین (Chloroquine) و کلشی سین (Colchicine) است. اخیراً، مواد بیولوژیکی مانند سایتوکاین‌های

سیگنالینگ پیش التهابی متعدد را کاهش دهد (۶۰ و ۵۹). همچنین بوتیرات نقش ضد میکروبی و ضد ویروسی دارد، بدین صورت که با ترویج سلول‌های جامی (Goblet cells) و سلول‌های Paneth به ترشح پپتیدهای ضد میکروبی مانند موسین و دفسین کمک می‌کند و با حفظ نفوذپذیری سد مخاطی روده از نشت اندوتوکسین‌های میکروبی روده (به‌عنوان مثال لیپوپلی ساکاریدها (LPSs))، که باعث التهاب سیستمیک می‌شود، به خون جلوگیری می‌کند (۶۱ و ۵۷). ویروس SARS-CoV-2 از طریق التهاب می‌تواند باکتری‌های ترشح‌کننده‌ی بوتیرات را کم کند و اثرات ضد التهابی ناشی از بوتیرات را نیز متعاقب آن کم کند و منجر به القای التهاب شدید شود (۶۲ و ۵۶). علاوه بر این، اسیدهای صفراوی پس از سنتز در کبد، توسط میکروب‌های روده مورد دکونژوگاسیون قرار می‌گیرند (مانند مشتقات اسید لیتوکولیک (LCA) و اسید ایزودزوکسیکولیک (isoDCA)) و از این طریق بر سلول‌های ایمنی مانند T کمکی تاثیر می‌گذارند. این مشتقات با تحریک Treg و مهار Th17 دارای فعالیت ضد التهابی می‌باشند (۶۴ و ۶۳). بنابراین، دیس‌بیوز مرتبط با کووید-۱۹ می‌تواند باعث التهاب و اختلال در عملکرد سیستم گوارش شود (۵۶).

از سویی دیگر التهاب ناشی از عفونت با SARS-CoV-2 ممکن است در قسمت دهان افراد مبتلا عوارضی را ایجاد کند. تظاهرات دهانی کووید-۱۹ اغلب زبان را درگیر می‌کند و از دست دادن چشایی یکی از شایع‌ترین علائم این بیماری است (۶۵). پس از ورود ویروس به سلول، میزبان از طریق تولید کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها و از طریق اینترفرون بر علیه ویروس عمل می‌کند و به‌طور خاص، سطح سرمی IFN- γ در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 به دلیل فعال شدن سلول‌های Th1 و Th2 افزایش می‌یابد (۴۱). گزارش‌های بسیاری نشان داده‌اند که افزایش IFN- γ می‌تواند منجر به تغییر عملکرد چشایی شود (۶۵). با فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ IFN و تنظیم ژن‌های القایی IFN، بیان c-fos نیز در جوانه‌های چشایی کاهش می‌یابد و در نتیجه آپوپتوز سلول‌های جوانه چشایی را افزایش می‌دهد (۶۷ و ۶۶).

● نقش التهاب ناشی از کووید-۱۹ در نارسایی کبدی

آسیب‌های کبدی ناشی از کووید-۱۹ به‌عنوان یک عارضه اولیه گزارش نشده است؛ با این حال به نظر می‌رسد که وجود یک حالت پیش التهابی/انعقادی سیستمیک علت اصلی آن باشد. کووید-۱۹ با آسیب کبدی و افزایش IL-6 مرتبط است. انتقال سیگنال IL-6 در سلول‌های اندوتلیال سینوسی کبد

نو ترکیب، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه IL-6، IL-1 β ، TNF- α ، IFN- γ و مهارکننده‌های مسیرهای سیگنالینگ نیز برای این منظور در دسترس یا در خط تولید هستند (۵۱).

● نقش التهاب ناشی از کووید-۱۹ در سیستم گوارش

یکی از اندام‌های مهمی که در طی بیماری کووید-۱۹ درگیر می‌شود، سیستم گوارش است و التهاب ناشی از این ویروس عوارض ایجاد شده را تشدید می‌کند (۵۲). ثابت شده است که علت شایع عوارض گوارشی به دلیل بیان گیرنده‌ی ACE-2 در مجرای گوارشی به‌ویژه در ایلئوم و کلون است (۱۴). علاوه بر این، فورین که به‌عنوان یک سرین پروتئاز عمل می‌کند در روده کوچک یافت می‌شود و می‌تواند پروتئین S ویروسی را به دو بخش SI و S2 تقسیم کند (۵۳). نشان داده شده است که از دست دادن ACE-2 منجر به تجمع آنژیوتانسین ۲ (AngII) می‌شود و به‌عنوان یک آنزیم کلیدی در سیستم رنین-آنژیوتانسین در تنظیم التهاب روده و اسهال شرکت می‌کند (۵۴). التهاب موضعی که به‌علت آسیب سلولی ناشی از تکثیر و گسترش ویروس رخ می‌دهد، می‌تواند سد اپیتلیال را تضعیف کند. این فرایند التهابی میکروبیوتای روده را مختل می‌کند و باعث جایگزینی پاتوژن‌های فرصت طلب می‌شود، همچنین پلازمازیسیون Th17 را در روده کوچک افزایش می‌دهد، باعث جذب سایر سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها می‌شود و در نتیجه آسیب ایمنی روده، اسهال و سایر علائم دستگاه گوارشی را سبب می‌شود. علاوه بر این، آسیب روده و تغییر میکروبیوتای روده می‌تواند از طریق ورید باب، بر محور روده-کبد نیز تاثیر بگذارد (۵۵). برخی عوامل زمینه‌ای مانند افزایش سن، دیابت، چاقی، استرس، بیماری قلبی-عروقی و عارضه‌ی مزمن کبدی نیز در تشدید التهاب سیستمیک ناشی از کووید-۱۹ از طریق ایجاد دیس‌بیوز روده (کاهش تنوع میکروبی روده و کاهش متابولیت‌ها آن‌ها) نقش دارند (۵۶).

یکی از مهم‌ترین متابولیت‌های تولیدشده توسط میکروب‌ها در روده انسان، بوتیرات است که دارای اثرات ضد التهابی مهمی می‌باشد. بوتیرات سلول‌های T تنظیمی (T reg) را از طریق گیرنده‌ی جفت‌شونده با پروتئین G (GPR109) فعال می‌کند و از این طریق سلول‌های T سیتوتوکسیک را کاهش می‌دهد و با فعال کردن ماکروفاژهای M2 نسبت سایتوکاین‌های پیش التهابی به ضد التهابی را کاهش می‌دهد (۵۷ و ۵۸). همچنین می‌تواند از طریق مهار هیستون داستیلازها (HDACs) و مکانیسم‌های مستقل از HDAC، فعال شدن مسیرهای

منجر به اندوتلیوپاتی، که یک حالت پیش التهابی / پیش انعقادی است، می گردد و در نهایت باعث آسیب کبدی در کووید-۱۹ می شود (۶۸). شایع ترین الگوهای ناهنجاری های آنزیم های کبدی در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 شامل افزایش آمینوترانسفرازها یعنی آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) می باشد؛ اما اهمیت پیش آگهی بیوشیمی غیر طبیعی کبد تقریباً ناشناخته است (۶۹).

● نقش التهاب ناشی از کووید-۱۹ در عوارض قلبی

بیماری کووید-۱۹ می تواند تاثیرات مستقیم و غیرمستقیم بر سیستم قلبی-عروقی داشته باشد. براساس گزارش ها، کووید-۱۹ می تواند مستقیماً از طریق ACE-2 بر قلب تاثیر بگذارد تا پاسخ های التهابی و توفان سایتوکاین را القا کند (۷۴). در واقع، با تغییر RAAS به ANGII/AT1R، سطح سایتوکاین های التهابی مانند IL4، IL10 و IL6 افزایش می یابد که به نوبه ی خود سلول های T را در خون محیطی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ فعال می کند. فعال شدن بیش از حد سلول های T منجر به افزایش Th17 و سلول های T سیتوتوکسیک CD8+ می شود (۷۵). همچنین، AngII-AT1R می تواند از طریق فعال کردن PKC و همچنین NADPH و به دنبال آن، فعال کردن گونه های فعال اکسیژن (ROS) باعث ایجاد آریتمی شود (۷۷ و ۷۶).

علاوه بر این، توفان سایتوکاین ناشی از عفونت SARS-CoV-2 در ریه ها، ممکن است به طور غیرمستقیم منجر به آسیب قلبی شود (۷۸). در حقیقت، آسیب میوکارد ممکن است در طول توفان سایتوکاین مرتبط با کووید-۱۹ رخ دهد که با عدم تعادل Th1/Th2 همراه است و می تواند ARDS، هیپوکسمی، شوک یا افت فشارخون را تشدید کند (۷۵). با آزاد شدن تعداد بیشتر سایتوکاین ها، نفوذپذیری سلول های ایمنی به میوکارد افزایش می یابد (۷۸). پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت (MCP1) که یک تنظیم کننده ی اصلی برای مهاجرت و نفوذ مونوسیت / ماکروفاژ می باشد، پس از شروع کووید-۱۹ به میزان قابل توجهی افزایش می یابد و منجر به تجمع ماکروفاژها در اطراف ذرات ویروسی شده و بدین ترتیب اختلال مکانیکی در عملکرد قلب را موجب می شود (۷۸). علاوه بر این، افزایش برخی عوامل دیگر از جمله GCSF، IL10، IL7، IL2، IP10، MIP1A و TNF α در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، به نوبه ی خود در ایجاد اختلالات قلبی تاثیرگذار هستند (۸۰ و ۷۹ و ۸۱). آزادسازی حاد IL6، IL1 و IL6 و مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) نیز می تواند خطر نارسایی قلبی را افزایش دهند (۸۱). IL-1 β تکثیر و تمایز سلولی را افزایش می دهد؛ بنابراین با توجه به توانایی آن برای ترویج تکثیر سلولی، ممکن است به ضخیم شدن لایه های قلب و در نتیجه کاردیومیوپاتی کمک کند (۷۸). سایتوکاین های ناشی از توفان سایتوکاین همچنین می توانند آزاد شدن ROS، آنیون سوپراکسید و نیتریک اکساید

در این راستا، IL-6 تقویت شده با کووید-۱۹ سیگنال دهی پایین دست خود را از طریق جانوس کیناز (JAK) / مدول سیگنال و فعال سازی رونویسی (STAT) از طریق دو مسیر (سیگنال دهی کلاسیک و سیگنال دهی ترانس) القا می کند و منجر به آسیب کبدی می شود (۶۸). در سیگنال دهی کلاسیک، IL-6 از طریق اتصال به زیرواحد آلفای متصل شونده به لیگاند (gp80/IL-6Ra) و متعاقباً به کارگیری زیرواحد بتا سیگنالینگ (گلیکوپروتئین [gp130]) مسیر JAK/STAT را فعال می کند. این گیرنده فقط در کبد و سلول های ایمنی وجود دارد و باعث ایجاد سندرم آزادسازی سایتوکاین می شود. در سیگنالینگ ترانس، IL-6 به شکل محلول زیرواحد آلفای گیرنده (sIL-6R)، که معمولاً در شرایط التهابی افزایش می یابد، متصل می شود و با ایجاد کمپلکس IL/sIL-6R با زیرواحد بتا (gp130) روی سلول های هدفی که ممکن است IL-6Ra را بیان نکنند، تعامل برقرار می کند و مسیر JAK/STAT را فعال می کند. سیگنال دهی ترانس IL-6، مسیر اصلی سیگنال دهی IL-6 به سلول های اندوتلیالی سینوزوئیدی کبدی (LSEC: Liver sinusoidal endothelial cells) می باشد و باعث التهاب سیستمیک می شود (۷۰ و ۶۸). از طرفی دیگر، تنظیم منفی ACE2 منجر به تجمع AngII می شود. AngII به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی از طریق محور (ADAM 17: ADAM Metallopeptidase Domain) نیز عمل می کند.

ADAM17 می تواند شکل غشایی IL-6Ra را بشکند و در نتیجه IL-6 محلول را تولید کند که در نهایت به IL-6 متصل می شود و متعاقباً سیگنالینگ STAT را فعال و التهاب سیستمیک را تشدید می کند (۷۲ و ۷۱).

از دیگر اثرات سیگنال دهی سیستمیک IL-6 این است که منجر به مهار سنتز آلبومین به واسطه C/EBP β می شود و در نتیجه هیپوآلبومینمی مشاهده شده در برخی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را سبب می شود (۷۳). علاوه بر این، افزایش جذب نوتروفیل ها و مونوسیت ها در مناطق آسیب دیده ی کبد و سلول های اندوتلیال می تواند به ترتیب با تشکیل تله های خارج سلولی نوتروفیلی

کمک می‌کند. بنابراین، دانستن تعامل بین فعال‌سازی کمپلمان، التهاب و آبخار انعقادی برای درک پاتوفیزیولوژی کووید-۱۹ بسیار کمک‌کننده است و در تحریک DIC نقش دارد (۳۰)، همچنین تشخیص زودهنگام و اصلاح اختلالات انعقادی می‌تواند به‌طور موثری مرگ‌ومیر ناشی از کووید-۱۹ را کاهش دهد.

شاخص‌های انعقاد در آزمایشگاه‌های بالینی که معمولاً استفاده می‌شوند عبارتند از: تست D-dimer (DD)، زمان پروترومبین (PT)، زمان ترومبوپلاستین جزئی فعال (aPTT)، زمان ترومبین (TT) و فیبرینوژن (Fg) که می‌تواند به‌طور حساسی وضعیت لخته‌شدن را منعکس کند. PT و DD می‌تواند به‌عنوان شاخص‌های مهم در پیش‌بینی مرگ‌ومیر ناشی از کووید-۱۹ استفاده شوند (۸۹). به‌طور مثال در مطالعه‌ای که در ایران صورت گرفته است، دیده شده که در موارد ابتلای شدید به کووید-۱۹ میزان میانگین تخمین زده‌ی PT (Estimated pooled means) و aPTT در مقایسه با افراد بدون کووید-۱۹ افزایش چشمگیری داشت؛ در حالی که میانگین آن‌ها تفاوت چندانی نداشت. از طرفی میانگین D-dimer در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید، به‌طور معنی‌داری بیشتر از موارد غیربیمار بود (۹۰).

• نقش التهاب ناشی از کووید-۱۹ در دیابت

التهاب و توفان سایتوکاینی ناشی از کووید-۱۹ می‌تواند در القای دیابت موثر باشد. همان‌طور که پیشتر به آن اشاره شد، پروتئین‌های SARS-CoV-2 مانند پروتئین S، در فعال‌سازی مسیر NF-κB، که مسئول ترشح کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی است، نقش دارد (۹۱). بنابراین از این طریق در خون بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نشانگرهای التهابی مانند IL-2، IL-4، IL-6، IL-8، IL-10، IL-17، TNF-α، IFN-γ، CRP و MIP1α به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۹۲). از سوی دیگر در مطالعات بسیاری گزارش شده است که التهاب می‌تواند زمینه‌ساز ایجاد دیابت و مقاومت به انسولین در برخی از بافت‌ها شود. بنابراین، مقاومت به انسولین ممکن است به دلیل التهاب و افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ایجاد شود (۹۳). سرکوبگرهای سیگنالینگ سایتوکاین (Socs)، از پروتئین‌های التهابی هستند که بر سوبستراهای گیرنده‌ی انسولین (IRS) تأثیر می‌گذارند. التهاب، Socs1 و Socs3 را فعال می‌کند که باعث ایجاد یوبیکوتینیناسیون و تجزیه پروتئین‌های IRS و در نهایت مهار متابولیک انسولین و مقاومت به آن می‌شود (۹۴). علاوه بر این، عفونت با SARS-CoV-2 منجر به افزایش تولید ROS می‌شود. ROS تولید شده و فعال شدن RAAS از طریق

را تسهیل کنند و از این طریق به سلول‌های میوکارد آسیب برسانند (۸۲). پروتئین واکنشی C (CRP) که در طول التهاب سیستمیک افزایش می‌یابد، می‌تواند منجر به تحریک آترواسکلروز و بی‌ثباتی پلاک آترواسکلروتیک شود (۸۱).

• نقش التهاب ناشی از کووید-۱۹ در اختلالات انعقادی

بروز بالای عوارض ترومبوتیک، از جمله ترومبوز وریدی، شریانی و میکروواسکولار، در کووید-۱۹ شناسایی شده است. در پاسخ میزبان به عفونت و التهاب، سپسیس شدید ایجاد شده و باعث فعال شدن سیستم انعقادی و کاهش پروتئین‌های طبیعی ضدانعقادی و فیبرینولیز می‌شود. RNA ویروسی، گیرنده‌های شبه Toll مانند ۳ و ۷ (TLRs) را فعال می‌کند تا مسیر NF-κB و فاکتورهای تنظیم‌کننده‌ی اینترفرون (IRFs) را القا کنند و در نتیجه باعث افزایش تولید و آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شوند (۸۳). به دنبال انتشار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ناشی از کووید-۱۹ از جمله IL-6 و TNF-α و همچنین افزایش سطح AngII بیان فاکتور بافتی (TF) که یک واسطه‌ی مهم در بروز عوارض ترومبوتیک است، در سطح مونوسیت‌ها/ ماکروفاژها افزایش می‌یابد و کاهش پروتئین C به دلیل مصرف آن، تخریب شده و کاهش تولید نیز رخ می‌دهد و باعث فعال شدن ترومبوز می‌شود (۸۵ و ۸۴). علاوه بر این IL-6 تولید شده، با افزایش تولید ترومبین، انعقاد را تحریک می‌کند؛ به طوری که توسیلیزوماب، آنتی‌بادی ضد IL-6، در کاهش التهاب و انعقاد ناشی از کووید-۱۹ اثرات مطلوبی را نشان داده است (۸۶). همچنین، شرایط پیش‌التهابی از طریق آزادسازی فاکتور VWF و NET که باعث ترومبوز می‌شوند، بر هموستاز تأثیر می‌گذارند (۸۷). به طوری که VWF ترشح شده از سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکاین‌های التهابی (IL-8 و TNF-α) به NET ها متصل می‌شود و از این طریق منجر به القای ترومبوز می‌شود (۸۸). همچنین افزایش سطح میلوپراکسیداز به‌عنوان یک نشانگر مرتبط با NET در بیماران کووید-۱۹ نشان داده شده است (۸۳). مهم‌تر از آن، نشان داده شده است که بیان TF ناشی از فعال شدن پلاکتی و التهاب در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ حاد منجر به انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC: Disseminated intravascular coagulation) می‌شود. از طرفی دیگر فعال‌سازی C3a و C5a تولید شده توسط کمپلمان، به ترتیب باعث تجمع پلاکتی و بیان PAI-1 و TF در سطح نوتروفیل و ماست سل‌ها (Mast cell) و مهار مسیر ضدانعقادی وابسته به آنتی‌ترومبین می‌شود و به ایجاد DIC مرتبط با التهاب سیستمیک و اختلال عملکرد ارگان، در کووید-۱۹

افزایش بیان AngII باعث مقاومت به انسولین و افزایش قند خون می‌شود (۹۱). از سوی دیگر، استرس اکسیداتیو و ROS ناشی از ویروس می‌تواند باعث ایجاد تغییرات پس از ترجمه مانند اکسیداسیون، کربونیل‌اسیون و متیلاسیون شود. به‌عنوان مثال، پس از در معرض قرار گرفتن سلول‌های لانگرهانس پانکراس با سایتوکاین‌های التهابی، پروتئین تنظیم‌شده با گلوکز ۷۸ (GRP78) و پرولیل ۴ هیدروکسیلاز اصلاح شده با کربونیل، بتاپلی‌پپتید (P4HB)، که از اتوانتی‌ژن‌های شناخته‌شده دیابت نوع ۱ (T1DM) هستند، تولید می‌شوند. این اتوانتی‌ژن‌ها در تاخوردگی انسولین نقش دارند. چنین تغییراتی منجر به تولید انسولین غیرطبیعی و افزایش قندخون می‌شود. از این رو، التهاب ناشی از کووید-۱۹ می‌تواند در تشکیل اتوانتی‌ژن و دیابت نوع یک نقش داشته باشد (۹۵).

• نقش التهاب ناشی از کووید-۱۹ در اختلالات عصبی و روانی

کووید-۱۹ با ایجاد توفان سایتوکاین و التهاب سیستمیک می‌تواند فرد را مستعد اختلالات روانی کند یا اختلالات موجود را تشدید کند. همچنین ممکن است به سد خونی مغزی آسیب برساند و در نتیجه باعث التهاب در سیستم عصبی مرکزی شود. اختلال افسردگی اساسی (MDD: Major Depressive Disorder) و اضطراب شایع‌ترین اختلالات در گروه سنی افراد بالای ۶۰ سال می‌باشند (۹۶). التهاب مزمن می‌تواند به اختلالات مربوط به ناقل عصبی مرتبط با MDD و سایر اختلالات روانی و همچنین اختلال در نورونز کمک کند. این حالت التهاب بیش از حد می‌تواند با درجاتی از پارگی سد خونی مغزی به اوج خود برسد. در این شرایط، فعال شدن میکروگلیال مزمن و التهاب عصبی ممکن است رخ دهد. فعال‌سازی مداوم میکروگلیال می‌تواند منجر به مرگ نورون‌ها و کاهش نورونز شود (۹۷). در واقع، میکروگلیای فعال‌شده چندین سایتوکاین التهابی مانند $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $TNF-\alpha$ ، $IL-2$ ، $IL-18$ و $INF-\gamma$ را آزاد می‌کند و از این طریق باعث افزایش فعالیت ایندول‌آمین ۲ و ۳ دی‌اکسی‌ناز (IDO) می‌شود. IDO متابولیسم تریپتوفان را منحرف می‌کند و سنتز سروتونین را کاهش می‌دهد و با آزادسازی متابولیت‌های سمی، یکپارچگی سد خونی مغزی را تغییر می‌دهد و در نتیجه باعث تخریب عصبی و افسردگی می‌شود (۹۸).

التهاب سیستمیک ناشی از کووید-۱۹ همچنین ممکن است اختلال و سواس فکری عملی (OCD) را پس از بهبودی ایجاد کند. در OCD ناهنجاری‌های ایمنونولوژیک و افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در گردش خون (مانند $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $TNF-\alpha$) مشاهده شده است؛ بنابراین التهاب سیستمیک ممکن

است OCD را در افراد مبتلا به کووید-۱۹ تحریک کند (۹۹).

• نقش التهاب ناشی از کووید-۱۹ در سایر اختلالات

کووید-۱۹ می‌تواند با عفونت مستقیم یا اثرات سیستمیک، از جمله پاکسازی سیستم ایمنی میزبان و اختلالات تحمل ایمنی، تشکیل ترومبوز، اختلال متابولیسم گلوکز و لیپید، و هیپوکسی باعث آسیب به کلیه‌ها شود. در کلیه‌ها و مثانه، ACE-2 به میزان زیادی بیان می‌شود، بنابراین تهاجم ویروسی به‌طور مستقیم افزایش می‌یابد (۱۰۰). از طرفی سلول‌های لنفوسیت، پلاسماسل و ائوزینوفیل‌ها برای از بین بردن سلول‌های آلوده‌ی کلیوی، به ناحیه بینابینی بافت کلیه مهاجرت می‌کنند و با آزاد کردن سایتوکاین‌های التهابی، منجر به التهاب موضعی و آسیب بافتی می‌شوند. همچنین، ذرات سیتوتوکسیک مانند پرفورین، گرانولیزین و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی که به میزان زیادی در لنفوسیت‌ها بیان می‌شوند نیز آسیب کلیوی بیشتری را سبب می‌شوند. انتشار بیش از حد سایتوکاین‌ها منجر به توفان سایتوکاین می‌شود که با همکاری سلول‌های مقیم کلیوی و ایجاد اختلال عملکرد توبولار و اندوتلیال، باعث آسیب حاد کلیوی در موارد کووید-۱۹ می‌شود (۱۰۱ و ۱۸).

همچنین می‌توان از دیگر عوارض کووید-۱۹ به مشکلات پوستی اشاره کرد. ACE-2 در پوست بیان می‌شود و با بیان ژن‌های ایمنی لنفوسیت‌ها و پاسخ IFN همبستگی مثبت دارد. مطالعات نشان می‌دهند که در طی عوارض پوستی اتصال AngII به AT1R باعث افزایش گیرنده‌های آلدوسترون و مینرالوکورتیکوئید در سطح سلول‌های DC می‌شود و در نتیجه سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (مانند IL-6) افزایش می‌یابد و ماکروفاژها و مونوسیت‌های بیشتری به محل‌های التهابی پوست منتقل می‌شود (۳۱).

• ارتباط بین التهاب و miRNA ها در بیماری کووید-۱۹

miRNA ها در التهاب ناشی از بیماری کووید-۱۹ و همچنین سایر بیماری‌های مرتبط نقش دارند. miRNA مولکول‌های RNA کوچک و تک‌رشته‌ای و غیرکدکننده هستند. این RNA ها در یوکاریوت‌ها دیده می‌شوند و حدود ۲۳-۱۷ نوکلئوتید طول دارند. وظیفه‌ی اصلی آن‌ها در تنظیم بیان ژن پس از رونویسی است که به mRNA هدف متصل می‌شوند تا از تولید پروتئین جلوگیری کنند (۱۰۱). به‌عنوان مثال، در دیابت، چاقی و فشار خون بالا، بیان miR-146a کاهش دارد و در نتیجه منجر به افزایش التهاب و فیروز و پیامدهای سیستمیک مرتبط با عفونت شدید کووید-۱۹ می‌شود (۱۰۲). همچنین، تعدادی

است (۱۱۲).

بیان miRNA میزبان، در طول التهاب نیز می‌تواند با تاثیر اینترلوکین‌ها تغییر کند. در نمونه‌های بافتی جداشده از ریه بیماران مبتلا به کووید-۱۹، بیان miR-26a، miR-29b-3p و miR-34a سرکوب می‌شود. با افزایش بیان IL-4 و تنظیم مثبت IL-6 و MCP-1، به ترتیب سطح miR-29b-3p و miR-26a-5p کاهش می‌یابد. در حالی که سطح miR-29b-3p توسط IL-8 افزایش می‌یابد. همچنین فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های B فعال شده با کاهش بیان miR-181a، در T سل‌های CD4⁺ و CD8⁺ افزایش می‌یابد (۱۱۳).

نتیجه‌گیری

همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، التهاب نقش بسزایی در پیشرفت انواع بیماری‌ها دارد. از سویی دیگر با توجه به اهمیت کنترل عوارض مرتبط با کووید-۱۹، ما بر آن شدیم تا نقش التهاب ناشی از کووید-۱۹ بر روی عوارض و اختلالات ناشی از آن را بررسی کنیم. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در کووید-۱۹، ویروس این توانایی را دارد تا انواع مختلفی از سلول‌های بدن را آلوده و در نتیجه آن‌ها را تحریک کند تا سایتوکاین‌های مختلفی آزاد کنند. سایتوکاین‌های اولیه درگیر در توفان‌های سایتوکاین عبارتند از (اینترلوکین‌های B، ۱، ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۷، ۱۸ و ۲۱)، TNFs، IFNs، CSFs و خانواده‌ی کموکاین‌ها که این‌ها، به نوبه‌ی خود ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌های ایمنی را فعال می‌کنند و باعث ایجاد سندرم آزادسازی سایتوکاین می‌شود. سایتوکاین‌ها نیز باعث آزاد شدن ROS، آنیون سوپراکسید و نیتریک‌اکساید می‌شوند، به طوری که همه آن‌ها می‌توانند به سلول‌های میوکارد آسیب برسانند. همچنین، ورود این ویروس به سیستم گوارش باکتری‌های ترشح‌کننده بوتیرات را کاهش می‌دهد و منجر به القای التهاب شدید می‌شود. نفوذ سلول‌های ایمنی به ناحیه بینایی کلیه منجر به آزاد شدن سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و پرفورین می‌شود که باعث آسیب‌های کلیوی می‌شود. در حقیقت، التهاب ناشی از کووید-۱۹ نقش مهمی در پیشرفت عوارض مرتبط دارد. بنابراین، هدف قراردادن سایتوکاین‌ها و مطالعه‌ی دقیق‌تر نقش آن‌ها می‌تواند بقا را بهبود بخشد و مرگ‌ومیر را کاهش دهد. با این حال در این خصوص، مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا مکانیسم‌های دقیق مرتبط‌کننده‌ی التهاب ناشی از کووید-۱۹ را با عوارض ایجاد شده روشن نماید.

از miRNA های میزبان از جمله hsa-miR-20b-5p، hsa-miR-17-5p و hsa-miR-323a-5p نقش دفاعی در پاسخ‌های ایمنی میزبان ایفا می‌کنند (۱۰۳). miRNA ها در سرطان نیز نقش چشمگیری دارند و تاکنون اثرات آن‌ها در سرطان‌های مختلف بررسی شده است (۱۰۵ و ۱۰۶). تعدادی از miRN های میزبان به علت اینکه توسط ژن RELA برگشت‌پذیر عمل می‌کنند، منجر به گسترش عفونت ویروسی می‌شوند، عبارتند از: hsa-miR-516b-3p، hsa-miR-6749-3p، hsa-miR-3529-3p، ایجادشده توسط ویروس به واسطه‌ی تعداد کمی از miRNA ها (miR-21)، miR-146a، miR-211، miR-138، miR-211، miR-199a، miR-125b-5p، miR-146 (miR-146) کاهش می‌یابد (۱۰۶). بنابراین شناسایی ارتباط بین التهاب و miRNA ها برای درک بهتر مسیرهای التهابی در کووید-۱۹ ضروری می‌باشد. در شرایط عادی، تولید و بیان TNF- α و IL-6 توسط miR-16-2 کاهش می‌یابد، در حالی که بیان IL-10 را در ماکروفاژهای ریه افزایش می‌دهد. اما در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-6، MCP-1، TNF- α و IL-1 افزایش و تولید IL-10 و TGF- β را کاهش می‌دهد (۱۰۷). از سویی دیگر miR-1246 در مرحله حاد کووید-۱۹، بیان بالاتری دارد در نتیجه با افزایش بیان ACE-2 در ریه‌ها و همچنین افزایش نفوذپذیری عروقی و آپوپتوز منجر به آسیب اپیتلیال ریه می‌شود (۱۰۸). افزایش بیان miR-155 موجود در سلول‌های لنفوای ریه، در بیماران کووید-۱۹ دیده شده است. PAMPs، DAMPs و TNF- α ، IL-1 β همگی نمونه‌هایی از محرک‌های التهابی توسط این miRNA هستند (۱۰۹). در افراد مسن، بیان miR-181 کاهش می‌یابد و به دنبال آن سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی فعال می‌شود (۱۱۰). مطالعات اخیر نیز کاهش بیان miR-181a در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 را گزارش داده‌اند که در نتیجه منجر به افزایش پاکسازی ویروس می‌شود. علاوه بر این، با کاهش سطوح miR-181a، ورود ویروس با افزایش رونویسی TMPRSS2 و ACE-2 افزایش می‌یابد (۱۱۱). در طی آلودگی ویروسی، بیان miR-223 در سلول‌های بنیادی برونکوآلوئولار، کاهش می‌یابد و با افزایش گیرنده‌های ACE-2 مسیرهای التهابی متعددی را فعال می‌کند و در نتیجه منجر به تقویت تکثیر ویروسی می‌شود. بدین ترتیب سطوح ریه تخریب می‌شود و توانایی ظرفیت ترمیم خود را نیز از دست می‌دهد. miR-211 نیز قادر است پاسخ التهابی را افزایش دهد و بدین ترتیب با ایجاد التهاب در کووید-۱۹ مرتبط



References

1. Rahimi F & Talebi-Bezminabadi A. Practical strategies against the novel coronavirus and COVID-19—the imminent global threat. *Archives of Medical Research* 2020; 51(3): 280-1.
2. Aquino A, Paschoalin VMF, Tessaro LLG, Raymundo-Pereira PA & Conte-Junior CA .Updating the use of nano-biosensors as promising devices for the diagnosis of coronavirus family members: A systematic review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2022; 211(1): 114608.
3. Verma K, Amitabh, N-Prasad D, Kumar B & Kohli E. Brain and COVID-19 crosstalk: Pathophysiological and psychological manifestations. *The American Chemical Society Chemical Neuroscience* 2020; 11(20): 3194-203.
4. Baghaei P, Nadji SAR, Marjani M, Moniri A, Hashemian SMR, Sheikhzade H, et al. Clinical manifestations of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a referral center in Iran. *Tanaffos* 2020; 19(2): 122-8.
5. Van-Vuren EJ, Steyn SF, Brink CB, Moller M, Viljoen FP & Harvey BH. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2021; 135(1): 111200.
6. Mouffak S, Shubbar Q, Saleh E & El-Awady R. Recent advances in management of COVID-19: A review. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2021; 143(1): 112107.
7. Bodnar B, Patel K, Ho W, Luo JJ & Hu W. Cellular mechanisms underlying neurological/neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *Journal of Medical Virology* 2021; 93(4): 1983-98.
8. Mihalopoulos M, Dogra N, Mohamed N, Badani K & Kyprianou N. COVID-19 and kidney disease: Molecular determinants and clinical implications in renal cancer. *European Urology Focus* 2020; 6(5): 1086-96.
9. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2021; 11(16144): 1-12.
10. Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *Journal of the Chinese Medical Association* 2021; 84(1): 3-8.
11. Chaux-Bodard AG ,Deneuve S & Desoutter A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery* 2020; 26(2): 18.
12. Monireh R & Kiana K. Prevalence of the clinical symptoms and pcr test results on patients with COVID-19 in south of tehran. *Microbiology Insights* 2022; 15(1): 11786361221097680.
13. Koyama T, Platt D & Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bulletin of the World Health Organization* 2020; 98(7): 495-504.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger 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.
15. Singh H, Choudhari R, Nema V & Arif-Khan A. ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in various diseases with special reference to its impact on COVID-19 disease. *Microbial Pathogenesis* 2021; 150(1): 104621.
16. Yesudhas D, Srivastava A & Gromiha MM. COVID-19 outbreak: History, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* 2021; 49(2): 199-213.
17. Rabi FA, Al-Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM & Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far 2020. *Pathogens* 2020; 9(3): 231.
18. Ahmadian E, Hosseiniyan-Khatibi SM, Razi-Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan MR, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in Medical Virology* 2021; 31(3): e2176.
19. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual Review of Virology* 2016; 3(1): 237-61.

20. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367(6483): 1260-3.
21. Pustake M, Tambolkar I, Giri P & Gandhi C. SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2022; 11(1): 10-7.
22. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2020; 117(13): 7001-3.
23. Boopathi S, B-Poma A & Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2021; 39(9): 3409-18.
24. Bristow MR, Zisman LS, L-Altman N, Gilbert EM, D-Lowes B, A-Minobe W, et al. Dynamic regulation of SARS-Cov-2 binding and cell entry mechanisms in remodeled human ventricular myocardium. *Journal of the American Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020; 5(9): 871-83.
25. Chaves-Medina MJ, Gomez-Ospina JC & Garcia-Perdomo HA. Molecular mechanisms for understanding the association between TMPRSS2 and beta coronaviruses SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV infection: Scoping review. *Archives of Microbiology* 2022; 204(1): 77.
26. Li J, Zhan P & Liu X. Targeting the entry step of SARS-CoV-2: A promising therapeutic approach. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020; 5(1): 98.
27. Deng Q, Ur-Rasool R, Russell RM, Natesan R & Asangani IA. Targeting androgen regulation of TMPRSS2 and ACE2 as a therapeutic strategy to combat COVID-19. *Iscience* 2021; 24(3): 102254.
28. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O & Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *Journal of Virology* 2014; 88(2): 1293-307.
29. Zipeto D, Da-Fonseca-Palmeira J, Arganaraz GA & Arganaraz ER. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 interplay may be the main risk factor for COVID-19. *Frontiers in Immunology* 2020; 11(576745): 1-10.
30. Gando S & Wada T. Thromboplasmin inflammation in COVID-19 coagulopathy: Three viewpoints for diagnostic and therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology* 2021; 12(1): 649122.
31. Cappel MA, Cappel JA & Wetter DA. Pernio (chilblains), SARS-CoV-2, and COVID toes unified through cutaneous and systemic mechanisms. *Mayo Clinic Proceedings* 2021; 96(4): 989-1005.
32. Abassi Z, Knaney Y, Karram T & Heyman SN. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: A friend or a foe? *Frontiers in Immunology* 2020; 11(1312): 1-5.
33. Zavvar M, Yahyapoor A, Baghdadi H, Zargaran S, Assadiasl S, Abdolmohammadi K, et al. COVID-19 immunotherapy: Treatment based on the immune cell-mediated approaches. *International Immunopharmacology* 2022; 107(1): 108655.
34. 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)? *Journal of Autoimmunity* 2020; 111(1): 102452.
35. Sinha P, A-Matthay M & S-Calfee C. Is a "Cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine* 2020; 180(9): 1152-4.
36. Fajgenbaum DC & June CH. Cytokine storm. *The New England Journal of Medicine* 2020; 383(23): 2255-73.
37. Thompson BT, Chambers RC & Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377(6): 562-72.
38. Shen WX, Luo RC, Wang JQ & Chen ZS. Features of cytokine storm identified by distinguishing clinical manifestations in COVID-19. *Frontiers in Public Health* 2021; 9(1): 671788.

39. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373(10): 929-38.
40. Taneva G, Dimitrov D & Velikova T. Liver dysfunction as a cytokine storm manifestation and prognostic factor for severe COVID-19. *World Journal of Hepatology* 2021; 13(12): 2005-12.
41. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C & Melguizo-Rodriguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2020; 54(1): 62-75.
42. Moradian N, Gouravani M, Salehi MA, Heidari A, Shafeghat M, Hamblin MR, et al. Cytokine release syndrome: Inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality. *European Cytokine Network* 2020; 31(3): 81-93.
43. Li L, Li J, Gao M, Fan H, Wang Y, Xu X, et al. Interleukin-8 as a biomarker for disease prognosis of coronavirus disease-2019 patients. *Frontiers in Immunology* 2021; 11(1): 602395.
44. Rahimkhani M, Mordadi A, Varmazyar S & Tavakoli A. Evaluation of urinary interleukin-8 levels in patients with spinal cord injury. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery* 2014; 9(2): 144-9.
45. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation* 2020; 130(5): 2620-9.
46. Tay MZ, Poh CM, Renia L, Mac-Ary PA & Ng LF. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews, Immunology* 2020; 20(6): 363-74.
47. Song P, Li W, Xie J, Hou Y & You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica Chimica Acta* 2020; 509(1): 280-7.
48. 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. *The Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
49. Del-Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine* 2020; 26(10): 1636-43.
50. Ragab D, Salah-Eldin H, Taeimah M, Khattab R & Salem R. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Frontiers in Immunology* 2020; 11(1): 1446.
51. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D & Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021; 6(255): 1-20.
52. Brooks EF & Bhatt AS. The gut microbiome: A missing link in understanding the gastrointestinal manifestations of COVID-19? *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies* 2021; 7(2): a006031.
53. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ & Van-Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2004; 203(2): 631-7.
54. Ding S & Liang TJ. Is SARS-CoV-2 also an enteric pathogen with potential fecal-oral transmission? A COVID-19 virological and clinical review. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 53-61.
55. Ye Q, Wang B, Zhang T, Xu J & Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2020; 319(2): 245-52.
56. Chen J, Hall S & Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Reviews in Medical Virology* 2021; 31(5): 1-13.
57. Chen J & Vitetta L. The role of butyrate in attenuating pathobiont-induced hyperinflammation. *Immune Network* 2020; 20(2): e15.
58. Silva JP, Navegantes-Lima KC, Oliveira AL, Rodrigues DV, Gaspar SL, Monteiro VV, et al. Protective mechanisms of butyrate on inflammatory bowel disease. *Current Pharmaceutical Design* 2018; 24(35): 4154-66.

59. Chen J, Zhao KN & Vitetta L. Effects of intestinal microbial–elaborated butyrate on oncogenic signaling pathways. *Nutrients* 2019; 11(5): 1026.
60. Zimmerman MA, Singh N, Martin PM, Thangaraju M, Ganapathy V, Waller JL, et al. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2012; 302(12): 1405-15.
61. Martens EC, Neumann M & Desai MS. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nature Reviews, Microbiology* 2018; 16(8): 457-70.
62. Vignesh R, Swathirajan CR, Tun ZH, Rameshkumar MR, Solomon SS & Balakrishnan P. Could perturbation of gut microbiota possibly exacerbate the severity of COVID-19 via cytokine storm? *Frontiers in Immunology* 2021; 11(1): 607734.
63. Campbell C, Mc-Kenney PT, Konstantinovskiy D, Isaeva OI, Schizas M, Verter J, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature* 2020; 581(7809): 475-9.
64. Hang S, Paik D, Yao L, Kim E, Trinath J, Lu J, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature* 2019; 576(7785): 143-8.
65. Henin D, Pellegrini G, Carmagnola D, Lanza-Attisano GC, Lopez G, Ferrero S, et al. Morphological and immunopathological aspects of lingual tissues in COVID-19. *Cells* 2022; 11(7): 1248.
66. Wang H, Zhou M, Brand J & Huang L. Inflammation and taste disorders: Mechanisms in taste buds. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1170(1): 596-603.
67. Wang H, Zhou M, Brand J & Huang L. Inflammation activates the interferon signaling pathways in taste bud cells. *Journal of Neuroscience* 2007; 27(40): 10703-13.
68. Mc-Connell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, Sonzogni A, Licini L, Valle C, et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *Journal of Hepatology* 2021; 75(3): 647-58.
69. Moon AM & Barritt AS. Elevated liver enzymes in patients with COVID-19: Look, but not too hard. *Digestive Diseases and Sciences* 2021; 66(6): 1767-9.
70. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is interleukin-6 (IL-6) the ‘culprit lesion’ of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine: X* 2020; 2(2): 100029.
71. Li D, Ding X, Xie M, Tian D & Xia L. COVID-19-associated liver injury: From bedside to bench. *Journal of Gastroenterol* 2021; 56(3): 218-30.
72. De-Sousa-Moreira JL, Barbosa SMB & Goncalves-Junior J. Pathophysiology and molecular mechanisms of liver injury in severe forms of COVID-19: An integrative review. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2021; 45(6): 101752.
73. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF & Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International* 2021; 41(1): 20-32.
74. Hussain-Khan I, Zahra SA, Zaim S & Harky A. At the heart of COVID-19. *Journal of Cardiac Surgery* 2020; 35(6): 1287-94.
75. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet, Respiratory Medicine* 2020; 8(4): 420-2.
76. Ferreira JCB, Mochly-Rosen D & Boutjdir M. Regulation of cardiac excitability by protein kinase C isozymes. *Frontiers in Bioscience-Scholar* 2012; 4(2): 532-46.
77. Purohit A, Rokita AG, Guan X, Chen B, Koval OM, Voigt N, et al. Oxidized Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 128(16): 1748-57.

78. Adeghate EA, Eid N & Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: A short review. *Heart Failure Reviews* 2021; 26(2): 363-9.
79. Wei ZY & Qian HY. Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48(0): E006.
80. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and Experimental Immunology* 2004; 136(1): 95-103.
81. Wang J, M-Saguner A, An J, Ning Y, Yan Y & Li G. Dysfunctional coagulation in COVID-19: From cell to bedside. *Advances in Therapy* 2020; 37(7): 3033-9.
82. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B & Cooper Jr LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020; 141(23): 1903-14.
83. Shaw RJ, Bradbury C, Abrams ST, Wang G & Toh CH. COVID-19 and immunothrombosis: Emerging understanding and clinical management. *British Journal of Haematology* 2021; 194(3): 518-29.
84. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology* 2005; 131(4): 417-30.
85. Bautista-Vargas M, Bonilla-Abadia F & Canas CA. Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020; 50(3): 479-83.
86. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): Preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2021; 397(10285): 1637-45.
87. Engelmann B & Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews, Immunology* 2013; 13(1): 34-45.
88. Fernsdez-Perez MP, Aguila S, Reguilon-Gallego L, De-Los-Reyes-Garcia AM, Minano A, Bravo-Perez C, et al. Neutrophil extracellular traps and von Willebrand factor are allies that negatively influence COVID-19 outcomes. *Clinical and Translational Medicine* 2021; 11(1): e268.
89. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *BioMed Research International* 2020; 2020(1): 6159720.
90. Bashash D, Abolghasemi H, Salari S, Olfatifar M, Eshghi P & Akbari ME. Elevation of D-dimer, but not Pt and aPTT, reflects the progression of covid-19 toward an unfavorable outcome: A meta-analysis. *Iranian Journal of Blood and Cancer* 2020; 12(2): 47-53.
91. Lim S, Bae JH, Kwon HS & Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews, Endocrinology* 2021; 17(1): 11-30.
92. Bolla AM, Loretelli C, Montefusco L, Finzi G, Abdi R, Ben-Nasr M, et al. Inflammation and vascular dysfunction: The negative synergistic combination of diabetes and COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2022; 38(7): e3565.
93. Varikasuvu SR, Varshney S & Dutt N. Markers of coagulation dysfunction and inflammation in diabetic and non-diabetic COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2021; 51(4): 941-6.
94. Mozafari N, Azadi S, Mehdi-Alamdarlou S, Ashrafi H & Azadi A. Inflammation: A bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin. *Medical Hypotheses* 2020; 143(1): 110111.
95. Catriona C & Paolo P. SARS-CoV-2 induced post-translational protein modifications: A trigger for developing autoimmune diabetes? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2022; 38(1): e3508.
96. Grolli RE, Mingoti MED, Bertollo AG, Luzardo AR, Quevedo J, Reus GZ, et al. Impact of COVID-19 in the mental health in elderly: Psychological and biological updates. *Molecular Neurobiology* 2021; 58(5): 1905-16.

97. Song C & Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011; 35(3): 760-8.
98. Kopschina-Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, Juarez-Orozco LE, Dierckx RA, Moriguchi-Jeckel CM, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: Implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *Journal of Psychopharmacology* 2017; 31(9): 1149-65.
99. Steardo-Jr L, Steardo L & Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Translational Psychiatry* 2020; 10(1): 261.
100. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine* 2020; 383(6): 590-2.
101. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-associated kidney injury: A case series of kidney biopsy findings. *Journal of the American Society of Nephrology* 2020; 31(9): 1948-58.
102. Roganovic J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19. *Medical Hypotheses* 2021; 146(1): 110448.
103. Al-Kamran-Khan A, Sany RU, Islam S, Mir AB & Islam K. Epigenetic regulator mirna pattern differences among sars-cov, sars-cov-2, and sars-cov-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19. *Frontiers in Genetics* 2020; 11(1): 765.
104. Khodaii Z, Mehrabani-Natanzi M, Khalighfard S, Ghandian-Zanjan M, Gharghi M, Khori V, et al. Novel targets in rectal cancer by considering lncRNA-miRNA-mRNA network in response to *Lactobacillus acidophilus* consumption: A randomized clinical trial. *Scientific Reports* 2022; 12(1): 9168.
105. Uzuner E, Ulu GT, Gurler SB & Baran Y. The role of MiRNA in cancer: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Methods in Molecular Biology* 2022; 2257(1): 375-422.
106. Mirzaei R, Mahdavi F, Badrzadeh F, Hosseini-Fard SR, Heidary M, Jeda AS, et al. The emerging role of microRNAs in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *International Immunopharmacology* 2021; 90(1): 107204.
107. Chow JTS & Salmena L. Prediction and analysis of SARS-CoV-2-targeting microRNA in Human lung epithelium. *Genes (Basel)* 2020; 11(9): 1002.
108. Ferruelo A, Penuelas O & Lorente JA. MicroRNAs as biomarkers of acute lung injury. *Annals of Translational Medicine* 2018; 6(2): 34.
109. Mahesh G & Biswas R. MicroRNA-155: A master regulator of inflammation. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 2019; 39(6): 321-30.
110. Knarr M, Avelar RA, Sekhar SC, Kwiatkowski LJ, Dziubinski ML, Mc-Anulty J, et al. MiR-181a initiates and perpetuates oncogenic transformation through the regulation of innate immune signaling. *Nature Communications* 2020; 11(1): 3231.
111. Panda M, Kalita E, Singh S, Kumar K, Rao A & Prajapati VK. MiRNA-SARS-CoV-2 dialogue and prospective anti-COVID-19 therapies. *Life Sciences* 2022; 305(1): 120761.
112. Wang S, Li Z, Chen Q, Wang L, Zheng J, Lin Z, et al. NF- κ B-induced microRNA-211 inhibits interleukin-10 in macrophages of rats with lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2018; 45(1): 332-42.
113. Centa A, Fonseca AS, Da-Silva-Ferreira SG, V-Azevedo ML, De-Paula CBV, Nagashima S, et al. Deregulated miRNA expression is associated with endothelial dysfunction in post-mortem lung biopsies of COVID-19 patients. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2021; 320(3): 405-12.

The Role of Inflammation in the Development of Complications Caused by Covid-19: A Review Study

Alireza Monadi Sefidan^{1*} (Ph.D.), Ziba Majidi² (Ph.D.)

1 Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Ph.D. in Clinical Biochemistry, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received: 30 Jul. 2022
Accepted: 10 Oct. 2022

Background and Aim: It is important to understand how inflammation caused by COVID-19 affects patients and leads to more complications and diseases. According to the importance of controlling COVID-19 related complications, the current study was designed to evaluate the inflammation caused by COVID-19 and its related complications.

Materials and Methods: The present study is a review study. Studies were retrieved from PubMed, Web of science, Scopus and Google scholar databases. Finally, according to the purpose of the study, the relevant resources were selected by the researchers and a summary of their results was presented in this study.

Results: The present study showed that SARS-CoV-2 viruses enter their genome into the host cell after entering to the cell by the spike protein (S) and the important receptor of coronavirus, angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2), and causes the onset of cytokine storms and consequently increase of primary cytokines involved in inflammation. IL-6, IL-8, TNF- α and IL-1 cytokines are key factors; These factors in turn activate macrophages, dendritic cells (DC) and other immune cells. Studies revealed that the inflammation caused by SARS-CoV-2 in the liver by inducing IL-6 activates the JAKs/STAT3 pathway, whose receptor is only found in the liver and immune cells, and causes cytokine release syndrome. Cytokines also cause the release of reactive oxygen species (ROS), superoxide anion, and nitric oxide, so that all of them can damage myocardial cells and cause insulin resistance and diabetes. In addition, the increase of inflammatory cytokines such as IL4, IL10 and IL6 and immune cells lead to cardiac disorders such as arrhythmia. The entry of the virus into the digestive system reduces the bacteria secreting butyrate (with anti-inflammatory effects) and leads to the induction of severe inflammation. Also, corona virus causes obsessive-compulsive disorder, depression and other neurological disorders by increasing pro-inflammatory cytokines and increasing the activity of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO).

Conclusion: Studies have shown that the inflammation caused by COVID-19 plays an important role in the development of the related complications such as disorders in the digestive, hepatic, cardiac, neurologic, pancreas systems and other organs. Therefore, targeting cytokines can potentially improve survival and reduce mortality.

Keywords: Covid-19, Inflammation, Cytokine Storm, Gastrointestinal Complications, Liver Complications, Oxidative Stress

* Corresponding Author:
Monadi Sefidan A
Email:
armonadi@sina.tums.ac.ir