

HIERRO, ESTRÉS OXIDATIVO Y COVID-19: UNA INTERCONEXIÓN PELIGROSA

(IRON, OXIDATIVE STRESS AND COVID-19: A DANGEROUS INTERCONNECTION)

RAQUEL SALAZAR-LUGO¹

¹Universidad de Oriente Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Bioanálisis

E-mail: rsalazarlugo50@gmail.com

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud llamó Covid-19 a la enfermedad producida por un virus de la familia de los coronavirus que se ha convertido en la pandemia más grande que ha vivido la humanidad en el siglo 21, dado a su propagación en todos los continentes y a sus implicaciones de salud, económicas y sociales en todos los países. Los datos clínicos y de laboratorio señalan el fuerte compromiso del hierro y del estado oxidativo del organismo en la progresión de la enfermedad. Hierro y oxígeno están interconectados en los seres vivos en una delicada relación en la cual se generan especies reactivas que la célula aprovecha para procesos de señalización celular y para la expresión de genes que mantienen la vida. Un balance mantenido por una robusta maquinaria bioquímica antioxidante. Los virus también necesitan de hierro para su eficiente replicación ya que dependen de la célula para su continua existencia porque la replicación viral está asociada con la potenciación del metabolismo celular para la construcción del genoma viral y de sus proteínas. Las infecciones virales mantienen su ciclo de replicación promoviendo un entorno prooxidante en la célula huésped y el SARS-Cov2 parece ser extremadamente eficiente en propiciar este entorno oxidativo como lo evidencian los hallazgos de laboratorio en pacientes infectados. En esta revisión se discuten los hallazgos que implican al estrés oxidativo y su íntima vinculación con el metabolismo del hierro como dos factores claves en la severidad de la Covid-19.

Palabras clave: Covid-19, hierro, estrés oxidativo, glutatión, tioles totales, capacidad antioxidante total.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) named Covid-19 to disease produced by a virus from the coronavirus family that has become the largest pandemic that humanity has experienced in the 21st century, due to its spread on all continents and its health, economic and social implications in all countries. Clinical and laboratory data indicate the strong commitment of iron and the oxidative state of organism in the progression of Covid-19. Iron and oxygen are interconnected in the life in a fine relationship that generate reactive species which are used for cellular signaling processes and for the expression of genes. A balance maintained by a robust antioxidant biochemical machinery of the cell. Viruses also need iron for their efficient replication since they depend on the cell for their continued existence because viral replication

is associated with the enhancement of cellular metabolism for the construction of the proteins and viral genome. Viral infections maintain their replication cycle by promoting a pro-oxidant environment in the host cell and, SARS-Cov2 appears to be extremely efficient in promoting this oxidative environment as evidenced by laboratory findings in Covid-19 patients. In this review are discussed the findings that relationship the oxidative stress and iron metabolism as two key factors in the severity of Covid-19.

Key words: Covid-19, oxidative stress, iron, glutathione, thiols, total antioxidant capacity.

INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019, se reportó en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, la aparición de múltiples casos de neumonía severa que se identificaron como un severo síndrome respiratorio agudo, el cual podía conducir a la muerte. Poco después se encontró como agente causal un nuevo b-coronavirus que se llamó SARS-CoV-2, por las siglas en inglés de «Severe Acute Respiratory Syndrome» coronavirus 2 (CHAN 2020). La organización mundial de la salud llamó Covid-19 a la enfermedad producida por este coronavirus que se ha convertido en la pandemia más grande que ha vivido la humanidad dado su propagación en todos los continentes y a sus implicaciones de salud, económicas y sociales en todos los países (WHO 2020).

Una revisión de la literatura indica que no es éste el primer coronavirus que produce infecciones en humanos. En el año 1960 fue identificado un coronavirus que se le denominó HCoV-229E, este virus produce, en los humanos, una infección de las vías respiratorias superiores, siendo responsable de una de las más conocidas causas del resfriado común (YEAGER *ET AL.* 1992). A finales del año 2002 y durante el 2003 se produjo una mini-pandemia por coronavirus en los países del sudeste asiático y se extendió por 30 países, incluyendo casos esporádicos en países suramericanos (Brasil y Colombia), el agente causal fue un coronavirus que produjo un síndrome respiratorio severo y agudo; a este agente viral se le identificó como SARS-CoV. Se re-

portaron 8422 casos. (ANDERSON *ET AL.* 2004; CHERRY 2004; TONG 2006). En el año 2012, nuevamente se reporta otro tipo de coronavirus, aislado de un paciente de 60 años quién muere por una infección respiratoria aguda. A este coronavirus se le denomina MERS-CoV por las siglas en inglés de «Síndrome Respiratorio del Medio Oriente»; la virosis se propagó en países del Medio Oriente. Para este coronavirus, sólo se reportaron 2500 casos, sin embargo, la rata de mortalidad de la enfermedad se situó en 43,00% (FEHR 2015).

Los datos clínicos y de laboratorio señalan el fuerte compromiso del hierro y del estado oxidativo del organismo en la progresión de la Covid-19 (ZHOU *ET AL.* 2020). La prevalencia de personas ancianas, obesas, diabéticas o hipertensas con casos severos de Covid-19, en diferentes países, demuestra que existe un factor común en estos grupos de riesgo (ZHOU *ET AL.* 2021). Algunos investigadores consideran que el desbalance oxidativo generado por el estado inflamatorio crónico que acompañan a las patologías arriba mencionadas podría ser el factor que facilite la progresión de la Covid-19 hacia estados severos (DELGADO-ROCHE & MESTA 2020). En esta revisión se discuten los hallazgos que implican al estrés oxidativo y su íntima vinculación con el metabolismo del hierro como dos factores claves en la severidad del Covid-19.

El hierro y su rol central en la vida

La posición central del hierro para la vida es mantenida en casi todas las formas de vida. La

dependencia de hierro para los procesos vitales puede explicarse por su química de coordinación, su flexibilidad de unir ligandos y por el hecho de que este metal durante las condiciones reducidas de la atmósfera primitiva rica en sulfuros se encontraba biodisponible para las diferentes formas de vida que se estaban creando. En la atmósfera actual rica en oxígeno, el hierro es altamente insoluble y esto disminuye su biodisponibilidad a pesar de su abundancia en la tierra, de tal forma que existe una ferrea competencia entre hospederos y patógenos por este bioelemento (SCHAIBLE & KAUFMANN 2004).

Los virus no escapan a la necesidad de hierro ya que ellos dependen de la maquinaria celular para continuar su existencia y esta maquinaria está dirigida por proteínas que requieren de hierro para cumplir su función. El éxito de una eficiente propagación del virus dependerá de cómo éste pueda aprovecharse de la biodisponibilidad de hierro del hospedero. En humanos este elemento está finamente regulado, su entrada por la dieta a través de los enterocitos se realiza por transportadores específicos sobre estas células, una vez en el enterocito, el hierro puede ser almacenado en la ferritina (proteína almacenadora de hierro) o pasa al torrente sanguíneo favorecido su transporte por la ferroportina (proteínas de membrana transportadora de hierro), una vez reducido por la hefastina, una oxidoreductasa de membrana, se une a la transferrina (proteína transportadora de hierro sérico), que lo conduce a los diferentes órganos donde se requiere. El hierro sistémico va a estar regulado por la hormona hepcidina, la cual es producida en el hígado mayoritariamente y en menor cuantía, por el riñón y las células mieloides. Un incremento de hierro en la sangre va acompañado por la sobreexpresión de la hepcidina, la cual ejerce su acción en los enterocitos y macrófagos internalizando la ferroportina y de ese modo impidiendo que el hierro salga de esas células. Esto conduce a la disminución de la captura de hierro por el enterocito y al almacenamiento de este elemento en los macrófagos. Una disminu-

ción de hierro en la sangre, disminuye la expresión de hepcidina y el hierro es liberado de los enterocitos y macrófagos a la sangre (SALAZAR-LUGO 2015).

Además de actuar como una hormona reguladora de las concentraciones de hierro sistémico, la hepcidina es también una proteína de fase aguda y se sintetiza en condiciones de inflamación a través de rutas de señalización celular que involucran a la interleuquina 6 (IL-6), la cual es una citoquina inflamatoria (NEMETH 2004; WANG & BABITT 2016). De tal forma que infecciones virales que incrementen la producción de IL-6 y que afecten la función hepática pueden producir cambios en la homeostasis del hierro.

El hierro y el estrés oxidativo

El hierro y el oxígeno son dos elementos esenciales para los procesos metabólicos que mantienen la vida aeróbica. Un ejemplo de esta interconexión está representado en el proceso de respiración celular donde los componentes proteicos de la cadena transportadora de electrones son proteínas con bloques hierro-azufre o hierro en anillos hemo cuya función central es transportar los electrones y protones provenientes de los procesos de oxidación de las moléculas combustibles hacia el último aceptor que es el oxígeno molecular. Otro ejemplo puede ser observado en la hemoglobina que necesita del grupo hemo con un átomo de hierro ferroso para el transporte de oxígeno hasta la mitocondria donde ocurre la respiración celular (LILL *ET AL.* 2014; GAO *ET AL.* 2021). En estos dos ejemplos queda bien representado la interconexión del hierro y el oxígeno.

La reactividad del hierro en un ambiente rico en oxígeno, puede conducirlo a su fácil oxidación a través de reacciones de Fenton produciendo especies reactivas del oxígeno (ERO) tales como anión superóxido, peróxido de hidrógeno, peroxinitritos, ion hidroxilo; la producción excesiva de ERO puede oxidar los lípidos de las

membranas celulares, las proteínas y el ADN, generando daño en la célula. Por eso existe todo un estricto manejo del hierro por el organismo y por la célula. Debido a que los procesos vitales tales como la respiración celular producen ERO, la célula mantiene estas moléculas a concentraciones muy bajas a través de la presencia de una eficiente maquinaria antioxidante formada por enzimas (superóxido dismutasa, peroxidasa, glutatión peroxidasa y catalasa) y por moléculas no enzimáticas tales como el glutatión (GSH por sus siglas en inglés), vitamina D, C y elementos como el selenio, y el Zn. Las ERO, a concentraciones controladas, son mediadoras importantes en rutas de señalización celular que controlan la transcripción de genes de proteínas antioxidantes y antiinflamatorias (FORRESTER *ET AL.* 2018).

Bajo condiciones patológicas la acumulación de hierro en la célula puede exceder la capacidad de almacenamiento de la misma produciendo hierro activo redox lo cual promueve el estrés oxidativo. Las especies reactivas que se generan por exceso de hierro pueden producir un ambiente inflamatorio que rompe la función del órgano implicado.

Interconexión entre SARS CoV-2, hierro y estrés oxidativo

La interconexión entre el hierro y oxígeno conduce a la generación de ERO que la célula aprovecha para procesos de señalización celular y la expresión de genes que mantienen la vida. Un balance mantenido por una robusta maquinaria bioquímica antioxidante. La dependencia de los virus de la célula los vuelve dependientes del hierro para su eficiente replicación ya que este proceso está asociado con la potenciación del metabolismo celular para la construcción del genoma viral y de sus proteínas (DRAKESMITH & PRENTICE 2008). De tal forma que el incremento en la biodisponibilidad de hierro favorece la formación de un ambiente oxidante y ambos son propicios para la expansión viral.

En el caso particular del coronavirus SARS- Cov 2, por simulación dinámica molecular, se determinó que la afinidad de unión entre el dominio de enlace de la proteína Spike (S), proteína que el virus emplea para ingresar a la célula, y el receptor ACE2 se ve disminuida cuando todos los enlaces disulfuros tanto del dominio de unión de la proteínas Spike como del receptor están reducidos a grupos tioles (HATI & BHATTACHARYA 2020). Esto sugiere que una conformación oxidada de estas proteínas favorece la interacción del virus con el receptor. MANÈEK-KEBER *ET AL.* (2021), en un estudio experimental utilizando modelos murinos, demostraron que la integridad de puentes disulfuros dentro del dominio de unión al receptor de la proteína S juega un rol en el proceso de fusión viral. Estos autores demuestran que algunos agentes reductantes y compuestos reactivos tioles tales como N-acetil cisteína amida, ácido L-ascórbico, dalcetrapibo (JTT-705), y auranofina pueden inhibir la entrada viral, probablemente al cambiar la conformación oxidada de la proteína S a una conformación reducida, disminuyendo así su interacción con el receptor ACE2 e impidiendo la fusión de la membrana.

Estos hallazgos favorecen la hipótesis de que un ambiente oxidado y proinflamatorio facilita la virulencia y severidad del SARS- Cov 2 y quizás podría explicar lo ya conocido en cuanto a que la severidad de la infección sea más comprometedor en personas adultas mayores en las cuales se ha demostrado que alcanzan una disminución de sus defensas antioxidantes, con la edad (DAVALLI *ET AL.* 2016), así como en personas que tengan una patología de base vinculada con disminución de las defensas antioxidantes y procesos inflamatorios crónicos, tales como la diabetes mellitus, la hipertensión, el síndrome metabólico, hígado graso, e inclusive malnutrición por exceso o por déficit (NICOLAU *ET AL.* 2021).

Los hallazgos de laboratorio en pacientes infectados con SARS-CoV-2, cada vez aportan evi-

dencia en la implicación del estrés oxidativo y el metabolismo del hierro en la severidad de la enfermedad (WHENZONG & HUALANG 2021). KARKHANEI *ET AL.* (2021) reportaron que pacientes con Covid-19 hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) mostraban niveles elevados del estatus oxidativo total y reducción de los índices antioxidantes. En otro estudio, en pacientes diagnosticados con Covid-19 y en UCI se encontraron valores de vitamina C, tioles proteicos, glutatión reducido, g-tocoferol, b-caroteno y capacidad antioxidante total muy disminuidos cuando se les compara con los valores de referencia (PINCEMAIL *ET AL.* 2021). Bajas concentraciones de Selenio también fueron reportadas en pacientes con la Covid-19 en comparación con individuos sanos (MAJEED *ET AL.* 2021).

Valores plasmáticos disminuidos de las vitaminas A, C y E, de la actividad de las enzimas glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa; del GSH y malonaldehído (MDA) y de las concentraciones de Selenio, Zinc, Magnesio y Cobre se observaron en pacientes con Covid-19, (MUHAMAD *ET AL.* 2021). La ferritina, el MDA y la actividad de las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa así como el estatus oxidativo total se observaron aumentados, y la albúmina disminuida en pacientes con Covid-19 moderado y severo (MEHRI *ET AL.* 2021). Así mismo, parámetros relacionados directamente con el metabolismo del hierro tales como hierro sérico, ferritina, transferrina y capacidad total de unir hierro se asociaron con la severidad del Covid-19 e igualmente con el riesgo del síndrome pulmonar severo, la coagulopatía y el daño agudo cardíaco, hepático y renal (YANLING *ET AL.* 2021). Incrementos de peróxidos plasmáticos se ha reportado en pacientes con la Covid-19 (ZENDELOVSKA *ET AL.* 2021).

DUCASTEL *ET AL.* (2021) midieron biomarcadores de estrés oxidativo (tioles, productos oxidación avanzada de proteínas y albúmina isquémica modificada: IMA), biomarcadores de inflamación (IL6 y presepsina: PSEP) y

biomarcadores de activación celular (calprotectina) en plasma de pacientes hospitalizados, observándose la disminución en la concentración de tioles mientras que los compuestos IMA, IL-6, calprotectina y PSEP aumentaron con la severidad de la Covid-19 y estos parámetros se asociaron con el aumento de la necesidad de O_2 . Metabolitos del óxido nítrico (nitrito y nitratos), metahemoglobina y el nivel del balance prooxidante y antioxidante se encontraron incrementados en sujetos con Covid-19 severa cuando se compara con sujetos saludables (ALAMDARI *ET AL.* 2021).

BOROUJENI *ET AL.* (2021) sugieren que el estrés oxidativo podría estar implicado en la neuroinflamación glial que conduce a muerte neuronal en la corteza cerebral de pacientes con la Covid-19, debido a la disminución de los niveles de GSH que se observaron en astrocitos y en la microglia activada de pacientes con Covid-19. Sumado a esto, SHARIF-ASKARI *ET AL.* (2021) reportan que el SARS-COV-2 induce la expresión de genes de EO ya sea vía sistema inmune o vía células estructurales del pulmón.

METE *ET AL.* (2021) encontró que la homeostasis de tiol/disulfuros pueden contribuir a definir la patogénesis de la Covid-19. Otros estudios señalan a los tioles totales y tioles solubles como predictores independientes de la severidad de la Covid-19 tanto en adultos como en niños (AYKAC *ET AL.* 2021; KALEM *ET AL.* 2021). Aunque, GADOTTI *ET AL.* (2021) en su estudio no encontró correlación entre los parámetros de estrés oxidativo, que evaluó, con el grado de la severidad de la Covid-19.

Parámetros directamente relacionados con el metabolismo sistémico del hierro tales como ferritina, transferrina capacidad de unión del hierro e hierro sérico se encontraron relacionados con el riesgo a sufrir del síndrome respiratorio agudo, coagulopatía y daño agudo en el hígado, riñón y pulmón lo cual sugiere la asociación entre estos parámetros con la severidad y riesgo de

salida adversa de la Covid-19 (YANLING *ET AL.* 2021).

Perspectiva

Está demostrado la contribución del proceso inflamatorio agudo en la patogénesis de la Covid-19 por lo que la modulación de la respuesta inflamatoria y con ella el estrés oxidativo generado por la misma, usando inmunosupresión, es un concepto reciente que se viene aplicando en otras enfermedades y que se está experimentado en los pacientes con la Covid-19 con resultados positivos. De allí que una terapia antioxidante debe acompañar a los tratamientos para combatir la enfermedad generada por el SARS-Cov 2. En pacientes con Covid-19 que presentan elevados marcadores inflamatorios y oxidativos se le suministró exitosamente Vit C, E, N-acetilcisteína y melatonina para disminuir la agresividad de la enfermedad con resultados exitosos (PALACIOS *ET AL.* 2021). En otro estudio se demostró que una combinación de 50,00 μ M de ácido alfa lipoico + 5,00 μ M de palmitoiletanolamida puede reducir los niveles de ERO y óxido nítrico modulando, de esta forma, las citoquinas involucradas en la tormenta de citoquinas que produce la infección viral; actuando estos compuestos como potentes antioxidantes (UBERTI *ET AL.* 2021).

Suplementación con vitamin D y L-acetilcisteína disminuyen el riesgo de EO y de la inflamación asociada con la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con la Covid-19 y con esta comorbilidad, lo cual podría ser usado también para otras comorbilidades asociadas como la obesidad y la hipertensión en pacientes con Covid-19. El compuesto natural gamma orizanol (gOz), extraído del salvado de arroz y con conocida propiedad antioxidante, se propone como coadyuvante para prevenir la tormenta de citoquinas en pacientes con la Covid-19 y con la condición de obesidad (FRANCISQUETI-FERRON *ET AL.* 2021). El empleo del zinc, un micronutriente antioxidante y antiinflamatorio con un rol central en el sistema

immune, también se viene empleando en el tratamiento clínico contra la Covid-19 (PAL *ET AL.* 2021).

LUPÓN *ET AL.* (2021) proponen que en casos severos de hipoxemia y leucoencefalopatía post hipoxia presentada en algunos pacientes con la Covid-19 podría utilizarse HEMO2life® que es una hemoglobina extracelular extraída del gusano *Arenicola marina* con una capacidad para transportar O_2 40 veces más elevada que la hemoglobina A de vertebrados y con propiedades antioxidantes debido a que posee actividad parecida a la de la enzima superóxido dismutasa. Aunque aún está en fase experimental, en modelos animales, ha demostrado que mejora la oxigenación cerebral.

En general se han identificado diversos compuestos y sustancias bioactivas provenientes de fuentes diversas tales como la cúrcuma, propolis, ajo, soya, té verde con propiedades inmunomoduladoras, antioxidantes y antivirales (CÁRDENAS-RODRÍGUEZ *ET AL.* 2021; KEFLIE & BIESALSKI. 2021). Tales sustancias son alternativas que podrían incluirse como adyuvantes en el combate de la Covid-19 y ayudar a mejorar el estado oxidativo general manteniendo un estilo de vida adecuado y una alimentación rica en frutas y vegetales que contribuirán a reforzar los sistemas antioxidante e inmunológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAMDARI D, MOGHADDAM A, AMINI S, KERAMATI M, ZARMEHRI A, ALAMDARI A, DAMSAZ M, BANPOUR H, YARAHMADI A. & KOLIAKOS G. 2020. Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *Eur. J. Pharmacol.* 885: 173494. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173494.
- ANDERSON R.M., FRASER C., GHANI A.C,

- DONNELLY C.A., RILEY S., FERGUSON N.M., LEUNG G.M., LAM T.H. & HEDLEY A.J. 2004. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: The 2002–2003 epidemic. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 359: 1091–1105. DOI: 10.1098/rstb.2004.1490.
- AYKAC K., OZSUREKCI Y., CURA B., GURLEVIK S., OYGAR P., BOLU N., TASAR M., ERDINC F., ERTEM G., NESELIOGLU S., EREL O., CENGİZ A. & CEYHAN M. 2021. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19. *Pediatr. Pulmonol.* 56(9): 2803-2810.
- BOROUJENI M., SIMANI L., BLUYSSSEN H., SAMADIKHAH H., BENISI S., HASSANI S., DILMAGHANI N., FATHI M., VAKILI K., MAHMOUDIASL G., ABBASZADEH H., MOGHADDAM M., ABDOLLAHIFAR M. & ALIAGHAEI A. 2021. Inflammatory response leads to neuronal death in human post-mortem cerebral cortex in patients with COVID-19. *ACS Chem. Neurosci.* 12(12): 2143-2150. DOI:10.1021/acschemneuro.1c00111.
- CHAN J. F. 2020. Familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 395(10223): 514–523.).
- CHERRY J.D. 2004. The chronology of the 2002–2003 SARS mini pandemic. *Paediatr. Respir. Rev.* 5: 262–269.
- DAVALLI P., MITIC T., CAPORALI A., LAURIOLA A. & D'ARCA D. 2016. ROS, cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 3565127. DOI: 10.1155/2016/3565127.
- DUCASTEL M., CHENEVIER-GOBEAUX C., BALLAA Y., MERITET J., BRACK M., CHAPUIS N., PENE F., CARLIER N., SZWEBEL T., ROCHE N., TERRIER B. & BORDERIE D. 2021. Oxidative stress and inflammatory biomarkers for the prediction of severity and ICU admission in unselected patients hospitalized with COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 22(14): 7462.
- DELGADO-ROCHE L. & MESTA F. 2020. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch. Med. Res.* 51(5): 384-387. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
- DRAKESMITH H. & PRENTICE A. 2008. Viral infection and iron metabolism. *Nat. Rev. Microbiol.* 6(7): 541-552. DOI: 10.1038/nrmicro1930.
- FEHR A.R. & PERLMAN S. 2015. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 1282.
- FORRESTER SJ., KIKUCHI DS., HERNANDES MS., XU Q. & GRIENDLING K. 2018. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ. Res.* 122(6): 877-902. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311401.
- FRANCISQUETI-FERRON F. V., GARCIA J., TOGNERI A., NAKAN-DAKARE-MAIA E., SCHMITT C., PAIXÃO J., DOS SANTOS K., COLOMBOÂ., SILVAY., MATTEI L., DE PAULA B., SARZI F., VÁGULA DE ALMEIDA C., MORETO F., RÓVERO M., FERREIRA A., MINATEL I. & CORRÊA C. 2021. Gamma-oryzanol as a potential modulator of oxidative stress and inflammation via PPAR-γ in adipose tissue: a hypothetical therapeutic for cytokine storm in COVID-19? *Mol. Cell Endocrinol.* 520: 111095.

- GADOTTI A., LIPINSKI A., VASCONCELLOS F., MARQUEZE L., CUNHA E., CAMPOS A., OLIVEIRA C., AMARAL A., BAENA C., TELLES J., TUON F. & PINHO R. 2021. Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease. *Free Radic. Biol. Med.* 165: 184-190.
- GAO J., ZHOU Q., WU D. & CHEN L. 2021. Mitochondrial iron metabolism and its role in diseases. *Clin. Chim. Acta.* 513: 6-12. DOI: 10.1016/j.cca.2020.12.005.
- HATI S. & BHATTACHARYYA S. 2020. Impact of thiol-disulfide balance on the binding of Covid-19 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *ACS Omega.* 5(26): 16292-16298. DOI: 10.1021/acsomega.0c02125.
- KARKHANEI B., TALEBI E. & MEHRI F. 2021. Evaluation of oxidative stress level: total antioxidant capacity, total oxidant status and glutathione activity in patients with COVID-19. *New Microbes New Infect.* 42: 100897. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100897.
- KALEM A., KAYAASLAN B., NESELIOGLU S., ESER F., HASANOGLU I., AYPAK A., AKINCI E., AKCA H., EREL O. & GUNER R. 2021. A useful and sensitive marker in the prediction of COVID-19 and disease severity: *Thiol Free Radic. Biol. Med.* 166: 11-17.
- KEFLIE TS. & BIESALSKI HK. 2021. Micronutrients and bioactive substances: Their potential roles in combating COVID-19. *Biol. Trace Elem. Res.* 84: 111103. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111103.
- LILL R., SRINIVASAN V. & MÜHLENHOFF U. 2014. The role of mitochondria in cytosolic-nuclear iron-sulfur protein biogenesis and in cellular iron regulation. *Curr. Opin. Microbiol.* 22: 111-119. DOI: 10.1016/j.mib.2014.09.015.
- LUPON E., LELLOUCH A., ZAL F., CETRULO C. JR. & LANTIERI L. 2021. Combating hypoxemia in COVID-19 patients with a natural oxygen carrier, HEMO 2 Life® (M101). *Med Hypotheses.* 146: 110421. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110421.
- MAJEED M., NAGABHUSHANAM K., GOWDA S. & MUNDKUR L. 2021. An exploratory study of selenium status in healthy individuals and in patients with COVID-19 in a south Indian population: The case for adequate selenium status. *Nutrition.* 82: 111053.
- MANÈEK-KEBER M., HAFNER-BRATKOVIE I., LAINŠEEK D., BENÈINA M., GOVEDNIK T., OREHEK S., PLAPER T., JAZBEC V., BERGANT V., GRASS V., PICHLMAIR A. & JERALA R. 2021. Disruption of disulfides within RBD of SARS-CoV-2 spike protein prevents fusion and represents a target for viral entry inhibition by registered drugs. *FASEB J.* 35(6): e21651. DOI: 10.1096/fj.202100560R.
- MEHRI F., HOSSEIN A., TALEBI E., SOURİ B. & ESFAHANI M. 2021. The comparison of oxidative markers between Covid-19 patients and healthy subjects. *Arch. Med. Res.* 7: S0188-4409(21)00126-0.
- METE A., KOÇAK K., SARACALOGLU A., DEMIRYÜREK S., ALTINBA^a O. & DEMIRYÜREK A. 2021. Effects of antiviral drug therapy on dynamic thiol/disulphide homeostasis and nitric oxide levels in COVID-19 patients. *Eur. J. Pharmacol.* 907: 174306.

- MUHAMMAD Y., KANI Y., ILIYA S., MUHAMMAD Y., BINJI A., EL-FULATY A., KABIR M., BINDAWA K. & AHMED A. 2021. Efficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med.* 9:2050312121991246.
- NEMETH E., RIVERA S., GABAYAN V., KELLER C., TAUDORF S., PEDERSEN BK. & GANZ T. 2004. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.* 113(9): 1271-1276. DOI: 10.1172/JCI20945.
- NICOLAU J., AYALA L., SANCHÍS P., OLIVARES J., DOTRES K., SOLER A., RODRÍGUEZ I., GÓMEZ L. & MASMIQUEL L. 2021. Influence of nutritional status on clinical outcomes among hospitalized patients with COVID-19. *Clin. Nutr. ESPEN*. 43b: 223-229.
- PAL A., SQUITTI R., PICOZZA M., PAWAR A., RONGIOLETTI M., DUTTA AK., SAHOO S., GOSWAMI K., SHARMA P. & PRASAD R. 2021. Zinc and COVID-19: *Basis Curr. Clin. Trials*. 199(8): 2882-2892. doi: 10.1007/s12011-020-02437-9.
- PALACIOS A., VALDEZ R., DOMÍNGUEZ J., HERRERA H., CASTILLEJOS H., MORENO-CASTAÑEDA L., ESTRADA G., HERNÁNDEZ F., GONZÁLEZ-MARCOS O., SAUCEDO OROZCO H., MANZANO-PECH L., MÁRQUEZ-VELASCO R., GUARNER - LANS V., PÉREZ-TORRES I. & SOTO M. 2021. Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 19: 1379-1390.
- PINCEMAIL J., CAVALIER E., CHARLIER C., CHERAMY-BIEN J., BREVERS E., COURTOIS A., FADEUR M., MEZIANE S., GOFF C., MISSET B., ALBERT A., DEFRAIGNE J. & ROUSSEAU A. 2021. Oxidative Stress Status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. a pilot study. *Antioxidants (Basel)*. 10(2): 257.
- SHARIF-ASKARI S., SHARIF-ASKARI S. F., MDKHANA B., HUSSAIN ALSAYED H. A., ALSAFAR H., ALRAIS Z. F., HAMID Q. & HALWANI R. 2021. Upregulation of oxidative stress gene markers during SARS-COV-2 viral infection. *Free Radic. Biol. Med.* 172: 688-698.
- SALAZAR-LUGO R. 2015. Metabolismo del hierro, inflamación y obesidad. *Saber*. 27(1): 5-16.
- SCHAIBLE U. E. & KAUFMANN S. H. 2004 Iron and microbial infection. *Nat. Rev. Microbiol.* (12): 946-953. doi: 10.1038/nrmicro1046.
- TONG T. R. 2006. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *Perspect. Med. Virol.*, 16: 43-95.
- YANLING L. V., CHEN L., LIANG X., LIU X., GAO M., WANG Q., WEI Q. & LIU L. 2021. Association between iron status and the risk of adverse outcomes in COVID-19. *Clin. Nutr.* 40(5): 3462-3469. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.033.
- YEAGER C. L., ASHMUN R. A., WILLIAMS R. K., CARDELICCHIO C. B., SHAPIRO L., LOOK A. T. & HOLMES, K.V. 1992. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*. 357: 420-422.
- UBERTI F., RUGA S., FARGHALI M., GALLA R. & MOLINARI C. 2021. α-Lipoic acid (ALA) and palmitoylethanolamide (PEA)

- blocks endotoxin-induced oxidative stress and cytokine storm: A possible intervention for COVID-19. *J. Diet.* (Suppl.1). 18: 1-23.
- WANG C Y. & BABITT J. L. 2016. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr. Opin. Hematol.* 23(3): 189-197. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000236.
- WENZHONG L., HUALANB L. & COVID-19. 2021. Captures iron and generates reactive oxygen species to damage the human immune system. *Autoimmunity.* 54(4): 213-224. DOI: 10.1080/08916934.2021.1913581
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2020. Pneumonia of unknown cause—China. emergencies preparedness, response, disease outbreak news.
- ZENDELOVSKAD., ATANASOVSKA E., PETRUSHEVSKA M., SPASOVSKA K., STEVANOVIKJ M., DEMIRI I. & LABACHEVSKI N. 2021. Evaluation of oxidative stress markers in hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. *Rom. J. Intern. Med.* DOI: 10.2478/rjim-2021-0014.
- ZHOU F., YU T. & DU R. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 395: 1054-1062.
- ZHOU Y., CHI J., L., W. & WANG Y. 2021. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) *Diabetes Metab. Res. Rev.* 37(2): e3377. DOI 10.1002/dmrr.3377.