

# Az I-es típusú interferonok jelentősége COVID-19-ben

BENCZE DÓRA,<sup>1, 2</sup> FEKETE TÜNDE,<sup>1</sup> PÁZMÁNDI KITTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola

2019-ben a kínai Vuhan városából indult a koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19), melyet a cseppfertőzéssel terjedő, szimpla szálú RNS-vírus, a súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2) idézett elő. A vírus által kiváltott pandémia jelenleg is még javában tombol a világban, mivel a fertőzőképesebb új vírusvariánsok megjelenése a járvány sokadik hullámához vezetett hazánkban, illetve más országokban egyaránt. Habár a COVID-19 esetszámra vetített átlagos halálozási aránya (~ 2%) meghaladja a szezonális influenzajárványokét (~ 0,1-0,2%), a korábbi koronavírus törzsek által okozott megbetegedések, úgymint a SARS (~ 10%) és a közel-keleti légúti szindróma (MERS; ~ 37%) jóval magasabb halálozási arányt mutatnak. Ennek ellenére a SARS-CoV-2 eddig több halálos áldozatot követelt, mint a SARS-CoV és MERS-CoV törzsek együttvéve, mivel a SARS-CoV-2 sokkal nagyobb fertőzés rátával bír. Ugyanakkor a COVID-19 a krónikus betegségekben, úgymint például cukorbetegségben, magas vérnyomásban, illetve szív- és érrendszeri betegségekben szenvedőket különösen súlyosan érinti, így ezen betegcsoportokban a SARS-CoV-2 fertőzés által okozott halálozások száma is jóval több. Továbbá magasabb a halálozási arány az idősek, a férfiak, a várandósok és az elhízott betegek körében is, melynek hátterében az antivirális immunválasz esszenciális elemének, az I-es típusú interferon (IFN) válasznak a csökkent kapacitása vagy diszregulációja állhat. Ezen kívül alapbetegségekben nem szenvedő, fiatal áldozatai is vannak a járványnak, mely összefüggésben állhat az antivirális válasz jelátviteli útvonalainak genetikai defektusaival vagy az I-es típusú IFN-ok ellen termelődő autoantitestekkel, melyek semlegesítik ezen citokinek vírusreplikációt gátló hatását. Tehát az adott egyén I-es típusú IFN-szignatúrája nagymértékben befolyásolja a COVID-19 kimenetelét és a csökkent I-es típusú IFN-termeléssel asszociált állapotok rosszabb prognózist vetítenek elő. Így az I-es típusú IFN-ok terápiás alkalmazhatósága COVID-19-ben a jelenleg is zajló klinikai kutatások célkeresztjébe került. Jelen összefoglaló közleményünkben szeretnénk röviden bemutatni az I-es típusú IFN-válaszok jelentőségét, COVID-19-ben tapasztalható diszregulációjukat, valamint a COVID-19 I-es típusú IFN-függő rizikófaktorait, melyek magyarázattal szolgálhatnak az egyéni antivirális válaszokban tapasztalt nagyfokú diverzitásra is.

**Kulcsszavak:** I-es típusú IFN, IFN-szignatúra, SARS-CoV-2, COVID-19, antivirális immunitás, rizikófaktor, terápia

## IMPORTANCE OF TYPE I INTERFERONS IN COVID-19

Coronavirus disease (COVID-19) caused by a single-stranded RNA virus, the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spread by droplet transmission, came from the Chinese city of Wuhan in 2019. Nowadays, the pandemic caused by the virus is still raging around the world, as the emergence of more infectious novel virus variants has fuelled newer waves of the pandemic in Hungary and in other countries. Although, the case fatality rate of COVID-19 (~ 2%) is higher than that of seasonal influenza pandemics (~ 0.1-0.2%), diseases caused by previous coronavirus strains such as SARS (~ 10%) and Middle East respiratory syndrome (MERS; ~ 37%) show a much higher mortality rate. Nevertheless, SARS-CoV-2 has claimed far more lives than the SARS-CoV and MERS-CoV strains combined, as SARS-CoV-2 displays a much higher infection rate. However, COVID-19 is particularly severe in patients with chronic diseases such as diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases, and the number of deaths by SARS-CoV-2 infection is much higher in these patient populations. Furthermore, mortality rates are higher in seniors, men, pregnant women and obese patients, which might be explained by the impaired capacity or dysregulation of the essential component of the antiviral immunity, the type I interferon (IFN) response. In addition, the pandemic takes a deadly toll on younger people with no underlying diseases, which may be related to genetic defects of the antiviral signaling pathways or autoantibodies generated against type I IFNs, which neutralize the inhibitory effect of these cytokines on viral replication. Thus, individual type I IFN signature greatly influences the outcome of COVID-19 and conditions associated with decreased type I IFN production indicate a

worse prognosis. Thus, the therapeutic applicability of type I IFNs in COVID-19 is in the focus of ongoing clinical research. In this review, we would like to briefly overview the importance of type I IFN responses, their dysregulation in COVID-19, and the type I IFN-dependent risk factors of COVID-19, which might also explain the high diversity seen in individual antiviral responses.

**Keywords:** Type I IFN, IFN signature, SARS-CoV-2, COVID-19, antiviral immunity, risk factor, therapy

## Bevezetés: Az I-es típusú IFN-ok jelentősége

Vírusfertőzések esetében a szervezet gyors és megfelelő I-es típusú IFN-válasza kulcsfontosságú, mivel ezen citokinek közvetlenül hozzájárulnak a vírusok replikációjának gátlásához, a vírus által indukált szövetkárosodások megelőzéséhez és a sejtes, valamint humorális immunválaszok aktiválásához. A szervezet minden magvas sejtje képes termelni ezen citokinek vírusexpozíció esetén, valamint minden sejt kifejezi az I-es típusú IFN-ok megkötésére szolgáló receptorokat, lehetővé téve egy komplex, sejtek közötti kommunikációs hálózat létrejöttét a hatékony antivirális válasz érdekében [1]. Az I-es típusú IFN-család fehérjéit a humán szervezetben a 9-es kromoszómán található gének kódolják [2]. Ezen fehérjék közé tartozik az IFN- $\alpha$  13 altípusa, az IFN- $\beta$  és a jelenleg még kevésbé feltárt IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$ , valamint IFN- $\omega$  citokinek [3]. Az I-es típusú IFN-szekrécióban jeleskedő humán plazmacitoid dendritikus sejtek (pDS) ezen altípusok közül főleg az IFN- $\alpha$  citokinek képesek nagy mennyiségben termelni az IFN- $\beta$  mellett [4]. A szervezet többi magvas sejtípusa vírusfertőzésre főként IFN- $\beta$ -szekrécióval válaszol, mely a pDS-ekhez képest jóval kisebb mértékű citokintermelést eredményez [5].

Az immunrendszer sejtjei változatos mintázatfelismerő receptorokon (PRR) keresztül érzékelik a szervezetbe jutó vírusokat, melyek aktiválódása többek között interferon regulatórikus faktorok (IRF) aktivációját váltják ki, mely transzkripció faktorok az I-es típusú IFN-ok termelődését segítik. A Toll-szerű receptorok (TLR) közül a sejt felszíni TLR4 virális glikolipid, míg az endoszomális TLR3 metilátlan, duplaszálú RNS-felismerését követően aktiválja a TIR-domént tartalmazó adaptorindukáló IFN- $\beta$  (TRIF) jelátviteli útvonalat, mely IRF3-aktiváción keresztül eredményez IFN- $\beta$ -szekréciót [6]. Az endoszomális TLR7/8 virális RNS-szenzorok és a TLR9 virális DNS-t érzékelő receptor a mieloid differenciációs primer válasz gén 88 (MyD88) adaptor proteinen keresztül főként IRF7-mediált I-es típusú IFN termelődést vált ki [6]. A vírus replikációja során képződő RNS-intermediereket felismerő citoplazmatikus retinsav-indukálható gén-1 (RIG-I) és a melanomadifferenciáció asszociált gén-5 (MDA-5) receptorok a mitokondrium-asszociált mitokondriális-antivirális, szignalizációs (MAVS) adaptor fehérjén keresztül mind IRF3 és mind IRF7 jelátviteli útvonalat is használnak az I-es típusú IFN-indukcióhoz [7]. Továbbá a citoszolikus DNS felismerésére specializálódott ciklikus GMP-AMP-szintáz (cGAS) virális DNS-kötődés

esetén aktiválja a STING és Tank-kötő kináz 1 (TBK-1) útvonalat, mely IRF3-aktivációt eredményez, hasonlóan a DDX41 és az IFI16 citoszolikus receptorokhoz, melyek duplaszálú DNS-hez kötődve a közös STING-útvonalon keresztül szintén IRF3-függő IFN- $\beta$  indukciót váltanak ki [8].

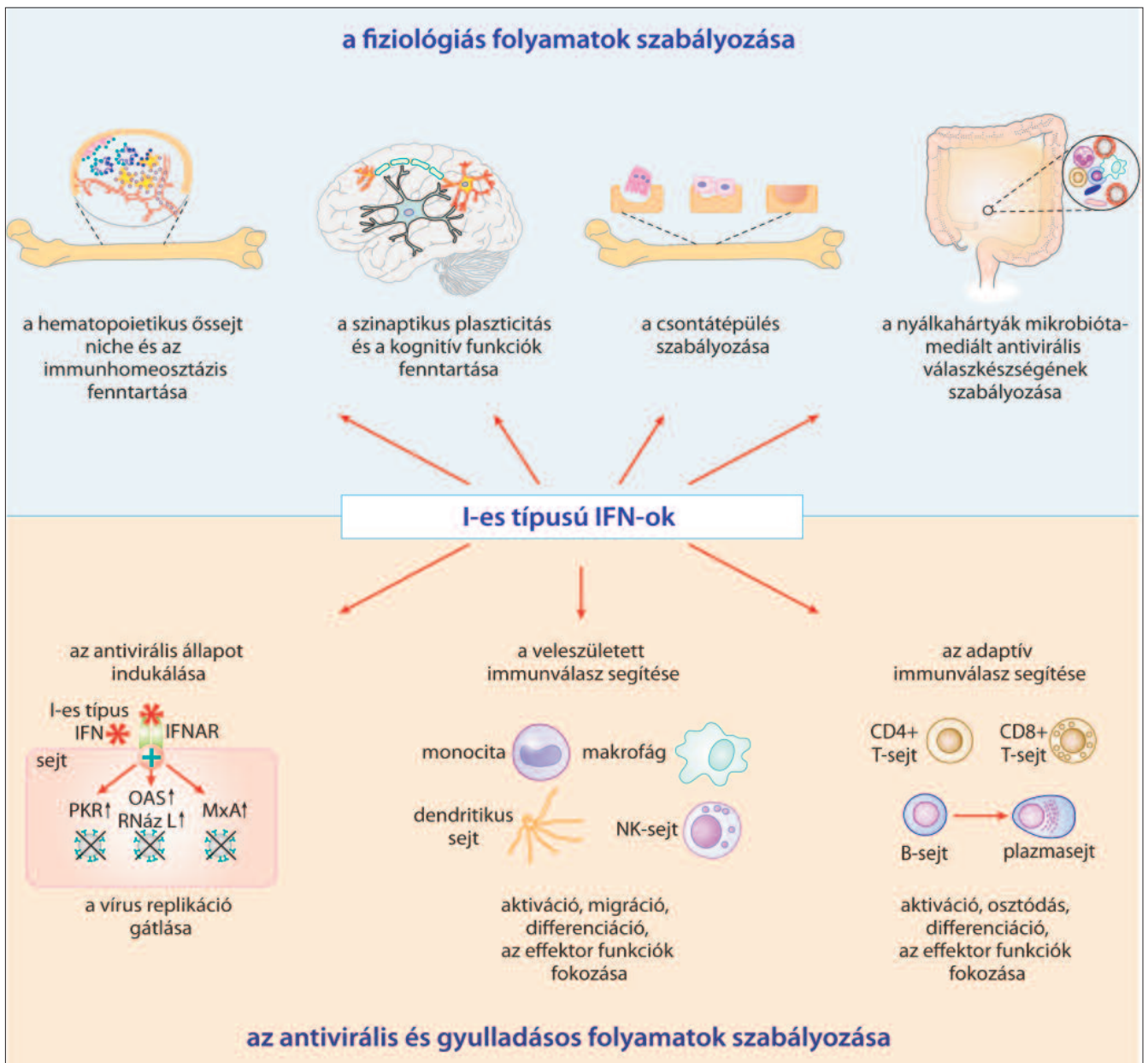
A sejtek által szekretált I-es típusú IFN-ok autokrin, illetve parakrin hatásaikat a sejtek felszínén expresszáldó transzmembrán IFN- $\alpha$ -receptorokhoz (IFNAR) kötődve fejtik ki, mely receptorok az IFNAR1- és IFNAR2-alegységekből álló heterodimereket formálnak. A citokinek kötődése aktiválja a Janus kináz 1 (JAK1) és a tirozin-kináz 2 (TYK2) tirozin-kinázokat, amelyek foszforilálják a szignál transzducér és transzkripció aktivátor (STAT) 1 és STAT2 transzkripció faktorokat. Ezt követően a STAT1- és a STAT2-molekulák dimerizálódnak, és az IRF9-cel történő összeszerelődést követően transzlokálódnak a sejtmagba, ahol az úgynevezett interferonstimulált gén faktor (ISGF) 3 trimolekuláris komplexét alkotják. Az ISGF3 ezután kötődik az IFN által stimulált válaszelemekhez (ISRE), mely több száz IFN-stimulált gén (ISG) transzkripcióját eredményezi a sejtekben. Az ISG által kódolt fehérjék antivirális állapot kialakulását indukálják a fertőzött és a szomszédos sejtekben, hogy megakadályozzák a vírus replikációját és a kórokozó további terjedését, így az I-es típusú IFN-ok az antivirális válasz hatékony eszközei [9, 10]. Az I-es típusú IFN-ok által indukált antivirális állapot kialakításában számos enzim játszik szerepet, úgymint például az RNS-függő proteinkináz R (PKR), a 2',5'-oligoadenilát (Oligo A) szintetáz (OAS), a ribonukleáz L (RNáz L) és a mixovírus-rezisztencia guanozin-trifoszfátázok (Mx GTPázok), melyeknek expressziója I-es típusú IFN-ok hatására fokozódik. A PKR megváltoztatja a gazdasejt translációs mintázatát, mivel foszforilálja az eukarióta iniciációs faktor 2 (eIF2 $\alpha$ )  $\alpha$  alegységét, ami így a fehérjeszintézis átmeneti gátlásához és ennek eredményeképpen a vírusreplikáció megakadályozásához vezet [11]. Duplaszálú virális RNS-hez kötődve az OAS szintetizálni kezdi az Oligo A-t, ami aktiválja az RNáz L-t, mely a virális RNS lebontását végzi [12]. Továbbá, az Mx GTPázok oligomereket alkotva gátolják a vírus nukleokapszidjának vagy nukleokapszidszerű struktúráinak intracelluláris transzportját, így a víruskomponensek csapdába esnek, és nem képződhetnek belőlük új vírusok [13].

Az antivirális állapot kiváltása mellett az I-es típusú IFN-ok, mint pleiotróp hatású citokinek, a veleszületett immunválaszokat is szabályozzák. Az IFN- $\alpha$  elősegíti a monociták toborzását a gyulladt szövetekbe és azok hatékony antigént bemutató sejtekké történő differenciálódását [14, 15]. Emellett az I-es típusú IFN-ok segítik a dendritikus sejtek (DS) érését

és aktivációját [16], valamint támogatják az antigénprezentációt és a természetes ölő (NK) sejtek effektor funkcióit is, miközben korlátozzák az egyéb gyulladásozó citokinek túlzott termelődését [9]. A fertőzés későbbi szakaszában az I-es típusú IFN-ok hozzájárulnak az adaptív immunválasz megfelelő aktivációjához is, ugyanis mind a T- és mind a B-sejtes immunválaszokat támogatják, valamint elősegítik az immunológiai memória kialakulását is. Indukálják továbbá a B-sejtek számára esszenciális faktorok, úgymint például a B-sejt-aktiváló faktor (BAFF) és az A-proliferációt indukáló ligandum (APRIL) DS-ek és makrofágok általi termelődését, mely révén az I-es típusú IFN-ok elősegítik a B-sejtek túlélését, érését, dif-

ferenciálódását és izotípus váltását [17]. Ezenkívül akut fertőzések esetén az I-es típusú IFN-ok támogatják az antigén-specifikus CD4<sup>+</sup> helper T (Th) sejtek és CD8<sup>+</sup> citotoxikus T-sejtek aktiválódását és osztódását is, valamint hozzájárulnak a folliculáris Th-sejtek differenciálódásához, mely sejtek elengedhetetlenek a megfelelő B-sejt-válasz indukálásához [18, 19] (1. ábra).

Fontos megjegyezni továbbá, hogy az antivirális immunválaszban betöltött esszenciális szerepük mellett az I-es típusú IFN-ok hozzájárulnak különféle fiziológias folyamatok szabályozásához is. Így például fiziológias körülmények között szerepet játszanak a hematopoetikus őssejt niche-funk-



1. ábra

Az I-es típusú IFN-ok szerepe a fiziológias folyamatok szabályozásában és az antivirális, valamint gyulladásozó válaszok koordinálásában

ció szabályozásában, a csontok átépülési folyamataiban, valamint a szinaptikus plaszticitás és a központi idegrendszer kognitív funkcióinak fenntartásában [20, 21]. Ezenkívül a nyálkahártya-felszíneken található kommenzális mikrobióta által indukált állandó, de alacsony szintű IFN-szignalizáció a sejtekben hozzájárul egy alap készenléti állapot fenntartásához, ami elengedhetetlen az effektív antivirális válaszokhoz [22–24] (1. ábra). Tehát elmondható, hogy az I-es típusú IFN-ok fizioiógias körülmények között, akut fertőzések hiányában is alacsony koncentrációban, folyamatosan szekretálódnak számos szövetben és szervben, melynek nagyon fontos jelentősége van az immunhomeosztázis fenntartásában, ugyanis a bazális IFN-szekréció kóros megváltozása, akár csökkenése vagy akár fokozódása patológiás következményekkel járhat [20].

Emellett, ha gyulladások során az I-es típusú IFN-ok termelődése nem megfelelően szabályozott, krónikus szekréciójuk veszélyes lehet a gazdaszervezet számára, és különböző, nemkívánatos, saját szöveteket károsító reakciókat idézhet elő, ami autoimmun betegségek kialakulásához vezethet. Ezeket a betegségeket az úgynevezett IFN génszignatúra (IGS) jellemzi, ami az IFN által indukálható gének fokozott expressziójára utal a perifériás vesejtekben. Bizonyított, hogy az IGS korrelál a betegség súlyosságával különböző autoimmun kórképekben szenvedő egyéneknél [25]. Az ilyen abnormális IFN-válaszok elkerülése érdekében az I-es típusú IFN-termelés szigorú szabályozás alatt áll, és számos endogén faktor járul hozzá a megfelelő I-es típusú IFN-válaszok fenntartásához a szervezetben [9, 26].

Ugyanakkor vírusfertőzések esetén a szervezet csökken vagy leéleltetett I-es típusú IFN-válasza növeli a súlyosabb kimenetelű fertőzések kockázatát, mivel a fertőzés korai szakaszában a megfelelő I-es típusú IFN-válasz hiánya nagyobb vírusterhelést ró a szervezetre. Számos tényező képes befolyásolni egy adott egyén I-es típusú IFN-válaszát, ezek közül a legfontosabbak a nem, életkor, különböző genetikai defektusok, várandósság, patológiás kondíciók vagy krónikus betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek és biológiai terápiák. Továbbá a vírusok által kifejlesztett immunválaszokat elkerülő mechanizmusok is irányulhatnak a gazdaszervezet I-es típusú IFN-termelésének gátlására, mely elősegíti a vírusok replikációját és terjedését a célsejtekben. Így egy adott egyén alap I-es típusú IFN-szignatúrája és ezáltal az antivirális válasza nagyban függ ezen tényezőktől, így ugyanazon vírusinfekció lefolyásának súlyossága a különböző egyéneknél széles skálán mozoghat. Ez figyelhető meg a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19 esetében is, ahol a halálozási ráta jóval magasabb azon egyéneknél, akiknél az I-es típusú IFN-termelés nem megfelelő mértékű.

## A SARS-CoV-2 által okozott immundiszreguláció COVID-19-ben

A SARS-CoV-2 okozta COVID-19 megbetegedés a klinikai kép és az ajánlott kezelés szerint 3 különálló szakaszra osztható [27]. Az első szakasz a fertőzés korai fázisa, mely közvetlenül a vírussal történő infekciót követően veszi kezdetét, és egy inkubációs periódust foglal magában. Ezen szakasz legtöbbször tünetmentesen zajlik, vagy enyhe és gyakran nem specifikus tünetekkel jár együtt, mint például rossz közérzettel, lázzal és száraz köhögéssel. Azoknál a betegeknél, akiknél a COVID-19 erre a szakaszra korlátozódik, a prognózis kiváló. A második szakasz már pulmonális érintettséggel jár, ami jelentkezhet hipoxia nélkül vagy hipoxiával. A betegeknél vírusos tüdőgyulladás alakul ki, köhögéssel, lázzal és esetlegesen hipoxiával. Ebben a fázisban szorul a legtöbb COVID-19-ben szenvedő beteg kórházi kezelésre szoros megfigyelés vagy kezelés céljából. A betegség súlyos, III. szakasza extrapulmonális, szisztémás gyulladásként nyilvánul meg, és citokinvihart eredményez. Ezen szakaszban limfopénia alakulhat ki, és főként a helper, a regulatórikus és a memória T-sejtek számának csökkenése figyelhető meg [28], valamint ezzel ellentétben a neutrofilek számának fokozódása és a gyulladásos citokinek és biomarkerek szintjének szignifikáns növekedése tapasztalható [28, 29]. A betegség ezen előrehaladott stádiumában lévő betegeknél másodlagos hemofagocitászindrómához hasonló forma is előfordulhat [30]. Továbbá ebben a szakaszban szeptikus sokk, vazoplégia, akut respiratórikus distressz szindróma, sőt kardiopulmonális összeomlás, valamint szisztémás szervi érintettség, akár szívmegnyugulás is megjelenhet. Összességében a betegség ezen fázisában a prognózis elég gyenge, kevés beteg épül fel a betegség ezen kritikus szakaszából.

A SARS-CoV-2 a fertőzés első szakaszában megkezdheti replikációját, és berendezkedik a gazdaszervezetben, elsősorban a légzőrendszerben. A vírus az orr és a légutak hámsejtjeihez a sejt felszíni angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2) receptorokon keresztül kötődik tüske (S) glikoproteinjeivel. Az ACE2 receptorok nagy számban vannak jelen a tüdő és a vékonybél hámsejtjein, valamint a vaszkuláris endotéliumon. A vírus sejtbe jutását segíti továbbá a transzmembrán proteáz szerin 2 (TMPRSS2) enzim, egy humán sejteken található proteáz, ami aktiválja a SARS-CoV-2 S fehérjéjét, kolokalizálódik az ACE2 receptorral, és elindítja a SARS-CoV-2 fúzióját a plazmamembránnal. A vírus endocitózist követően a sejt PRR-jai érzékelik a vírust, és I-es típusú IFN-ok, valamint proinflammatórikus citokinek és kemokinek termelését indukálják [31]. Az eddigi kísérletes adatok azt bizonyítják, hogy a SARS-CoV-2 a RIG-I [32], MDA-5 [33] és cGAS-STING citoszólikus receptorok által ismerődhet fel a sejtekben [34]. Ugyanakkor valószínűleg a TLR3 és a TLR7 is részt vehet a SARS-CoV-2 felismerésében, erre utalhat, hogy a betegség súlyo-

sabb lefolyású azon egyénekben, akiknél ezen receptorútvonalak csökkent aktivitása figyelhető meg különböző genetikai eltérések miatt [35, 37]. Továbbá a vírus az NLRP3 inflammaszómát is képes aktiválni, és a fokozott IL-1 $\beta$ -szekréció egyrészt gátlólag hathat az I-es típusú IFN-útvonalakra, másrészt hozzájárulhat a citokinvihar káros hatásaihoz is [38].

Az azonnali antivirális válasz kulcsfontosságú elemeiként az IFN-ok nélkülözhetetlenek lennének a vírus replikációjának és terjedésének megakadályozásában az autokrin és parakrin IFNAR-jelátvitel útján. Így a vírussal fertőzött I-es és II-es típusú alveoláris epitelsejtektől, valamint az alveoláris makrofágoktól is I-es és III-as típusú IFN-ok termelését várnánk, de a SARS-CoV-2 esetében sajnos ez nem valósul meg. Az inkubációs szakaszban a SARS-CoV-2 lopva, csendben szaporodik a gazdasejtekben, anélkül, hogy kiváltaná az IFN-ok indukcióját, ami később magas vírusterhelést fog eredményezni [39]. Ezt bizonyítja, hogy humán alveoláris sejtvonalak és tüdőszövetminták is csak csökkent IFN-expresszióval voltak jellemezhetők SARS-CoV-2 vírussal történő expozíciót követően [39, 40]. Ugyanakkor az IFN-válasz nem marad el teljesen a szervezetben, viszont időben késleltetett [39, 41]. A súlyos COVID-19-ben szenvedő betegek perifériás vérében vagy tüdőszövetében minimális mennyiségű IFN detektálható [39, 42], szemben a magas patogenitású influenzavírusokkal megfertőződött betegeknél tapasztaltakkal. Érdekes módon, bár a szisztémás IFN-termelés alacsony szintje korrelál a súlyosabb kimenetelű COVID-19-cel [42], az IFN-ok és az ISG-k lokális indukcióját észlelték néhány kritikus állapotú beteg bronchoalveoláris lavage folyadékában [43]. Ezen lokális IFN-választ speciális immunsejtek, úgymint például a tüdőben rezidens DS-ek aktiválódásának tulajdonították. A professzionális I-es típusú IFN-t termelő sejtekként számon tartott pDS-ekről más koronavírusok által okozott fertőzések kapcsán már ismert, hogy IFN- $\alpha$ -t termelnek SARS-CoV hatására. Azon SARS-CoV-fertőzött betegeknél, akik nem részesültek kortikoszteroid-kezelésben, az IFN- $\alpha$  kimutatható volt a plazmában a krízis előtti szakaszban, de a krízis szakaszában termelődésük már alábbhagyott [44]. SARS-CoV-2-fertőzésnél a humán pDS-ek kapcsán eddig megállapították, hogy fertőzésük nem produktív, viszont a vírus képes hatékonyan aktiválni a pDS-eket, ami nagy mennyiségű I-es típusú IFN-termelést eredményezhet [45]. Ugyanakkor a COVID-19 során létrejövő szisztémás és lokális IFN-válaszok pontos kinetikája még felderítésre vár. A SARS-CoV-fertőzés egérmódeljében már kimutatták, hogy a tüdőben kialakuló helyi IFN-válasz a vírusreplikáció csúcsához képest késleltetett, ami gátolja a vírus hatékony eliminációját, és összefüggésben van a citokin felszabadulási szindróma (CRS) kialakulásával [46]. Ugyanis a vírusfertőzéskor az IFN-ok által indukált gyors víruselimináció csökkenti a gazdaszervezet további immunválaszát, mely megelőzheti az esetlegesen kialakuló krónikus gyulladás szervezetre káros hatásait [47]. Így például IFNAR-hiányos egerekben vírusfertőzések kapcsán megnövekedett proinflammató-

rikus citokinszinteket és súlyosabb patológiás elváltozásokat detektáltak [48]. Az IFN-ok hiánya tehát nagyobb vírusterheléshez vezethet, ami fokozott immunaktivációt válthat ki. Továbbá az I-es típusú IFN-ok képesek a gyulladáskeltő citokinek termelődését közvetlenül is gátolni, így például az IL-1 $\beta$ -termelésre kifejtett, sokrétű gátló hatásuk már régóta ismert [49].

Szisztémás gyulladással válasz szindrómában (SIRS) a keringésbe kerülő nagymennyiségű gyulladással citokinek többszervi elégtelenséget okozhatnak, mely citokinvihar számos vírusterhelésre jellemző és a halálozás előrejelzője [50]. Gyors lefolyású, halálos kimenetelű SARS-CoV által okozott fertőzésekben a vírus például már nem volt kimutatható a krízis szakaszában a betegek szervezetében, ami arra utal, hogy a fertőzött egyének halála nem feltétlenül a vírus replikációjának eredménye, hanem potenciálisan a gazdaszervezet túlzott gyulladással válaszai miatt következett be [51, 52]. A SIRS szintén előfordul COVID-19-ben [53]. A súlyos COVID-19 betegek tüdőpatológiája is a proinflammatórikus citokinek és kemokinek túltermelésével asszociált, ami elősegíti az erek permeabilitásának fokozódását és a disszeminált intravaszkuláris koagulációt [54]. A légzőhám SARS-CoV-2 fertőzése piroptózis révén sejthalálhoz vezet [55], melynek eredményeként proinflammatórikus citokinek szabadulhatnak fel a szomszédos sejtekből is. Ez a citokinfelszabadulás gyulladással citokinek termelő immunsejteket toboroz a tüdőbe, ami tovább fokozza a gyulladást [56]. Ez az eseménysor különösen hangsúlyos az idősekben, akiknél az I-es típusú IFN-válasz késleltetett [57, 58].

Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a betegek egy részében fokozott I-es típusú IFN-válasz is megfigyelhető, ami a fertőzés korai leküzdését eredményezheti. A hatékony IFN-válasz jeleit tükrözheti a „COVID-lábujjak” tünet, mely kifejezetten ezen betegek esetén jelenhet meg. Az elváltozás a pernióra emlékeztet, mely egy hideg hatására jelentkező gyulladással állapot, és az akrális területek vörös-lilás elszíneződésével és hólyagosodásával jár. Szövettanilag az epidermisz ödémája, valamint perivaszkuláris és periekrin limfocitainfiltráció látható, és az erekben akár mikrotrombusok is kialakulhatnak. Hasonló elváltozások figyelhetőek meg a lupus egy ritka kután formájánál (FCL-familiar chilblain lupus), ami az interferonopátiák közé sorolható betegség, és fokozott I-es típusú IFN-termeléssel jár. Így a COVID-lábujjakat is valószínűleg a fokozott szisztémás I-es típusú IFN-szekréció okozza, ami ezáltal a vírusra hatékonyan reagáló betegek jelzője lehet, akiknél így enyhébb lefolyású COVID-19-re lehet számítani [59].

## A koronavírusok antivirális immunválaszokat elkerülő mechanizmusai

A COVID-19-betegeknél tapasztalható csökkent, illetve késett I-es típusú IFN-válasz egyik oka mindenképpen a koronavírusok hatékony antivirális immunválaszokat elkerülő mechanizmusainak köszönhető.

Az I-es típusú IFN-termelést eredményező PRR-receptor-útvonalak közül az egyszálú RNS-vírusok, úgymint a SARS-CoV-2 is az endoszomális TLR, valamint a citoplazmatikus RLR és STING jelátviteli útvonalakat aktiválhatják. A virális RNS-ek felismerése főként a TLR3/7/8, illetve a RIG-I és MDA-5-receptorokon keresztül történik [60]. A cGAS-STING sokáig csak a saját vagy patogén eredetű DNS citoszolikus szenzoraként volt számon tartva, azonban leírták, hogy az RNS-vírusok is aktiválhatják a STING-et, sőt a molekula fontos az RNS-vírusok által okozott fertőzések kontrollálásában is [61, 62]. Így például az RNS vírusok burkának és a gazdasejt membránjának fúziója STING-függő I-es típusú IFN-termelést indukálhat DNS-, RNS- és kapszidfüggetlen módon [63]. Továbbá vannak olyan RNS-vírusok, melyek mitokondriumkárosodást okozva mitokondriális DNS-felszabadulást eredményeznek, mely szintén aktiválhatja az útvonalat [64]. A SARS-CoV-2 esetében pedig megfigyelték, hogy a vírus a fertőzött sejtek fúzióját váltja ki, és a syncytiumképződés során a citoszolikus kromatin a cGAS-on keresztül a STING aktivációját okozza [65].

A koronavírusok, így a MERS-CoV, a SARS-CoV és a SARS-CoV-2 is, kifejlesztettek több olyan mechanizmust is, amelyekkel képesek gátolni a TLR-, RLR- és STING-útvonalak aktivitását, és csökkenteni tudják I-es típusú IFN-expozíciójukat, ami így elősegíti replikációjukat. Míg az I-es típusú IFN-ek csak mérsékelten hatnak a SARS-CoV-ra, ezzel ellentétben az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy a SARS-CoV-2 nagyon érzékeny az IFN-ok hatásaira. Ezt bizonyítja a vírusreplikáció szignifikáns csökkenése, mely I-es típusú IFN-előkezelés hatására figyelhető meg a vírussal megfertőzött légúti epitelsejtekben egy illetve két nap elteltével [66]. Továbbá a SARS-CoV-2 fertőzés fokozott STAT1-szinttel és ISG-termeléssel asszociált ezen sejtekben, szemben a SARS-CoV által okozott fertőzéssel [66]. Néhány egyénben ugyanakkor a veleszületett immunrendszer mégsem képes felvenni a harcot a vírussal, melynek oka az I-es típusú IFN termelésének gátlása a SARS-CoV-2 vírus fehérjéin keresztül, melyek képesek interferálni a TLR, az RLR vagy a cGAS-STING jelátviteli útvonallal vagy modulálják a sejt transzlációs folyamatait [67]. A SARS-CoV legalább 10 olyan fehérjét kódol, amelyek lehetővé teszik a vírus számára, hogy elkerülje az IFN-ek termelődését és vírusellenes hatásait [67]. Megfigyelések szerint a SARS-CoV-2 fehérjék legalább ugyanilyen hatékonyan gátolják az I-es típusú IFN-választ [42], mely valószínűleg annak is köszönhető, hogy a két koronavírus között 82% a nukleotid-

azonosság [68]. A SARS-CoV-2 genomja magában foglalja az 5' végen található open reading frame (ORF) 1a és 1b szekvenciákat, melyek 2 nagyobb polipeptidet kódolnak. Ezek proteolitikus hasításával keletkezik a vírus 16, nem strukturális fehérjéje (Nsp1–16). A vírus strukturális fehérjéit, vagyis a tüske (S), a burok (E), a membrán (M) és a nukleokapszid (N) proteinek kódoló régió a vírus genom 3' végén található. Ezenkívül még kilenc kiegészítő/járulékos fehérje kódolásáért felelős szakaszt (ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c és 10) is tartalmaz a vírus genomja [69]. A SARS-CoV-2 által kódolt különböző fehérjék a TLR-, az RLR- és a cGAS-STING-útvonalak gátlására a receptorokkal, az adaptor proteinekkel, a transzkripció faktorokkal vagy a promoterekkel történő interakciók révén is képesek [70]. Jelenleg nincs kísérletes adat arra nézve, hogy a SARS-CoV-2 képes-e közvetlenül gátolni a TLR-mediált útvonalakat, azonban az RLR- és a cGAS-STING-útvonalak által használt közös adaptor proteint, a TBK1-et a vírus számos fehérjéje gátolja (Nsp6, Nsp13, Nsp15, N, M), így valószínűsíthető, hogy a szintén TBK1-en keresztül szignalizáló TLR3-útvonal is érintett lehet.

Ezzel szemben a RIG-I/MDA-5-útvonalat a SARS-CoV-2 változatos mechanizmusokkal gátolja. A vírus N-proteinje gátolhatja már a receptor aktiváció első lépését is, tehát a virális RNS-receptorhoz való kötődését, mivel képes interakcióba lépni a RIG-I ATPáz-aktivitással rendelkező DExD/H doménjével, mely az immunstimulatorikus RNS-ek megkötésében játszik szerepet [71]. Továbbá a vírus az N-proteinjén keresztül gátolja a TRIM25 és a RIG-I interakcióját is, ami szükséges az I-es típusú IFN-termeléshez [72]. Ezen felül a vírus M-proteinje a RIG-I-hez kötődve gátolja a jelátviteli komplex kialakulását [73]. A virális fehérje, az Nsp8 az MDA-5-höz kapcsolódik, és megakadályozza a receptor K63-kapcsolt poliubikvitinációját és így aktivációját [74]. Ezen kívül a vírus fehérjéi a cGAS-STING-útvonal receptoraihoz is képesek kötődni. Az ORF3a a STING-gel interakcióba lépve gátolja a p65 nukleáris akkumulációját, és ezáltal az NF- $\kappa$ B-útvonal aktivációját is. A 3CL vagy más néven Nsp5 virális protein pedig gátolja a STING K63-kapcsolt poliubikvitin modifikációját és így a STING-komplex létrejöttét [75].

A receptorok mellett a jelátviteli útvonalak adaptor proteinei is a vírusfehérjék célpontjai lehetnek. Korábban már megállapították, hogy a SARS-CoV az RLR-útvonal centrális adaptor proteinjével, a MAVS-sal interakcióba léphet [76]. Számos adat bizonyítja, hogy a SARS-CoV-2 több fehérjéje is képes erre, mint például az M glikoprotein, ami a MAVS-hoz kapcsolódva gátolja a MAVS-aggregációt, valamint a TRAF3, TBK1 és IRF3 toborzását a jelátviteli komplexhez [73, 77]. A SARS-CoV-2 ORF9b, a SARS-CoV ORF9b-jéhez hasonlóan, a külső membrán transzlokáz (Tom) 70 segítségével lép kölcsönhatásba a MAVS-sal, és így gátolja a MAVS/TRAF3/TRAF6/TOM70 jelátviteli komplex kialakulását [76, 78, 79]. Érdemes továbbá megjegyezni, hogy a mitokondrium épsége szükséges a MAVS/MDA-5 jelátviteli útvonalak működéséhez. Egy

vírus-sejt fehérje interakciós térkép segítségével több mitokondriális fehérjét is azonosítottak a vírusproteinek partnereiként [78]. Így feltételezhető, hogy a SARS-CoV-2 fehérjék mitokondriális komponensekkel is kapcsolatba léphetnek, és mitokondrium-diszfunkciót okozhatnak. A SARS-CoV-2 Nsp4 fehérjéje például a mitokondriális TIM-komplexszel, az Nsp8 a mitokondriális riboszómákkal, az ORF9c pedig a mitokondriális elektrontranszport-rendszer számos tagjával kerülhet interakcióba [78], ugyanakkor ezen adatok még megerősítésre várnak.

Mint korábban említettük, a TBK1 adaptor protein is számos virális fehérje célpontja. Az M-protein képes a TBK1-gyel is kapcsolatba lépni, és megakadályozza a RIG-I, MAVS, TRAF3 és TBK1-ből álló multiprotein-komplex keletkezését [73]. Továbbá az N-protein gátolja a TBK1 kapcsolódását az IRF3-hoz, és így megakadályozza a transzkripció faktor nukleáris transzlokációját [72]. Ezen kívül a SARS-CoV-2 Nsp13 és Nsp15 fehérjéi is kölcsönhatásba léphetnek a TBK1-gyel, az Nsp15 pedig kapcsolódhat a TBK1-aktivátor, azaz a neuregulin receptor degradációs protein 1 (Nrdp1)/RNF41 fehérjével is, mely szintén az útvonal gátlását eredményezheti [78]. Az Nsp13 szintén megköti és így blokkolja a TBK1 foszforilációját, az Nsp6 pedig a TBK1-hez kötődve gátolja az IRF3 foszforilációját [80]. Továbbá a NEMO adaptor protein gátlása is megakadályozhatja a RIG-I/MDA-5 indukált I-es típusú IFN-termelést. Az ORF9b a NEMO K63-kapcsolt poliubikvitinációját akadályozza meg, így gátolja a kanonikus I $\kappa$ B kináz  $\alpha/\beta/\gamma$ -NF- $\kappa$ B szignalizációt és az I-es típusú IFN-termelést [81].

A vírus megzavarhatja az IRF3 transzkripció faktor foszforilációját és a sejtmagba történő transzlokációját is. Ez egyrészt megtörténhet a már fentebb említett, TBK1-et célzó mechanizmusokon keresztül, vagy az ORF6 virális protein révén, ami az importin karyopherin A2-höz (KPNA2) kötődve gátolja az IRF3 nukleáris transzlokációját [80]. Emellett az ORF3b is lehetséges antagonistája az I-es típusú IFN-termelésnek, mivel szintén megakadályozza az IRF3 nukleáris transzlokációját [82]. Egy másik lehetséges mechanizmus, amellyel a SARS-CoV-2 gátolhatja a sejt vírusellenes funkcióit, a papainszerű proteáz (PLpro) aktivitásán keresztül történhet. A PLpro az Nsp3 papainszerű proteáz doménje, mely elengedhetetlen a virális poliproteinek feldolgozásához. Ez a proteáz az IRF3-ról lehasítja az ISG15-öt, ami csökkent IFN-termeléshez vezet [83]. Továbbá a vírus által kódolt fehérjék, úgymint az Nsp1, Nsp3, Nsp12, Nsp13, Nsp14, Nsp15, ORF3, ORF6 és M hatékonyan gátolják az IFN- $\beta$  promotor aktivitását is, melyek közül az ORF6 bizonyult az IFN- $\beta$ -termelés legerősebb szuppresszorának [41, 84].

Fontos továbbá megemlíteni, hogy a vírus fehérjéi a sejtek által termelt I-es típusú IFN-ok értékes antivirális hatásait is képesek semlegesíteni, mivel gátolhatják az IFNAR-szignalizációt is. Az Nsp1, Nsp6, Nsp13, ORF3a, M és ORF7b gátolja a STAT1 transzkripció faktor foszforilációját, míg az Nsp6, Nsp13, ORF7a és ORF7b a STAT2-foszforilációt, az ORF6 pedig

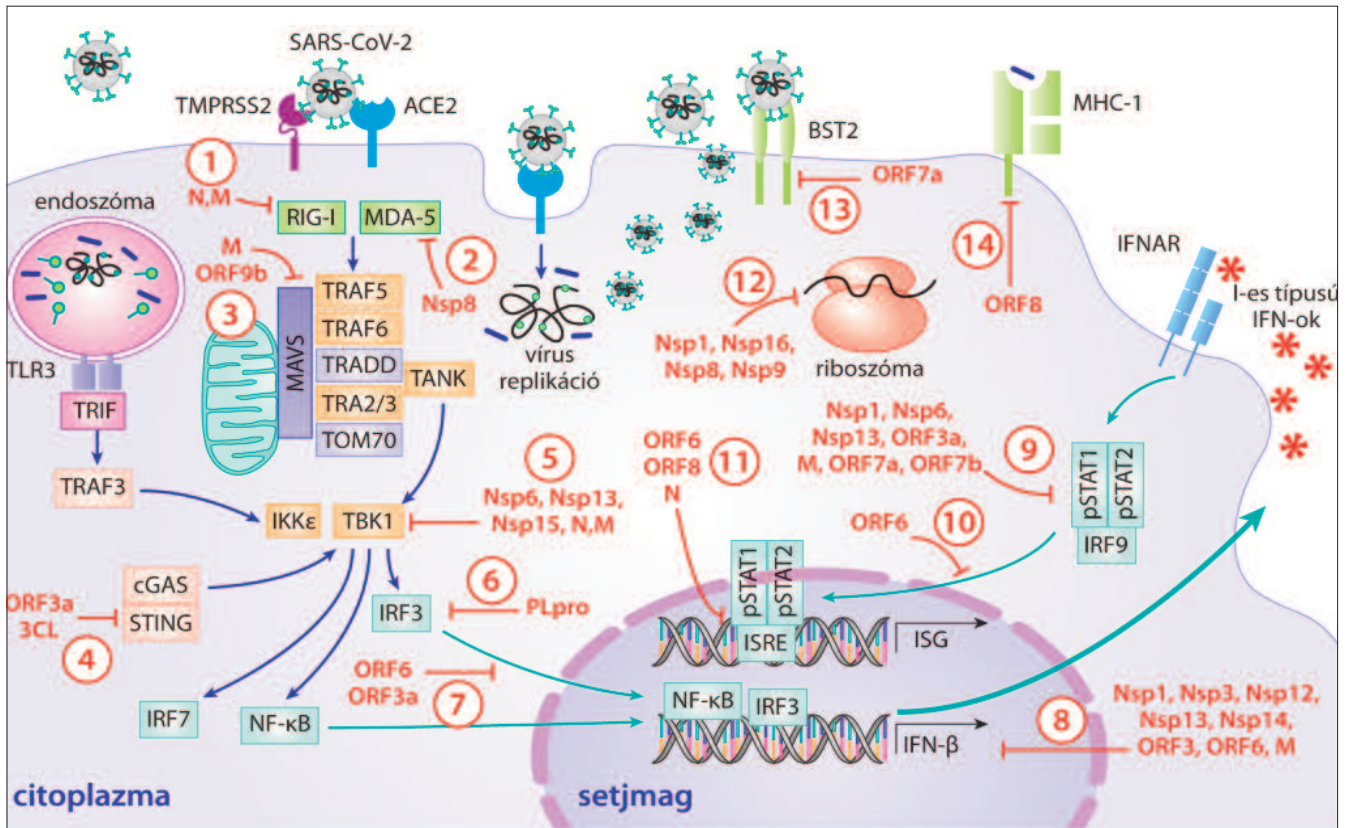
megakadályozza a STAT1 nukleáris transzportját [80]. Továbbá, az ORF6 hatékonyan gátolja az ISRE promotor aktivitását is [41, 84-85]. A virális ORF6 mellett az ORF8 és a nukleokapszid fehérjék is erősen gátolják az IFN- $\beta$ -termelést, valamint az ISRE promotor aktivitását, és ezáltal a természetes immunitás antivirális válaszát [85]. Megemlítenéd, hogy a SARS-CoV ORF3a fehérjéje a sejtek felszínén expresszált IFNAR mennyiségét is képes csökkenteni [86], viszont jelenleg még nem ismert, hogy a SARS-CoV-2 is rendelkezik-e ilyen hatással.

A közelmúltban derült fény arra is, hogy a SARS-CoV-2 a gazdasejt transzlációját is szabályozhatja. A SARS-CoV-2 Nsp1 fehérjéje a riboszómák 40S alegységét is megkötheti, így blokkolja az mRNS bejárati csatornáját, ezáltal gátolja a gazdaszervezet mRNS transzlációját, így az I-es típusú IFN-ok és a RIG-I receptor transzlációját is [87], hasonlóan a SARS-CoV Nsp1 proteinjéhez [88, 89]. Továbbá az Nsp1 a 18S riboszómális RNS-hez is kapcsolódhat az mRNS bejárati csatornában, szintén gátolva a sejt teljes mRNS-transzlációját [90]. Az Nsp16 az U1 és U2 splicing RNS-ek mRNS-t felismerő doménjéhez kapcsolódik, és gátolja a sejt globális mRNS splicingját. Az Nsp8 és Nsp9 a szignál felismerő részecske RNS-hez (7SL) kötődve interferál a sejtmembrán felé tartó proteintranszporttal [90]. Érdekesképpen a különböző koronavírusok a gazdasejt transzlációját a PKR-eIF2 $\alpha$  útvonalra hatva is képesek befolyásolni. Például a MERS-CoV protein 4a (p4a) kiegészítő fehérjéje megakadályozza a PKR aktiválódását [91, 92]. Ugyanakkor jelenleg nincs adat arra nézve, hogy a PKR-útvonalat a SARS-CoV-2 is gátolná.

A vírusok replikációjának utolsó lépéseként az újonnan képződött vírusok lefűződnek a gazdasejtről, majd újabb gazdasejtet keresve folytatják replikációs ciklusukat. Az antivirális válasz egyik fontos eleme, a tetherin (BST2) az újonnan képződött vírusokat a sejtmembránhoz köti, így gátolja a vírus kiszabadulását a sejtekből. A SARS-CoV-2 ORF7a fehérjéje viszont képes gátolni a tetherint, és így lehetővé teszi az új vírusok lefűződését a gazdasejtről [93]. A SARS-CoV-2 sok más vírushoz hasonlóan a virális peptidok sejtek általi prezentációját is képes megakadályozni, elkerülve ezáltal a CD8<sup>+</sup> citotoxikus T-sejtek általi felismerést. ORF8 fehérjéjén keresztül ugyanis csökkenti a sejt felszíni MHC-I-expressziót, gátolva így a vírussal fertőzött sejtek antigén prezentációját és ezáltal az adaptív immunválaszok hatékony aktiválását [94] (2. ábra).

## I-es típusú IFN-asszociált rizikófaktorok COVID-19-ben

Míg az alapbetegségek nélküli populációban a COVID-19 halálozási aránya 0,9%, addig a szív- és érrendszeri megbetegedésekben (10,5%), a cukorbetegségben (7,3 %), illetve a magas vérnyomás betegségben (6%) szenvedők esetében ez az arány szignifikánsan magasabb [95]. A súlyosabb lefolyás oka, hogy ezek az állapotok mind krónikus gyulladással



## 2. ábra

A SARS-CoV-2 antivirális immunválaszokat elkerülő mechanizmusai

1. A RIG-I ligand felismerésének és interakciós partnereivel kialakított kapcsolatának gátlása, a szignalizációs komplex létrejöttének megakadályozása, 2. Az MDA-5 poliubikvitinációjának és aktivációjának gátlása, 3. A MAVS aggregációjának és interakciós partnereivel kialakított kapcsolatának gátlása, a szignalizációs komplex létrejöttének megakadályozása, 4. STING gátlása, 5. TBK1 gátlása, 6. Az IRF3 foszforilációjának és aktivációjának gátlása, 7. Az IRF3 nukleáris transzlokációjának gátlása, 8. Az IFN- $\beta$  promotor aktivitásának gátlása, 9. STAT1 és STAT2 foszforilációjának gátlása, 10. STAT1 nukleáris transzportjának gátlása, 11. ISRE aktivitásának gátlása, 12. A gazdasajt mRNS-transzlációjának, splicingjának és a sejtmembrán felé tartó proteintranszportjának gátlása, 13. A tetherin (BST2) új vírusok lefűződését gátló antivirális hatásának felfüggesztése, 13. A sejt felszíni MHC-I expresszió csökkentése [31]

járnak. Cukorbetegségben a hiperglikémia miatt kialakult perisztens gyulladás elősegíti a vírus könnyebb bejutását a sejtekbe, valamint a gátolt T-sejt-funkciók magasabb vírusterhelés kialakulásához vezetnek. Ezenkívül a túlfokozott immunválasz a citokinvihar kialakulására is hajlamosít [96]. Magasvérnyomás-betegségben is az immunsejtek túlzott alap aktiváltsága figyelhető meg, ami csökkenti a vírus eliminációjának hatásfokát, illetve súlyosabb légúti gyulladáshoz vezet [97]. A szívbetegségek szintén a COVID-19 rossz prognózisával társulnak. Ugyanis a fertőzéssel járó láz és tachycardia hatására a szervezet oxigénigénye fokozódik, ami egy beteg szívnek nagy megterhelést jelent, továbbá a vírus közvetlen módon és közvetetten, a citokinvihar indukálása révén is képes a szívizomzat károsítására [98].

Ezen súlyosabb COVID-19 prognózissal járó betegségek mellett számos olyan rizikófaktor van, mely szorosan összefügg a szervezet I-es típusú IFN-válaszának zavarásával, vagy veleszületett, illetve szerzett okok miatti csökkent I-es típusú IFN-termelésével. Ugyanis a szervezet I-es típusú IFN-termelését

negatívan befolyásoló faktorok vagy állapotok magasabb vírusterhelést eredményeznek a nem megfelelő mértékű víruselimináció következtében, mely a COVID-19 súlyosabb lefolyásához vezet. Ilyen I-es típusú IFN-válaszokat befolyásoló tényezők lehetnek az antivirális immunválasz genetikai defektusai, az alap IFN-szignatúrát meghatározó faktorok, úgymint a nem, az életkor és a bazális IFN-termelést elősegítő mikrobiom állapota. Ezen kívül az obezitás, a vándorosság, valamint a vírusfertőzés-indukált autoantitest-termelés is a szervezet megváltozott IFN-válaszát eredményezi. Továbbá az immunsuppresszióval asszociált krónikus állapotok, melyek endogén eredetű immundefekciók vagy immunsuppresszív kezelések eredményeként jönnek létre, szintén kockázati tényezők COVID-19 esetén. Az alábbi fejezetekben ezen I-es típusú IFN-válasszal összefüggő rizikófaktorokat részletezzük, melyek a COVID-19 súlyosabb tüneteinek kialakulását támogathatják.



## Az antivirális immunválasz veleszületett zavarai

Genom szintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) eddig 4 kromoszómaregiót azonosítottak, melyek a COVID-19 súlyosabb formájával összefüggésbe hozhatóak. Az egyik ilyen régió a hármaskromoszómán található, és hat gént (SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1) kódol, viszont jelenleg pontos funkciója még feltárássra szorul COVID-19-ben [99]. Ugyanakkor az Egyesült Királyságban végzett 2244 kritikus állapotú beteget elemző vizsgálat három másik kromoszómaregiót is talált, ezeket nemzetközi vizsgálatok során is azonosították, amikor is hospitalizált COVID-19 betegeket hasonlítottak össze a populáció többi tagjával [100]. E három régió közül kettő tartalmaz az antivirális immunválaszban résztvevő géneket is. A chr12q24.13-on található régió magában foglalja az OAS1, OAS2 és OAS3 gének és az ISG-k egy csoportját, mely szükséges az RNáz L enzim aktiválásához, a chr21q22.1-en elhelyezkedő régió pedig az IFNAR2 található, mely az IFN-receptor második láncát kódolja [100].

Korábbi adatokból már ismert, hogy 13 genetikai lokusz funkcióvesztéses variánsai hozzájárulnak az influenzavírus által okozott életveszélyes tüdőgyulladás (IRF7, IRF9 és TLR3 gének), az élő, attenuált vírusokat tartalmazó vakcinák hatására létrejövő adverz reakciók (IFNAR1, IFNAR2, STAT2 gének) és a herpes simplex encephalitis (TLR3, UNC93B1, TICAM1, TRAF3, TBK1, IKK $\beta$ , IRF3, IFNAR1, STAT1 gének) kialakulásához. Ezek a veleszületett génhibák károsítják a TLR3- és IRF7-függő I-es típusú IFN-választ a természetes immunrendszer sejtjeiben, illetve egyéb testi sejtekben egyaránt [101, 102]. Egy nemzetközi kohorszban kimutatták, hogy a kritikus COVID-19-ben szenvedő betegek körülbelül 3,5%-a szintén hordoz funkcióvesztő mutációkat ezeken a lokuszokon [35]. Ezen genotípusok okozzák főként a súlyos COVID-19-cel-asszociált fenotípust, és elmondható, hogy a penetranciaértékek az autoszomális recesszív mutációk esetén magasabbak, mint az autoszomális domináns génhibák kapcsán [35, 103]. A TLR3-, IRF7- vagy IFNAR1-hiányos fibroblasztok nagyon érzékenyek a SARS-CoV-2-re, az IRF7-hiányos pDS-ek pedig nem képesek I-es típusú IFN-okat termelni a vírus-expozíció hatására [35]. A vizsgálatokban két beteget (49 és 50 évesek) sikerült azonosítani autoszomális recesszív IRF7-hiánnyal, valamint két másik beteget (26 és 38 évesek) IFNAR1-defektussal. A COVID-19 okozta tüdőgyulladás előtt a négy beteg közül egyik sem szorult kórházi kezelésre más vírusfertőzések kapcsán, ami rávilágít arra, hogy a SARS-CoV-2 fertőzéssel ellentétben az autoszomális recesszív mutációk a vártnál alacsonyabb penetranciát mutatnak a kevésbé virulens vírustörzsek által okozott megbetegedések esetében, ideértve a szezonális influenza vírusokat is [103].

Klinikai szempontból ezek az eredmények a személyre szabott terápia fontosságára hívják fel a figyelmet. Ugyanis,

ha egy adott egyén vagy a közeli hozzátartozók kórtörténetében attenuált vírust tartalmazó oltásokra adott adverz reakciók, herpes simplex encephalitis, súlyos influenza vagy más, életet veszélyeztető vírusos megbetegedések fordultak elő, érdemes az adott személyt az I-es típusú IFN-jelátvitel-mutációinak szempontjából szűrni. Az I-es típusú IFN-ok (IFN- $\alpha$ 2 vagy IFN- $\beta$ ) nebulizált vagy szubkután adása előnyös lehet az ilyen géndefektusokban szenvedő betegeknél (kivéve az IFNAR1-hiányos betegek), ha a SARS-CoV-2 fertőzés után viszonylag korán sikerül elkezdni a terápiát [103, 104].

## A nemi hormonok szerepe

A szexuális dimorfizmus nem csak a nemek fizikai megjelenésében és viselkedésében figyelhető meg, hanem az antivirális immunitás kapcsán is megjelenik [105–107]. Régóta ismert, hogy a nők kevésbé fogékonyak a vírusfertőzésekre, mint a férfiak, mivel hatékonyabb antivirális választ képesek kialakítani. Manapság sajnálatos módon, nyomon követhetjük, ahogy ez a megfigyelés beigazolódik, ugyanis a jelenleg tomboló COVID-19 is sokkal súlyosabban érinti a férfiakat, mint a nőket. A férfiak esetében 1,7-szer magasabb a halálozási arány COVID-19-ben, és a nemek közti különbségek a 30 éves kor feletti populációban még jobban kirajzolódnak [108, 109]. A férfiak és nők pDS-einek eltérő I-es típusú IFN-termelő képessége nagymértékben szerepet játszik ezen jelenségben. Az antivirális válaszban szerepet játszó gének gyakran a nemi kromoszómákon találhatóak, vagy éppen hormonválaszelemet (HRE) tartalmaznak, így expressziójuk a nemi hormonok szabályozása alatt áll, valamint a nemi kromoszómák inaktivációjától függ. A szervezet által termelt szteroid hormonok lipofil jellegük miatt könnyen átjutnak a sejtek plazmamembránjain, és a magreceptorokhoz kötődve képesek befolyásolni az immunsejtek, többek között a pDS-funkcióit is [110]. Ismert, hogy az ösztrogén fontos szerepet játszik a humán és az egér pDS-ek TLR-közvetített immunválaszainak szabályozásában. Egerekben a 17 $\beta$ -ösztadiolról (E2) leírták, hogy jelentősen növeli a lépben található pDS-ek CpG-B-indukált IFN- $\alpha$  termelését [111]. Ezen megfigyeléssel összhangban a posztmenopauzás nőknél alkalmazott E2-kezelés is jelentősen fokozta a primer pDS-ek TLR7/9 aktivációindukált IFN- $\alpha$  termelését. Bizonyítást nyert továbbá, hogy az E2 közvetlenül a pDS-eket célozza meg, mivel a hormon receptorának, azaz az ösztrogén-receptor- $\alpha$ -nak (ER $\alpha$ ) a deléciója egér pDS-ekben felfüggesztette az E2-kezelés TLR-indukált IFN- $\alpha$ -indukcióra gyakorolt pozitív hatását [112]. Ezen kívül az ösztrogén-receptor jelátvitelének károsodása jelentősen csökkenti a TLR7-indukált IFN- $\alpha$ -expressziót a köldökcsinórvérből származó humán pDS-ekben [113]. Egy másik tanulmányban pedig megállapították, hogy az ER $\alpha$  jelátviteli útvonal az IRF5 transzkripciófaktor aktivációján keresztül képes indukálni a fokozott IFN- $\alpha$ -szekréciót TLR7-stimulált egér pDS-ekben, mivel az IRF5 pozitív regulátora a pDS-ek IFN- $\alpha$  válaszában [114].

Eddig mindössze csak egy tanulmány vizsgálta az androgén hatását a pDS-ek funkcióira. Kimutatták, hogy a dihidrotesztoszteron (DHT) csökkenti az egészséges nők véréből izolált pDS-ek TLR7-mediált IFN- $\alpha$  termelését. Megállapították továbbá, hogy a fiúcsesemők pDS-ei kevesebb IFN- $\alpha$ -t termeltek TLR7-stimulációra adott válaszként a lánycsesemőkéhoz képest, ami az 1–6 hónapos fiúcsesemőknél megjelenő, korai posztinatális androgén hullámmal magyarázható [115].

A fenti adatok alapján elmondható, hogy míg az ösztrogének pozitívan szabályozzák a pDS-ek I-es típusú IFN-válaszát, addig a tesztoszteron negatívan befolyásolhatja ezen folyamatokat. Így a nemek közötti különbségek nagymértékben meghatározhatják a vírusfertőzésekre adott egyéni immunválasz erősségét, valamint az oltások hatékonyságát is [116].

## A biológiai nem szerepe

A nemi hormonok mellett az X-kromoszómaszám is befolyásolhatja a pDS-ek I-es típusú IFN-válaszát. Humanizált egérmódelben kimutatták, ha nőkből, illetve férfiakból izolált CD34+ humán őssejteket transzplantálnak nőtény vagy hím egerekbe, a női őssejtekből kialakult pDS-ek nagyobb mennyiségben termelnek I-es típusú IFN-okat TLR7-stimulációra, mint a férfidonorok őssejtjeiből keletkező pDS-ek, a recipiens egerek nemétől függetlenül. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a nők dupla X-kromoszómája immunológiai előnyökkel jár, mivel hozzájárulhat a fertőzések elleni fokozott immunválaszhoz [113]. Egy hasonló tanulmány az X-kromoszómák számának és a nemi hormonoknak a hatását vizsgálta primer pDS-ek TLR7-indukált IFN- $\alpha$  válaszára egészséges és Turner-szindrómás nők, férfiak, valamint hormonterápiát kapó transznemű önkéntesek esetében. Megállapították, hogy az I-es típusú IFN-ok által indukált vírusellenes hatás egészséges nőknél sokkal kifejezettebb, mint férfiaknál vagy Turner-szindrómás nőknél, ahol az egyik X-kromoszóma hiánya áll fenn. Ugyanakkor az antivirális válasz erőssége a nemi hormonok szérumszintjével nem korrelált [117]. Továbbá ismert, hogy a TLR jelátviteli útvonalban résztvevő, X kromoszómán kódolt számos gén elkerülheti a nőkre jellemző X kromoszóma inaktiválódását, és így hozzájárulhat az erőteljesebb antivirális és humorális immunválaszokhoz. Megfigyelték ugyanis, hogy az X kromoszómán kódolt TLR7 nemcsak nők (XX), hanem Klinefelter (XXY) szindrómás férfiak pDS-eiben, B-sejtjeiben és monocitáiban is mind a két X-kromoszómán expresszálódik, és a biállélikus TLR7-expresszióval rendelkező immunsejtek nagyobb transzkripciós aktivitást mutatnak a monoállélikus sejtekhez képest [118]. Ezt támasztotta alá egy másik tanulmány is, amiben kimutatták, hogy a biállélikus TLR7-expresszióval rendelkező nőkből származó pDS-ek nagyobb mértékű IFN-termelésre képesek, mint a csak egy TLR7-allélt expresszáló pDS-ek [119]. Ezen adatok magyarázatot adhatnak

arra is, hogy az egy X kromoszómával rendelkező férfiaknál miért magasabb a COVID-19 halálozási aránya a nőkhöz viszonyítva [120, 121]. A nők biállélikus TLR7-expresszióval rendelkező pDS-ei nagyobb mennyiségű I-es típusú IFN-t termelve gyorsabban reagálhatnak a SARS-CoV-2 fertőzésre, mely így a nőknél a fertőzés jobb kontrollját eredményezheti [119]. Ezen adatokat tovább erősíti egy nemrégiben megjelent tanulmány is, ami azt mutatja, hogy az X-kromoszómán található TLR7 funkcióvesztő mutációja fiatal férfiak esetében súlyos COVID-19 tüneteket eredményez. Ez egyben rávilágít arra is, hogy a megfelelő TLR7-közvetített I-es típusú IFN-válasznak nagyon fontos szerepe lehet a betegség legyőzésében [36]. Ezen kívül fontos megemlíteni, hogy a pDS-eredetű I-es típusú IFN-ok szabályozzák a B-sejtek aktiválódását és plazmasejteké történő differenciálódását, ezért elengedhetetlenek az optimális antitestválasz kiváltásához vírusfertőzések során. Így a nők antitesttermelés esetében is előnyt élvezhetnek a férfakkal szemben SARS-CoV-2 fertőzés kapcsán [109].

## Az életkor szerepe

A COVID-19 okozta halálozások klinikai kockázati tényezői között az életkor igen előkelő helyen szerepel [122]. Ezt alátámasztja, hogy a COVID-19 esetszámra vetített halálozási aránya, vagyis a megerősített fertőzésekkel járó halálozások aránya alacsonyabbnak bizonyult a 60 év alatti betegekénél (1,4%), mint 60 év felettiéknél (4,5%) [123]. Az idősek fokozott morbiditását és mortalitását valószínűleg a veleszületett immunrendszer gyulladásoz irányba történő eltolódása, valamint az életkorból adódó sejtszintű változások és az antivirális jelátviteli útvonalak abnormalitásai okozzák, melyek késői, elnyújtott I-es típusú IFN-termeléshez vezetnek.

Az életkor előrehaladtával a veleszületett immunrendszer gyulladási reakciójának intenzitása és időtartama is fokozódik, mely számos gyulladásoz betegség kialakulását segítheti elő, mint például szív- és érrendszeri, neurodegeneratív vagy autoimmun betegségek, melyek fokozott szövethárosodással járnak együtt [124]. Ezt a jelenséget angolul „inflamm-agingnek” nevezik. Az öregedéssel asszociált krónikus, bazális gyulladás részben a veleszületett immunsejteken található PRR-ek folyamatos aktivációjának következménye. Ezen receptorokat stimulálhatják a látens, reaktiválódó vírusfertőzések vagy az endogén eredetű sérülés/veszélyasszociált molekuláris mintázatok (DAMP), melyek az előregedő és nekrotikus sejtekből szabadulnak fel [125–127]. Az öregedési folyamatok során ráadásul fokozódik a gyulladáskeltő citokinek, az akut fázis fehérjék és a reaktív oxigéngyökök (ROS) termelődése is [128]. Az öregedő sejtek számának növekedése, valamint az immunrendszer ezen sejtek eltávolítására irányuló funkcióinak csökkenése egy olyan gyulladásoz környezetet alakít ki, ami az öregedő sejtekkel szomszédos sejteket is szenescenciába sodorja [129].

Időseknél az alap gyulladásos fenotípus kései I-es típusú IFN-választ eredményezhet vírusfertőzések során, amit a SARS-CoV fertőzés esetében korábban már megfigyeltek [130]. A késleltetett, antivirális I-es típusú IFN-válasz fokozott szövethárosodáshoz és citokinviharhoz vezethet [130, 131]. SARS-CoV fertőzés kapcsán leírták még, hogy az IFN-termelés zavara miatt eltolódhat a proinflammatorikus makrofágok és a szöveti regenerációt elősegítő alveoláris makrofágok aránya is a tüdőben [46]. Vírusfertőzések során az I-es típusú IFN-ok fontos szerepet játszanak az NK-sejtek aktivációjában is, miközben gátolják a neutrofil granulociták és a II-es típusú veleszületett limfoid sejtek (ILC2) által közvetített patológiás válaszokat a vírussal fertőzött nyálkahártyában [131–133]. Ugyanakkor súlyos SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegekben az NK-sejtek számának csökkenése és funkcionális kimerülése figyelhető meg [134]. *In vivo* egérmodellekben az I-es típusú IFN-ok által indukált NK-sejt citotoxikus aktivitásának csökkenése figyelhető meg az idősebb egerek esetében [125, 135]. A károsodott NK-sejt-funkciók idősebb egyéneknél összefüggésbe hozhatók a fertőzésekre való fokozott hajlammal, illetve a magasabb mortalitással [125]. Ezen kívül az öregedési folyamatok rontják a korai I-es típusú IFN-válasz hatékonyságát az IFN-termelő makrofágok és DS-ek számának csökkenése, valamint az IFN-termelődést kiváltó jelátviteli útvonalak károsodása révén [136–139]. Míg a mieloid DS-populáció az életkor előrehaladtával fennmarad, addig a keringő pDS-szám szignifikánsan csökken, hasonlóan az I-es típusú IFN-t termelő kapacitásukhoz [138–143]. Időskorban a pDS-ek IFN-termelő képességének hanyatlása részben a csökkent TLR7/9 expresszióknak [138, 141], részben pedig az IRF7 funkcionális zavarának köszönhető, mely folyamatok a megnövekedett ROS-koncentrációval és az öregedő sejtekben észlelt sejt-károsodásokkal asszociáltak [144]. Továbbá az öregedési folyamatok a RIG-I/MDA-5 jelátviteli útvonalat is érintik, mivel idős emberek monocitáiban a TRAF3 proteozomális degradációja fokozott, így az IRF3-aktiváció kevésbé hatékony [136]. Tehát az I-es típusú IFN-termelés útvonalainak károsodása, a késleltetett IFN-válasz, valamint a pDS-ek és NK-sejtek diszfunkciója idősebb egyéneknél nagymértékben csökkenti a SARS-CoV-2 fertőzés legyőzésének esélyét [125, 131].

## A mikrobiom szerepe

Az egészséges normál flórának rendkívül fontos immunmoduláló szerepe van. Egyrészt megakadályozza a proinflammatorikus kaskádok aktiválódását, másrészt felkészíti a szervezetet az esetleges vírusfertőzésekre [145, 146]. Diszbiózis esetén ugyanakkor ezen védelmi funkciók sérülnek. COVID-19 esetében is megfigyelték, hogy a betegség súlyossága összefügg a szervezet diszbiózisával [145–148]. A SARS-CoV-2 fertőzés ugyanis megváltoztatja a tüdő mikrobióta összetételét, mivel a fertőzés hatására megnőtt a patogén fa-

jok, úgymint például a *Klebsiella oxytoca* és a dohány mozaikvírus előfordulása a tüdőben, mely utóbbi vírustörzs kizárólag COVID-19 betegek esetében jelent meg. A tüdőben detektált gyulladás szintje pedig szignifikánsan korrelált a patogén mikroorganizmusok és a SARS-CoV-2 szintjével [149]. Ugyanakkor számos jótékony immunmoduláló potenciállal rendelkező, kommenzális bélbaktérium, úgymint például a *Faecalibacterium prausnitzii*, az *Eubacterium rectale* és a *Bifidobacterium* fajok száma lecsökkent COVID-19 betegekben, és a gyógyulást követő 30 nappal is hasonlóan alacsony számban voltak jelen a betegek székletmintáiban. A jótékony fajok csökkenése a bélben összefüggést mutatott a betegség súlyosságával, ugyanis korrelált a betegek plazmájából mért gyulladásos markerek és citokinek emelkedett szintjével. Ez arra utalhat, hogy a betegség következtében kialakuló és a betegség után is fennmaradó diszbiózis akár a poszt-COVID szindrómához is hozzájárulhat [150]. Továbbá bél-diszbiózisban szenvedő COVID-19 betegekben a *Lactobacillus* és a *Bifidobacterium* fajok csökkenését is megfigyelték, melyeknek fontos szerepe van a bélfertőzések elleni védelemben, a bélműködés stimulálásában, az immunválaszok segítségével és a patogén fajok túlzott növekedésének megakadályozásában [151].

Mivel a humán szervezetben túlnyomórészt a normál flóra felelős a bazális IFN-szekréció fenntartásáért, a diszbiózis csökkent antivirális immunválaszt eredményezhet. A baktériumokból származó stimuláló szignálok ugyanis állandó antivirális készenlétben tartják az immunsejteket, valamint a sztrómasejteket is. Fenntartják többek között a pDS-ek konstitutív, alacsony szintű IFN-termelését [152], a mononukleáris fagociták és NK-sejtek alap aktivitását [153], a tüdő sztrómasejtjeinek alapszintű IFN-termelését és ezáltal az antivirális Mx proteinek alap expresszióját [24]. Antibiotikum-terápiával azonban könnyen tönkre lehet tenni ezt a sérülékeny rendszert, mivel antibiotikumok hatására az alap IFN-szignalizációt segítő baktériumok eltűnnek a bélből, vagy számuk drasztikusan lecsökken, így a szervezet antivirális készenléti állapota megszűnik [23, 24], valamint a gyulladásos betegségek kialakulásának esélye is megnő [22]. Ezt a jelenséget modellezték korábban egy elegáns egérkísérlettel. Ha az egészséges bélflórával rendelkező egereket influenzavírussal fertőzték, az egerek 80%-a életben maradt. Ugyanakkor antibiotikum-előkezelés hatására az egereknek már csak egyharmada élte túl a fertőzést, viszont széklet-transzplantációval ez az állapot megfordítható volt. Ezen eredmények azt jelzik, hogy az egészséges bélflórával rendelkező állatok jobban védettek az influenza ellen, mert a vírus szervezetbe jutásakor az IFN-indukált antivirális gének már be voltak kapcsolva a jótékony bélbaktériumok stimuláló hatása miatt. Ezzel szemben bélbaktériumok nélkül az antivirális gének csak akkor kapcsolnak be, ha az immunválasz elindul. Azonban néha mindez túl későn történik meg, mivel a vírus ilyenkor már az esetek nagy többségében elszaporodott a szervezetben, a magas vírusterhelés

pedig túlfokozott, káros immunválaszokhoz vezet [24]. Ezzel összefüggésben érdekes megfigyelni, hogy Olaszország, Spanyolország és Franciaország a népességre vetített antibiotikum-fogyasztás tekintetében előkelő helyen áll, és ezen országokat különösen súlyosan sújtotta a COVID-19 első hulláma. Tehát feltételezhető, hogy az antibiotikum túlzott használata miatti diszbiózis, sok más egyéb faktor mellett, kockázati tényezőként szerepelhetett ezen országokban.

Ezen adatok arra engednek következtetni, hogy profilaxisként tanácsos lehet probiotikumok fogyasztása, ami csökkentheti a légúti fertőzések incidenciáját [154, 155]. Több adat is van az irodalomban arra nézve, hogy a prebiotikumok és a probiotikumok képesek a pDS-ek I-es típusú IFN-válaszát fokozni TLR9-stimuláció révén, és ezáltal egy hatékonyabb antivirális választ biztosítani [156–159]. A probiotikumokon kívül tanácsos lehet még a gyulladáscsökkentő táplálékok, mint például a zöldségek, gyümölcsök mennyiségének növelése étrendünkben, ugyanis a gazdag rosttartalmú étrend jó szénhidrátforrásként szolgál a jótékony mikrobiótáknak. A magas polifenol tartalmú ételek, úgymint a zöldségek, gyümölcsök, gabonafélék, tea, kávé, étcsokoládé vagy kakaópor prebiotikus, illetve antimikrobiális tulajdonságokkal is rendelkeznek, így hatékonyan gátolhatják a patogén fajok szaporodását a szervezetben [160–162]. Így a megfelelő, személyre szabott étrend is segíthet a koronavírus-fertőzés profilaxisában, és hozzájárulhat a betegek gyógyulásához, valamint a COVID-19 leküzdését követően segíthet a fertőzés okozta diszbiózis megszüntetésében és a bélflóra helyreállításában.

## Obezitás

Az eddigi adatok alapján úgy tűnik, hogy az elhízás is hajlamosít a SARS-CoV2 fertőzés súlyosabb lefolyására [163]. Továbbá a szintén rizikófaktoroknak számító cukorbetegséghez, magas vérnyomáshoz és a szív- és érrendszeri betegségekhez is általában obezitás társul. Egy vizsgálat szerint például a cukorbetegek 74%-a elhízott, mely tovább fokozhatja a COVID-19 súlyosságát az ebben szenvedő személyeknél [164]. Ha az obezitás, cukorbetegség, magas vérnyomás és diszlipidémia egyszerre áll fenn, úgynevezett metabolikus szindrómáról beszélünk, mely kórkép szintén fokozott mortalitással társul COVID-19-ben [165]. Tehát az elhízás nem csak önmagában lehet rizikótényező, hanem szinergisztikusan hatva, más alaptergőségekkel tovább növelheti a kockázatát a súlyosabb lefolyású SARS-CoV-2 vírusfertőzésnek.

Egy átfogó vizsgálat szerint, mely 5700 SARS-CoV-2 fertőzött, hospitalizált beteg adatait vizsgálta 2020. március 1. és 2020. április 4. között New Yorkban, a magas vérnyomás (56,6%) után az elhízás (41,7%) volt a leggyakrabban előforduló társbetegség COVID-19-ben [166]. Egy francia tanulmány szerint pedig az intenzív osztályra kerülő betegek 47,6%-a 30 kg/m<sup>2</sup> feletti testtömegindexszel (BMI), míg 28,2%-uk 35 kg/m<sup>2</sup> feletti BMI-vel rendelkezett [167]. Két

spanyol intenzív osztály jelentése is alátámasztotta, hogy az elhízás a leggyakoribb társbetegség, mely a kórházba került betegek felénél fennállt [168]. Ugyanakkor New York 6 egyetemi kórházának adatai azt mutatják, hogy a BMI és az életkor között inverz korreláció figyelhető meg az intenzív osztályra kerültek körében. A kor előrehaladtával ugyan nő a súlyos betegség kockázata a SARS-CoV-2 fertőzésben, de a fiatalabb betegeknél a fertőzés kritikus formában szenvedők nagyobb valószínűséggel voltak elhízottak [169].

A súlyosabb COVID-19 tüneteket elhízott egyéneknél a gyengébb intenzitású és elhúzódó I-es típusú IFN-válasz okozhatja, ami csökkent antivirális immunválaszt eredményez. Az elhízottakban a zsírszövetek által termelt leptinhormon koncentrációja magas a vérben, ami leptinrezisztenciára utalhat. A leptin indukálhatja a citokin szignalizációs szuppresszor (SOCS) 3 fehérje expresszióját, és a fokozott SOCS3-aktiváció, valamint a szisztémás leptinszint együtt lehet felelős a csökkent I-es típusú IFN-válaszért, továbbá a T-sejtek és a B-sejtek diszfunkciójáért elhízott egyéneknél [170–172]. Az I-es típusú IFN-ok és a leptin ugyanazt a JAK-STAT jelátviteli útvonalat használja, melyet a SOCS-3 gátol, így az elhízott egyéneknél a vírusfertőzésekre adott IFN-válasz kisebb mértékű [170, 173]. Nemrégiben bizonyították, hogy a bazális SOCS3-expresszió fokozódik elhízás során, és korrelál az I-es típusú IFN-válasz csökkenésével az elhízott betegekben [173]. Az elhízott személyek sokkal fogékonyabbak és nagyobb mortalitással jellemezhetőek a szezonális és epidémiás influenzafertőzések során is [174, 175]. Az elhízott egyének légzőszervi epitelsejtjei és makrofágjai károsodott IFN-válasszal és csökkent ISG-indukcióval jellemezhetőek, valamint megfigyelhető a gyulladáscsökkentő citokinek szintjének növekedése és a tüdő makrofágjainak M1-polarizációja is, ami súlyosabb tüdőgyulladás és tüdőkárosodást okozhat elhízott embereknél [174, 175]. Továbbá az elhízott személyek étrendje általában magas zsírtartalmú, ami diszbiózishoz is vezethet, mely tovább csökkenti az I-es típusú IFN-válasz intenzitását [170]. Tehát az elhízott betegek csökkent IFN-termeléssel rendelkeznek, így szervezetük olyan mikrokörnyezetet biztosíthat a vírusok számára, ami lehetővé teszi virulensebb vírustörzsek létrejöttét is, így a populáció ezen rétege sajnos szintén egyik potenciális kockázati tényezője lehet a pandémia súlyosabb kimenetelének [174].

## Várandósság

Az eddigi megfigyelések szerint a COVID-19 veszélyesebb a várandósokra nézve is. A terhes nőkben kevésbé fordulnak elő a SARS-CoV-2 fertőzés olyan tipikus tünetei, mint a láz, a nehézlégzés és az izomfájdalom, viszont nagyobb valószínűséggel kerülnek be az intenzív osztályra, vagy szorulnak invazív lélegeztetésre, mint más, reprodukcióban lévő, nem terhes nők. Természetesen a COVID-19 egyéb rizikófaktorai, mint a már meglévő társbetegségek, az etnikai hovatartozás,

a krónikus magas vérnyomás, a már fennálló cukorbetegség, a magas anyai életkor és a magas BMI a terhesség során is magukban hordozzák a súlyosabb lefolyású vírusfertőzés lehetőségét. A COVID-19-ben szenvedő terhes nőknél nagyobb a koraszülés, a terhességi toxémia, a császármetszés, az anyai halálozás és az intenzív osztályra való bekerülésnek a kockázata. Az újszülöttek is nagyobb valószínűséggel igényelnek neonatális intenzív ellátást [176, 177].

Terhesség során számos fiziológiás változás következik be a szervezetben, többek között az immunrendszer működése is módosul. Ismert, hogy terhes nőkben az implantációtól kezdődően az immunválasz Th2 irányba tolódik, ami biztosítja a magzat zavartalan fejlődéséhez szükséges mikrokörnyezetet az anyai méhben. A tolerogén típusú immunválasz kizárólag a terhesség végén vált át Th1-válaszba, mely szükséges a szülés megindulásához [178]. Várandós nőkben a keringő NK-sejtek számával együtt, a pDS-ek száma is csökken a terhesség előrehaladtával [179, 180]. Továbbá *in vitro* kísérletek azt mutatják, hogy H1N1 fertőzést követően a terhes nők pDS-ei kevesebb IFN- $\alpha$ -t termelnek a nem várandós nőkhöz képest [180]. Ez magyarázatot adhat arra, hogy miért érintettek súlyosabban a várandósok influenzajárványok idején [181]. Terhesség során a nők progeszteron-hormonszintje is nő, melynek immunszuppresszív tulajdonsága, valamint a pDS-ek funkcióira gyakorolt negatív hatása jól ismert [182]. Az ösztrogénnel ellentétben a progeszteron és szintetikus analógjai gátolják a veleszületett immunitás sejtjeinek aktivitását, és negatívan szabályozzák az I-es típusú IFN-ok szekrécióját humán pDS-ekben [183]. *In vitro* kísérletek kimutatták, hogy a progeszteron, illetve a depo-medroxiprogeszteronacetát (DMPA), ami egy mesterséges formája a progeszteronnak, gátolja az egér és humán pDS-ek TLR9 aktivációindukált IFN- $\alpha$  szekrécióját. *In vivo* vezikuláris sztomatitisz vírus (VSV) fertőzés kapcsán is igazolták, hogy a DMPA-val kezelt egerek IFN- $\alpha$  szintje a szérumban szignifikánsan alacsonyabb a DMPA-kezelésben nem részesült egerekhez képest. A progeszteron gátló hatása mögött az állhat, hogy gátolja az IRF7 transzkripció faktor TLR9-aktiváció által indukált nukleáris transzlokációját pDS-ekben [184, 185].

Felmerülhet a kérdés, hogy vajon biztonságos lehet-e az I-es típusú IFN-terápia alkalmazása várandósokban? Egy metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy az IFN- $\alpha$  nem növelte jelentősen a fejlődési rendellenességek, vetélések, halva születések vagy koraszülések kockázatát a terhesség alatt IFN-expozíciónak kitett nőkben [186]. Tehát COVID-19-ben szenvedő várandós nők esetében, ha esetlegesen felmerül az IFN-terápia lehetősége, akkor ez feltételezhetően biztonságosan alkalmazható lehet.

## Neutralizáló I-es típusú IFN-ellenes autoantitestek

Az I-es típusú IFN-ellenes autoantitesteket először az 1980-as években azonosították IFN- $\alpha$ 2-vel és IFN- $\beta$ -val kezelt betegekben [187], valamint szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő páciensekben [188]. 2006-ban pedig leírták, hogy ezek az autoantitestek szinte minden I-es típusú autoimmun poliendokrinopátiában szenvedő betegben jelen vannak [189], viszont ezen betegcsoportban a jelenlegi COVID-19 pandémia kapcsán csak három olyan autoantitestekkel rendelkező beteget azonosítottak, akiknél a COVID-19 kritikus lefolyású volt [190]. Ugyanakkor egy vizsgálat szerint a kritikus COVID-19 tüdőgyulladásban szenvedő betegek legalább 10%-ánál kimutathatóak voltak ezen autoantitestek, melyek képesek voltak legalább egy, de jellemzően több I-es típusú IFN-altípust is nagymértékben semlegesíteni, illetve ezen citokinek SARS-CoV-2 ellenes védőhatását gátolni [191]. Ezzel szemben az igazoltan fertőzött, de tünetmentes alanyok egyikében sem voltak megtalálhatók az I-es típusú IFN-ok elleni autoantitestek. Érdekességgéppen megemlítendő, hogy a vizsgálatba kontrollcsoportként bevont, egészséges egyének 0,33%-ban (4 egyén az 1227-ből) jelen voltak ezen autoantitestek. Valószínűsíthető, hogy a súlyos COVID-19 tüneteiket produkáló betegek szervezetében már a betegség előtt is előfordultak ezek az autoantitestek, és inkább a súlyosabb lefolyású betegség okozói voltak, mintsem a fertőzés következményei. Egy madridi vizsgálat során szintén 10%-os valószínűséggel találtak neutralizáló I-es típusú IFN-ok elleni autoantitesteket a kritikus állapotban lévő COVID-19 betegekben [192].

Az autoantitestek klinikailag ugyanazt a fenotípust mutatták a betegekben, mint az autoszomális recesszív IFNAR1 defektus súlyos COVID-19-ben. Fontos kiemelni, hogy az autoantitestekkel rendelkező betegek 94%-a férfi volt, akiknek körülbelül fele 65 év feletti volt, és több mint egyharmaduk meghalt COVID-19-ben. Tehát az I-es típusú IFN-ok elleni autoantitestek az IFN-válasz veleszületett mutációinak B-sejtes autoimmun fenokópiájának tekinthetők, ami a nők legalább 3,5%-ánál, valamint a férfiak 12,5%-ánál a kritikus lefolyású COVID-19 háttérben állhat [191]. Egy másik vizsgálat kimutatta, hogy a nem virális légúti fertőzés miatt intenzív osztályra került betegek 16%-ában kimutathatóak nem neutralizáló I-es típusú IFN-ellenes antitestek. Neutralizáló autoantitestek azonban csak a súlyos SARS-CoV-2 fertőzettekben voltak detektálhatóak, és jelenlétük összefüggött a többszervi elégtelenség kialakulásával és a nagyobb mortalitással [193].

A fokozott autoantitest-termelés valószínűleg X-kromoszómához kacsolt tulajdonság lehet, erre utal a férfiak gyakoribb érintettsége [191]. Továbbá 65 éves kor felett is nő a valószínűsége az autoantitest-termelésnek, mivel az öregedési folyamatok megváltoztatják az immunrendszer celluláris

komponenseinek összetételét, és megjelenhet egy atipikus B-sejt-alpopuláció, melyet az angol irodalom „age-associated B cell (ABC)” néven ismer. Ezen B-sejtek abnormális plazmaszejtekké differenciálódhatnak, melyeket fokozott autoantitest-termelés jellemez [194].

Megjegyzendő, hogy az I-es típusú IFN-elleni autoantitestekkel rendelkező egyének csupán 2%-a termel IFN- $\beta$ -ellenes autoantitesteket, a 13 IFN- $\alpha$ -szubtípus és az IFN- $\omega$  elleni autoantitestek a leggyakoribbak. Az IFN- $\alpha$ -szubtípusokról és az IFN- $\omega$ -ról leírták, hogy az ezen citokineket kódoló gének erős negatív szelekción mentek keresztül, szemben a többi IFN-lókussszal, melyek funkcióvesztéses allélokat is hordozhatnak. Ez arra utalhat, hogy populációs szinten ezen IFN-altípusoknak lehet a legfontosabb szerepük az antivirális válaszban [195].

A fenti adatok fényében érdemes lenne feltérképezni az autoantitestek prevalenciáját az általános populációban is az életkor, a nem és a származás függvényében egyaránt. Továbbá az I-es típusú IFN-elleni autoantitestek jelenlétének korai felismerése az adott egyénben megkönnyíthetné a szorosabb nyomon követést, lehetővé téve a specifikus kezelés mielőbbi megkezdését a fertőzés alatt vagy akár a fertőzés előtt. Diagnosztikai szempontból is egyszerűbb és gyorsabb tesztelni ezen autoantitestekre a beteget, mint egy exomszekvenálást elvégezni. Továbbá a gyógyult plazmadonorokat vagy magukat a konvaleszcens plazmamintákat is érdemes lenne szűrni, hogy ki lehessen zárni az I-es típusú IFN-elleni autoantitestekre pozitívakat.

## Immunszuppresszióval járó krónikus alapbetegségek

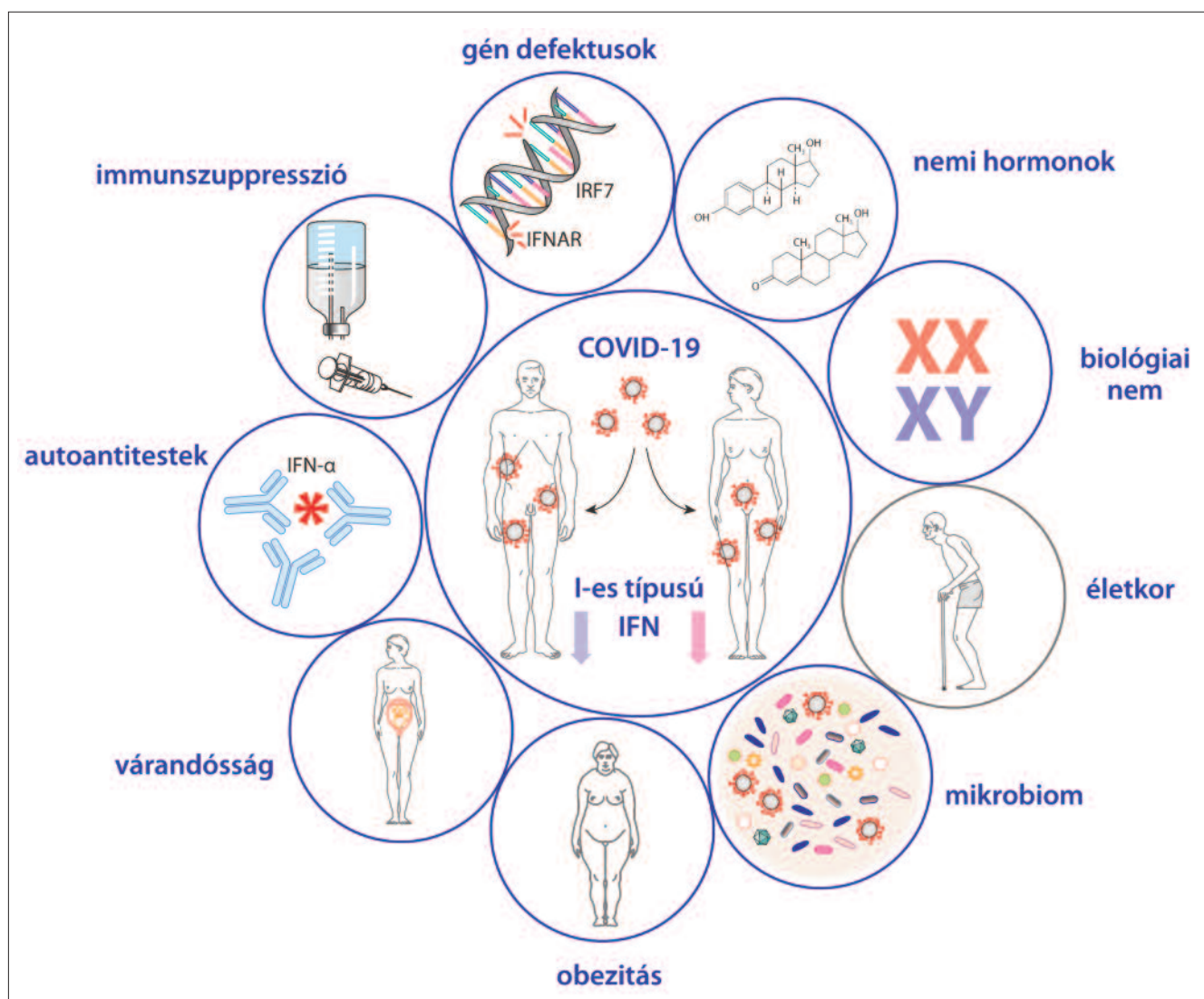
A COVID-19-ben elhunytak listáján az esetek többségében alapbetegségként a krónikus népbetegségek (cukorbetegség, magas vérnyomás, elhízás) vannak feltüntetve. Ugyanakkor egy másik betegségcsoport aránya is feltűnően magas, az immunszuppresszióval asszociált krónikus betegségeké, melyeknek a hátterében vagy endogén eredetű immunrendszeri funkciók, vagy a kórképek terápiájához kötött immunszuppresszív kezelések állnak [196]. Ebbe a csoportba sorolhatjuk többek között a primer és szekunder immunhiányokat, a daganatos megbetegedéseket, a krónikus veseelégtelenséget, a szervtranszplantáció utáni állapotot, valamint az autoimmun betegségeket. Ezen betegségcsoportokra érdemes különösen odafigyelni, mivel nem csak maguk a betegek vannak fokozott veszélynek kitéve, hanem közvetlen környezetük is. Ugyanis az immunszupprimált egyének a vírusok „rezervoárjaiként” szolgálhatnak, és akár 2 hónapig is fertőzőképesek maradhatnak [197–199]. Továbbá szintén aggodalomra adhat okot, hogy a vírusos tüdőgyulladás atipikus módon, alacsony gyulladásos markerekkel jelentkezhet ezen betegekben, viszont később már súlyosabb betegség lefolyással társul [200].

Vizsgálatok szerint primer, illetve másodlagos immunhi-

ányban szenvedő betegek fokozott morbiditással és mortalitással jellemezhetőek az átlag népességhez képest COVID-19-ben [201]. Egy metaanalízis alátámasztja az immunszuppresszióval járó krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek fokozott mortalitását is [202, 203]. A COVID-19-ben szenvedő daganatos betegek esetében pedig 3,5-ször nagyobb a kockázata annak, hogy intenzív osztályra kerüljenek és gépi lélegeztetésre szoruljanak, valamint szintén nagyobb az esélyük a megfertőződésre, illetve a vírus is később eliminálódik a szervezetükből [204, 205]. Az autoimmun betegségek esetében ugyanakkor komplikáltabb a helyzet. Habár az influenzához képest a COVID-19 súlyosabb lefolyású autoimmun betegekben [206], úgy tűnik, hogy az alacsony dóziszú immunszuppresszív kezelés ezekben a páciensekben védelmet biztosíthat a COVID-19 szövődményes lefolyásával szemben [207, 208].

Ezen betegségek terápiájaként használt immunszuppresszív szerek a szervezet I-es típusú IFN-termelését is befolyásolják, illetve hatással vannak a professzionális I-es típusú IFN-t termelő pDS-ek funkcióira is, és hajlamosíthatnak a vírushatások súlyosabb kimenetelére. Így például leírták, hogy a szteroidok csökkentik a pDS-számot és a pDS-ek I-es típusú IFN-válaszát SLE-s betegekben, ugyanakkor a glükokortikoidok abbahagyása után mind a pDS-szám, mind az IFN- $\alpha$ -szint gyorsan helyreállt ezen betegekben [209, 210]. A hidroklorokin szintén csökkenti az SLE-s betegek TLR7- vagy TLR9-aktivált pDS-einek I-es típusú IFN-termelését [211], illetve gátlólag hat a kután lupus erythematosusos betegek pDS-einek TLR9-aktivációindukált I-es típusú IFN-termelésére is [212]. Továbbá, a mikofenolát-mofetil aktív formája, a mikofenolsav szintén képes dóziszfüggően csökkenteni az SLE-s betegek pDS-eiben a CpG-indukált I-es típusú IFN-szekréciót az IRF7 nukleáris transzlokációjának gátlásával [213]. Ezen kívül a JAK/STAT útvonal inhibitor, a baricitinib is gátlólag hat a pDS-ek IFN-szekréciójára és ezáltal a varicella reaktiválódásának kockázatát is fokozhatja [214, 215].

Fontos megjegyezni, hogy néhány fentebb említett IFN-választ gátló szernek immunmoduláló hatása mellett antivirális aktivitása is ismert. A mikofenolát-mofetil például *in vitro* képes volt gátolni a SARS-CoV-2 replikációját. Hasonló vírusellenes hatást figyeltek meg kalcineurin és mTOR inhibitorok, valamint a tiopurin analógok esetében is SARS-CoV és MERS-CoV törzsekkel szemben [216]. Ugyanakkor az immunszuppresszív szerek a COVID-19 kezdeti fázisában valószínűleg hátrányosan érinthetik a beteg antivirális válaszát, hiszen az IFN-válaszában meggyengült immunrendszer nem tudja megfelelően kontrollálni a vírus replikációját. Azonban a betegség későbbi fázisában kifejezetten előnyösek lehetnek ezen szerek immunszuppresszív hatásai, mivel megakadályozhatják a túlfokozott immunválaszt, a citokinvihar kialakulását és a szövődményes többszervi elégtelenséget. Így, mint korábban említettük, az alacsony dóziszú immunszuppressziónak előnyös oldala is lehet autoimmun betegekben, mivel



### 3. ábra

A COVID-19 tüneteinek súlyosságát befolyásoló I-es típusú IFN-függő faktorok

mérsékelheti a COVID-19 súlyosabb tüneteit, amiket a szervezet immunrendszerének túlműködése okoz [207, 208].

Az előzőekben kifejtett, I-es típusú IFN-válaszokkal összefüggő kockázati tényezőket COVID-19 esetén a 3. ábrán foglaltuk össze.

## Összefoglalás

Egy adott vírushatás lefolyásának súlyossága a különböző egyéneknél széles skálán mozoghat, mivel számos endogén és exogén faktor képes befolyásolni az adott egyén I-es típusú IFN-válaszát, ami az egyik legfontosabb fegyver a szervezetbe jutó vírusok replikációjának gyors gátlására. A vírusok támadásai elleni védekezésre a szervezet már jóval a vírus-expozíció előtt felkészül, ugyanis az I-es típusú IFN-ok alapszintű termelése folyamatosan zajlik a különböző szövetek és sejtek által, ami egy alap antivirális készenléti állapot fenntartását teszi lehetővé.

A SARS-COV-2 okozta COVID-19 esetében is megfigyelhető, hogy a súlyosabb tünetekkel asszociált betegségforma előfordulása és a halálozási arány is jóval magasabb azon egyéneknél, akiknél az I-es típusú IFN-válasz nem megfelelő. Az egyén IFN-szignatúráját vírusfüggő és gazdaszervezettel függő tényezők is negatívan befolyásolhatják, és alacsony vagy késleltetett IFN-választ eredményezve a magas vírusterhelés súlyos következményeinek tehetik ki a szervezetet. Így a csökkent IFN-szignatúrával jellemezhető egyének esetében, úgymint az IFN-útvezetés zavaraival élő egyéneknél, férfiaknál, idősebb korosztálynál, diszbiózisban szenvedőknél, elhízottaknál, várandósoknál és immunszupprimált betegeknél felmerül az I-es típusú IFN-terápia alkalmazása profilaxisként vagy a fertőzés korai szakaszában adva. Ugyanakkor a COVID-19 hatékonyabb kezelése érdekében ezen terápiák esetében még meghatározásra vár a legoptimálisabb terápiás IFN-altípus fajtája, koncentrációja,

1. táblázat. A COVID-19 kezelésére irányuló I-es típusú IFN terápiák

IFN típusa	Alkalmazási mód	Hatás	Fázis	Klinikai vizsgálat azonosítója	Ref.
IFN- $\beta$	szubkután IFN- $\beta$ 1b, valamint lopinavir/ritonavir és ribavirin hármas kombinációja a tünetek kezdetétől számított 7 napon belül hospitalizált betegekben	negatív vírus tesztig rövidebb idő telt el (-5 nap), rövidebb idő alatt enyhültek a betegség tünetei (-4 nap) és a kórházi tartózkodás is lerövidült (-5,5 nap)	II	NCT04276688 (lezárt)	[217]
IFN- $\beta$	szubkután adott IFN- $\beta$ 1a vagy IFN- $\beta$ 1b + lopinavir/ritonavir + hidroxiklorokin hospitalizált betegekben	az IFN- $\beta$ 1a csoportban gyorsabb klinikai javulás és a betegek korábbi hazabocsátása volt megfigyelhető	II	NCT04343768 (lezárt)	[218]
IFN- $\beta$	szubkután adott IFN- $\beta$ 1a + standard kezelés súlyos COVID-19-ben szenvedő betegekben	mortalitás csökkent	II-III	IRCT20100228003449N28 (aktív)	[219]
IFN- $\beta$	inhalált, nebulizált IFN- $\beta$ 1a (SNG001) nem lélegeztetett, hospitalizált COVID-19 betegekben	79%-kal csökkent a súlyos betegség kialakulásának és a halálos kimenetelnek a kockázata	II	NCT04385095 (aktív)	[220]
IFN- $\alpha$	profilaktikus IFN- $\alpha$ 1b orrcseppek a fertőzésnek kitett egészségügyi dolgozóknál	nem detektáltak fertőzést a vizsgált periódus alatt a vizsgálatban résztvevők esetében	III	NCT04320238 (aktív)	[221]
IFN- $\alpha$	inhalációs úton adott IFN- $\alpha$ 2b önmagában vagy umifenovirrel hospitalizált betegekben	akik korán IFN kezelésben részesültek (< 5 nap), csökkent mortalitással voltak jellemezhetőek, ezzel szemben a késői IFN terápia fokozta a mortalitást és növelte a felépülés idejét	-	-	[222]
IFN- $\alpha$	nebulizált IFN- $\alpha$ 2b önmagában vagy umifenovirrel hospitalizált betegekben	rövidebb idő telt el a negatív vírus tesztig, csökkent IL-6- és CRP-szint	-	-	[223]
IFN- $\kappa$	nebulizált IFN- $\kappa$ és TFF2 hospitalizált betegekben	gyorsabb klinikai javulás és a betegek korábbi hazabocsátása	-	-	[224]

alkalmazási módja és gyakorisága, illetve az intervenció időpontja. Előnyt élvezhetnek a pegilált formák a nem módosított IFN-okkal szemben, amiket elég lehet csak hetente egyszer, szubkután injekció formájában beadni. Érdemes figyelembe venni, hogy az IFN-injekció szisztémás választ vált ki, és antivirális, proinflammatorikus, valamint antiinflammatorikus hatásokat egyszerre indukál. Ezzel ellentétben az inhalációs úton bejuttatott I-es típusú IFN-ok lokális hatása a légutakban képes lehet pótolni a hámsejtek IFN- $\beta$ -termelését, valamint orrcseppeként alkalmazva is kiváló preventív potenciállal bírhatnak. A másik fontos kérdés az alkalmazott IFN szubtípusa, ugyanis míg az IFN- $\alpha$  erős antivirális hatással rendelkezik, addig az IFN- $\beta$  immunmoduláns és antiproliferatív hatásokkal is bír. Ezen terápiák esetében tehát érdemes figyelembe venni az adott beteg állapotát, át kell gondolni, hogy milyen hatást szeretnénk elérni a kezeléssel, illetve, hogy milyen mellékhatásokkal számolhatunk az adott IFN-al-

típus esetén. A jelenleg is futó számos klinikai vizsgálatból az 1. táblázatban összefoglaltuk azokat, melyek már dokumentált eredményekkel rendelkeznek, melyek alapján megállapítható, hogy az eddigi vizsgálatok eredményei biztatóak. Fontos továbbá kiemelni, hogy az IFN-ok használata súlyos vagy kritikus COVID-19 betegekben terápiás céllal nem javallott, mivel a fertőzés későbbi szakaszában az IFN-ok már nagymértékben fokozhatják a gyulladós állapotot, segítve a citokinvihar eseményeit és a tüdőszérüléseket.

Összefoglalva elmondható, hogy az egyéni IFN-szignatúra a COVID-19 kimenetelének súlyosságát nagymértékben befolyásoló faktor, és ha egy adott populációban felhalmozódnak az életmóddal is szorosan összefüggő, az I-es típusú IFN-válaszokra károsan ható tényezők, az adott populációban mindenképpen súlyosabb lefolyású járványra lehet számítani.

Köszönetnyilvánítás



A tudományos munka az NKFIH FK 128294, a GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projektek, az MTA Bolyai János kutatási ösztöndíjának és az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-5-DE-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapról finanszírozott szakmai támogatásával készült.

## IRODALOM

- [1] F. McNab, K. Mayer-Barber, A. Sher, A. Wack, A. O'Garra: Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 15: 2, 87–103, febr. 2015, doi: 10.1038/nri3787.
- [2] M. R. Walter: The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling, *Frontiers in Immunology*, 11; 2943, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.606489.
- [3] S. Ali, R. Mann-Nüttel, A. Schulze, L. Richter, J. Alferink, S. Scheu: Sources of Type I Interferons in Infectious Immunity: Plasmacytoid Dendritic Cells Not Always in the Driver's Seat. *Front Immunol.* 10; 778, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00778.
- [4] D. B. Stetson, R. Medzhitov: Type I interferons in host defense, *Immunity*, 25; 3, 373–381, szept. 2006, doi: 10.1016/j.immuni.2006.08.007.
- [5] F. J. Barrat, M. K. Crow, L. B. Ivashkiv: Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nature Immunology*, 20; 12, 1574–1583, 2019, doi: 10.1038/s41590-019-0466-2.
- [6] K. W. Boehme, T. Compton: Innate sensing of viruses by toll-like receptors. *J Virol.* 78; 15, 7867–7873, aug. 2004, doi:10.1128/JVI.78.15.7867-7873.2004.
- [7] Takeuchi, S. Akira: MDA5/RIG-I and virus recognition. *Curr Opin Immunol.* 20; 1, 17–22, febr. 2008, doi: 10.1016/j.coi.2008.01.002.
- [8] N. Bhat, K. A. Fitzgerald: Recognition of cytosolic DNA by cGAS and other STING-dependent sensors. *Eur J Immunol.* 44; 3, 634–640, márc. 2014, doi: 10.1002/eji.201344127.
- [9] L. B. Ivashkiv, L. T. Donlin: Regulation of type I interferon responses. *Nature Reviews Immunology*, 14; 1, 36–49, 0 2014, doi: 10.1038/nri3581.
- [10] C. E. Samuel: Antiviral Actions of Interferons. *Clinical Microbiology Reviews*, 14; 4, 778–809, 2001.
- [11] S. Gal-Ben-Ari, I. Barrera, M. Ehrlich, K. Rosenblum: PKR: A Kinase to Remember. *Front Mol Neurosci.* 11; 480, 2018, doi: 10.3389/fnmol.2018.00480.
- [12] M. S. Ibsen, H. H. Gad, K. Thavachelvam, T. Boesen, P. Després, R. Hartmann: The 2'-5'-Oligoadenylate Synthetase 3 Enzyme Potently Synthesizes the 2'-5'-Oligoadenylates Required for RNase L Activation. *Journal of Virology*, 88; 24, 14222–14231, 2014, doi: 10.1128/JVI.01763-14.
- [13] Haller, G. Kochs: Interferon-induced mx proteins: dynamin-like GTPases with antiviral activity. *Traffic*, 3; 10, 710–717. okt. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0854.2002.31003.x.
- [14] L. Gabriele et al: IFN-alpha promotes the rapid differentiation of monocytes from patients with chronic myeloid leukemia into activated dendritic cells tuned to undergo full maturation after LPS treatment. *Blood*, 103; 3, 980–987, febr. 2004, doi: 10.1182/blood-2003-03-0981.
- [15] A. J. Lee, A. A. Ashkar: The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. *Frontiers in Immunology*, 9; 2061, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02061.
- [16] D. P. Simmons et al: Type I IFN Drives a Distinctive Dendritic Cell Maturation Phenotype That Allows Continued Class II MHC Synthesis and Antigen Processing. *The Journal of Immunology*, 2012, doi: 10.4049/jimmunol.1101313.
- [17] K. Kiefer, M. A. Oropallo, M. P. Cancro, A. Marshak-Rothstein: Role of type I interferons in the activation of autoreactive B cells. *Immunology & Cell Biology*, 90; 5, 498–504, 2012, doi: https://doi.org/10.1038/icb.2012.10.
- [18] M. Kuka, M. De Giovanni, M. Iannacone: The role of type I interferons in CD4(+) T cell differentiation. *Immunol Lett.* 215; 19–23. nov. 2019, doi: 10.1016/j.imlet.2019.01.013.
- [19] G. A. Kolumam, S. Thomas, L. J. Thompson, J. Sprent, K. Murali-Krishna: Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection. *Journal of Experimental Medicine*, 202; 5, 637–650, 2005, doi: 10.1084/jem.20050821.
- [20] D. J. Gough, N. L. Messina, C. J. P. Clarke, R. W. Johnstone, D. E. Levy: Constitutive type I interferon modulates homeostatic balance through tonic signaling. *Immunity*, 36; 2, 166–174, febr. 2012, doi: 10.1016/j.immuni.2012.01.011.
- [21] S. Hosseini, K. Michaelsen-Preusse, G. Grigoryan, C. Chhatbar, U. Kalinke, M. Korte: Type I Interferon Receptor Signaling in Astrocytes Regulates Hippocampal Synaptic Plasticity and Cognitive Function of the Healthy CNS. *Cell Reports*, 31; 7, 107666, 2020, doi: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107666.
- [22] T. Kawashima et al., Double-stranded RNA of intestinal commensal but not pathogenic bacteria triggers production of protective interferon- $\beta$ . *Immunity*, 38, 6, 1187–1197, jún. 2013, doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.024.
- [23] M. C. Abt et al: Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*, 37; 1, 158–170, júl. 2012, doi: 10.1016/j.immuni.2012.04.011.
- [24] K. C. Bradley et al: Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection. *Cell Reports*, 28; 1, 245–256.e4, 2019, doi: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.105.
- [25] J. Banchereau, V. Pascual: Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*, 25; 3, 383–392, szept. 2006, doi: 10.1016/j.immuni.2006.08.010.
- [26] D. Bencze, T. Fekete, K. Pázmándi: Type I Interferon Production of Plasmacytoid Dendritic Cells under Control. *International Journal of Molecular Sciences*, 22; 8, 2021, doi: 10.3390/ijms22084190.
- [27] H. K. Siddiqi, M. R. Mehra: COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 39; 5, 405–407, máj. 2020, doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- [28] C. Qin et al: Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 71; 15, 762–768, júl. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- [29] C. Wu et al: Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180; 7, 934–943, 0 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

- [30] P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall, J. J. Manson: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395; 10229, 1033–1034, márc. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [31] C. Coveney et al: Innate immunology in COVID-19 – a living review. Part I: viral entry, sensing and evasion. *Oxford Open Immunology*, 1; iqaa004, 0 2020, doi: 10.1093/oxfimm/iqaa004.
- [32] S. Appelberg et al: Dysregulation in Akt/mTOR/HIF-1 signaling identified by proteo-transcriptomics of SARS-CoV-2 infected cells. *Emerg Microbes Infect.* 9; 1, 1748–1760, dec. 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1799723.
- [33] A. Rebendenne et al: SARS-CoV-2 Triggers an MDA-5-Dependent Interferon Response Which Is Unable To Control Replication in Lung Epithelial Cells. *Journal of Virology*, 95; 8, 2021, doi: 10.1128/JVI.02415-20.
- [34] C. J. Neufeldt et al: SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF-κB. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.07.21.212639.
- [35] Q. Zhang et al: Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370; 6515, 2020, doi: 10.1126/science.abd4570.
- [36] C. I. van der Made et al: Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA*, 324; 7, 663–673, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.13719.
- [37] G. Dhangadamajhi, R. Rout: Association of TLR3 functional variant (rs3775291) with COVID-19 susceptibility and death: a population-scale study. *Human Cell*, 34; 3, 1025–1027, 0 2021, doi: 10.1007/s13577-021-00510-6.
- [38] H. Xu et al: SARS-CoV-2 viroporin triggers the NLRP3 inflammatory pathway. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.10.27.357731.
- [39] D. Blanco-Melo et al: Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 181; 5, 1036–1045.e9, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
- [40] H. Chu et al: Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 71; 6, 1400–1409. szept. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa410.
- [41] X. Lei et al: Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2, *Nature Communications*, 11, 1, 3810, 0 2020, doi: 10.1038/s41467-020-17665-9.
- [42] J. Hadjadj et al: Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 36; 6504, 718–724. 2020, doi: 10.1126/science.abc6027.
- [43] Z. Zhou et al: Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*, 27; 6, 883–890.e2, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>.
- [44] M. J. Cameron et al: Interferon-Mediated Immunopathological Events Are Associated with Atypical Innate and Adaptive Immune Responses in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Journal of Virology*, 81; 16, 8692–8706. 2007, doi: 10.1128/JVI.00527-07.
- [45] F. Onodi et al: SARS-CoV-2 induces human plasmacytoid dendritic cell diversification via UNC93B and IRAK4. *Journal of Experimental Medicine*, 218; e20201387, 0 2021, doi: 10.1084/jem.20201387.
- [46] R. Channappanavar et al: Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 19; 2, 181–193. febr. 2016, doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
- [47] A. Park, A. Iwasaki: Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe*, 27; 6, 870–878. jún. 2020, doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
- [48] J. B. Westover et al: Vascular Leak and Hypercytokinemia Associated with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection in Mice. *Pathogens*. 8; 4, szept. 2019. doi: 10.3390/pathogens8040158.
- [49] L. I. Labzin, M. A. R. Lauterbach, E. Latz: Interferons and inflammasomes: Cooperation and counterregulation in disease. *J Allergy Clin Immunol.* 138; 1, 37–46. júl. 2016, doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.010.
- [50] X. Gu, F. Zhou, Y. Wang, G. Fan, B. Cao: Respiratory viral sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*, 29; 157, 2020. doi: 10.1183/16000617.0038-2020.
- [51] R. Reghunathan et al: Expression profile of immune response genes in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *BMC Immunol.* 6; 2, 0 2005. doi: 10.1186/1471-2172-6-2.
- [52] Y. Zhang et al: Analysis of Serum Cytokines in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infection and Immunity*, 72; 8, 4410–4415, 2004. doi: 10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004.
- [53] J. Liu et al: Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 55; 102763, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
- [54] J. B. Moore, C. H. June: Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 368; 6490, 473–474, 2020. doi: 10.1126/science.abb8925.
- [55] S. Li et al: SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation. *Signal Transduct Target Ther.* 5; 1, 235. okt. 202., doi: 10.1038/s41392-020-00334-0.
- [56] M. Yang: Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *SSRN Electronic Journal*, 2020. doi: 10.2139/ssrn.3527420.
- [57] E. Feng, E. Balint, S. M. Poznanski, A. A. Ashkar, M. Loeb: Aging and Interferons: Impacts on Inflammation and Viral Disease Outcomes. *Cells*, 10; 3, 2021. doi: 10.3390/cells10030708.
- [58] S. L. Smits et al: Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog.* 6; 2, e1000756–e1000756, 0 2010. doi: 10.1371/journal.ppat.1000756.
- [59] W. Damsky, D. Peterson, B. King: When interferon tiptoes through COVID-19: Pernio-like lesions and their prognostic implications during SARS-CoV-2 infection. *J Am Acad Dermatol.* 83; 3, e269–e270, szept. 2020. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.052.
- [60] S. Jensen, A. R. Thomsen: Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. *J Virol.* 86; 6, 2900–2910. márc. 2012. doi: 10.1128/JVI.05738-11.
- [61] J. Ahn, G. N. Barber: STING signaling and host defense against microbial infection. *Experimental & Molecular Medicine*, 51; 12, 1–10. 2019. doi: 10.1038/s12276-019-0333-0.

- [62] G. Ni, Z. Ma, B. Damania: cGAS and STING: At the intersection of DNA and RNA virus-sensing networks. *PLoS Pathog.* 14; 8, e1007148, aug. 2018. doi: 10.1371/journal.ppat.1007148.
- [63] J. M. Berthelot, F. Lioté: COVID-19 as a STING disorder with delayed over-secretion of interferon-beta. *EBioMedicine*, 56; 102801, jún. 2020. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102801.
- [64] Z. Li, S. Cai, Y. Sun, L. Li, S. Ding, X. Wang: When STING Meets iruses: Sensing, Trafficking and Response. *Frontiers in Immunology*, 11; 2064, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.02064.
- [65] Z. Zhou et al: Sensing of cytoplasmic chromatin by cGAS activates innate immune response in SARS-CoV-2 infection. *Research Square*, 2021.
- [66] K. G. Lokugamage et al: Type I Interferon Susceptibility Distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *Journal of Virology*, 94; 23, 2020. doi: 10.1128/JVI.01410-20.
- [67] M. Sa Ribero, N. Jouvenet, M. Dreux, S. Nisole: Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLOS Pathogens*. 16; 7, 1–22, 2020. doi: 10.1371/journal.ppat.1008737.
- [68] M. I. Khan et al: Comparative genome analysis of novel coronavirus (SARS-CoV-2) from different geographical locations and the effect of mutations on major target proteins: An in silico insight. *PLOS ONE*, 15; 9, 1–18. 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0238344.
- [69] G. Mariano, R. J. Farthing, S. L. M. Lale-Farjat, J. R. C. Bergeron: Structural Characterization of SARS-CoV-2: Where We Are, and Where We Need to Be. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7; 344, 2020. doi: 10.3389/fmolb.2020.605236.
- [70] K. Onomoto, K. Onoguchi, M. Yoneyama: Regulation of RIG-I-like receptor-mediated signaling: interaction between host and viral factors. *Cell Mol Immunol.* 18; 3, 539–555. márc. 2021. doi: 10.1038/s41423-020-00602-7.
- [71] K. Chen et al: SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Interacts with RIG-I and Represses RIG-Mediated IFN- $\beta$  Production. *Viruses*, 13; 1, 2020. doi: 10.3390/v13010047.
- [72] S. J. Oh, S. Shin: SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Targets RIG-I-Like Receptor Pathways to Inhibit the Induction of Interferon Response. *Cells*, 10; 3, márc. 2021. doi: 10.3390/cells10030530.
- [73] Y. Zheng et al: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5; 1, 299, 2020. doi: 10.1038/s41392-020-00438-7.
- [74] Z. Yang, X. Zhang, F. Wang, P. Wang, E. Kuang, X. Li: Suppression of MDA5-mediated antiviral immune responses by NSP8 of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.08.12.247767.
- [75] Y. Rui et al: Unique and complementary suppression of cGAS-STING and RNA sensing- triggered innate immune responses by SARS-CoV-2 proteins. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6; 1, 123, 2021. doi: 10.1038/s41392-021-00515-5.
- [76] C. S. Shi et al: SARS-Coronavirus Open Reading Frame-9b Suppresses Innate Immunity by Targeting Mitochondria and the MAVS/ TRAF3/ TRAF6 Signalingosome. *The Journal of Immunology*, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1303196.
- [77] Y. Z. Fu et al: SARS-CoV-2 membrane glycoprotein M antagonizes the MAVS-mediated innate antiviral response- *Cellular & Molecular Immunology*, 18; 3, 613–620. 2021. doi: 10.1038/s41423-020-00571-x.
- [78] D. E. Gordon et al: A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 583; 7816, 459–468. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2286-9.
- [79] H. Jiang et al: SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. *Cellular & Molecular Immunology*, 17; 9, 998–1000. 2020. doi: 10.1038/s41423-020-0514-8.
- [80] H. Xia et al.; Evasion of Type I Interferon by SARS-CoV-2, *Cell Rep*, 33, 1, 108234–108234, 0 2020, doi: 10.1016/j.celrep.2020.108234.
- [81] J. Wu et al: SARS-CoV-2 ORF9b inhibits RIG-I-MAVS antiviral signaling by interrupting K63-linked ubiquitination of NEMO. *Cell Reports*, 34; 7, 108761, 2021. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108761.
- [82] Y. Konno et al: SARS-CoV-2 ORF3b Is a Potent Interferon Antagonist Whose Activity Is Increased by a Naturally Occurring Elongation Variant. *Cell Rep.* 32; 12, 108–185, szept. 2020. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108185.
- [83] D. Shin et al: Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*, 587; 7835, 657–662. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2601-5.
- [84] C. K. Yuen et al: SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect.* 9; 1, 1418–1428. dec. 2020. doi: 10.1080/22221751.2020.1780953.
- [85] J. Y. Li et al: The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus Res.* 286; 198074. 2020. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198074.
- [86] R. Minakshi, K. Padhan, M. Rani, N. Khan, F. Ahmad, S. Jameel: The SARS Coronavirus 3a Protein Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Induces Ligand-Independent Downregulation of the Type 1 Interferon Receptor. *PLOS ONE*, 4; 12, e8342, 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0008342.
- [87] M. Thoms et al: Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science*, 369; 6508, 1249–1255. 2020. doi: 10.1126/science.abc8665.
- [88] K. Narayanan et al.; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus nsp1 Suppresses Host Gene Expression, Including That of Type I Interferon, in Infected Cells, *Journal of Virology*, 82, 9, 4471–4479, 2008, doi: 10.1128/JVI.02472-07.
- [89] K. G. Lokugamage, K. Narayanan, C. Huang, S. Makino: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Protein nsp1 Is a Novel Eukaryotic Translation Inhibitor That Represses Multiple Steps of Translation Initiation. *Journal of Virology*, 86; 24, 13598–13608. 2012. doi: 10.1128/JVI.01958-12.
- [90] A. K. Banerjee et al: SARS-CoV-2 Disrupts Splicing, Translation, and Protein Trafficking to Suppress Host Defenses. *Cell*, 183; 5, 1325–1339.e21, 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.004.
- [91] H. H. Rabouw et al: Middle East Respiratory Coronavirus Accessory Protein 4a Inhibits PKR-Mediated Antiviral Stress Responses. *PLOS Pathogens*, 12; 10, 1–26. 2016. doi: 10.1371/journal.ppat.1005982.
- [92] K. Nakagawa, K. Narayanan, M. Wada, S. Makino: Inhibition of Stress Granule Formation by Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus 4a Accessory Protein Facilitates Viral Translation, Leading to Efficient Virus Replication. *Journal of Virology*, 92; 20, 2018. doi: 10.1128/JVI.00902-18.

- [93] L. Martin-Sancho et al: Functional Landscape of SARS-CoV-2 Cellular Restriction. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.09.29.319566.
- [94] Y. Zhang et al: The ORF8 Protein of SARS-CoV-2 Mediates Immune Evasion through Potently Downregulating MHC-I. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.05.24.111823.
- [95] Zhonghua Liu, Xing Bing, Xue Za Zhi: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *41; 2*, 145–151. febr. 2020. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- [96] R. Muniyappa, S. Gubbi: COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus, *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 318; 5, E736–E741, 2020. doi: 10.1152/ajpend00124.2020.
- [97] S. Trump et al: Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nature Biotechnology*, 2020. doi: 10.1038/s41587-020-00796-1.
- [98] M. Nishiga, D. W. Wang, Y. Han, D. B. Lewis, J. C. Wu: COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 17; 9, 543–558. 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
- [99] Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, 383; 16, 1522–1534. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
- [100] E. Pairo-Castineira et al: Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*, 591; 7848, 92–98. 2021. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y.
- [101] J. L. Casanova et al: A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*, 181; 6, 1194–1199. 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.016.
- [102] A. Elhabyan, S. Elyaacoub, E. Sanad, A. Abukhadra, A. Elhabyan, V. Dinu: The role of host genetics in susceptibility to severe viral infections in humans and insights into host genetics of severe COVID-19: A systematic review. *Virus Res*. 289; 198163–198163. 2020. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198163.
- [103] Q. Zhang et al: Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation. *Med. (N. Y.)* 1; 1, 14–20. 2020. doi: 10.1016/j.medj.2020.12.001.
- [104] R. Lévy, P. Bastard, F. Lanternier, M. Lecuit, S. Y. Zhang, J. L. Casanova: IFN- $\alpha$ 2a Therapy in Two Patients with Inborn Errors of TLR3 and IRF3 Infected with SARS-CoV-2. *J Clin Immunol*. 41; 1, 26–27. jan. 2021. doi: 10.1007/s10875-020-00933-0.
- [105] S. Ghosh, R. S. Klein: Sex Drives Dimorphic Immune Responses to Viral Infections. *The Journal of Immunology*, 198; 5, 1782–1790. 2017. doi: 10.4049/jimmunol.1601166.
- [106] S. Kadel, S. Kovats: Sex Hormones Regulate Innate Immune Cells and Promote Sex Differences in Respiratory Virus Infection. *Frontiers in Immunology*, 9; 1653, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01653.
- [107] V. Taneja: Sex Hormones Determine Immune Response. *Frontiers in Immunology*, 9; 1931, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01931.
- [108] E. P. Scully, J. Haverfield, R. L. Ursin, C. Tannenbaum, S. L. Klein: Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology*, 20; 7, 442–447, 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0348-8.
- [109] L. Gabriele et al: Type I IFN-dependent antibody response at the basis of sex dimorphism in the outcome of COVID-19. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 58; 66–74, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.10.001>.
- [110] Bereshchenko, S. Bruscoli, C. Riccardi: Glucocorticoids, Sex Hormones, and Immunity, *Frontiers in Immunology*, 9; 1332, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01332.
- [111] X. Li, Y. Xu, L. Ma, L. Sun, G. Fu, Y. Hou: 17 $\beta$ -Estradiol Enhances the Response of Plasmacytoid Dendritic Cell to CpG. *PLOS ONE*, 4; 12, 1–10. 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0008412.
- [112] C. Seillet et al: The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor  $\alpha$  signaling. *Blood*, 119; 2, 454–464. 0 2012. doi: 10.1182/blood-2011-08-371831.
- [113] S. Laffont et al: X-Chromosome Complement and Estrogen Receptor Signaling Independently Contribute to the Enhanced TLR7-Mediated IFN- $\alpha$  Production of Plasmacytoid Dendritic Cells from Women. *J. Immunol*. 193; 11, 5444. 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1303400.
- [114] M. Griesbeck et al: Sex Differences in Plasmacytoid Dendritic Cell Levels of IRF5 Drive Higher IFN- $\alpha$  Production in Women. *J Immunol*. 195; 11, 5327. 2015. doi: 10.4049/jimmunol.1501684.
- [115] J. P. Wang, L. Zhang, R. F. Madera, M. Woda, D. H. Libraty: Plasmacytoid dendritic cell interferon- $\alpha$  production to R-848 stimulation is decreased in male infants. *BMC Immunology*, 13; 1–35. 2012. doi: 10.1186/1471-2172-13-35.
- [116] S. L. Klein, K. L. Flanagan: Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 16; 10, 626–638. 2016. doi: 10.1038/nri.2016.90.
- [117] K. Webb et al: Sex and Pubertal Differences in the Type 1 Interferon Pathway Associate With Both X Chromosome Number and Serum Sex Hormone Concentration. *Frontiers in Immunology*, 9; 3167, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2018.03167.
- [118] M. Souyris et al:  $\langle em \rangle$  TLR7  $\langle em \rangle$  escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci. Immunol*. 3; 19, eaap8855, 2018. doi: 10.1126/sciimmunol.aap8855.
- [119] S. H. Hagen et al: Heterogeneous Escape from X Chromosome Inactivation Results in Sex Differences in Type I IFN Responses at the Single Human pDC Level. *Cell Reports*, 33; 10, 108485, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108485>.
- [120] C. Gebhard, V. Regitz-Zagrosek, H. K. Neuhauser, R. Morgan, S. L. Klein: Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*, 11; 1, 29. 2020. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.
- [121] N. D. Yanez, N. S. Weiss, J. A. Romand, M. M. Treggiari: COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*, 20; 1, 1742, 2020. doi: 10.1186/s12889-020-09826-8.
- [122] E. J. Williamson et al: Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584; 7821, 430–436. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
- [123] R. Verity et al: Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20; 6, 669–677. 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- [124] C. M. Weyand, J. J. Goronzy: Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc*. 13 Suppl 5, S422–S428, 2016. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW.

- [125] A. C. Shaw, D. R. Goldstein, R. R. Montgomery: Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 13; 12, 875–887. 2013. doi: 10.1038/nri3547.
- [126] D. Frasca, B. B. Blomberg, R. Paganelli: Aging, Obesity, and Inflammatory Age-Related Diseases. *Frontiers in Immunology*, 8; 1745, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.01745.
- [127] I. M. Rea, D. S. Gibson, V. McGilligan, S. E. McNerlan, H. D. Alexander, A. Ross: Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol.* 9; 586–586. 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.00586.
- [128] A. Aiello et al: Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Frontiers in Immunology*, 10; 2247, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.02247.
- [129] E. C. Stahl, B. N. Brown: Cell Therapy Strategies to Combat Immunosenescence. *Organogenesis*, 11; 4, 159–172. 2015. doi: 10.1080/15476278.2015.1120046.
- [130] J. Nikolich-Zugich, K. Knox, C. Rios, B. Natt, D. Bhattacharya, M. Fain: SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*, 42; 1–10. 2020. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0.
- [131] D. Acharya, G. Liu, M. U. Gack: Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 20; 7, 397–398. 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0346-x.
- [132] R. Channappanavar et al: IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 129; 9, 3625–3639. 2019. doi: 10.1172/JCI126363.
- [133] C. U. Duerr et al: Type I interferon restricts type 2 immunopathology through the regulation of group 2 innate lymphoid cells. *Nature Immunology*, 17; 1, 65–75. 2016. doi: 10.1038/ni.3308.
- [134] M. Zheng et al: Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 17; 5, 533–535. 2020. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
- [135] A. Plett, D. M. Murasko: Genetic differences in the age-associated decrease in inducibility of natural killer cells by interferon- $\alpha/\beta$ . *Mechanisms of Ageing and Development*, 112; 3, 197–215. 2000. doi: [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(99\)00091-3](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(99)00091-3).
- [136] R. D. Molony, J. T. Nguyen, Y. Kong, R. R. Montgomery, A. C. Shaw, A. Iwasaki: Aging impairs both primary and secondary RIG-I signaling for interferon induction in human monocytes. *Sci Signal.* 10; 509, eaan2392, 2017. doi: 10.1126/scisignal.aan2392.
- [137] P. S. Pillai et al: Mx1 reveals innate pathways to antiviral resistance and lethal influenza disease. *Science*, 352; 6284, 463–466. 2016. doi: 10.1126/science.aaf3926.
- [138] B. Pérez-Cabezas, M. Naranjo-Gómez, M. A. Fernández, J. R. Grífols, R. Pujol-Borrell, F. E. Borràs: Reduced numbers of plasmacytoid dendritic cells in aged blood donors. *Experimental Gerontology*, 42; 10, 1033–1038. 2007. doi: 10.1016/j.exger.2007.05.010.
- [139] Y. Jing, E. Shaheen, R. R. Drake, N. Chen, S. Gravenstein, Y. Deng: Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Human Immunology*, 70; 10, 777–784. 2009. doi: 10.1016/j.humimm.2009.07.005.
- [140] D. H. Canaday, N. A. Amponsah, L. Jones, D. J. Tisch, T. R. Hornick, L. Ramachandra: Influenza-Induced Production of Interferon-Alpha is Defective in Geriatric Individuals. *Journal of Clinical Immunology*, 30; 3, 373–383. 2010. doi: 10.1007/s10875-010-9374-9.
- [141] A. Panda et al: Age-Associated Decrease in TLR Function in Primary Human Dendritic Cells Predicts Influenza Vaccine Response. *J. Immunol.* 184; 5, 2518, 2010. doi: 10.4049/jimmunol.0901022.
- [142] F. Qian et al: Impaired Interferon Signaling in Dendritic Cells From Older Donors Infected In Vitro With West Nile Virus. *The Journal of Infectious Diseases*, 203; 10, 1415–1424. 2011. doi: 10.1093/infdis/jir048.
- [143] A. Agrawal: Mechanisms and implications of age-associated impaired innate interferon secretion by dendritic cells: a mini-review. *Gerontology*, 59; 5, 421–426. 2013. doi: 10.1159/000350536.
- [144] H. W. Stout-Delgado, X. Yang, W. E. Walker, B. M. Tesar, D. R. Goldstein: Aging Impairs IFN Regulatory Factor 7 Up-Regulation in Plasmacytoid Dendritic Cells during TLR9 Activation. *The Journal of Immunology*, 181; 10, 6747–6756. 2008. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.6747.
- [145] S. Donati Zeppa, D. Agostini, G. Piccoli, V. Stocchi, P. Sestili: Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10; 742, 2020. doi: 10.3389/fcimb.2020.576551.
- [146] S. Rajput, D. Paliwal, M. Naithani, A. Kothari, K. Meena, S. Rana: COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection. *Indian J Clin Biochem.* 1–12, 2021. doi: 10.1007/s12291-020-00948-9.
- [147] D. Dhar, A. Mohanty: Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Research*, 285; 198018, 2020. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
- [148] J. Chhibber-Goel, S. Gopinathan, A. Sharma: Interplay between severities of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections? *Gut Pathogens.* 13; 2021. doi: 10.1186/s13099-021-00407-7.
- [149] Y. Han, Z. Jia, J. Shi, W. Wang, K. He: The active lung microbiota landscape of COVID-19 patients. *medRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.08.20.20144014.
- [150] Y. K. Yeoh et al: Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70; 4, 698–706. 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
- [151] L. L. XU Kaijin, CAI Hongliu, SHEN Yihong, NI Qin, CHEN Yu, HU Shaohua, LI Jianping, WANG Huafen, YU Liang, HUANG He, QIU Yunqing, WEI Guoqing, FANG Qiang, ZHOU Jianying, SHENG Jifang, LIANG Tingbo: Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*, 49; 2, 147. 2020. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
- [152] L. Schaupp et al: Microbiota-Induced Type I Interferons Instruct a Poised Basal State of Dendritic Cells. *Cell*, 181; 5, 1080–1096.e19, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.022.
- [153] S. C. Ganai et al: Priming of Natural Killer Cells by Nonmucosal Mononuclear Phagocytes Requires Instructive Signals from Commensal Microbiota. *Immunity*, 37; 1, 171–186. 2012. doi: 10.1016/j.immuni.2012.05.020.
- [154] D. E. Kiousi, A. Karapetsas, K. Karolidou, M. I. Panayiotidis, A.

- Pappa, A. Galanis: Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. *Nutrients*, 11; 4, 2019. doi: 10.3390/nu11040788.
- [155] Y. Wang et al: Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 95; 31, 2016. [Online]. Elérhető: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/08020/Probiotics\\_for\\_prevention\\_and\\_treatment\\_of.90.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/08020/Probiotics_for_prevention_and_treatment_of.90.aspx).
- [156] K. Jounai, K. Ikado, T. Sugimura, Y. Ano, J. Braun, D. Fujiwara: Spherical Lactic Acid Bacteria Activate Plasmacytoid Dendritic Cells Immunomodulatory Function via TLR9-Dependent Cross-talk with Myeloid Dendritic Cells. *PLOS ONE*, 7; 4, e32588, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0032588.
- [157] T. Sugimura, K. Jounai, K. Ohshio, T. Tanaka, M. Suwa, D. Fujiwara: Immunomodulatory effect of *Lactococcus lactis* JCM5805 on human plasmacytoid dendritic cells. *Clinical Immunology*, 149; 3, Part B, 509–518. 2013. doi: 10.1016/j.clim.2013.10.007.
- [158] K. Jounai, T. Sugimura, K. Ohshio, D. Fujiwara: Oral Administration of *Lactococcus lactis* Subsp. *lactis* JCM5805 Enhances Lung Immune Response Resulting in Protection from Murine Parainfluenza Virus Infection. *PLOS ONE*, 10; 3, e0119055, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0119055.
- [159] T. Sugimura et al: Effects of oral intake of plasmacytoid dendritic cells-stimulative lactic acid bacterial strain on pathogenesis of influenza-like illness and immunological response to influenza virus. *British Journal of Nutrition*, 114; 5, 727–733. 2015. doi: 10.1017/S0007114515002408.
- [160] R. K. Singh et al: Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15; 1, 73, 2017. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.
- [161] I. Zabetakis, R. Lordan, C. Norton, A. Tsoupras: COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*, 12; 5, 2020. doi: 10.3390/nu12051466.
- [162] A. Kumar Singh et al: Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery Efficiency. *Nutrients*, 11; 9, 2019. doi: 10.3390/nu11092216.
- [163] N. Sattar, I. B. McInnes, J. V. McMurray: Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Circulation*, 142; 1, 4–6. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
- [164] A. B. Crouse, T. Grimes, P. Li, M. Might, F. Ovalle, A. Shalev: Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 11; 1081. 2021. doi: 10.3389/fend.2020.600439.
- [165] P. Lohia, S. Kapur, S. Benjaram, A. Pandey, T. Mir, B. Seyoum: Metabolic syndrome and clinical outcomes in patients infected with COVID-19: Does age, sex, and race of the patient with metabolic syndrome matter? *Journal of Diabetes*, 13; 5, 420–429. 2021. doi: 10.1111/1753-0407.13157.
- [166] S. Richardson et al: Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323; 20, 2052–2059. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- [167] A. Simonnet et al: High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*, 28; 7, 1195–1199. 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>.
- [168] H. Barrasa et al: SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 39; 5, 553–561. 2020. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.001.
- [169] D. A. Kass, P. Duggal, Cingolani: Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *The Lancet*, 395; 10236, 1544–1545. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31024-2.
- [170] Y. Tian, J. Jennings, Y. Gong, Y. Sang: Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity. *Biomolecules*, 9; 11, 726. 2019. doi: 10.3390/biom9110726.
- [171] T. Kimura, H. Namkoong: Susceptibility of the obese population to COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 101; 380–381. 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.015.
- [172] L. Di Renzo et al: COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *Journal of Translational Medicine*, 18; 1, 415. 2020. doi: 10.1186/s12967-020-02594-4.
- [173] E. Terán-Cabanillas, J. Hernández: Role of Leptin and SOCS3 in Inhibiting the Type I Interferon Response During Obesity. *Inflammation*, 40; 1, 58–67. 2017. doi: 10.1007/s10753-016-0452-x.
- [174] R. Honce, S. Schultz-Cherry: Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Frontiers in Immunology*, 10; 1071, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.01071.
- [175] J. D. Easterbrook et al: Obese mice have increased morbidity and mortality compared to non-obese mice during infection with the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 5; 6, 418–425. 2011. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00254.x>.
- [176] J. Allotey et al: Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370; 2020. doi: 10.1136/bmj.m3320.
- [177] K. Narang et al: SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clinic Proceedings*, 95; 8, 1750–1765. 2020. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011.
- [178] G. Mor, I. Cardenas: The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 63; 6, 425–433. 2010. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
- [179] A. L. Veenstra van Nieuwenhoven, M. J. Heineman, M. M. Faas: The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update*, 9; 4, 347–357. aug. 2003. doi: 10.1093/humupd/dmg026.
- [180] R. L. Vanders, P. G. Gibson, V. E. Murphy, P. A. B. Wark: Plasmacytoid Dendritic Cells and CD8 T Cells From Pregnant Women Show Altered Phenotype and Function Following H1N1/09 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 208; 7, 1062–1070. 2013. doi: 10.1093/infdis/jit296.
- [181] D. J. Jamieson et al: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*, 374; 9688, 451–458. 2009. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
- [182] R. Druckmann, M.-A. Druckmann: Progesterone and the immunology of pregnancy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97; 5, 389–396. 2005. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.010.
- [183] J. P. Mackern-Oberti, E. L. Jara, C. A. Riedel, A. M. Kalergis: Hormonal Modulation of Dendritic Cells Differentiation, Maturation and Function: Implications for the Initiation and Progress of Systemic Autoimmunity. *Archivum Immunologiae et The-*

- rapiae *Experimentalis*, 65; 2, 123–136. 2017. doi: 10.1007/s00005-016-0418-6.
- [184] G. C. Hughes, S. Thomas, C. Li, M.-K. Kaja, E. A. Clark: Cutting Edge: Progesterone Regulates IFN- $\alpha$  Production by Plasmacytoid Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, 180; 4, 2029–2033. 2008. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2029.
- [185] R. P. H. Huijbregts et al: Hormonal Contraception and HIV-1 Infection: Medroxyprogesterone Acetate Suppresses Innate and Adaptive Immune Mechanisms. *Endocrinology*, 154; 3, 1282–1295. 2013. doi: 10.1210/en.2012-1850.
- [186] P. Yazdani Brojeni, I. Matok, F. Garcia Bournissen, G. Koren: A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. *Reproductive Toxicology*, 33; 3, 265–268. 2012. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.11.003.
- [187] A. Vallbracht, J. Treuner, B. Flehmig, K. E. Joester, D. Niethammer: Interferon-neutralizing antibodies in a patient treated with human fibroblast interferon. *Nature*, 289; 5797, 496–497. 1981. doi: 10.1038/289496a0.
- [188] S. Panem, I. J. Check, D. Henriksen, J. Vilcek: Antibodies to alpha-interferon in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 129; 1, 1–3. 1982.
- [189] A. Meager et al: Anti-Interferon Autoantibodies in Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type 1. *PLOS Medicine*, 3; 7, e289, 2006. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289.
- [190] G. Beccuti et al: A COVID-19 pneumonia case report of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Lombardy, Italy: letter to the editor. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43; 8, 1175–1177. 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01323-4.
- [191] P. Bastard et al: Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370; 6515, okt. 2020. doi: 10.1126/science.abd4585.
- [192] J. Troya et al: Neutralizing Autoantibodies to Type I IFNs in > 10% of Patients with Severe COVID-19 Pneumonia Hospitalized in Madrid, Spain. *J Clin Immunol.* 1–9; apr. 2021. doi: 10.1007/s10875-021-01036-0.
- [193] R. Koning, P. Bastard, J. L. Casanova, M. C. Brouwer, D. van de Beek, with the Amsterdam U.M.C. COVID-19 Biobank Investigators: Autoantibodies against type I interferons are associated with multi-organ failure in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 1–3, 2021. doi: 10.1007/s00134-021-06392-4.
- [194] S. Ma, C. Wang, X. Mao, Y. Hao: B Cell Dysfunction Associated With Aging and Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10; 318, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00318.
- [195] J. Manry et al: Evolutionary genetic dissection of human interferons. *J Exp Med.* 208; 13, 2747–2759. 2011. doi: 10.1084/jem.20111680.
- [196] N. Vaid et al: Clinical characteristics and outcomes of immunosuppressed patients hospitalized with COVID-19: experience from London. *Journal of Internal Medicine*, 289; 3, 385–394. 2021. doi: 10.1111/joim.13172.
- [197] T. Aydililo et al: Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *New England Journal of Medicine*, 383; 26, 2586–2588. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2031670.
- [198] A. Han et al: Persistent SARS-CoV-2 infectivity greater than 50 days in a case series of allogeneic peripheral blood stem cell transplant recipients. *Current Problems in Cancer: Case Reports*, 3; 100057, 2021. doi: 10.1016/j.cpcr.2021.100057.
- [199] V. A. Avanzato et al: Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*, 183; 7, 1901–1912.e9, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049.
- [200] Manuel, M. Estabrook, the A. S. of T. I. D. C. of Practice, RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, 33; 9, e13511, 2019. doi: https://doi.org/10.1111/ctr.13511.
- [201] A. M. Shields, S. Burns, S. Savic, A. G. Richter, UK PIN COVID-19 Consortium: COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol.* 147; 3, 870–875.e1, 2021. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.620.
- [202] R. Cai, J. Zhang, Y. Zhu, L. Liu, Y. Liu, Q. He: Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, 2021. doi: 10.1007/s11255-020-02740-3.
- [203] S. Kato et al: Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3, 5, 1526–1533, 2008. doi: 10.2215/CJN.00950208.
- [204] R. Gosain, Y. Abdou, A. Singh, N. Rana, I. Puzanov, M. S. Ernstoff: COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Current Oncology Reports*, 22; 5, 53. 2020. doi: 10.1007/s11912-020-00934-7.
- [205] L. Wang, Y. Sun, Y. Yuan, Q. Mei, X. Yuan: Clinical challenges in cancer patients with COVID-19: Aging, immunosuppression, and comorbidities. *Aging*, 12; 23, 24462–24474. 2020. doi: 10.18632/aging.104205.
- [206] E. H. Tan et al: COVID-19 in patients with autoimmune diseases: characteristics and outcomes in a multinational network of cohorts across three countries. *Rheumatology*, 2021. doi: 10.1093/rheumatology/keab250.
- [207] J. C. Sarmiento-Monroy et al: A multidisciplinary registry of patients with autoimmune and immune-mediated diseases with symptomatic COVID-19 from a single center. *Journal of Autoimmunity*, 117; 102580, 2021. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102580.
- [208] E. Monreal et al: The Impact of Immunosuppression and Autoimmune Disease on Severe Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19. *J Clin Immunol.* 41; 2, 315–323. 2021. doi: 10.1007/s10875-020-00927-y.
- [209] M. Shodell, K. Shah, F. P. Siegal: Circulating human plasmacytoid dendritic cells are highly sensitive to corticosteroid administration. *Lupus*, 12; 3, 222–230. 2003. doi: 10.1191/0961203303lu362xx.
- [210] M. Shodell, F. P. Siegal: Corticosteroids depress IFN-alpha-producing plasmacytoid dendritic cells in human blood. *J Allergy Clin Immunol.* 108; 3, 446–448, sept. 2001. doi: 10.1067/mai.2001.117928.
- [211] K. Sacre, L. A. Criswell, J. M. McCune: Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, 14; 3, R155. 2012. doi: 10.1186/ar3895.
- [212] A. Gardet et al: Effect of in vivo Hydroxychloroquine and ex vivo Anti-BDCA2 mAb Treatment on pDC IFN $\alpha$  Production From Patients Affected With Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 10; 275–275. 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00275.

- [213] M. Shigesaka et al: Mycophenolic acid, the active form of mycophenolate mofetil, interferes with IRF7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Research & Therapy*, 22; 1, 264. 2020. doi: 10.1186/s13075-020-02356-z.
- [214] S. Kubo et al: Janus Kinase Inhibitor Baricitinib Modulates Human Innate and Adaptive Immune System. *Frontiers in Immunology*, 9; 1510, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01510.
- [215] F. Sunzini, I. McInnes, S. Siebert: JAK inhibitors and infections risk: focus on herpes zoster. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal*, 12; 1759720X20936059, 2020. doi: 10.1177/1759720X20936059.
- [216] T. S. Schoot, A. P. M. Kerckhoffs, L. B. Hilbrands, R. J. van Marum: Immunosuppressive Drugs and COVID-19: A Review. *Frontiers in Pharmacology*, 11; 1333, 2020. doi: 10.3389/fphar.2020.01333.
- [217] I. F. N. Hung et al: Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, 395; 10238, 1695–1704. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- [218] I. Alavi Darazam et al: Role of interferon therapy in severe COVID-19: the COVIFERON randomized controlled trial. *Sci Rep*. 11; 1, 8059–8059. 2021. doi: 10.1038/s41598-021-86859-y.
- [219] E. Davoudi-Monfared et al: A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon  $\beta$ -1a in Treatment of Severe COVID-19, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 64, 9, e01061-20, 0 2020, doi: 10.1128/AAC.01061-20.
- [220] P. D. Monk et al: Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9; 2, 196–206. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30511-7.
- [221] Z. Meng et al: An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 in medical staff in an epidemic area. *medRxiv*, 2020. 04. 11. 20061473. doi: 10.1101/2020.04.11.20061473.
- [222] N. Wang et al: Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host & Microbe*, 28; 3, 455–464.e2, 2020. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005.
- [223] Q. Zhou et al: Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11; 1061, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.
- [224] W. Fu et al: An open-label, randomized trial of the combination of IFN- $\kappa$  plus TFF2 with standard care in the treatment of patients with moderate COVID-19. *EclinicalMedicine*, 27; 100547, 2020. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100547.

(Dr. Pázmándi Kitti Linda, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, 4032, Debrecen, Egyetem tér 1. E-mail: pazmandi.kitti@med.unideb.hu)