

Oxidativer Stress im Gewebe als Knotenpunkt bei Virusinfektionen

Dipl.-Biol. Thomas Sawall

Seit die WHO im Frühjahr 2019 Covid-19 zu einer Pandemie erklärt hat, hat es großartige Studien und Fortschritte gegeben die Krankheit besser zu verstehen. Schnell wurde klar, dass die Lunge eines der Hauptzielorgane und Eingangspforte für das Corona-Virus ist.

Ein unregulierter Zytokinsturm, Koagulopathien und Zellhypoxie sind dabei die klinischen Herausforderungen [1].

Nachdem das Virus in die Atemwege gelangt ist, erfolgt seine Replikation und die Immunantwort mit der Aktivierung von Makrophagen und dendritischen Zellen über Toll-like und NOD-Rezeptoren sowie die Produktion von Zytokinen und reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Die primäre Funktion der NOD-Rezeptoren besteht daher in der Aktivierung entzündlicher Prozesse. Über den Transkriptionsfaktor NF- κ B werden unter anderem auch proinflammatorische und antimikrobielle Substanzen ausgeschüttet. Die daraus resultierende Ausbreitung auf das Blut hat Folgen:

- 1) Erythrozyten werden durch ROS und andere Entzündungsmechanismen geschädigt, die zur Bildung von Häm und freiem Eisen führen.
- 2) Aktivierte Makrophagen und Neutrophile erzeugen oxidative bursts, die entstehenden Superoxidradikale und Peroxide führen zu oxidativem Stress.
- 3) Oxidativer Stress plus freies Eisen wandelt lösliches Plasma-Fibrinogen in abnormale Fibrin-Gerinnsel in Form von dichten verfilzten Ablagerungen um, die resistent gegen den enzymatischen Abbau sind, was zu Mikrothrombosen im Gefäßsystem und der pulmonalen Mikrozirkulation führt.
- 4) Der Zytokinsturm tritt durch die Hochregulierung der Zytokinexpression über NF- κ B auf. Wenn dieses Szenario eingetreten ist, induziert der Zytokinsturm oxidativen Stress über die Aktivität von Makrophagen und Neutrophilen (respirative bursts) und oxidativer Stress unterhält den Zytokinsturm. Dieser Zyklus führt unabhängig vom Virus zu schweren Gewebeschäden.
- 5) Zusätzlich produzieren die Mitochondrien ROS, was die iNOS-Expression über NF- κ B erhöht und folglich die NO-Bildung. Erhöhtes NO führt zu dysfunktionellen Mitochondrien, was wiederum eine zytopathische Hypoxie verursacht. Darüber hinaus hemmt das Virus Nrf2, welches wichtig

für die Bildung enzymatischer Antioxidantien ist, wodurch sich oxidativer Stress etabliert.

6) Insgesamt führt ein niedriger Hämoglobinwert zu zytopathischer Hypoxie und Endothelschäden, einem hohen Lungenprotein-Exsudat und zu Lungenhypoxie. Die Gerinnung kann zum Organkollaps führen.

Die Expression und Aktivierung von Zytokinen beinhaltet die Toll-like Rezeptoren TLR3, TLR7, TLR8, NOD-ähnliche Rezeptoren in Lungenepithelzellen, Makrophagen und dendritische Zellen [2, 3].

Das Inflammasom, ein Proteinkomplex innerhalb des Zytoplasmas, der sich nach inflammatorischen Signalen bildet, ist ein wichtiges Element im Zytokinsturm. Studien haben gezeigt, dass ROS ein starker Ligand und direkter Mediator ist für die Triggerung für das NLRP3 (NOD-ähnliche Rezeptoren P3) Inflammasom ist [4]. NLRP3 ist ein intrazellulärer Sensor, der endogene Gefahrensignale, bakterielle Moleküle und Umweltreizstoffen erkennt und zur Bildung und Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und der Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-18 sowie zum pyroptischen Zelltod führt.

NF- κ B und Inflammasom werden durch ROS aktiviert, das Entzündungsgeschehen wird durch ROS erhöht [5–7]. Neben ROS ist es aber hauptsächlich H₂O₂, welches NF- κ B aktiviert, um inflammatorische Zytokine zu produzieren [8, 9].

Ähnlich einer Influenza-Infektion, hat eine COVID-19-Infektion eine anfängliche Lungenphase, bestehend aus Virusreplikation und -entzündung unter Beteiligung von ROS/H₂O₂ als NLRP3-Entzündungsaktivator. Die anschließende Verbreitung im Blut erfolgt möglicherweise im Zusammenhang mit der adaptiven Immunantwort auf oxidativen Stress als Mechanismus auf die systemische Schädigung.

Darüber hinaus bilden intravaskuläre Koagulation und Hypoxie in einem oder mehreren Organen ein worst case Szenario. Eine Erhöhung der Fibrin/Fibrinogen Degradationsprodukte und Translokation in den extrazellulären Raum schädigen Zellen und Gewebe. Studien zeigen verminderte Hämoglobinwerte, erhöhtes Serumferritin, Laktat Dehydrogenaseaktivität, Azidose und erhöhten oxidativen Stress. Der Sauerstoffmangel während der Hypoxie führt schnell zu einem nahezu vollständigen Abbau von ATP, was zu einem Anstieg von Hypoxanthin führt. Gleichzeitig kommt es, auf-

grund des Funktionsausfalls der ATP-abhängigen Ionentransporter, zu Kaliumausstrom und Calciumeinstrom. Dies und der Anstieg von Hypoxanthin führen zu einer Umwandlung des Enzyms Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase, welches das Hypoxanthin unter Anwesenheit von Sauerstoff bei wiedererfolgter Reperfusion zu Xanthin oxidiert. Die bei dieser Umwandlung entstehenden freien Sauerstoffradikale wie zum Beispiel Superoxidradikale, Hydroxyl-Radikale und Wasserstoffperoxid schädigen durch Lipidperoxidation Zellmembranen und Proteine und tragen so zu einem Fortschreiten des Schadens bis hin zur Apoptose bei. Die verminderte Sauerstoffsättigung sorgt zudem für die Entstehung von Superoxidradikalen und H_2O_2 in den Mitochondrien [10–12].

Das freiwerdende Hämoglobin und Häm aus der Hämolyse bei einer Sepsis wurde bereits in zahlreichen Studien beschrieben und sind ein universelles Merkmal. ROS spielen bei der Zerstörung der Erythrozytenmembran eine entscheidende Rolle und induzieren die Phagozytose durch Makrophagen und Neutrophile, was in zu einer weiteren Erhöhung von ROS führt – ein *circulus vitiosus*. Erhöhtes freies Hämoglobin korreliert mit einem verminderten Sauerstofftransport in die Gewebe, die Degradation durch Hämoxigenase führt schließlich zu Häm und freien Eisenionen, beides schädlich für die Zellen [13].

Freies Eisen erzeugt über den Weg der Fenton-Reaktion ebenfalls oxidativen Stress. Die Fenton-Reaktion wird in biologischen Systemen als eine wesentliche Quelle von ROS in der Zelle angesehen. Dabei wird H_2O_2 in Gegenwart von freiem Fe^{2+} in hochreaktive Hydroxylradikale gespalten, die zu oxidativem Stress führen [14].

Es wurde auch gezeigt, dass Fe^{3+} über Hydroxylradikale die Blutgerinnung negativ beeinflusst [15]. Hydroxylradikale verändern lösliches Plasma-Fibrinogen und bilden abnormale Fibringerinnung in Form von dichten, verfilzten Ablagerungen, die gegen enzymatischen Abbau resistent sind [16, 17].

Vieles deutet darauf hin, dass die Funktionsstörung der Mitochondrien, ausgelöst durch Hypoxie, eine entscheidende Rolle für die Pathogenese der Sepsis spielt [18]. Die Beeinträchtigung der Mitochondrien führt zu einer erhöhten ROS Produktion bei geringerer ATP-Ausbeute [19–20]. Wasserstoffperoxid triggert die Expression vieler Gene, die entzündungsfördernde Zytokine hochregulieren, wie IL-1, IL-6 und $TNF\alpha$ und induzierbare Stickoxidsynthase (iNOS) über die Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs [21–23].

Aus diese Weise aktivieren proinflammatorische Zytokine Makrophagen, Neutrophile und Endothelzellen über NADPH-Oxidase (NOx), um noch mehr ROS und H_2O_2 zu produzieren [21]. Ferner reagiert das Super-

oxidradikal mit NO, welches Peroxynitrit ergibt.

Sowohl Peroxynitrit als auch NO sind für Mitochondrien toxisch [24]. Das erklärt vielleicht die Unfähigkeit der Mitochondrien, trotz normaler Sauerstoffsättigung des Gewebes Sauerstoff zu nutzen [18]. Dieses Zusammenspiel zwischen ROS und Zytokinen erzeugt einen sich selbst erhaltenden Zyklus zwischen Zytokinsturm und oxidativem Stress, der zum multiplen Organversagen führen kann.

Mehrere In-vitro- und In-vivo-Studien zeigen die Strategie einiger Viren, das Redoxgleichgewicht einer Zelle zu verändern, um zu überleben. Die Initiierung von oxidativem Stress durch eine Virusinfektion scheint eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung der angeborenen Immunität über die NF- κ B gesteuerte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen zu spielen [25–27]. Einige Virenstämme sind sogar in der Lage oxidativen Stress zu nutzen, um damit ihre Replikation innerhalb der Zelle zu erleichtern [28]. Diese Viren haben evolutionär die Fähigkeit erworben, den Nrf2-Weg für Ihre Zwecke zu gebrauchen [28–30]. In einigen Fällen können Viren den Nrf2-Signalweg unterdrücken [30, 31].

Auf diese Weise wird die Lipidperoxidation erhöht und die GSH-Konzentration verringert

Die Aufhebung der Aktivierung des Nrf2-Weges führt zu einer Verringerung der Expression von Nrf2-Zielgenen, einschließlich Hämoxigenase-1(HO-1), Superoxiddismutase (SOD1 und 3), Glutathion-S-Transferase (GST), Katalase (CAT) und Glutathionperoxidase (GPx) [30].

Infektionsinduziert werden gleichzeitig Toll-like Rezeptoren und Interferon (IFN)-Pfade angeschaltet, um zur Bekämpfung der Virusinfektion oxidativen Stress auszulösen [32, 33].

Ein fehlerhaftes Redoxgleichgewicht führt dabei zu einer massiven Apoptose und trägt zur viralen Pathogenese durch oxidativen Stress bei [34]. Am Beispiel des Influenzavirus kann gezeigt werden, dass in Alveolarepithelzellen durch erhöhte Expression von Caspase 1 und 3 und des proinflammatorischen Zytokins, IL-8 die Apoptose und Zytotoxizität induziert wird [35]. Das Virus verursacht oxidativen Stress. Die Nrf2 Expression von HO-1 schützt gegen oxidative Schädigung in Alveolarepithelzellen beim Menschen [35].

Diese Ergebnisse bestätigen die Idee, dass oxidativer Stress wichtig ist für den Erfolg oder Misserfolg der Reaktion auf eine Virusinfektion.

Therapeutische Strategien

Eine Therapie für eine Krankheit zu gestalten, deren Pathogenese unklar ist, ist eine Herausforderung. Wenn angenommen wird, dass oxidativer Stress das Bindeglied für den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion

darstellt, wäre die Verwendung von Antioxidantien, wie z.B. Q10 (QuinoMit Q10), Vitamin C und E, SH-Gruppenübertragung (N-Acetylcystein), eisenkomplexierende Wirkstoffe (Deferoxamin), Inhibitoren von NF- κ B, Aktivatoren von Nrf2 (Curcumin, Resveratrol) und die Verwendung spezifischer entzündungshemmender Zytokininhibitoren und Antikoagulanzen bei Patienten mit COVID-19 eine Unterstützung.

Es gibt bereits klinische und experimentelle Studien, welche die Wirksamkeit von Antioxidantien bei der Behandlung von Krankheiten belegen. An einem in-vitro-Sepsis-Modell wurde gezeigt, dass Vitamin E (α -Tocopherol), Trolox (lösliches Vitamin E) und motVit E (ein polares Derivat) die mitochondriale Schädigung (Dysfunktion), das NF- κ B-Transkriptionsmolekül und die Zytokinexpression verringert.

Triterpenoide (Oltipraz (butyliertes Hydroxyanisol), Sulforaphan und Dimethylfumarat, Curcumin, Silibinin, Resveratrol) üben ihre antioxidative Wirkung aus durch Aktivierung von Nrf2 und Hemmung der NF- κ B-Wege aus [36]. Polyphenole und Phytochemikalien in der Ernährung können pathologische Prozesse entlasten, einschließlich oxidativer Schäden, epigenetischer Veränderungen, chronischen Entzündungen, aktiven Stimulatoren, Inhibitoren und Wachstumsterminatoren und „oxidative stress related diseases“ – eine deutsche Entsprechung des Begriffes gibt es leider nicht –, zur Prävention verschiedener Krankheiten assoziiert mit oxidativem Stress beitragen. Ein Beispiel der Wirkung von Polyphenolen ist Curcumin, ein Wirkstoff der *Curcuma longa* [37]. Es hemmt die Expression/Aktivierung von NF- κ B, die Freisetzung von IL-8, Cyclooxygenase (COX)-2, Hämoxygenase-1, Zytokine und die Rekrutierung von Neutrophilen in der Lunge [38]. Darüber hinaus wirkt es als Antioxidans und induziert die Aktivierung von GCL (Glutamatcysteinylgase). Diese Ligase katalysiert die Verbindung (Ligation) von Glutamat mit Cystein zu dem Dipeptid γ -Glutamylcystein, einem wichtigen Syntheseschritt bei der Bildung und Aufrechterhaltung des Glutathionspiegels [39].

Ein anderes wirksames Flavonoid, Resveratrol, inhibiert Makrophagen bei der Produktion von inflammatorischen Zytokinen bei Lungeninfektionen, indem es Nrf2-abhängig „Phase-2“ Enzyme anschaltet [40].

Bei 18 Patienten mit Eisenüberladung und Sepsis wurden hohe Peroxynitritspiegel wurden mit Deferoxamin, einem Eisenchelator verringert [29]. Dies weist auf die mögliche Anwendung dieses Arzneimittels zur Eisenkomplexierung und als Peroxynitritfänger bei Patienten mit Sepsis hin.

Glutathion (GSH) ist das wichtigste Antioxidans bei Säugetieren und das wichtigste antioxidative Enzym zur Abwehr von oxidativem Stress in der Lunge [41].

Wenn das Gleichgewicht zwischen GSH/GSSG durch eine Erhöhung von H_2O_2 gestört ist, entsteht eine oxidativere Umgebung. Die für die Aktivierung und Lokalisierung von Transkriptionsfaktoren wie KEAP-1, (das Nrf2 reguliert), und I κ B (das NF- κ B reguliert) steuernden Proteine werden oxidiert [25].

Reduzierende SH-Gruppen Donatoren, Aktivatoren von Nrf2- und NF- κ B-Inhibitoren, durch ihre Regulator-moleküle (KEAP-1 bzw. I κ B) sind potentiell therapeutische Möglichkeiten für eine SARS-CoV-2-Infektion. In einem (nicht repräsentativen) Fallbericht, in dem diese Strategie angewendet wurde, konnten die schweren Symptome von COVID-19 erfolgreich rückgängig gemacht werden [42]. Auch α -Liponsäure, ebenfalls ein SH-Spender, wurde randomisiert in Studien verwendet und reduzierte die Sterblichkeitsrate von 77,8% auf 37,5% [43].

Wirkstoffstrategien, die direkt auf die Reaktion des Wirtsgewebes auf die virale Aggression abzielen, weniger auf das SARS-CoV-2-Virus, sind daher eine vielversprechende Option.

Antioxidantien können ihre Wirkung ausüben, indem sie den Zyklus des oxidativen Stresses und des Zytokinsturms unterbrechen und hämatologische Schäden sowie die zytopathischen Hypoxie reduzieren.

Fazit

Es scheint, dass oxidativer Stress bei der Pathogenese von Covid-19 eine wichtige Rolle einnimmt, da es den Zytokinsturmzyklus befeuert, den Blutgerinnungsmechanismus stört und eine Hypoxie verschlimmert. Zusammengefasst deuten die Belege auf eine wichtige Beteiligung von oxidativem Stress an der Pathogenese von Virusinfektionen nicht nur bei Covid-19 hin, sondern auch bei allen direkten Gewebeverletzungen, bei mitochondrialen Dysfunktionen und bei der Signalisierung von biochemischen Prozessen.

Es ist empirisch davon auszugehen, dass es eine Interaktion zwischen Zytokinsturm, Hypoxie, der Bildung von Mikrothromben oxidativem Stress gibt. Diese Interaktionen können eine wichtige Rolle spielen bei der Schwere der Symptome von Patienten mit Covid-19-Infektion.

Oxidativer Stress durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) ist im Zusammenhang mit allen wesentlichen Veränderungen bei Entzündungen, Verletzungen und Infektionskrankheiten der Knotenpunkt, der alles verbindet. Oxidativer Stress ist ein entscheidender Faktor, der metabolisch und physiologisch bei zahlreichen Erkrankungen beteiligt ist [44].

Zur Bestimmung von oxidativem Stress und der antioxidativen Kapazität gibt es zahlreiche unterschiedliche Methoden. Der d-ROMs-Test ist für den Verlauf von Infektionen ein geeigneter Marker, der prognostisch auch zum frühzeitigen Erkennen eines Entzündungsgeschehens genutzt werden kann. Er zeigt ähnlich sensitiv und spezifisch wie das hsCRP silent inflammations an, da oxidativer Stress immer als universeller Begleiter/Verstärker einer Entzündung auftritt. Der Ausschluss einer Entzündung kann so sehr schnell und vor Ort erfolgen [45].

Die d-ROMs- und PAT-Tests bieten eine zuverlässige und sichere Methode den oxidativen Status zu bestimmen. Mit dem FRAS-5-Kleinlabor sind diese vor Ort/in der Praxis schnell und kostengünstig durchzuführen. Daher sind die d-ROMs-Tests zur Bestimmung von oxidativem Stress sind in der Forschungscommunity weit verbreitet (ca. 800 Studien weltweit).

In vier Studien, der bedeutenden ESTHER-Studie „Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung; Medizinische Fakultäten Heidelberg und Saarland“ und den HARPIE-Studien (University College London; National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic; Jagiellonian University, Krakow, Poland; and Lithuanian University of Health Sciences) wurde der d-ROMs Test in bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien aus Mittel- und Osteuropa an über 10.000 Probanden eingesetzt [46, 47].

Personen mit sehr hohen d-ROMs-Werten hatten ein erhöhtes Risiko für kurzfristige Sterblichkeit, die ungefähr 4- bis 5-fach erhöht war für CVD und Krebssterblichkeit. Die d-ROMs können daher nützlich sein für die Vorhersage des kardiovaskulären Risikos bei älteren Menschen und als Ersatzendpunkte für klinische Studien mit dem Ziel von Lebensstilinterventionen und neuartigen Medikamenten für die Redoxhomöostase [48].

Dipl.-Biol. Thomas Sawall

Hölderlinstraße 21

71083 Herrenberg

T +49 (0)7032.784722

F +49 (0)7032.784819

tsawall@bioradicals.de

www.bioradicals.de

Literatur

- [1] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – the species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *Nat Microbiol* 2020; 5:536–44
- [2] Hui Li, Liang Liu, Dingyu Zhang, Jiuyang Xu, Huaping Dai, Nan Tang, Xiao Su, Bin Cao. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *www.thelancet.com* Published online April 17; 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
- [3] Iwasaki A, Pillai PS. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol* 2014; 14:315–28
- [4] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:28
- [5] Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nature Rev Immunol* 2012; 12:295–305
- [6] Muralidharan S, Mandrekar P. Cellular stress response and innate immune signaling: integrating pathways in host defense and inflammation. *J Leukoc Biol* 2013; 94(6):1167–84
- [7] Chen Y, Zhou Z, Min W. Mitochondria, oxidative stress and innate immunity. *Front. Physiol* 2018; 18(9):1487
- [8] Nanduri J, Yuan G, Kumar GK, et al. Transcriptional responses to intermittent hypoxia. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164:277–81
- [9] Takada Y, Mukhopadhyay A, Kundu GC, et al. Hydrogen peroxide activates NF- κ B through tyrosine phosphorylation of I κ B α and serine phosphorylation of p65. *J Biol Chem* 2003; 278(26):24233–41
- [10] Prauchner CA. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns* 2017; 43(3):471–85
- [11] Raffaella Trentadue, Fiore Flavio, Fabrizia Massaro, Francesco Papa, Arcangela Iuso, Salvatore Scacco, et al. Induction of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in human fibroblast cultures exposed to serum from septic patients. *Life Sci* 2012; 91:237–43
- [12] Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, et al. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *FreeRadical Biol Med* 2013; 65:1174–94
- [13] Vasconcellos LRC, Dutra FF, Siqueira MS, et al. Protein aggregation as a cellular response to oxidative stress induced by heme and iron. *PNAS* 2016; 113(47):E7474–82
- [14] Marian Valko, Klaudia Jomova, Christopher J. Rhodes, Kamil Kuča, Kamil Musilek: Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of Toxicology*. Band 90, Nr. 1, Januar 2016.
- [15] Pretorius E, Bester J, Vermeulen N, et al. Oxidation inhibits iron-induced blood coagulation. *Current Drug* 2013;14(1):13–9

- [16] Jerzy J, Philip L, Pretorius E, Skrzypczak-Jankun E, Lipinski B. Unusual clotting dynamics of plasma supplemented with iron (III). *Int J Mol Med* 2014; 33:367–72.17. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavenger as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 2013; 121:1276–84
- [18] Fink MP. “Bench-to-bedside review”: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002; 6(6):491–9
- [19] Mantzaris K, Tsolaki V, Zakynthinos E. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies. *Ox Med Cell Long* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5985209>
- [20] Ottolenghi S, Zulueta A, Caretti A. Iron and sphingolipids as common players of (Mal)adaptation to hypoxia in pulmonary diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21:307
- [21] Nanduri J, Yuan G, Kumar GK, et al. Transcriptional responses to intermittent poxia. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164:277–81
- [22] Takada Y, Mukhopadhyay A, Kundu GC, et al. Hydrogen peroxide activates through tyrosine phosphorylation of I κ B α and serine phosphorylation of p65. *Chem* 2003; 278(26):24233–41
- [23] Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 27. doi. [org/10.1182/blood.2020060000](https://doi.org/10.1182/blood.2020060000)
- [24] Ademowo OS, Dias HKI, Burton DGA, et al. Lipid (per) oxidation in mitochondria: an emerging target in the ageing process? *Biogerontol* 2017; 18:859–79
- [25] Winterbourn CC, Hampton MB. Thiol chemistry and specificity in redox signaling. *Free Rad Biol Med* 2008;45:549–61
- [26] Day RM, Suzuki YJ. Cell proliferation, reactive oxygen and cellular glutathione. *Dose Resp* 2005; 3:3
- [27] Narayanan A, Amaya M, Voss K, et al. Reactive oxygen species activate NF κ B (p65) and p53 and induce apoptosis in RVFV infected liver cells. *Virology* 2014;449:270–86
- [26] Kim HJ, Kim CH, Ryu JH, et al. Reactive oxygen species induce antiviral innate immune response through IFN λ regulation in human nasal epithelial cells. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2013;49(5):855–65
- [28] Gijshi O, Bottero V, Veetil MV, et al. Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus induces Nrf 2 during de novo infection of endothelial cells to create a microenvironment conducive to infection. *PLoS Pathog* 2014; 10:10
- [29] Liu B, Fang M, He Z, et al. Hepatitis B virus stimulates G6PD expression through HBx-mediated Nrf 2 activation. *Cell Death Dis* 2015; 6:11
- [30] Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183(11):1550–60
- [31] Komaravelli N, Ansar M, Garofalo RP, et al. Respiratory syncytial virus induces NRF2 degradation through a promyelocytic leukemia protein–ring finger protein 4 dependent pathway. *Free Rad Biol Med* 2017; 113:494–504
- [32] Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell* 2008; 133(2):235–49
- [33] Cho HY, Imani F, Miller-DeGraff L, et al. Antiviral activity of Nrf 2 in a murine model of respiratory syncytial virus disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179(2):138–50
- [34] Garofalo RP, Kollí D, Casola A. Respiratory syncytial virus infection: mechanisms of redox control and novel therapeutic opportunities. *Antiox Redox Sign* 2013; 18(2):186–217
- [35] Kosmider B, Messier EM, Janssen WJ, et al. Nrf 2 protects human alveolar epithelial cells against injury induced by influenza A virus. *Resp Res* 2012;13(1):43
- [36] Panieri E, Buha A, Telkoparan-Akillilar P, et al. Potential applications of NRF2 modulators in cancer therapy. *Antioxidants* 2020; 9:193
- [37] Hewlings SJ, Kalman DS (2017) Curcumin: A review of it’s effects on human health. *Foods* 6: 92
- [38] Rahman I, MacNee W (2000) Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *EurRespirJ*16: 534–554
- [39] Lee W, Loo C, Bebawy M, Luk F, Mason R, et al. (2013) Curcumin and its derivatives: Their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century. *CurrNeuropharmacol.* 11: 338–378
- [40] Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C (2018) The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients* 10: 1618
- [41] Cantin AM, North SL, Hubbard RC, et al. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63(1):152–7
- [42] Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. *Resp Med Case Reports* 2020. doi.org/10.1016/j.mcr.2020.101063
- [43] Zhong Ming, Sun Aijun, Xiao Ting, Yao Ge, LingSang Xia Zheng, Zhang Jinyan, Jin Xuejuan, Lei Xu, Yang Wenlong, Wang Peng, Kai Hu, Zhang Dingyu, Ge Junbo. A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2019. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266>
- [44] Regano N, Iorio E, Guglielmi A, Mazzuoli S, Francavilla A, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi F. The assessment of oxidative stress in clinical practice and its importance in nutrition. *Nutritional Therapy & Metabolism / Vol. 26 no. 4, pp. 149–162*
- [45] Cornelli U, Belcaro G, Finco A. The Oxidative Stress Balance Measured in Humans with Different Markers, Following a Single Oral Antioxidants Supplementation or a Diet Poor of Antioxidants. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 2011, 1, 64–70; doi:10.4236/jcdsa.2011. www.SciRP.org/journal/jcdsa

- [46] Schöttker B, Brenner H, Jansen E, Gardiner J, Peasey A, Kubínová R, Pająk A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Saum KU, Holleczeck B, Pikhart 47. H, Bobak M. Evidence for the free radical/oxidative stress theory of ageing from the CHANCES consortium: a meta-analysis of individual participant data. Schöttker et al. *BMC Medicine* (2015) 13:300. DOI 10.1186/s12916-015-0537-7
- [47] Xuan Y, Bobak M, Anusrti A, Jansen E, Pajak A, Tamosiunas A, Saum K, Holleczeck B, Brenner H, Schöttker B. Association of serum markers of oxidative stress with myocardial infarction and stroke: pooled results from four large European cohort studies. *European Journal of Epidemiology*. DOI. org/10.1007/s10654-018-0457-x
- [48] Gào X, Brenner H, Wilsgaard T, Jansen E, Holleczeck B, Zhang Y, Anusrti A, Schöttker B. Pre-diagnostic derivatives of reactive oxygen metabolites and the occurrence of lung, colorectal, breast and prostate cancer: An individual participant data meta-analysis of two large population-based studies. *Int. J. Cancer*: 145, 49–57 (2019).