

Review on the role of host genetic factors in the susceptibility to SARS-CoV-2

Fatemeh Karami¹, Mohammad Hossein Modarressi²

¹ PhD, Department of Medical Genetics, Applied Biophotonics Research Center, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² MD-PhD, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University Of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background: Severe acute respiratory system Cov-2 pandemic has affected the world populations for more than one year. Different incidence and severity of this viral disease among various age range and individuals with different background disease may indicate the pivotal role of host genetic factors in their prevalence and mortality rate. In this regards, present study was performed to review the most important genetic variants and factors in incidence and severity of SARS-CoV-2 based on the carried out studies in various populations.

Materials and methods: Databases including PubMed, PubMed Central, Google Scholar, Bing, medRxiv and COVID-19 host genetics initiative were explored using key words including gene polymorphism, gene expression, gene variant, infection risk and disease severity to find the papers regarding genetic factors association with SARS-CoV-2 and its severity.

Results and Conclusion: Its seems that in addition to the HLA system variants and the genes related to interferons as well as *IFITM3*, *ACE2*, *TMPRSS2*, *CDI47*, *ACE* and *TLR7* genes are the most important genes which are involved in SARS-CoV-2 pathogenesis. Investigating the association of the most important genetic variants among different populations with SARS-Cov-2 can provide the way towards more targeted therapies for this disease. Moreover, by recognizing those variants, more efficient steps can be taken in early identification of the high risk carriers of the same next generation viruses.

Keywords: *SARS-CoV-2, Gene variant, Gene polymorphism, Disease severity.*

Cited as: Karami F, Modarressi MH. Review on the role of host genetic factors in the Susceptibility to SARS-CoV-2. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2022; 32(4): 337-346.

Correspondence to: Mohammad Hossein Modarressi

Tel: +98 9123385292

E-mail: modaresi@tums.ac.ir

ORCID ID: 0000-0003-2763-1964

Received: 7 Mar 2022; **Accepted:** 4 Sep 2022

مروری بر نقش عوامل ژنتیکی میزبان در ابتلا به SARS-CoV-2

فاطمه کرمی^۱، محمدحسین مدرسی^۲^۱ استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات کاربردی بیوفوتونیک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، ایران^۲ استاد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: همه گیری سندرم حاد تنفسی شدید نوع ۲ (SARS-CoV-2) بیش از یک سال است که تمام مردم دنیا را درگیر کرده است. بروز و شدت متفاوت این بیماری ویروسی در بین سنین مختلف و افراد با زمینه های متفاوت بیماری می تواند بیانگر نقش مهم عوامل ژنتیکی میزبان در میزان شیوع و مرگ و میر آنها باشد. به همین منظور مطالعه حاضر جهت مرور بر مهم ترین عوامل واریانت های ژنتیکی دخیل در بروز و شدت بیماری SARS-CoV-2 مطابق مطالعات انجام شده در جمعیت های مختلف انجام شد.

روش بررسی: پایگاه های اطلاعاتی شامل PubMed، PubMed Central، Bing، Google Scholar، medRxiv و COVID-19 host genetics initiative با استفاده از واژه های کلیدی Gene expression، Gene variant، Infection risk، disease severity، polymorphism برای یافتن مقالات مرتبط با فاکتورهای ژنتیکی همراه با SARS-CoV-2 و شدت آن مورد جستجو قرار گرفت.

یافته ها و نتیجه گیری: به نظر می رسد علاوه بر واریانت های سیستم HLA و ژن های مرتبط با اینترفرون ها نظیر IFITM3، ژن های ACE2، TMRSS2، ACE، CD147 و TLR7 مهم ترین ژن های دخیل در بیماریزایی ویروس SARS-CoV-2 هستند. بررسی مهم ترین واریانت های این ژن ها در جمعیت های مختلف در همراهی با SARS-CoV-2 می تواند راه را برای یافتن درمان های هدفمندتر این بیماری فراهم آورد. به علاوه، با شناسایی این واریانت ها می توان در شناسایی سریع تر حاملین پرخطر ویروس های مشابه نسل های بعدی گام های موثرتری برداشت.

واژگان کلیدی: SARS-CoV-2، واریانت ژنی، پلی مورفیسم ژنی، شدت بیماری.

مقدمه

سندرم حاد تنفسی شدید نوع ۲ (SARS-CoV-2) بیماری ویروسی شدیدی است که از دسامبر ۲۰۱۹ از شهر ووهان چین آغاز شد و پاندمی آن سراسر دنیا را فراگرفت، به طوری که تا ۲۴ مارس ۲۰۲۱، در حدود ۱۲۵ میلیون نفر را درگیر کرد و جان ۲ میلیون و ۷۵۰ هزار نفر را گرفت. علائم این بیماری در افراد مختلف متفاوت است، اما به طور معمول شامل تب، سرفه، اختلالات تنفسی مانند تنگی نفس و در

موارد شدیدتر، نارسایی ارگان های حیاتی مختلف و مرگ است (۱). از زمان بروز پاندمی این ویروس سوالات بسیاری بوجود آمده است که از جمله مهم ترین آنها، همانند سایر بیماری های عفونی، فاکتورهای خطر و عوامل موثر در بروز آن است. ابتلا به بیماری های زمینه ای از جمله دیابت نوع ۲، سرطان و بیماری های قلبی و کلیوی، سن بالا، چاقی (BMI بالاتر از ۳۰) از جمله مهم ترین عوامل خطر ابتلا به این بیماری شناخته شده اند. سایر موارد نظیر حاملگی، ابتلا به برخی از انواع کم خونی، مصرف سیگار، بیماری های کبدی، بیماری های نورولوژیک، فشارخون بالا و ابتلا به برخی از انواع بیماری های تنفسی نظیر آسم نیز خطر ابتلا به این ویروس را اندکی افزایش می دهند (۲). علیرغم اهمیت موارد ذکر شده،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران،

محمد حسین مدرسی (email: modaresi@tums.ac.ir m)

ORCID ID: 0000-0003-2763-1964

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۲/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۶/۱۳

با توجه به بروز موارد شدید در بیماران جوان یا بدون عوامل خطر شناخته شده و یا فراوانی و علائم کمتر در کودکان نسبت به بزرگسالان، به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بروز و حتی شدت بیماری در افراد مختلف با زمینه ژنتیکی متفاوت دارند (۳). از طرفی تکرار موارد بیماری با شدت‌های نسبتاً یکسان در چندین خانواده و موارد شدیدتر بیماری در خوشه‌های خانوادگی بزرگ‌تر صرف نظر از عوامل زمینه‌ای، نشان دهنده نقش ژنتیکی فاکتورهای سیستم ایمنی در بروز و کنترل کروناویروس است (۴، ۵). در این مقاله مروری هدف بررسی عوامل ژنتیکی مطالعه شده اخیر موثر در ابتلا و شدت بیماری SARS-CoV-2 در سراسر دنیا بود.

روش بررسی

پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، PubMed Central، Google Scholar، Bing و medRxiv و COVID-19 host genetics initiative با استفاده از واژه‌های کلیدی SARS-CoV-2، Gene variant، Infection risk، Gene polymorphism، Gene expression و disease severity مورد جستجو قرار گرفتند و مقالات حاوی تغییرات ژنی مرتبط با میزان ابتلا به SARS-CoV-2 و شدت آن استخراج شدند.

یافته‌ها و بحث

ژن‌های دخیل در میزان ابتلا به SARS-CoV-2 یا شدت آن را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم بندی کرد: ۱- ژن‌هایی که مستقیماً در بیماری‌زایی و تکثیر ویروس نقش دارند و ۲- ژنهای سیستم ایمنی دخیل در مهار ویروس که مهم‌ترین آنها سیستم HLA است. البته قابل ذکر است که برخی از ژن‌ها اثر متقابلی را در هر دو مسیر بازی می‌کنند.

از جمله مهم‌ترین ژن‌های دخیل در مهار تکثیر ویروس سیتوکاین‌ها هستند که از میان آنها، نقش اینترفرون‌ها در کنترل کروناویروس بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است. اینترفرون نوع ۱ که خود به دو گروه اصلی آلفا و بتا تقسیم می‌شود، از جمله اولین سایتوکاین‌هایی هستند که به صورت غیراختصاصی در پاسخ به عفونت ویروسی فعال شده و با اتصال به گیرنده خود (IFNAR) روی سلول‌های مختلف باعث فعال شدن فاکتور واسطه STAT1 می‌شود که خود منجر به فعال شدن گروهی از ژن‌ها با عنوان ژن‌های تحریک شده یا اینترفرون می‌شود که در فرآیندهای التهاب و تنظیم فعالیت

سیستم ایمنی نقش دارند و به این ترتیب مانع تکثیر ویروس می‌شود. یکی از مهم‌ترین این ژن‌ها که در بیماران کروناویروس بررسی شده است، Interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) است که نقش مهمی در کاهش میزان بار و تکثیر ویروس از طریق ممانعت به هم چسبیدگی غشاهای آنها دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که واریانت rs12252-C ژن IFITM3 که در نژاد آسیایی بیشتر است با شدت بیشتر بیماری به صورت وابسته به سن همراه است (۶). همچنین ارتباط اخیر این پلی مورفیسم با میزان بستری شدن در بیمارستان افراد مبتلا به کروناویروس اسپانیایی دیده شده است (۷). هاپلوتایپ‌های پلی مورفیسمهای rs12252-C و rs34481144 نیز همراهی معنی‌داری را با میزان مرگ و میر مبتلایان SARS-CoV-2 در نژادهای مختلف انگلیسی نشان داده است، به طوری که در گروه‌های با نژاد آفریقایی این ارتباط قوی‌ترین و در گروه‌های سفیدپوست ضعیف‌تر بود (۸). در بیماران کره‌ای نیز پلی مورفیسم rs6598045 در این ژن ارتباط معنی‌داری با میزان مرگ و میر حاصل از ویروس کرونا داشت (۹). اخیراً در بررسی مسیر سیگنالینگ اینترفرون‌ها روی ۷۴۹۱ بیمار مبتلا به SARS-CoV-2، ارتباط واریانت‌های دو ژن IL10RB و PLSCR1 نیز با میزان اثرگذاری و تکثیر ویروس نیز مشخص شده است. پلی مورفیسم rs8178521 در ژن IL10RB که کدکننده گیرنده نوع ۳ اینترفرونی است با افزایش ابتلا به SARS-CoV-2 همراهی معنی‌داری نشان داده است. همچنین پلی مورفیسم rs343320 در ژن PLSCR1 با ایجاد اختلال در سیگنال جایگیری هسته‌ای که در اثر ضد ویروسی اینترفرون‌ها نقش دارد، میزان ابتلا به SARS-CoV-2 را افزایش می‌دهد (۱۰).

اگرچه نیاز به بررسی‌های عملکردی بیشتری دارد، اما احتمالاً ژنوتیپ‌های پرخطر این دو واریانت با کاهش بیان این ژن همراه است. نشان داده شده است که میزان بیان پایین‌تر ژن IFITM3 در ریه‌ها در مقایسه با سایر بافت‌های بدن، آن را نسبت به انواع ویروس‌ها به ویژه SARS-CoV-2 حساس‌تر می‌کند و منجر به عوارض شدیدتری می‌شود. همچنین میزان بیان پایین ژن IFITM3 در سلول‌های ایمنی در گردش خون میزان حمله SARS-CoV-2 را به لنفوسیت‌ها افزایش می‌دهد که در نتیجه آن سندرم آزادسازی لنفوسیتی (cytokine release syndrome) به وجود می‌آید که در گریدهای بالا می‌تواند منجر به مرگ بیمار شود (۱۱). اگرچه Sardar و همکارانش اخیراً نشان دادند که ویروس SARS-CoV-2 از

IFITM3 میزبان برای ورود به سلول‌ها استفاده می‌کند و به این ترتیب میزان بیان آن را در عرض ۲۴ ساعت بعد از عفونت افزایش می‌دهد (۱۲). همچنین جهش‌هایی که جاگیری زیرسلولی و یا تغییرات بعد از ترجمه پروتئین IFITM3 را تغییر می‌دهند مانند Y20A/E/D می‌تواند در ممانعت ورود ویروس به داخل سلول تداخل ایجاد کند (۱۳).

در بزرگ‌ترین بررسی آلل‌های HLA بیماران مبتلا در ۱۹ کشور از سرتاسردنیا با بیشترین شیوع ویروس کرونا از جمله ایران مشخص شد که افراد حامل آلل HLA-A*02:01 توانایی کمتری در ارایه آنتی‌ژن‌های ویروس به سیستم ایمنی دارند و بنابراین خطر ابتلا به آن نیز در آن‌ها به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۴).

بررسی بیماران همودیالیزی و غیرهمودیالیزی مبتلا به SARS-CoV-2 ترک نشان داد که فراوانی لنفوسیت‌های T از نوع CD3+/HLA-DR+ در بیماران غیرهمودیالیزی به میزان قابل توجهی نسبت به بیماران همودیالیزی و گروه کنترل نرمال افزایش می‌یابد. همچنین فراوانی آلل HLA-C2 و مولکول‌های KIR2DL2 به طور کلی در بیماران مبتلا به کروناویروس بیشتر است (۱۵). Kay Poulton و همکارانش نیز با بررسی ۸۰ بیمار مبتلا به SARS-CoV-2 انگلیسی مشخص کردند که آلل HLA-DQB1*06 همراهی معنی‌داری با این بیماری دارد (۱۶). بررسی پلی مورفیسمهای HLA در جمعیت ایتالیایی، همراهی معنی‌دار هاپلوتاایپ HLA-A*01:01g-B*08:01 g-C*07:01g-DRB1*03:01g را با افزایش خطر ابتلا و HLA-A*02:01g-B*18:01g-C*07:01g-DRB1*11:04g را با کاهش میزان ابتلا به کروناویروس نشان دادند. همچنین واریانت HLA-DRB1*08 ارتباط قابل توجهی با نسبت شانس ۲/۹ را در میزان مرگ و میر بیماران کرونایی در جمعیت ایتالیایی نشان داد (۱۷).

در مطالعه دیگری که روی ۷۲ بیمار اسپانیایی انجام شد، آلل‌های HLA-A*11 و HLA-C*01 و HLA-DQB1*04 ارتباط معنی‌داری با نسبت شانس بیش از ۹ را با میزان مرگ و میر ناشی از این ویروس کرونا نشان دادند (۱۸).

مهم‌ترین ژن‌هایی که تغییرات آنها بیش از سایر ژن‌ها در عوارض و پاتوژنز SARS-CoV-2 مورد توجه قرار گرفته‌اند و هدف‌های درمانی مناسبی به نظر می‌رسند، *TMPRSS2*، *ACE2*، *ACE*، *CD147* و *TLR7* هستند.

ACE2
ژن *ACE2* روی کروموزوم X واقع شده و ازجمله ژن‌هایی است که از غیرفعال شدن فرار می‌کند که می‌تواند خود توجهی بر تفاوت میزان عفونت‌زایی SARS-CoV-2 در دوجنس باشد. *ACE2* در سلول‌های اندوتلیال عروق سلول‌های عضلات صاف، شریان‌های کوچک و بزرگ، پنوموسیت‌های ریه (به ویژه نوع II)، سلول‌های لیدیگ و سرتولی بیضه، روده کوچک، قلب و کلیه بیان می‌شود. این ژن کدکننده پروتئین مبدل آنژیوتانسین نوع II به نوع 1-7 است و از این طریق باعث کاهش فشارخون می‌شود. *ACE2* اولین ژنی بود که با توجه به سابقه نقش آن در پاتوژنز SARS-CoV و HCoV-NL63 به عنوان نقطه اصلی ورود ویروس به داخل سلول، در بیمارزایی ویروس جدید SARS-CoV-2 نیز مورد توجه قرار گرفت (۲۰، ۱۹). پروتئین ویروس SARS-CoV-2 از طریق اسیدآمینه‌های جایگاه‌های Leu455, Phe486, Gln493, Ala501, Tyr505 به *ACE2* برای ورود به سلول متصل می‌شود و پس از آن بخشی از ناحیه انتهای کربوکسیلی پروتئین توسط *TMPRSS2* برش خورده و به این ترتیب به کمک پروتئین spike ویروس وارد سلول می‌شود. با این وجود مطالعات انجام شده در جمعیت‌های مختلف هیچ تغییر ژنتیکی را در اسیدهای آمینه ذکر شده نشان ندادند (۲۲، ۲۱).

کاهش بیان ژن *ACE2* با افزایش شدت علائم بیماران کروناویروس و ARDS گزارش شده است و به نظر می‌رسد که عوامل افزایش دهنده بیان آن می‌تواند نقش محافظتی در برابر ویروس داشته باشد. این مطلب با افزایش توانایی ویروس در آلوده کردن ارگان‌های با بیان کم mRNA از جمله ریه‌ها همخوانی دارد. نکته قابل توجه در بیان ژن *ACE2* در این است که میزان آن در مردان و نژاد آسیایی نسبت به زنان و نژاد اروپایی و آفریقایی آمریکایی بیشتر است که توجیه مناسبی برای شیوع بیشتر بیماری در مردان است (۲۳). پلی مورفیسم rs4646127 در این ژن نیز همراهی معنی‌داری با افزایش بیان آن و کاهش میزان مرگ و میر مبتلایان به کروناویروس در جمعیت آسیای شرقی نشان داده است (۲۵). بررسی عملکردی اثر دو پلی مورفیسم دیگر *ACE2* شامل rs143936283 و rs73635825 روی بیمارزایی ویروس کرونا نشان داد که آنها باعث کاهش اتصال پروتئین *ACE2* به پروتئین Spike ویروس می‌شوند و در نتیجه فرد حامل این پلی مورفیسم‌ها را به بیماری کرونا مقاوم می‌کند (۲۶). با این وجود، اخیراً در دو متآنالیز انجام شده روی موارد مبتلا به کروناویروس در چندین کشور دنیا نشان داده شد که پلی

مورفیسیم C<rs190509934:T در ژن ACE2 باعث کاهش بیان آن و همچنین کاهش قابل توجه میزان ابتلا به Covid-19 بویژه در جمعیت جنوب آسیا تا ده برابر می‌شود (۲۷، ۲۸). همچنین در یک بررسی ژنتیکی بزرگی که در بیش از ۴۰۰ جمعیت مختلف انجام شد، مشخص شد که واریانت‌های S19P, I21V, E23K, K26R, T27A N64K, T92I, Q102P و H378R باعث افزایش اتصال به ویروس می‌شوند و در مقابل واریانت‌های N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, K31R, N33I, H34R, D509Y, G352V, D355 N, Q388L و E35K, E37K, D38V باعث کاهش اتصال ویروس و در نتیجه کاهش احتمال بیماری‌زایی ویروس در افراد حامل آنها می‌شود (۲۹). در بررسی دیگری که در سه جمعیت کویت، ایران و قطر انجام شد نشان دادند که دو واریانت N720D و K26R که جزء شایع‌ترین واریانت‌های بدمعنی ACE2 در جهان بویژه جمعیت‌های اروپایی و ایرانی هستند، ممکن است فعالیت TMPRSS2 را افزایش داده و به دنبال آن باعث افزایش تقویت ورود ویروس به داخل سلول شوند (۳۲-۳۰). همچنین دو واریانت دیگر نیز در محل شکستگی ACE2 توسط TMPRSS2 در بررسی دیگری روی جمعیت ایرانی و کویتی شناسایی شد که همراهی معنی‌داری با نمره پیش بینی خطر عملکردی مثبت (Positive functional risk prediction score) ویروس نشان داد. این دو واریانت که شامل دو تغییر بدمعنی در جایگاه پروتئینی ۷۰۸ هستند (R708Q و R708W) باعث تضعیف ورود ویروس به سلول می‌شوند و عامل احتمالی کاهش فراوانی بیماری در جمعیت کویتی هستند. نکته جالب توجه این است که این واریانت‌ها در جمعیت قطری و اروپایی هرگز گزارش نشده‌اند (۳۳، ۳۴).

TMPRSS2

TMPRSS2 یا ۲ Transmembrane protease serine همان طور که از نام آن برمی‌آید یک سرین پروتئاز است که بیشتر در سلول‌های اپی‌تلیال به ویژه غدد پروستات، پنوموسیت‌های نوع I و II، روده کوچک و قرنیه بیان می‌شود. ژن آن روی کروموزوم ۲۱ (q22.321) واقع شده و میزان بیان آن در سلول‌های نوع II پنوموسیتی با افزایش سن افزایش می‌یابد و بیان بالای آن در سلول‌های اپی‌تلیال قرنیه منبع مهمی برای انتشار ویروس است. علیرغم آنکه نقش TMPRSS2 به خوبی مشخص نشده است، مطالعات مختلف حاکی از کاهش بیان آن در سرطان پروستات مستقل از آندروژن و افزایش بیان در سرطان وابسته به آندروژن است (۳۵). نقش پروتئین TMPRSS2 در عفونت زایی SARS-CoV-2 از طریق تخریب

گیرنده ACE2 و گلیکوپروتئین خود ویروس برای کمک به ویروس برای وارد شدن به داخل سلول است. TMPRSS2 با مکانیسم مشابهی در عفونت زایی ویروس آنفولانزا از طریق شکستگی پروتئین Hemagglutinin نیز نقش دارد (۳۶). با توجه به اهمیت نقش بیان TMPRSS2 در بیماری‌زایی ویروس SARS-CoV-2، به نظر می‌رسد تنها پلی مورفیسیم‌هایی که ممکن است بیان پروتئین را تغییر دهند با بیماری‌زایی SARS-CoV-2 همراهی نشان داده‌اند. به عنوان مثال rs35074065 با توجه به اثری که در افزایش بیان ژن دارد، هدف مناسبی برای تشخیص و درمان SARS-CoV-2 خواهد بود (۳۷، ۳۸). پلی مورفیسیم‌های rs977728، rs139010197، rs353163، rs150048716 و rs61735789 شناسایی شده در ژن TMPRSS2 نیز با خطر بیشتری برای ابتلا به SARS-CoV-2 بوده‌اند که البته در مورد آخر معنی‌دار نبوده است (۳۹، ۴۰). Benetti و همکارانش دو هاپلوتایپ در ژن TMPRSS2 جمعیت ایتالیایی معرفی کردند که احتمالاً با عفونت‌زایی SARS-CoV-2 مرتبط است. هاپلوتایپ اول شامل پلی مورفیسیم‌های rs463727، rs34624090، rs55964536، rs734056، rs4290734، rs34783969، rs11702475 و rs35899679 و هاپلوتایپ دوم شامل پلی مورفیسیم‌های rs2070788، rs9974589، rs7364083 می‌شود (۴۱). Asselta و همکارانش نیز دو هاپلوتایپ دیگر را در این ژن در جمعیت ایتالیایی در همراهی با ابتلا به SARS-CoV-2 یافتند که اولی شامل rs463727، rs734056، rs55964536، rs34624090، rs4290734، rs35899679، rs11702475، rs34783969 و rs35041537 و دومی شامل rs9974589، rs2070788، rs7364083 است (۴۱). در یک بررسی چند نژادی ۸۱۰۰۰ نفری، Hou و همکارانش نشان دادند که پلی مورفیسیم rs12329760 (Val160Met) در ژن TMPRSS2 از جمله مهم‌ترین فاکتورهای خطر ژنتیکی تعیین کننده علت بروز بیشتر بیماری SARS-CoV-2 در افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای و مردان نسبت به زنان است (۳۵). Fujikura و همکارانش در یک بررسی کلی ژنومی بیماران مبتلا به SARS-CoV-2، مجموع ۳۴۹،۵۵۵ واریانت تک نوکلئوتیدی در ژن‌های TMPRSS2 و ACE2 یافت شد که اغلب این واریانت‌ها (بیش از ۹۷ درصد) علاوه بر اینکه نادر هستند، مختص جمعیتی نیز هستند و بنابراین بصورت همه گیر برای تشخیص و درمان احتمالاً قابل استفاده نباشند. در نهایت وجود پلی مورفیسیم rs6598045 در ژن TMPRSS2 نیز ارتباط معنی‌داری را با

میزان مرگ و میر در جمعیت بزرگی از بیماران کراهی مبتلا نشان داد (۹، ۴۲).

ACE

یکی دیگر از ژن‌هایی که به ژن *ACE2* نیز نزدیک است و تغییرات آن به نظر می‌رسد نقش مهمی در بیماری‌زایی و نقاهت از ویروس کرونا دارد، *ACE* است. این ژن بیش از ۶۰٪ با *ACE2* شباهت توالی دارد و هر دو در یک دومین با عنوان *zinc-binding domain* HEXXH مشترک هستند. *ACE* برخلاف *ACE2* توسط مهارکننده‌های *ACE* که در درمان فشارخون بالا استفاده می‌شود مانند کاپتوپریل، مهار می‌شود (۴۳). با توجه به نقش متضاد *ACE* نسبت به *ACE2*، با کاهش *ACE2* و افزایش *ACE* احتمال اختلال عملکردی پلاک‌تها افزایش و در نتیجه آزادسازی سایتوکاین‌ها و التهاب بافت درگیر ویروس نیز افزایش می‌یابد (۴۴). یکی از مهم‌ترین تغییرات این ژن پلی مورفیسم حذف/درج (I/D) است که در اثر درج یا حذف یک قطعه ۲۸۷ جفت بازی در اینترون ۱۶ ژن به وجود می‌آید که ارتباط آن با اختلالات مختلف ترومبوتیک مانند سقط مکرر بررسی‌های بسیاری شده است (۴۵، ۴۶). در متاآنالیزی که توسط حاتمی و همکارانش انجام شد، مشخص شد که هرچه نسبت فراوانی آلل I/D کمتر باشد دوره بهبودی طولانی‌تر و احتمالاً مرگ و میر بیشتر است. این نسبت در جمعیت‌های آسیای شرقی بیشتر و در جمعیت‌های اروپایی به ویژه ایتالیا و به استثنای دانمارک کمتر است که این نتیجه با میزان مرگ و میر و شیوع ویروس کرونا در این جمعیت‌ها همخوانی دارد (۳۴).

CD147

ژن سوم که نقش آن اخیراً مورد توجه بسیاری قرار گرفته است *CD147* یا *Basigin* (BSG) است که درواقع القاکننده متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی است و روی کروموزوم 19p13.3 قرار دارد. این ژن یکی از اعضای ابرخانواده ایمنولوگلوبولین‌هاست که در واکنش‌های ایمنولوژیک نقش مهمی در شناسایی بین سلولی بازی می‌کند. اگرچه نقش این ژن در پاتوژنز کروناویروس هنوز کاملاً مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد که مانند *ACE2* از طریق برهمکنش با پروتئین Spike به عنوان گیرنده ویروس عمل می‌کند (۴۷). برپایه این یافته، آنتی بادی *CD147* یا *meplazumab* روی ۱۷ بیمار بررسی شد و نتیجه رضایتبخش آن شامل افزایش شمارش لنفوسیتی، کاهش CRP و افزایش سرعت بهبود بیماران بدون هیچگونه عوارض جانبی جدی بود (۴۸). در توالی یابی RNAی که روی پایگاه‌های اطلاعاتی RNA مربوط به بیماران

مختلف آسم، COPD، چاق، فشارخون بالا و کروناویروس انجام شد، مشخص شد که میزان بیان *CD147* و *ACE2* در این افراد و افراد سیگاری و همچنین مردان در نمونه‌های خون، ترشحات برونکوالونولار و بیوپسی برونش‌های آنها افزایش یافت که ارتباط معنی‌داری با سن و BMI آنها داشت (۴۹). تنها واریانت شناسایی شده در ژن *CD147* در ارتباط با Covid-19 در یکی از دومین‌های ایمنولوگوبینی یعنی I-set است که در آن (rs371073966) اسید آمینه والین در موقعیت ۲۷۵ جایگزین اسیدآمینه فنیل آلانین می‌شود و این واریانت بدمعنی با شدت بیماری Covid-19 ارتباط معنی‌داری نشان داده است (۵۰، ۵۱). بنابراین مطالعات بیشتر در جهت یافتن واریانت‌های مرتبط ژن *CD147* در ارتباط با ویژگی‌های بالینی بیماری Covid-19 می‌تواند نقش قابل توجهی در درمان موثرتر این بیماران در جمعیت‌های مختلف داشته باشد.

TLR7

ژن بعدی است که تغییرات آن نیز به نظر می‌رسد در پاتوژنز کروناویروس نقش داشته باشد. *TLR7* روی کروموزوم X (Xp22.2) واقع شده و از خانواده toll-like receptor است که RNA تک رشته‌ای مانند کروناویروس و به ویژه غنی از GU را شناسایی می‌کنند. خانواده *TLR* نقش مهمی در شناسایی پاتوژنها از طریق شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با هر پاتوژن، تولید سایتوکاین‌های ضروری از جمله اینترفرون-های نوع ۱ و ۳ و فعال شدن ایمنی ذاتی بازی می‌کنند. *TLR7* روی کروموزوم X واقع شده و در بافت‌هایی نظیر ریه‌ها، جفت و طحال بیان بیشتری دارد (۳۰، ۴۴). اخیراً نشان داده شده که اختلال در بیان این ژن با میزان ابتلا و مرگ و میر بیشتر جوانان مبتلا به کروناویروس همراه است، چراکه بیان آن باعث جلوگیری از پیشروی عفونت بسمت سندرم حاد تنفسی از طریق مهار فاکتورهای همراه با گیرنده‌های TNF نوع ۳ و ۶ و در نتیجه آزادسازی سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند $\text{TNF-}\alpha$ ، IL-6، IL-1 β ، IL-10، IFN- α می‌شوند (۵۲). از طرفی باتوجه به اینکه این ژن روی کروموزوم X واقع شده و بیان بیشتری در زنان نسبت به مردان دارد؛ بنابراین می‌تواند توجیه مناسبی برای میزان بروز ۳ تا ۴ برابری کروناویروس در مردان باشد. در مطالعه فوق الذکر، با بررسی توالی یابی whole exome چهار جوان آقای مبتلا به کروناویروس از دو خانواده، جهش‌های c.2383G>T و c.2129_2132del و *ISG15*، IFN- γ ، *IRF7* و *IFNB1* در پاسخ به بیان Imiquimod به عنوان آگونیست *TLR7* مشخص شد (۴۱). این بررسی نشان داد که تغییرات نوکلئوتیدی *TLR7* می‌تواند

باشند. فاکتور مهارکننده مهاجرت سلولی یا MIF یکی از این ژنهاست که هنگامی که سلول‌های نوع ۱ آلونولی که در تبادل اکسیژن نقش دارند آسیب ببینند از آنها ترشح می‌شود و با اتصال به فاکتور CD74 موجود روی سطح سلول‌های آلونولی نوع ۲ متصل می‌شود و با فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ Akt و ERK موجبات تکثیر و تمایز سلول‌های نوع ۲ را به نوع ۱ فراهم می‌آورند. با درنظر گرفتن این نکته که افزایش بیان MIF می‌تواند منجر به تجمع نوتروفیلی در بافت و در نتیجه افزایش التهاب و صدمات بافتی شود (۵۸).

در مجموع، شناسایی عوامل دخیل در ابتلا به کرونا ویروس نه تنها می‌تواند افق پزشکان و بیولوژیست‌ها را به درمان موثرتر این بیماری هدایت کند، بلکه مسیر را برای تشخیص سریع‌تر ویروس‌های نسل جدید آینده این خانواده بهنگام مواجهه را در افراد پرخطر باز می‌کند. با استفاده از دانش‌های قبلی در مورد هریک از عوامل مذکور مانند تاثیر باکتری‌های پروبیوتیک لاکتوباسیلوس رامنوسوس و اسیدوفیلوس در کاهش بیان CD147 و یا اثرات ضد التهابی لاکتوباسیلوس کارژی در لوله گوارش می‌توان از تاثیر طب مکمل هم با انجام بررسی‌های بیشتر بر روی ژن‌های مذکور به طور اختصاصی در بیماران مبتلا به کرونا نیز استفاده کرد (۶۱-۵۹).

تاثیرات مهمی در بیان و تولید اینترفرون‌ها در پاسخ به عفونت‌زایی کروناویروس داشته باشد. در جمعیت مصری دو پلی مورفسم rs179008 و rs3853839 ارتباط معنی‌داری با میزان ابتلا به کروناویروس نشان دادند، اگرچه تنها rs3853839 تاثیر قابل توجهی در پیامد ضعیف بیماران نشان داد. همچنین ژنوتیپ GG پلی مورفسم rs3853839 با افزایش میزان بیان *TLR6* همراهی نشان داد (۵۳، ۵۴).

تیموری و مالی در بررسی بیوانفورماتیک (۵۵) در جمعیت ایتالیایی نیز سه واریانت از دست دهی عملکرد شامل Arg920Lys Ser301Pro و Ala1032Thr و یک واریانت کاهش عملکرد Val219Ile و دو واریانت خنثی دیگر (Ala448Val و Ala288Val) در مردان مبتلا یافت شد که در سایر جمعیت‌ها تاکنون گزارش نشده‌اند (۵۶).

با وجود اینکه فراوانی واریانت‌های ژن *TLR7* در جمعیت‌های مختلف به طور کلی کم است، اما بررسی ارتباط آنها با بیماری کروناویروس با توجه به نقش آنها در عفونت‌زایی ویروس Chikungunya در جمعیت آسیایی و آفریقایی، ضروری به نظر می‌رسد (۵۷).

ژن‌های دیگری نیز هستند که علیرغم اینکه مطالعات زیادی روی آنها انجام نشده است، اما به نظر می‌رسد تغییرات این ژن‌ها نیز نقش مهمی در کنترل بیماری‌زایی کروناویروس داشته

REFERENCES

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062
2. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:110-118.
3. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020;215:108427.
4. Ikitimur H, Borku Uysal B, Cengiz M, Ikitimur B, Uysal H, Ozcan E, et al. Determining host factors contributing to disease severity in a family cluster of 29 hospitalized SARS-CoV-2 patients: Could genetic factors be relevant in the clinical course of COVID-19? *J Med Virol* 2021;93:357-365.
5. Yousefzadegan S, Rezaei N. Yousefzadegan S, Rezaei N. Case Report: Death due to COVID-19 in Three Brothers. *Am J Trop Med Hyg* 2020;102:1203-1204.
6. LoPresti M, Beck DB, Duggal P, Cummings DAT, Solomon BD. The Role of Host Genetic Factors in Coronavirus Susceptibility: Review of Animal and Systematic Review of Human Literature. *Am J Hum Genet* 2020;107:381-402.
7. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, Zhang P, Xu B, Li K, et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* 2020; 222:34-37.
8. Nikoloudis DK, Dimitrios; Hiona, Asimina. The Frequency of Combined IFITM3 Haplotype Involving the Reference Alleles of Both rs12252 and rs34481144 is in Line with COVID-19 Standardized Mortality Ratio of Ethnic Groups in England. *PeerJ* 2020; 8:e10402.
9. Kim YC, Jeong BH. Strong Correlation between the Case Fatality Rate of COVID-19 and the rs6598045 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) of the Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 (IFITM3) Gene at the Population-Level. *Genes (Basel)* 2020; 12:42.
10. Kousathanas A, Pairo-Castineira E, Rawlik K, Stuckey A, Odhams CA, Walker S, et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature* 2022;607:97-103.

11. Hachim MY, Al Heialy S, Hachim IY, Halwani R, Senok AC, Maghazachi AA, et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein (IFITM3) Is Upregulated Explicitly in SARS-CoV-2 Infected Lung Epithelial Cells. *Front Immunol* 2020; 11:1372.
12. Sardar R, Satish D, Birla S, Gupta D. Integrative analyses of SARS-CoV-2 genomes from different geographical locations reveal unique features potentially consequential to host-virus interaction, pathogenesis and clues for novel therapies. *Heliyon* 2020; 6:e04658.
13. Zhao X, Sehgal M, Hou Z, Cheng J, Shu S, Wu S, et al. Identification of Residues Controlling Restriction versus Enhancing Activities of IFITM Proteins on Entry of Human Coronaviruses. *J Virol* 2018; 92:e01535-17.
14. Tomita Y, Ikeda T, Sato R, Sakagami T. Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis. *Immun Inflamm Dis* 2020; 8:684-94.
15. Arslan H, Musabak U, Ayvazoglu Soy EH, Kurt Azap O, Sayin B, Akcay S, et al. Incidence and Immunologic Analysis of Coronavirus Disease (COVID-19) in Hemodialysis Patients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2020; 18:275-83.
16. Poulton K, Wright P, Hughes P, Savic S, Welberry Smith M, Guiver M, et al. A role for human leucocyte antigens in the susceptibility to SARS-Cov-2 infection observed in transplant patients. *Int J Immunogenet* 2020; 47:324-28.
17. Amoroso A, Magistroni P, Vespasiano F, Bella A, Bellino S, Puoti F, et al. HLA and AB0 Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. *Transplantation* 2021; 105:193-200.
18. Pisanti S, Deelen J, Gallina AM, Caputo M, Citro M, Abate M, et al. Correlation of the two most frequent HLA haplotypes in the Italian population to the differential regional incidence of Covid-19. *J Transl Med* 2020; 18:352.
19. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282:1-23.
20. Li F. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus. *Antiviral Res* 2013; 100:246-54.
21. Benetti E, Tita R, Spiga O, Ciolfi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet* 2020; 28:1602-14.
22. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 2020; 6:11.
23. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci* 2020; 21:3474.
24. Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Clin Chem Lab Med* 2020; 58:1415-22.
25. Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell* 2020; 19:e13168.
26. Hussain M, Jabeen N, Raza F, Shabbir S, Baig AA, Amanullah A, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*. 2020; 92:1580-1586
27. Covid- Host Genetics Initiative, Ganna A. Mapping the human genetic architecture of COVID-19: an update. *MedRxiv* 2021: 2021.11.08.21265944.
28. Horowitz JE, Kosmicki JA, Damask A, Sharma D, Roberts GHL, Justice AE, et al. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease. *Nat Genet* 2022; 54: 382-392.
29. Procko E. The sequence of human ACE2 is suboptimal for binding the S spike protein of SARS coronavirus 2. *bioRxiv* 2020 ;2020.03.16.994236.
30. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303:1526-9.
31. Mohebbi A, Askari FS, Ebrahimi M, Zakeri M, Yasaghi M, Bagheri H, et al. Susceptibility of the Iranian population to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection based on variants of angiotensin I converting enzyme 2. *Future Virol* 2020;10.2217/fvl-2020-0160.
32. Lanjanian H, Moazzam-Jazi M, Hedayati M, Akbarzadeh M, Guity K, Sedaghati-Khayat Bet al. SARS-CoV-2 infection susceptibility influenced by ACE2 genetic polymorphisms: insights from Tehran Cardio-Metabolic Genetic Study. *Sci Rep* 2021;11:1529.

33. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014;88:1293-307.
34. Hatami N, Ahi S, Sadeghinikoo A, Foroughian M, Javdani F, Kalani N, et al. Worldwide ACE (I/D) polymorphism may affect COVID-19 recovery rate: an ecological meta-regression. *Endocrine* 2020;68:479-484.
35. Yu J, Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell* 2010;17:443-54.
36. Schuler BA, Habermann AC, Plosa EJ, Taylor CJ, Jetter C, Kapp ME, et al. Age-determined expression of priming protease TMPRSS2 and localization of SARS-CoV-2 infection in the lung epithelium. *bioRxiv* [Preprint]. 2020:2020.05.22.111187.
37. Bhattacharyya C, Das C, Ghosh A, Singh AK, Mukherjee S, Majumder PP, et al. Global Spread of SARS-CoV-2 Subtype with Spike Protein Mutation D614G is Shaped by Human Genomic Variations that Regulate Expression of TMPRSS2 and MX1 Genes. *bioRxiv* 2020:2020.05.04.075911.
38. Russo R, Andolfo I, Lasorsa VA, Iolascon A, Capasso M. Genetic Analysis of the Coronavirus SARS-CoV-2 Host Protease TMPRSS2 in Different Populations. *Front Genet* 2020;11:872.
39. Torre-Fuentes L, Matías-Guio J, Hernández-Lorenzo L, Montero-Escribano P, Pytel V, Porta-Etessam J, et al. ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. *J Med Virol* 2021;93:863-869.
40. Klaassen K, Stankovic B, Zukic B, Kotur N, Gasic V, Pavlovic S, et al. Functional prediction and comparative population analysis of variants in genes for proteases and innate immunity related to SARS-CoV-2 infection. *Infect Genet Evol* 2020;84:104498.
41. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)* 2020;12:10087-10098.
42. Fujikura K, Uesaka K. Genetic variations in the human severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor ACE2 and serine protease TMPRSS2. *J Clin Pathol* 2021;74:307-313.
43. Zisman LS. ACE and ACE2: a tale of two enzymes. *Eur Heart J* 2005;26:322-4.
44. Domingo P, Mur I, Pomar V, Corominas H, Casademont J, de Benito N. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EbioMedicine* 2020; 58:102887.
45. Aarabi M, Memariani T, Arefi S, Aarabi M, Hantoosh Zadeh S, Akhondi MA, et al. Polymorphisms of plasminogen activator inhibitor-1, angiotensin converting enzyme and coagulation factor XIII genes in patients with recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:545-8.
46. Soltan Ghoraei H, Memariani T, Aarabi M, Arefi Ss, Hantoushzadeh S, Aarabi M, et al. Association of ACE, PAI-1 and coagulation factor XIII gene polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in Iranian patients. *J Reprod Fertil* 2007; 7: 324-30.
47. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:283.
48. Bian H, Zheng Z-H, Wei D, Zhang Z, Kang W-Z, Hao C-Q, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.03.21.20040691.
49. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy* 2020; 75:2829-45.
50. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep* 2020;16:434-440.
51. Ilikci Sagkan R, Akin-Bali DF. Structural variations and expression profiles of the SARS-CoV-2 host invasion genes in lung cancer. *J Med Virol* 2020;92:2637-2647.
52. Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, Placido S, Buonerba C. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Future Sci OA* 2020;6:FSO605.
53. El-Hefnawy SM, Eid HA, Mostafa RG, Soliman SS, Omar TA, Azmy RM. COVID-19 susceptibility, severity, clinical outcome and Toll-like receptor (7) mRNA expression driven by TLR7 gene polymorphism (rs3853839) in middle-aged individuals without previous comorbidities. *Gene Rep* 2022;27:101612.

54. Alseoudy MM, Elgamal M, Abdelghany DA, Borg AM, El-Mesery A, Elzeiny D, et al. Prognostic impact of toll-like receptors gene polymorphism on outcome of COVID-19 pneumonia: A case-control study. *Clin Immunol* 2022;235:108929.
55. Teimouri H, Maali A. Single-Nucleotide Polymorphisms in Host Pattern-Recognition Receptors Show Association with Antiviral Responses against SARS-CoV-2, in-silico Trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 8:65-70.
56. Fallerini C, Daga S, Mantovani S, Benetti E, Picchiotti N, Francisci D, et al. Association of Toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: findings from a nested case-control study. *Elife* 2021;10:e67569.
57. Dutta SK, Tripathi A. Association of toll-like receptor polymorphisms with susceptibility to chikungunya virus infection. *Virology* 2017;511:207-213.
58. Marsh LM, Cakarova L, Kwapiszewska G, von Wulffen W, Herold S, Seeger W, et al. Surface expression of CD74 by type II alveolar epithelial cells: a potential mechanism for macrophage migration inhibitory factor-induced epithelial repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;296:L442-52.
59. Maghsood F, Mirshafiey A, Farahani MM, Modarressi MH, Jafari P, Motevaseli E. Dual Effects of Cell Free Supernatants from *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus rhamnosus* GG in Regulation of MMP-9 by Up-Regulating TIMP-1 and Down-Regulating CD147 in PMADifferentiated THP-1 Cells. *Cell J* 2018;19:559-568.
60. Vargoorani ME, Modarressi MH, Vaziri F, Motevaseli E, Siadat SD. Stimulatory effects of *Lactobacillus casei* derived extracellular vesicles on toll-like receptor 9 gene expression and cytokine profile in human intestinal epithelial cells. *J Diabetes Metab Disord* 2020;19:223-231.
61. Aminaie M, Karami F, Marvibaigi M, Sotoodehnejadmatalahi F, Tajabadi Ebrahimi M. Primary evidence on the potential of *Lactobacillus paracasei* in treatment of hepatocellular carcinoma. *Food and Health* 2018; 1:27-29.