

SVEUČILIŠTE U RIJECI MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Frane Babić

ULOGA ŽELJEZA U COVID-19 INFEKCIJI

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Frane Babić

ULOGA ŽELJEZA U COVID-19 INFEKCIJI

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Sandra Milić dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Goran Poropat dr. med. (predsjednik povjerenstva)
2. Doc. dr. sc. Vanja Licul dr. med.
3. Prof. dr. sc. Dražen Kovač dr. med.

Rad sadrži 28 stranica, 0 slika, 0 tablica, 38 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se prije svega svojim roditeljima koji su me unatoč svemu uvijek podržavali na mom obrazovnom putu pa tako i sad na kraju ove važne etape života.

Zahvaljujem se i svim svojim prijateljima i mentorima koji su na direktan ili indirektan način bili uključeni i bili potpora kroz čitav moj studij.

Za kraj zahvaljujem se mojoj mentorici, Profesorici Sandri Milić na savjetima i pomoći tokom studija, ali najviše na ogromnom strpljenju koje je imala prolazeći sa mnom kroz ovaj proces pisanja diplomskog rada.

Hvala još jednom svima.

SADRŽAJ

SADRŽAJ	1
1. UVOD	2
1. SVRHA RADA.....	4
2. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	5
2.1. FIZIOLOGIJA ŽELJEZA U LJUDSKOM ORGANIZMU.....	5
2.1.1. Metabolizam željeza.....	9
2.2. COVID-19 INFEKCIJA I ŽELJEZO	10
2.2.1. Hiperferitinemija	11
2.2.2. Oštećenje hemoglobina	11
2.2.3. Krvne grupe i COVID-19.....	12
2.2.4. Ferroptaza i slobodno željezo.....	13
2.2.5. Željezo i hiperkoagulabilno stanje	14
2.3. TERAPIJSKI POTENCIJAL U LIJEČENJU COVID-19 INFEKCIJA	15
2.3.1. Kelatori željeza.....	15
2.3.2. Laktoferin	17
3. RASPRAVA	19
4. ZAKLJUČAK	21
5. SAŽETAK	22
6. SUMMARY	23
7. LITERATURA	24
8. ŽIVOTOPIS.....	30

1. UVOD

SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), odlučeno je tako 11. veljače 2020. o službenom imenu virusa koji je pokrenuo najveću pandemiju u zadnjih 100 godina, COVID-19 pandemiju. (1) SARS-CoV-2 je virus vrste koronavirusa u pravilu uzročnikom blažih respiratornih infekcija gornjeg dišnog trakta. Inačica virusa koja će biti obrađena u ovom članku, spada u podvrstu *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* (SARSr-CoV) u koju spada i virus SARS-CoV-1 koji je izazvao izbijanje SARS-a 2002 – 2004. U početku pandemije nisu postojale specifične terapijske smjernice. Moralo se osloniti o općoj i potpornoj terapiji, uključujući potporu kisikom i antivirusni lijekovi širokog spektra kao što su IFN- α (interferon- α), humani serumski albumin (HSA) i glukokortikoidi. (2) Danas znamo ipak nešto više o ovoj bolesti. Mnogi lijekovi su od tada uvedeni u probne terapije. Poneki su isključeni, a neki su se pokazali korisni i uvedeni su u smjernice za liječenje bolesti. Svakako najveće dostignuće u liječenju, ili bolje reći, prevenciji bolesti COVID-19 je pronalazak cjepiva. Nažalost, SARS-CoV-2 se manifestira u vidu mnogih komplikacija kao što je *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), hiperkoagulabilna stanja, preopterećenje željezom, ferroptoza, oštećenje hemoglobina, multiorgansko oštećenje, koja su sva usko povezana uz biokemijsku aktivnost željeza u organizmu (16). Kroz trajanje pandemije uslijedila su istraživanja koja su ispitala međudnos ovih stanja i homeostaze željeza. Pokazalo se kako SARS-CoV-2 virus ima značajnu ulogu u oštećenju hemoglobina, točnije odvajanju porfirina koji drži željezo u hem-u. To na kraju procesa rezultira povećanjem slobodnog željeza u cirkulaciji i nedostatku funkcionalnog hema za potrebe prijenosa plinova u krvi. (3). Smatra se kako je ovo ključan trenutak koji mjenja perspektivu u gledanju na patofiziologiju COVID-19 bolesti. Niz patologija

koje slijede u ovoj respiratornoj bolesti, a u čijem nastanku značajnu ulogu ima ovaj događaj, rezultiraju karakterističnom simptomatologijom teške COVID-19 bolesti.

1. SVRHA RADA

COVID-19 i globalna pandemija koja nas je zadesila gotovo kao „poklon“ za ulazak u novu godinu 2020. pokazala se kao veliki izazov, ne samo za svjetske medicinske sustave i znanstvenike već i cijelo globalno društvo. Nakon prvog vala bolesti na zimu i proljeće 2019. na 2020., neki nacionalni sustavi pokazali su se nedostatni u zaustavljanju broja oboljelih i sukladno tome nemogućnosti pružanja adekvatne medicinske skrbi za sve bolesnike COVID-19 pandemije. Pokrenuta su mnoga pitanja medicinske, ali i ekonomske, logističke, društvene pa i etičke prirode. Neka od njih do danas nismo odgovorili, a već smo u 3. godini trajanja ove pandemije. Unatoč tome, uvjeren sam da će svjetska znanstvena zajednica, ali i drugi sudionici u tom procesu, pronaći odgovore na sva ta pitanja. Nadam se da ću kroz ovaj rad uspjeti prikazati i sažeti neke od tih odgovora. Volontirajući na COVID-19 respiracijskom odjelu KBC Rijeka, imao sam priliku sudjelovati u akutnom liječenju teško oboljelih pacijenata. To iskustvo dalo mi je priliku susresti se s mnogim od pitanja o kojima pišem kasnije u radu. Upravo teme biokemijskog disbalansa u ovih bolesnika, bile su najčešća briga timova na tim odjelima pa tako i pitanje izrazito visokih vrijednosti željeza o čemu pišem u ovom radu. Ono što želim istaknuti i približiti sebi koji pišem, a zatim i onima koji će ovaj rad pročitati u budućnosti, su novine u razumijevanju korelacije ove bolesti koju uzrokuje SARS-CoV-2 virus i vrijednosti željeza te drugih biokemijskih čimbenika koji su uvjetovani istim. Nadalje, svrha rada je i skrenuti pozornost na istraživanja koja nude neka potencijala rješenja u terapiji ove teške primarno respiratorne, ali i multiorganske bolesti.

2. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

Željezo je jedan od esencijalnih metala nužnih za život. U fiziologiji čovjeka možemo odgovorno tvrditi da je željezo najaktivnije u glavnim, nužnim fiziološkim procesima bez kojih ljudski organizam ne može obavljati najosnovnije funkcije kao što su cirkulacija i disanje. (3) Upalni procesi imaju značajan utjecaj na metabolizam ovog metala, stoga isto pravilo vrijedi i kod infekcija virusom SARS-CoV-2. Štoviše, dosadašnja iskustva ukazuju na izraženiji disbalans u metabolizmu željeza kod oboljelih od COVID-19 infekcije, o čemu će biti riječi kasnije u tekstu članka. Kako bi bilo lakše pratiti osnovnu temu ovog članka, potrebno je prije rastumačiti neke od značajki fiziologije i patologije koje su usko vezane uz metabolizam željeza i COVID-19 infekciju. (3)

2.1. FIZIOLOGIJA ŽELJEZA U LJUDSKOM ORGANIZMU

Željezo se u ljudskom organizmu nalazi u raznim kemijskim oblicima. Nalazi se uskladišteno, a tek manja količina slobodno cirkulira u krvi. Postoje netopljivi oblici željeza kao što je hemosiderin. Taj oblik je osobito zastupljen kada se u ljudskom tijelu nalazi veća količina nego što organizam ima sposobnost vezivanja za proteinske nosače. (3) Apoferritin je protein koji se proizvodi u jetri i služi za transport željeza. Kada se spoji sa željezom naziva se ferritin. Hemosiderin se nakuplja u stanicama. Vidljiv je svjetlosnim mikroskopom u obliku zrnaca unutar stanica koje ga skladište. Suprotno od prije spomenutog hemosiderina, ferritinska zrnca su vrlo sitna i raspršena. Vidljiva su u staničnoj citoplazmi jedino

elektronskim mikroskopom. Pri smanjenju željeza u plazmi, dio željeza iz feritinskoga skladišta preći će u krv. Željezo će u cirkulaciji putovati u obliku transferina i na taj način doći do onih dijelove tijela kojima je potrebno. Transferin se jako dobro veže za membranske receptore eritroblasta koji se nalaze u koštanoj srži. (3) Eritroblasti endocitozom, aktivnim transportom, upijaju transferin u svezi s željezom, a s transferina željezo izravno prelazi na mitohondrije koji stvaraju hem. Smatra se da eritrociti žive oko 120 dana i nakon toga raspadnu se, hemoglobin koji se oslobodi fagocitiraju monocitno-makrofagne stanice. One dalje unutarstaničnim metaboličkim procesima odvajaju željezo, koje se i dalje unutar stanica uglavnom pohranjuje u feritinskom skladištu, otkuda se, kada zatreba, ponovno iskoristi i sintetizira novi hemoglobin ili iskoristi u nekom drugom metaboličkom mehanizmu i nadoknadi dnevni gubitak željeza. Muškarac dnevno izluči oko 0,6 mg željeza i uglavnom fecesom. Žene u prosjeku gube nešto više željeza zbog menstruacijskog krvarenja pa je njihov dnevni gubitak oko 1,3 mg. Naravno, gubitak se povećava u slučaju krvarenja. Željezo se uglavnom apsorbira dosta sporo. Ulazi u organizam kroz tanko crijevo. Jetra luči umjerene količine apotransferina u žuč koja se žučnim kanalom izliva u dvanaesnik. Apotransferin se veže za slobodno željezo i druge spojeve željeza, kao što su hemoglobin i mioglobin.(3) Oboje su podrijetlom iz mesa koje jedemo, a dva su najvažnija izvora željeza iz hrane. Nastali se spoj zove transferin i na sebe ima vezana dva atoma željeza. On se privuče i veže sa membranskim receptorima epitelnih stanica crijeva. Molekule transferina, s pohranjenim željezom, ulaze u stanice crijeva procesom pinocitoze. Može se reći da se apsorbiraju u epitelne stanice.(3) Željezo je sad pohranjeno u stanicama sluznice crijeva. Te se molekule molekule otpuštaju u krvne kapilare oko tih stanica u obliku plazmatskog transferina. Dnevno se apsorbira u crijevima svega nekoliko miligrama željeza, apsorpcija željeza je vrlo spor proces. Neovisno o količini željeza u hrani, samo mali dio se može apsorbirati. Nadzor nad

apsorpcijom kao regulator ukupne količine željeza u tijelu vrši hepcidin. Protein koji se luči iz jetre i ima direktni učinak na ferroportin. Apsorbcija željeza na razini crijeva drastično se smanji ukoliko se apoferritin jako zasiti ionima željeza. U suprotnom slučaju, kada nedostaje željeza, što je u pravilu puno češća situacija u ljudskom organizmu, apsorpcija željeza se može povećati i do 5 puta u odnosu na količinu koju absorbiralo u stanju uobičajene razine željeza u krvi. Regulacija razine željeza se odvija na razini crijeva, tek manji dio regulira se pomoću drugih mehanizama. Hemoglobin se kreće stvarati u prekursorima eritrocita u koštanoj srži. Sinteza započinje u proeritroblastima, a dio se još sintetizira u retikulocitima. Sinteza se nastavlja i nakon što napuste koštanu srž i krenu u cirkulaciju sve dok potpuno ne sazriju i postanu eritrociti.(3) Molekulu hemoglobina sačinjavaju četiri međusobno labavo povezana hemoglobinska lanca od kojih svaki ima relativnu molekularnu masu oko 16 000. Prvi korak u sintezi hemoglobinskog lanca je spajanje sukcinil-CoA (stvorenog u metaboličkom ciklusu limunske kiseline) i glicina u molekulu pirola. Četiri tako nastala pirola se povezuju u protoporfirin IX. Sljedeći korak je stvaranje molekule hema povezivanjem protoporfirina IX sa željezom. Završno, svaka molekula hema povezuje se s globinom, dugačkim polipeptidnim lancem kojeg sintetiziraju ribosomi. Tim povezivanjem nastaje hemoglobinski lanac, podjedinica hemoglobina.(3)

Razlikujemo nekoliko različitih vrsta hemoglobinskih lanaca na temelju razlika u nizu aminokiselina polipeptidnih dijelova lanca. Različite vrste lanaca označavamo kao alfa-lanci, beta-lanci, gama-lanci i delta-lanci. Dva alfa-lanca i dva beta-lanca tvore hemoglobin A koji je najčešći oblik hemoglobina u odraslog čovjeka. Njegova relativna molekularna iznosi 64.458. S obzirom da svaki hemoglobinski lanac sadrži prostetičku skupinu hem, koja pak sadrži po jedan atom željeza koji labavo može vezati po jednu molekulu kisika, za primijetiti

je da svaka molekula hemoglobina može prenijeti ukupno 4 molekule, odnosno 8 atoma, kiska. (3) Afinitet hemoglobina prema kisiku određen je vrstom hemoglobinskih lanaca u molekuli hemoglobina.

Ukoliko dođe do poremećaja u građi hemoglobinskih lanaca, mogu se promijeniti i fizička svojstva molekule hemoglobina. Dobar primjer toga vidimo u slučaju srpaste anemije koju karakterizira zamjena glutaminske kiseline s aminokiselinom valinom na jednom mjestu u oba beta-lanca. Na taj način patološki promijenjen hemoglobin stvoriti će u eritrocitima i do 15 μm duge kristale kada ga se izloži maloj koncentraciji kisika. Nastali kristali dovode do nemogućnosti protiskivanja eritrocita kroz uske kapilare, a njihovi šiljci razdiru stanične membrane eritrocita. Rezultirajuća disfunkcija i razaranje eritrocita dovodi do stanja anemije (3).

Za funkciju hemoglobina u ljudskom tijelu ključna je njegova sposobnost labavog i reverzibilnog povezivanja s kiskom što omogućava vezanje kisika u plućima i njegovo lako otpuštanje u tkivnim kapilara na periferiji, mjestima gdje je parcijalni tlak kisika mnogo niži nego u plućima. Pri tome se kisik labavo veže s jednom od koordinativnih veza atoma željeza, a ne na pozitivne veze atoma željeza u molekuli hemoglobina. Zahvaljujući takvom vezanju, kisik i željezo su povezani krajnje labavo i reverzibilno. Također, kisik se u tkiva prenosi, i u tkivnu tekućinu otpušta, kao molekularni kisik, a ne prelazi u ionsko stanje. (3)

2.1.1. Metabolizam željeza

Željezo ima značajnu ulogu u sintezi brojnih esencijalnih tvari u ljudskom tijelu. Osim za sintezu hemoglobina, bitan je i za nastanak mioglobina, citokroma, citokrom-oksidaža, peroksidaža i katalaza. Od ukupno 4 do 5 g željeza, koliko ga prosječno ima u organizmu, oko 65% od te količine se nalazi u hemoglobinu, 4% u mioglobinu, a 1% u različitim spojevima koji sadrže hem i potiču oksidaciju unutar stanica. Najviše u obliku feritina, u retikuloendotelnom sustavu i u stanicama jetrenog parenhima nalazi se većina željeza koje pohranjeno za kasniju upotrebu, a koje čini 15 do 30% ukupnog željeza u tijelu. U konačnici, 0,1% željeza vezano je za transferin, bjelančevinu u plazmi.⁽³⁾ Nakon što se apsorbira u tankom crijevu, željezo se u krvnoj plazmi povezuje s beta-globulinom apotransferinom te time nastaje transferin. Željezo je u transferinu labavo vezano što omogućava da se preda bilo kojoj stanici u svakom od organskih sustava. Suvišak željeza odlaže se prvenstveno u jetrene stanice, a u manjoj mjeri i u retikuloendotelne stanice u koštanoj srži. U staničnoj citoplazmi željezo stvara feritin vezanjem za protein apoferitin. Apoferitin je protein relativne molekularne mase oko 460 000 i kao takva, ova velika molekula ima sposobnost vezanja različitih količina željeza u obliku grozdova radikala željeza. Sukladno tome, u feritinu mogu biti pohranjene sasvim male ili pak razmjerno velike količine željeza. Pohranjeno željezo je pojam koji koristimo za željezo u sklopu feritina. Feritin je u pravilu unutarstanični globulin koji skladišti i prenosi željezo do struktura gdje je potreban. Visoke razine feritina u plazmi znak su upale. Feritin je jedan od upalnih čimbenika i značajan nam je za daljnu razradu teme. (3)

Postoje dvije glavne metode kojima se održava homeostaza željeza kod sisavaca: apsorpcija željeza putem hrane iz enterocita (1-2 mg) i recikliranje željeza putem lize starih eritrocita makrofaga (oko 20 mg/dan) (4). U citoplazmi enterocita, feritin izolira i oksidira ione željeza koji pripadaju IP. Sada na bazolateralnoj strani enterocita, kako bi se iz njih transportiralo željezo iz stanice u krv, potreban je protein feroportin. Ovaj protein igra glavnu ulogu u otpuštanju Fe^{2+} u hefestin. hefestin onda može oksidirati željezo da započne vezanje Fe^{3+} za transferin, glikoprotein koji ima sposobnost vezati dva iona željeza po molekuli, u krv. Ovaj glikoprotein je ključan u procesu transporta željeza iz krvi u stanice, a željezo se zatim oslobađa iz njega u citoplazmu. (4) Ovdje se željezo ili koristi u metaboličkim procesima stanica ili se izolira u kompleksu s feritinom i eksportira ga feroportin udružujući se s ceruloplazminom, alternativna feroksidaza slična hefestinu.

2.2. COVID-19 INFEKCIJA I ŽELJEZO

Radi boljeg razumijevanja primarne teme ovog preglednog članka, a to je uloga željeza u infekcijama uzrokovanim virusom SARS-CoV-2, uzročnika bolesti COVID-19, nužno je upoznati se sa stanjima na koje nailazimo u različitim fazama ove bolesti. Dovoljno je skrenuti pozornost na one značajke COVID-19 infekcija koje su direktno ili indirektno u vezi s željezom u organizmu pacijenata.

2.2.1. Hiperferitinemija

Hiperferitinemija ili povišena razina serumskog feritina u krvi korelira s težinom COVID-19 infekcije, dokazala je to studija kod 39 pacijenata inficiranih od SARS-CoV-2 virusa čija težina infekcije prati visinu serumskog feritina u krvi.(4) Tome ide u prilog i značajka da je smrtnost 9 puta veća u inficiranih pacijenata čiji je serumski feritin viši od 300 µg/l. (5) Iako je od prije poznato kako su povišene razine serumskog feritina karakteristične za upalne procese, prema novim saznanjima čini se kako feritin nije samo upalni pokazatelj već i upalni čimbenik. (6) Ne zna se sa sigurnošću koji je izvor povišenog serumskog feritina u COVID-19 pacijenata, ali se pretpostavlja da su izvor oštećene stanice jetre te aktivirane stanice retikularnog sustava, poglavito makrofazi. (7) Nakon otpuštanja feritina iz stanica dolazi do povećeg otpuštanja slobodnih iona željeza što je vidljivo iz nalaza razine željeza u krvi koji su izrazito povišeni u teškim upalnim procesima kao što može biti u COVID-19 infekciji. Slobodni radikali željeza zbog svoje izraženog oksidacijskog potencijala dodatno oštećuju sva tkiva, a osobito izraženo djelovanje imaju u plućima radi reakcije a kisikom. Isto tako, visoke razine željeza u vanstaničnom prostoru i krvi povećavaju imunosni odgovor što obično dovodi do izražene hiperkoagulabilnosti (8).

2.2.2. Oštećenje hemoglobina

Na temelju istraživanja patogeneze SARS-CoV-2 virusa iz 2020. godine došlo se do zaključka kako virus ima afinitet napadati 1-beta lance hemoglobina. (9) To rezultira raspadom hemoglobina i podudara se s izrazitim povišenjem razine slobodnog željeza u

cirkulaciji. Uz to ako nadodamo slobodno željezo porijeklom iz oslobođenog transferina iz retikularnog tkiva i stanica jetre, da se zaključiti zašto dolazi do izrazitog povećanja željeza, a posljedično tome i jakim povišenjem feritina. Imajući sve to u vidu logično je postaviti teoriju kako hipoksija u pacijenata s teškim oblikom COVID-19 infekcije ne nastaje zbog direktnog oštećenja plućnog parenhima i pojave ARDS-a, već radi anemije nastale oštećenjem 1-beta hemoglobina, koja rezultira multiorganskim zatajenjem i nemogućnošću uspostave adekvatne ventilacije pluća, unatoč korištenju potpore kisikom u terapiji. Kao bolja nadomjesna terapija pokazala se transfuzija krvi čime se nadoknadi oštećeni hemoglobin. Sukladno tome visoke razine D-dimera u nalazima ukazuju na visoku trombogenezu i trombolizu ponajviše izazvani slobodnim ionima željeza i visokom viskoznosti cirkulirajuće krvi. Sve to dodatno ide u prilog multiorganskom zatajenju karakterističnom u teško oboljelih pacijenata (9).

2.2.3. Krvne grupe i COVID-19

Primijećeno je kako pacijenti nekih krvnih grupa češće i teže oboljevaju od COVID-19. U studiji 2020. provedenoj na 1610 COVID-19 pozitivnih pacijenata, dokazano je kako pacijenti krvne grupe 0 rjeđe razvijaju teške respiratorne simptome, nego oboljeli drugih krvnih grupa. Pacijenti krvne grupe A razvijaju zato teže oblike COVID-19 infekcije nego ispitanici drugih krvnih grupa (10). Nepoznat je uzrok koji čini krvnu grupu 0 otpornijom, a krvnu grupu A osjetljivijom na infekciju SARS-CoV-2 virus, ali primijećena je korelacija između razine serumskog željeza koja je niža u pacijenata krvne grupe 0 oboljelih od COVID-19. (11)

2.2.4. Ferroptaza i slobodno željezo

O štetnim učincima željezovih radikala najbolje je to rastumačiti pomoću Haber-Weiss reakcije. To je oksidacijska reakcija u nekoliko stupnjeva pri kojima vodikov peroksid (H_2O_2) i kisikov superoksid ($\bullet\text{O}_2^-$) prelaze u vrlo reaktivni hidroksidni ion (OH^-) i oksonijev ion ($\bullet\text{OH}$) (12). Ovi ioni spadaju u reaktivne kisikove vrste (ROS) i glavni su uzrok oksidativnog stresa u našem organizmu. Normalno je ponašanje molekula kisika (O_2) da neenzimatskom oksidacijom kroz dulje vrijeme, oduzima elektrone drugim spojevima. Posljedica tog efekta nastanak je slobodnih radikala. Nezasićene masne kiseline (PUFA) sklone su prve reagirati s novonastalim kisikovim radikalima što dovodi do oštećenja membranskih lipida stanice i ukoliko se taj proces ne zaustavi, dovodi do njene smrti. Ovaj proces u pravilu zaustavlja niz vanstaničnih i unutarstaničnih čimbenika, uglavnom u obliku raznih enzima. Te enzime nazivamo antioksidirajuća sredstva, a to su enzimi kao superoksid dismutaza, glutation peroksidaza, i katalaza. Njihova je namjena neutralizirati ROS prije nego stigne oštetiti strukture kao što su masne kiseline, DNA ili denaturirati proteine. U pravilu uslijed umjerene razine oksidativnog stresa kojeg bismo smatrali u granicama normalnog, fiziološkog metabolizma čovjeka, antioksidirajući enzimi dovoljni su za zaustaviti ove procese kako ne bi došlo do oštećenja staničnih struktura uslijed metaboličkih reakcija prilikom kojih kao nusprodukt nastaje manja količina kisikovih radikala. Problem nastaje kada je količina ROS-a veća nego što je sposobnost sustava za antioksidirajuće djelovanje sposobna neutralizirati. To se može dogoditi uslijed izraženijeg povećanja metaboličke funkcije ili uslijed patoloških procesa kao što je upalni proces u organizmu. (13. Isti proces nastaje i uslijed djelovanja fero iona željeza (Fe^{2+}), čime se vraćamo na Haber-Weiss reakciju, točnije njenu drugu fazu, fenton reakciju pri kojoj slobodni cirkulirajući fero- ion

djeluje kao katalizator te ubrzava normalan proces nastanka kisikovih radikala. Prije u tekstu objašnjeno je na koji način uslijed infekcije SARS-CoV-2 dolazi do otpuštanja viška slobodnog serumskog željeza. Fe^{2+} uzrokuje pojačani oksidativni stres što dovodi do specifičnog staničnog oštećenja lipidne ovojnice. Stanica pri tome ne ulazi u fiziološki i neupalni proces stanične smrti, apoptozu, već u proces koji je nazvan ferroptozom. Za razliku od imunološki tihe apoptoze, u ovom se procesu stanične smrti pokreće niz molekularnih reakcijskih sljedova karakterističnih za stanično oštećenje što u konačnici dovodi do pojačanja upale (14,15,16).

2.2.5. Željezo i hiperkoagulabilno stanje

Primijećeno je kako oboljeli od SARS-CoV-2 virusa nerijetko razvijaju hiperkoagulabilna stanja, s visokim rizikom od tromboembolije. Dosadašnje studije to su i potvrdile. Svejedno točan mehanizam i svi čimbenici koji uvjetuju to stanje još nisu poznati, neki su već poznati i otkriveni (18,19). Već je spomenuto u prethodnom tekstu kako slobodno željezo djeluje kao proupalni čimbenik, a svaka upala je ujedno i hiperkoagulabilno stanje (14,15,16). Osim te činjenice, visoke razine D-dimera u teže oboljelih COVID-19 pacijenata, pokazuju nam na povećanu fibrozu i razgradnju fibrinskih ugrušaka čije je nusprodukt D-dimer. Kada tome pridodamo visoku razinu slobodnog željeza koja obično prati, daje se iz toga zaključiti kako je željezo značajan čimbenik koji povećava sklonost tromboziranja (8,9,17). Postoji još jedan mehanizam kojim slobodno željezo pospješuje trombozu. Otkriveno je da slobodno željezo uzrokuje neenzimatski nastanak parafibrina. (20) Parafibrin je netopljivi spoj sličan fibrinu koji isto kao i fibrin ima sposobnost odlaganja u staničnoj stjenici krvnih žila i proupalni je

čimbenik. Osim toga u istoj se studiji spominje kako kisikovi radikali nastali kao posljedica slobodnih fero (Fe^{2+}) iona, pospješuju prijelaz fibrinogena u fibrin što dodatno povećava hiperkoagulabilnost krvi (20).

2.3. TERAPIJSKI POTENCIJAL U LIJEČENJU COVID-19 INFEKCIJA

Spoznaje o utjecaju željeza na težinu oboljenja kod bolesnika koji boluju od COVID-19, stvorile su osnovu za pretpostavku kako liječenje povišene razine željeza u krvi uzročno posljedično može dovesti do ublažavanja simptoma ove bolesti (8,10).

2.3.1. Kelatori željeza

Prethodno smo već spomenuli kako slobodno željezo radi svoje izražene reaktivnosti ulazi u procese stvaranja kisikovih radikala, koji sekundarno uzrokuju oksidaciju staničnih struktura, osobito lipidnih struktura. Posljedično to dovodi do procesa kontrolirane stanične smrti, po nazivu ferroptoz. Za razliku od apoptoze koja je imunološki relativno mirna, ferroptoz dovodi obično do citokinske bure, niza lančanih signalnih reakcija imunoaktivnih tvari koji dovode do jake imunološke reakcije. Posljedica toga je pogoršanje obično već postojećih simptoma uzrokovanih SARS-CoV-2 virusom. Oštećenje stanica prisutno je na skoro svim organima pa tako možemo reći da se radi o multiorganskom oštećenju (24). Osobito je ovo stanje opasno radi oštećenja jetre, pluća i srca. Pri oštećenju ovih organa dolazi do sekundarnih komplikacija koje pogoršavaju opće stanje ili mogu dovesti do

iznenadne smrti. (21,22,23) Smanjenje slobodnog željeza u pravilu bi trebalo ublažiti simptomatologiju. Za to se koristi nekoliko terapija, a jedna od njih je primjena kelatora željeza (25). Kelatori željeza su tvari koje imaju jak afinitet za željezo i povezuju se s željezovim ionima i stvaraju komplekse. Na taj način željezo se izolira iz aktivnog metabolizma i izluči van iz organizma putem urina ili fecesa. To su aktivne tvari kao što su deferoksamin, deferipron i deferasiroks za oralnu i parenteralnu primjenu. (25) Osim ovaj direktan učinak, ova skupina lijekova ima još neke mehanizme kako mogu potpomoći u liječenju COVID-19 pacijenata. Ti mehanizmi uključuju regulaciju hepcidina. Snižavaju njegove vrijednosti u organizmu (28) i uklanjanje željeza iz proteina koji vežu željezo, dakle, ispoljavajući antiferritinske učinke i umanjujući hiperferritinemijski sindrom povezani s teškim oblikom bolesti COVID-19 (29).

Značaj unutarstanične homeostaze željeza za virus i njegov opstanak je vidljiv iz činjenice koliko je virus ovisan o metabolizmu željeza domaćina (29). Međuodnos toga dvoje potaknuo je niz istraživanja liječenja virusnih infekcija kelatorima upravo radi te ovisnosti umnožavanja virusa uz unutarstanični metabolizam željeza (29). Velike doze deferiprona, koji ima selektivni afinitet prema željezovim ionima, produžio je preživljenje pacijenata oboljelih od AIDS-a nakon primarne HIV-1 infekcija (29). Sve više dokaza otkriva, kelatori željeza svoja antivirusna svojstva ostvaruju ciljanjem na replikaciju HIV-1. Deferoksamin, na primjer, potiskuje enzimsku aktivnost ribonukleotidne reduktaza 2 uključena u suprotnu transkripciju kojoj posreduje ne-hem željezo (30). Štoviše, značajno HIV-1 RNA smanjenje je primijećeno u bolesnika na deferipronu tijekom uzimanja lijeka. I nakon 8 tjedana bez lijeka, nema virusnog povrata (31). Kod primjene oba kelatora, deferoksamin i deferiprona, došlo je do inhibiciju replikacije HIV-1 kod perifernih mononukleara i makrofaga. Međutim,

prestanak umnožavanja virusa povezano je uz smanjenje proliferacije leukocita koji isto trebaju željezo za replikaciju (32). Slično spomenutim kelatorima željeza, oralno uzimanje bidentatnih kelatora željeza, kao što je CP502 i CP511, pokazalo se da također sprječava replikaciju HIV-1 istim mehanizmom smanjenja stanične proliferacije. Osim ovog mehanizma, postoji i zaobilazni. Kelatori mogu utjecati i na smanjenje sinteze makromolekula na razini mitohondrija, čime bi se smanjilo umnožavanje stanica domaćina, a time i rast virusa. To je vidljivo na primjeru infekcije HCMV-om čija je replikacija zaustavljena na razini mitohondrija domaćina (33). U istoj studiji se tvrdi da nemaju svi kelatori željeza istu uspješnost u supresiji replikacije virusa niti svi djeluju na iste aspekte životnog ciklusa HIV-1. Osim toga, kako bi si osigurali dovoljnu opskrbu nukleotidima, poznato je da neki veliki DNA virusi kodiraju njihove ribonukleotidne reduktaze. To znači da ako je onemogućena dostupnost željeza virusnim enzimima radi primjene kelatora, virusna replikacija će biti suprimirana (33). Unatoč dokazima koji idu u prilog tome da istim mehanizmom kelatori željeza mogu suprimirati umnožavanje SARS-CoV-2 virusa, još se to ne može odgovorno tvrditi radi nedostatka gotovih studija koje bi to potvrdile.

2.3.2. Laktoferin

Laktoferin je vrlo zastupljen glikoprotein u majčinom mlijeku, ali ga proizvode i različite epitelne stanice sluznice, obično se nalazi i u raznim sekretornim tekućinama, poput suza, sline i nazalnih izlučevina različitih vrsta sisavaca, uključujući ljude, deve, krave, pse, koze, konje i brojne glodavce. Spada u skupinu tvari koje čine prirodni imunitet organizma (34). Najprisutniji je u gornjem i donjem respiratornom traktu, točnije u sluznici te u sluznicama

gastrointestinalne i mokraćne cijevi. Zapravo je prisutan na mjestima koja su najsklonija kolonizaciji patogenih mikroorganizama. Ima značajnu antifungalnu, antimikrobnu i antivirusnu ulogu, ali osim toga sprječava nastanak tumora, neutralizira neke štetne tvari kao što su toksini i ono što je nama najzanimljivije, ima antioksidativni učinak. Treba svakako naglasiti da laktoferin spada u obitelj transferina i da ima značajno veći afinitet prema spajanju željeza nego što to ima transferin. Stoga može se reći da je laktoferin tragač za željezom (38). Ono što čini posebno korisnim u situacijama izražene upale je to da ima antiinflamatorno djelovanje. Laktoferin je sposoban za imunomodulaciju adaptivnih stanica funkcije T i B limfocita kao i drugih imunoloških stanica. To čini stimulacijom sazrijevanja prekursora T-stanica u Th stanice i diferencijaciju nezrelih B-stanica u antigen prezentirajuće stanice (34). Na taj način umanjuje se učinak stanične imunosti, a povećava učinak ciljane, specifične imunosti koja rezultira puno ograničenijim upalnim odgovorom. Kada se tome još pridoda i smanjenje količine slobodnog željeza koje je najizraženiji efekt laktoferina, vidimo da je potencijalni antiupalni i antioksidirajući efekt laktoferina potencijalno kurativan u slučaju upala kao što je COVID-19 (38).

3. RASPRAVA

COVID-19 pandemija i dalje traje, već je u trećoj godini od kada se prvi soj ove bolesti pojavio u kineskom gradu Wuhan. Daleko se stiglo s razumijevanjem ovog virusa i bolesti. Zasiurno, danas možemo tvrditi kako se bolest drži pod kontrolom. To je tako poglavito zahvaljujući masovnom cijepljenju, ali nažalost i određenom postotku ljudi koji su bolest preboljeli u izravnom kontaktu. Stjecanjem, takozvanog „imuniteta krda“ što zahvaljujući cijepljenju, što imunizacijom preboljenjem bolesti, smanjio se postotak pacijenata sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti. Time u se postigli uvjeti u zdravstvenim ustanovama za bolju kontrolu bolesti i uspješnije liječenje komplikacija COVID-a 19. Znanja koja su se prikupilo iskustvom i istraživanjem u zadnje dvije i pola godine približavaju nas boljem razumijevanju patofiziologije virusnih upala te specifičnosti SARS-CoV-2 infekcije. Prepoznavanje visoke razine slobodnog željeza u krvi i povezivanje tog stanja s tijekom liječenja COVID-19 infekcije, biti će važan čimbenik u liječenju novooboljelih od ove bolesti. Mnogo je značajki ovog stanja ostalo još za ispitati ili dalje testirati njihovu realnu učinkovitost u liječenju, ali činjenica ostaje da ova tema otvorena i biti će dio razmatranja kod pripreme budućih smjernica za liječenje težih oblika infekcija SARS-CoV-2 virusom. Kelatori željeza mogli bi označiti prekretnicu u liječenju ovih stanja. Ostaje i dalje pitanje u kojoj mjeri će se u kliničkoj praksi pokazati njihova učinkovitost. Iz ispitivanja u dosadašnjim studijama i kroz uspješnost u liječenju drugih virusnih infekcija, očekuje se značajan terapijski učinak i u liječenju COVID-19 infekcije. Za potpuni odgovor na ovo pitanje morati ćemo se još malo strpjeti do kada budemo imali cjelovitiji uvid u djelotvornost terapije kroz kliničku primjenu u bolesnika oboljelih od SARS-CoV-2 virusa. Tvar sličnog djelovanja

laktoferin, jednako se gleda kao potencijalna nova terapija. Kao i kelatori ima izraziti afinitet prema željezu jer spada u obitelj spojeva sličnih transferinu te je sastavni dio žljezdanih sokova većine šupljih organa. Uz to kao endogena imunoaktivna tvar, koja uz to ima izraženu antiinflamatornu i imunomodulacijsku ulogu, ublažava upalu, a time i smirenju simptoma COVID-19 infekcije. Sve u svemu liječenje visokih vrijednosti željeza vidi se kao potencijalno novi pristup liječenju COVID-19 bolesti. Daljnjim istraživanjem ovih fenomena i noviteta u razumijevanju COVID-19 infekcija zasigurno će se doći do još nekih dodatnih saznanja koja će u budućnosti možda i potpuno promijeniti perspektivu gledanja na terapiju ove bolesti. (3,17

4. ZAKLJUČAK

Pandemija COVID-19 potaknula je istraživanja imunologije iz više aspekata. Željezo se pojavljuje kao važan sudionik u osiguravanju odgovarajućeg imunosnog odgovor, a studije o metabolizmu željeza kod COVID-19 istaknule su niz zanimljivih pojava. Dok je već odavno poznato kako neke bakterije i paraziti u infekcijama vode bitke s domaćinom u kojima je željezo neizostavan segment, kada su u pitanju virusi, nije se smatralo tako. Do pred svega nekoliko godina se za viruse nije smatralo da željezo ima ikakvu važniju funkciju koja bi uvjetovala virulenciju ili bilo kakvu aktivnost virusa. Najprije je primijećen je taj međudnos kod virusa HIV-a, HCV, a u laboratorijskim uvjetima i kod nekih drugih virusa. Sada možemo odgovorno tvrditi da se tom popisu pridodaje i SARS-CoV-2 virus. Budućnost će pokazati koliko je imunosni odgovor ovisan o razini željeza. Još je prerano za dovoditi neke konačne konkluzije po tom pitanju, ali kroz buduća istraživanja i saznanja koja nas čekaju na tom putu, bilo bi krivo ne očekivati veći značaj željeza u liječenju virusnih oboljenja pa tako i COVID-19 infekcija.

5. SAŽETAK

Kada govorimo o željezu spominjemo ga kao jednog od glavnih biogenih metala. Željezo je neophodno za prijenos kisika u organizmu te je sastavni dio mnogih enzima i vitamina. Uglavnom se u medicini navodi problem manjka željeza zbog njegove spore apsorpcije u probavnom traktu, a čestih gubitaka, uglavnom kod ženske populacije. Za razliku od toga u srednje teškim i teškim oblicima COVID-19 infekcije, zabilježene su izrazito visoke razine ovog metala u cirkulaciji. Istraživanja stanja visoke razine željeza u krvi otkrile su zanimljiva saznanja. Dokazi upućuju na to da SARS-CoV-2 virus, uzročnik COVID-19 bolesti ima afinitet prema eritrocitima, točnije 1-beta lancima hemoglobina. Zbog virusa dolazi do raspada ovih jedinica pri čemu se oslobađa željezo u ionskom obliku koji završava slobodan u stanici ili u cirkulaciji i uzrokuje niz zdravstvenih komplikacija. Najznačajnija od njih je direktno djelovanje željeza putem Haber-Weiss-ove reakcije točnije, njenog drugog stupnja fenton reakcije. Posredstvom te reakcije nastaju spojevi reaktivne kisikove vrste (ROS). Ovi nestabilni spojevi uzrok su oksidativnog stresa koje oštećuje stanične komponente. Posljedično tome nastaje niz reakcija koje rezultiraju pojačanjem upale i uz prisutnu hipoksiju obično dovode do multiorganskog oštećenja. Kada se tome pridoda direktno patološko i inflamatorno djelovanje respiratorne infekcije SARS-CoV-2 virusa, stanje može progredirati i u organsko zatajenje ili čak smrti. Zahvaljujući ovim saznanjima predviđa se kako bi kelatori željeza (spojevi koji na sebe vežu željezove ione i neke od spojeva željeza, ali i neke druge metale) mogli imati značajni terapijski učinak u liječenju srednje teških i teških oblika COVID-19 infekcije.

6. SUMMARY

When we talk about iron, we mention it as one of the main biogenic metals. It is essential for the transfer of oxygen in the body and an integral part of many enzymes and vitamins. The issue frequently mentioned in medicine is the one of iron deficiency that occurs due to its slow absorption in the digestive tract and frequent losses, mainly in the female population. In contrast, extremely high levels of this metal in circulation have been noted in moderate and severe forms of COVID-19 infection. Studies of the conditions of high iron levels in the blood have revealed interesting findings. Evidence suggests that the SARS-CoV-2 virus, the causative agent of COVID-19 disease, has an affinity for erythrocytes, namely 1-beta chains of hemoglobin. The virus causes a breakdown of these units, thus releasing iron in an ion form, which becomes free in the cell or in circulation and causes a number of health complications. The most significant of these is the direct effect of iron through Haber-Weiss's reaction, more precisely, its second-degree fenton reaction. Through this reaction, reactive oxygen species (ROS) are formed. These unstable compounds are the cause of oxidative stress that damages cellular components. Consequently, a series of reactions occur that result in increased inflammation and with the presence of hypoxia usually lead to multiorgan damage. Combined with the direct pathological and inflammatory effect of SARS-CoV-2 virus respiratory infection, the condition can progress to organe failure or even death. It is predicted that iron chelators (compounds that bind iron ions and some of the iron compounds to themselves, as well as some other metals) could have a significant therapeutic effect in the treatment of moderate and severe forms of COVID-19 infection.

7. LITERATURA

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (April 2020). "The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2". *Nature Microbiology*. 5 (4): 536–544. <https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 92,2249-2249(2020), <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>.
3. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija – udžbenik*, 13. izd. Medicinska naklada, Zagreb, 2017.
4. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 Gone bad: a new character in the spectrum of the Hyperferritinemic syndrome? *Autoimmunity Reviews*, (2020); 19 (7): 102573. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102573>
5. Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020: 20(4):355–362. <https://doi.org/10.1038/S41577-020-0331-4>
6. M. Edeas, et al. Edeas M, Saleh J, Peyssonau C. Iron: innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 97:303-305 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>.
7. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri R, Astorri E, Perricone C, Blank M, et al. sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia, *Immunol. Res.* (2014); 60, pages177–183. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8563-7>.

8. Pretorius E, Kell D. Diagnostic morphology: biophysical indicators for iron-driven inflammatory diseases. *Integr. Biol. (Camb)* 2014 May;6(5):486-510. <https://doi.org/10.1039/c4ib00025k>.
9. Liu W, Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv Apr 13, 2020 Version 7. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>.
10. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1522-1534, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>.
11. Ositadinma IM, Ifeoma AG, Martina NA, Okorie OG, Ejike OA. Ferritin and serum Iron levels among the ABO blood groups in mEnugu, South Eastern Nigeria. *J. Blood Disorders Transf.* Vol5,4,1000204 (2014), <https://doi.org/10.4172/2155-9864.1000204>.
12. https://en.wikipedia.org/wiki/Haber%E2%80%93Weiss_reaction; Pristup: 12.08.2022.
13. Štefan L, Tepšić T, Zavidčić T et. Al. Lipidna peroksidacija – uzroci i posljedice, *Medicina* 2007;43:84-93.
14. Lepanto MS, Rosa L, Paesano R, Valenti P, Cutone A. Lactoferrin in aseptic and septic inflammation. *Molecules* 2019, 24(7), 1323. <https://doi.org/10.3390/molecules24071323>.
15. Peng JJ, Song WT, Yao F, Zhang X, Peng J, Luo XJ, Xia XB. Involvement of regulated necrosis in blinding diseases: focus on necroptosis and ferroptosis. *Exp. Eye Res.* 2020 Feb;191:107922. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.107922>.
16. Sanchez DM, Andres OR, Poveda J, Carrasco S, Ortiz PC, Sanchez-Niño MD, et al. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI. *J Am Soc Nephrol* 2017 Jan;28(1):218-229. <https://doi.org/10.1681/asn.2015121376>.

17. Benyamin B, Esko T, Ried JS, Radhakrishnan A, Vermeulen SH, Traglia M, et al. Novel loci affecting iron homeostasis and their effects in individuals at risk for hemochromatosis, *Nat. Commun.* 2014 Oct 29;5:4926. <https://doi.org/10.1038/ncomms5926>
18. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology* 2020 Oct;297(1):E216-E222. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>.
19. Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil. Med. Res.* 2020 Apr 20;7(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>.
20. Lipinski B, Pretorius E. Iron-induced fibrin in cardiovascular disease. *Curr. Neurovasc. Res.* 2013 Aug;10(3):269-74. <https://doi.org/10.2174/15672026113109990016>.
21. Wongjaikam S, Kumfu S, Khamseekaew J, Srietchwandee J, Srichairatanakool S, Fucharoen S, et al. Combined iron chelator and antioxidant exerted greater efficacy on cardioprotection than monotherapy in iron-overloaded rats. *PLoS One* 2016 Jul 18;11(7):e0159414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159414>.
22. Cloonan SM, Mumby S, Adcock IM, Choi AMK, Chung KF, Quinlan GJ. The “Iron”-y of Iron overload and Iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017 Nov 1;196(9):1103-1112. <https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0311pp>.
23. Wongjaikam S, Kumfu S, Chattipakorn SC, Fucharoen S, Chattipakorn N. Current and future treatment strategies for iron overload cardiomyopathy. *Eur. J. Pharmacol.* 2015 Oct 15;765:86-93. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.017>.

24. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 2017 Oct 5;171(2):273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>.
25. Sripecthwandee J, Pipatpiboon N, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Combined therapy of iron chelator and antioxidant completely restores brain dysfunction induced by Iron toxicity. *PLoS One* 2014 Jan 6;9(1):e85115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085115>.
26. Ganz T. Iron and infection. *Int. J. Hematol.* 2018 Jan;107(1):7-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147843/>
27. Brissot P, Troadec MB, Loréal O, Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus. Clin. Biol.* 2019 Feb;26(1):80-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173950/>
28. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* 2020 May 28;10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>.
29. Liu W, Zhang S, Nekhai S, Liu S. Depriving Iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* 2020;7(2):13-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318324/>.
30. Saxena D, Spino M, Tricta F, Connelly J, Cracchiolo BM, Hanauske AR, et al. Drug-based Lead discovery: the novel ablative antiretroviral profile of deferiprone in HIV-1-infected cells and in HIV-infected treatment-naive subjects of a double-blind, placebocontrolled, Randomized Exploratory Trial. *PLoS One* 2016 May 18;11(5):e0154842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154842>.

31. Georgiou NA, van der Bruggen T, Oudshoorn M, Nottet HS, Marx JJ, van Asbeck BS. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in human mononuclear blood cells by the iron chelators deferoxamine, deferiprone, and bleomycin. *J. Infect. Dis.* 2000 Feb;181(2):484-90. <https://doi.org/10.1086/315223>.
32. Crowe WE, Maglova LM, Ponka P, Russell JM. Human cytomegalovirus induced host cell enlargement is iron dependent. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004 Oct;287(4):C1023-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10669330/>.
33. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008 Jul;6(7):541-52. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1930>.
34. Redwan EM, Uversky VN, El-Fakharany EM, Al-Mehdar H. Potential lactoferrin activity against pathogenic viruses. *C. R. Biol.* 2014 Oct;337(10):581-95. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2014.08.003>.
35. Peroni D. Viral infections: lactoferrin, a further arrow in the quiver of prevention. *J. Pediatr. Neonatal Individ. Med.* (2020), <https://doi.org/10.7363/090142>.
36. Shahidi F, Roshanak S, Javadmanesh A, Yazdi FT, Pirkhezranian Z, Azghandi M. Evaluation of antimicrobial properties of bovine lactoferrin against foodborne pathogenic microorganisms in planktonic and biofilm forms (in vitro), *J. F~a¼r Verbraucherschutz Und Leb.* 15,277–283 (2020). <https://link.springer.com/article/10.1007/s00003-020-01280-3>.
37. Aboda A, Taha W, Attia I, Gad A, Mostafa MM, Abdelwadod MA, et al. Iron bond bovine lactoferrin for the treatment of cancers and anemia associated with cancer cachexia. *Advances and Avenues in the Development of Novel Carriers for Bioactives and Biological Agents.* 2020,243-254, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128196663000080?via%3Dihub>.

38. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF, García-Montoya IA, Salazar-Martínez J, Rascón-Cruz Q. Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol. Sin.* 35, pages557–566 (2014). <https://doi.org/10.1038/aps.2013.200>.

8. ŽIVOTOPIS

Frane Babić rođen je 04.08.1989. u Rijeci. Od rođenja živi u Lovranu gdje je pohađao osnovnu školu Viktor Car Emin. Srednju školu upisuje u Opatiji, opću gimnaziju Eugena Kumičića. Nakon završene srednje škole upisuje Medicinski fakultet, smjer Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicina na Sveučilištu u Rijeci.