

A grayscale electron micrograph of a cell, showing a nucleus and various organelles. A green overlay is present on the right side of the image, partially overlapping the text box.

EPIGENETISCHE PROCESSEN BEPALEN MEDE DE GRAAD VAN BESMETTELIJKHEID EN SYMPTOMATIEK VAN HET SARS-COV-2

Samenvatting

De huidige pandemie Covid-19, veroorzaakt door SARS-CoV-2, slaat enorm om zich heen en het virus lijkt geen voorkeurs-gastmens te hebben. Een wat diepere blik op de epidemie laat echter een aantal belangrijke factoren zien. Mannen en ouderen boven de 70 in Europa en de VS, Afro-Amerikanen in de VS en mensen met metabole en immunologische comorbide ziekten zijn het meest getroffen. Dit coronavirus veroorzaakt, net zoals de twee eerdere CoV's, vooral longproblemen in verschillende mate. Terwijl het virus nagenoeg onzichtbaar is voor het aangeboren antivirale immuunsysteem, induceert het bij de uiteindelijke immunologische activering een cytokinestorm die gepaard kan gaan met een ernstige daling van de bloeddruk en een viraal sepsissyndroom met hypothermie.

Er zijn nu drie belangrijke besmettingsmechanismen bekend. Ons onderzoek suggereert daarnaast nog een kandidaat die door het virus als harnas en ook als entree-receptor in epiteelcellen van het longweefsel wordt gebruikt: glycanen.



SARS-CoV-2 en de rol van glycanen

Er bestaan tot nu toe nog geen goede verklaringen voor de verschillen in besmettingsgevoeligheid en mortaliteit, al laat de epidemiologie toe om in ieder geval een aantal hypothesen te ontwikkelen, die kunnen helpen met het in kaart brengen van mogelijke primaire en secundaire preventieve interventies. De rol van glycanen in het mondbioom zou wel eens zó cruciaal kunnen zijn dat een vaccin versneld dichterbij kan komen.



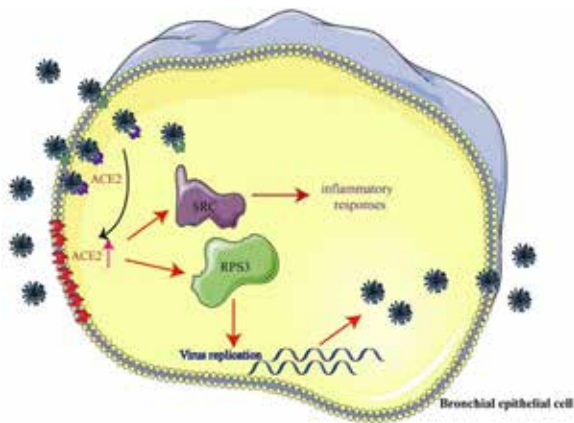
FIGUUR 1. De geteste SARS-CoV-2-patiënten wereldwijd d.d. 20 april.

Op het moment van schrijven heeft het SARS-CoV-2 meer dan 2 miljoen mensen besmet en meer dan 130.000 mensen zijn aan de gevolgen van het infect gestorven. Verdere epidemiologische data tonen dat vooral mensen boven de 65 jaar, mannen en mensen die lijden aan comorbide ziektebeelden het meest kwetsbaar zijn en ernstige symptomatic ontwikkelen. De geo-epidemiologie laat zien, dat vooral sterk geïndustrialiseerde landen of delen ervan het hoogste besmettingsgevaar en sterfte vertonen (zie figuur 1).

De meest opvallende epidemiologische kenmerken met betrekking tot SARS-CoV-2-besmetting en mortaliteit zijn deze:

1. Meer mannen dan vrouwen sterven aan SARS-CoV-2^[1]
2. Ouderen zijn gevoeliger voor besmetting en sterfte^[2]
3. Kinderen zijn min of meer immuun voor symptomatische SARS-CoV-2^[3]
4. SARS-CoV-2 heeft 10 à 20 keer meer aanhechttingscapaciteit aan hACE 2 dan SARS-CoV-1 en repliciert daarom versneld in de orale ruimte en besmet mensen^[4]
5. De meeste besmettingen worden waargenomen in grote steden^[5]

Wat zijn de mogelijke mechanismen van besmetting? Ten eerste blijkt dat het longweefsel van oudere mensen een hogere expressie vertoont van het gen voor de productie van ACE 2 via hypomethylatie van dat gen.^[6] Genexpressie, en daarmee de productie van het overeenkomstige eiwit, wordt bepaald door de mate van methylatie van de >



FIGUUR 2: Een schematisch model van de SARS-CoV-2-infectie. SARS-CoV-2 gebruikt ACE 2 als cellulaire ingangreceptor in epitheelcellen van de luchtwegen. De expressie van ACE 2 is tevens verhoogd gedurende infectie. Bovendien beïnvloedt de verhoogde expressie van ACE 2 RPS3 en SRC, de twee genen die betrokken zijn bij virale replicatie en ontstekingsreacties.^[4]

promotorcode (een zogenaamd CpG-eiland). De ACE 2-receptor en furine worden samen beschouwd als de twee belangrijkste virusreceptoren voor SARS-CoV-2 in de humane gastheer.^[7,8] Een virusreceptor wordt door een virus gebruikt om zichzelf te laten endocyteren (op te nemen in de cel) en daarna haar virusmembraan te laten versmelten met de celmembraan; de fusie tussen de virusmembraan en de celmembraan en/of de fusie tussen twee cellen wordt een syncytium genoemd. Het zogenaamde spike-glycoproteïne S (de kroonvormende glycoproteïnen-uitsteeksels van het virus) bestaat uit twee subunits: S1 en S2. S1 is nodig voor het aanhechten aan een of ander celmembraanmolecuul, terwijl S2 verantwoordelijk is voor het samensmelten, c.q. fuseren van het virus met de geïnfilterde celmembraan.

Furine is een veel voorkomend enzym dat een groot aantal eiwitten splijt en op die manier actief maakt. Furine wordt niet alleen gebruikt voor het activeren van lichaamseigen proteïnen, maar ook voor activatie van bacteriële proliferatiefactoren en virale celfiltratie. Het furine-enzym voor SARS-CoV-2 is een absolute vereiste om actief te kunnen besmetten.^[9,10]

SARS-CoV-2 vertoont een tien tot twintig keer sterke adhesiecapaciteit met de humane ACE 2-receptor dan SARS-CoV-1 uit 2002^[11] en een dubbelvoudige syncytium vormende capaciteit, die vele keren groter is dan de syncytiumvorming van SARS-CoV-1.^[12,13]

ACE 2 is dus zowel het entremolecuul van SARS-CoV-2 als het molecuul dat dient voor de vorming van het syncytium. Verhoogde aanwezigheid van ACE 2 in zowel de orale ruimte als in longweefsel kan verklaren waarom oudere mensen gevoeliger zijn voor de ontwikkeling van symptomatische SARS-CoV-2 dan jongere mensen en vooral kinderen.^[2] Dit stemt overeen met het proces van epigenetische veroudering, waarvan bewezen is dat bepaalde genen tijdens het verouderingsproces langzamerhand actiever en andere genen juist inactiever worden.^[14] Eén van die actievere genen is dus ACE 2 en dat maakt oudere mensen gevoeliger voor virale infecties en dus ook voor COVID-19. Het tegenovergestelde geldt voor kinderen. Bij kinderen is het ACE 2-gen in de longen, de orale weefsels en andere

organen juist gehypermethyleerd en daarmee dus zo goed als uitgezet.^[15]

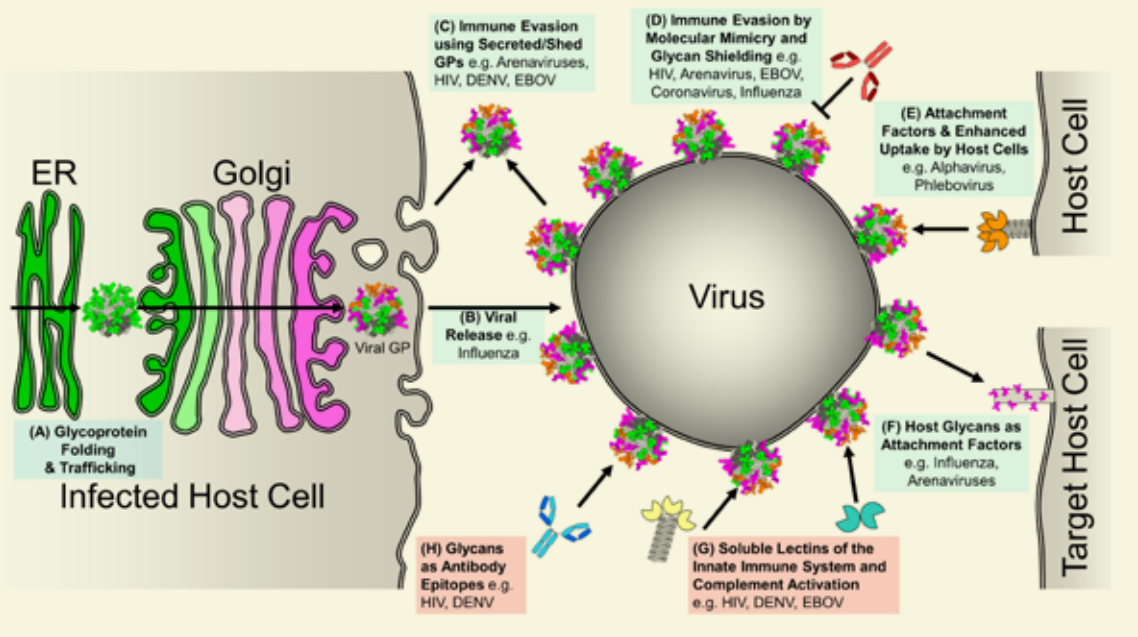
Een tweede sleutelstof met verhoogde genexpressie is het gen verantwoordelijk voor de productie van interferon-gamma.^[16] De mortaliteit van SARS-CoV-2 wordt vooral bepaald door de inductie van een cytokinestorm.^[17] Die wordt gekenmerkt door een sterk verhoogde productie van meerdere pro-inflammatorische cytokinen en speciaal van interferon-gamma.^[18] Deze massieve immuunreactie kan ernstige schade aan de longen veroorzaken en verbruikt tevens zoveel energie dat het kan leiden tot het verzakken van meerdere organen en daarmee de dood.^[19] Ook bij systemische lupus is een cytokinestorm, vooral veroorzaakt door expressie van het interferon-gamma-gen en dus de vermeerderde productie daarvan, verantwoordelijk voor een slechte prognose.^[20]

Het derde essentiële mechanisme voor de infectie-capaciteit van alle virussen en dus ook van het SARS-CoV-2 is de capaciteit om een syncytium te vormen. Op het moment dat een virus zich kan doen versmelten met een celmembraan en/of twee cellen met elkaar kan laten versmelten, wordt de geïnfilterde cel gedwongen om over te schakelen op anaerobe stofwisseling. Dit verlaagt de intracellulaire pH en faciliteert de replicatie van het virus tezamen met het enzym cathepsine.^[21,22]

Syncytium-vorming is afhankelijk van twee genen die twee-eiwitten vormen met de naam syncytia 1 en syncytia 2.^[23] Beide zijn verantwoordelijk voor de vorming van de placenta die eigenlijk één groot syncytium is van cellen.^[24] De expressie van syncytia 1 en 2 is volledig afhankelijk van het methylatiepatroon van hun genen. In de placenta zijn die genen gehypermethyleerd terwijl in alle andere weefsels de genen uitgeschakeld zijn door hypermethylering.^[25] Virussen zijn in staat om syncytia producerende genen in meerdere weefsels te demethyleren waardoor cel-celfusie ontstaat en het virus zich daarna kan vermenigvuldigen.

Samengevat lijken epigenetische processen een belangrijke rol te spelen met betrekking tot de graad van besmettelijkheid en symptomatiek van SARS-CoV-2, verantwoordelijk voor Covid-19. Methylering-processen zijn sterk beïnvloedbaar en zogenaamde epi-drugs met methylering-capaciteit zijn voor de dagelijkse kliniek beschikbaar. Goede kandidaten hiervoor zijn ijzerchelatoren zoals deferasirox, 8-hydroxyquinolones (8HQ) en curcumine.^[26] Niet alleen vanwege hun epigenetische impact, maar ook vanwege hun ferritine verlagend effect;^[27] verhoogde ferritinewaarden verergeren bij patiënten die lijden aan ernstige SARS-CoV-2 de uitkomst aanzienlijk.^[28]

Als de glycanen-hypothese klopt kan vaccin-ontwikkeling versneld worden; de antilichamen zijn al klinisch in gebruik.



FIGUUR 3:
Rollen van
glycanen en
glycosylatie
in de virale
pathogenese.^[33]

Een van de grootste verschillen tussen het huidige SARS-CoV-2 en de eerdere SARS-CoV-1 en MERS-virussen is de replicatie-capaciteit van SARS-CoV-2 in de nasopharyngeale ruimte.^[28] Daarbij moet opgemerkt worden dat de orale ruimte sterk wordt beschermd door meerdere componenten van het aangeboren immuunsysteem, waaronder immuuncellen, defensinen en – belangrijk in relatie tot SARS-CoV-2 – een breed scala aan glycanen.^[29] De mond is uiteraard het meest blootgesteld aan virussen, bacteriën en schimmels en de ingang van niet alleen het maag-darmkanaal maar ook van de luchtwegen. Mogelijke ziekteverwekkers die het lichaam binnenkomen via de orale ruimte zullen altijd in wisselwerking staan met de oppervlakken van de gastheer die baden in een ruime hoeveelheid speeksel. De aanwezigheid van het hoge aantal glycanen in het speeksel dient om de gastheer te beschermen tegen pathogene indringers en om de symbiotische microben te voeden die het mondbioom vormen.^[30]

Industrialisatie heeft het microbiom dramatisch in diversiteit doen afnemen.^[31] Dit heeft grote gevolgen gehad voor het microbiom van de mond waardoor de orale omgeving sterk verhoogd gevoelig geworden is voor de ontwikkeling van periodontale ziektebeelden en woekering van pathogene bacteriën en virussen in de naso-pharyngeale ruimte.^[32] Preliminale epidemiologische data wijzen erop dat mensen die op het land wonen minder gevoelig zijn voor SARS-CoV-2 dan mensen die in de stad wonen.^[5]

Een veranderd microbiom in een bepaalde lichaamscomponent gaat tezamen met veranderingen van de glycanen-pool. Deze glycanen (suikermoleculen) kunnen door vele virussen gebruikt worden als virusreceptor en als een soort harnas, om alle mogelijke structuren, die door het immuunsysteem zouden kunnen worden waargenomen, te verstoppen en daarmee het aangeboren anti-virale immuunsysteem te omzeilen (zie figuur 3). Ons eigen onderzoek laat zien dat SARS-CoV-2 de structuur bevat om vele glycanen, die in humaan speeksel aanwezig zijn, te gebruiken als harnas en ook als entree-receptor in epitelcellen van het longweefsel (Pruimboom subm. 2020).

Als onze bevindingen kloppen dan betekenen die dat we ook dichter in de buurt komen van de identificatie van het intermediaire dier, dat verantwoordelijk is geweest voor de besmetting van de eerste mensen in China. Sommige dieren bezitten bepaalde glycanen namelijk wel, andere weer niet. Gebruikt het virus de vermoede glycanen als virusreceptor, dan kan de ontwikkeling van een mogelijk vaccin versneld worden door het feit dat de antilichamen tegen deze glycanen klinisch al in gebruik zijn.

Data over het verschil tussen mannen en vrouwen, besmettingsgevaar en sterfte wijzen op een grotere kans op sterfte bij mannen.^[1] Hypothesen voor de verklaring van dit verschil lopen uiteen van roken tot immunologische factoren met betrekking tot bepaalde genen op de X-chromosomen. De meest plausibele verklaring lijkt echter te liggen in de hogere expressie van het ACE 2-gen bij mannen, onafhankelijk van de leeftijd en de leefstijl.^[1]

De mensheid staat voor een van de grootste uitdagingen wereldwijd. Onze generatie wordt voor het eerst getroffen door een ziektebeeld dat op alle mogelijke manieren een ramp heeft veroorzaakt. Niet alleen op het gebied van ziekte en sterfte, maar ook op dat van welvaart en sociale interactie. Duizenden wetenschappers zijn bezig om zo snel mogelijk een oplossing te vinden voor een pandemie die bij uitblijven van effectieve interventies en een vaccin nog maanden, maar waarschijnlijk jaren kan duren.

Het in kaart brengen van de mechanismen waarmee het virus het menselijk lichaam besmet is de enige weg om dat vaccin te vinden. Desalniettemin moeten we niet vergeten, dat de oplossing vaak dichterbij is dan aanvankelijk verwacht. In dat licht mogen de mechanismen die hier besproken zijn beschouwd worden.

www.cpnieuropen.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

U vindt de gedeeltelijke bronvermelding op pagina 44 van dit tijdschrift en de volledige bronvermelding op www.orthofyto.com bij het desbetreffende artikel. Abonnees kunnen hier inloggen.

Pagina 6 | Column Anna - (Anna Kruijswijk-van der Heijden)

- Ames BN. *Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage*. PNAS 2006;103(47):17589-17594
- Zhou F. et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. The Lancet 2020.
- Marik P. *Vitamin C: an essential 'stress hormone' during sepsis*. J Thorac Dis 2020;12(Suppl 1):S84-S88
- Byerly S. et al. *Vitamin C and Thiamine Are Associated with Lower Mortality in Sepsis*. J Trauma Acute Care Surg. 2020 Feb 7.
- Saul AW. *Three Intravenous Vitamin C Research Studies Approved for Treating COVID-19*. Orthomolecular Medicine News Service, Feb 21, 2020
- Benias PC. et al. *Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues*. Sci Rep. 2018;8(1):4947

Pagina 10 | Rubriek Interacties - Weerstand bevorderende middelen (Han Siem)

- Siem, D.H. *Interacties tussen reguliere geneesmiddelen en complementaire suppletie*. Orthofyto aug-sept 2016
- The Natural Standard
- Han Siem. *Curcuma*. Orthofyto aug 2017
- Labriola D, Livingston R. *Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy*. Oncology 1999;13:1003-8.
- Prasad KN. *Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiation therapy and chemotherapy*. J Nutr 2004;134:3182S-3S
- Conklin KA. *Cancer chemotherapy and antioxidants*. J Nutr 2004;134:3201S-3204S.
- Sattar A, Willman JE, Kolluri R. *Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: case report and literature review*. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(9):782-6
- Schwartz JB. *Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: A new drug interaction with an unexpected consequence*. Clin Pharmacol Ther 2009;85:198-203.
- Schiavon R, Freeman GE, Guidi GC, et al. *Selenium enhances prostacyclin production by cultured endothelial cells: possible explanation for increased bleeding times in volunteers taking selenium as a dietary supplement*. Thromb Res 1984;34:389-96.
- Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S. *Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans*. J Trace Elem Med Biol. 2013 Apr;27(2):137-42.
- Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions Analysis and Management*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics Inc., 1997 and updates.
- Zhao HY, Fang WY. *Antithrombotic effects of Andrographis paniculata nees in preventing myocardial infarction*. Chin Med J (Engl) 1991;104:770-5.
- Ma J, Peng A, Lin S. *Mechanisms of the therapeutic effect of astragalus membranaceus on sodium and water retention in experimental heart failure*. Chin Med J (Engl) 1998;111:17-23
- Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. *Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension*. J Ethnopharmacol. 2015;161:69-81
- Zhang Y, Li X, Zou D, et al. *Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine*. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2559-65
- Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoek S, Arnason JT. *An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures*. Phytomedicine 2000;7:273-82.

Pagina 12 | Kenmerken van SARS-CoV-2 en de Covid-19-infectie (Selma Timmer)

- Haagmans BL et al. *Nieuw van de markt? Coronavirusuitbraak in Wuhan*. Ned Tijdschr Geneesk 2020;164:D4847. <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuw-van-de-markt-coronavirusuitbraak-wuhan>.
- Guarner J. *Three emerging coronaviruses in two decades, the story of SARS, MERS, and now COVID-19*. Am J Clin Pathol. 2020;153(4):420-421.
- Guo YR et al. *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status*. Mil Med Res. 2020;7:11.
- Lipsitch M. *Estimating case fatality rates of COVID-19*. Lancet Infect Dis. 2020
- Zhu N et al. *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733.
- Yu X et al. *COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment*. Influenza Other Respir Viruses. 2020 Apr 4.
- Wan Y et al. *Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus*. J Virol. 2020 Mar 17;94(7).

- Abassi ZA et al. *Covid-19infection and mortality - a physiologist's perspective enlightening clinical features and plausible interventional strategies*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Mar 24.
- Williams AE. *Immunity to viruses*. In: Immunology, mucosal and body surface defences. Wiley-Blackwell, 2012:217-237.
- CDC Centers for Disease Control and Prevention. *Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19)*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#clinical-presentation>
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16-24 February 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Lechien JR et al. *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Apr 6.
- Shi Y et al. *COVID-19infection: the perspectives on immune responses*. Cell Death & Differentiation, 10 March 2020.
- Zhao J et al. *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019*. Clinical Infectious Diseases, 28 March 2020.
- Zhang L et al. *Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review*. J Med Virol. 2020;92:479-490.
- Read SA et al. *The role of zinc in antiviral immunity*. Adv Nutr 2019;10(4):696-710.
- Thevarajan I et al. *Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19*. Nat Med. 2020;26:453-455.
- Harapan H et al. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review*. Journal of Infection and Public Health, 29 March 2020.
- Channappanavar R et al. *Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology*. Semin Immunopathol. 2017;39:529-539.
- Gombart AE et al. *A review of micronutrients and the immune system - working in harmony to reduce the risk of infection*. Nutrients. 2020;12:236.
- Maggini S et al. *Immune function and micronutrient requirements change over the life course*. Nutrients. 2018;10(10):1531.
- Kakodkar P et al. *A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Cureus April 06, 2020;12(4):e7560.
- Zhang L et al. *Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review*. J Med Virol. 2020;92:479-490.
- Grant WB et al. *Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19infections and deaths*. Nutrients. 2020;12:988.
- Bonafé M et al. *Inflamm-aging: why older men are the most susceptible to SARS-Cov-2 complicated outcomes*. Preprints 9 April 2020; 2020040143.
- Fulop T et al. *Handbook on immunosenescence, basic understanding and clinical applications*. Springer, 2009.
- Zuo L et al. *Inflammaging and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments*. Int J Mol Sci. 2019;20:4472.
- Capuron L et al. *Vitamin E status and quality of life in the elderly: influence of inflammatory processes*. Br J Nutr. 2009;102(10):1390-4.
- Pae M et al. *The role of nutrition in enhancing immunity in aging*. Aging Dis. 2012;3(1):91-129.
- Wu D et al. *Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2014;14(4):283-9.
- McCarty MF et al. *Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus*. Prog Cardiovasc Dis. 2020 Feb 12.
- Cinatl J. et al. *Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus*. The Lancet 2003;361:2045-2046.
- Li H et al. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020.
- Chen H et al. *Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection*. Preprints 2020, 2020010358.
- te Velthuis AJ et al. *Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture*. PLOS Pathog. 2010;6(11): e1001176.
- Alschuler L et al. *Integrative considerations during the COVID-19pandemic*. Explore (NY). 2020 Mar 26.
- Dabbagh-Bazarbachi H et al. *Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: from Hepa 1-6 cells to a liposome model*. J Agric Food Chem. 2014;62(32):8085-93.
- Carr AC. *A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19*. Critical Care. 2020;24:133.
- Sordillo PP et al. *Curcumin suppression of cytokine release and cytokine*

- storm. A potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections. *In Vivo*. 2015;29(1):1-4.
40. Lai KY et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann Intern Med*. 2010;152(10):687-8.
 41. Liu Q et al. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(1):3-10.
 42. Zhang Q et al. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13087.
 43. Körner A et al. Resolution of inflammation and sepsis survival are improved by dietary --3 fatty acids. *Cell Death Differ*. 2018;25(2):421-431.
 44. Zhang R et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020 Mar 23;250:117583.
 45. Shneider A et al. Can Melatonin Reduce the Severity of COVID-19 Pandemic? Preprints 9 April 2020, 2020040122.
 46. Sun Z et al. Protective mechanism of sulforaphane in Nrf2 and anti-lung injury in ARDS rabbits. *Exp Ther Med*. 2018;15(6):4911-4915.
 47. Heiss E et al. Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *J Biol Chem*. 2001;276(34):32008-15.
- Pagina 18 | SARS-CoV-2 en de rol van glycanen (Leo Pruijboom)**
1. Jin, J.-M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.-F., Han, D.-M., Liu, S., & Yang, J.-K. (2020). Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *MedRxiv*, 2020.02.23.20026864.
 2. Pinto, B. G., Oliveira, A. E., Singh, Y., Jimenez, L., Goncalves, A. N., Ogawa, R. L., Creighton, R., Peron, J. P., & Nakaya, H. I. (2020). ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19. *MedRxiv*, 2020.03.21.20040261.
 3. Lu X et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJM2005073.
 4. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, Wu D, Chen F, Sun J, Chang C. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020 Apr 13:102463
 5. Sun, Z., Thilakavathy, K., Kumar, S. S., He, G., & Liu, S. V. (2020). Potential factors influencing repeated SARS outbreaks in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(5), 1–11.
 6. Corley, M., et al. DNA Methylation Analysis of the COVID-19 host cell receptor, Angiotensin I Converting Enzyme 2 gene (ACE2) in the Respiratory System Reveal Age and Gender Differences. Preprints 19 maart 2020.
 7. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 2–4.
 8. Abassi ZA, et al. Covid-19 infection and mortality - A physiologist's perspective enlightening clinical features and plausible interventional strategies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Mar 24.
 9. Braun, E., & Sauter, D. (2019). Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clinical and Translational Immunology*, 8(8), 1–19.
 10. Matsuyama S, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Mar 31;117(13):7001-7003. doi: 10.1073/pnas.2002589117. Epub 2020 Mar 12.
 11. Wrapp, D. et al. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260–1263.
 12. Xia, S., Liu, M., Wang, C., Xu, W., Lan, Q., Feng, S., Qi, F., Bao, L., Du, L., Liu, S., Qin, C., Sun, F., Shi, Z., Zhu, Y., Jiang, S., & Lu, L. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Research*, 2(February).
 13. Ou, X. et al. (2019). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*, (2020).
 14. Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kober, M. S. (2015). DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell*, 14(6), 924–932.
 15. Holmes, L et al (2019). DNA methylation of candidate genes (ACE II, IFN-I, AGTR 1, CKG, ADDI, SCNN1B and TLR2) in essential hypertension: A systematic review and quantitative evidence synthesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(23).
 16. Sawalha, A. H. et al (2020). Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clinical Immunology*, 215, 108410.
 17. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034.
 18. Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., ... Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
 19. El Zowalaty, M. et al (2020). From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS-related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans – Call for a One Health approach. *One Health*, 9(February), 22–27.
 20. Walden, M. et al (2019). Metabolic control of BRISC-SHMT2 assembly regulates immune signalling. *Nature*, 570(7760), 194–199.
 21. Hoffmann, M. et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 22. Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. Sen, Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.
 23. Dupressoir, A., Lavielle, C., & Heidmann, T. (2012). From ancestral infectious retroviruses to bona fide cellular genes: Role of the captured syncytins in placentation. *Placenta*, 33(9), 663–671.
 24. Chuong, E. B. (2018). The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biology*, 16(10), 1–7.
 25. Matoušková, M., et al (2006). CpG methylation suppresses transcriptional activity of human syncytin-1 in non-placental tissues. *Experimental Cell Research*, 312(7), 1011–1020.
 26. Sfera, A., Fayard, L., Osorio, C., & Price, A. (2018). Epigenetic interventions for brain rejuvenation: Anchoring age-related transposons. *Neural Regeneration Research*, 13(4), 635–636.
 27. Sfera, A., Bullock, K., Price, A., Inderias, L., & Osorio, C. (2018). Ferrousence: The iron age of neurodegeneration? *Mechanisms of Ageing and Development*, 174, 63–75.
 28. Zhou, F et al (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062.
 29. Cross, B. W., & Ruhl, S. (2018). Glycan recognition at the saliva – oral microbiome interface. *Cellular Immunology*, 333(August),
 30. Koropatkin, N. M., Cameron, E. a, & Martens, E. C. (2014). How Glycans Shape. 10(5), 323–335.
 31. Blaser, M. J., & Falkow, S. (2009). What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nature Reviews Microbiology*, 7(12), 887–894.
 32. Chen C, Feng P, Slots J. Herpesvirus-bacteria synergistic interaction in periodontitis. *Periodontol* 2000. 2020 Feb;82(1):42-64.
 33. Watanabe Y, Bowden TA, Wilson IA, Crispin M. Exploitation of glycosylation in enveloped virus pathobiology. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019 Oct;1863(10):1480-1497. Epub 2019 May 20.]
- Pagina 22 | Kruiden en SARS-CoV-2 (Cindy de Waard)**
1. Yang Y, Islam S, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *Int J Biol Sci*. 2020;2020(10):1708–17.
 2. 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 Mar 28;395(10229):1054–62.
 3. Engler O, Strasser M, Signer J, Schoop R. Neutralizing activity of Echinacea purpurea on Coronaviruses including highly pathogenic Middle-East-Respiratory Syndrome Virus (MERS-CoV). In: 65th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA 2017). Georg Thieme Verlag KG; 2017. p. Tu-PO-241.
 4. Schwarz S, Sauter D, Wang K, Zhang R, Sun B, Karioti A, et al. Kaempferol derivatives as antiviral drugs against the 3a channel protein of coronavirus. *Planta Med*. 2014 Feb;80(2–3):177–82.
 5. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020 Jan 1;35(1):145–51.
 6. Utomo RY, Ikawati M, Meiyanto E. Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection. *preprints.org*. 2020 Mar 12;2(March):1–8.
 7. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RYT, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004 Sep 1;31(1):69–75.
 8. Martínez-Noguera FJ, Marín-Pagán C, Carlos-Vivas J, Rubio-Arias JA, Alcaraz PE. Acute effects of hesperidin in oxidant/antioxidant state markers and performance in amateur cyclists. *Nutrients*. 2019 Aug 11;11(8).
 9. Heinz SA, Henson DA, Austin MD, Jin F, Nieman DC. Quercetin supplementation and upper respiratory tract infection: A randomized community clinical trial. *Pharmacol Res*. 2010 Sep;62(3):237–42.
 10. Han MK, Barreto TA, Martinez FJ, Comstock AT, Sajjan US. Randomised clinical trial to determine the safety of quercetin supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Feb 17;7(1).
 11. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2045–6.
 12. Wei X, Zhu X, Hu N, Zhang X, Sun T, Xu J, et al. Baicalin attenuates angiotensin II-induced endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res*

- Commun. 2015 Jul 31;465(1):101-7.
13. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. *Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections*. J Int Med Res. 2004;32(2):132-40.
 14. Todd DA, Gulledd T V, Britton ER, Oberhofer M, Leyte-Lugo M, Moody AN, et al. *Ethanollic Echinacea purpurea Extracts Contain a Mixture of Cytokine-Suppressive and Cytokine-Inducing Compounds, Including Some That Originate from Endophytic Bacteria*. Bach H, editor. PLoS One. 2015 May 1;10(5):e0124276.
 15. Barak V, Birkenfeld S, Halperin T, Kalickman I. *The effect of herbal remedies on the production of human inflammatory and anti-inflammatory cytokines*. Isr Med Assoc J. 2002 Nov 1;4(11 Suppl):919-22.
 16. Jayakumar T, Hsieh C-Y, Lee J-J, Sheu J-R. *Experimental and Clinical Pharmacology of Andrographis paniculata and Its Major Bioactive Phytoconstituent Andrographolide*. Evidence-Based Complement Altern Med. 2013;2013:1-16.
 17. Brush J, Mendenhall E, Guggenheim A, Chan T, Connelly E, Soumyanath A, et al. *The effect of Echinacea purpurea, Astragalus membranaceus and Glycyrrhiza glabra on CD69 expression and immune cell activation in humans*. Phyt Ther Res. 2006 Aug;20(8):687-95.
 18. Winston D, Maimes S. *Adaptogens: herbs for strength, stamina, and stress relief*. Healing Arts Press; 2007. 324 p.
 19. *Melissae folium (Melissa leaf)* - Online consultation - ESCOP [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://escop.com/melissae-folium-melissa-leaf-online-consultation/>
 20. Cecil CE, Davis JM, Cech NB, Laster SM. *Inhibition of H1N1 influenza A virus growth and induction of inflammatory mediators by the isoquinoline alkaloid berberine and extracts of goldenseal (Hydrastis canadensis)*. Int Immunopharmacol. 2011 Nov 1;11(11):1706-14.
 21. *Hydrastis rhizoma (Goldenseal rhizome)* - Online consultation - ESCOP [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://escop.com/hydrastis-rhizoma-goldenseal-rhizome-online-consultation/>
 22. Kumar A, Chopra K, Mukherjee M, Pottabathini R, Dhull DK. *Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update*. Eur J Pharmacol. 2015;761:288-97.
 23. Loizzo, M. et al - *Phytochemical analysis and in vitro antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species* - Chemistry & Biodiversity 2008; 5(3), 461-470
 24. Jackwood, M.W. et al - *Avian coronavirus infectious bronchitis virus susceptibility to botanical oleoresins and essential oils in vitro and in vivo* - Virus Research 2010; 149(1): 86-94
 25. Ijaz, M. et al - *The Seventeenth International Conference on Antiviral Research: Antiviral and Virucidal Activities of Origanol P73-based Spice Extracts Against Human Coronavirus In Vitro* - Antiviral Research 2004; 62(2): A1-A92
 26. Juergens, U.R. - *Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1,8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases* - Drug Research 2014; 64 (12): 638-646
 27. Brown, S.K. et al - *1,8-cineole: an underappreciated anti-inflammatory therapeutic* - Journal of Biomolecular Research & Therapeutics 2017; 6(1)
 28. Lanzenstorfer, A. et al - *The influence of air-dispersed essential oils from lemon (Citrus limon) and silver fir (Abies alba) on airborne bacteria and fungi in hospital rooms* - Journal of Environmental Science and Health 2019; 54(3): 256 - 260.
 29. Goes, T. et al - *Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans* - Journal of Alternative and Complementary medicine 2012; 18(8): 798-804
 30. Chioca, L.R. et al - *Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABA/benzodiazepine neurotransmission* - Journal of Ethnopharmacology 2013; 147(2): 412-418
 31. Malcolm, B.J., Tallian, K. - *Essential oil of lavender in anxiety disorders: ready for prime time?* - The Mental Health Clinician 2017; 7(4): 147-155
 32. Dayawansa, S. et al - *Autonomic responses during inhalation of natural fragrance of cedrol in humans* - Autonomic Neuroscience 2003; 108 (1-2): 79-86
 33. Charyasriwong S, Watanabe K, Rahmasari R, Matsunaga A, Haruyama T, Kobayashi N. *In vitro evaluation of synergistic inhibitory effects of neuraminidase inhibitors and methylglyoxal against influenza virus infection*. Arch Med Res. 2015 Jan;46(1):8-16. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.12.002. Epub 2014 Dec 15.
 34. Pourghanbari G et al. *Antiviral activity of the osetamivir and Melissa officinalis L. essential oil against avian influenza A virus (H9N2)*. Virus-disease. 2016 Jun;27(2):170-8 2016 May 21.
 35. Shannon Becker, S. *Essential Oils to Prevent the Spread of Flu*. Geraadpleegd op 22 april 2020 via <https://tisserandinstitute.org/essential-oils-flu/>
- Pagina 28 | SARS-CoV-2 en essentiële oliën (Harmen Rijpkema)**
 Algemeen geraadpleegde naslagwerken:
 - Becker, S. (2020). *Essential Oils and Coronaviruses*. Tisserand institute.
 - Schnaubelt, K. - *The Healing Intelligence of Essential Oils - The Science of Advanced Aromatherapy*, Healing Arts Press 2011.
 - Rijpkema, H. (2019). *Aromecum, aromatherapie van absint tot zonnebloem* (9^{de} druk). Breda: Stichting Aromatherapie.
1. Lembke, A., Deiniger, R. *Wirkung von Bestandteilen etherischer Öle auf Bakterien, Pilze und Viren* in: Phytotherapie, ed. H.D. Reuter, H.D., Deiniger, R., Schulz, V. (Stuttgart: Hippokrates 1988)
 2. Schumacher, A. et al - *Virucidal effect of peppermint oil on the enveloped viruses herpes simplex virus type 1 and type 2 in vitro* - *Phytomedicine* 2003; 10(6-7): 504-510
 3. Schnitzler, P. - *Essential oils for the treatment of Herpes simplex virus infections* - *Chemotherapy* 2019; 64(1):1-7
 4. Garozzo, A. et al - *In vitro antiviral activity of Melaleuca alternifolia essential oil* - Letters in Applied Microbiology 2009; 49(6): 806 - 808
 5. Tariq, S. et al - *A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens* - *Microbial Pathogenesis* 2019; 134: 103580
 6. Garozzo, A. et al - *Activity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil on Influenza virus A/PR/8: study on the mechanism of action* - *Antiviral Research* 2011; 89: 83-88. doi:10.1016/j.antiviral.2010.11.010
 7. Xinghua, L. et al - *Melaleuca alternifolia concentrate inhibits in vitro entry of influenza virus into host cells* - *Molecules* 2013; 18(8): 9550-9566
 8. Usachev, E. et al - *Antiviral activity of tea tree and eucalyptus oil aerosol and vapor* - *Journal of Aerosol Science*; 2013; 59: 22-30.
 9. Vimalanathan, S. - *Anti-influenza virus activity of essential oils and vapors* - *American Journal of Essential Oils and Natural Products* 2014; 2(1): 47-53
 10. Reichling, J. et al - *Virucidal Activity of a β -Triketone-Rich Essential Oil of Leptospermum scoparium (Manuka Oil) Against HSV-1 and HSV-2 in Cell Culture* - *Planta Medica* 2006; 71 (12): 1123-1127
 11. Schnitzler, P. et al - *Melissa officinalis oil affects infectivity of enveloped herpesviruses* - *Phytomedicine* 2008; 15(9): 734-740
 12. Astani, A. et al - *Screening for antiviral activities of isolated compounds from essential oils* - Evidence Based Complementary and Alternative Medicine 2011; doi: 10.1093/ecam/nep187
 13. Astani, A. et al - *Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils* - *Journal of Phytotherapy Research* 2010; 24(5): 673-679
- Pagina 34 | Virale luchtweginfecties en suppletie (Els Smits)**
1. Lei Zhang, Yunhui Liu. *Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review*. J Med Virol. 2020;92:479-490.
 2. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. *A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection*. Nutrients 2020, 12, 236; doi:10.3390/nu12010236
 3. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v16n04.shtml>
 4. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhatta HP. *Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths*. Nutrients 2020, 12, 988;
 5. C. Zhang, Z. Wu and J.-W. Li et al. *The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality*, International Journal of Antimicrobial Agents. Available online 29 March 2020, 105954.
 6. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, ... Camargo Jr, CA. *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. BMJ 2017; 356 doi:
 7. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al. (2006) *Epidemic influenza and vitamin D*. Epidemiol Infect. 134:1129-1140.
 8. Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al. (2010) *Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren*. Am J Clin Nutr. 91:1255-60.
 9. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. (2009) *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arch Intern Med. 169:384-390.
 10. Das RR, Singh M, Naik SS. (2018) *Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia*. Cochrane Database Syst. Rev. 7, CD011597. DOI:
 11. Miri M, Kouček M, Rahat Dahmardeh A, Sistanizad M. *Effect of High-Dose Vitamin D on Duration of Mechanical Ventilation in ICU Patients*. Iran J Pharm Res. 2019 Spring;18(2):1067-1072.
 12. Wimalawansa, S.J. *Global epidemic of coronavirus-COVID-19: What we can do to minimize risks*. Eur. J. Biomed. Pharm. Sci. 2020, 7, 432-438.
 13. Alschuler L, Weil A, Horwitz R, Stamets P, Chiasson AM, Crocker R, Maizes V. *Integrative Considerations during the COVID-19 pandemic*.

14. Shankar AH, Prasad AS. *Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection*. Am. J. Clin. Nutr. 1998, 68, 447s–463s.
15. Prasad, A. S. (2008, May). *Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells*. Molecular Medicine. The Feinstein Institute for Medical Research.
16. Phillips JM, et al. *Neurovirulent Murine Coronavirus JHM.SD Uses Cellular Zinc Metalloproteases for Virus Entry and Cell-Cell Fusion*. J Virol. 2017;91(8). <https://doi.org/10.1128/JVI.01564-16>
17. Han YS, Chang GG, Juo CG, Lee HJ, Yeh SH, Hsu JT, Chen X. *Papain-like Protease 2 (PLP2) From Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV): Expression, Purification, Characterization, and Inhibition*. Biochemistry. 2005;44(30):10349.
18. Aggarwal, R.; Sentz, J.; Miller, M.A. *Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: A meta-analysis*. Pediatrics. 2007, 119, 1120–1130.
19. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. (2000) *The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status*. J Nutr. 130:1399S–406S.
20. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. *Selenium, selenoproteins and viral infection*. Nutrients. 2019;11:2101.
21. Harthill M. *Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases*. Biol Trace Elem Res. 2011; 143:1325–1336.
22. Beck MA, Levander OA, Handy J. (2003) *Selenium deficiency and viral infection*. J Nutr. 133:1463S–1467S.
23. Steinbrenner H, Al-Quraishi S, Dkhal MA et al. (2015) *Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections*. Adv Nutr. 6:73–82.
24. Dean C (2017) *Magnesium*. OMNS,
25. Deng X, Song Y, Manson JE, Signorello LB, Zhang SM, Shrubsole MJ, Ness RM, Seidner DL, Dai Q. *Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III*. BMC Medicine 2013. 11:187.
26. van Schoor, N., & Lips, P. (2017). *Worldwide Vitamin D Status*. In *Vitamin D: Fourth Edition* (Vol. 2, pp. 15–40). Elsevier Inc.
- Pagina 38 | Vitamine C in longontsteking en sepsis (Fleur Kortekaas)**
1. Carr AC. *Vitamin C in pneumonia and sepsis*. In: Chen Q, Vissers M, editors. *Vitamin C: New Biochemical and Functional Insights. Oxidative Stress and Disease*. Boca Raton, FL CRC Press/Taylor & Francis; 2020. p. 115–35.
2. Hemilä, H. and Louhiala, P. 2013. *Vitamin C for preventing and treating pneumonia*. Cochrane database Syst. Rev. 8, Cd005532.
3. Glazebrook, A. J. and Thomson, S. 1942. *The administration of vitamin C in a large institution and its effect on general health and resistance to infection*. J. Hyg. (Lond.) 42, 1–19.
4. Kimbarowski, J. A. and Mokrow, N. J. 1967. *Colored precipitation reaction of the urine according to Kimbarowski (FARK) as an index of the effect of ascorbic acid during treatment of viral influenza* (English translation: <http://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/T4.pdf>). Dtsch. Gesundheitsw. 22, 2413–2418.
5. Pitt, H. A. and Costrini, A. M. 1979. *Vitamin C prophylaxis in marine recruits*. JAMA 241, 908–911.
6. Bakaev, V. V. and Duntau, A. P. 2004. *Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 8, 263–266.
7. Chakrabarti, B. and Banerjee, S. 1955. *Dehydroascorbic acid level in blood of patients suffering from various infectious diseases*. Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 88, 581–583.
8. Hunt, C., Chakravorty, N. K., Annan, G., Habibzadeh, N. and Schorah, C. J. 1994. *The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections*. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 64, 212–219.
9. Mochalkin, N. I. 1970. *Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia* (English translation: <http://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/T5.pdf>). Voen. Med. Zh. 9, 17–21.
10. Klenner, F. R. 1948. *Virus pneumonia and its treatment with vitamin C*. South. Med. Surg. 110, 36–38.
11. Cathcart, R. F. 1981. *Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy*. Med. Hypotheses 7, 1359–1376.
12. Schorah, C. J., Downing, C., Piripitsi, A., Gallivan, L., Al-Hazaa, A. H., Sanderson, M. J. and Bodenham, A. 1996. *Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients*. Am. J. Clin. Nutr. 63, 760–765. 38.
13. McGregor, G. P. and Biesalski, H. K. 2006. *Rationale and impact of vitamin C in clinical nutrition*. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 9, 697–703.
14. Carr, A. C., et al 2017. *Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes*. Crit. Care. 21, 300.
15. Borrelli, E., Roux-Lombard, P., Grau, G. E., Girardin, E., Ricou, B., Dayer, J. and Suter, P. M. 1996. *Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk*. Crit. Care Med. 24, 392–397.
16. Long, C. L., Maull, K. I., Krishnan, R. S., Laws, H. L., Geiger, J. W., Borghesi, L., Franks, W., Lawson, T. C. and Sauberlich, H. E. 2003. *Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured*. J. Surg. Res. 109, 144–148.
17. Nathens, A. B., Neff, M. J., Jurkovich, G. J., Klotz, P., Farver, K., Ruzinski, J. T., Radella, F., Garcia, I. and Maier, R. V. 2002. *Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients*. Ann. Surg. 236, 814–822.
18. de Grooth, H. J., Manubulu-Choo, W. P., Zandvliet, A. S., Spoelstra-de Man, A. M. E., Girbes, A. R., Swart, E. L. and Oudemansvan Straaten, H. M. 2018. *Vitamin-C pharmacokinetics in critically ill patients: A randomized trial of four intravenous regimens*. Chest. 153(6), 1368–1377.
19. Collier, B. R., Giladi, A., Dossett, L. A., Dyer, L., Fleming, S. B. and Cotton, B. A. 2008. *Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients*. JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. 32, 384–388.
20. Berger, M. M., Soguel, L., Shenkin, A., Revelly, J. P., Pinget, C., Baines, M. and Chiolerio, R. L. 2008. *Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients*. Crit. Care 12, R101.
21. Giladi, A. M. et al 2011. *High-dose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients*. Injury 42, 78–82.
22. Sandesc, M., Rogobete, A. F., Bedreag, O.H., Dinu, A., Papurica, M., Cragdigati, C. A., Sarandan, M. et al. 2018. *Analysis of oxidative stress-related markers in critically ill polytrauma patients: An observational prospective single-center study*. Bosn. J. Basic Med. Sci. 18(2), 191–197.
23. Fowler, A. A., Syed, A. A., Knowlson, S., Sculthorpe, R., Farthing, D., DeWilde, C., Farthing, C. A. et al. 2014. *Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis*. J. Transl. Med. 12, 32.
24. Zabet, M. H., Mohammadi, M., Ramezani, M. and Khalili, H. 2016. *Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock*. J. Res. Pharm. Pract. 5, 94–100.
25. Nabil Habib, T. and Ahmed, I. 2017. *Early adjuvant intravenous vitamin C treatment in septic shock may resolve the vasopressor dependence*. Int. J. Microbiol. Adv. Immunol. 05, 77–81.
26. Litwak, J. J., et al. 2019. *Vitamin C, hydrocortisone, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective analysis of real-world application*. J. Clin. Med. 8.
27. Shin, T. G., Kim, Y. J., Ryoo, S. M., Hwang, S. Y., Jo, I. J., Chung, S. P., Choi, S. H., Suh, G. J. and Kim, W. Y. 2019. *Early vitamin C and thiamine administration to patients with septic shock in emergency departments: Propensity score-based analysis of a before-and-after cohort study*. J. Clin. Med. 8.
28. Balakrishnan, M. et al. 2018. *Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of sepsis and septic shock following cardiac surgery*. Indian J. Anaesth. 62, 934–939.
29. Marik, P. E., Khangoora, V., Rivera, R., Hooper, M. H. and Catravas, J. 2017. *Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study*. Chest 151, 1229–1238.
30. Fowler, A. A., Truitt, J. D., Hite, R. D., Morris, P. E., Dewilde, C., Priddy, A., ... Halquist, M. (2019). *Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial*. In JAMA - Journal of the American Medical Association (Vol. 322, pp. 1261–1270). American Medical Association.
31. Kashiouris, M. G., L'heureux, M., Cable, C. A., Fisher, B. J., Leichte, S. W., & Fowler, A. A. (2020, February 1). *The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis*. Nutrients. MDPI AG.
32. Kalil, A. C. (2020, February 4). *Lack of Benefit of High-Dose Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Combination for Patients with Sepsis*. JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22438>
33. Carr, A. C., & Maggini, S. (2017, November 1). *Vitamin C and immune function*. Nutrients. MDPI AG.
34. Manuel, R., Colunga Biancatelli, L., Berrill, M., & Marik, P. E. (2019). *Expert Review of Anti-infective Therapy The antiviral properties of vitamin C*. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1706483>
35. *Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia* - Full Text View - ClinicalTrials.gov. (n.d.). Retrieved April 3, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>

36. *Shanghai 2019 comprehensive treatment of coronavirus disease expert consensus Expert Group on Clinical Treatment of New Corona Virus Disease in Shanghai China*. Journal of Infectious Diseases, 2020,38: Online Prepublish. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0016 [Source document: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm> Translated (direct-literal translation via MS-Translate) by Dr. Paul Anderson 03-24-2020]
37. Cheng, R. Z. (2020). *Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)?* Medicine in Drug Discovery, 100028. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028>.
38. OMNS Editorial Review Board *Rationale for Vitamin C Treatment of COVID-19 and Other Viruses*. Orthomolecular Medicine News Service, April 3, 2020
39. Marik, P. (2020). EVMS CRITICAL CARE COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL Developed and updated by. Retrieved from https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/
40. Linus Pauling Institute : https://lpi.oregonstate.edu/sites/lpi.oregonstate.edu/files/pdf/lpi_vitamin_c_special_statement_on_covid-19.pdf

Pagina 42 | Optimum Le microbe ou le terrain? (Angélique De Beule)

1. Boek: *Homotoxicologie en Biopunctuur* (2004)– Auteurs: Bruno Van Brandt en Jan Kersschot ISBN: 90-8025036-8
2. BIOK – Ortho-Biochemische Nutritionist – *Module 4: Microbioom* (2018)
3. OrthoFyto artikel (2008): 'Microbesitas' – Auteur: Angélique de Beule <https://www.biok.center/artikel/microbesitas>