

İmmünolojik Açıdan COVID-19 Enfeksiyonuna Bakış

Overview of COVID-19 Infection from Immunological Perspective

Mustafa Soyöz¹, Tülay Kılıçaslan Ayna¹, İbrahim Pirim¹

Derleme
Review

Öz

Koronavirüsler, ~ 30 kb'lık genetik materyale sahip, zarflı, pozitif, tek sarmallı RNA virüsleridir. Virüsün konakçıdaki yaşam döngüsü, bağlanma, penetrasyon, biyosentez, algunlaşma ve salıverme olmak üzere beş adımda gerçekleşir. SARS-CoV-2'nin spike proteini için fonksiyonel bir reseptör olarak tanımlan ACE2, akciğer epitel hücrelerinde yüksek oranda belirtilmektedir. Bu nedenle öncelikli olarak solunum sistemini etkiler ve diğer organ sistemleri üzerine de etkileri olur. SARS-CoV-2'nin antijen sunumunun anlaşılması, COVID-19 patogenezi anlamamıza yardımcı olacaktır. Burada insan lökosit antijenlerinin (HLA) çeşitliliğinin hastalığa yakalanma ve bağışıklık sisteminin yanıtında önemli olabileceği düşünölmektedir. HLA-DR*0301, HLA-Cw*1502 ve HLA-A*0201 alellerinin SARS enfeksiyonundan korunma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalarda proenflamatuvar sitokinlerin artışıyla başlayan tablo diğer enflamatuvar sitokinlerinde devreye girmesiyle yaygın akciğer iltihabına aracılık eden bir sitokin fırtınasını tetikleyen işlevsiz bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkartır. Antikora bağımlı artış (ADE) COVID-19 patogenezi tartışılan bir diğer mekanizmadır ve viral enfeksiyon hasarının artışına neden olabileceği bildirilmiştir. ADE de bağışıklık komplekslerine bağlanan virüs peptitlerin hücre yüzeyinde FcγR11a'ya bağlanmaları yoluyla hücre alımını teşvik edilebileceği tahmin edilmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, insan lökosit antijenleri, sitokin, ACE2

ABSTRACT

Coronaviruses are enveloped, positive, single-stranded RNA viruses with ~ 30 kb genetic material. The life cycle of the virus in the host takes place in five steps: attachment, penetration, biosynthesis, maturation and release. Defined as a functional receptor for the spike protein of SARS-CoV-2, ACE2 is highly expressed in lung epithelial cells. Therefore, it primarily affects the respiratory system and also has effects on other organ systems. Understanding the antigen presentation of the SARS-CoV-2 will help us understand the pathogenesis of COVID-19 infection. Here, it is thought that the diversity of human leukocyte antigens (HLA) may be important in contracting the disease, and response to the immune system. HLA-DR * 0301, HLA-Cw * 1502 and HLA-A * 0201 alleles have been reported to be associated with protection from SARS infection. The manifestations, which start with the increase in the number of proinflammatory cytokines in some patients, induce a dysfunctional immune response that triggers a cytokine storm mediating widespread lung inflammation by activation in other inflammatory cytokines. Antibody dependent increase (ADE) is another controversial mechanism in the pathogenesis of COVID-19 infection, and it has been reported to cause increased viral infection damage. In ACE, it is estimated that cellular uptake can be promoted by binding of virus peptides bound to immune complexes to FcγR11a on the cell surface.

Keywords: COVID-19, human leukocyte antigens, cytokine, ACE2

Öncelikli olarak solunum sistemini etkileyen SARS-CoV-2 virüsü, diğer organ sistemleri üzerinde de etkili olur. Wuhan, Çin'in ilk vaka serisinde ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı gibi alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili semptomlar bildirilmiştir⁽¹⁾. Ayrıca baş ağrısı, baş dönmesi, genel halsizlik, kusma ve ishal gözlenmiştir⁽²⁾. COVID-

19'un solunum semptomlarının, minimal semptomlardan ARDS'ye eşlik eden ciddi hipoksiye kadar heterojen olduğu artık yaygın olarak kabul edilmektedir.

Koronavirüsler, ~ 30 kb'lık genetik materyale sahip, zarflı, pozitif, tek sarmallı RNA virüsleridir. Çok çeşitli

Alındığı tarih: 20.05.2020

Kabul tarihi: 27.05.2020

Online Yayın tarihi: 10.07.2020

Mustafa Soyöz

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji
Anabilim Dalı,
SBÜ Tepecik EAH
Doku Tipleme Laboratuvarı
İzmir - Türkiye
✉ mssoyoz@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5159-6463

T. Kılıçaslan Ayna

ORCID: 0000-0001-8071-2814

İ. Pirim

ORCID: 0000-0001-8485-3286

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji
Anabilim Dalı,
SBÜ Tepecik EAH
Doku Tipleme Laboratuvarı
İzmir, Türkiye

Cite as: Soyöz M, Kılıçaslan Ayna T, Pirim İ. İmmünolojik açıdan COVID-19 enfeksiyonuna bakış. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2020;30(Ek sayı):101-11.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital.

This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



konakçı türleri enfekte ederler ⁽³⁾. Büyük ölçüde dört türe ayrılırlar; α , β , γ ve δ genomik yapılarına dayanmaktadır. α ve β koronavirüsler yalnızca memelilere bulaşır ⁽⁴⁾. α koronavirüs türünden olan 229E ve NL63 gibi insan koronavirüsleri soğuk algınlığı ve kruptan sorumludur. SARS-CoV, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV) ve SARS-CoV-2, β koronavirüs olarak sınıflandırılır.

Virüs ve Konakçı İlişkisi

Virüsün, konakçıdaki yaşam döngüsü 5 adımda gerçekleşir; bağlanma, penetrasyon, biyosentez, olgunlaşma ve salıverme. Virüsler konakçı reseptörlerine (bağlanma) bağlandıktan sonra, konakçı hücrelere endositoz veya membran füzyonu (penetrasyon) yoluyla girerler. Viral içerik konakçı hücrelerin içinde serbest bırakıldığında, viral RNA replikasyon için çekirdeğe girer. Viral mRNA, viral proteinler (biyosentez) yapmak için kullanılır. Daha sonra yeni viral partiküller yapılır (olgunlaşır) ve serbest bırakılır. Koronavirüsler dört yapısal proteinden oluşur; başak (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) ⁽⁵⁾. Spike, koronavirüslerin ve konak tropizmin çeşitliliğini belirleyen viral yüzeyden çıkıntı yapan bir transmembran trimetrik glikoproteinden oluşur. Spike iki fonksiyonel alt birimden oluşur; S1 alt-birim konakçı hücre reseptörüne bağlanmadan sorumlu iken, S2 alt-birim viral ve hücrezel zarların füzyonunu sağlar. Yapısal ve fonksiyonel analizlerde, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) SARS-CoV-2'nin spike proteini için fonksiyonel bir reseptör olarak tanımlandı ve SARS-CoV-2'deki ani artışın ACE2'ye de bağlı olduğunu gösterdi ⁽⁶⁾. Akciğer epitel hücrelerinde ACE2 ekspresyonunun yüksek oranda gerçekleştiği bilinmektedir. Bunun yanında kalp, ileum, böbrek ve mesanede de yüksek ekspresyon seviyeleri görülebilmektedir ⁽⁷⁾. SARS-CoV-2'nin konak proteine bağlanmasını takiben, virüsün spike proteini proteazlar ile kesilir (8). SARS-CoV-2'nin spike proteininin S1/S2 bölgesindeki furin tanıma alanından ("RPPA" dizisi) kesiminin ardından Koronavirüs iletiminin ana bileşeni glikoprotein S1, ACE2 reseptörüne sıkıca bağlanır

ve konakçı hücreye girer. Her ne kadar S1/S2 bölgesi, transmembran proteazlerin 2 (TMPRSS2) ve katepsin L ⁽⁹⁾ gibi diğer proteazlar tarafından kesilse de furinin çok yüksek ekspresyonu bu virüsü çok patojenik hale getirir ⁽¹⁰⁾.

SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların semptomları minimal semptomlardan çoklu organ yetmezliği olan ciddi solunum yetmezliğine kadar değişir. Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında, asemptomatik hastaların akciğerlerinde bile karakteristik buzlu cam görüntüsü görülebilir. Virüs, alveolar boşluktaki akciğer epitel hücrelerinin apikal tarafında yüksek oranda eksprese edilen ACE2 reseptörleri ile buraya girebilir ve bu hücrelerde tahribata yol açabilir ⁽¹¹⁾. Distal hava yolunda erken akciğer hasarının sıklıkla görülmesinin nedeni de buradaki hücrelerin tahribatıdır. Epitel hücreleri, alveoler makrofajlar ve dendritik hücreler (DH'ler) hava yolundaki doğal bağışıklık için üç önemli hücre grubudur. DH'ler epitelin altında bulunurken, makrofajlar ise epitelin apikal tarafına yerleşmişlerdir. DH'ler ve makrofajlar, adaptif bağışıklık etkilene kadar virüslere karşı savaşmak için doğal bağışıklık hücreleri olarak işlev görür ⁽¹²⁾.

Koronavirüslere karşı T hücresi aracılı yanıtlar daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. DH'ler ve makrofajların antijen sunumuyla T hücresi yanıtları başlatılır. Peki SARS-CoV-2 antijen sunan hücrelere (APC) nasıl girer? DH'ler ve makrofajlar virüsle enfekte olmuş apoptotik hücreleri fagosite edebilir ⁽¹³⁾. Virüsle enfekte olmuş apoptotik epitel hücreleri de DH'ler ve makrofajlar tarafından fagosite edilebilir, bu da T hücrelerine antijen sunumuna yol açar. Başka bir soru; DH'ler ve makrofajlar öncelikle virüs ile enfekte olabilir mi? İmmünolojik Genom veri tabanına (<http://rstats.immgen.org>) göre, ACE2'nin (dalak) dendritik hücreler ve alveolar makrofajlar üzerindeki ifadesi sınırlıdır. SARS-CoV-2'nin APC'lere bağlanmak için başka bir protein kullanıp kullanmadığını belirlemek bu soruyu yanıtlamaya yardımcı olur. SARS-CoV, ACE2'ye ek olarak DC-SIGN (dendritic-cell specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonin-

tegrin) ve DC-SIGN ile ilişkili proteine (DC-SIGNR, L-SIGN) de bağlanabilir ⁽¹⁴⁾. DC-SIGN dendritik hücreler ve makrofajlar üzerinde yüksek oranda eksprese edilir. Gelecekte araştırmalara gereksinim olan başka bir öngörü de DH'leri ve alveoler makrofajları virüsün doğrudan enfekte etmesine yardımcı olabilecek SARS-CoV-2 için başka bir hedefin varlığıdır. Bu antijen sunan hücreler, T hücrelerine viral antijenler sunmak için direne edici lenf düğümlerine hareket eder. Burada CD4+ (Th) ve CD8+ (Tc) T hücreleri kritik bir rol oynar. Th hücreleri, B hücrelerini virüse spesifik antikor üretimini desteklemek için aktive ederken, Tc hücreleri virüsle enfekte olmuş hücreleri öldürebilir ⁽¹⁰⁾.

Konunun içerisinde APC'ler olunca insan lökosit antijenlerini (HLA) gözardı etmemiz olası değildir çünkü antijenik peptidler HLA'lar tarafından sunulur ve daha sonra virüse spesifik Tc'ler tarafından tanınır. Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin antijen sunumunun anlaşılması, COVID-19 patogenezi anlamamıza yardımcı olacaktır. Fakat hala bu konuda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. SARS-CoV ve MERS-CoV ile ilgili daha önceki araştırmalardan gelen veriler doğrultusunda çıkarımlar yapabiliriz. SARS-CoV'nin antijen sunumu esas olarak HLA I moleküllerine bağlıdır, ancak HLA II de sunumuna katkıda bulunur. Önceki araştırmalar, HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DRB1*1202 ⁽¹⁵⁾ ve HLA-Cw*0801 ⁽¹⁶⁾ gibi SARS-CoV'nin duyarlılığı ile ilişkili çok sayıda HLA polimorfizmini göstermektedir. HLA-DR0301, HLA-Cw1502 ve HLA-A*0201 alelleri SARS enfeksiyonundan korunma ile ilişkilidir ⁽¹⁷⁾. MERS-CoV enfeksiyonunda, HLA-DRB1*11: 01 ve HLA-DQB1*02: 02 gibi MHC II molekülleri, MERS-CoV enfeksiyonuna yakınlıkla ilişkili olduğu bulunmuştur ⁽¹⁸⁾.

Yukarıda da söz edildiği gibi antijen sunumu daha sonra virüsün spesifik B ve T hücrelerinin aracılık ettiği vücudun humoral ve hücresele bağışıklığını uyandırır. Yaygın akut viral enfeksiyonlara benzer şekilde SARS-CoV virüsüne karşı antikor profili, tipik bir IgM ve IgG üretimi paternine sahiptir. SARS'a özgü IgM

antikorları 12. haftanın sonunda kaybolur, IgG antikor uzun süre dayanabilir. Bu da IgG antikorunun esas olarak koruyucu bir rol oynayabileceğini gösterir ⁽¹⁹⁾ ve SARS'a özgü IgG antikorları öncelikli olarak S-spesifik ve N-spesifik antikorlardır ⁽²⁰⁾. Humoral yanıtlarla karşılaştırıldığında, koronavirüsün hücresele bağışıklığı hakkında daha fazla araştırma vardır. CD4 + ve CD8 + T hücre sayısını gösteren bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların periferik kanındaki T hücreleri önemli ölçüde azalırken, yüksek oranlarda HLA-DR (CD4% 3.47) ve CD38 (CD8% 39.4) çift pozitif oranlarıyla kanıtlandığı gibi bunların aşırı aktivasyonları da gözlenmiştir ⁽²¹⁾. Benzer şekilde, SARS-CoV hastalarında da akut faz yanıtı, CD4 + T ve CD8 + T hücrelerinde ciddi azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca antijen olmasa bile SARS-CoV'dan iyileşen bireylerin bir kısmında, CD4 + ve CD8 + bellek T hücrelerinin dört yıl boyunca kaldığı ve T hücresi çoğalması, DTH yanıtı (delayed-type hypersensitivity response) ve IFN-gama üretimi yapabildiği bildirilmiştir ⁽²²⁾.

İmmunopatoloji

SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV ile genom dizisi benzerliği %79'dur. Bu nedenle COVID-19'un patofizyolojisi SARS-CoV enfeksiyonuna oldukça benzer. Agresif enflamatuvar yanıtlar hava yollarında oluşan hasarın artmasını neden olur. Hastalığın şiddeti sadece viral enfeksiyondan değil aynı zamanda konakçı yanıttan da kaynaklanmaktadır ⁽²³⁾. COVID-19'da ilk adım, virüsün reseptörü olan ACE2 ile konakçı hücreye bağlanmasıdır. SARS-CoV-2 ACE2 reseptörünü eksprese eden hava yolu epitel hücrelerini, alveolar epitel hücrelerini, vasküler endotel hücrelerini ve makrofajları hedefler ⁽²⁴⁾. SARS-CoV'da akciğer hücrelerindeki ACE2 reseptörüne bağlanır ve bu reseptörün ekspresyonunu azaltır. Pulmoner ACE2'deki fonksiyon kaybı akut akciğer hasarı ile ilişkili olduğundan, virüs kaynaklı ACE2'nin downregülasyonu hastalık patolojisi için önemli olabilir. ACE2'nin renin-anjiyotensin sistemini (RAS) düzenlediği gösterilmiştir. Bu nedenle, viral enfeksiyondan sonra ACE2 işlevinde bir azal-

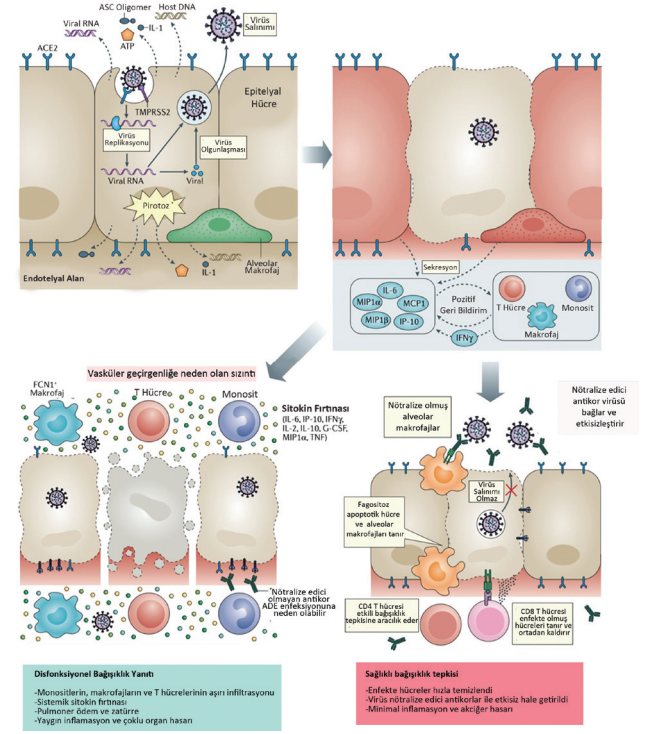
ma, kan basıncını ve sıvı/elektrolit dengesini etkileyen ve hava yollarındaki enflamasyon ve vasküler geçirgenliği artıran RAS'ın işlev bozukluğuna neden olabilir ^(25,26).

ACE2 vücuttaki hemen hemen tüm organlarda farklı düzeylerde eksprese edilir ⁽²⁷⁾. Bağırsak epitelinde de yüksek ACE2 ekspresyonu gözlenir ⁽²⁸⁾. Bazı hastalardaki kardiyovasküler komplikasyonlar kardiyak hücreler ve vasküler endoteldeki ACE2 ekspresyonu ile açıklanabilir. ACE2 aynı zamanda, daha düşük seviyelerde, monositler ve makrofajlar üzerinde eksprese edilir, bu da SARS-CoV-2 için bağışıklık hücrelerine bir giriş mekanizması sağlayabilir. Sonuç olarak, SARS-CoV'un monositler, makrofajlar ve T hücreleri dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerini enfekte ettiği gözlenmiştir. SARS-CoV-2'nin CD147 aracılığıyla T hücrelerini enfekte ettiği belirlenmiştir, ancak bu hücre tiplerini de etkileyip etkilemeyeceği ve ne ölçüde etkileyebileceği açık değildir ^(27,29). SARS-CoV, SARS-CoV2 ve MERS-CoV gibi RNA virüsleri, reseptörüne bağlanıp endozom ile hücre içine alındıktan sonra Toll benzeri reseptörler (TLR-) 3 ve 7 ve/veya retinoik aside bağlı gen I (RIG-I) ve melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5 (MDA5) olarak bilinen sitoplazmik RNA sensörlerini içeren endozomal RNA reseptörleri ile saptanır. TLR3/7 aktivasyonu genellikle transkripsiyon faktörler NF- κ B ve IRF3'ün nükleer translokasyonu ile sonuçlanır, RIG-1/MDA5 aktivasyonu IRF3 aktivasyonu ile sonuçlanır. NF κ B aktivasyonu ile pro-enflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α), IRF3 yoluyla tip I interferonların (T1IFN)'ların ekspresyonu artar ⁽³¹⁾. Ayrıca SARS-CoV-2 gibi sitopatik virüsler, enfekte ettikleri hücrelerin piroptozuna (programlanmış hücre ölümünün oldukça enflamatuvar bir şekli) neden olur ⁽²³⁾. Bu da enflamatuvar yanıt için olası bir tetikleyicidir. Piroptoz sırasında salınan önemli bir sitokin olan IL-1 β , SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında yükselir. IL-6, IFN- γ , MCP-1 ve IP-10'un etkilenen hastaların kanına artan salgılanmasını içeren bir yerel enflamasyon dalgası oluşur ⁽³⁰⁾. Bu doğal bağışıklık aktivasyonu ve pro-enflamatuvar sitokinlerin ortaya çıkan ekspresyonu-

nun bir sonucu olarak, adaptif bağışıklık hücreleri, konağın viral enfeksiyonlara karşı savunmasına dahil olur ⁽³¹⁾. Dokulardaki makrofajlar, dendritik hücreler, epitel hücreleri, endotel hücreleri, monositler ve B hücreleri viral peptitleri fagosite eder, HLA I ve II molekülleri ile sırasıyla Tc ya da Th hücrelerine sunar. Antijenik molekülün T hücreleri tarafından tanınmasında sunumu yapan (ASH) ve algılayan hücreler arasındaki teması sağlayan kostimulatör (eşuyaran) moleküllerde önemlidir. Ayrıca ASH'ler tarafından salgılanan bazı sitokinler, kemokinler ve o mikroçevredeki immun moleküllerde reaksiyonun yönünün belirlenmesinde önemlidir ⁽³²⁾. Bu tür sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanması, kandan enfekte olmuş bölgeye, özellikle monositler ve T lenfositleri, bağışıklık hücrelerini çeker. Özellikle Th1 hücre yanıtını tetikler. Kandan bağışıklık hücrelerinin akciğere alınması ve lenfositlerin hava yollarına infiltrasyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 80'inde görülen lenfopeni ve artmış nötrofil-lenfosit oranını açıklayabilir. SARS-CoV-2'ye karşı hem T hem de B hücre yanıtları, COVID-19 semptomlarının başlamasından yaklaşık 1 hafta sonra kanda tespit edilir. Tc hücreleri, virüs bulaşmış hücrelere doğrudan saldırı yapmak ve öldürmek için önemlidir, oysa Th hücreleri hem Tc hem de B hücrelerini hazırlamak için çok önemlidir. Th hücreleri ayrıca bağışıklık hücrelerini sağlamak için sitokin üretiminden de sorumludur ⁽²³⁾. Çoğu bireyde, enfeksiyon bölgesine alınan hücreler akciğerdeki enfeksiyonu temizler, bağışıklık yanıtı düzelir ve hastalar iyileşir. Bununla birlikte, bazı hastalarda, yaygın akciğegirilti hastalığına aracılık eden bir sitokin fırtınasını tetikleyen işlevsiz bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkar. IL-7, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IP-10, MCP-1, makrofaj enflamatuvar protein la (MIP-la) ve TNF önemlidir ⁽³³⁾. Bu hastalarda IL-6 düzeyleri zamanla artmaya devam etmektedir ve daha ciddi vakalarda ve kaybedilen hastalarda hayatta kalanlara göre nispeten daha yüksektir ⁽³⁴⁾. Hücreler, MCP-1, IP-10 ve MIP-la da dahil olmak üzere sitokin fırtınasına katkıda bulunan enflamatuvar sitokinleri salgılar (Şekil 1). SARS-CoV üzerine yapılan araştırmalar, çoklu viral yapısal ve yapısal

olmayan proteinlerin interferon tepkilerini antagonize ettiğini göstermektedir. Bu antagonistik etki, viral RNA'nın tanınmasını önleyerek, TBK1/IKKε, TRAF3 ve IRF3 aracılı sinyali engelleyerek, STAT 1 aracılığı ile interferon sinyal yolunu önleyerek ve mRNA degradasyonu ve protein translasyonunun inhibe edilmesi gibi epigenetik faktörlerin etkisiyle ile interferon sinyal yolunun çeşitli aşamalarında olur⁽²³⁾. Bu yolların en azından bir kısmının SARS-CoV-2'de korunması olasıdır. İnterferon tepkisinin antagonize edilmesi viral replikasyona yardımcı olur ve bu da anormal enflamatuvar yanıtları daha da indükleyebilen piroptoz ürünlerinin salınımının artmasına neden olur. Kısıtlanmamış enflamatuvar hücre infiltrasyonu, virüsten kaynaklanan doğrudan hasara ek olarak, proteazların ve reaktif oksijen türlerinin aşırı salgılanması yoluyla akciğerdeki hasara aracılık edebilir. Bununla birlikte, bunlar alveolar hücrelerin deskvamasyonu, hiyalin membran oluşumu ve pulmoner ödem dahil olmak üzere yaygın alveolar hasar ile sonuçlanır^(35,36). Bu, akciğerdeki gaz değişiminin verimliliğini sınırlar, solunum zorluğuna ve düşük kan oksijen seviyelerine neden olur. Akciğer ayrıca sekonder enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale gelir. Lokal hasara ek olarak, sitokin fırtınasının vücutta da dalgalanma etkileri vardır. TNF gibi yüksek sitokin seviyeleri septik şok ve çok organ yetmezliğine neden olabilir. Bunlar bazı hastalarda miyokard hasarına ve dolaşım yetmezliğine neden olabilir⁽³⁷⁾. SARS-CoV-2 spesifik Th hücreleri IFN-γ TNF ve IL-2'yi ekspres eder, bu da SARS-CoV enfeksiyonu olan hastaların Th1 hücre yanıtı sergilediğini ve esas olarak enfeksiyonu kontrol etmek için hücreli bağışıklık kullandığını gösterir⁽³⁸⁾. Koronavirüs spesifik T hücreleri, virüsün ortadan kaldırılmasında ve hastalık gelişiminin kontrolünde açıkça önemlidir Tc hücrelerin enfeksiyonu önleyebilme yeteneğinin araştırılması gerekmektedir. COVID-19'lu hastalarda B hücresi tepkileri, semptom başladıktan yaklaşık 1 hafta sonra T foliküller yardımcı hücre tepkileri ile birlikte görülür⁽³⁹⁾. SARS-CoV enfeksiyonu olan hastalarda, tipik olarak ilk olarak nükleokapsid (N) proteine karşı B hücresi tepkileri ortaya çıkar. Semptom başladıktan 4-8 gün

sonra S proteinine karşı antikor tepkileri bulunur. S proteinine olasılıkla nötralize edici antikor tepkileri 2. haftaya kadar gelişmeye başlar ve çoğu hasta 3. haftaya kadar nötralize edici antikorlar geliştirir. Viral titrelerin SARS-CoV-2 için SARS-CoV'dan daha erken zirve yaptığı göz önüne alındığında, antikor tepkileri de daha erken ortaya çıkabilir⁽²³⁾ (Şekil 1).



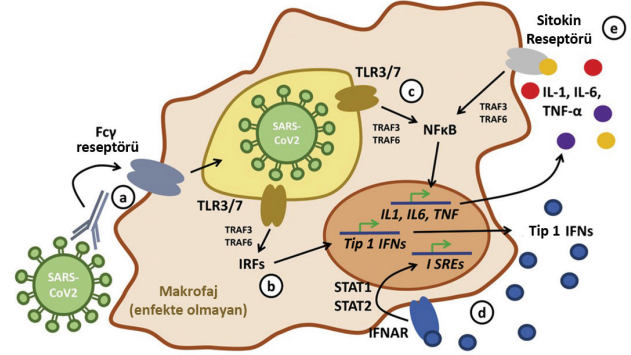
Şekil 1. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında olayların kronolojisi.

SARS-CoV-2, yüzey reseptörlerini (ACE2 ve TMPRSS2) ekspres eden hücreleri enfekte ettiğinde, virüsün aktif replikasyonu ve salınması konakçı hücrenin piroptozu girmesine ve ATP, nükleik asitler ve ASC oligomerleri, gibi hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP) salınımına neden olur. Bunlar komşu epitel hücreleri, endotel hücreleri ve alveolar makrofajlar tarafından tanınır ve pro-enflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin (IL-6, IP-10, makrofaj enflamatuvar protein la (MIP1a) ve MCP1 dahil) oluşumu tetikler. Bu proteinler, monositleri, makrofajları ve T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeker, daha fazla enflamasyon teşvik eder ve proinflamatuvar bir geri besleme döngüsü oluşturur. Disfonksiyonel bağışıklık yanıtında (sol taraf), akciğerlerde bağışıklık hücrelerinin

daha fazla birikmesine ve sonuçta akciğer altyapısına zarar veren proenflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olabilir. Ortaya çıkan sitokin fırtınası, diğer organları dolaşarak çoklu organ hasarına yol açar. Ek olarak, B hücreleri tarafından üretilen nötralize olan veya olmayan antikolar, ADE yoluyla SARS-CoV-2 enfeksiyonunu artırabilir ve organ hasarını daha da şiddetlendirebilir. Sağlıklı bir bağışıklık tepkisinde (sağ taraf), ilk enflamasyon, virüs yayılmadan önce enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırdıkları enfeksiyon bölgesine virüs spesifik T hücrelerini çeker. Bu bireylerde nötralize edici antikolar viral enfeksiyonu bloke edebilir ve alveolar makrofajlar nötralize virüsleri ve apoptotik hücreleri tanır ve fagositoz ile temizler. Tamamen, bu işlemler virüsün temizlenmesine ve minimum akciğer hasarına yol açarak iyileşme ile sonuçlanır⁽²³⁾.

COVID-19'da biyolojik olarak daha akla yatkın bir başka patomekanizma, antikora bağımlı artış (ADE) olarak adlandırılır. ADE, viral enfeksiyonlar sırasında hasarın artışına katkıda bulunduğu gösterilen bir olgudur. Dangué virüsleri, Zika virüsü, Ebola virüsü ve insan immün yetmezlik virüsü ile enfeksiyonda gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. ADE sadece nötralize edici antikolar tarafından değil aynı zamanda non-nötralize antikolar tarafından da tetiklenir. Koronavirüslere karşı nötralize edici antikoların erken üretimi ADE'yi tetikleyebilir. Ek olarak, antikor afinitesi ADE'de önemli bir rol oynar^(41,42). ADE'de bağışıklık komplekslerine bağlanan virüs parçacıklarının CD32a'ya (FcγRIIa) bağlanmaları yoluyla hücre alımını teşvik ettiği gösterilmiştir (Şekil 2). ADE'nin immun patolojideki önemi COVID-19'da akciğerlerdeki ARDS'ye rağmen, düşük bağırsak hasarı görülür. Akciğerler yüksek seviyelerde CD32a (tipik olarak alveolar makrofajlarda FcγRIIa) gösterirken, sindirim sistemi dokuları neredeyse hiç CD32a proteini eksprese etmez. Son zamanlarda SARS-CoV ve MERS-CoV'nin, nonnötralize veya alt nötralize edici antikordan yararlandığı ve yüzey CD32a reseptörleri yoluyla hücelere girdiği gösterilmiştir. CD32a, alveolar makrofajlar gibi diğer hücreler arasında monositlerin ve makrofajların yüzeyle-

rinde eksprese edilir ve bir kez birkaç IgG molekülü tarafından toplandığında, sinyalini ilişkili immünoreseptör tirozin bazlı aktivasyon motifi (ITAM) yoluyla iletir. Bu, IFN-γ, TNF-α, IL-1 ve IL-6 dahil olmak üzere proenflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur⁽²⁷⁾.

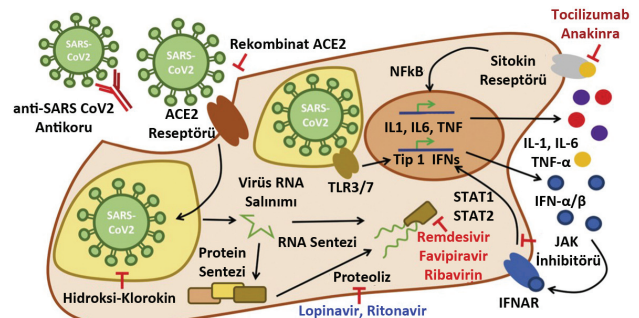


Şekil 2. ADE mekanizması.

Fc reseptörü ile makrofoja alınan SARS-CoV-2 makrofoji enfekte ederek viral enfeksiyona katkı sağlayabilir (şekilde gösterilmedi) veya makrofoji enfekte etmediği halde sitokin ve kemokin salınımı aracılığıyla hastalığın şiddetini arttırabilir⁽²⁷⁾.

Tedavi

Hastalığın tedavisi antiviral tedavi ve bağışıklık modülasyonu ile sitokin fırtınasını yatıştırmak amacıyla kullanılan tedavi olmak üzere iki başlık altında anlatılacaktır. COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlar Şekil 3'te görülmektedir.



Şekil 3. COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlar⁽²⁷⁾.

1. Antiviral Tedavi

a. Klorokin/hidroksi klorokin

Klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ), ABD tarafından onaylanan 4-aminokinolin türevleridir ⁽⁴³⁾. Antimalaryaller olarak uygulanır ve HCQ, sistemik lupus eritematozus tedavisinde immünomodülatör ajan olarak yaygın olarak kullanılır. Ek olarak, İnfluenza, Chikungunya virüsü, mevsimsel CoV'ler ve SARS'a karşı antiviral aktiviteye sahiptir ⁽²⁷⁾. CQ ve HCQ'nun çoklu mekanizmalar yoluyla antiviral aktivite sağladığı düşünülmektedir. İlk olarak, bu ajanlar proteinlerin glikosilasyonuna ve proteolitik olgunlaşmasına engel olur. S proteinin reseptörü olan ACE2'nin terminal glikosilasyonuna müdahale ederek her iki ajan da virüs-reseptör bağlanmasını ve hücre girişini bloke eder. İkinci olarak, CQ ve HCQ'nun her ikisi de zayıf bazlardır ve endozomlar, golgi vezikülleri ve lizozomlar gibi asidik, düşük pH'lı organellerdeki pH'yı arttırmaları. CQ ve HCQ, endozomal asitleşmeyi engelleyerek konakçı hücreye viral salınımı inhibe eder. Üçüncüsü, HCQ viral proteinlerin protein glikosilasyonunu ve proteolitik olgunlaşmasını inhibe eder. Normalde SARS-CoV tomurcuklanması golgi cihazında meydana gelir ve zarf spike glikoproteininin viryon içine dahil edilmesiyle sonuçlanır, HCQ bu olgunlaşmayı önleyerek viral enfeksiyonu sınırlar ⁽⁴³⁾. Son olarak, HCQ, antitrombotik özelliklere sahiptir ve COVID-19'da enflamatuar moleküller ve ve endotel hasarı ile ortaya çıkan mikro trombüs oluşumunu da önler. HCQ doğru dozda ve yakın izleme altında uygulandığında genellikle güvenli kabul edilmekle birlikte, terapötik aralığı dar olan ajanlardır ⁽²⁷⁾.

b. Azitromisin

Azitromisin ve hidroksiklorokin'in SARS-CoV-2'ye karşı sinerjistik etkileri, laboratuvar ve klinik çalışmalarda gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, azitromisin de zayıf bir bazdır ve HCQ'ye alkileyici ajan olarak katkı sağlar. Antimikrobiyal özelliklerine ek olarak, azitromisin bazen, özellikle kronik pulmoner bozuklukları olan hastalarda immünomodülatör özellikleri için kullanılır. Azitromisin, makrofajları bir anti-

enflamatuvar M2 fenotipine doğru polarize eder ve pro-enflamatuar STAT1 ve NF-κB sinyal yollarını inhibe eder. Anti-enflamatuar etkiler bağlamında, COVID-19 ile ilişkili olmayan ARDS için yoğun bakım gerektiren hastalarda azitromisinin kullanılması özellikle önemlidir ve mortalitede önemli bir azalma ve ekstübasyona daha kısa süre ile ilişkilidir ⁽²⁷⁾.

c. Remdesivir ve diğer nükleosid analogları

Nükleosid analogları COVID-19 için tedavi seçenekleri olarak araştırılmaktadır. Adaylar arasında favipiravir, geldesivir, ribavirin ve remdesivir bulunurken, ikincisi en çok dikkat çeken remdesivir, başlangıçta, Ebola (EBOV) ve Marburg virüslerinin tedavisi için geliştirilmiş, ancak EBOV tedavisinde antikor stratejileri ile karşılaştırıldığında düşük performans göstermişlerdir. Her ikisi de MERS-CoV ve SARS-CoV'da antiviral in vitro aktiviteye sahiptir. ATP ile rekabet eden ve RNA sentezi sırasında adenosin yerine geçen remdesivir, viral RNA'ya bağlı RNA polimerazı (RdRp) inhibe eder. İnsan mitokondriyal RdRp, viral RNA'lara kıyasla remdesivir'e önemli ölçüde daha düşük afinite gösterir, konakçı hücre için yan etkileri azaltır. Remdesivir, SARS-CoV-2 salgını sırasında Wuhan Virüs Araştırma Enstitüsü'nde in vitro teste tabi tutuldu ve hücre kültürlerinde in vivo olarak kolayca elde edilebilen konsantrasyonlarda viral enfeksiyonu güçlü bir şekilde inhibe ettiği belirlendi ve ilk olarak COVID-19'da başarılı bir şekilde kullanıldı. Avrupa'da denemeler devam ediyor. Amerikada yoğun bakım hastalarının tedavisinde kullanılmaya başlayan bir ajandır ⁽²⁷⁾.

d. Proteaz inhibitörleri: Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Lopinavir ve ritonavirin (LPV/r) kombinasyonu, HIV için sık kullanılan bir antiretroviral tedavidir. İki proteaz inhibitörünün birleştirilmesi, CYP3A4 aktivasyonunu ve ilaç metabolizmasını düzenler, böylece LPV'nin biyoyararlanımı çok daha iyi olur. Proteazlar, hem yapısal hem de fonksiyonel proteinleri öncü viral polipeptitlerden ayırdıklarından viral replikasyon için kritiktir. LPV/r esas olarak karaciğerde metabolize olur ve bu nedenle önceden var olan karaciğer

yetmezliği göreceli bir kontrendikasyon olarak kabul edilir ⁽²⁷⁾.

e. Rekombinant solubl ACE2:

ACE2, hücre istilası için anahtar bir molekül olarak tanımlandığından hastalığı kontrol etmek ve viral temizlemeye yardımcı olmak için terapötik blokajı önerilmiştir. Bununla birlikte, halihazırda mevcut ajanlarla seçici olmayan ACE blokajı, anti-enflamatuvar ve anti-fibrotik özelliklere sahip olan anjiyotensin-1 ila -7'yi değiştirebileceğinden sorunu olabilir. Gerçekten de ACE2'nin SARS-CoV-2 tarafından tükenmesi, kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında hastalık aktivitesinin artmasına potansiyel olarak katkıda bulunabilir. Hayvan alışmalarında, ACE2 ARDS'den korunurken, anjiyotensin II dem ve fibroz dahil pulmoner patolojiye katkıda bulunur. Bu nedenle, ACE2 yokluğunda anjiyotensin II birikimi hastalık ve organ hasarını şiddetlendirebilir. Sonuç olarak, yakın zamanda COVID-19 tedavisi için ACE2 indüksiyonu önerilmiştir. Bununla birlikte, ACE2'nin etkileri dokular ve ortamlar arasında değişebilir. Bağırsak epitelleri, bronşiyal epitelden çok daha yüksek ACE2 eksprese eder, ancak tüm hastaların gastrointestinal semptomlar geliştirmez veya semptomlar hafif olma eğilimindedir. Bu gözlemlere dayanarak, risk altındaki kişilere kıyasla bağırsakta ve solunum yolunun aksine veya çocuklarda ve gençlerde görülen gibi yüksek seviyeli ACE2 ekspresyonunun iltihap ve doku hasarından koruyabilir. Bununla birlikte, immünolojik mikro ortam veya bölgesel olarak değişken mikrobiyomlar gibi ek faktörler virüs alımını, replikasyonunu ve/veya klerensini önemli ölçüde etkileyebilir. Dolayısıyla, ACE2'nin COVID-19 bağlamındaki kesin rolleri açıklanmaya devam etmektedir ve karmaşık olabilir ⁽²⁷⁾.

f. Tip 1 interferonlar

SARS-CoV-2 tip 1 interferonların ekspresyonunu inhibe eder. Doku hasarı ve enfekte olan monositlerden/makrofajlardan pro-enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonu sonucu, aşırı bağışıklık hücresi infiltrasyonunu ve sitokin yanıtları oluşur.

Tamamen, doku hasarı ve enflamatuvar sitokin ekspresyonu varlığında değişmemiş virüs replikasyonu, COVID-19'daki ARDS ve sitokin fırtınalarını açıklayabilir. Bağışıklık kaçaklarının üstesinden gelmek ve antiviral aktiviteyi arttırmak mantıklı bir tedavi stratejisi olabilir. SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarında, rekombinant interferonlar değişen başarı ile kullanılmıştır. MERS, SARS ve SARS CoV2 için rekombinant IFN-α2a, IFN-α2b, IFN-β1a'nın antiviral aktivitesi in vitro olarak gösterilmiş olsa da, MERS-CoV'da ne mortalite ne de viral klerens etkilenmemiştir. Bununla birlikte, MERS-CoV için IFN I tedavisinin bir fare modeli ile önerildiği gibi uygulama süresi kritik olabilir ⁽²⁷⁾.

g. İmmun plazma

Kovalesan plazma, hastalığı atlatan kişilerden alınan plasmanın tedavi amacıyla diğer hastalara damar yolu ile verilmesi ile uygulanan bir tedavidir. SARS-CoV, MERS-CoV, Ebola ve İNFLUENZA hastalarında immun plasmanın nötralize edici ve/veya immünomodülatör bir ajan olarak kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte, şiddetli İNFLUENZA ve Ebola için hiperimmün intravenöz immünoglobulin kullanımının daha büyük randomize kontrollü bir değerlendirmesi, bu müdahalenin plaseboya üstün olmadığını göstermiştir. Burada antikor içeriği, antikor yoğunluğu ve antikorların nötralize etme kapasitesi önemlidir ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

5.2. Bağışıklık Modülasyonu ile Sitokin Fırtınasını Yatıştırmak Amacıyla Kullanılan Ajanlar

COVID-19 lm nedenleri arasında ARDS ve sitokin fırtına sendromu önemlidir. Çin kohortlarından elde edilen verilere dayanarak, COVID-19'da sitokin fırtınası ile ilişkili belirteçler, lökopeni, lenfopeni, trombopeni, hipoalbuminemi, önemli ölçüde artmış CRP ve IL-6, fiperfibrinogenemi ve uzun süreli trombin zamanı olabilir. Bu koşullarda standart tedavi yüksek doz kortikosteroidleri, kalsinrin inhibitörü siklosporin A, etoposid ile kemoterapi ve nihayetinde kök hücre transplantasyonunu içerir ⁽⁴⁷⁾.

a. Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler bağışıklık sistemi üzerinde ARDS'de görülen sistemik inflamatuvar yanıtı baskılayabilen geniş spektrumlu eylemlere sahiptir. Şiddetli multifaktöriyal sistemik inflamasyon, olumsuz sonuçlarla ilişkilidir, bu nedenle kortikosteroidlerin geniş spektrumlu immünoşüpresif etkileri ile yararlı olabileceğini düşünebilir. Bununla birlikte, kanıtlar kortikosteroid kullanımının SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında viral klerensi geciktirdiğini, benzer şekilde influenza pnömonisinden kurtulanlarda ikincil enfeksiyon oranlarını, mortaliteyi ve steroid tedavisinin komplikasyonlarını arttırdığını göstermiştir ⁽⁴³⁾.

b. İntravenöz immunglobulin (IVIG)

IVIG, sağlıklı donörlerden izole edilen ve toplanan poliklonal immünooglobulin G içeren bir kan ürünüdür. Etki mekanizması bilinmeyen immünomodülatör işlevlere sahiptir. Önerilen mekanizmalardan biri Fcγ reseptörleri ile etkileşimi olup, kompleksleri ADE'yi önleyebilir. Düzenleyici T hücre popülasyonunun genişlemesi, fagositoz, antikora bağlı hücrel sitotoksite, immün hücre farklılaşması ve olgunlaşması, apoptoz, proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ve antijen sunumu dahil olmak üzere pleiotropik fonksiyonel sonuçlara yol açar ⁽⁴³⁾.

c. IL-6 blokerleri

IL-6 reseptörleri hemen hemen tüm bağışıklık hücrelerinde her yerde belirtilir ve IL-6, bağışıklık hücrelerinin çoğalmasında ve farklılaşmasında indükleyen bir ana oyuncu olarak işlev görür. Sağlıklı bireylerde, dolaşımdaki IL-6 seviyeleri son derece düşüktür ve sitokin salım sendromu dahil birçok enflamatuvar durumda bildirilen belirgin artışlar 1-5 pg/mL aralığındadır. IL-6 sitokininin direk kendisini, IL-6 reseptörünü veya hücrel sinyal yolu olan JAK/STAT inhibe eden birkaç terapötik ajan geliştirilmiştir. Tocilizumab, sarilumab, siltuximab, farklı farmakolojik özelliklere sahip IL-6 antagonistleridir. Tocilizumab RA, juvenil idiyopatik artrit, dev hücreli arterit, sitokin salım sendromu ve idiyopatik çok merkezli Castleman hastalığı (iMCD) tedavisi için onay almıştır ⁽⁴³⁾.

d. IL-1 antagonistleri

IL-1 enflamasyonda önemli sitokinlerdendir. Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti anakinra başlangıçta sepsis hastalarında sitokin fırtınasını ve ilişkili doku hasarını kontrol etmek için geliştirilmiştir. Daha sonra, anakinra otoimmün/enflamatuvar bulguları veya malign hastalığa sekonder sitokin fırtınası sendromu olan hastalarda başarıyla kullanılmıştır. Anakinra, yukarıda belirtilen sepsis çalışmalarında şiddetli yan etkilerin yokluğunu ve tocilizumab ile karşılaştırıldığında azaltılmış nötropeni ve hepatotoksite sıklığını dikkate alarak, şiddetli COVID-19 hastalığında hiper-inflamasyonu kontrol etme konusunda önemli bir potansiyele sahip olabilir. Halen Çin'de anakinra, Çin'de COVID-19 ilişkili sitokin fırtınası sendromu olan çocuklarda ve yetişkinlerde randomize plasebo kontrollü bir çalışmada denenmektedir ^(48,49).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Lancet. 2020;395:497-506. [\[CrossRef\]](#)
2. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study Lancet Infect Dis. 2020;20:425-34. [\[CrossRef\]](#)
3. R. Channappanavar, J. Zhao, S. Perlman. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. Immunol Res. 2014;59:118-28. [\[CrossRef\]](#)
4. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM. Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens. 2020;9:231. [\[CrossRef\]](#)
5. B.J. Bosch, R. van der Zee, C.A. de Haan, P.J. Rottier. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex Journal of Virology Jul. 2003;77(16):8801-11. [\[CrossRef\]](#)
6. Y. Chen, Y. Guo, Y. Pan, Z.J. Zhao. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020;525(1):135-40. [\[CrossRef\]](#)
7. Zou, X., Chen, K., Zou, J. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infecti-

- on. *Front. Med.* (2020). [\[CrossRef\]](#)
8. S. Belouzard, V.C. Chu, G.R. Whittaker Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2009;106:5871-6. [\[CrossRef\]](#)
 9. Ou, X., Liu, Y., Lei, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11:1620. [\[CrossRef\]](#)
 10. Koichi Yuki, Miho Fujiogi, Sophia Koutsogiannaki. COVID-19 pathophysiology: A Review, *Clinical Immunology.* 2020: 215. [\[CrossRef\]](#)
 11. H.P. Jia, D.C. Look, L. Shi, M. Hickey, L. Pewe, J. Netland, M. Farzan, C. Wohlford-Lenane, S. Perlman, P.B. McCray Jr. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelial cells. *Journal of Virology.* 2005;79(23):14614-21. [\[CrossRef\]](#)
 12. T. Yoshikawa, T. Hill, K. Li, C.J. Peters, C.T. Tseng. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *Journal of Virology.* 2009;83:3039-48. [\[CrossRef\]](#)
 13. I. Fujimoto, J. Pan, T. Takizawa, Y. Nakanishi. Virus clearance through apoptosis-dependent phagocytosis of influenza A virus-infected cells by macrophages. *Journal of Virology.* 2000;74:3399-3403. [\[CrossRef\]](#)
 14. A. Marzi, T. Gramberg, G. Simmons, P. Moller, A.J. Rennekamp, M. Krumbiegel, M. Geier, J. Eisemann, N. Turza, B. Saunier, A. Steinkasserer, S. Becker, P. Bates, H. Hofmann, S. Pohlmann. DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Virology.* 2004;78:12090-5. [\[CrossRef\]](#)
 15. N. Keicho, S. Itoyama, K. Kashiwase, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population, *Hum. Immunol.* 2009;70:527e531. [\[CrossRef\]](#)
 16. Y.M. Chen, S.Y. Liang, Y.P. Shih, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003, *J. Clin. Microbiol.* 2006;44:359e365. [\[CrossRef\]](#)
 17. S.F. Wang, K.H. Chen, M. Chen, et al. Human-leukocyte antigen class I Cw1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection, *Viral Immunol.* 2011;24:421e426. [\[CrossRef\]](#)
 18. A.H. Hajeer, H. Balkhy, S. Johani, et al., Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe Middle East respiratory syndrome-coronavirus infection, *Ann. Thorac. Med.* 2016;11:211e213. [\[CrossRef\]](#)
 19. G. Li, X. Chen, A. Xu. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus, *N. Engl. J. Med.* 2003;349:508e509. [\[CrossRef\]](#)
 20. E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses, *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14:523e534. [\[CrossRef\]](#)
 21. Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *Lancet Resp. Med.* 2020. [\[CrossRef\]](#)
 22. Y.Y. Fan, Z.T. Huang, L. Li, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection, *Arch. Virol.* 2009;154:1093e1099. [\[CrossRef\]](#)
 23. Tay MZ, Poh CM, Rénia, MacAry PA, Ng LFP The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Apr 28. [\[CrossRef\]](#)
 24. Hamming I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203:631-7. [\[CrossRef\]](#)
 25. Walls AC. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020. [\[CrossRef\]](#)
 26. Imai, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112-6. [\[CrossRef\]](#)
 27. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;27:108448. [\[CrossRef\]](#)
 28. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8. [\[CrossRef\]](#)
 29. Henning Ulrich and Micheli M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;20:1-7. [\[CrossRef\]](#)
 30. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [\[CrossRef\]](#)
 31. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753-66. [\[CrossRef\]](#)
 32. Holtappels R, Schader SI, Oettel O, Podlech J, Seckert CK, Reddehase MJ, Lemmermann. NAW. Insufficient Antigen Presentation Due to Viral Immune Evasion Explains Lethal Cytomegalovirus Organ Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:157. [\[CrossRef\]](#)
 33. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. [\[CrossRef\]](#)
 34. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. [\[CrossRef\]](#)
 35. Xu Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:420-2. [\[CrossRef\]](#)
 36. Tian S. et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* (2020). [\[CrossRef\]](#)
 37. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, & Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* (2020). [\[CrossRef\]](#)
 38. Shin HS. et al. Immune responses to Middle East respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clin. Infect. Dis.* 2019;68:984-92. [\[CrossRef\]](#)
 39. Thevarajan I. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* (2020). [\[CrossRef\]](#)
 40. Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1122. [\[CrossRef\]](#)
 41. Li M, Zhao L, Zhang C, Wang X, Hong W, Sun J, Liu R, Yu L, Wang J, Zhang F, Jin X. Dengue immune sera enhance Zika virus infection in human peripheral blood monocytes through Fc gamma receptors. *PLoS One.* 2018;13:e0200478.

- [CrossRef]
42. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, Shi Z, Zhou Y, Du L, Li F. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol.* 2019;94:e02015-19. [CrossRef]
 43. Tufan A, Avanoğlu Güler A. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Matucci-Cerinic M.Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):620-32. [CrossRef]
 44. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. Harkback: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med.* 2010;38(4 Suppl):e66-73. [CrossRef]
 45. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90. [CrossRef]
 46. Davey RT, Jr., Fernandez-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, et al. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(11):951-63. [CrossRef]
 47. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-31. [CrossRef]
 48. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J Rheumatol.* 2020. [CrossRef]
 49. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;27:108448. [CrossRef]