

SARS-CoV-2 Patogenezi ve Covid-19'da İmmün Yanıt

Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Immune Response in COVID-19

Mehmet Demirci*¹, Özge Ünlü*², Akın Yiğın**³, Fadile Yıldız Zeyrek***⁴

*Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

*** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz

İlk defa 2019 yılı, Aralık ayında, Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan ve tüm dünyaya hızlı bir şekilde yayılan SARS-CoV-2, hâlen salgın etkisini sürdürmektedir. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarından sonra karşılaştığımız üçüncü koronavirüs salgınıdır. SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları dolayısıyla, koronavirüslere ait patogenezi ve immün yanıtla ilgili deneyimlerimiz bulunmaktadır. Fakat bu zor süreçte yapılan çalışmalar, SARS-CoV-2'nin deneyimlerimizdeki bilgilerden, farklı olarak hem çok bulaştırıcı olduğunu hem de hücrelere olan etkisinin farklı olduğunu göstermiştir. Biz de bu nedenle, SARS-CoV-2 patogenezi ve oluşan konak immün yanıt ile ilgili yayınlanan çalışmalarını derlemeyi amaçladık. Birçok çalışmada, yalnızca konak ACE2 reseptör varlığının, konak hücrenin enfeksiyonu için yeterli olmadığı aynı zamanda proteazlarla yapısal S proteininin kesiminin de gerçekleşmesi gerektiği bildirilmiştir. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV'dan farklı olarak farklı proteaz kesim sistemleri içerdiği, ayrıca ACE2 reseptör bağlanma bölgesinde bulunan aminoasit dizilimlerinin daha farklı olduğu gösterilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, konaktaki Th1 ve Th2 aracılı sitokin ve kemokin düzeylerinin SARS-CoV enfeksiyonlarına göre farklı olduğu, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında, diğer CoV'lere göre farklı kemokinlerin upregüle olabildiği şu ana kadar yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Uzun yıllardır devam eden denemelere rağmen, enfeksiyon etkeni olan RNA virüsleri için etkin aşılarda geliştirilmemiş olduğu düşünüldüğünde, patogenezi ve immün yanıt sürecindeki, tüm bu farklılıkların ortaya çıkarılması ve SARS-CoV-2'ye karşı kısa sürede etkin antiviraller geliştirilebilmesi için SARS-CoV-2 patogenezi ve konak immün yanıtıyla ilgili kapsamlı çalışmaların yapılması gerekliliği aşikardır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, Covid-19, bağışıklık, patogenezi

ABSTRACT

SARS-CoV-2, which emerged in Wuhan province of China for the first time in December 2019 and spread rapidly all over the world, is still causing an epidemic. SARS-CoV-2 is the third coronavirus outbreak we encountered after SARS-CoV and MERS-CoV infections. Due to SARS-CoV and MERS-CoV infections, we have gained experience about the pathogenesis and immune responses of coronaviruses. However, studies have shown that, unlike the information derived from our experience, SARS-CoV-2 is both very infectious and its effect on cells is different. Therefore, we aimed to compile the data of the published studies on the pathogenesis of SARS-CoV-2 and the resulting host immune response. In many studies, it has been reported that not only the presence of the host ACE2 receptor is sufficient for the infection of the host cell, but also the cleavage of the structural S protein by proteases should be materialized. It has been shown that, unlike SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, it contains different protease cleavage systems and amino acid sequences in the ACE2 receptor binding site. In SARS-CoV-2 infection, as reported in studies conducted up to now, Th1 and Th2-mediated cytokine and chemokine levels in the host are different than SARS-CoV infection, and also different chemokines can be upregulated compared to other CoVs. Considering that effective vaccines have not been developed for the infectious RNA viruses despite the ongoing trials for many years, in order to reveal all these differences in the pathogenesis and immune response process and to develop effective antivirals against SARS-CoV-2 within a short time, the need for comprehensive studies on host immune response is evident.

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, immunity, pathogenesis

Alındığı tarih / Received:
01.10.2020 / 01.October.2020

Kabul tarihi / Accepted:
10.11.2020 / 10.November.2020

Yayın tarihi / Publication date:
31.12.2020 / 31.December.2020

ORCID Kayıtları

M. Demirci 0000-0001-9670-2426
Ö. Ünlü 0000-0002-5411-5925
A. Yiğın 0000-0001-9758-1697
F. Yıldız Zeyrek 0000-0001-7386-9944

✉ demircimehmet@hotmail.com

Atf: Demirci M, Ünlü Ö, Yiğın A, Yıldız Zeyrek F. SARS-CoV-2 patogenezi ve Covid-19'da immün yanıt. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(4):183-91.

GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), 60 nm ila 140 nm çapında değişen zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli RNA virüslerdir ve isimlerini yüzeyindeki sivri uçlu çıkıntılarının, elektron mikroskobu altında taç benzeri bir görünüm vermesi dolayısıyla alırlar⁽¹⁾. Koronavirüs ailesi, alfa, beta, gama ve delta koronavirüs olmak üzere dört alt gruba ayrılırlar. Bazıları zoonotik virüslerdir ve tipik olarak insanlar dâhil memelilerin solunum ve sindirim yolunu etkileyebilirler⁽²⁾. İnsan Koronavirüs (HCoV)-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-229E ve HCoV-OC43 insanlarda sıklıkla hastalık yapan dört koronavirüs tipidir ve genellikle hafif solunum yolu hastalıklarına neden olurlar⁽¹⁾.

İlk olarak 2019 yılı, Aralık ayında, Çin'in Wuhan eyaletinde yeni bir koronavirüs enfeksiyonu belirlenmiş⁽³⁾, hastalıklara neden olan virüsün ilk kaynağı net bilinmemesine karşın, teşhis edilen ilk olguların, insanların yarasalar gibi vahşi hayvanları satın alabileceği Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Etken patojenin şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (severe acute respiratory syndrome-CoV (SARS-CoV)) ile benzerlikleri olduğu belirlendiği için, yeni (novel) coronavirus (2019-nCoV) olarak isimlendirilmiştir⁽⁵⁾.

Dünya Sağlık örgütü 11 Şubat 2020 tarihinde, bu yeni koronavirüs enfeksiyonunununa bağlı viral hastalığı, "2019 korona virüs hastalığı (COVID-19)" olarak tanımlamıştır. Bu hastalığa neden olan virüs ise, Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (the International Committee on Taxonomy of Viruses) tarafından şiddetli akut solunum sendromu coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak yeniden isimlendirilmiştir⁽³⁾. SARS-CoV-2, betacoronavirus alt grubuna dâhildir. İnsan koronavirüsleri arasında en yakın akrabası, %79 genetik benzerlik ile SARS-CoV'dur. Bilinen tüm koronavirüs sekansları incelendiğinde ise, SARS-CoV-2'nin en fazla yarası koronavirüs RaTG13'e ve pangolin (pullu bir karınca yiyen) koronavirüs sekansları ile de benzerlik gösterdiği saptanmıştır⁽⁶⁾.

SARS-CoV-2'nin çok bulaşıcı olması, insandan insana bulaşabilmesi ve Çin'den sonra farklı ülkelerde de olgu sayılarının hızla artması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 tarihinde, COVID-19 enfeksiyonunu pandemi olarak ilan etmiştir⁽⁷⁾. SARS-CoV-2 şu ana kadar tüm dünyada 216 ülkede etkili olmuş, yaklaşık 51 milyona yakın insanı enfekte etmiş ve 1.3 milyona yakın insanın ölmesine neden olmuştur⁽⁸⁾. SARS-CoV-2, Kasım 2002'de, Çin'in Guangdong şehrinde belirlenen şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs (SARS-CoV) ve 2012 yılında da Suudi Arabistan'da belirlenen Ortadoğu solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs (Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV))'den sonra belirlenen üçüncü ciddi koronavirüs enfeksiyonu olarak kayıtlara geçmiştir⁽⁹⁾.

SARS-CoV-2, ateş, öksürük, nefes darlığı ve yorgunluk gibi yaygın semptomların görüldüğü 2019 korona virüsü hastalığına (COVID-19) neden olur. Hastaların yaklaşık %20'sinde hastaneye yatmayı gerektiren ciddi COVID-19 gelişirken, %5'i yoğun bakım ünitesine ihtiyacı olmaktadır. Tahmini olgu ölüm oranı ülkeden ülkeye değişiklik göstermesine karşın, ortalama %6.6 olup, SARS-CoV (%9.6) veya MERS-CoV'den (%34.3) daha düşüktür⁽¹⁰⁾. İnsan solunum yolu epitelleri ile yapılan in-vitro çalışmalar sonrasında, SARS-CoV-2'nin neden olduğu sitopatik etkinin, SARS-CoV ve MERS-CoV'den farklı olduğu ve daha kısa sürede bu hücrelere ciddi etki gösterdiği belirlenmiştir⁽¹¹⁾. Bu kadar kısa süre içinde SARS-CoV-2 ile ilgili birçok araştırma yapılmasına karşın, hâlen SARS-CoV-2 patogenezi ve konak hücrede ona karşı gelişen immün yanıt ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Biz de bu makalede SARS-CoV-2 patogenezi ve COVID-19'da gelişen immün yanıt ile ilgili eldeki bilgileri özetlemeyi amaçladık.

Sars-Cov-2'nin Yapısı ve Patogenezi

SARS-CoV-2 genomunda 10 ila 12 açık okuma bölgesi (open reading frame (ORF)) bulunduğu varsayılmaktadır. ORF1ab bölgesi, virüs replikasyonunda yer alan çok fonksiyonlu proteinler olan yapısal olmayan proteinleri (NSP) kodlarken, geri kalan ORF'lar ise viral yapısal proteinleri (spike [S], zarf [E], membran [M]

ve nükleokapsid [N] gibi) ve diğer yardımcı proteinleri kodlar. Özellikle, ORF1ab bölgesi, tüm SARS-CoV-2 genomunun yaklaşık %67'sini temsil eder⁽²⁾. Trimerik yapıda olan S proteininin her monomeri yaklaşık 180 kDa'dır ve iki alt birimden oluşmaktadır⁽¹²⁾. S1 alt biriminde N-terminal alanı (NTD: 14-305 aa), reseptör bağlanma alanı (RBD:319-541 aa) ve reseptör bağlanma motifi (RBM: 437-508 aa) bulunurken, S2 alt birimi ise füzyon peptidi (FP:788-806 aa), heptad tekrar 1 (HR1: 912-984 aa), heptad tekrar 2 (HR2: 1163-1213 aa), transmembranik alan (TM: 1214-1237 aa) ve sitoplazmik alan (CP: 1238-1273 aa) içerir⁽¹³⁾. S1 alt biriminin kendi üstüne katlanması sonucu birbirinden bağımsız N-terminal alanı (NTD) ve C-terminal alanları meydana gelir. N-terminal alanı (NTD) ve C-terminal alanları virüsün konak hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağlanmasında rol oynarken, S2 alt biriminde bulunan HR1 ve HR2 alanları özellikle virüsün füzyon ve hücreye girişine aracılık etmektedir. MERS-CoV ve SARS-CoV enfeksiyonları için HR1 ve HR2 alanlarına spesifik hazırlanan inhibitör peptidlerin virüslerin akciğer hücrelerine girişini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibitör peptidler aynı düzeyde olmasa da SARS-CoV-2 enfeksiyonları içinde etkili olabileceği rapor edilmiştir⁽¹²⁾. S proteini, konak hücrenin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin-converting enzyme) 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır ve oluşan bu kompleks konak tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS-2) enzimi tarafından proteolitik işleme tabii tutularak, virüsün hücreye girişinin gerçekleştiği düşünülmektedir. Özellikle tip 2 alveolar epitel hücrelerinde ekspres edilen ACE2, SARS-CoV-2'nin insanlara hücre giriş reseptörü olarak kabul edilmiştir^(2,12). Buna karşın, yalnızca konak ACE2 reseptörlerinin varlığı, konak hücrenin SARS-CoV-2 ile enfekte olması için yeterli değildir, aynı zamanda S proteininin konak hücre proteazları tarafından kesimi de gereklidir⁽¹⁴⁾. Koronavirüs S proteinleri, tipik olarak sınıf I viral füzyon proteinleridir ve aktivasyonu için proteazlarla bölünmesi gereklidir. S proteininin aktivasyonu için, S1 & S2 bölgeleri arasında ve S2 bölgesinde olmak üzere iki aşamalı bir proteaz kesim modeli olması gerektiği düşünülmektedir. Koronavirüs S proteinleri,

furin, tripsin, katepsin, TMPRSS-2, TMPRSS-4 veya insan hava yolu tripsin benzeri proteazlar (HAT) dahil, bir veya birkaç konak proteazı tarafından kesilerek aktive edilebilirler. Bu proteazların hedef hücreler üzerinde bulunması, koronavirüslerin hücrelere plazma membranından mı veya endositoz yoluyla mı gireceğini belirlemektedir^(2,12). Elektron mikroskopi çalışmaları, SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV'dan daha yüksek afinite ACE2 reseptörlerine bağlandığını göstermiştir. SARS-CoV-2, S proteininin, HCoV-OC43 ve MERS-CoV'dakine benzer şekilde S1&S2 bölgeleri arasında 12 nükleotidlik RRAR (polibazik bir ayrılma bölgesi) insersiyonu içeren furin-like kesim bölgesini (FCS) içerdiği, fakat SARS-CoV'da bu kesim bölgesinin bulunmadığı saptanmıştır. Ayrıca SARS-CoV-2'nin S proteinleri ACE2 reseptör bağlama alanı (RPD) açısından SARS-CoV ve MERS-CoV'a göre daha değişken olduğu ve bu bölgede farklı amino asit rezidüleri (Asn439, Asn501, Gln493, Gly485, Lys317 and Phe486 gibi) olduğu bildirilmiştir⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. SARS-CoV-2 RPD'de bulunan, Lys317 ve Phe486 aminoasit rezidülerinin ACE2 reseptörüne afinite artışı ile ilgili olabileceği bildirilmesine karşın henüz bunlara karşı antikor veya spesifik inhibitör bulunamamış ve oluşturulamamıştır^(2,14). Buna karşın RRAR insersiyonu içeren FCS bölgesinin, ACE2 reseptörlerine karşı afiniteyi arttırmadığı, HAT konsantrasyonunun bu afinite değişikliğine neden olduğu görüşü de bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Yapılan bazı çalışmalar, nöropilin reseptör 1 gibi (NRP1), furinlerle kesimleri yapılan substratları bağladığı bilinen reseptörlerin varlığının da, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarını önemli ölçüde güçlendirdiğine işaret etmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktör A (VEGFA) ve semaforin sınıf 3 (SEMA-3) gibi fizyolojik NRP ligandları, C-terminal kısmından kesimi gerçekleşen substratlarla hücre yüzeyinde "C-end rule" (CendR) bölgesinde etkileşimlerinde aktive olmaktadır. S1&S2 bölgeleri arasında RRAR'da olan bu kesim bölgesindeki benzer dizilim Ebola, HIV-1 ve oldukça virülen avian influenza kökenlerinin spike proteinlerinde de bulunmaktadır. SARS-CoV-2'nin, hücreye girişinde genelde odak noktası olan ACE2 reseptörleriyken, bu çalışmalarda ACE2 reseptörlerinin tek yol olmadığını düşündürmektedir. Düşük ACE2 ekspresyonuna sahip

hücrelerde virüs-konakçı hücre etkileşimlerini kolaylaştırmak için kofaktörlerin gerekli olma olasılığını vardır ve NRP1, ACE2 reseptörü için kofaktör olabilir. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin yüksek viral yük durumunda ACE2'den bağımsız olarak hücrelere girebildiği bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

SARS-CoV-2 spike proteininde saptanan D614G mutasyonu, COVID-19 salgınında son dönemde daha dominant olmaya başlamıştır. Şubat ayındaki enfeksiyon olgularında saptanan SARS-CoV-2 kökenleri incelendiğinde bulunmayan bu mutasyon, Nisan ve Mayıs aylarından sonra belirlenen olgularda karşımıza çıkmaktadır^(19,20). S proteininin 614. rezidüsünde saptanan bu mutasyonda aspartik asit yerine glisin değişimi olmaktadır⁽²⁰⁾. SARS-CoV-2 genomunda, D614G mutasyonu eşliğinde 3 mutasyon daha saptanmıştır; 241. pozisyonda 5' çevrilmemiş (untranslated) genom bölgesinde bir C'den T'ye mutasyon, 3.037 konumunda bir C'den T'ye mutasyon ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz geninde 14.408. pozisyonunda anonim olmayan bir C'den T'ye mutasyon. Özellikle D614G mutasyonunun enfektivite için kritik olduğu ve bu mutasyonun varlığının COVID-19 hastalarının nazofarinkslerindeki viral yükün yüksekliği ile korele olduğu saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Yine bu mutasyona sahip ve sahip olmayan retrovirüslerin kullanıldığı, ACE2 eksprese eden enfekte hücrelerde yapılan bir çalışmada, mutasyonun varlığında enfektivitenin arttığı ama bu virüslerin konvelesan plazma tedavisi ile daha kolay nötralize edilebildiği fakat mutasyonu içermeyen virüslerin daha stabil oldukları bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

SARS-CoV-2 konak membran füzyonu sağlandıktan sonra virüsün hücreye girişi tamamlanır ve viral genomik RNA sitoplazmada salınarak viral polimeraz proteinlerine çevrilir. Kaplanmamış RNA, NSP'yi kodlayan ve çift membranlı vezikülde bir replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturan 2 poliprotein (viral replikaz poliproteinleri), pp1a ve pp1ab'yi sentezler. RTC, yardımcı ve yapısal proteinleri kodlayan bir dizi alt genomik RNA'yı sürekli olarak çoğaltır ve sentezler. Negatif (-) polariteli genomik RNA sentezlenir ve subgenomik veya genomik pozitif (+)

polariteli RNA'yı oluşturmak için kalıp olarak kullanılır. Viral RNA ve N yapısal proteini sitoplazmada çoğaltılıp, kopyalanır veya sentezlenirken, S, M ve E proteini endoplazmik retikulumda (ER) transkripte edilir ve Golgi'ye nakledilir. Olgun bir viryon oluşturmak üzere, Viral RNA - N kompleksi, S, M ve E proteinleri ER-Golgi ara bölmesinde (ERGIC) birleştirilirler. Birleştirilen bu yapı daha sonra konakçı hücrelerden ekstraselüler alana ekzositoz ile salınır^(2,21). Zarf membran (E) proteinleri, viryonların toplanmasına ve salınmasına yardımcı olan nispeten küçük viral yapısal proteinlerdir. M proteinleri, E, N ve S proteinleri ile birlikte işlev gören ve RNA paketlenmesinde önemli bir rol oynayan 222 amino asit uzunluğunda yapısal proteinlerdir. Nükleokapsid proteinleri (N) ise, viral RNA'nın ribonükleokapsid içine paketlenmesinde önemli bir rol oynar ve viral RNA transkripsiyonu ve replikasyonunun arttırılmasında yardımcı olur. Viral montaj sırasında, M proteini ile etkileşim sağlayarak düzenin sağlanmasına katkı sağlar. Yapısal proteinlere ek olarak, SARS-CoV-2 genomu, replikasyon ve virüsün montajı aşamalarında rol oynayan çok sayıda NSP'yi kodlar. Bu proteinler, erken transkripsiyon regülasyonunu, helikaz aktivitesini, immünomodülasyonu, gen transaktivasyonunu ve antiviral yanıtı önleyerek veya modifiye ederek viral patogeneze katkı sağlarlar⁽²²⁾.

Sars-Cov-2'ye Karşı İmmun Yanıt

Doğal bağışıklık, virüslere karşı gelişen bağışık yanıtta ilk savunma mekanizması olmasına karşın SARS-CoV-2'ye karşı gelişen doğal bağışık yanıtla ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır⁽²³⁾. SARS-CoV-2'de de bu bağışık yanıt diğer koronavirüslere benzer şekilde gerçekleşir. Konakta Sitolik RIG-I like reseptörler (RLR'ler), hücre dışı ve endozomal Toll-like reseptörler (özellikle TLR3 ve TLR7) gibi kalıp tanıma reseptörlerinin (pattern-recognition reseptörleri (PRR'ler)), viral tek zincirli RNA (ssRNA) ile etkileşimi sonrası doğal bağışıklık yolu başlatılır. PRR aktivasyonu sonrası, Transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonu kappa B (nuclear translocation of the transcription factors (NFκB)) ve IRF3 sinyal yollarının aktivasyonu özellikle doğal bağışıklıkla ilişkili sitokinlerin salgı-

lanmasını tetikler. Antiviral etkili tip I / III interferonlar (IFN'ler) yanında, proinflatuar sitokinler olan tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1), IL-6 gibi sitokinler ve IL-18'inde salgılanmasına katkı sağlar^(23,24). Kazanılmış bağışıklık, virüs bulaşmış hücreleri yok eden aktif CD8 (+) sitotoksik T hücreleri ve virüse spesifik antijenlere karşı antikor üreten B hücreleri yoluyla SARS-CoV-2'ye karşı savunmada önemli bir rol oynar. Sitopatik etkili SARS-CoV-2 gibi virüsler konak hücrenin ölümüne ve hasarına neden olduğu için "piropitoz (pyroptosis)" olarak adlandırılan oldukça inflamatuvar bir sürecin gelişimine neden olan programlı hücre ölümünü aktive eder. Farklı PRR'ler, alveolar epitelial hücreleri ve alveolar makrofajları aktive eder ve bu savunma hücrelerinin, tek zincirli RNA'lar gibi patojen ilişkili moleküler kalıpları (pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)), ve ATP, DNA ve ASC oligomer gibi tehlike ile ilişkili moleküler kalıpları (damage-associated molecular patterns (DAMPs)) saptanmasını sağlar⁽¹⁶⁾. Sitololde bulunan ve patojen tanımlanmasını sağlayan diğer bir protein ailesi; nükleotid ilişkili lösin zengin tekrar bölgeleri içeren (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat (NLR)) proteinlerdir. Bu NLR protein ailesi hücre içinde meydana gelen DAMP'ların tanımlanması için gereklidir. NLR proteinlerinin (NLRP3) DAMP'lara bağlanması sonrasında "İnflamazom (inflammasomes)" adı verilen multiprotein sitoplazmik kompleksler oluşturulur ve caspase-1'i aktive eder. Caspase-1, önemli proinflatuar sitokin olan aktive IL-1 β 'nin ve IL-18'in dönüşümü için önemli bir basamaktır⁽²⁵⁾. Tüm bu süreç sırasında komşu konak epitel hücreleri, endotel hücreleri ve alveolar makrofajlarda gelen uyarıyla proenflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi (IL-6, IFN γ -indükleyici protein-10 (IP-10), makrofaj inflamatuvar protein 1 α (MIP1 α), MIP1 β ve Monosit Kemotaktik Proteini (MCP1)) tetiklenir. Bu sitokin ve kemokinler, monosit, makrofaj ve T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeker ve T hücrelerinin IFN- γ salgılamasıyla immün yanıt güçlenir⁽¹⁶⁾. Virüsle enfekte hücrelerden salınan "stresle indüklenebilir ligandlar" ve "virüs kaynaklı proteinler", NK hücrelerini aktive eden NKp46 gibi reseptörler tarafından belirlenir ve bu reseptörler

aracılığıyla, NK hücreleri aktive edilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ortaya çıkan IgG1 ve IgG3 antikorları CD56dim CD16+, NK hücrelerini Fc reseptörleri aracılığıyla aktive ederek, immun kompleksler gibi ekstraselüler viryonlar ve enfekte hücrelerin yüzeylerinde eksprese olan antijenlere bağlanarak "antikor aracılı hücresel sitotoksosite (antibody-mediated cellular cytotoxicity (ADCC))" yolunu aktiflerler. Böylelikle NK hücrelerinin sitokin üretimi ve enfekte hücrelerin lizisine katkı sağlarlar⁽²³⁾. SARS-CoV-2 pozitif hastalarda yapılan çalışmalarda, hastaların plazma sitokin konsantrasyonları incelendiğinde, hem T-Helper (Th)1 (IL-1 β ve IFN γ gibi) hemde Th2 (IL-4 ve IL-10 gibi) yoluyla ilişkili sitokinlerin konsantrasyonlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yoğun bakıma alınan hastaları, plazma IL-2, IL-7, IL-10, Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (GCSF), IFN γ -indükleyici protein-10 (IP-10), MCP-1, MIP-1 α , ve TNF konsantrasyonlarının, yoğun bakıma alınmayan hastalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽²⁶⁾. Hastalarda CD4 ve CD8 alt tipi T hücreleri ile NK hücrelerinin düşük olduğu özellikle lenfopeni görüldüğü, total lökosit ve nötrofil sayısı ile nötrofil/lenfosit oranının yükseldiği bildirilmiştir. Hastalardan yapılan otopside dalak gibi sekunder lenfoid organlarda atrofi olduğu saptanmıştır. Proenflatuar sitokinlerin etkisi ile ise monosit ve makrofaj sayıları artmıştır⁽²⁵⁾.

Sitokin fırtınası terimi, hem pek çok makalede hem de pek çok haberde COVID-19 hastaları için kullanılmış ve popüler olmuştur⁽²⁷⁾. Aslında anlamı hastalarda konak immün sisteminin kontrolsüz ve genel bir enflatuar yanıt oluşturmalarıdır. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), iki taraflı akciğer infiltratları ve ciddi hipoksemi varlığı olarak tanımlanır. Pnömoni, sepsis, pankreatit gibi farklı klinik tablolar da gözlenebilir fakat ARDS gelişen hastalarda yaklaşık %40'lık bir mortalite oranı vardır. İlk COVID-19 hastalarında saptanan ARDS olgularının SARS-CoV ve MERS-CoV'da gözlenen ile aynı olduğu düşünülmüştür⁽²⁸⁾. Fakat yoğun bakıma alınan COVID-19 hastaların, yoğun bakıma alınmayan hastalara göre IL-1B, IFN γ yanında, CXCL10, ve CCL2 gibi kemokinlerin plazma konsantrasyonlarının da daha yüksek

olduğunun bildirilmesi, SARS-CoV-2'ye bağlı immun yanıtı, SARS-CoV enfeksiyonlarından ayırmıştır^(26,28). Hem Th1 hem de Th2 aracılığıyla sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı bazı hastalarda sistemik enflamatuvar yanıtın oluşmasına ve sitokin fırtınası olarak tarif edilen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya sekonder hemofagositik lenfositosis (sHLH) durumlarını geliştirerek, konağa immun sistemin saldırısı sonrası ARDS ve çoklu organ yetmezliklerine ve doku hasarlarına neden olduğu anlaşılmıştır⁽²⁸⁾. Yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2'nin bazı kemokinleri upregüle ettiği (CXCL10, IL6, CCL2, CXCL1, CXCL5 gibi) bildirilirken, ilginç bir şekilde, CXCL8'nin yalnızca SARS-CoV enfeksiyonunda, CXCL10'nun ise yalnızca SARS-CoV-2 enfeksiyonunda upregüle olduğu bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Hastalarda saptanan IL-10 seviyesi de, SARS-CoV enfeksiyonlarında düşük belirlenmesine karşın SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında daha yüksektir. Şu an eldeki verilere göre hastaların kanlarında saptanan inflamatuvar belirteçlerin (C-reaktif protein, ferritin ve D-dimer gibi) yüksekliğinin, artmış nötrofil/lenfosit oranının ve bazı inflamatuvar sitokin ve kemokin seviyelerinin yüksekliğinin, COVID-19 şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽³⁰⁾. NLRP3 inflamazomunun, COVID-19'lu hastaların klinik seyrindeki başlıca patofizyolojik bileşenlerden biri olduğuna inanılmaktadır ve bunun gelişiminin akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS gelişiminde önemli basamak olduğu rapor edilmiştir. SARS-CoV'da NLRP3 inflamazomu, ORF8 bölgesindeki VLVVL (75-79. kalıntı) motifi tarafından aktive edilirken, SARS-CoV-2'de bu motif bulunmamaktadır⁽³¹⁾.

SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarına benzer şekilde, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da artmış tromboz riski olduğu belirlenmiştir ve SARS-CoV-2'nin, derin bir protrombotik ortam oluşturduğu düşünülmektedir. Pulmoner emboli, COVID-19'un en yaygın trombotik belirtisidir. SARS-CoV-2 hastalarında gözlenen pulmoner emboli gibi bu klinik hiperkoagülabilitate belirtileri yanında, artmış D-dimer, fibrinojen, faktör VIII (FVIII), von Willebrand faktörü (vWF) ile azalmış antitrombin ve tromboelastografi (TEG) test sonuçları da virüsün protrombotik ortam oluşturma-

sı ile tutarlıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında gözlenen bu hiperkoagülabilitate durumunun altında yatan patofizyoloji halen tam olarak anlaşılammıştır. Alveollerden kaynaklanan şiddetli bir enflamatuvar yanıtla birlikte, gelişen pulmoner damarlarda fonksiyon kaybının, inflamatuvar bir tromboz kaskadını tetiklediği ve lokal bir koagülopati durumuna yol açtığı düşünülmektedir. Ağır kronik hastalığı olan hastalarda, makro ve mikrovasküler tromboz gelişimi sonrası, genel bir hiperkoagülabilitate durumunda görüldüğü düşünülmektedir. Bu nedenle ağır hastalarda antikoagülan ilaçlar yetersiz kalabilmekte ve alternatif veya ek tedavilere ihtiyaç duyulabilmektedir⁽³²⁾.

Diğer koronavirüslere benzer şekilde, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında, T lenfosit aracılı bir koruyucu bağışık yanıt indüklenmektedir⁽³³⁾. Hastaneye yatırılan SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar sıklıkla lenfopeni göstermektedir ve bu da konak hücresel bağışık yanıtının baskılandığını düşündürmektedir. Son çalışmalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında, sürecin ilerleyişine T hücre aracılı bağışıklığı da içeren konak faktörleri ve virüs yükünün etkili olabileceğini bildiren bazı hipotezleri ortaya çıkarmıştır. Bazı kişilerde SARS-CoV-2 ve bağışıklık sistemi arasındaki denge kurulduğuna dair hipotezde; konak, virüs ile enfekte olmuş hücrelerin ortadan kaldırılmasına (ve dolayısıyla enfeksiyonun temizlenmesine) yol açan T hücre aracılı bir bağışıklık yanıtı meydana getirir ve ayrıca oluşan bu bağışık yanıtı da bastırarak durumu kontrol altına alabilir. İlk bulaşmada konak tarafından alınan SARS-CoV-2 viral yükünün, enfeksiyonun seyrine etki ettiğine dair hipotezde ise; düşük SARS-CoV-2 viral yükü ile karşılaşan konakta, T hücre aracılığı kazanılmış bağışık yanıtı gelişmekte, bu da hızlı şekilde virüsü temizleyerek, hastalığın hafif seyirli veya belirti göstermeksizin geçmesine neden olmaktadır, yüksek SARS-CoV-2 viral yükü ile karşılaşan konakta ise, bağışıklık sisteminin baskılanması sonrası T hücre aracılı bağışık yanıtı gelişmemekte ve virüsün temizlenmemesi sonrası şiddetli hastalık görülebilmektedir. Bu hipotezde, gelişecek bağışık yanıtlar arasında farklara, konağın bağışık sisteminin uygunluğu, diğer koronavirüslerle daha önce karşılaşmış olması ve

onlara karşı geliştirdiği çapraz reaksiyonlar gibi faktörlerin neden olabileceği bildirilmiştir. Son hipotez ise; SARS-CoV-2'nin bulaşma tarzının etkili olabileceği, özellikle, asemptomatik taşıyıcılarla karşılaşma sonrası alınan düşük SARS-CoV-2 viral yükünün düşük etkili enfeksiyonlar yaratarak, konakta T hücre aracılı kazanılmış bağışık yanıtı geliştirebileceği, semptomatik bireylerle karşılaşma sonrası ise alınan yüksek SARS-CoV-2 viral yükünün bağışıklık sistemini baskılaması sonrası şiddetli enfeksiyonlara yol açtığıdır⁽³³⁾. Buna karşın, yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan birçok kişide virüsün uzun bir süre asemptomatik kalabildiği ve viral yük seviyesinin semptomatik hastalardakine benzer olduğu bildirilmiştir⁽³⁴⁾.

Sonuç olarak, koronavirüs ailesine ait bir virüs olmasına karşın SARS-CoV-2 patogenezi ve immün yanıt açısından bilgilerimiz sınırlıdır. SARS-CoV-2 için denediğimiz tedaviler, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları ile ilgili deneyimlerimizden gelmesine karşın, SARS-CoV-2'de ciddi farklılıkları olduğu görülmektedir. Etkili antiviral tedaviler ve aşılardan geliştirebilmek için SARS-CoV-2'nin patogenezi, konak hücrelerine giriş yolları ve konak immün yanıt ile ilgili süreçlerin çözülmesi ve farklılıklarının anlaşılması gerekmektedir. SARS-CoV-2 için aşı çalışmaları üzerine gelecek haberler merakla takip edilse de, HIV, Ebola, SARS-CoV, MERS-CoV gibi RNA virüsleri için uzun yıllardır denenmesine rağmen, aşı geliştirme aşamalarında karşılaştığımız zorluklar ve başarısızlıklar kesinlikle akılda bulundurulmalıdır. RNA virüslerinin çoğalması için kullandıkları RNA polimeraz enzimi doğası dolayısıyla genomunda mutasyonlar geçirebileceği ve bunun aşı çalışmalarının da başarısızlıklara neden olabileceği her zaman hatırlanmalıdır. Buna karşın yapılacak kapsamlı çalışmalarla SARS-CoV-2 patogenezi ve COVID-19'a karşı immün yanıt net şekilde anlaşılabilirse, aşılar göre daha hızlı etkin antiviral tedaviler geliştirilerek pek çoğumuz için umut olabilir.

KAYNAKLAR

1. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-6.
2. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 2020;16(5):e1008536. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>
3. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
4. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infect Prev Pract* 2020;2(3): 100061. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061>
5. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
7. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. WHO: 11-March-2020 (Erişim: Ağustos 2020).
8. World Health Organization (WHO), Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. [<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>](Erişim tarihi: 09.11.2020).
9. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-9. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
10. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ.* 2020;98(7):495-504. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.253591>
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
12. 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(1):1620.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
13. Xia S, Liu M, Wang C, et al. 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 Res* 2020;30:343-55.
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0305-x>
 14. Mahmoud IS, Jarrar YB, Alshaer W, Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie.* 2020;175:93-8.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.05.012>
 15. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 16. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74.
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
 17. Xia S, Lan Q, Su S, et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):92.
<https://doi.org/10.1038/s41392-020-0184-0>
 18. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):856-60.
<https://doi.org/10.1126/science.abd2985>
 19. Plante JA, Liu Y, Liu J. et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature.* 2020 (baskıda)
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>
 20. Zhang L, Jackson CB, Mou H, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *bioRxiv.* [Preprint] 2020;2020.06.12.148726.
<https://doi.org/10.1101/2020.06.12.148726>
 21. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020;41(5):355-9.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>
 22. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165878.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>
 23. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity.* 2020;52(6):910-41.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
 24. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215:108448.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
 25. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085-94.
<https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>
 26. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 27. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regener.* 2020;40:37.
<https://doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3>
 28. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25-32.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
 29. Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1400-9.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410>
 30. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355-362.
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
 31. Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 Transmission is more efficient and aggressive than viral transmission in previous coronavirus epidemics? *Biomolecules.* 2020;10(9):1312.
<https://doi.org/10.3390/biom10091312>
 32. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence,

- pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020;194:101-15.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
33. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress.* 2020;4(4):66-75.
- <https://doi.org/10.15698/cst2020.04.216>
34. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1-6.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>