

26. BÖLÜM / CHAPTER 26

Yeni Coronavirus (COVID-19) Hastalığında İmmün Yanıt

Immune Response in (COVID-19) New Coronavirus Disease

Nilgün Akdeniz¹ , Günnur Deniz¹ 

¹Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: nilgun.akdeniz@istanbul.edu.tr
ORCID: N.A. 0000-0002-6208-3193; G.D. 0000-0002-0721-6213

Öz

SARS-CoV-1 olarak adlandırılan şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS) koronavirüsü (CoV) ilk olarak Kasım 2002'de tespit edilmiş ve küresel salgına neden olmadan hemen önce kontrol altına alınmıştır. SARS-CoV-2, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde akciğer enfeksiyonu teşhisi konan bir hasta grubundan alınan klinik örneklerde dizileme yapıldıktan sonra tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu hastalık COVID-19 olarak adlandırmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel salgın ilan edilmiştir. Hastalığın ana kaynağı vahşi hayvanlar ile enfekte bireyler olup, virüs esas olarak temas ve damlacık yolu ile yayılmaktadır. Beta-koronavirüs ailesinin bir üyesi olan SARS-CoV-2, zarf, membran, nükleokapsid ve başak (S-Spike) gibi tipik yapısal proteinler ile viral enfeksiyondan sorumlu yapısal olmayan proteinleri içeren tek zincire sahip, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen bağışıklık yanıtı, viral enfeksiyonlara karşı savaştan doğal ve edinsel yanıtların tüm bölümlerini içermektedir. Bu şekilde enfekte kişinin bağışıklık sistemi eldeki tüm silahlarıyla viral enfeksiyonların yok edilmesi ve enfeksiyondan kurtulmak için savaşmaktadır. Bununla birlikte, bu kadar yüksek bir bağışıklık yanıtı, hastalığın daha şiddetli ve ölümcül bir düzeye ilerlemesine de yol açabilmektedir. Bu derlemede, COVID-19 hastalığının ortaya çıkışı ve yapısı, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu doğuştan gelen ve edinsel bağışıklık yanıtları ve immünolojik yolları, hastalığın şiddeti ile olan ilişkisi, antikor yanıtları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2 enfeksiyonu, COVID-19 immünolojisi, SARS-CoV-2 reseptörler

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus (SARS-CoV; currently named as SARS-CoV-1) was first identified in November 2002 was taken under control just before it caused a global pandemics. SARS-CoV-2 was described after sequence analysis of clinical samples in patients experiencing lung infection in Wuhan, China, in December 2019. The disease is named after the virus as coronavirus disease 2019 and abbreviated as COVID-19. World Health Organization (WHO) declared COVID-19 as a pandemic in 2020. Till now, COVID-19 has infected more than 20 million people worldwide. The major source of the disease consists of wild animals and infected individuals, and the virus is primarily spread through contact and respiratory droplets. The SARS-CoV-2 is a member of the beta-coronaviruses family. It has single-stranded positive polarity RNA with structural proteins such as nucleocapsid, envelope, membrane, spike proteins, and non-structural proteins responsible for viral infection. The immune response to SARS-CoV-2 includes all parts of the immune system fighting against viral infections for viral eradication and recovery from infection. However, such an elevated immune response may lead to the progression of the disease to a more severe and fatal level. In this review, we have summarized the emergence of COVID-19 and the innate and adaptive immune responses evoked by SARS-CoV-2 infection as well as the immunological pathways, the severity of the disease, and antibody responses.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19 immunity, SARS-CoV-2 receptor

EXTENDED ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus (SARS-CoV; currently named as SARS-CoV-1) was first identified in November 2002 and taken under control just before it caused a global pandemic. SARS-CoV-2 was described after sequence analysis of clinical samples in patients experiencing lung infection in Wuhan, China. The disease is named after the virus as coronavirus disease 2019 and abbreviated as COVID-19. World Health Organization (WHO) declared COVID-19 as a pandemic in 2020. Until now, COVID-19 has infected more than 20 million people worldwide. SARS-CoV-2 is one of the most highly contagious infections, and a large number of the population is very susceptible to this viral infection. The major source of the disease consists of wild animals and infected individuals, and the virus is primarily spread through contact and respiratory droplets. The SARS-CoV-2 is a member of the beta-coronaviruses family. It has single-stranded positive polarity RNA with structural proteins such as nucleocapsid, envelope, membrane, spike proteins, and non-structural proteins responsible for viral infection, against which the host immune system fights with full defense forces, including innate and adaptive immunity. COVID-19 has a wide range of clinical spectrum of symptoms, including fever, nasal congestion, dry cough, fatigue, sore throat, and headache, but the disease can also be asymptomatic or may be accompanied by severe pneumonia and progressive dyspnea or may even lead to death. The immune response to SARS-CoV-2 includes all parts of the immune system fighting against viral infections for viral eradication and recovery from infection. However, such an elevated immune response may lead to the progression of the disease to a more severe and fatal level. The important point here is where the immune balance between immune regulation and inflammation is changed in favor of inflammation. At this point the control of the immune system is lost and the exacerbation of the inflammation occurs without any regulation. There is an urgent need to understand the immune interaction between the virus and the host to develop vaccines and new and effective treatment strategies for the infected patients. In this review, we summarize the innate and adaptive immune responses evoked by SARS-CoV-2 infection and the immunological pathways that likely contribute to the severity of the disease and deaths caused by the virus. Understanding the immunology of the disease can support controlling the pandemic and developing vaccines and medicines to prevent the disease or treat infected patients. As a result, it appears that more time is needed to better understand the COVID-19 immunopathogenesis. Priorities should be determined quickly, and extensive research should be conducted in the upcoming period. However, it is clear that it will be possible to design more effective diagnostic, therapeutic, and prophylactic strategies with these well-planned studies.

GİRİŞ

SARS-CoV-2 Genom Yapısı ve Hücre İçine Girişi

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2; Coronaviridae ailesinden, segmentsiz, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Alt aile, içerisinde dört cins içermektedir ve bu cinsler Yunan harfleri ile ifade edilmektedirler: Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gamakoronavirüs ve Deltakoronavirüs. Sadece alfa ve betakoronavirüslerin insanı enfekte ettiği bilinmektedir (1). Cinsler arasında genom düzeyinde benzerlik %54 kadardır. Yapısal proteinleri kodlayan gen bölgeleri virüs cinsleri arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bu da koronavirüslerin farklı konaklara adapte olabildiğini sağlar. Koronavirüsler dört yapısal proteinden oluşur; başak (S-spike), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) (2). Virüsün, ortalama çapı 60-140 nm arasında olup, yuvarlak ve çevresinde taç şeklinde (Başak- S proteini) yapıya sahiptir (1). S proteini, koronavirüslerin ve konak tropizminin çeşitliliğini belirler ve viral yüzeyden çıkıntı yapan bir transmembran trimetrik glikoproteinden oluşur. S proteini iki fonksiyonel alt birimden oluşur; S1 alanı insan konakçı hücreleri üzerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmadan sorumlu iken, S2 alt birim viral ve hücre zarlarının füzyonunu sağlayan (sap) kısmından oluşmaktadır. Yapısal ve fonksiyonel analizler, SARS-CoV-2 S proteini için ACE2'nin fonksiyonel reseptör olduğunu ve enfeksiyonunun artışının ACE2 reseptörüne de bağlı olduğunu göstermiştir (3). Akciğer epitel hücrelerinde ACE2 reseptörünün yüksek oranda eksprese edildiği bilinmektedir. Bunun yanında kalp, ince barsak, böbrek ve mesanede de yüksek ekspresyon seviyeleri görülebilmektedir (4). Karakteristik S proteinine ek olarak, koronavirüsün membran (M) proteini virüse şeklini verir ve nükleokapside bağlanır; özellikle zarf (E) proteini viral peptidlerin oluşturulması ve tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında da önemli rol oynamaktadır (5). Ayrıca, E proteini, inflamazom aktivasyonuna katkıda bulunan bir iyon kanalı aktivitesine sahiptir. Hayvan çalışmalarında, ilişkili genlerin silinmesi yolu ile SARS-CoV-2 E proteininin iyon kanal aktivitesinin bloke edilmesi, akut solunum yolu enfeksiyonlarının (ARDS) ilerlemesinde önemli role sahip inflamazomla aktif halen gelen interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekrosis faktör (TNF) seviyelerinin ve ödemin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (6). Nükleokapsid (N) proteini ise pek çok işleve sahip olup iki farklı bölgesi üzerinden viral RNA'ya bağlanabilme kapasitesindedir. Ayrıca çeşitli hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü devam ettirir (7). Oldukça bulaşıcı bir virüs olan SARS-CoV-2, enfekte olmuş kişilerin soluk havasında bulunan mikro damlacıklara maruz kalınarak veya kontamine objelerde bulunan viral partiküllere doğrudan temas edilmesi yoluyla bulaşır. SARS-CoV-2, ACE2 reseptörünü eksprese eden havayolu epitel hücrelerini, alveolar epitel hücrelerini (pnömositler), vasküler endotel hücrelerini ve makrofajları hedefler (8). Virüs ilk olarak bronşiyollere ve alveolar boşluklara ulaştığında, ana hedefler bronşiyal epitel hücreleri ve ACE2 reseptörüne sahip Tip-II (alveolar epitel) pnömositlerdir. SARS-CoV virüsü de akciğer hücrelerindeki ACE2 reseptörüne bağlanır ve bu reseptörün ekspresyonunu azaltarak otofajiyi indükler (9,10). ACE2'deki bu fonksiyon kaybı akut akciğer hasarı ile ilişkili olduğundan, virüs kaynaklı ACE2 seviyelerinde azalma hastalık patolojisi için önemli olabilir. ACE2 reseptörünün renin-anjiyotensin sistemini (RAS) düzenlediği de gösterilmiştir. Bu nedenle, viral enfeksiyondan sonra ACE2 reseptörünün fonksiyonundaki azalma, kan basıncını ve sıvı/elektrolit dengesini etkileyen ve hava yollarındaki enflamasyon ve vasküler geçirgenliği artıran RAS fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir (11,12). Enfekte olmuş hücrenin ana erken savunma mekanizması tip-I ve tip-III interferon (IFN) üretilmesidir. Ancak koronavirüsler konak savunma mekanizmalarının bu anti-viral etkilerine duyarlı olsalar da bunları inhibe edebilme yeteneğine de sahiptirler ve bu sayede konağın immün gözetiminden kaçarak ağır hasar meydana getirebilirler (10,13,14). Çok sayıda viral peptidin salınması hem komşu hedef hücrelerin enfeksiyonuna hem de viremiye yol açmaktadır. Dolayısıyla, ACE2 reseptörünü taşıyan hücreler birçok dokuda yaygın olarak bulunduğu için sistemik enfeksiyonlara

neden olmaktadır. ACE2 tüm organlarda farklı düzeylerde eksprese edilmektedir (4,8). Bazı SARS-CoV-2 enfekte hastalarda gelişen ciddi kardiyovasküler komplikasyonların, kardiyak hücreler ve vasküler endotellerdeki yüksek ACE2 ekspresyonu ile açıklanabilir. ACE2 aynı zamanda, monositler ve makrofajlar üzerinde daha düşük seviyelerde eksprese edilir, bu da SARS-CoV-2 için bağışıklık hücrelerine bir giriş yolu olabilir. Sonuç olarak, SARS-CoV-2 virüsünün monositler, makrofajlar ve T hücreleri dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerini enfekte ettiği gözlenmiştir (4).

COVID-19 Hastalığında Doğal İmmün Yanıt

Doğuştan gelen bağışıklık yanıtının bileşenleri, viral enfeksiyonların tespiti ve temizlenmesi için ilk müdahale olarak hareket ederler. Bu hücreler, viral replikasyonu inhibe eden, edinsel bağışıklık yanıtını uyaran ve diğer bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeken proinflamatuvar sitokinleri salgırlar. Granülositler, hücre dışı patojenleri, enzim ve toksik proteinleri degranüle ederek etkisiz hale getirirler. Monositler dokulara hareket ederler ve monosit kaynaklı makrofajlara ve dendritik hücrelere farklılaşırlar. Makrofajlar ve nötrofiller patojenlerin yanı sıra enfekte hücreleri de fagositoz ile yok ederler. Virüs ile aktive olan dendritik hücreler, edinsel bağışıklık yanıtını başlatmak için naif yardımcı T hücrelerine patojene ait antijenleri sunarlar. Doğal öldürücü (NK) hücreler, degranülasyon, reseptör bağlanması ile apoptoz ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite yoluyla viral olarak enfekte olmuş hücreleri öldürürler. Kompleman sistemi ise, bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon alanına göçünde, aktivasyonunda ve patojenlerin yok edilmesinde rol oynarlar. Bu önemli anti-viral fonksiyonlara rağmen, doğuştan gelen bağışıklık yanıtının aşırı aktif olması hastalığın patogeneze katkıda bulunabilir (15). Viral enfeksiyonlar sırasında virüsler konakçı hücrelere girdikten sonra yanıtın oluşmasında en önemli etken, virüsün lipid, protein ve nükleik asit formundaki (patojene ilişkili moleküler örüntü-PAMP) yapılarının, tüm epitel hücrelerinde ve ayrıca doğal bağışıklığın lokalize hücreleri olan alveolar makrofajlar tarafından da eksprese edilen, patern tanıma reseptörleri (PRR) tarafından tanınmasıdır. Viral tek sarmallı RNA (ssRNA), çift sarmallı RNA (dsRNA) ve proteinler, PRR den RIG-I/MDA5 ve toll benzeri reseptörler (TLR7/8) tarafından tanınırlar (16). Bu tanıma sonucunda, önemli alt transkripsiyon faktörlerini (interferon düzenleyici faktör-IRF, nükleer faktör kapp B-NF-kB) aktive eden adaptör proteinler sırasıyla, MAVS, MyD88 ve/veya TRIF aktivasyona katılırlar. Sonuç olarak, IRF3 ve IRF7 transkripsiyon faktörlerinin aktive olması ile, Tip I interferonlar (IFN-I ve IFN-III) üretilirken, NF-kB ve AP-1 transkripsiyon faktörleri IL-6, IL-8, IL-1b, CXCL10 ve CCL2 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlarlar (17). Proinflamatuvar sitokinler, MIG/ CXCL9 (interferon gama ile indüklenen monokin), IP-10/CXCL10 (interferon ile indüklenebilir protein-10) ve MCP-1/CCL2 (monosit kemoatraktan protein) gibi kemokinler üreten doğal immün yanıt hücrelerini (polimorfonükleer lökositler, monositler, NK hücreleri, dendritik hücreler) ve aynı zaman da dendritik hücreler tarafından sunulan viral peptidleri tanıyabilen lenfositleri enfeksiyon alanına çağırırlar (18).

Gerek PAMP'larını gizleyebilme gerekse de hücre içi reseptörlerin kendilerini tanımasını engelleme kapasitesine sahip koronavirüsler konağın kendilerini tanımasını engellemek için çeşitli mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu mekanizmalar arasında çift katmanlı endozomal yapıların içine saklanma, enfeksiyona karşı IFN yanıtının düzeyini ve zamanlamasını bozma yer almaktadır (19,20). Blanco-Melo ve ark., SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı hücrelerin IFN yanıtlarının orta düzeyde olduğunu ve aynı zamanda *in vitro* şartlarda IFN salınımının SARS-CoV-2 replikasyonunu etkili bir şekilde sınırlandırabildiğini göstermişlerdir (14). IFN yolunun inhibisyonu, aşırı artan viral yük, konağın anti viral yanıtın azalması ve devam eden bir proinflamatuvar yanıt ile birlikte aşırı enflamasyona ve hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle IFN yanıtı, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu sınırlandırmak ve doğuştan gelen ve edinsel bağışıklık yanıtlarını aktive etmek için önemlidir. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bu yanıtların geç ve yetersiz olduğu ve bu durumun sitokin fırtınasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (21).

Viral girişin tam mekanizması açıklanamamakla birlikte hem daha önceki koronavirüsler hem de yeni SARS-CoV-2'nin, yüksek seviyelerde proinflamatuvar medyatörleri üreterek (IL-6, GM-CSF, IL-1 β , TNF, CXCL-8 veya CCL-3) ve monosit / makrofajlarda NLRP3 inflammatom aktivasyonunu başlatarak hücre ölümünü arttırdığı ve bu olayın sitokin salınım sendromu (CRS) olarak da bilinen sitokin fırtınasına yol açtığı bildirilmiştir (22). Ağır COVID-19 vakalarında görülen sitokin fırtınası yüksek mortalite, multiorgan yetmezliği, ARDS ve yaygın damar içi pıhtılaşma için önemli bir faktördür. Bu sitokinlerden özellikle makrofajlar tarafından salgılanan IL-6'nın makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) sebep olduğu bildirilmiştir (23). MAS için önemli bir sitokin olarak kabul edilen IL-6'nın plazma seviyesi hem hafif hem de ağır COVID-19 hasta gruplarında artmış, hatta ağır hasta grubunun anlamlı seviyede daha yüksek IL-6 seviyesine sahip olduğu gözlenmiştir (24).

COVID-19 ile enfekte ARDS gelişen hastalarda, pulmoner infiltrasyonun değerlendirilmesi sonucu geniş bir akciğer hasarının özellikle IL-6 seviyelerinin artması ve periferik kandaki CD4, CD8, NK ve NKT hücrelerinin azalması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (25). Doğal lenfoid hücreler (innate lymphoid cells-ILC) çevresel sitokinlere cevap veren ve bağışıklık yanıtlarını düzenleyen efektör hücrelerdir. Doğuştan gelen ILC'ler, T ve B hücreleri üzerinde yer alan antijen reseptörlerini eksprese etmeyen lenfositlerdir. Dokuda yerleşik olarak bulunan ILC'ler sitotoksik ve sitotoksik olmayan olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır. Sitotoksik etkili hücre grubunu konvansiyonel NK hücreleri, sitotoksik etkili olmayan esas fonksiyonu sitokin salgılamak olan hücre grubu ise 3 farklı alt gruptan oluşmaktadır. Yardımcı T hücrelerine benzer şekilde, IFN- γ üreten hücreler ILC1, IL-4/IL-5/IL-13 üreten hücreler ILC2 ve IL-17/IL-22 üreten hücreler ise ILC3 hücre grubunu oluşturmaktadır (26). Sitotoksik etkili NK hücreleri ve ILC'lerin COVID-19 hastalığında rolü hakkında sınırlı veriler mevcuttur, ancak ILC1 ve ILC3'ün CD26, CD147 ve siklofilinler gibi SARS-CoV-2 ile etkileşime giren ligandları eksprese ettikleri gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında NK hücrelerinin sayısı ile ilgili verilerde çeşitlidir. Bazı çalışmalar, NK hücre sayılarında sağlıklı kontrollere kıyasla bir fark olmadığını bildirirken (27,28), bir çalışmada NK hücrelerinin sayısının arttığını ve hatta bu hücrelerin sitokin fırtınasında rol oynadığını bildirmiştir (29). Buna karşılık, diğer çalışmalar, ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan vakalarda NK hücrelerinin sayısının düşük veya önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (30,31). NK ve CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonel olarak tükenmesi, ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Tükenmiş NK ve CD8⁺ T hücrelerinde CD107a, IFN- γ , IL-2, granzim B ve TNF- α üretimi azalırken, bir inhibitör reseptör olarak işlev gören CD94/NK grup 2 üye A'yı (NKG2A) yüksek oranda eksprese ettiği bildirilmiştir (31). HLA-E, epitel hücreleri üzerinde eksprese edilen NKG2A ligandıdır. NKG2A klasik olmayan HLA-E molekülüne bağlanarak hücre sitotoksitesini inhibe etmek suretiyle enfeksiyonunun kontrolünü zayıflatmaktadır. Monoklonal antikor-Monalizumab (anti-NKG2A) tedavisi ile NKG2A blokajı sonucunda, HLA-E-NKG2A bağlantısının engellenmesinin COVID-19 tedavisinde alternatif olabileceği ileri sürülmüştür (32).

COVID-19 Hastalığında Edinsel İmmün Yanıt

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda oluşan immün yanıt, doğuştan gelen yanıt, edinsel bağışıklığın T ve B hücre immünitesi ve anti-viral nötralize edici antikor yanıtlarının bilinen tüm yönlerini içerir (33). Sitotoksik CD8⁺ T hücreleri enfekte olmuş hücreleri doğrudan nötralize eder ve CD4⁺ yardımcı T hücreleri ise B hücrelerine humoral yanıtları başlatmak için yardımcı olur. SARS-CoV-2, T lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD147 ligandına başak (S1) proteininin bağlanması ile enfekte eder. CD147 birçok doku ve hücrede eksprese edilir ve özellikle hipoksik koşullar altında hücre proliferasyonu, apoptoz ve tümör hücresi göçü, metastaz ve farklılaşmasında rol oynar. Son yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 başak proteininin konakçı hücrelerdeki CD26 ile de doğrudan etkileşime girdiğini göstermektedir (34). CD26, T hücresi reseptörü aracılığı ile T hücresi aktivasyonu ve çoğalmasında rol oynayan bir hücre yüzey glikoproteinidir. CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilirken, dendritik ve NK

hücrelerinde daha düşük miktarlarda eksprese edilir. SARS-CoV-2'nin S proteininin T hücresi aktivasyonunda rol oynayan CD26 ve CD147 gibi moleküllere bağlanması, tükenmiş T hücresi enfeksiyonunda aktivasyona bağlı hücre ölümüne neden olabileceğini düşündürmektedir. SARS, MERS (Middle East respiratory syndrome) ve COVID hastalarında gelişen lenfopeninin tükenmiş T hücresi ilişkili olabileceğini varsaymak mümkündür. Yapılan bir çalışmada MERS-CoV T hücrelerinin apoptozunu indüklediği bildirilmiş olup (35) COVID-19 hastalarında da T hücrelerinin fonksiyonel olarak tükendiğine dair kanıtlar vardır (33). SARS-CoV-2'nin CD147 proteinine bağlanmasını ve sonraki enfeksiyonu önlemek amacıyla mezplazumab (anti-CD147) antikorunu ile bloke edilmesi, COVID-19 tedavisinde yararlı etkilere sahip olabileceği ileri sürülmektedir (36). Solunum yolu epitel hücrelerinin SARS-CoV-2 ile enfekte olması durumunda, viral peptitler sınıf I majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri ile CD8⁺ sitotoksik T hücrelerine sunulur. CD8⁺ T hücreleri aktive olarak bölünmeye başlar ve klonal genişleme göstererek virüse özgü efektör ve bellek T hücrelerini geliştirir. CD8⁺ sitotoksik T hücreleri virüs ile enfekte hücreleri perforin ve granzimler dahil olmak üzere birçok mekanizma ile sitotoksik mekanizmalarla yok ederler (37). CD8⁺ T hücreleri, akciğerdeki birçok akut viral enfeksiyondan sonra klerense aracılık etmek için kritik öneme sahiptir, aynı zamanda bellek CD8⁺ T hücreleri sekonder enfeksiyonlara karşı koruma sağlarlar. Fakat COVID-19 hastalığında lenfopeni nedeniyle toplam CD8 T ve NK hücre sayısının önemli ölçüde azaldığı, lenfopeninin bir parçası olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgili sitotoksik lenfositlerin fonksiyonel olarak da tükendiği gösterilmiştir. NK ve CD8⁺ T hücre fonksiyonlarının tükenmesinden NKG2A ekspresyon artışının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Terapi sonrası iyileşen hastalarda NK ve CD8⁺ T hücrelerinin sayısının, NKG2A ekspresyonunun azalmasına paralel olarak normale döndüğü gözlenmiştir (33). Bu veriler bozulmuş anti viral yanıtın COVID-19 hastalığının şiddetinde ve patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Viral replikasyonu inhibe edemeyen ve enfekte olmuş hücrelerin eliminasyonunu sağlayamayan bir yanıt, klinik olarak şiddetli ARDS ve yaygın intravasküler pıhtılaşma gibi sistemik sonuçlar ortaya çıkarır. Dolayısıyla, muhtemel bir sitokin fırtınasına yol açan daha şiddetli bir enflamatuvar yanıt doğurur.

Düzenleyici T hücreler (T regülasyon hücreler, Treg), patojenlere, kanser hücrelerine ve nakledilen organlara karşı oluşan aşırı bağışıklık yanıtlarını baskılamak, otoimmün ve allerjik hastalıkların gelişimini önlemek ve kontrol etmek için önemli bir role sahiptir (38). Forkheadbox P3 (FOXP3) ekspresyonunu ve Treg hücrelerinin antijene spesifik yanıtını düzenlemede yer alan moleküler mekanizmalar açısından incelendiğinde COVID-19 hastalığında belirsizliğini korumaktadır ve klinik açıdan önemi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, COVID-19 hastalığında lenfopeninin bir parçası olarak dolaşımdaki Treg hücrelerinin azaldığı (CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD127^{düşük+}) bildirilmiştir (39).

İnsan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, nötralize edici antikorların üretilmesini sağlayan B ve T lenfositlerini aktive eder. Öncelikle tüm virüs ve viral peptitler, profesyonel antijen sunan hücreler olan makrofajlar tarafından MHC sınıf II molekülleri aracılığıyla CD4⁺ T hücrelerince tanınırlar. Ayrıca B hücreleri SARS-CoV-2 nükleokapsid proteinini doğrudan tanıyıp aktive olabilir. Semptomları takip eden ilk hafta (4-8 gün) içinde primer virüse özgü IgM izotipinde antikor yanıtı gözlenir. Bu ilk IgM yanıtını IgA ve ardından IgG üretimi (10-18 gün) takip eder (40). Mukozal IgA gelişimi muhtemelen SARS-CoV-2 ile yeniden enfeksiyonu önlemede, dolaşımdaki IgA ise sistemik SARS-CoV-2 nötralizasyonuna katkıda bulunarak aktif enfeksiyon sırasında enfeksiyonun azaltılmasında etkin olabilmektedir (41). SARS-CoV-2'yi nötralize etmek için IgG yanıtının kapsamı ve kalitesi kritik öneme sahiptir. COVID-19 salgınının başlangıcından bu yana geçen kısa süre göz önüne alındığında, bu bloke edici antikorların koruma seviyelerinin ne kadar süreyle aktif kalacağı bilinmemektedir. Önceki SARS-CoV enfeksiyon verilerine göre, nötralize edici IgG antikorlarının, SARS-CoV-2'nin S proteini için spesifik olması ve enfeksiyondan 2-3 hafta sonra serumda tespit edilmesi gerektiği bildirilmiştir (42). Bununla birlikte, Tang ve ark., 6 yıl boyunca takip

edilen SARS hastalığından iyileşen 23 hastanın 21'de anti-SARS-CoV antikorlarının tespit edilemediğini ve hiçbirinin spesifik bellek B hücrelerine sahip olmadığını, incelenen SARS vakalarının 14/23'ünde (%60,9) spesifik bellek T hücrelerinin bulunmadığını saptamışlardır (43). Bir dizi klinik çalışmada IgG'nin COVID-19 tedavisinde olası faydasını bildirdiği için, COVID-19 hastalarının tedavisi ve hastalığın önlenmesi için iyileşen insanlardan serum transferi önerilmiştir (44,45). Ancak düşük afiniteli veya suboptimal IgG, Fc reseptörüne bağlanarak bu hücrelere viral girişi artırabilmektedir. Bu mekanizma, enflamatuvar sitokinlerin salınmasını da indükleyerek ağır COVID-19 hastalarında bildirilen sitokin fırtınasına katkıda bulunabilmektedir (46). SARS-CoV-2'ye karşı gelişen B hücre bağıışıklığında asıl konu, enfeksiyon temizlendikten sonra antikor (IgG) yanıtı süresi olduğu kadar SARS-CoV-2'ye özgü bellek B hücrelerinin yeniden enfeksiyon ile karşılaşma durumunda plazma hücre kompartimanını yenileme ve artırma kabiliyetidir. Uzun ömürlü plazma hücrelerinin ve yüksek afiniteli bellek B hücrelerinin germinal merkeze bağıımlı olduğu düşünöldüğünde, asemptomatik hastaların ve COVID-19'dan iyileşen hastaların antikor ve B hücre belleği repertuarının (afinite, mutasyon sayısı, klonal köken vb.) tanımlanması bu konuda önemli olabilir (47). SARS-CoV ile karşılaştırıldığında COVID-19 hastalarında saptanan viral yükün hızlı artışı, plazma hücre farklılaşmasını hızlandırabilir. Böylece, B hücrelerinin germinal merkez fazı ve uzun süreli bağıışık korunma süresini sınırlandırabilir (48,49).

SONUÇ

SARS-CoV-2 hala tüm dünyayı tehdit eden ve çok hızlı yayılabilen, COVID-19 hastalığına sebep olan, muhtemelen son 100 yılın en büyük sağlık ve ekonomik yüklerinden biri haline gelen, morbidite ve mortalite ile ilişkili bir hastalıktır. COVID-19 başta solunum sistemi olmak üzere birçok dokuda ciddi patolojilere yol açabilmekte ve çoklu organ hasarına kadar ilerleyebilen yaygın sistemik komplikasyonlara (ARDS, MAS, DİK, yaygın tromboemboli gibi) sebep olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun solunum sistemi üzerinde, daha önce görölen koronavirüs ve diğer viral enfeksiyon etkenleriyle benzer etkileri gösterse de beklenenden farklı klinik bulguları da olduğu görölmektedir. Aşı veya tedavinin bulunabilmesi ise ancak hastalığın patogenezinin anlaşılabilmesi ve virüs immünolojisinin açıkça tanımlanabilmesi ile mümkün olacaktır. Ayrıca doğuştan ve edinsel bağıışıklık sisteminin SARS-CoV-2'ye karşı yanıtının belirlenmesi, gelecekte ortaya çıkabilecek bir sonraki zoonotik hastalığa karşı hazırlıklarda da önemli olacaktır. Sonuç olarak, COVID-19 hastalığında hala birçok bilinmeyen vardır ve dünyada SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar devam etmekte bilgiler sürekli güncellenmektedir. Derlememizde; SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı doğuştan gelen immün yanıt, viral kaçış mekanizmaları, edinsel bağıışıklığın hücresel ve anti-viral nötralize edici antikor yanıtlarını sorgulayan literatürleri ve vurgulanan hipotezler gözden geçirilmiş ve ayrıca daha önceki SARS-CoV salgınından elde edilen deneyimler ile SARS-CoV-2 üzerine yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkan veriler incelenerek virüs immün patogenezi konusundaki hipotezler tartışılmıştır. Hastalar arasında veya farklı tip koronavirüs enfeksiyonları arasında gözlenen bağıışıklık farklılıklarının, bazı kişilerin hastalığa yenik düştüğü ve bazılarının ise nasıl asemptomatik kaldığının belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca mevcut küresel salgın, uygun terapötik ve profilaktik stratejiler geliştirmek için bulaşıcı hastalıkların altında yatan immünolojik mekanizmaların açık olarak anlaşılmasına duyulan temel ihtiyacı vurgulamaktadır. Uzun dönem sonuçlarının ne olacağı bilinmemekle birlikte, elde edilecek veriler hastalığın immünopatolojisinin açıklanmasına büyük katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother.* 2020; 127: 110195. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110195
2. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003; 77(16): 8801-11.

3. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525(1): 135-40.
4. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; 14(2): 185-92.
5. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, et al. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol.* 2005; 86(5): 1423-34.
6. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014; 10(5): e1004077. doi: 10.1371/journal.ppat.1004077
7. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 418-23.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2): 631-7.
9. Fung TS, Liu DX. The ER stress sensor IRE1 and MAP kinase ERK modulate autophagy induction in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology.* 2019; 533: 34-44.
10. Shi C-S, Qi H-Y, Boularan C, Huang N-N, Abu-Asab M, Shelhamer JH, et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J Immunol.* 2014; 193(6): 3080-9.
11. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020; 181(2): 281-92.
12. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005; 436(7047): 112-6.
13. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424-32.
14. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181(5): 1036-45.
15. Mckechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? *Cell Host Microbe.* 2020; 27(6): 863-9.
16. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019; 73: 529-57.
17. Hur S. Double-Stranded RNA Sensors and Modulators in Innate Immunity. *Annu Rev Immunol.* 2019; 37: 349-75.
18. Chen J, Subbarao K. The Immunobiology of SARS*. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 443-72.
19. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(2): 181-93.
20. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019; 129(9): 3625-39.
21. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020; 10(2): 102-8.
22. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine "storm" and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2020; 34(7): 1726-9.
23. Mcgonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(6): 102537.
24. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(0): E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
25. Wang W, Liu X, Wu S, Chen S, Li Y, Nong L, Lie P, Huang L, Cheng L, Lin Y, He J. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. *J Infect Dis.* 2020; 222(9): 1444-51.
26. Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 647-75.

27. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
28. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020; 221(11): 1762-9.
29. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis*. 2020; 11(2): 216-28.
30. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(6): 992-1000.
31. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17(5): 533-5.
32. van Montfoort N, Borst L, Korrer MJ, Sluijter M, Marijt KA, Santegoets SJ, et al. NKG2A Blockade Potentiates CD8 T Cell Immunity Induced by Cancer Vaccines. *Cell*. 2018; 175(7): 1744-55.
33. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Veen W, Brügggen M, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020; 75(7): 1564-81.
34. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 601-4.
35. Huang I-C, Bailey CC, Weyer JL, Radoshitzky SR, Becker MM, Chiang JJ, et al. Distinct Patterns of IFITM-Mediated Restriction of Filoviruses, SARS Coronavirus, and Influenza A Virus. *PLoS Pathog*. 2011; 7(1): e1001258. doi: 10.1371/journal.ppat.1001258
36. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Reports*. 2020; 16(3): 434-40.
37. Retamal-Díaz, Covián, Pacheco, Castiglione-Matamala, Bueno, González, et al. Contribution of Resident Memory CD8+ T Cells to Protective Immunity Against Respiratory Syncytial Virus and Their Impact on Vaccine Design. *Pathogens*. 2019; 8(3): 147. doi: 10.3390/pathogens8030147
38. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*. 2017; 278(1): 219-36.
39. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762-8.
40. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick L, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*. 2020; 11: 4704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>
41. Breedveld A, Van Egmond M. IgA and FcαRI: Pathological Roles and Therapeutic Opportunities. *Front Immunol*. 2019; 10: 553. doi:10.3389/fimmu.2019.00553
42. Temperton NJ, Chan PK, Simmons G, Zambon MC, Tedder RS, Takeuchi Y, et al. Longitudinally profiling neutralizing antibody response to SARS coronavirus with pseudotypes. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(3): 411-6.
43. Tang F, Quan Y, Xin ZT, Wrammert J, Ma MJ, Lv H, et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol*. 2011; 186(12): 7264-8.
44. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest*. 2020; 158(1): 9-13.
45. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020; 35. doi:10.3346/jkms.2020.35.e149
46. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(6): 339-41.
47. Corcoran LM, Tarlinton DM. Regulation of germinal center responses, memory B cells and plasma cell formation an update. *Curr Opin Immunol*. 2016; 39: 59-67.
48. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(4): 411-2.
49. 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.