

# BÖLÜM 5

## COVID-19 VE İMMÜN SİSTEM

Fatih ÇÖLKESEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları saptanmıştır. Bu vakalar kontrol altına alınamayarak kısa süre içerisinde önce Çin'in diğer eyaletlerine sonra da tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur (1). Bu salgına neden olan etkenin yeni bir koronavirüs türü olduğu saptanmış ve Ciddi Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs'e (SARS-CoV) benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır(2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığın adını COVID-19 (coronavirus disease 2019) olarak tanımlamıştır (3). 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 salgını küresel acil durum olarak ilan etmiştir (4).

COVID-19; 3-5 günlük antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, yüksek ateş, normal veya azalmış lökosit sayısı, lenfopeni, ani gelişen solunum sıkıntısı ve radyolojik bulgular (buzlu cam görünümü, konsolide alanlar vb) ile karakterizedir (2). Hastalık asemptomatik enfeksiyon, hafif üst solunum yolu hastalığı, solunum yetmezliği ve

hatta ölümlü sonuçlanan ağır viral pnömoniyi de kapsayan geniş bir klinik spektrum göstermektedir (5). Hastalığın ilk belirtilerini gösterdiği Aralık 2019'dan günümüze kadar başlanmış 600'ün üzerinde klinik çalışmaya ve yoğun bilimsel araştırmalara rağmen henüz hastalıktan korunma ve tedavisi için etkili bir ajan bulunamamıştır(6). Virüse spesifik antiviral ilaçlar ve aşıların henüz kullanıma girmemiş olması nedeniyle, hastaların kendi immün sistemleri COVID-19 klinik seyrinin yönünü belirleyen en önemli faktör olarak değerlendirilmektedir (7).

### 1. SARS-COV-2'NİN KONAKÇI HÜCREYE GİRİŞİ VE COVID-19 İMMÜNOPATOLOJİSİ

SARS-CoV-2; koronavirüs ailesinden, zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür (8). SARS-CoV-2 hücre içine Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) yüzey reseptörüne bağlanarak girer. SARS-CoV-2 spike proteini konakçı hücrenin hücre yüzey ACE2 reseptörüne direkt olarak bağlanır. Bu sa-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Fatih Çölkesen, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, İmmünoloji ve Alerji BD, drvefa42@hotmail.com



da azalmanın COVID-19 hastalarında hastaların da abartılı inflamatuvar yanıtta, sitokin fırtınası ve akut doku hasarına neden olabileceği bildirilmiştir (40).

Koronavirüs spesifik T hücreleri enfeksiyonu kontrol altına almak ve virüsü ortadan kaldırmak için oldukça önemli görevler alan hücrelerdir. Ancak T hücrelerinin tek başlarına enfeksiyonu kontrol edip edemeyecekleri konusu henüz insan çalışmaları ile araştırılıp çözüme kavuşturulmamıştır. Bu bilginin edinilmesi aşı geliştirme çalışmaları için önemli olacaktır.

### 3.2. B Hücre İmmunitesi

Virüslere karşı gelişen B hücresi yanıtı sadece akut enfeksiyondan korumakla kalmaz, aynı zamanda rekürren enfeksiyonlara karşı bağışıklık sağlar. Enfeksiyonun giderilmesinin ardından serolojik hafızaya yol açan antikolar plazma hücreleri tarafından salgılanmaya devam ederler. İlk enfeksiyon sırasında oluşan bellek B hücreleri, yüksek afiniteli plazma hücreleri oluşturarak tekrarlayan enfeksiyonlara hızla yanıt verebilirler. Uzun süreli korunma, uzun ömürlü plazma hücrelerinin ve bellek B hücrelerinin uyarılmasıyla sağlanır (41). COVID-19 hastalarının periferik kanlarında naiv B hücrelerin sayılarının azaldığı ve plazma hücre sayılarının arttığı gösterilmiştir (24). Total immunoglobulin ( Ig G, A , M) seviyeleri ile kompleman proteinlerinin (C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub>) seviyelerinin normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir (40).

B hücre immünitesi sitopatik virüslerin temizlenmesi açısından kritiktir. SARS-CoV-2, virüse özgü hızlı ve sağlam bir B hücresi tepkisi ortaya çıkarır. Enfeksiyon gelişiminden sonra kısa sürede virüs spesifik IgM, IgG , IgA ve nötralize IgG antikoları dolaşımda tespit edilirler (42). Spesifik antikoların oluşma süresi, ölçüm yöntemlerine göre önemli ölçüde değişmekle beraber IgM ve IgA için 5 gün (3-6 gün), IgG için enfeksiyon semptomları başladıktan sonra 14 gün (10-18 gün)olarak bildirilmiştir (43). COVID-19'u iyileşen hastalardan temin edilen konvelesan plazma infüzyonunun SARS-CoV-2 enfeksiyonunu iyileştirebildiği gösterilmiştir (44). Ancak konvelesan

plazma infüzyonunun yüksek viral yükü ve masif pnömonisi olan hastalara verilmesi, plazma içeriğindeki virüs spesifik Ig G1, Ig G2 ve Ig G3 antikoların akciğerde kompleman sistemini aktive etmesi ve doku harabiyetini artırması ile sonuçlanabilir. Bu gibi durumlarda, virüse spesifik IgG4 tedavisi, kompleman aktive edici özelliği olmadığı için alternatif olarak düşünülmelidir (45).

### Sonuç

COVID-19 pandemisi konusunda yoğun bilimsel araştırmalara rağmen halen hastalıktan korunma ve tedavisi için etkili bir ajan bulunmamıştır. Hastaların kendi immün sistemleri COVID-19 klinik seyrinin yönünü belirleyen en önemli faktör olarak değerlendirilmektedir. Bu yüzden immün sistemin SARS-CoV-2'ye karşı yanıtında görev alan hücrelerinin etkileşimleri, oluşabilecek defektlerin tespiti ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. İmmün sistem elemanlarının ve sinyal yolağı reseptörlerinin fonksiyonlarının anlaşılması potansiyel tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından ayrı önem taşımaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
2. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clinical Medicine*. 2020;20(2):124.
3. World Health Organization. (2020). WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. World Health Organization, Geneva. Available via <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
4. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
6. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, et al. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):1-10.
7. He R, Lu Z, Zhang L, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia.



- Journal of Clinical Virology. 2020;104361.
8. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
  9. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv*. Cold Spring Harb Lab. 2020;2020:22.914952.
  10. Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *Journal of virology*. 2005;79(23):14614-21.
  11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*. 2020;46(4):586-90.
  12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020.
  13. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
  14. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
  15. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020:1-12.
  16. Abbas A, Lichtman A, Pillai S, et al. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 5th. St Louis: Elsevier. 2016.
  17. Lim YX, Ng YL, Tam JP, et al. Human coronaviruses: a review of virus–host interactions. *Diseases*. 2016;4(3):26.
  18. Cheung CY, Poon LL, Ng IH, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *Journal of virology*. 2005;79(12):7819-26.
  19. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annual review of immunology*. 2014;32:513-45.
  20. Jensen S, Thomsen AR. Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. *Journal of virology*. 2012;86(6):2900-10.
  21. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *International reviews of immunology*. 2011;30(1):16-34.
  22. Moretta A, Bottino C, Vitale M, et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annual review of immunology*. 2001;19(1):197-223.
  23. Orr MT, Lanier LL. Natural killer cell education and tolerance. *Cell*. 2010;142(6):847-56.
  24. Wen W, Su W, Tang H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell discovery*. 2020;6(1):1-18.
  25. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020.
  26. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Advances in virus research*. 96: Elsevier; 2016. p. 219-43.
  27. Knoops K, Kikkert M, Van Den Worm SH, et al. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol*. 2008;6(9):e226.
  28. Oudshoorn D, Rijs K, Limpens RW, et al. Expression and cleavage of middle east respiratory syndrome coronavirus nsp3-4 polyprotein induce the formation of double-membrane vesicles that mimic those associated with coronaviral RNA replication. *MBio*. 2017;8(6).
  29. Lui P-Y, Wong L-YR, Fung C-L, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerging microbes & infections*. 2016;5(1):1-9.
  30. Wathelet MG, Orr M, Frieman MB, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *Journal of virology*. 2007;81(21):11620-33.
  31. Kopecky-Bromberg SA, Martínez-Sobrido L, Frieman M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *Journal of virology*. 2007;81(2):548-57.
  32. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020:1-13.
  33. Jansen JM, Gerlach T, Elbahesh H, et al. Influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination. *Journal of Clinical Virology*. 2019;119:44-52.
  34. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*. 2020:1-4.
  35. Schmidt ME, Varga SM. The CD8 T cell response to respiratory virus infections. *Frontiers in immunology*. 2018;9:678.
  36. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*. 2020;17(5):541-3.
  37. Libraty DH, O'Neil KM, Baker LM, et al. Human CD4+ memory T-lymphocyte responses to SARS coronavirus infection. *Virology*. 2007;368(2):317-21.
  38. Yang L-T, Peng H, Zhu Z-L, et al. Long-lived effector/central memory T-cell responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) S antigen in recovered SARS patients. *Clinical immunology*. 2006;120(2):171-8.
  39. Janice Oh H-L, Ken-En Gan S, Bertoletti A, et al. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerging microbes & infections*. 2012;1(1):1-6.
  40. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.



Clinical Infectious Diseases. 2020.

41. Thevarajan I, Nguyen TH, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(4):453-5.
42. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MD, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv*. 2020.
43. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
44. Casadevall A, Pirofski L-a. The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(4):1545-8.
45. Akdis M. Tolerance mechanisms of AIT. 2019.