



3. Bölüm

KORONAVİRÜS MİKROBİYOLOJİSİ ve İMMÜNOLOJİSİ

Alev ÇETİN DURAN ¹

GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığından bronşolit ve pnömoniye kadar değişen şiddette pek çok solunum yolu hastalığından sorumlu zoonotik patojenlerdir. Son yıllarda mortalitesi yüksek pnömoni ile seyreden büyük salgınlara neden olmuştur. Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) olarak ilk CoV salgını Kasım 2002’de Çin’de ortaya çıkmıştır. Haziran 2012’de de Suudi Arabistan’da Orta Doğu Solunum Sendromu’na (MERS) neden olan CoV salgınları görülmüştür. Daha sonra da Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde Ağır Akut Solunum Sendromu-2’ye sebep olan pnömoni tablosu gelişmiş ve virüs tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur. SARS-CoV-2 olarak adlandırılan bu virüsün neden olduğu hastalığa Koronavirüs Hastalığı-2019 (Corona Virus Disease) (COVID-19) adı verilmiştir (1,2).

VİRUSUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Koronavirüsler, zarflı, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüslerinin oldukça geniş bir ailesidir. “Korona” adını virüsün taç benzeri yapılarından almaktadır. Çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar da dahil olmak üzere insanları ve pek çok türü enfekte edebilirler. *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi ve *Coronavirinae* alt famil-

yası içinde yer alırlar. Bu alt familyada *alpha-coronavirüs* (α CoV), *Betacoronavirüs* (β CoV), *Gammacoronavirüs* (γ CoV), *Deltacoronavirüs* (δ CoV)’ler bulunmaktadır. α CoV ve β CoV’ler insan enfeksiyonlarından sorumludur ve SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 β CoV’ler içinde yer almaktadır (3,4).

CoV-229E, CoV-OC43, CoV-NL63 ve CoV-HKU1 gibi insan koronavirüslerinin popülasyonda dolaştıkları uzun zamandır bilinmektedir ve bunlar mevsimsel ve genellikle hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Buna karşın son yıllarda ortaya çıkan SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 koronavirüsleri oldukça patojeniktir ve mortalitesi yüksek ağır solunum yetmezliği tablolarına neden olurlar (3-5).

SARS-Cov-2 Virüsü

Koronavirüsler zarflı, helikal simetrik kapside sahip, genomu (27-32 kb) diğer RNA virüslerinden daha büyük olan tek sarmallı pozitif polariteli RNA virüsüdür. Nükleokapsid proteini (N) ve genom üç yapısal proteinle ilişkili bir zarfla örtülüdür: zar proteini (M: membrane protein), spike proteini (S) ve zarf proteini (E: envelope protein) (3,4,6).

Koronavirüs ailesinin bir üyesi olarak yakın zamanda dizilenen SARS-CoV-2’nin genom boyutu yaklaşık 29.9 kb’dir. SARS-CoV-2, dört

¹ Uzm.Dr.Alev ÇETİN DURAN, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji/Temel İmmünoloji Bölümü
alevctndrn@gmail.com

tekrarlayan karşılaşmalarda hızlı yanıt verilmesine neden olur. İyileşen hastalarda SARS-CoV-2'ye özgü bellek gelişir bu sayede yeniden maruz kalındığında hızlı ve güçlü bir immün yanıt oluşur (52,53).

Humoral yanıt virüslerin temizlenmesinde, hafıza yanıtının oluşmasında önemlidir ve esas olarak virüs S ve N proteinlerini hedef alır. Enfeksiyonu takiben virüse özgü IgM, IgG, IgA ve nötralizan IgG (nAb) oluşmaktadır. Hastaların çoğunda semptomların başlamasından sonraki 20 gün içinde ve (medyan süresi= 12 gün) serokonversiyon gerçekleşir ve IgM ve IgG tespit edilebilir (54-57). IgM seviyeleri semptom başlangıcından yaklaşık 3 hafta sonra azalmaya başlarken, IgG yükselmeye devam eder, enfeksiyondan 50-60 gün sonra zirve yapar ve 10 aya kadar sürebilir. Azalan antikor seviyelerine rağmen, hafıza B hücreleri kalır ve virüse yeniden maruz kalındığında antikor üretmek için aktive olur (58-60). Solunum yollarında, IgA antikorları ve lokal T hücreleri tarafından sağlanan mukozal bağışıklık, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu etkili bir şekilde ortadan kaldırır ve sistemik yayılmayı önlemede etkilidir (43).

Nötralize edici antikorlar, virüsün konak hücrelere girişini baskılayabilir. nAb'ların hedefi ACE2 reseptörüne bağlanan S proteininin RBD bölgesidir. Böylelikle virüsün konağa girişini bloke eder. Bu nedenle, yeni enfeksiyondan korunmada çok önemlidirler ve enfeksiyonu takiben 6 ay devam etmektedir (58,60,61).

SONUÇ

SARS-CoV-2 bulaştırıcılığı, morbidite ve mortalitesi yüksek bir koronavirüs enfeksiyonudur. Kısa sürede tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur. Hücrel ve humoral immüniyenin dengeli bir şekilde işlev görmesi, yüksek titreli nötralizan antikorlar, doğal bağışıklık bileşenlerinin düzenli işlev görmesi enfeksiyonun eliminasyonunda son derece önemlidir. Virüs S, N ve M proteinlerindeki antijenik epitoplara, ba-

ğışıklık sistemi tarafından tanınır. Enfeksiyonu takip eden aylarda antikor seviyelerinde azalma olmasına rağmen, bellek hücreleri hızlı ve güçlü bir yanıt oluşumu için aktive edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174-184.
2. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104502. doi: 10.1016/j.me-gid.2020.104502.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
4. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, et al. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163-188. doi: 10.1016/bs.aivir.2018.01.001.
5. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
6. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
7. 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):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
8. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
9. Armstrong J, Niemann H, Smeekens S, et al. Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. *Nature* 1984;308(5961):751-752. doi: 10.1038/308751a0.
10. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronavirus: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681.
11. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, 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.
12. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses.* 2014;6(8):2991-3018. doi: 10.3390/v6082991.
13. Huang C, Lokugamage KG, Rozovics JM, et al. SARS coronavirus nsp1 protein induces template-dependent

- endonucleolytic cleavage of mRNAs: viral mRNAs are resistant to nsp1-induced RNA cleavage. *PLoS Pathog.* 2011;7(12):e1002433. doi: 10.1371/journal.ppat.1002433.
14. Tanaka T, Kamitani W, DeDiego ML, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 facilitates efficient propagation in cells through a specific translational shutoff of host mRNA. *J Virol.* 2012 Oct;86(20):11128-11137. doi: 10.1128/JVI.01700-12.
 15. Schubert, K, Karousis, ED, Jomaa A, et al. SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27:959–966. doi.org/10.1038/s41594-020-0511-8
 16. Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, et al. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol.* 2020 ;92(6):584-588. doi: 10.1002/jmv.25719.
 17. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res.* 2018;149:58-74. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.11.001.
 18. Serrano P, Johnson MA, Chatterjee A, et al. Nuclear magnetic resonance structure of the nucleic acid-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 3. *J Virol.* 2009;83(24):12998-13008. doi: 10.1128/JVI.01253-09.
 19. Manolaridis I, Wojdyla JA, Panjikar S, et al. Structure of the C-terminal domain of nsp4 from feline coronavirus. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2009;65(Pt 8):839-846. doi: 10.1107/S0907444909018253.
 20. Beachboard DC, Anderson-Daniels JM, Denison MR. Mutations across murine hepatitis virus nsp4 alter virus fitness and membrane modifications. *J Virol.* 2015;89(4):2080-2089. doi: 10.1128/JVI.02776-14.
 21. Gadlage MJ, Sparks JS, Beachboard DC, et al. Murine hepatitis virus nonstructural protein 4 regulates virus-induced membrane modifications and replication complex function. *J Virol.* 2010;84(1):280-290. doi: 10.1128/JVI.01772-09.
 22. Stobart CC, Sexton NR, Munjal H, et al. Chimeric exchange of coronavirus nsp5 proteases (3CLpro) identifies common and divergent regulatory determinants of protease activity. *J Virol.* 2013;87(23):12611-12618. doi: 10.1128/JVI.02050-13.
 23. Zhu X, Fang L, Wang D, et al. Porcine deltacoronavirus nsp5 inhibits interferon- β production through the cleavage of NEMO. *Virology.* 2017;502:33-38. doi: 10.1016/j.virol.2016.12.005.
 24. Zhu X, Wang D, Zhou J, et al. Porcine Deltacoronavirus nsp5 Antagonizes Type I Interferon Signaling by Cleaving STAT2. *J Virol.* 2017;91(10):e00003-17. doi: 10.1128/JVI.00003-17.
 25. Xia H, Cao Z, Xie X, et al. Evasion of Type I Interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep.* 2020;33(1):108234. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108234.
 26. Angelini MM, Akhlaghpour M, Neuman BW, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio.* 2013;4(4):e00524-13. doi: 10.1128/mBio.00524-13.
 27. Cottam EM, Whelband MC, Wileman T. Coronavirus NSP6 restricts autophagosome expansion. *Autophagy.* 2014;10(8):1426-1441. doi: 10.4161/autophagy.29309.
 28. Kirchdoerfer RN, Ward AB. Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nat Commun.* 2019;10(1):2342. doi: 10.1038/s41467-019-10280-3.
 29. Zhai Y, Sun F, Li X, et al. Insights into SARS-CoV transcription and replication from the structure of the nsp7-nsp8 hexadecamer. *Nat Struct Mol Biol.* 2005;12(11):980-986. doi: 10.1038/nsmb999.
 30. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Snijder EJ. The SARS-coronavirus nsp7+nsp8 complex is a unique multimeric RNA polymerase capable of both de novo initiation and primer extension. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(4):1737-1747. doi: 10.1093/nar/gkr893.
 31. Egloff MP, Ferron F, Campanacci V, et al. The severe acute respiratory syndrome-coronavirus replicative protein nsp9 is a single-stranded RNA-binding subunit unique in the RNA virus world. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(11):3792-3796. doi: 10.1073/pnas.0307877101.
 32. Bouvet M, Lugari A, Posthuma CC, et al. Coronavirus Nsp10, a critical co-factor for activation of multiple replicative enzymes. *J Biol Chem.* 2014;289(37):25783-25796. doi: 10.1074/jbc.M114.577353.
 33. Chen Y, Su C, Ke M, et al. Biochemical and structural insights into the mechanisms of SARS coronavirus RNA ribose 2'-O-methylation by nsp16/nsp10 protein complex. *PLoS Pathog.* 2011;7(10):e1002294. doi: 10.1371/journal.ppat.1002294.
 34. Decroly E, Debarnot C, Ferron F, et al. Crystal structure and functional analysis of the SARS-coronavirus RNA cap 2'-O-methyltransferase nsp10/nsp16 complex. *PLoS Pathog.* 2011;7(5):e1002059. doi: 10.1371/journal.ppat.1002059.
 35. Ma Y, Wu L, Shaw N, et al. Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14-nsp10 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(30):9436-9441. doi: 10.1073/pnas.1508686112.
 36. Peng Q, Peng R, Yuan B, et al. Structural and Biochemical Characterization of the nsp12-nsp7-nsp8 Core Polymerase Complex from SARS-CoV-2. *Cell Rep.* 2020;31(11):107774. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107774.
 37. Adedeji AO, Lazarus H. Biochemical Characterization of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Helicase. *mSphere.* 2016;1(5):e00235-16. doi: 10.1128/mSphere.00235-16.
 38. Hao W, Wojdyla JA, Zhao R, et al. Crystal structure of Middle East respiratory syndrome coronavirus helicase. *PLoS Pathog.* 2017;13(6):e1006474. doi: 10.1371/journal.ppat.1006474.
 39. Jia Z, Yan L, Ren Z, et al. Delicate structural coordination of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(12):6538-6550. doi: 10.1093/nar/gkz409.
 40. Ogando NS, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer

- Y, et al. The Enzymatic Activity of the nsp14 Exoribonuclease Is Critical for Replication of MERS-CoV and SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020;94(23):e01246-20. doi: 10.1128/JVI.01246-20.
41. Kim Y, Jedrzejczak R, Maltseva NI, et al. Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Sci.* 2020;29(7):1596-1605. doi: 10.1002/pro.3873.
 42. Shi P, Su Y, Li R, et al. PEDV nsp16 negatively regulates innate immunity to promote viral proliferation. *Virus Res.* 2019;265:57-66. doi: 10.1016/j.virus-res.2019.03.005.
 43. Sui Y, Bekele Y, Berzofsky JA. Potential SARS-CoV-2 Immune Correlates of Protection in Infection and Vaccine Immunization. *Pathogens.* 2021;10(2):138. doi: 10.3390/pathogens10020138.
 44. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
 45. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience.* 2020;42(2):505-514. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0.
 46. Polat C, Ergunay K. Insights into the virologic and immunologic features of SARS-COV-2. *World J Clin Cases.* 2021;9(19):5007-5018. doi: 10.12998/wjcc.v9.i19.5007.
 47. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med.* 2020;26(10):1623-1635. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6.
 48. Lavillegrand JR, Garnier M, Spaeth A, et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):9. doi: 10.1186/s13613-020-00798-x.
 49. Hope JL, Bradley LM. Lessons in antiviral immunity. *Science.* 2021;371(6528):464-465. doi: 10.1126/science.abf6446.
 50. Jordan SC. Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses. *Clin Exp Immunol.* 2021;204(3):310-320. doi: 10.1111/cei.13582.
 51. Sherina N, Piralla A, Du L, et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection. *Med (NY).* 2021;2(3):281-295.e4. doi: 10.1016/j.medj.2021.02.001.
 52. Breton G, Mendoza P, Hagglof T, et al. Persistent Cellular Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *J Exp Med.* 2021;218. doi: 10.1101/2020.12.08.416636.
 53. Quast I, Tarlinton D. B cell memory: understanding COVID-19. *Immunity.* 2021;54(2):205-210. doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.014.
 54. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. What do we know about the antibody responses to SARS-CoV-2? *Immunobiology.* 2021;226(2):152054. doi: 10.1016/j.imbio.2021.152054.
 55. Ladner JT, Henson SN, Boyle AS, et al. Epitope-resolved profiling of the SARS-CoV-2 antibody response identifies cross-reactivity with endemic human coronaviruses. *Cell Rep Med.* 2021;2(1):100189. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100189.
 56. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
 57. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
 58. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.
 59. Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature.* 2020;588(7839):682-687. doi: 10.1038/s41586-020-2852-1.
 60. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591(7851):639-644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w.
 61. L'Huillier AG, Meyer B, Andrey DO, et al. Antibody persistence in the first 6 months following SARS-CoV-2 infection among hospital workers: a prospective longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):784.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2021.01.005.