

# COVID-19'DA İMMÜN YANITLAR

## IMMUN RESPONSES IN COVID-19

Bülent ÇAKAL<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** B.Ç. 0000-0002-1254-844X

**Cite this article as:** Cakal B. Immun responses in COVID-19. J Ist Faculty Med 2021;84(2):256-63. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0056

### ÖZET

Şiddetli akut solunum sendromu ilişkili bir koronavirüsün (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2; SARS-CoV-2) etiyolojik etkeni olduğu koronavirüs hastalığı 19 (coronavirus disease 19; COVID-19) pandemisi mevcut ve olası sonuçları açısından tüm dünyayı etkisi altına almıştır. COVID-19 oldukça özgün virolojik, klinik ve immünolojik karakteristik özelliklere sahiptir. COVID-19'da bağışık yanıt enfeksiyonunun kontrol altına alınmasına imkan sağlayan yanıtlardan ani ve hızlı gelişen yoğun enfeksiyon ve sitokin fırtınası ile karakterize pulmoner trombozise kadar uzanan geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilmektedir. Bu derlemede COVID-19'un immünpatogenezine ilişkin bilimsel verilerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, immünpatoloji, immün regülasyon kaybı, makrofaj aktivasyonu, interlökin-6, sitokin/kemokin fırtınası, tromboenflamatuvar sendrom

### ABSTRACT

The Coronavirus disease 19 (COVID-19) pandemic, which is the etiological agent of a severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV-2), has influenced the whole world with the current and possible results. COVID-19 has very unique virological, clinical and immunological characteristics. In COVID19, immune responses can vary widely, ranging from responses that allow control of the infection to pulmonary thrombosis characterized by sudden and rapidly developing intense inflammation and storm of cytokinemia. This review aims to examine scientific data about immunopathogenesis of COVID-19

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, immunopathology, immune dysregulation, macrophage activation, interleukin-6, cytokine/chemokine storm, thromboinflammatory syndrome

### GİRİŞ

Virüslerin etiyolojik etkeni olduğu enfeksiyon hastalıklarından korunma ve virüslerin eliminasyonunda immün yanıt birey ve toplum sağlığının korunması açısından yaşamsal öneme sahiptir. Akut viral solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili patolojiler virüs ve/veya immün yanıtla ilişkili olarak gelişebilmektedir. COVID-19'un immünpatogenezine ilişkin bilimsel veri ve bilgiler henüz sınırlı olmakla birlikte, COVID-19'da bağışık yanıtın, virüs, enfekte birey ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile şekillendiği, enfeksiyonun klinik seyri ve sonuçlarının, hastaların çoğunda enfeksiyonunun kontrol altına alınmasına imkan verebilen immün yanıtlardan, özellikle kronik enfeksiyon ve/ya immün yetmezlik gibi komorbiditelerin eşlik ettiği daha çok yaşlı kişilerde ise immün fonksiyon bozukluğu ve/veya yetersizliği sonucu ani ve hızla gelişen yoğun enfeksiyon

ve sitokin fırtınası ile karakterize, pulmoner trombozise ile sonuçlanabilen oldukça geniş bir yelpazeyi içerebilmektedir. İmmün sistem sadece miyeloid ve lenfoid kökenli immün hücreler ile bu hücreler arasında etkileşimi sağlayan sitokin/kemokinlerden ziyade varoluş ve sonuçları itibarıyla başta doku olmak üzere genetik/epigenetik, çevre, evrimsel süreç ve dinamiklerin tümüyle ilişkili karmaşık biyoiletişim ağları içeren dinamik bir savunma ve korunma sistemidir. Bu açıdan SARS-CoV-2'ye karşı bireysel ve toplumsal düzeyde savunma ve korunmanın yönü, şiddeti ve düzeyinin belirlenmesinde karmaşık biyolojik dinamiklerin belirleyici olduğu öngörülebilmektedir. Halihazırda COVID-19'un immünpatogenezinin anlaşılması, immünmodülatör terapötikler ve hedeflerin keşfi ile potansiyel aşuların etkinliği ve güvenliğinin belirlenmesi amacıyla SARS-CoV-2'ye yönelik doğal, spesifik humoral ve hücre immün yanıtların dinamiği, fonksiyonu, özgüllüğü, frekansı ile immün bel-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** bulentcakal@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 15.05.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 27.07.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 24.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 11.11.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 30.03.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

leğin aydınlatılmasına yönelik yoğun bir araştırma çabası mevcuttur. Bu derlemede SARS-CoV-2 ve COVID-19'a yönelik COVID-19 pandemisinin başlangıç döneminde yayınlanan bilimsel literatür ve verilerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

### COVID-19'un temel virolojik ve klinik özellikleri

COVID-19 pandemisi Aralık 2019 sonlarında Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan kentinde açık hayvan pazarı ile ilişkili progresif seyirli pnömoni benzeri solunum sendromlu vakaların tanımlanması ile başlamıştır (1). Ocak ayı başında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pnömoni vakalarından sorumlu etiyolojik etkenin bir coronavirüs olduğu rapor edilmesi sonrası, uluslararası virüs taksonomi komitesi coronavirüs çalışma grubu tarafından virüse dair ulaşılan ilk sekans verileri uyarınca da salgının etiyolojik etkeni *Coronaviridae* ailesi *Sarbecovirus* alt cinsi içerisinde sınıflandırılarak SARS-CoV-2 ve neden olduğu hastalıkta COVID-19 olarak adlandırılmıştır (2).

SARS-CoV-2 primer bulaş yolu solunum damlacıkları ile yakın temas ve/ya bu damlacıklar ile kontamine eşya/yüzeyler ile temas sonrası solunum mukozası aracılığıyla inhalasyonu olmakla birlikte kısmen hala tartışmalı olmakla birlikte özellikle hastaların tedavi ve izole edildiği oda ve çevrenin hava ve yüzeylerinde yoğun miktarlarda virüs RNA'sının varlığının tespit edilmesi nedeniyle virüsün hava yoluyla da (bio-aerosol) bulaşabileceği rapor edilmektedir. Özellikle enterik semptomları olan COVID-19'lu hastalardan fekal-oral yolunda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için henüz net olmamakla birlikte alternatif bir bulaş yolu olabileceği rapor edilmektedir. SARS-CoV-2'nin enfekte gebe anneden fetüse intrauterin ya da transplental bulaşına dair henüz bir kanıt gösterilmemiştir (3-5).

COVID-19'da tahmini temel bulaştırma katsayı oranı (basic reproductive ratio;R0) çoklu değişkenlere bağlı olarak oldukça farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak 2,2-3,9 arasında olduğu öngörülmektedir. Enfeksiyonun semptomlar öncesi enkübasyon periyodu yaklaşık 4-5 gün, semptomatik hastaların %97,5 de ise 11,5 gün içerisinde klinik bulgular gözlemlenebilmektedir. Enfeksiyon, hastalık ve ölüme ilişkin tüm oran ve sayılar toplumların, demografik, bilimsel, sağlık alt yapı ve donamları, ekonomik, sosyal ve kültürel özellikleri, çevresel faktörler ile salgınla mücadele yöntemleri ve izledikleri stratejilere göre değişkenlik gösterebilmektedir (6). Enfeksiyon virüs ile temas sonrası toplumun yaklaşık %30-40'da asemptomatik, %50-55'de hafif veya orta düzeyde, %12-15'de hastaneye başvuru gerektiren, %8-10'da şiddetli (ciddi pnömoni bulguları ve solunum sıkıntısı), %2-4'de ise kritik (solunum yetmezliği, septik şok ve/ya çoklu organ yetmezliği) hastalık bulguları ile seyredebilmekte, konfirme vakalarda ölüm oranı %0,5-15, yaş ve eşlik eden komorbite (hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları, diyabet, immünsüpresyon vb) varlığı hastalığın kötü klinik prognozu ve ölüm

için en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (7). Tüm klinik bulguları açık olmamakla birlikte, COVID-19'un majör semptomu olan ateş (>%80) ve kuru öksürük dışında hastaya ve viral enfeksiyonun dinamiği ve seyrine bağlı olarak değişen oranlarda kas/eklem, sinir sistemi (baş ağrısı %53) ve sindirim sistemiyle (ishal %30, kusma ve bulantı) ilişkili çok yönlü semptom aralığına sahip olduğu rapor edilmektedir (8).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, enfeksiyonun ilk birkaç gün süresince pik seviyelere varan yüksek viral yük sonrası kısa ve hızlı bir düşme ardından değişken sürelerde devam eden yavaş bir klerens fazı ve finalde hızlı bir eliminasyonu kapsayan oldukça özgün bir viral kinetik paternle karakterize olup, ilk fazdan ikinci faza geçişte viremin pik yaptığı dönemdeki enfekte hücrelerin total ölüm yoğunluğu ve/ya oranının belirleyici olduğu, viral klerensin viral yükün yaklaşık  $10^5$  kopya altına düşmesi ile yavaşladığı, çok yavaş artan sitolitik T hücre yanıtının 2-20 gün sürebilen üst solunum sistemindeki enfekte hücrelerin eradikasyonunu indüklediği, final yanıtların görülme zamanının enfekte bireye göre değiştiği bununla birlikte nazofarenkste viral replikasyon sonlandığında akciğer ve diğer anatomik bölgelerde benzer sonuçlara ulaşıp ulaşmayacağı ise açık olmadığı bildirilmiştir (9). SARS-CoV-2'nin yukarıda belirtilen viral kinetiği ve viral yük ile hastalık şiddeti arasındaki pozitif korelasyona yönelik öngörüler baz alınarak yapılan matematiksel modellemeler uyarınca, potansiyel anti-viral tedavi etkinliği (ve ayrıca farmotiklerin in vivo farmakolojik potensi yüksek kabul edildiğinde) baz alınarak uygulanan (remdesivir, hydroxychloroquine vb) terapötikler ile nötralizan antikorlar ve hücrel immün-terapötikleri içeren COVID-19'a yönelik erken başlangıçlı tedavilerin hastalığın kontrolünde yararlı olabileceği öne sürülmektedir (10).

Hastalarda semptomların düzelmesi sonrası çalışılan hasta gruplarına göre değişiklik göstermekle birlikte RT-PCR ile tespit edilen viral RNA pozitifliğinin 2.5 gün ile 6 hafta arasında ortalama iki hafta kadar devam edebildiği rapor edilmekte, buna karşın hastalarda tespit edilen viral RNA varlığının viral replikasyon varlığı, viral persistanlık, viral yayılım ve bulaştırıcılık ile ilişkisi henüz net olarak tanımlanmamakla birlikte hastalarda SARS-CoV-2 genomunun varlığının gösterilmesinin, measles virüs ile primer enfeksiyon sonrası viral immün yanıtların geç oluşmasına paralel seyredebilen uzun süreli viral RNA varlığına benzeyen virüs ve immünite arasındaki dinamiklerden kaynaklanıyor olabileceği de ileri sürülmektedir (11, 12).

SARS-CoV-2'nin etiyolojik etkeni olduğu COVID-19'lu hastaların önemli bir kısmı iyi bir prognoza sahip olmasına karşın hastaların bir kısmında hızla progresyon ve yüksek mortalite ile seyredebilmektedir. Şiddetli ve kritik vakaların çoklu organ disfonksiyonu ve immün fonksiyon bozukluğu ile karakterize olması, çoklu akciğer loblarının

tutulumu ve plevral efüzyon ile COVID-19'un şiddetinin ilişkili olması, ileri yaşın (>75) mortalite için risk faktör oluşturması COVID-19'a dair majör veri ve gözlemleri oluşturmaktadır (13). Hastalığın en genel laboratuvar bulgularının lenfopeni, özellikle diğer viral enfeksiyonlar ile karşılaştırıldığında COVID-19'a özgü yüksek CRP düzeyleri, serum amiloid protein, üre, kreatinin, sistatin C, direkt bilirubin, AST, kolinesteraz artışı, ile karakterize olduğu, sekonder enfeksiyonlu hastalarda prokalsitonin düzeylerinin arttığı, yoğun bakım hastalarında daha yüksek düzeylerde protrombin zamanı ve D-dimer varlığı bu açıdan hipotalbümini, Lenfopeni, yüksek CRP, nötrafil/lenfosit oranı, ve LDH'ı içeren laboratuvar bulgularının akut akciğer hasarının şiddetinin öngörülmesinde prediktif değeriyle sahip olduğu rapor edilmektedir. Monosit infiltrasyonu ve endotel fonksiyon kaybını içeren ekstremsk koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile ilişkilendirilen sistemik ve pulmoner trombozda trombositopeni ve yüksek D-dimer düzeylerinin yoğun tedavi alan COVID-19'lu hastalarda koagülapatı indikatörü olabileceği belirtilmiştir (14, 15).

COVID-19'lu hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan radyolojik görüntülemesinde en yaygın bulgu daha çok bilateral tutulumlu buzlu cam olarak adlandırılan beyaz lekeler içeren sıvıların varlığı ile karakterize olmakla birlikte, BT ile yapılan radyolojik görüntüleme, hasta ve virüs arasındaki dinamik dengenin belirleyici olduğu akciğer dokusu bazında gelişen immün yanıtların düzeyi, şiddeti ve yoğunluğu ile ilişkili patolojik bulguları objektif, eş zamanlı ve hızlı yansıtılması nedeniyle özellikle RT-PCR negatif klinik şüphesi olan hastaların klinik tanısının desteklenmesi ile klinik izlem ve hastalığın progresyonunun öngörülmesinde rutin klinik pratikte vazgeçilmez bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır (16).

Akut respiratuvar distres sendromu/Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) COVID-19'un en ağır komplikasyonu ve artan mortalite (ölüm) riski ile ilişkili olup, ölümlerle sonuçlanan vakaların %70'nin nedeni ARDS ilişkili solunum yetmezliği, hastalık semptomları sonrası ARDS gelişme süresi ortalama 8-9 gün, yoğun bakım sonrası ölüm ortalama 7 gün, mortalite oranı komorbiditesi olan yaşlı ve ARDS gelişenlerde daha yüksek, hastalarda ARDS ve/ya kontrolsüz enflamatuvar yanıtlar ile ilişkili gelişebilen sepsis/septik şok, kardiyak, hepatik ve böbrek hasarları ile seyredilebilen çoklu organ yetmezlikleri ve sekonder enfeksiyonlar (bakteri ve fungal) ise COVID-19 vakalarının %28'nin ölümüne sebep olan diğer komplikasyonları oluşturmaktadır (17, 18).

### COVID-19'da immünolojik spektrum

COVID-19'un immünpatogenezine ilişkin bilimsel veri ve bilgiler henüz oldukça sınırlı olmakla birlikte, SARS-CoV-2'nin doğal ve adaptif immün yanıtları aktive edebildiği, buna karşın özellikle yaşa paralel artan kontrolsüz pro-enflamatuvar yanıtlar ile kusurlu adaptif immün ya-

nıtların lokal ve sistemik düzeyde doku hasarına neden olabildiği, dolayısıyla hastalardaki hastalık şiddeti ve düzeyinin viral enfeksiyonun ve konağın immün yanıtları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (19-21). Viral enfeksiyonların oluşması için virüsün sentezlediği bir viral protein (ligand) aracılığıyla konak hücre yüzeyinde yer alan hedef reseptöre bağlanması ve hücre içine girmesi ilk ve en kritik aşamadır. SARS-CoV'ler spike proteinleri aralığıyla insan havayolu, alveoler ve vasküler endotel hücreler ile akciğer makrofajları üzerinde eksprese edilen insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (human angiotensin-converting enzyme 2; hACE2) hedef reseptör olarak kullanırlar. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 S proteinleri arasındaki sekans benzerliğinin varlığı ile yapılan yapısal çalışmalar ve biyokimyasal deneylerde SARS-CoV-2'nin yüzey spike glikoproteini (viral ligand) aracılığıyla hACE2'yi SARS-CoV'lere benzer şekilde hücre girişi için fonksiyonel bir reseptör olarak kullandığı gösterilmiştir (22, 23).

ACE2 esansiyel hipertansiyonun oluşumu ve seyrinde kritik rolü olan renin anjiyotensin sisteminde anjiyotensin I'ı Ang 1 ve Ang 9'a dönüştürebilen, anjiyotensin II'yi ise Ang 1 ve Ang 7'ye degrade edebilen temel düzenleyicilerinden biri olup, insan genomunun X kromozomu üzerinde lokalizedir. İçerdiği 18 ekzon ile 850 aa'lık bir protein kodlayan ACE2 insan akciğer, kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal dokuları ile testislerde de eksprese edilir. Gerçekleştirilen in vivo hayvan çalışmalarında; ACE2'nin anjiyotensin II'nin (AgnII) sentezinde rol alan ACE fonksiyonu üzerinde dengeliyici, sentez edilen AgnII'nin de AgnII reseptör I (AT1R) ilişkili vasküler permeabilite artışı ve şiddetli akut akciğer hasarına neden olabilen patolojik etkilerini ise AgnII sentezini negatif yönde düzenleyerek sınırlandırabilme etkinliğine sahip olduğu, buna karşın SARS-CoV spike proteininin ACE2'ye bağlanmasının ACE2 ekspresyonunun azalmasına neden olarak ACE2'nin akciğer üzerindeki koruyucu fonksiyonlarının kaybına bununda SARS-CoV ilişkili gelişen akciğer fizyopatolojileri üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (24, 25).

### COVID-19'da doğal immün yanıtlar

SARS-CoV-2'de içeren sitopatik virüsler enfekte ettikleri hücre ve virüs replikasyon siklüsünün bir kısmını gerçekleştirdikleri dokunun hasarını ve ölümünü indükleyebilirler. SARS-CoV'le enfekte hastalarda hava yolu epitel hücrelerinin viral enfeksiyonu ve viral replikasyon varlığının virüs ilişkili pyroptosis (pirojenik apoptozis; kaspaz-1 bağımlı programlı hücre ölümü) ile vasküler sızıntıya neden olabildiği gösterilmiştir. Pyroptosis daha çok sitopatik virüsler ve endojen hasar sinyalleri ile ilişkili yüksek enflamasyonla karakterize programlı hücre ölümü formudur. SARS-CoV'ler ile ilişkili pyroptosis sonucu IL-1β'in öncülük ettiği proenflamatuvar yanıtlar tetiklenebilmektedir (26, 27). Alveoler epitelyum ve makrojalarn patern tanıyan reseptörleri (PRRs; Pattern recognition receptors)

aracılığıyla patojen ve hasar ilişkili moleküler paternleri (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs ve Damage-associated molecular patterns, DAMPs) tanınması sonucu sentezlenen sitokin ve kemokinler aracılığıyla Th1 yanıtlarının farklılaşması ile nötrofilden ziyade monosit ve lenfositlerden oluşan immün hücrelerin kandan enfeksiyon alanına göçü akciğer enfeksiyonunun ve immün yanıtların kontrolüne imkan sağlar, ayrıca oluşan bu immün patern COVID-19'lu hastaların %80'de gözlemlenen nötrofil-lenfosit oranındaki artışı destekler niteliktedir (28).

Buna karşın COVID-19 özellikle şiddetli solunum yetmezliği olan hastalarda immün fonksiyon bozukluğunun özgün bir paterni ile karakterize olup, bu açıdan hastalarda ya makrofaj aktivasyon sendromu ya da CD4 ve CD19 lenfosit ve doğal öldürücü (natural killer; NK) hücrelerin yoğun azalımının eşlik ettiği çok düşük düzeylerde insan lökosit antijen-DR (human leukocyte antigen; HLA-DR) ekspresyonunun gözlemlendiği, sirkülasyondaki monositler tarafından sürekli (kesintisiz) TNF $\alpha$  ve IL-6 sentezi hastalığın bakteriyel sepsis veya influenzadan ayırıcı karakteristiğini oluşturduğu, nihayetinde şiddetli COVID-19'da gözlenen immün fonksiyon bozukluğunun bu özgün paterni, hiper-enflamasyon ve kesintisiz sitokin üretimi (hiper sitokinemi, sitokin/kemokin fırtınası sendromu) ile ilişkili IL-6 aracılı düşük HLA-DR ekspresyonu ve lenfopeni ile karakterize immün bir patern sergilemektedir. Bu açıdan COVID-19'lu hastalarda yüksek serum IL-6 düzeylerinin (>80 pg/ml) solunum yetmezliği gelişme riskinin belirlenmesinde prognostik değerliliğe sahip bir biyobelirteç olarak kullanılması ile yine klinik seyri ağır olan hastalarda IL-6 reseptörü hedef alan monoklonal antikor uygulamalarını yararlı olabileceği de rapor edilmiştir (21, 29-31).

Şiddetli COVID-19' lu hastaların çoğunda sitokin fırtınasını karakterize eden IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  (CCL3) ve TNF- $\alpha$  gibi pro-enflamatuvar immün belirteçlerin serum düzeylerinde önemli düzeylerde artış gözlenmektedir. Şiddetli COVID-19'un yönetiminde hiper sitokinemi nedeniyle sepsis tedavi protokolleri benimsenmekle birlikte hastalık D-dimer artışı ve karaciğer işlev bozukluklarının eşlik ettiği lenfositopeni ile seyredabilen farklı bir patern sergileyebilmektedir. Bu açıdan in vitro düzeyde yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2'nin ACE2 eksprese eden T hücrelerine spike protein aracılı membran füzyonu aracılığıyla girerek, T hücrelerinde abortif bir enfeksiyona neden olabildiğinin ve ayrıca T hücrelerinde apoptozu indükleyebildiğinin gösterilmesinin hastalarda gözlemlenen lenfositopeniyle ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (32). Proenflamatuvar sitokin yanıt düzeylerinde yükselme şok, kalp, böbrek ve karaciğerde doku hasarı ile solunum ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilmekte; hiper sitokineminin ayrıca, nötrofillerin ve makrofajların yoğun infiltrasyonu ile alveolar duvarların yaygın kalınlaşması ve hiyalin membranların oluşumu ile karakterize yaygın alveoler hasara yol

açan pulmoner patolojiler ile ilişkili olması ölen hastalarda dalak atrofisi ve lenf nodu nekrozları ile mikrovasküler pulmoner trombozis ile karakterize progresif endotelial tromboenflamatuvar sendrom ile ilişkili klinopatolojik veri ve gözlemler COVID-19 immunopatogenezinde enflamatuvar reaksiyonların ve sitokinlerin rolünü destekler niteliktedir (19, 33). Buna karşın sitokin fırtınası (hiper sitokinemi) dış uyarana (yabancı/tehlikeli) karşı verilen abartılı bir immün yanıt olup, patogenez ve mekanizmaları oldukça komplekstir. SARS-CoV-2'nin hangi mekanizmalar aracılığıyla anormal sitokin yanıtlarını indüklediği henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Ayrıca insan patojenik coronavirüslerin immünpatogenezinde sitokinlerin rolüne dair bilimsel veriler SARS-CoV-2 dışındaki koronavirüsler ile yapılan çalışmaları kapsamaktadır.

İnterferonlar (IFN) potent antiviral sitokinler olup viral enfeksiyonlara karşı doğal ve adaptif immün yanıtların regülasyonunda kritik rol oynarlar buna karşın bir çok virüs IFN'ların antiviral etkilerini sınırlayabilen ve modüle edebilen spesifik mekanizmalara sahiptir. Her hangi bir antijene karşı edinsel immün yanıtların oluşması ve düzenlenmesinde, kritik aşama olan T hücre aktivasyonu için, o antijene spesifik THR (T hücre reseptör) taşıyan T lenfosit ve MHC uygunluğunun (sinyal 1) gerekli olduğu bilinmektedir; ayrıca T lenfositlerin ASH'ler (Antijen sunucu hücre) tarafından yardımcı sinyaller ile uyarılması (sinyal 2, ko-stimülasyon) gereklidir. Her iki sinyal iletilişinin sağlanması için gerekli olan ASH aktivasyonu, TLR'ler (Toll Like Receptor) başta olmak üzere, patern tanıyan reseptörlerin (PRR) yabancı/tehlike'ye ilişkin moleküler paternleri (PAMP, DAMP) tanımları ile başlar. Bu nedenle, söz konusu bu sinyal ve reseptörlerin aktivasyon ve kontrolünde görev alan çeşitli protein, sitokin ve moleküllerin (TLR, MYD88, TRIF, kompleman, IL-1, IL-6 ve Tip I IFN'lar gibi) fizyolojik düzeylerindeki anomalilerin de immünpatolojilerin oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir (34).

SARS-CoV-2 diğer CoV'ler gibi immün sistem tarafından hücre dışı ve endozomal TLR'ler ile sitozolik RIG-I benzeri reseptörleri (RLR) içeren PRR aracılığıyla tanınabilmektedir. Aktive olan PRR'ler ise bir sonraki aşamada tip I ve III IFN ile proenflamatuvar sitokinlerin sentezi için gerekli moleküler sinyal yollarını indükleyerek antiviral doğal immün yanıtları başlatır. Başta tip I IFN olmak üzere sentezlenen sitokinler ise özellikle viral replikasyonun inhibisyonu aracılığıyla enfeksiyonun kontrolünde kritik rol oynarlar. Buna karşın CoV'ler sentezledikleri yapısal ve non-yapısal viral proteinleri aracılığıyla gerek TLR aktivasyonunu gerekse sitokin sentezinde rol alan sinyal yollarını farklı aşamalardan antagonize ederek, hem bu yanıtların oluşmasını inhibe etmekte hem de kendine karşı oluşacak immün yanıtlardan kaçınabilmektedir (35).

Başta viral enfeksiyonlar olmak üzere organizmanın ekzojen ya da endojen herhangi bir nedenle, doğal ve kazanıl-

miş immün yanıtlarını aktive etmek amacıyla, ASH'ler üzerinde eksprese olan PRR'lerin, bir dizi sinyal iletişi sonucu adaptör proteinler ile etkileşimi, Tip1 IFN'ların sentezinde ilk basamağı oluşturur, bu amaçla hücre içinde sentezlenecek IFN'lar için, NF- $\kappa$ B ve IRF'lerin (IFN düzenleyici faktörler; IFN regulatory factor) PRR'lerce aktive olan, TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing IFN- $\beta$ ), TRAM (TRIF-related adaptor molecule), TRAF (Tumour necrosis factor (TNF) receptor-associated factor), TANK (TRAF family member-associated NF- $\kappa$ B activator), NAP1 (NF- $\kappa$ B activating kinase-associated protein1), RIP (Receptor-interacting protein), TAK (Transforming growth factor b-activated kinase), IKK kompleksi  $\alpha/\epsilon$  (Inhibitory kinase- $\alpha/\epsilon$ , IKK complex), TAB2, TAB3 (TAK1-binding proteins 2 and 3), IRAK1 (Interleukin-1 receptor-associated kinase1), ve özellikle MyD88 (Myeloid differentiation factor 88) gibi kritik öneme sahip bir dizi adaptör proteinin sinyal iletişi sonucu uyarılmaları söz konusudur, sonraki aşamada gerçekleşen, moleküllerin fosforilasyonu ve dimerizasyonu işlemi sonucu, uyarı nükleusa geçerek IFN genlerinin promotör bölgelerindeki c-jun/ATF-2'ye bağlanması; IFN sentezinde rol alan genlerin transkripsiyonunu başlatır. Sentezlenen tip-1 IFN'ların, immünolojik etkinliğe sahip molekül ve proteinlerini sentezletmesi ise, IFN'ların, reseptörlerine (IFN $\alpha/\beta$  receptor IFNAR, IFNAR1 ve IFNAR2) bağlanarak, STAT1 ve STAT2 gibi hücre içi sinyal ileti ve transkripsiyonel aktivatörlerinin (signal transducers and activators of transcription) fosforolize olmasını gerektirir (36).

SARS-CoV'ler üzerinde yapılan çalışmalarda da SARS-CoV'lerin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri aracılığıyla IFN yanıtlarını antagonize edebildiği gösterilmiştir. SARS-CoV'ler arasındaki genom ve protein benzerliği nedeniyle, SARS-CoV-2'nin de SARS-CoV'lere benzer şekilde, viral RNA'nın PRR'ler tarafından tanınmasının engellenmesi, nükleer faktör  $\kappa$ B kinaz altünit- $\epsilon$  (IKK $\epsilon$ ) inhibitör / TBK1 (TANK-binding kinase 1), TRAF3 ve IRF3 aracılığıyla PRR sinyallerinin engellenmesi, STAT1 aracılı IFN sinyal yollarını iletişinin engellenmesi, mRNA degradasyonun teşviki ve konak protein translasyonunun inhibisyonunun içeren farklı aşamalarda IFN sinyal yollarının antagonize edebileceği öngörülmektedir. Ayrıca IFN yanıtları üzerindeki bu antagonist etkinin viral replikasyonda artışa katkıda bulunarak daha fazla pirojenin salınımının indüklemesine dolayısıyla pyroapoptosis ilişkili anormal enflamatuvar yanıtların artışına neden olabileceği de belirtilmektedir (20, 35-38).

Konvansiyonel, monosit ve plazmosit kaynaklı dentritik hücreler (DC) ile makrofajları içeren miyeloid hücreler aracılı mukozal immün yanıtlardaki regülasyon kaybının da COVID-19'lu hastalarda ARDS, sitopeni fırtınası ve lenfositopeni ile ilişkili patolojilerin oluşmasına katkı sağladığı öngörülmektedir. Doğal lenfoid hücrelerin Sitokin üretimi ve sitotoksiteden sorumlu sitotoksik doğal öldürücü hücrelerin (natural killer; NK) COVID-19'da

hastalık şiddetine paralel olarak azaldığı ve mekanzimaları net olmamakla birlikte aktivasyon ve immün efektör fonksiyonlarının bozulduğu rapor edilmektedir. Sitokin düzeylerinde artışı ile birlikte periferel CD4+T ve CD8+T hücre kaybı sonucu gelişebilen lenfopeni düzeyleri ile COVID-19 ilişkili hastalık şiddeti ve mortalite arasındaki korelasyon hastalığın en tipik bulgularından birini oluşturmaktadır. COVID-19'lu hastalarda lenfosit hücre kaybının IL-6 ve Fas-FasL etkileşimi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (39, 40).

### COVID-19'da adaptif immün yanıtlar ve immünpatolojiler

COVID-19'lu hastalarda viral N, M ve S protein immü-nepitoplarına karşı gerek IFN- $\gamma$  ELISPOT yöntemiyle gerekse Tseq analizleride SARS-CoV-2'ye spesifik T hücre yanıtlarının varlığı gösterilmiştir. Hastalık şiddeti yüksek COVID-19 hastalarında GM-CSF CD4+T (Granulocyte colony-stimulating factor) hücrelerinin artışı buna karşın Treg ve  $\gamma\delta$ -T hücrelerinin ise azalması yönelik bulgular, T hücrelerinin hiperenflamasyona katkı sağladığı yönünde değerlendirilmektedir. COVID-19'lu hastalarda HLA-DR, CD38, CD69, CD25, CD44 ve Ki-67 ekspresyonu ile karakterize T hücre yanıtları varlığı bildirilmesine karşın T hücre spesifik fenotipik ve fonksiyonel değişimlerin hastalıkla ilişkisi henüz net olarak bilinmemektedir. Hastalığın şiddetinden bağımsız olarak CD8T hücrelerinin CD4T hücrelere göre daha aktif olduğu ve T hücrelerin fonksiyonel inaktivasyonu (eylemsizlik) ile ilişkili PD-1 pogramlı hücre ölümü proteini-1) ekspresyon düzeylerinin prodromal dönemden semptomatik faza geçerken arttığı gösterilmiştir (28, 41-43). Özellikle kritik ve klinik seyri şiddetli olan hastalarda OX-40, CD137 CTLA-4.TIGIT ve NKG2a gibi ko-stimülatör ve ko-inhibitör moleküllerin ekspresyon düzeylerinde artış, CD28\*CD8T hücrelerde azalma, PD-1+/TIM3+ CD8 T hücrelerin frekansında artış ve bu markerlerin büyük kısmının ekspresyon düzeylerinin CD4T hücrelerinden ziyade CD8T hücrelerinde daha yüksek düzeyde olması, CD4T ve CD8T hücrelerinin çoklu immün fonksiyonlarında kayıp ve bozulmaya dair veri ve gözlemler, COVID-19'da olasılıkla yüksek viral yük artışına maruziyetin de etkisiyle T hücre immün efektör fonksiyonlarında inaktivasyon ve/ya etkisizliğe işaret etmektedir (28, 44).

Sürekli enflamatuvar hücre infiltrasyonu, virüsten kaynaklanan direkt hasara ek olarak, proteazların ve reaktif oksijen türlerinin aşırı salgılanmasıyla akciğerde oluşan hasara aracılık edebilmekte, ayrıca yaygın alveolar eksuda ve deskuamasyon, hiyalin membran oluşumu ve pulmoner ödem varlığı yaygın alveolar hasara neden olarak, akciğerde gaz değişim etkinliğinin sınırlanmasına buda oksijen satürasyonunun düşmesi ve solunum güçlüğüne neden olarak akciğeri ayrıca sekonder enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirebilmektedir. İleri yaş COVID-19'da hastalık şiddeti ve ölümlerle sonuçlanan kötü

prognoz için en büyük risk faktörüdür. Mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte yaşla birlikte latent viral enfeksiyonların reaktivasyonu ile salınan endojen hasar (tehlike) ilişkili ligandların (sinyal) artışının sürekli ve artan PRR aktivasyonuna neden olması sonucu bazal düzeyde kronik enflamasyonunun indüklendiği buna paralel olarak da yaşlı bireylerde ölüm ve özürlülük ile korelasyon gösteren IL6 gibi proenflamatuvar sitokinler ile pıhtılaşma faktörleri ve akut faz reaktanlarının seviyesinin artışının zamanla doğal immün sistemin hücresel fonksiyonlarını ve regülasyonunun bozduğu hipotez edilmektedir (45).

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı gelişen antikor yanıtlarının doğası ve süresi henüz net olarak bilinmemektedir. Coronavirüslere karşı antikor yanıtları genellikle hastalık belirtilerini izleyen 2-3. hafta sonrası gelişmekte ortalama 8. günden sonra artarak 14. günde pik yapmakta buna karşın hastalar arasında önemli farklılıklar gözlemlenebilmektedir. Anti-SARS-CoV-2 antikorlarının kinetiğini değerlendirmek için henüz çok erken olmak birlikte öncü çalışmalarda anti-SARS-CoV-2 antikorları için serokonversiyon zamanı nötralizan antikorlar, IgM ve IgG için sırasıyla 11, 12 ve 14 gün olarak rapor edilmektedir. Çoğu viral solunum yolu enfeksiyonu etkenine benzer şekilde coronavirüslerde enfekte bireyde tam olmayan kısmi bağışıklığa neden olabileceği, fakat kısmi bağışıklığın yaşlı bireylerde viral solunum yolu reenfeksiyonlarının daha şiddetli seyretmesine neden olabileceği de hipotez edilmektedir. İleri yaşı olan COVID-19'lu hastalarda daha erken ve yüksek titrede antikor yanıtlarının varlığı ve hastalık şiddetinin artışına dair gözlemler endemik CoV'lere karşı bu kişilerde önceden var olan antikorların abartılı immün yanıtlar ve ilişkili patolojilerin oluşmasında etkili olabileceği yönündeki yaklaşımı pekiştirmektedir (46). Antikor varlığı ve immün hücrelerin enfeksiyonu yoluyla hastalığın şiddetinin artışı arasındaki bağlantı açık olmamakla birlikte artan hastalık şiddeti üzerinde oto reaktif (immün) yanıtların rolü olabileceği de öne sürülmektedir. Uzun süreli doku yıkımı konak proteinlerin T ve B hücrelerine sunumunda artışa neden olabileceği bunun da kendinden olana (epitope spreading; epitop spesifitesinin zamanla genişlemesi/çeşitlenmesi, molecular mimicry; moleküler benzerlik vb) karşı adaptif immün yanıtların gelişmesi ile sonuçlanarak, doku hasarına direkt katkıda bulunabileceği yönünde öngörüler bulunmaktadır (47).

### COVID-19'da terapötik yaklaşımlar

COVID-19'lu hastaların tedavisi amacıyla SARS-CoV-2'ye karşı antiviral, COVID-19 ile ilişkili enflamatuvar yanıtların kontrolü ve immünmodülasyon amacıyla daha önceki insan SARS-CoV ve diğer viral enfeksiyonlarına dayanan deneyimlerinden hareketle potansiyel tedavi etkinliği olabileceği öngörülen; geniş spektrumlu viral füzyon blokeri arbidol (umifenovir), anti-HIV proteaz inhibitörleri lopinavir/ritonavir (LPV/r), RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörleri favipiravir ve remdesiviri içeren anti-

viral tedaviler, virüsün reseptör ilişkili glikozilasyonunun önlenmesi ve endozomal pH'ın artışı üzerinden viral girişin engellenmesi ek olarak otofajinin azaltılması, Toll benzeri reseptör (TLR) sinyallerinin blokajı ve sitokin sentezinin azaltılmasına yönelik antiviral ve immüdüzenleyici etkinliği olabileceği öngörülen Chloroquine/Hydroxychloroquine, kortikosteroid tedavileri, IL-1 ailesi (IL-1 $\beta$ , IL-18 ve IL-33) antagonistleri, IL-6 antagonistleri, IFN- $\lambda$ , TNF blokerleri, IFN- $\alpha\beta$  inhibitörlerini içeren sitokin tedavileri, intravenöz immüno globin (İVİG), klorokin, ulinastatin, kök hücre tedavileri ve kan purifikasyon tedavileri, ile öncelikle oksijen destek tedavileri ve trombozis profilaksileri diğer klinik endikasyonlara yönelik spesifik ve/ya destek tedavileri ile sekonder bakteriyel enfeksiyonların profilaksisi ve/ya tedavisi amacıyla makrolid grubu yada diğer antibakteriyel ve/ya endikasyon uyarınca diğer kemo-terapötikler klinik pratikte kullanılabilir (19,48-50).

COVID-19 salgını ve bu salgının mevcut bilimsel veriler uyarınca etiyolojik etkeni olduğu kabul edilen SARS-CoV-2'ye dair istisnalar hariç hemen çoğu bilimsel ve klinik düzeydeki veri ve öngörülerin geçmişe dayalı veri ve deneyimler temelinde şekillendiğini bu nedenle de doğası gereği başta bilimsel ve klinik açıdan hemen her düzeyde yeni duruma ilişkin bilgi ve deneyim eksikliği nedeniyle bir ara dönem ve buna ilişkin çoklu komplikasyonlar yaşanmakta olduğu dolayısıyla yaşanmakta olan bu yeni salgın hakkında hemen her yönüyle mevcut bilgi, veri ve gözlemlerin zaman içerisinde değişme ve yenilenme potansiyeli taşıdığını belirtmek gerekir. Özetle COVID-19'da bağışık yanıtların virüs, enfekte bireyin fizyolojik, genetik ve immünojenetik özellikleri ile çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile şekillenen hastaların çoğunda enfeksiyonunun kontrol altına alınmasına imkan verebilen buna karşın zayıf antikor yanıtları ile karakterize immün yanıtlardan özellikle kronik enflamasyon ve/ya immün yetmezlik gibi komorbiditelerin eşlik ettiği daha çok yaşlı kişilerde ise immün fonksiyon bozukluğu sonucu ani ve hızla gelişen yoğun enflamasyon ve sitokinemi fırtınası ile karakterize, pulmoner trombozis ile sonuçlanabilen geniş bir yelpazeyi içerebilmektedir.

Önümüzdeki dönemde COVID-19'a yönelik bireysel düzeyde enfeksiyona duyarlılık, doğal immünite, antikorların fonksiyonu ve kinetiği ile koruyuculuk düzeyi ve süresi, T hücre ve B hücre immün yanıtların dinamiğinin anlaşılmasına yönelik bilimsel çalışma ve süreçlerin hem aşılama hem de pandemi ile mücadelede daha etkin stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenir. Sonuç olarak COVID-19 oldukça özgün virolojik, klinik ve immünojenetik karakteristik özelliklere sahip olup, enfeksiyonun oluşumu, seyri ve sonuçları virüse, enfekte bireye ve çevresel faktörlerin (demografik, diğer hastalıklar, risk faktörleri, sosyal, ekonomik ve kültürel düzey vb) karşılıklı etkileşimi temelinde şekillenebilmektedir. Dolayısıyla mevcut salgının her yönüyle ucu açık ve bugünden öngörülemezdir.

olası sonuçları olabileceği ihtimali dikkate alınarak gerçekleştirilecek ihtiyatlı karar ve uygulamaların yaşamsal önem taşıdığı açıktır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- B.Ç.; Veri Toplama- B.Ç.; Veri Analizi/Yorumlama- B.Ç.; Yazı Taslağı- B.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- B.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- B.Ç.; Data Acquisition- B.Ç.; Data Analysis/Interpretation- B.Ç.; Drafting Manuscript- B.Ç.; Critical Revision of Manuscript- B.Ç.; Final Approval and Accountability- B.Ç.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Zhou P, Yan X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3. [CrossRef]
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C, Haagmans BL, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying. *Nat Microbiol* 2020;5(4):536-54. [CrossRef]
3. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NM. et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak.  *biorRxiv* 2020; [CrossRef]
4. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020;158(6):1518-19. [CrossRef]
5. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020;395:809-81. [CrossRef]
6. Guan WJ, Ni, Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. [CrossRef]
7. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pua K, Chen Z, Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;94:91-95. [CrossRef]
8. Chen N, Zhou M, Dong Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. [CrossRef]
9. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581(7809):465-9. [CrossRef]
10. Goyal A, Fabian C-O, E, Schiffer J.T. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response. *MedRxiv* 2020; [CrossRef]
11. Chang, Mo G, Yuan X, Tao Y, Peng X, Wang F-S. et al. Time Kinetics of Viral Clearance and Resolution of Symptoms in Novel Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(9):1150-52. [CrossRef]
12. Lin WH, Kouyos RD, Adams RJ, Grenfell BT, Griffin DE. Prolonged persistence of measles virus RNA is characteristic of primary infection dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:14989-94. [CrossRef]
13. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):1380-8. [CrossRef]
14. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences* 2020;63(3):364-74. [CrossRef]
15. Fogarty H, Townsend L, Cheallaigh CN, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020; 189(6):1060-1. [CrossRef]
16. Xu, Y-H, Dong J-H, An W-M, Lv X-Y, Yin X-P, Zhang J-Z, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of Novel Coronavirus Pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect* 2020;80(4):394-400. [CrossRef]
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-69. [CrossRef]
18. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y. et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv* 2020; [CrossRef]
19. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20(5):269-2-70. [CrossRef]
20. Tay MZ, Poy CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Rev Immuno* 2020;20(6):363-74. [CrossRef]
21. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Med Virol* 2020;92(4):424-32. [CrossRef]
22. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;180:1-12. [CrossRef]
23. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-3. [CrossRef]
24. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ace2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87(5):E1-9. [CrossRef]
25. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Med* 2005;1:875-9. [CrossRef]

26. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172(9):629-32. [\[CrossRef\]](#)
27. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN* 2020;10.2139/ssrn.3527420. [\[CrossRef\]](#)
28. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762-8. [\[CrossRef\]](#)
29. 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 Press* 2020;27(6):992-1000.e3. [\[CrossRef\]](#)
30. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-13. [\[CrossRef\]](#)
31. Herold T, Jurinovic PV, Amreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon MV, Klein M. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-4. [\[CrossRef\]](#)
33. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A.M, Colombo S, Landoni G, Ruggieri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020;22(2):95-7.
34. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures *J Gen Virol* 2008;89:1-47. [\[CrossRef\]](#)
35. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020;52(6):910-41. [\[CrossRef\]](#)
36. Chen W, Royer WE. Structural insights into interferon regulatory factor activation *Cell Signal* 2010;22:883-87. [\[CrossRef\]](#)
37. Sun L, Xing Y, Chen X, Zheng Y, Yang Y, Nichols DB, et al. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS One* 2012;7:e30802. [\[CrossRef\]](#)
38. Narayanan K, Huang C, Lokugamage K, Kamitani W, Ikegami T, Tseng C-TK, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses host gene expression, including that of type I interferon, in infected cells. *J Virol* 2008;82:4471-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. Speciality Collaboration, U. K. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4. [\[CrossRef\]](#)
40. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Huang L, Shi Y, Gong B, Jiang L, Liu X, Yang J, et al. Blood single cell immune profiling reveals the interferon-MAPK pathway mediated adaptive immune response for COVID-19 *medRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
42. Lei L, Qian H, Yang X, Zhou X, Zhang X, Zhang D, et al. The phenotypic changes of  $\gamma\delta$ T cells in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
43. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *medRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
44. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):541-3. [\[CrossRef\]](#)
45. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Reviews Immunology* 2013;13:875-87. [\[CrossRef\]](#)
46. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao, Su Y, Wang X, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa344 [\[CrossRef\]](#)
47. Perlman S, & Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol* 2005;5:917-27. [\[CrossRef\]](#)
48. Sanders JM, Monogue ML, Tomasz Z, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;323(18):1824-36. [\[CrossRef\]](#)
49. Liu S, Lien C, Selvaraj P, Wang TT. Evaluation of 19 antiviral drugs against SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv* 2020; [\[CrossRef\]](#)
50. McKee DL, Sternberg A, Naujokat C, et al. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res* 2020;157:104859. [\[CrossRef\]](#)