



COVID-19 immunpatogenez

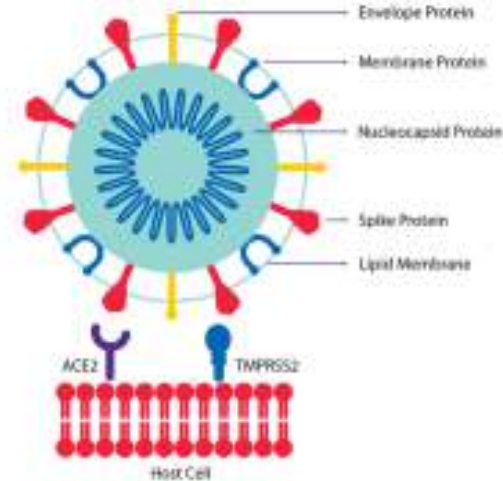
Prof. Dr. Oğuz KARABAY

PLAN

1. Enfeksiyon genel özellikleri
2. Neden yayılıyor ?
3. Sitokinler ne yapar
4. Neden yaşlılarda ciddi
5. Neden erkeklerde ciddi

Virüs nereye bağlanır ?

- Bağlanmak için, virüsün dış kabuğundaki bir **S proteini** ile bir kilit ve anahtar gibi ACE2 proteinine kilitlenir.
- ACE2 reseptörleri normalde **akciğerlerde, böbreklerde, kalpte ve bağırsakta** bulunur.



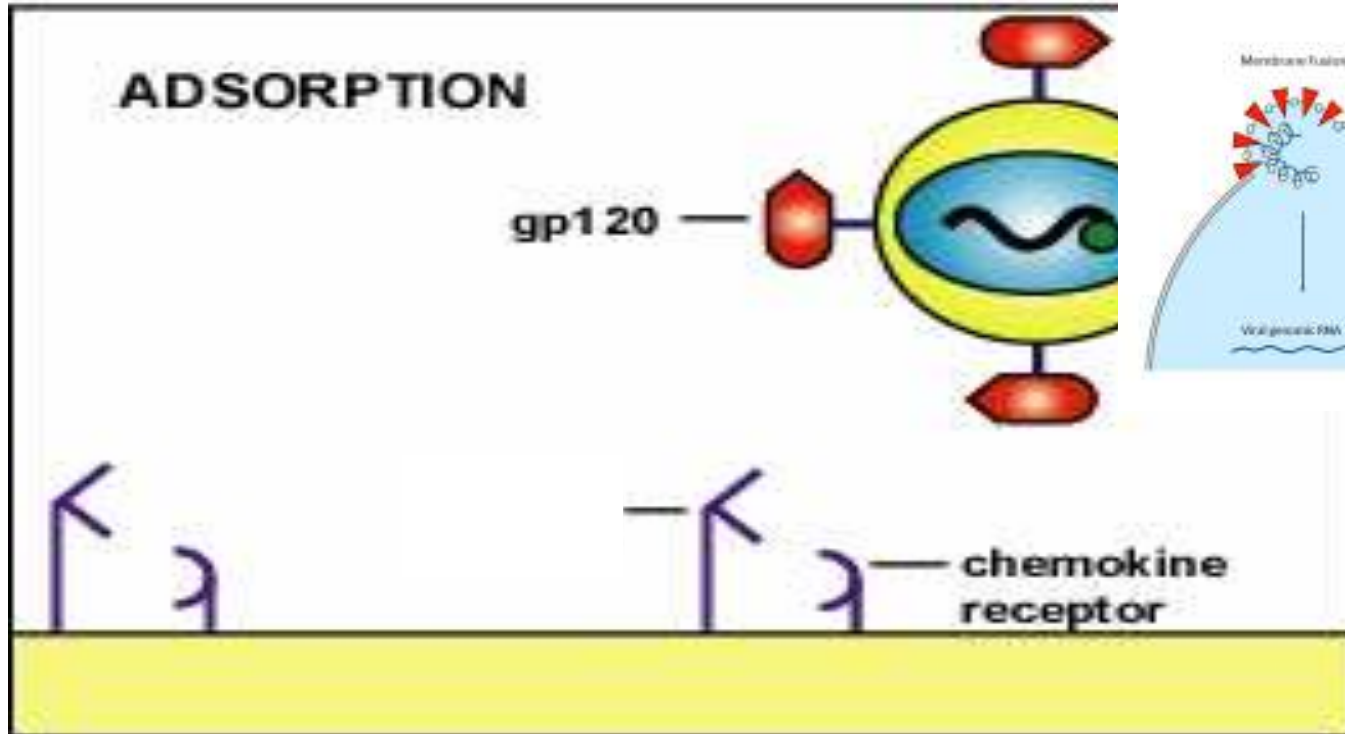
SARS bu kadar yayılmamıştı ? Bu neden yayılıyor ?

- SARS-CoV-2, SARS-CoV le benzer şekilde hücre içine girmek için ACE2 adlı reseptöre bağlanır.
 - SARSCoV'nın, S proteini reseptöre bağlanma bölgesinde (RBD) meydana gelen mutasyonlar sonucunda reseptöre olan afinitesi artarak insan patojen haline geldi.
 - **86 mutasyon !!!**
 - ACE2'nin SARS-CoV-2 için 10 ila 20 kat daha yüksek afinitesini belgelendi

Covid 19

- Bazı insanlar semptom bile göstermez.
- Araştırmalar, enfekte olanların **% 80'i** veya daha fazlasının "**sessiz taşıyıcılar**" olduğunu ve semptomların **hiç olmadığını veya çok hafif olduğunu** göstermektedir.

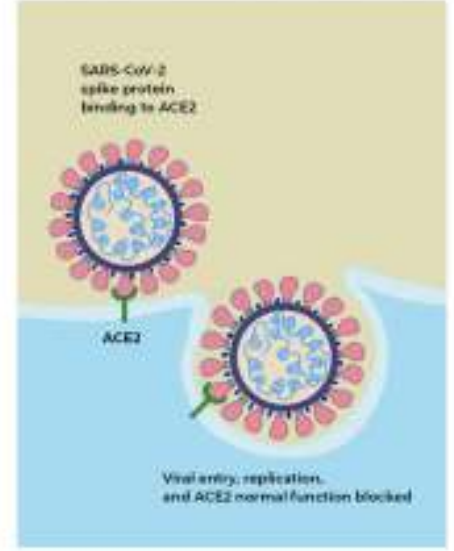
Replikasyon



Ana reseptör nerede ?

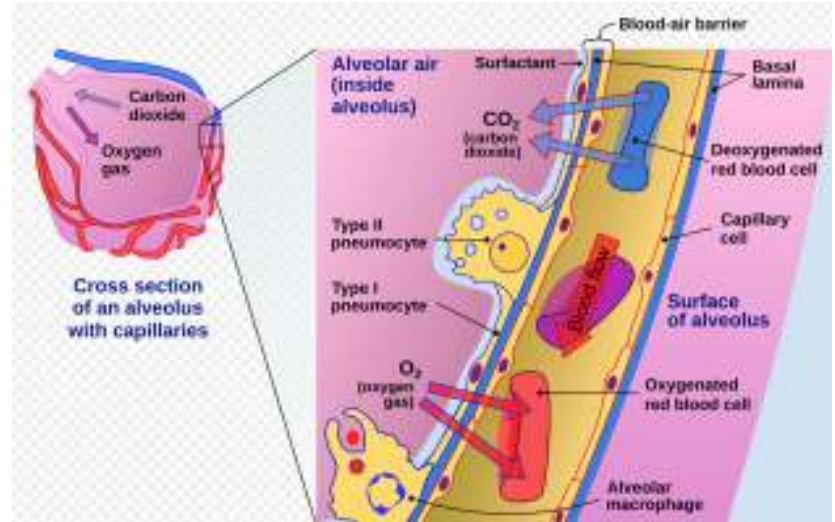
ACE-2 reseptörü

- Akciğer,
- Kalp,
- Kan damarları,
- Böbrek,
- KC ve
- GIS'de bulunur
- Ama tüm endotel de bulunur



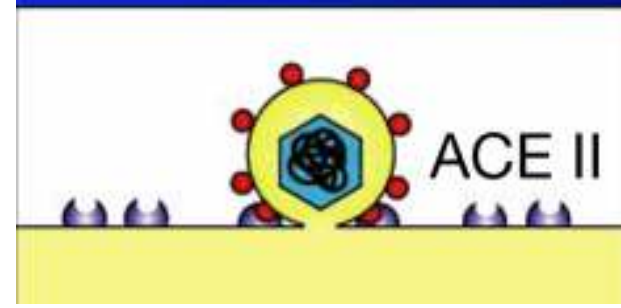
ACE 2

- Akciğerlerde, ACE2, akciğer içindeki alveolde **tip II pnomositlerde** bolca bulunur.



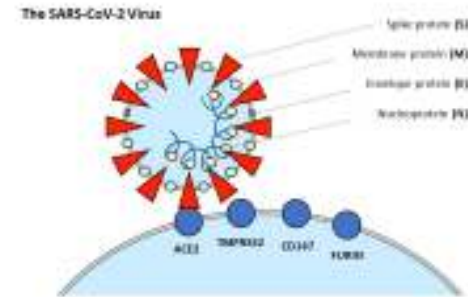
VİRÜSÜN HÜCREYE GİRİŞİ

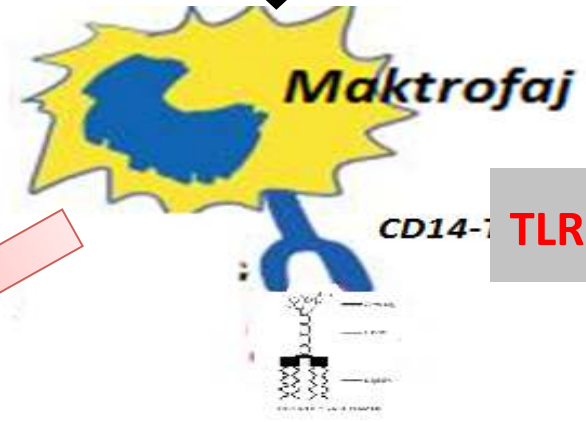
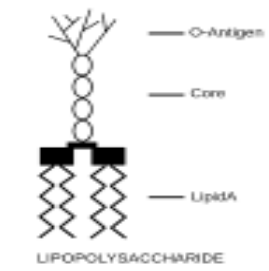
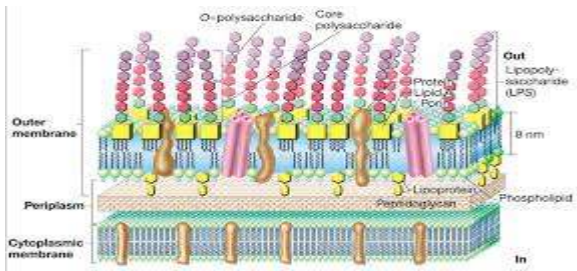
- ACE2 reseptörleri ile girer.
- **S proteini** ACE2 reseptörlerine bağlanır ve plazma membranı ile birleşir.
- Kullandığı diğer reseptör **Dipeptidil peptidaz-4 enzimi (DPP-4 DPP4)** reseptörü, (tam da MERS-CoV bağlanma bölgesi)



ACE-II Nerede ?

- Endotel hücrelerinde de ACE2 reseptörü mevcut
- Normalde ACE2'nin hücre içerisine alınması ve parçalanması **renin-anjiyotensin sistemini (RAS)** de etkileyerek, anjiyotensin-2 artışına sebep olur.
- Endotel hücrelerinin enfeksiyonu **endotelyitis, apopitoz ve RAS dengesindeki bozulma;**
 - İskemi,
 - Ödem,
 - Hiperkoagülabilite,
 - Diğer birçok bozukluğa yol açar.





CD14- TLR-8-9



- NO
- IL-1
- IL12
- IL-6
- TNF-A
- IL8

KURAL

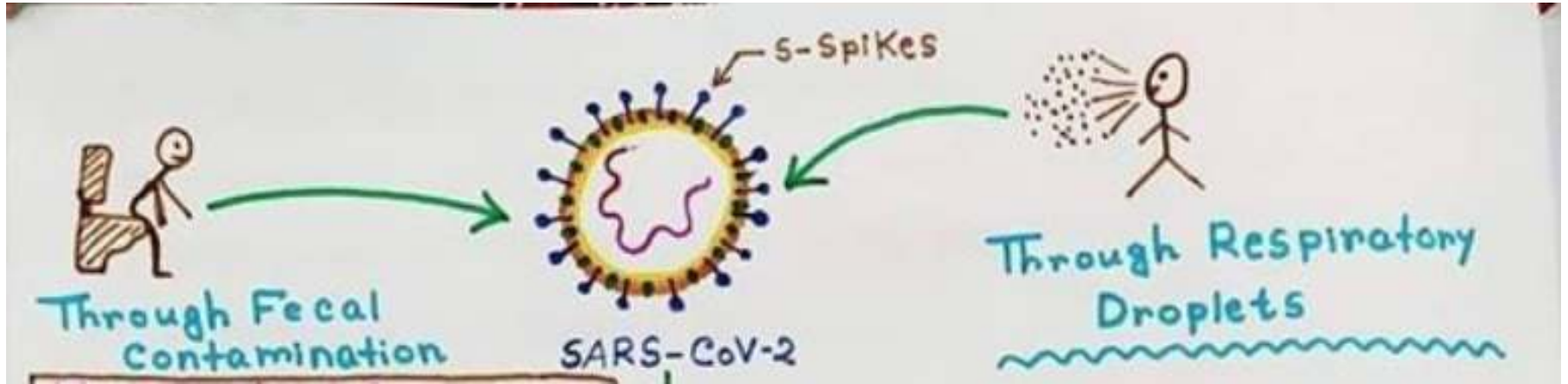
- Virüsle enfekte hücre öldürülür.



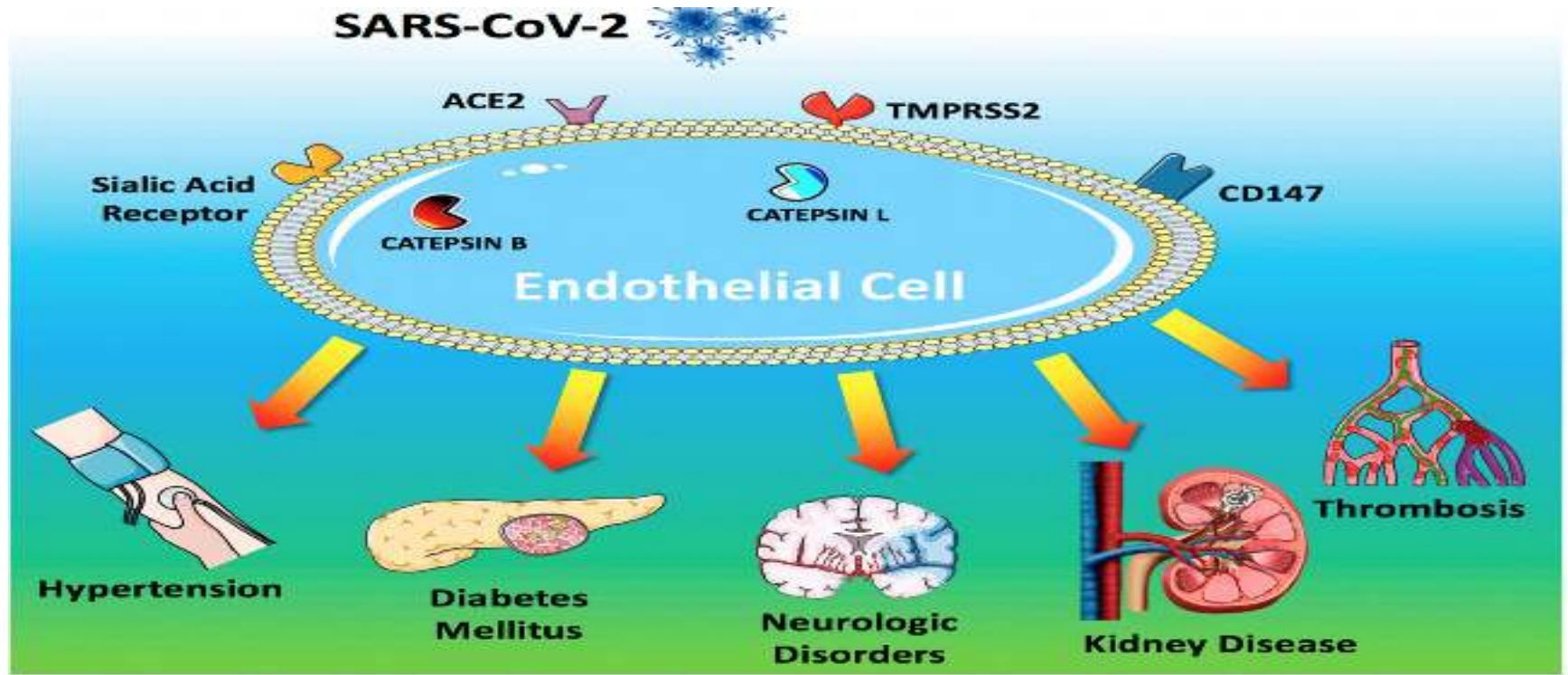
ADCC



ENFEKTE HÜCRELERDEN DE YAYILIR



Transmembrane protease, serine 2
Sialic Acid



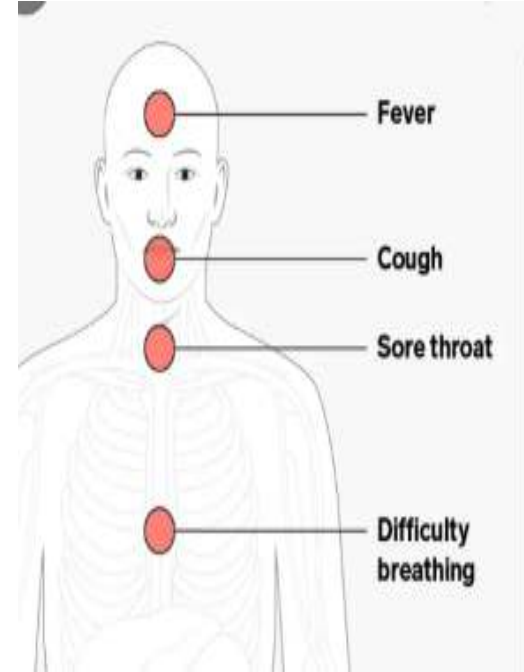
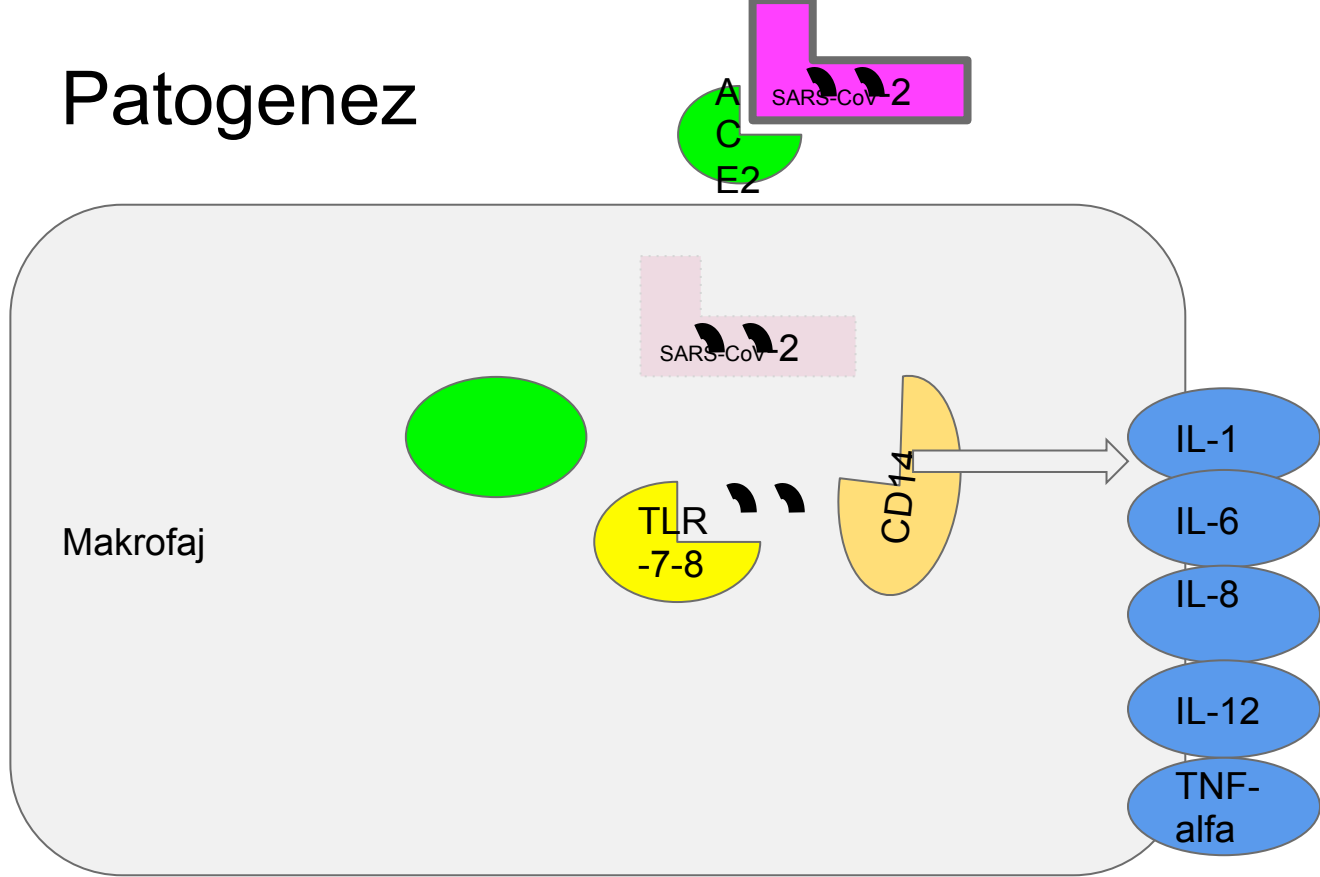
Patogeneza



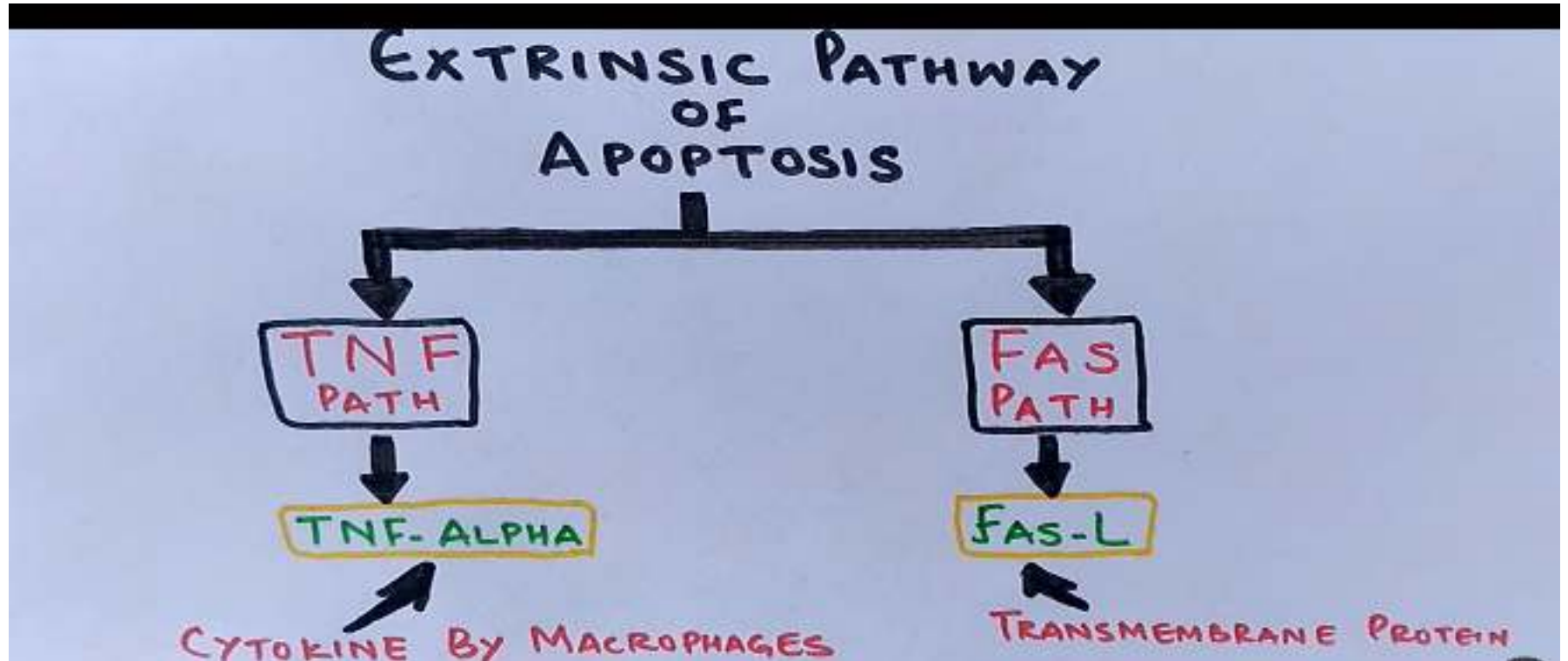
Makrofaj



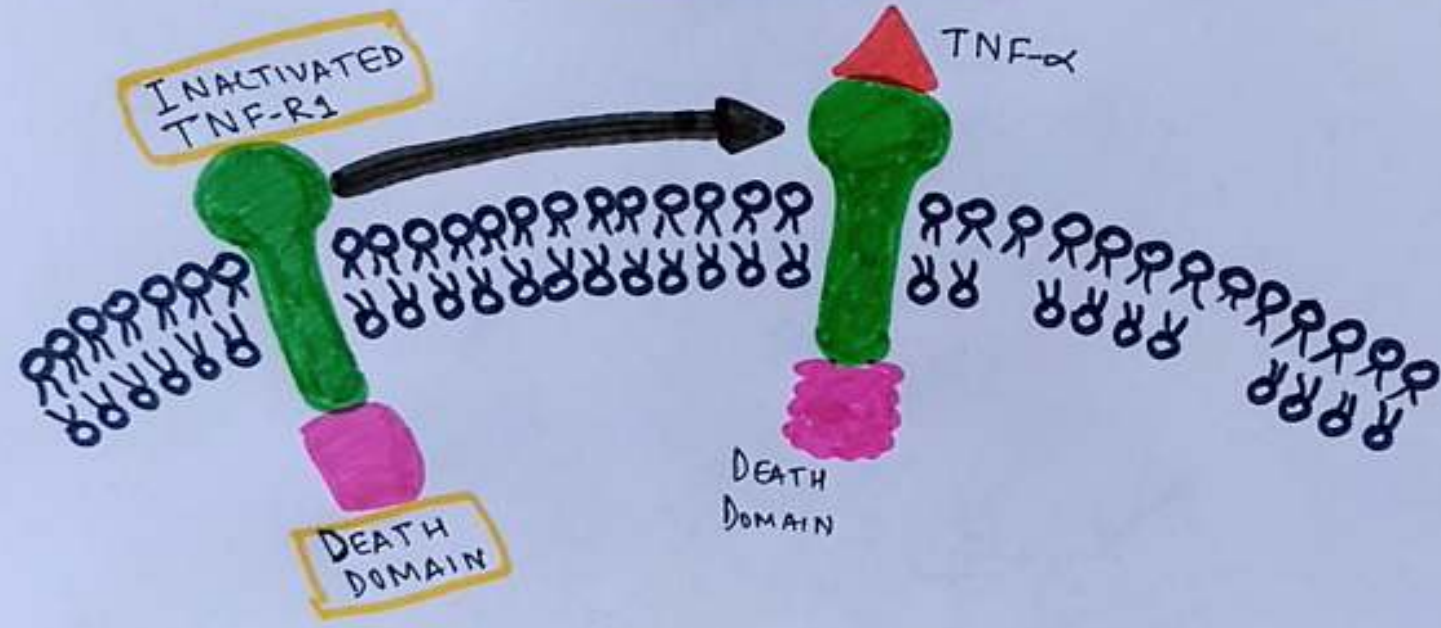
Patogeneze



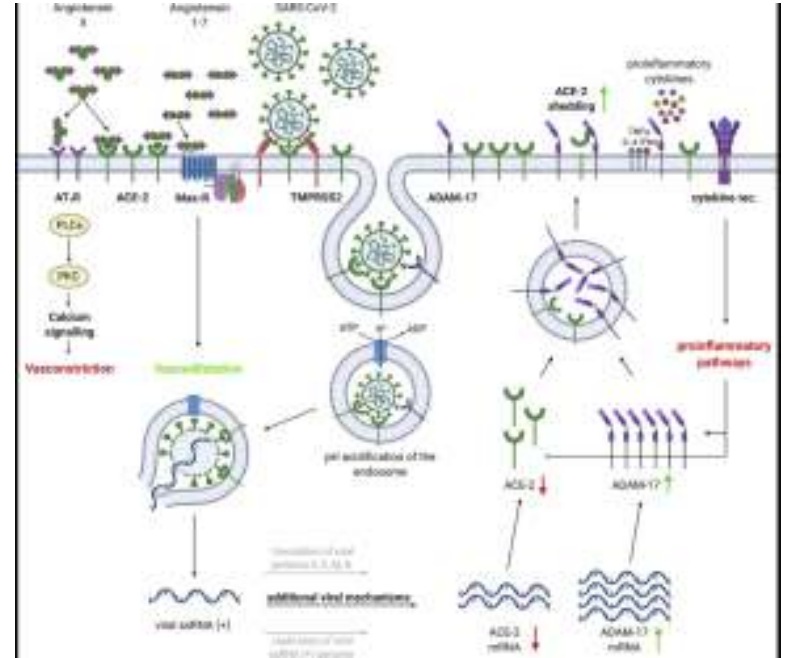
ADAM-17...TNF uyarır.



TNF-PATH



ADAM-17 reseptörüne bağlanınca



ENFLAMASYONDA DENGE !



- Salınan
 - Proinflamatuar sitokinler,
 - Anti-enflamatuar sitokinlerin uyumu ile organizma zarar görmez.

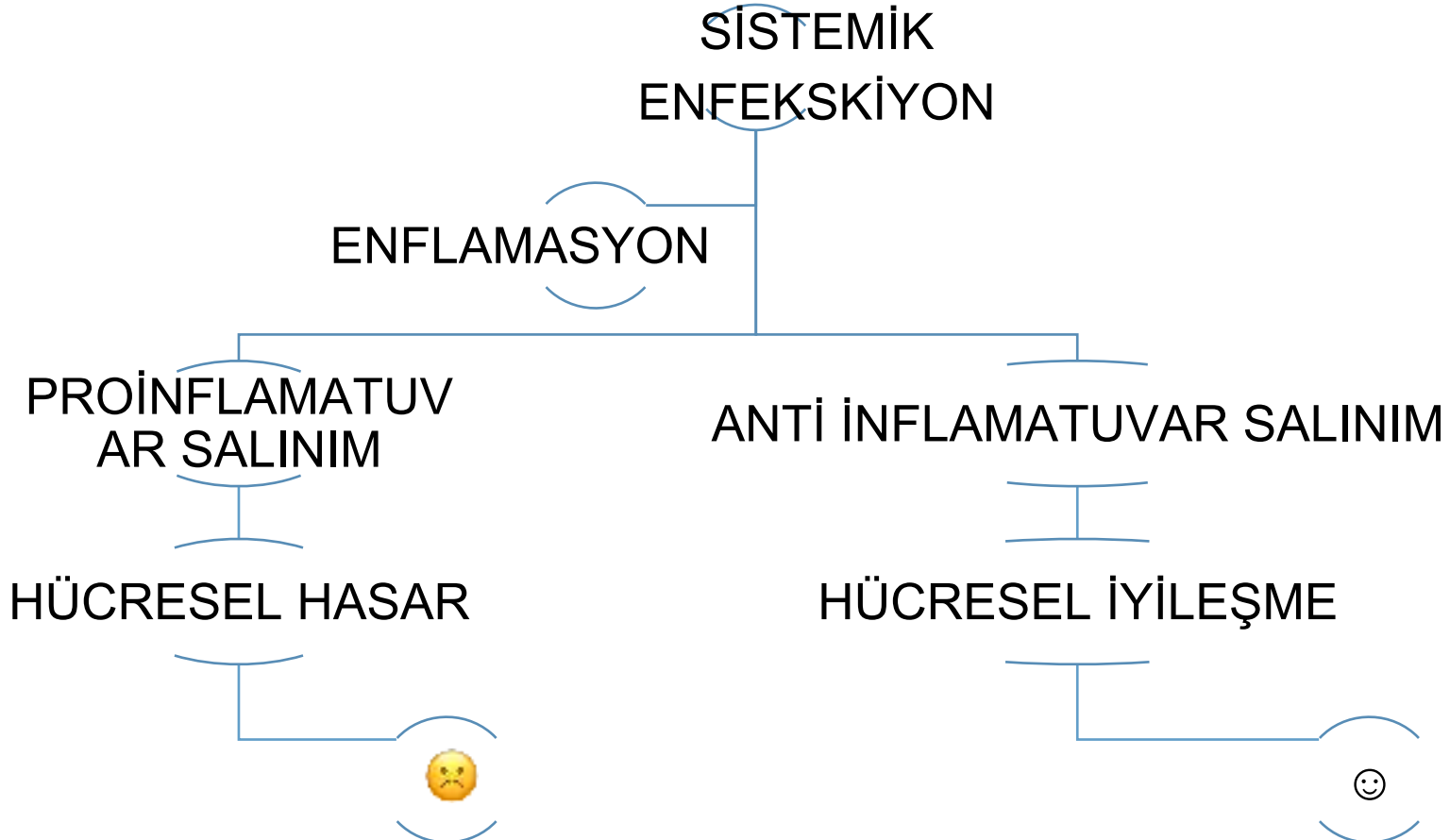
PATOGENEZ



- Enfeksiyona karşı gelişen cevap ile **pro-inflamatuvar** ve **anti-inflamatuvar** cevap oluşur.



COVID'de KONTROSÜZ MEDIATÖR SALINIMI !



SON TANIM !

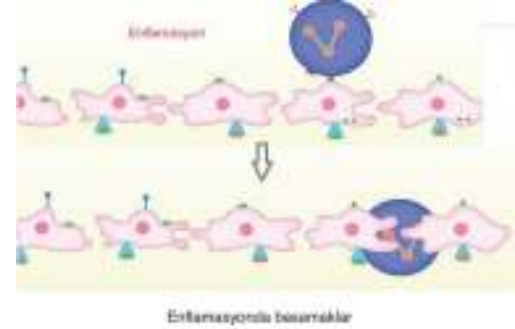
- **COVID;** Malign intravasküler enflamasyon.
- **KontROLSÜZ** enflamasyondur.

COVID



TNF-A, IL1, IL6 salınırsa;

- Endotel-lökosit adhezyonu ↑ ↑.
- Araşidonik asit metabolitleri ↑ ↑.
 - PGE2 ↑ ↑ PROSTOSİKLİN ↑ ↑...TXA2 ↑ ↑.
- Pıhtılaşma ve fibrinoliz kaskadı.



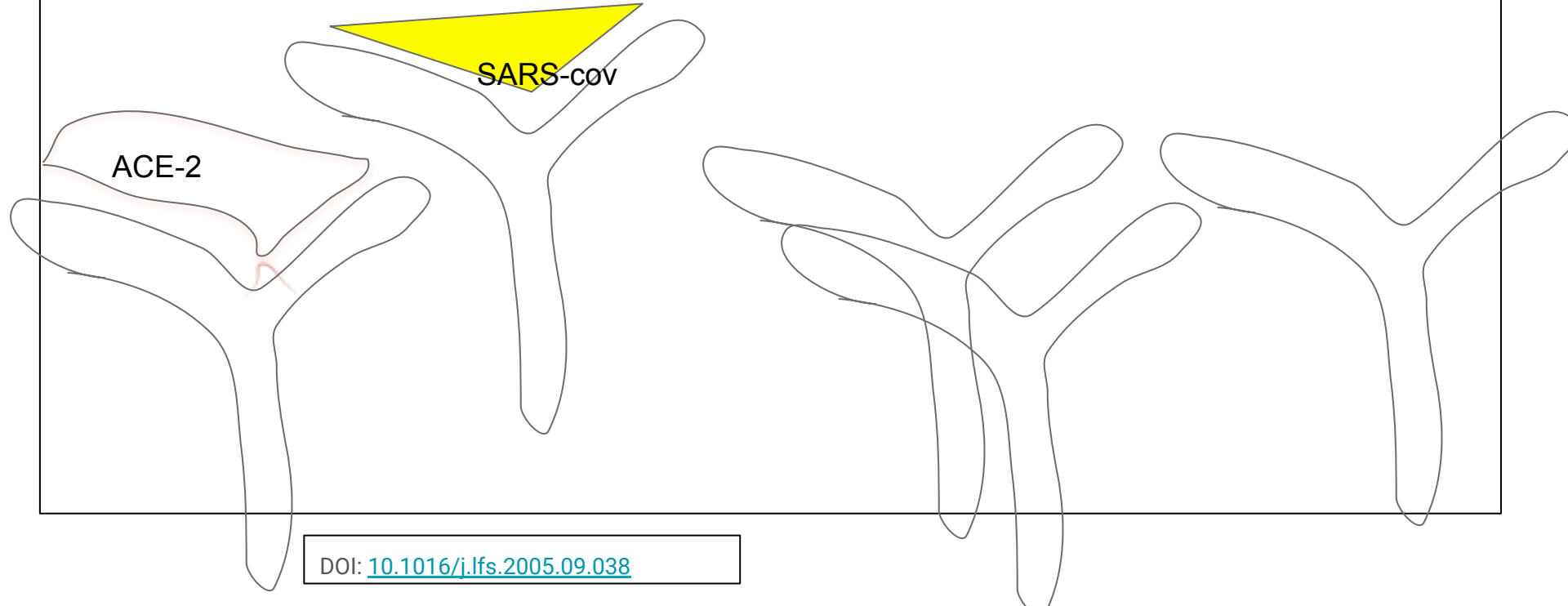
Başlıca mekanizmalar

1. Sistemik inflamatuvar yanıt,

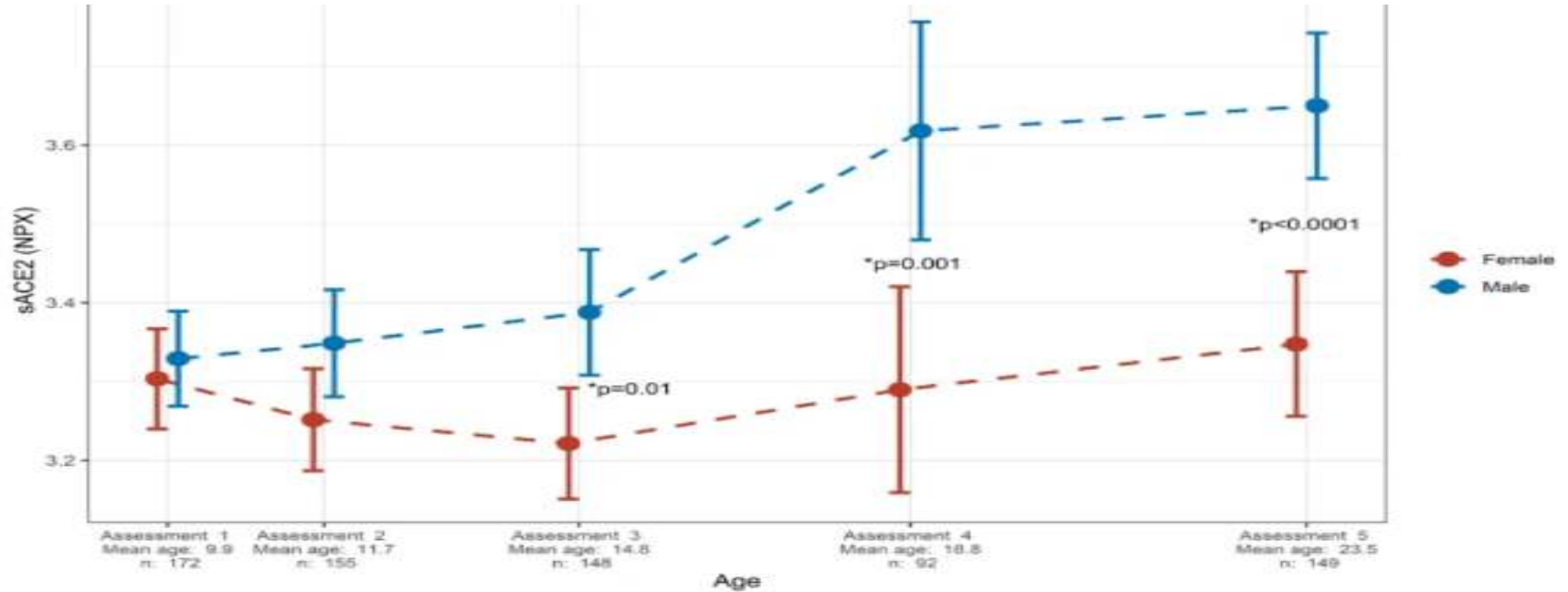
- T hücre aşırı aktivasyonu ve ACE2 res. down-regülasyonu,
- Antikor bağımlı güçlendirme (ADE-antibody-dependent enhancement),
- Pnömositlere karşı gelişen antikor çapraz reaksiyonu

ACE yaşıla azalıyor !!!

- Yaşıla beraber ACE-2 üretimi azalır.



Neden erkekler daha fazla ölüyor ?



Sex-specific levels of sACE2 in relation to age. Data is presented as Normalized Protein eXpression (NPX) values, which is an arbitrary unit on a log2 scale, as mean with error bars representing 95% confidence intervals

- Akciğerlerde, ACE2 reseptörlerine kilitlenir
- Akciğerlere derinlemesine nüfuz eden virüs miktarı, **ne kadar hastalandığını belirleyen önemli bir faktör.**

Ne kadar ekmek, o kadar köfte!

Patogenez

- Huang ve ark. **yoğun** servislerde yatan hast

YB Hastası

- IL-2, IL6- IL-7, IL-10
IP10 (CXCL10), MCF
(CCL2), MIP1A (CCL
TNF α



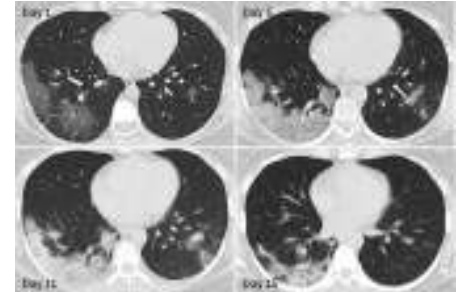
© 2014 Metric

2

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;15:395(10223):497-506

AKCİĞER

- Virüs ve tepkileri arasındaki savaş ilerledikçe, enfekte olmuş hava yolu **hava keselerini dolduran büyük miktarlarda sıvı** ve bu da oksijeni kan dolaşımına ve karbondioksiti uzaklaştıramaz.
- **Ateş, balgamla öksürük (balgam) ve nefes darlığı** gibi pnömoni belirtileri ortaya çıkar.



IL 6 (AKUT FAZ)

IL 6



AKUT FAZ

C-Reaktif protein
Fibrinojen,
Ferritin,
Serum amiloid A,
Alfa-1 antitripsin,
Haptoglobülin,
Hepsidin,
Prokalsitonin,
Seruloplazmin,
LPS bağlayan protein,
mannan – bağlayan lektin



Elevated IL-6 Associated with Respiratory Failure

IL-6

Inflammatory cytokine;
can cross blood-brain-barrier
to *mediate fever*



IL-6 levels (pg/mL)



4%
intubated



92%
intubated

Predictive Tool?

Elevated IL-6 occurred
1.5 days before
intubation



Nature Public Health Emergency Collection

Public Health Emergency COVID-19 Initiative

Daru. 2020 Aug 18 : 1–13.

PMCID: PMC7434334

doi: [10.1007/s40199-020-00367-4](https://doi.org/10.1007/s40199-020-00367-4) [Epub ahead of print]

PMID: [32812187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812187/)

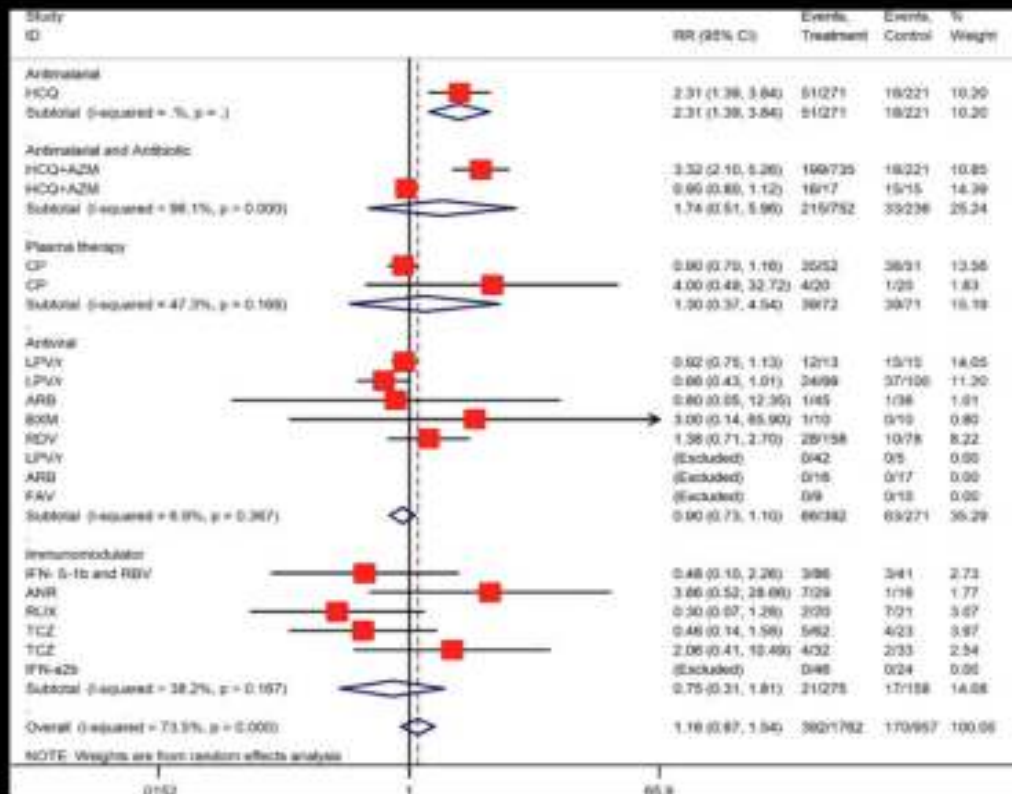
Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis

[Haleh Talaie](#),^{1,2} [Sayed Masoud Hosseini](#),³ [Maryam Nazari](#),¹ [Yadollah Fakhri](#),⁴
[Atieh Mousavizadeh](#),⁵ [Hossein Vatanpour](#),³ and [Ali Firoozfar](#)⁶

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Associated Data

▶ [Supplementary Materials](#)



↑ [Bu görüntü ve telif hakkı bilgilerine PMC'de bakın](#)

Fig. 4 Random-effects meta-analysis of the proposed treatment efficacy on the mechanical ventilation demand relative risk in controlled retrospective and clinical trial studies. RR:

Neden Yaşlılar ?

- T hücre reseptörü (TCR) repertuarının çeşitliliği **yaşla azalır**,
- Yaşlanma **inflamasyonla ilişkili bir durum iken**, yenidoğan dönem olgunlaşmamış bir anti-inflamatuar yanıtla **ilişkili**.
- **Yaşla birlikte doğal ve kazanılmış immün yanıt fonksiyonlarında azalma olur** ve
- Hasarlı hücre ve dokuda tamir kapasitesi azalır



YAŞLILARDA...‘inflammaging’

- NK sayısı daha fazla
- IL-6 daha kolay salınıyor
- TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin salınımı artar
- **‘inflammaging’** olarak adlandırılan kronik, düşük düzey inflamasyonla zaten var.

VİREMİ YAPAR MI

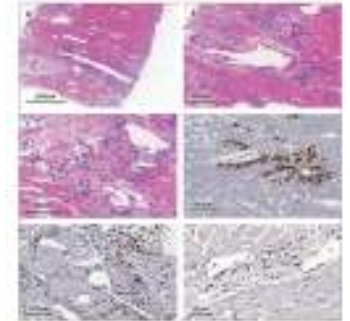
- Evet
- ACE2 ekspresyonu,
 - akciğerdeki *alveolar, tip II epitel hücrelerinde yüksek*
 - Ayrıca **kalp, böbrek ve bağırsaklarda**
 - insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerini tutar !
 - insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerden (iPSC'ler) türetilmiş tasarlanmış insan kan damarı organoidlerini doğrudan enfekte edebilir.

Monteil V., Kwon H., Prado P., Hagelkruys A., Wimmer R.A., Stahl M. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. Cell. 2020;181:905–913. (e7)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7409803/>

NEDEN KARDİAK ÖLÜM !

- ACE2'nin insan kardiyak miyositlerinde miyokarditin geleneksel hücresel enflamasyon yapar.
- COVID sonrası 11 yaşında bir çocuğun ölümü ve patolojik incelemesi. Virüsün kalp kası hücrelerine girip doğrudan onlara zarar verdiğini ve kalp yetmezliğine ve ölüme neden olduğunu açıklıyor.



<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-4642%2820%2930257-1>

Neden birileri hasta olurken diğeri olmaz ?

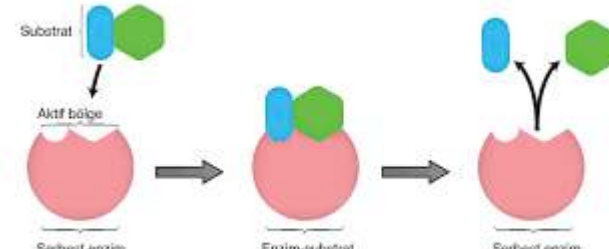
- Majör doku-uyumluluk kompleksi antijen lokusları (HLA), enfeksiyöz hastalıklara **genetik yatkınlık için prototip** adaylardır .

Wang, G., Cao, K., Liu, K. et al. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ* 25, 1209–1223 (2018).

<https://doi.org/10.1038/s41418-017-0006-2>

HLA

- CD4 + veya CD8 + T hücresi, ilişkili antijen peptitleri ile birlikte antijen bağlama oluşunun oluşturan HLA moleküllerinin konformasyonel yapısını tanır
- Bu nedenle, **farklı HLA haplotipleri, farklı hastalık duyarlılıkları ile ilişkilidir.**
- Buna göre, antijen sunan hücrelerin hücre yüzeyinde **SARS-CoV-2 virüsü peptitlerine artan bağlanma spesifitesine sahip HLA moleküllerine sahip olmak avantajlı görünmektedir.**



AKCİĞER VE COVID

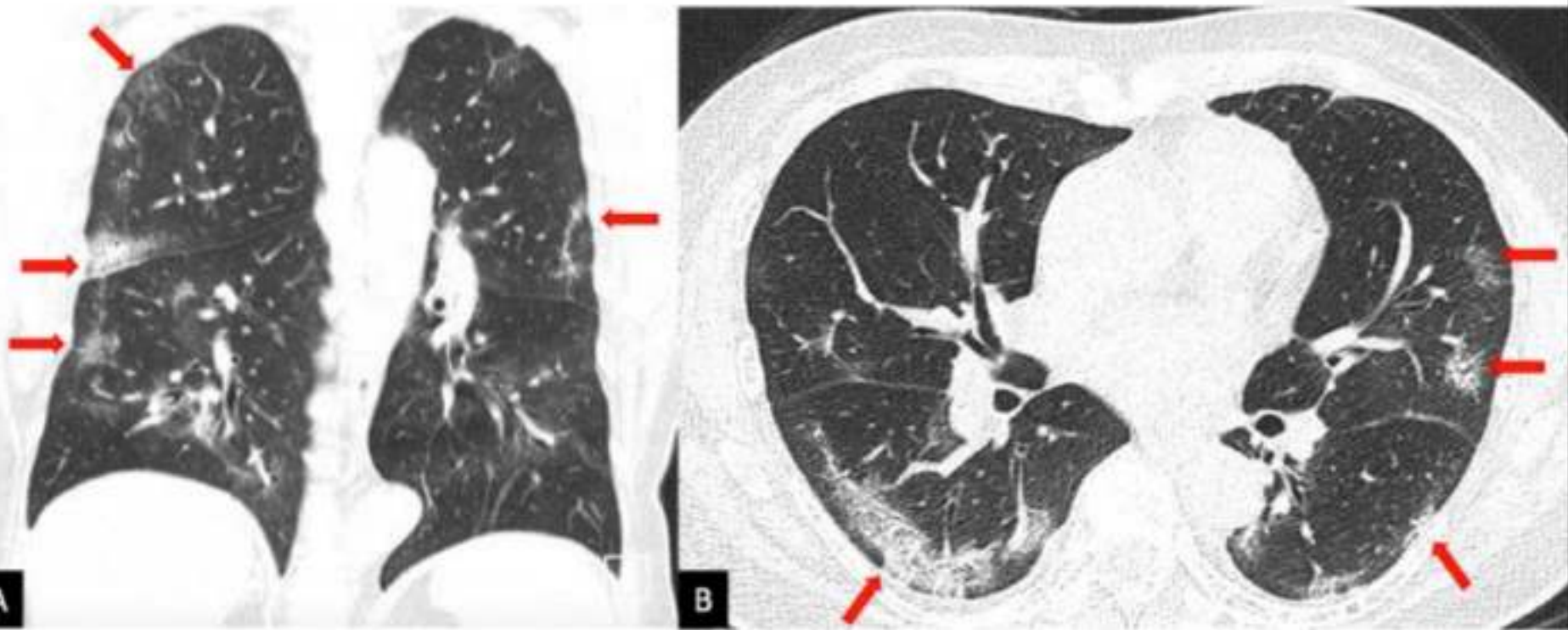
- BT görüntüleri akciğerlerde sıvı içeren “ **buzlu cam** ” adı verilen karakteristik beyaz lekeler olduğunu ortaya çıkardı
- Son otopsiler akciğerlerin **berrak sıvı jöle ile dolu olduğunu** doğruladı.
- Bu da **ıslak boğulma ciğerlerine** çok benzer .
- Şeffaf jölenin doğası henüz belirlenmemiş olsa da, **hyaluronan** (HA) ARDS ile ilişkilidir

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, ve diğerleri. Çin'de Koronavirüs Hastalığının Klinik Özellikleri 2019. New England tıp dergisi. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> .

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Çin'in Wuhan kentinde 2019'da Yeni Koronavirüs Enfekte Pnömoni ile Hastanede Yatan 138 Hastanın Klinik Özellikleri Jama. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> .

COVID AKCİĞERİ

- Şeffaf jöle gibi **hyaluronan** (HA) ARDS ile ilişkilidir
- COVID-19 hastalarında akciğerlerinde **(IL-1, TNF)** seviyeleri yüksektir
 - Bu sitokinler, CD31 + akciğer alveolar epitel hücrelerinde HA-sentaz-2'nin (HAS2) güçlü indükler.
- **HA, moleküler ağırlığının 1000 katına kadar suyu emme özelliğine sahip**



65 yaş, K. (A) Koronal ve (B) aksiyel görüntülerde her iki akciğerin periferinde buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyonlar görülüyor (kırmızı oklar).

COVIDLİ HASTADA MİYOKARD HASARI

- COVID-19 salgını sırasında erken dönemde COVID-19'lu hastaların% 20'sinden fazlasında **kardiyak troponin yükselmeleri** ve
- **Bozulmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve tip-B-natriüretik peptid de yükselme** kardiyak hasar belirtileri olur.

Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. China; **JAMA Cardiol: 2020**. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan

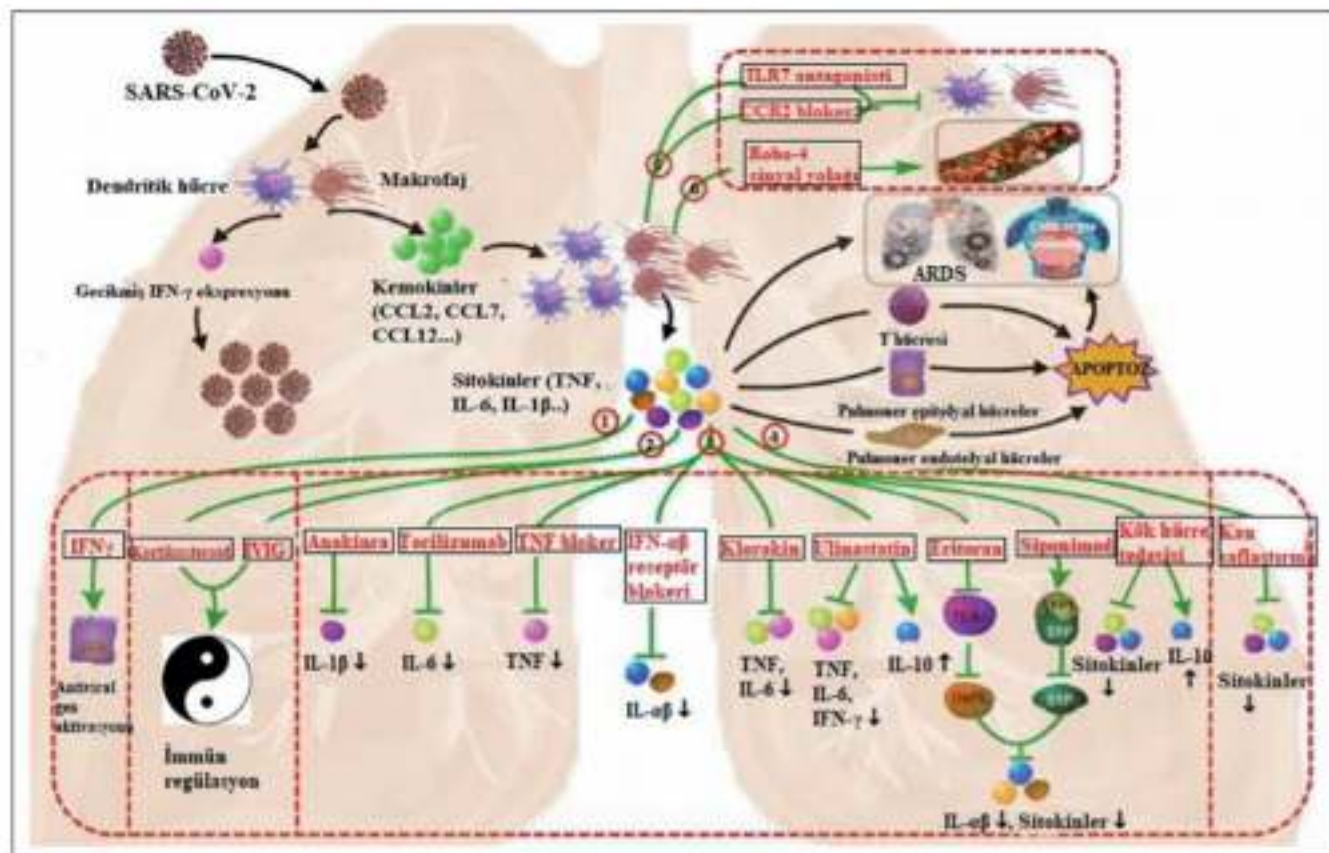
NEDEN KALP YETM SIK ?

- 1) Miyokardit,
 - Bir vaka raporu, COVID-19'dan ölen 76 yaşındaki bir kadından alınan otopsi bulgularını sunmuş ve miyokarda CD68 + makrofajların varlığını ve miyokardit ile uyumlu yükselmiş serum troponinini göstermiştir
- 2) Sitokin fırtınası,
- 3) Aaltta yatan koroner arter hastalığı durumunda koroner arter iskemisi ve
- 4) Küçük ve büyük koronerde artmış vasküler tromboz

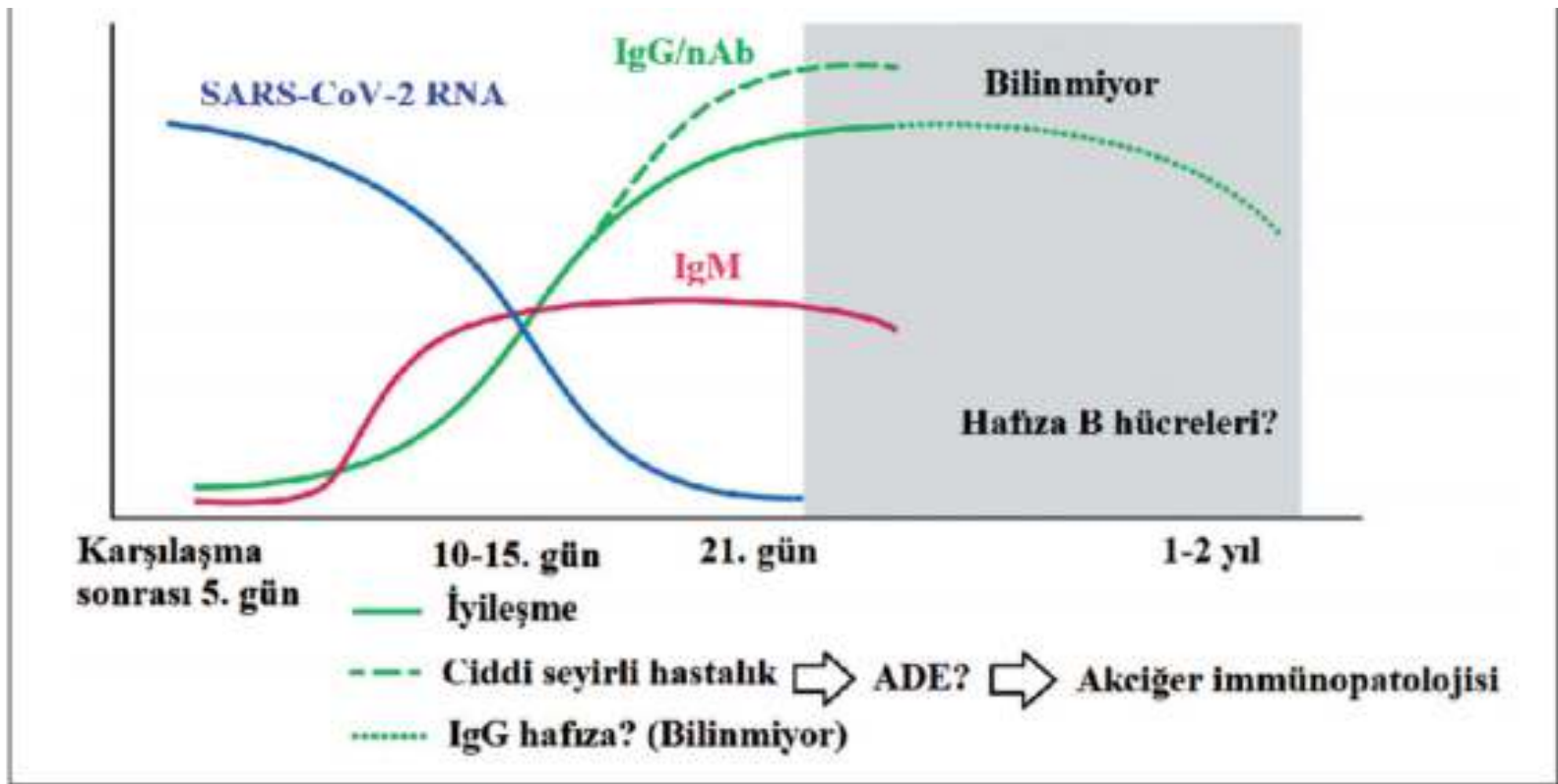
○ Stone J.R.. Case 23-2020: a 76-year-old woman who died from Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020;383:380–387.

NEDEN KALP

- Almanya'dan başka bir grup SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle ölen **39 kişiye otopsi yaptı.**
 - 24 (% 62) kalpte **SARS-CoV-2 miyokarditi** için "masif hücre infiltrasyonları veya nekrozu" vardı.
 - **En yüksek virüs seviyelerine sahip olanların miyokardında sitokin aracılı iltihaplanma kanıtları vardı.**
 - Virüs genomunun replikasyonu 5 hastanın miyokardında tespit edildi
 - Lindner Diana, Fitzek Antonia, Bräuninger Hanna, Aleshcheva Ganna, Edler Caroline. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. JAMA Cardiol. 20202020



ŞEKİL 3: COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası mekanizması ve tedavi adayları (1. Doğal yanıtı aktive etmek için IFN-γ; 2. İmmün sistemi restore etmek için immüno-modülatör; 3. Sitokin üretiminin inhibisyonu; 4. Sitokin uzaklaştırılması; 5. Mononükleer makrofaq toplarınması ve fonksiyonunun inhibisyonu; 6. Vasküler bariyerin güçlendirilmesi).¹⁶



ŞEKİL 4: SARS-CoV-2 enfeksiyonunda antikor aracılı immünite.⁷

