



COVID-19: İmmunopatogenez ve Aşılama

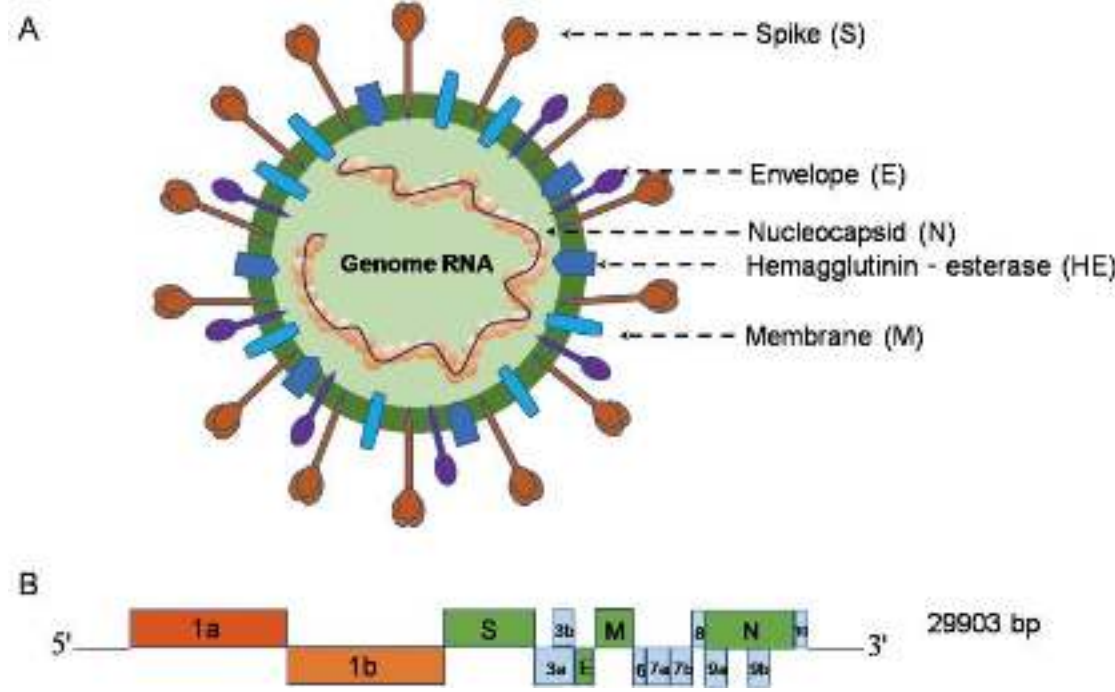
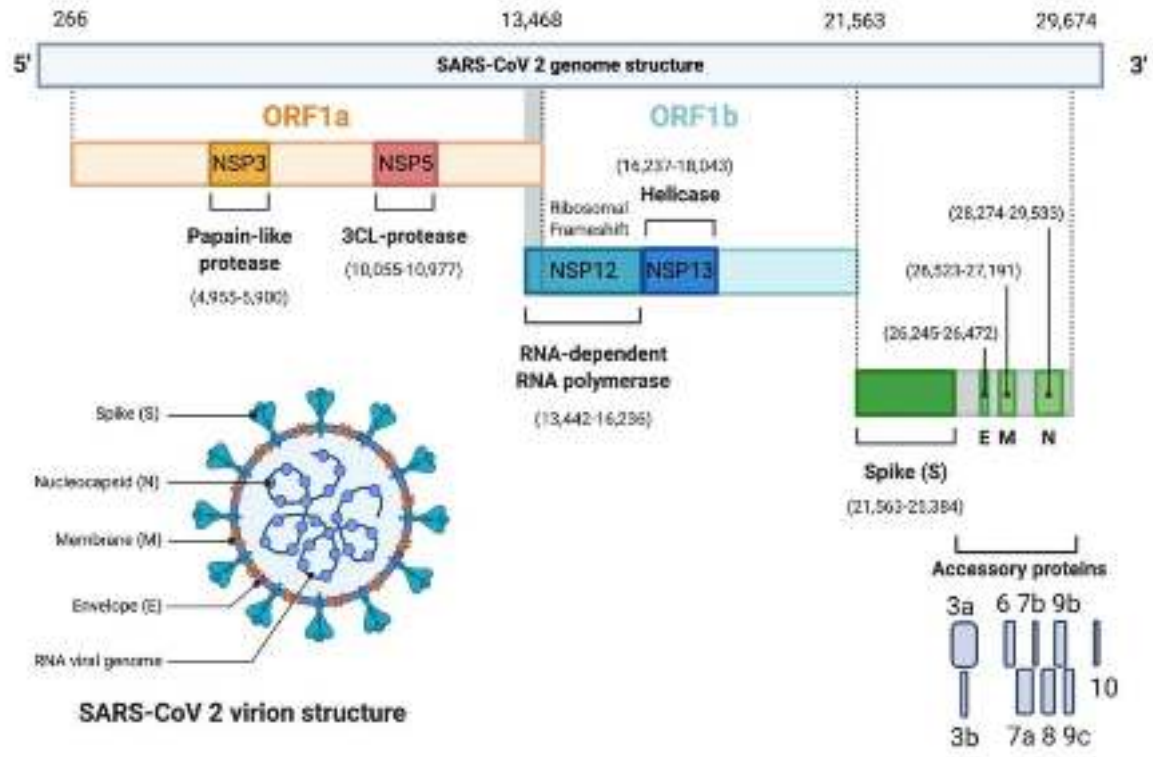
Dr Recep ÖZTÜRK

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

rozturk@medipol.edu.tr

drrozturk@gmail.com

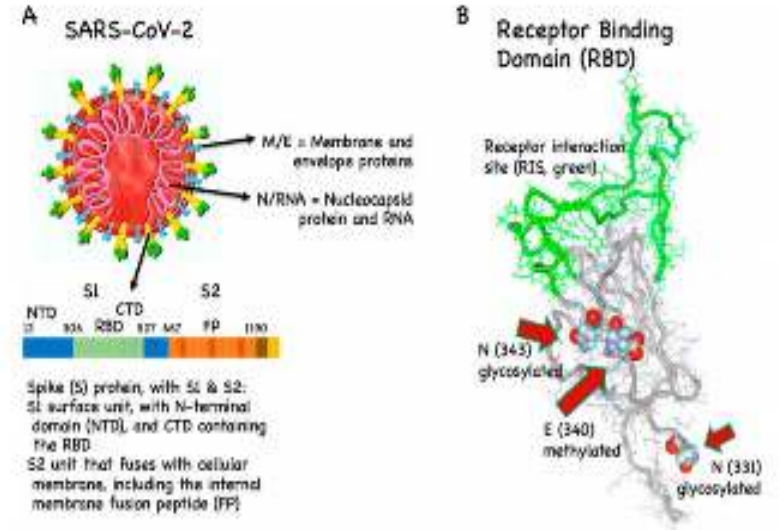
14 Eylül 2020, EKMUD Toplantısı, İstanbul

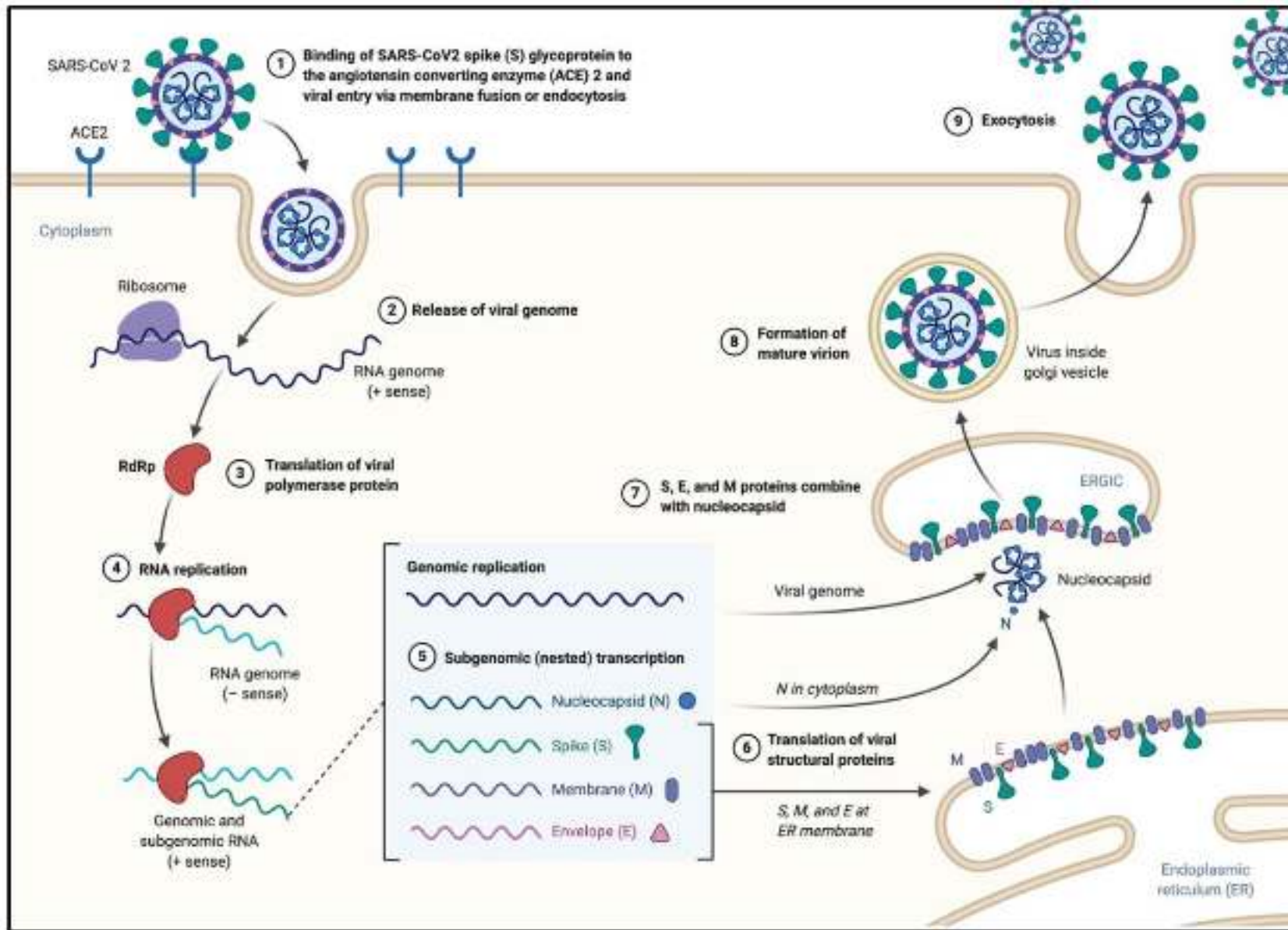


İnsan koronavirüsleri, SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2

SARS-COV 2: Enfeksiyon Süreci Başlangıcı

- SARS-COV, diken (spike) proteinleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanır.
 - Petrosillo N et al . Clin Microbiol Infect 2020
- Tip II transmembran serin proteazı (TMPRSS2), ACE-2 reseptörüne bağlanır ve ayrışmasına /parçalanmasına yol açar; diken proteini aktive edilir ve virüsün hücre içine alımı gerçekleşir
 - Jin Y, et al. Viruses 2020; 12 (4): E372
 - Sungnak W al.. Nature Medicine 2020; 26 (5): 681-687.
- Virusun CD147 (Ig süper ailesinde bir transmembran glikoprotein) reseptörünü de bağlanır;
 - CD147 epitel hücrelerinde bulunur
 - Ulrich H, Pillat MM. Stem Cell Reviews and Reports 2020; 16: 434-440.





Bağlanma:
ACE2,
TMPRSS2
Hücreye giriş
Çoğalma
Salınım

Patogenez

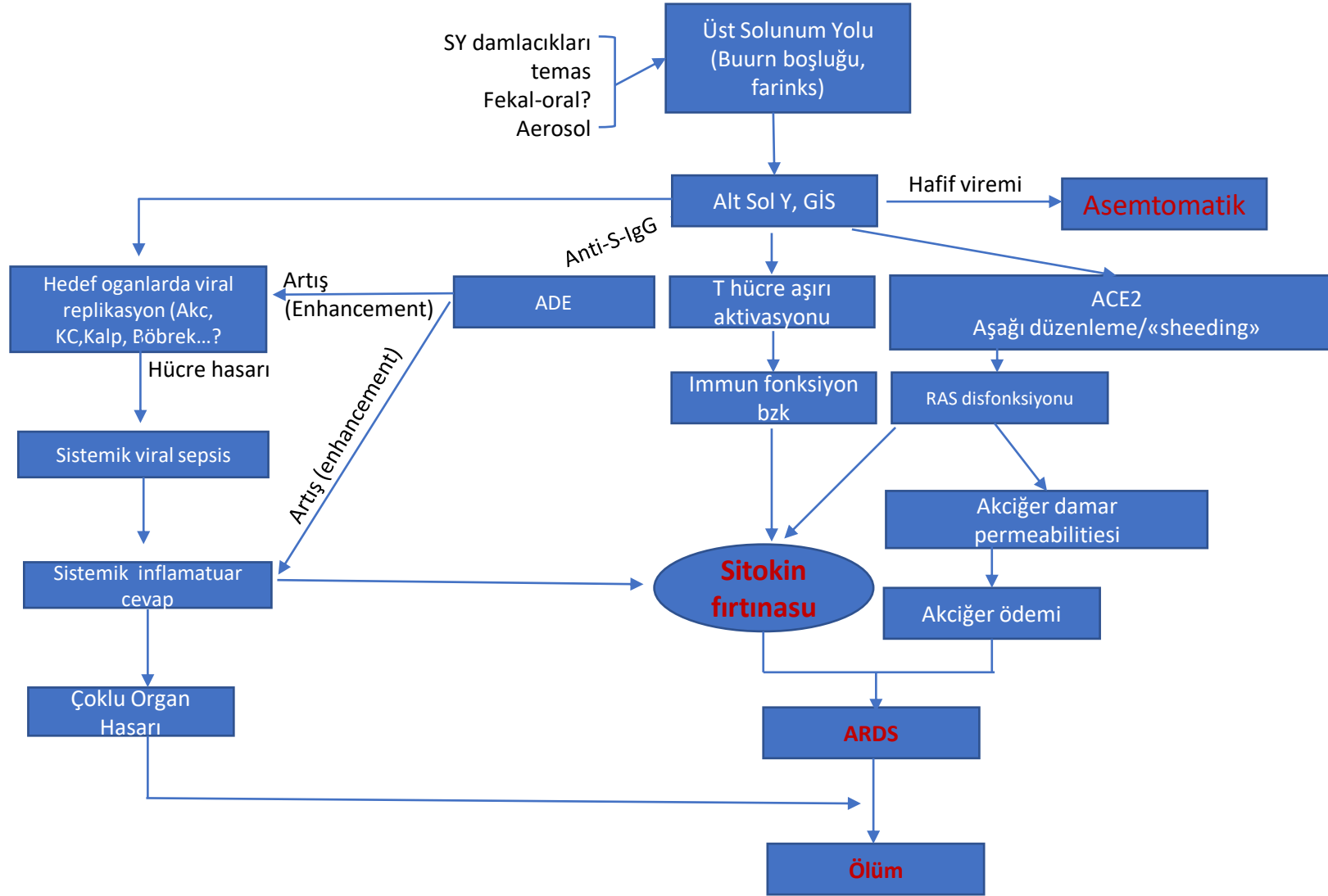
- Primer viral replikasyon, üst solunum yollarının (burun boşluğu ve farenks) mukozal epitelinde meydana gelir; daha ileri çoğalma alt solunum yollarında ve gastrointestinal mukozada meydana gelir
- Süreçte hafif bir viremi olabilir.
 - Xiao F, et al. .Gastroenterology 2020;158 (6): 1831-1833;
 - Jin Y, et al. Viruses 2020; 12 (4): E372
- Bu safhada enfeksiyonların az bir kısmı kontrol edilir ve asemptomatik kalır
 - Jin Y, et al. Viruses 2020; 12 (4): E372
- Asemptomatik seyir, sanılandan daha yüksek orandadır
 - Jin Y, et al. Viruses 2020; 12 (4): E372
 - Mizumoto K, et al. Euro Surveillance 2020; 25 (10): 2000180

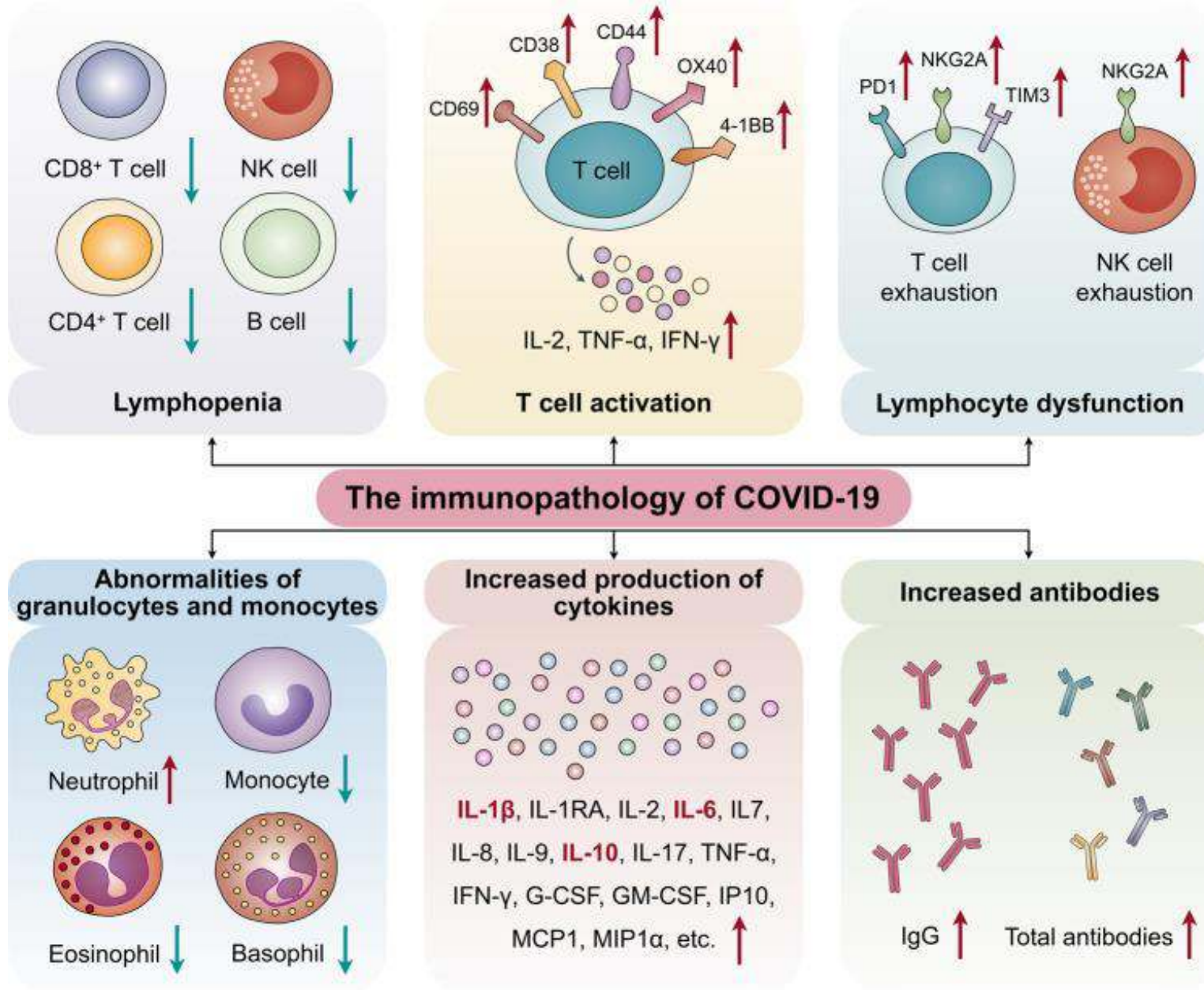
Patogenez

- SARS-CoV2'nin akciğerlerde tip II pnömositlerdeki (ACE-2) reseptörlerine bağlanması, alt solunum yollarında bir iltihab kaskadını tetiklemesi patogenezin temel taşlarından
 - Jin Y, et al. Viruses 2020; 12 (4): E372
- Bazı hastalar aynı zamanda çoklu organ tutulumunu gösteren akut karaciğer ve kalp hasarlanması, böbrek yetmezliği, ishal gibi gibi solunum dışı semptomlar gösterirler/sergilerler
 - Zhou Y, et al. Annals of Palliative Medicine 2020 ; 9(2):428-436
 - Grasselli G, et al. The Journal of the American Medical Association 2020 ;323(16):1574-81
 - Cheng Y, et al. Kidney International 2020; 97 (5): 829-838.

COVID-19 Klinik Seyrini Etkileyenler

- Viral yük:Yük ne kadar fazla ise seyir o kadar fazla
- Hastanın komorbiditeleri
- Vücutun virüse karşı bağışıklık yanıtı
 - Bağışıklık sistemi etkinleştirilmezse, virüs daha hızlı çoğalır ve bağışıklık sistemi açık bir şekilde etkinleştirilirse, sitokin fırtınasına neden olarak multisistemik etki yapar
 - Jin Y, et al. Viruses 2020; 12 (4): E372
 - Moore BJ et al, Science 2020:368 .

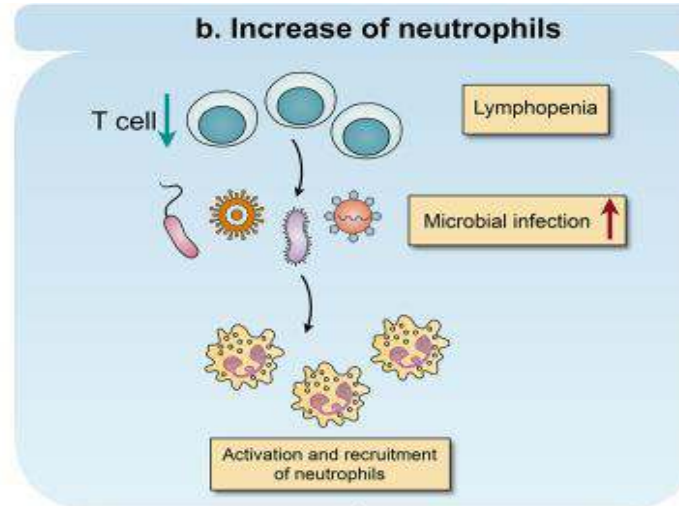
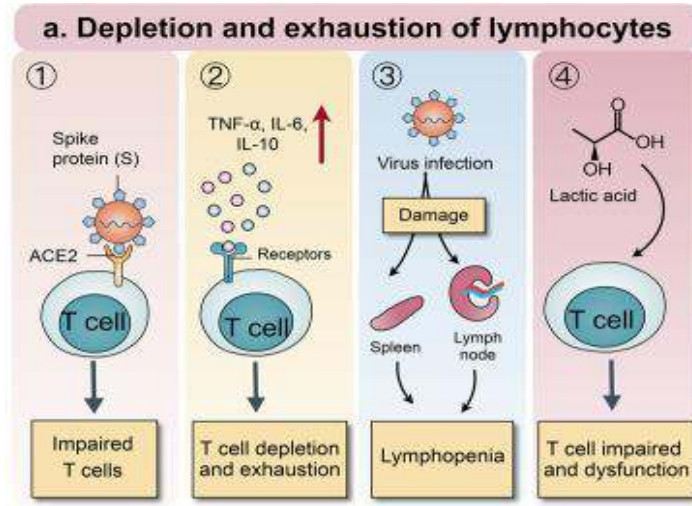




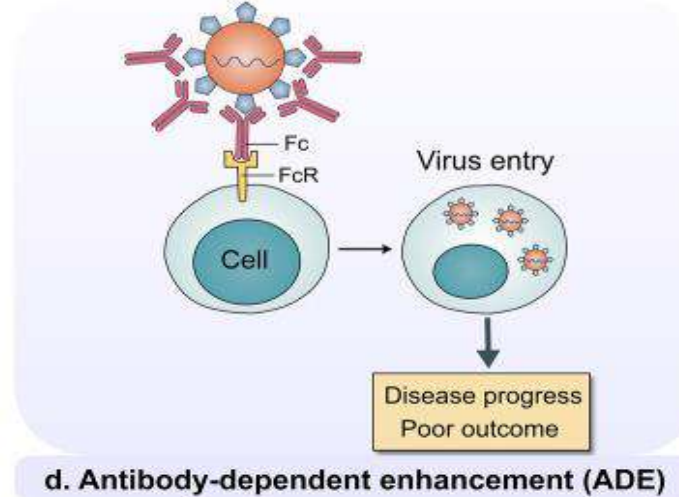
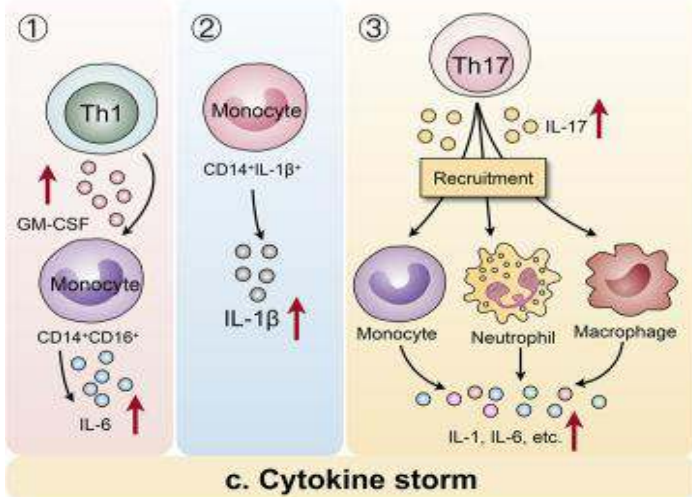
- Lenfopeni
- Lenfosit aktivasyonu ve işlev bozukluğu
- Granülosit, monosit anormallikleri,
- Artmış sitokin (IL-1 β , IL-6 ve IL-10) üretimi
- Antikor artışı

Sitokin Fırtınası

- ARDS, COVID-19 enfeksiyonunda mortalitenin en önemli sebebidir.
- ARDS için ana mekanizmalardan biri olan stokin fırtınası, yüksek miktarda pro-inflamatuar stokinlern (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL33, TNF- α , TGF- β , vb.) ve kemokinlern (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, vb.) salınmasıyla ortaya çıkan kontrolsüz sistemik iltihabi yanıttır.
- Sitokin fırtınası, bağışıklık sistemi tarafından vücuda şiddetli bir saldırıyı tetikleyerek, ARDS ve çoklu organ yetmezliğine neden olur.



Potential mechanisms of SARS-CoV-2-induced immunopathology



Lenfopeni: Virüsle infekte olma, artan sitokin düzeyleri, virüsün lenfatik organlara etkisi, laktik asit artması

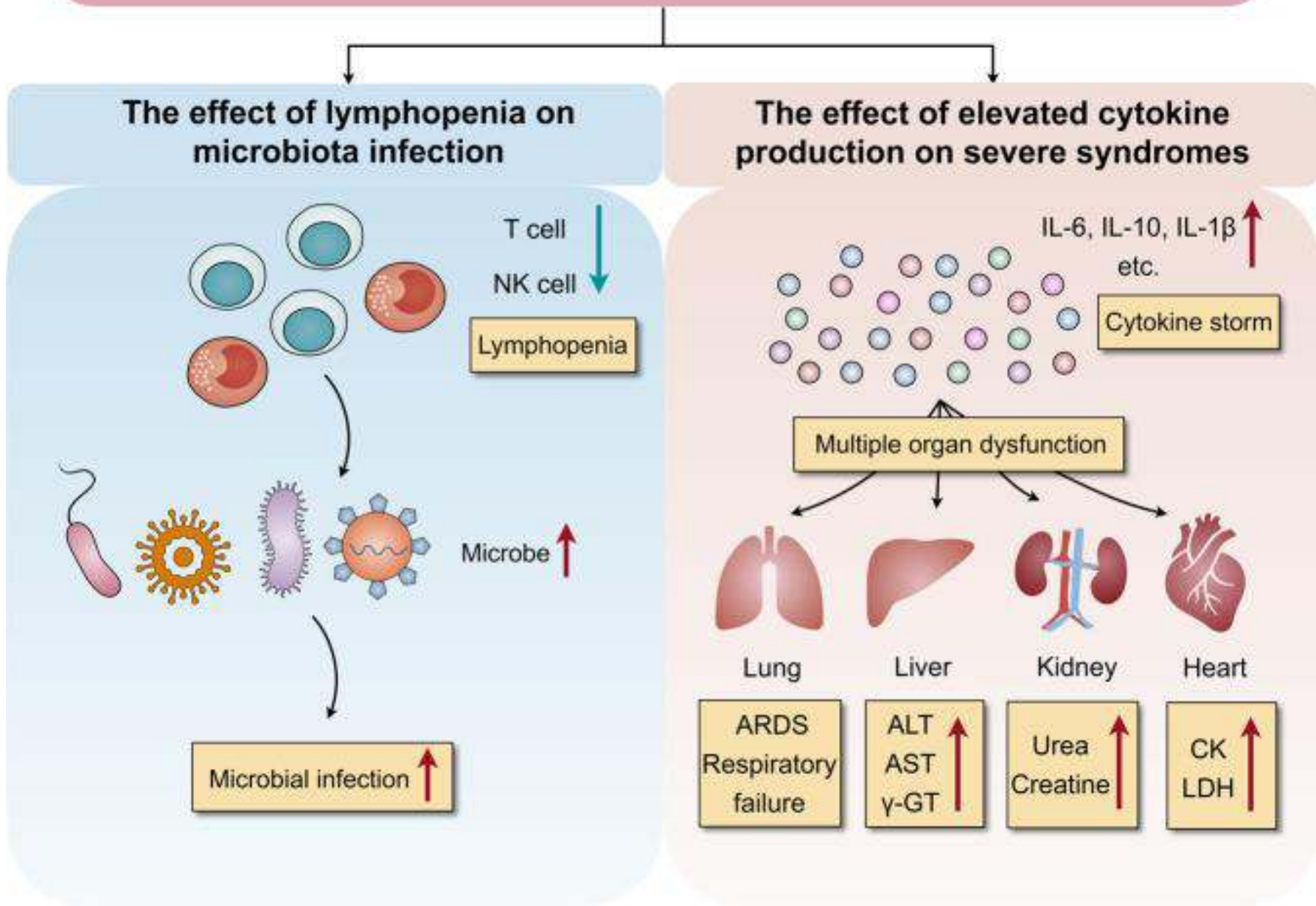
Sitokin fırtınası:

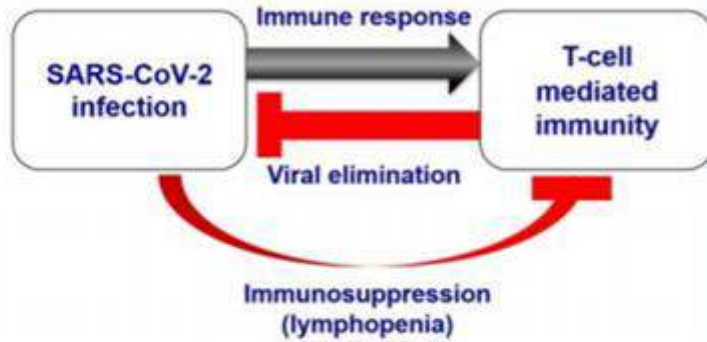
1)CD4 + T hücreleri, GM-CSF salgılayan Th1 hücrelerine hızla aktive edilebilir ve ayrıca yüksek IL-6 seviyelerine sahip CD14 + CD16 + monositlerini indükler. (2) CD14 + IL-1 β + monosit alt popülasyonundaki bir artış, artmış IL-1 β üretimini teşvik eder.

(3) Th17 hücreleri, monositleri, makrofajları ve nötrofilleri artırır ve diğerleri arasında IL-1 p ve IL-6 gibi diğer sitokin kaskadlarını uyarmak için IL-17 üretir.

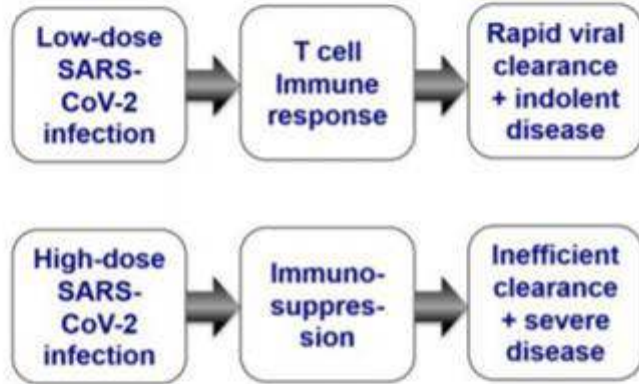
ADE:Virüsü hedefleyen nötralize edici monoklonal antikor, hücreler üzerindeki Fc reseptörüne (FcR) bağlı antikorun Fc bölgesi aracılığıyla hücrelere virüs girişini artırabilir

Clinical implications of SARS-CoV-2-induced immunopathology



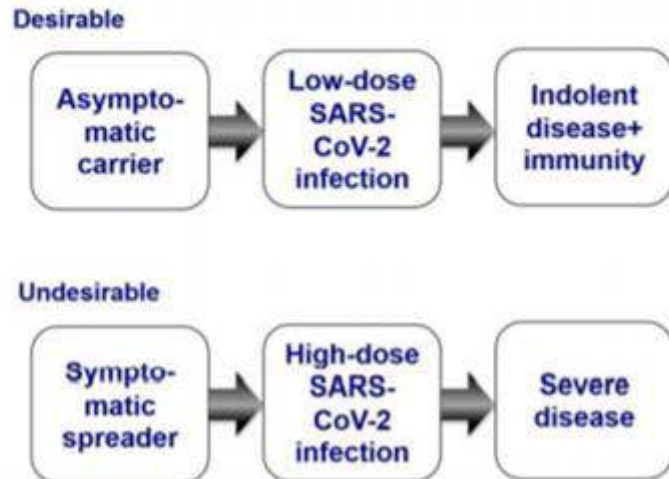
A

Bağışık yanıtı indükleme X Baskılama

B

Viral yük düşük: Bağışık cevap, sessiz/hafif enfeksiyon

Yüksek viral yük: immun süpresyon, ciddi seyirli klinik

C

Asemptomatik ve semptomatik bulaştırıcıların etkisi farklı

İmmunolojik süreç

- SARS-Cov-2'ye karşı doğal ve adaptif bağışıklık da dahil olmak üzere etkin konak bağışıklık tepkisi viral enfeksiyonu kontrol etmek ve çözmek için çok önemlidir.
- Enfeksiyon sırasında hem doğuştan gelen hem de sonradan kazanılan bağışıklık hücreleri sinerjik olarak anti-viral yanıtta katılır .
- Nötrofil artışı, lenfopeni, ve nötrofil-lenfosit oranında (NLR) önemli artış hafif seyirli olgulara göre ciddi olgularda saptanmıştır
 - Jin Y, et al. Viruses 2020; 12 (4): E372
 - Tufan A et al . TJMS 2020; 50(SI-1):620

İmmunolojik Süreç

- Sağlam bir bellek B hücresi ve plazmablast genişlemesi, semptomların başlangıcından itibaren 5. ila 7. günde serum IgM ve IgA antikoru ve 7. ila 10. günde IgG salgılanması.
- Serum IgM ve IgA titreleri ~ 28 gün sonra düşer ve IgG titreleri ~ 49 günde pik yapar.
- SARS-CoV-2, enfeksiyonun ilk haftasında virüse özgü bellek CD4 + hücreleri ve CD8 + T hücrelerinin 2 hafta içinde zirve yapar; daha düşük seviyelerde 100 veya daha fazla günlük gözlem süresince tespit edilebilir kalır.
- COVID-19'dan iyileşen hastaların ~% 70'inde % 100'e varan oranda SARS-CoV-2'ye özgü bellek CD4 + T hücreleri ve ~ % 70'inde CD8 + T hücreleri tanımlanmıştır.
 - Stephens DL, McElrath MJ. JAMA 2020

İmmunolojik Süreç

- Şiddetli COVID-19, yüksek viral titreler, düzensiz enflamatuvar sitokin ve kemokin yanıtları ve uzun süreli lenfopeni ile karakterize
- Antikora bağlı artış/güçlendirme (ADE) veya baskın CD4 + TH2 tipi sitokinler (örn., IL-4, IL-5, IL-13 akut COVID-19 şiddetine katkısı??)

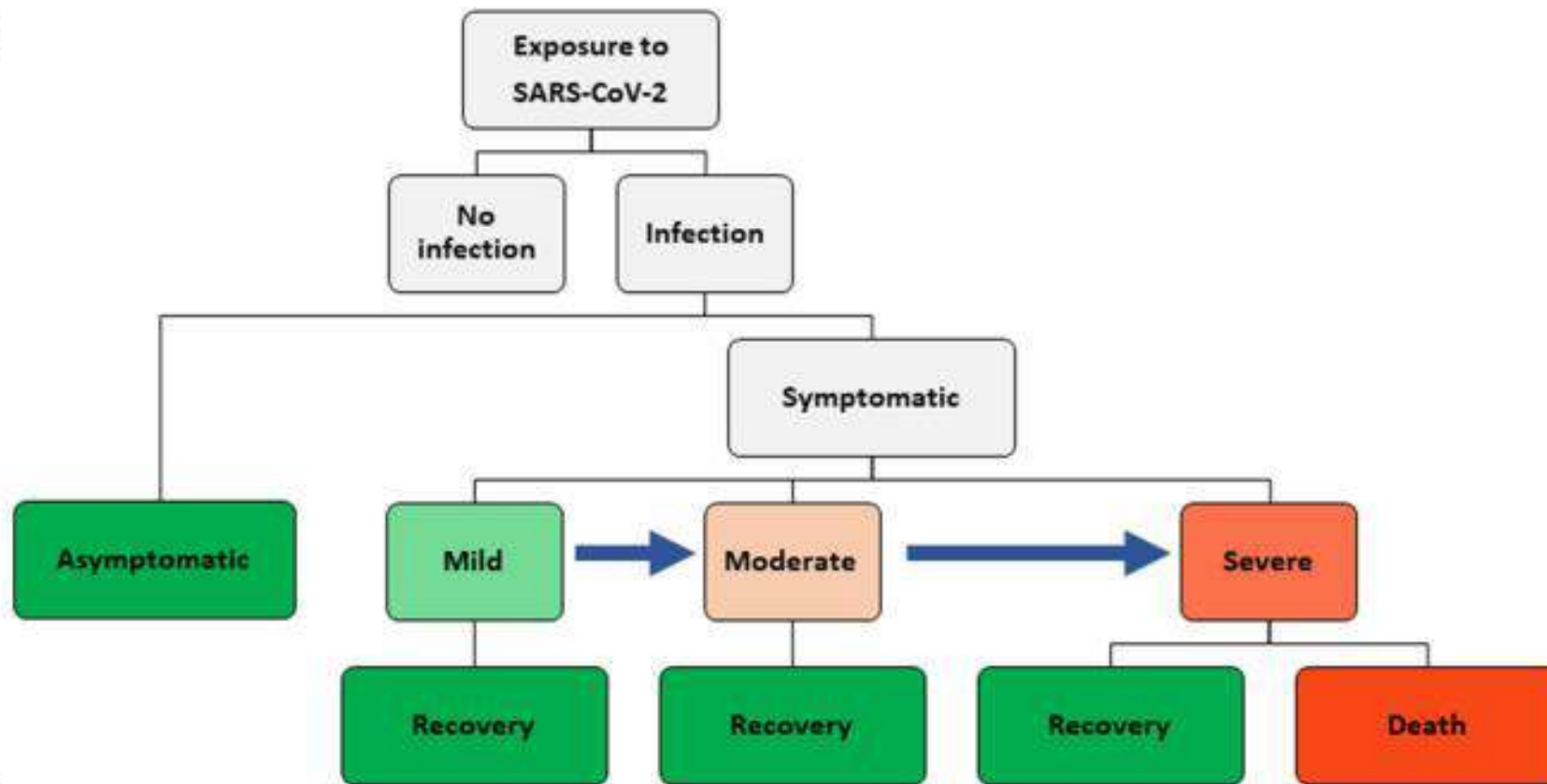
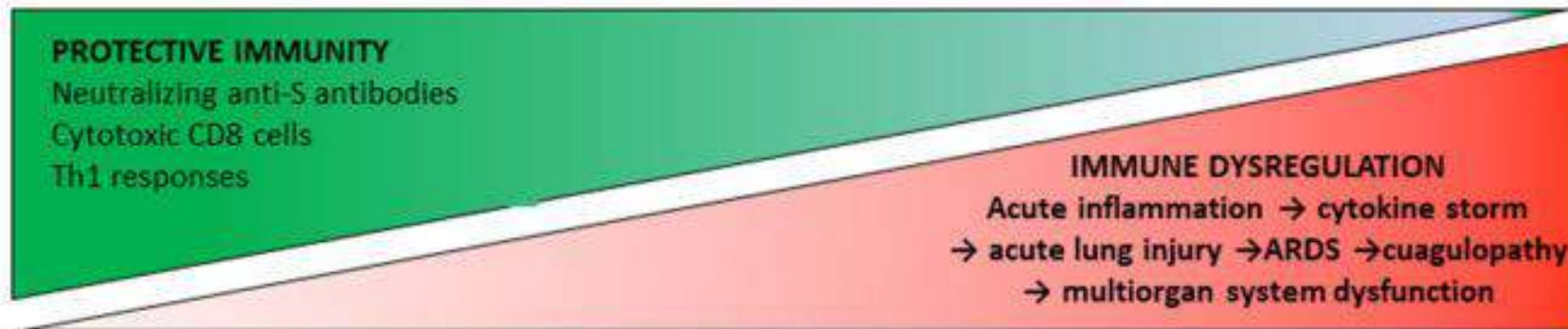
- Stephens DL, McElrath MJ. JAMA 2020

Hastalığa karşı bağışıklık?

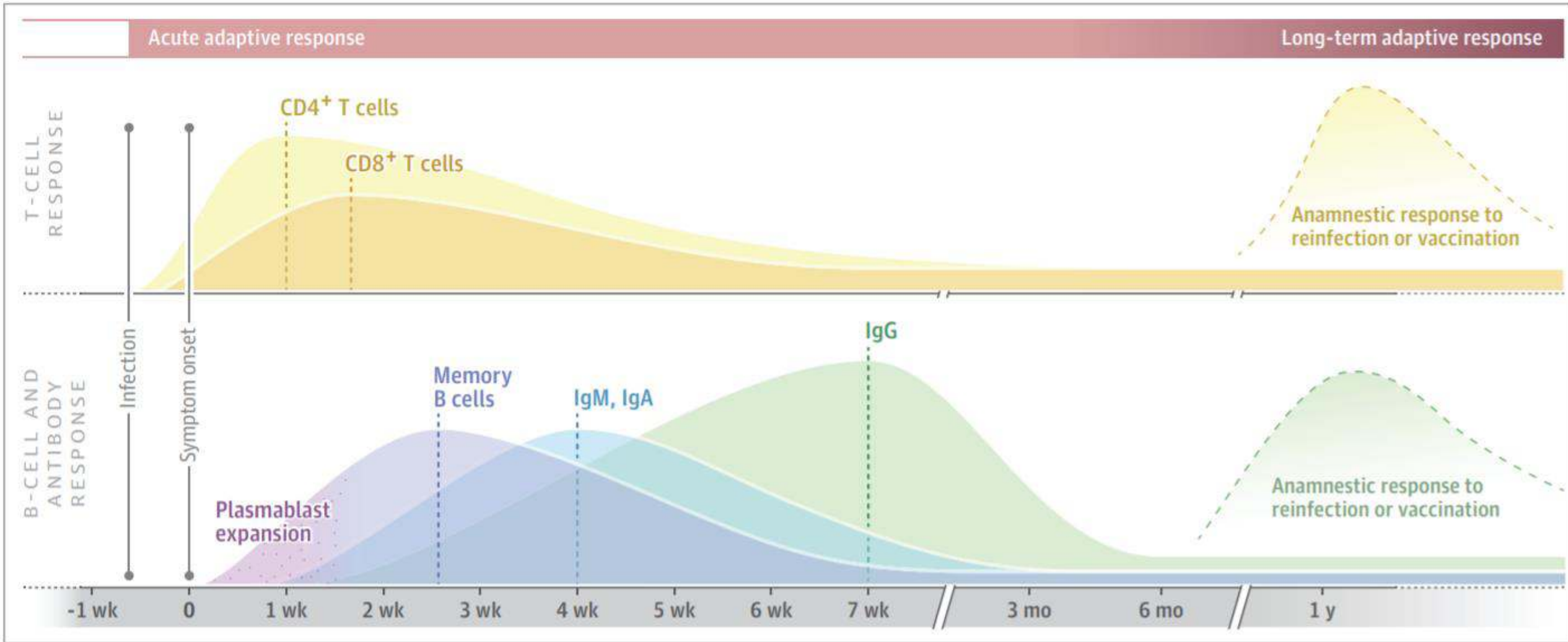
- COVID-19'dan iyileşen hastaların yaklaşık üçte biri, özellikle hafif veya asemptomatik hastalığı olanlar arasında, düşük anti-RBD titrelerine ve düşük viral nötrale edici aktiviteye sahip antikörlara sahiptir.
- İyileşme döneminde SARS-CoV-2'ye karşı IgG nötrale edici antikörlarda bir düşüş olması, yeniden enfeksiyona yatkınlık endişesi oluşturdu?
- Hücresel bağışıklık?

Hastalığa karşı bağışıklık?

- SARS Cov-2, S-, M-, N- ve NSP proteinlerinden bir peptit havuzu kullanılarak (Covid hastaları ve 11 sağlıklı donörde) %100 ve %80 CD4 ve CD8 cevapları tespit ettiler; maruz kalmamış sağlıklı donörlerde bunlar sırasıyla %50 ve %20 idi.
 - Grifoni A, Cell 2020
- Hastalarda ve sağlıklı donörlerde %83 ve %34 S- rekatif CD4 hücreleri tespit edilmiştir.
 - Braun J et al. MedRxiv 2020
- Sonuçlar daha önce maruz kalınmış insan koronavirüsleriyle ilişkilidir!!!

A**B**

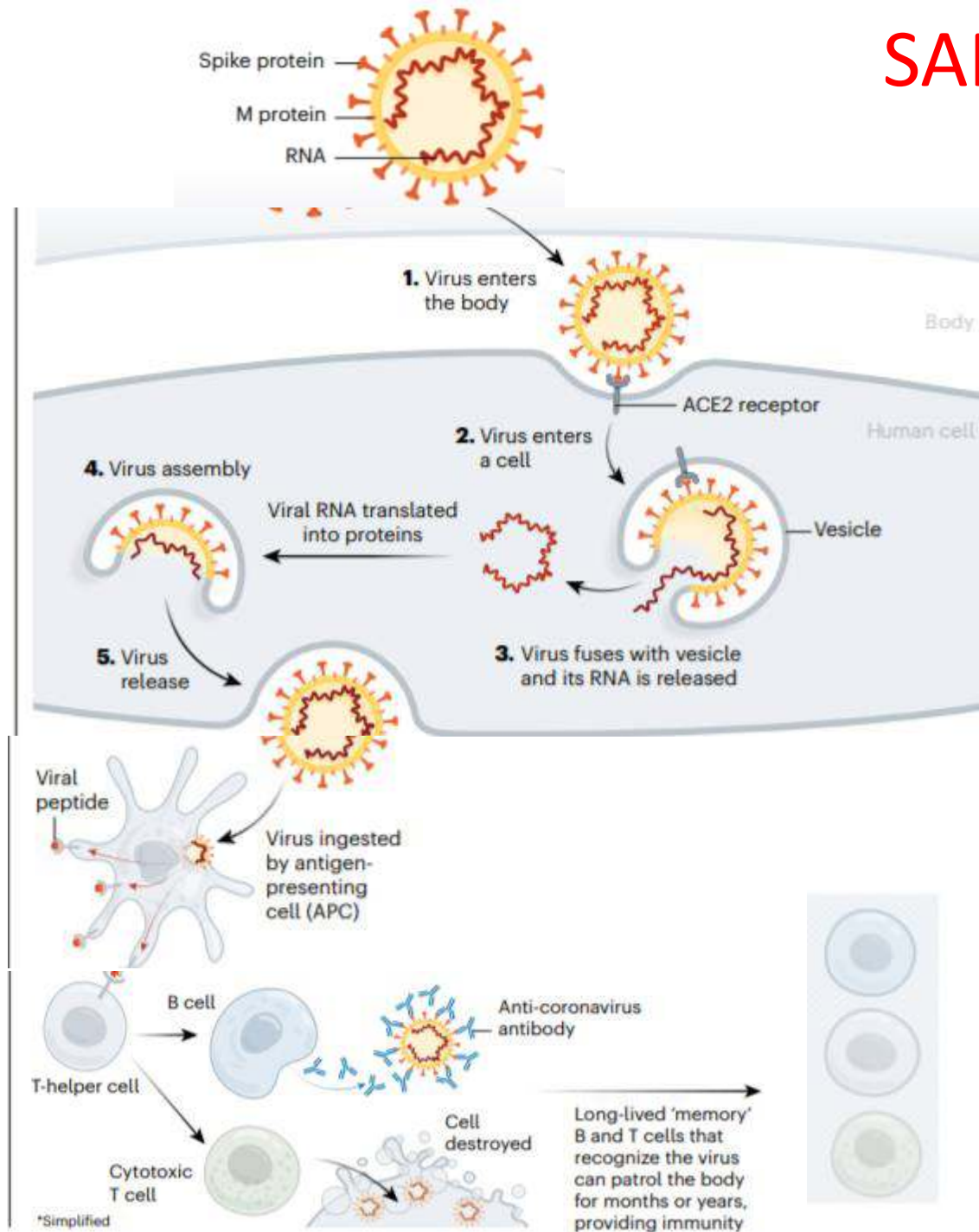
SARS-COV 2 ye karşı kazanılmış bağışık cevap



Reinfeksiyon

- Hong Kong ve ABD vakaları
 - Hong Kong: 33 y, E; 4 ay sonra Reinfeksiyon, mutasyon +, asemptomatik
 - ABD: 25 y E, Nisan- 1,5-2 ay sonra Rİ: Mayıs sonu: daha şiddetli belirtiler
- Anekdotal vakalar
- Kökenlerde mutasyon
- Reinfekte vakalar hafif X daha ağır!
- Reinfekte vaka bulaştırıcı mı? Bulaştırıcı ise süre ne kadar?
- Hastalananlar aşılmalı (mı)!?

SARS-CoV 2 Aşıları



Özelleştirilmiş "antijen sunan hücreler" virüsü yutar ve T yardımcı hücreleri etkinleştirmek için virüsün antijenlerini sunar.

T yardımcı hücreler, diğer bağışıklık tepkilerini etkinleştirir: B hücreleri, antikorlar üretir.

Sitotoksik T hücreleri, virüs bulaşmış hücreleri tanımlar ve yok eder.

Aşılama

- Enfeksiyondan kaçınmanın birincil bağışıklık mekanizması, ACE2'ye viral bağlanmayı bloke etmektir.
- Bu nedenle, RBD'ye (reseptör bağlanma alanı) karşı antikorları indükleyen bir aşı oluşturmak, COVID-19 aşı adaylarının çoğunluğu tarafından kullanılan stratejidir
- ACE2'ye doğrudan bağlanan reseptör etkileşim bölgesi (RIS) glikosile değildir, bu da bu RIS'nin potansiyel olarak ideal bir aşı adayı olabileceğini gösterir

Aşılama

- Bir COVID-19 aşısı tarafından indüklenenecek en belirgin izotip, IgG, tercihen daha koruyucu IgG1 ve IgG3 alt sınıflarıdır.
- Bununla birlikte IgA, solunum yolundaki mukoza ve epitel hücrelerinin ve ayrıca virüs tarafından geniş çapta hedeflenebilen endotelial hücrelerin enfeksiyonunu azaltmak için de önemli olabilir.
- Hızlı bir şekilde büyük ölçekte mukozal immünizasyon zor olabilirken, IgA üretimini tetikleyen bir adjuvanın kullanılması önemli bir değerlendirme olabilir. TLR7 / 8 ve TLR9 ligandları, IgA tepkilerini güçlü bir şekilde teşvik ettikleri için iyi adaylardır

Aşılama

- T hücresi antijenleri, antijen sunan hücrelerin ve enfekte olmuş hücrelerin yüzeyinde HLA molekülleri tarafından sunulmalıdır.
- HLA molekülleri, büyük genetik HLA polimorfizmi nedeniyle çoğu insanda farklılık gösterdiğinden, T hücreleri tarafından viral tanıma, çok çeşitli antijenik peptit / HLA komplekslerine dayanır.
- Her kişinin, HLA moleküllerine bağlanan antijenik peptidler için kendi T hücresi özgüllükleri vardır.
- Kısa antijenik peptidler veya mini genler içeren aşılar çoğu insan için işe yaramayacaktır. Aksine, uzun peptidler veya tam uzunlukta viral proteinler veya karşılık gelen DNA / RNA ile aşılama, birçok veya tüm bireyler için potansiyel olarak yararlıdır.

Aşılama

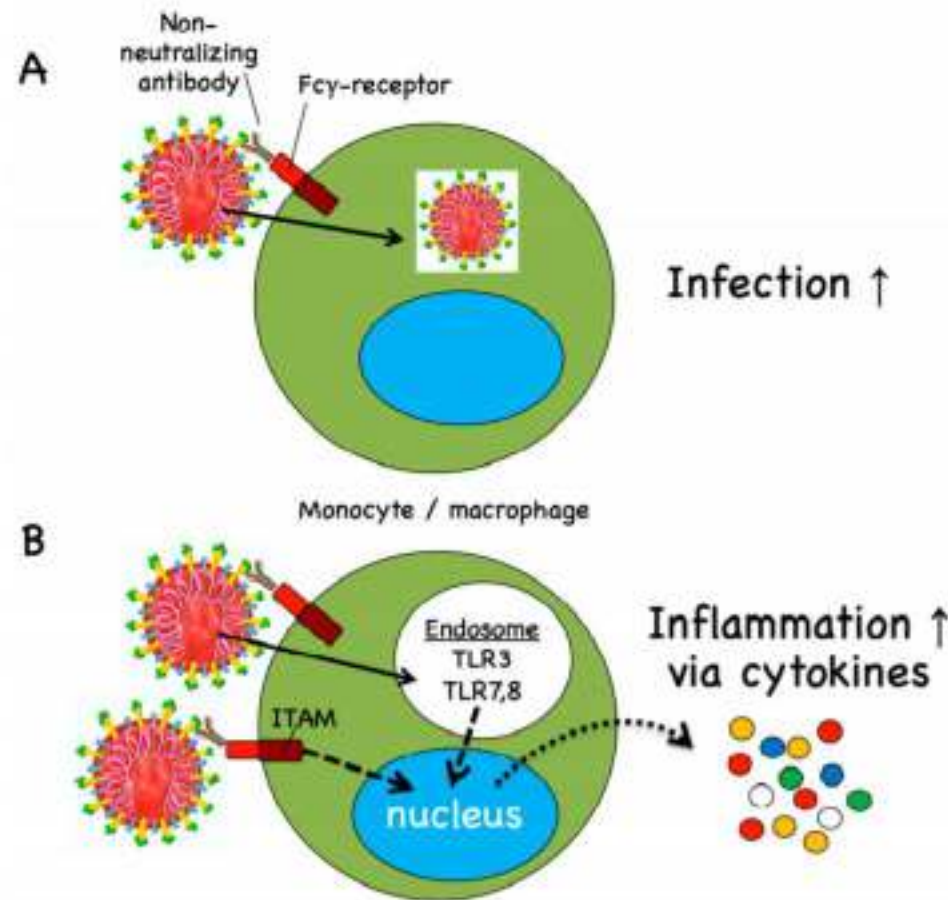
- CD8 sitotoksik T hücreleri birincil olarak enfekte olmuş hücre içinde sentezlenen viral peptitleri tanır. Hücre dışı boşluktan alınan protein antijenleri, CD8 T hücrelerine zayıf bir şekilde sunulur.
- Çapraz sunum:
 - Küçük dendritik hücre fraksiyonları, yani hücre dışı proteinin hücre içine alınması (özellikle partikül antijenler) ve HLA sınıf I molekülleri üzerindeki işlenmiş peptitlerin CD8 T hücrelerine sunulmasıdır.
- Çapraz sunum oldukça yavaştır ve genellikle hız sınırlayıcıdır, bu da tam uzunluktaki protein aşılarının CD8 T hücre yanıtını indüklemekte etkisiz olmasının ana nedenidir.
- Günümüzde mevcut aşı teknolojileri ile dayanıklı CD8 T hücrelerini indüklemek özellikle zordur

Aşılama

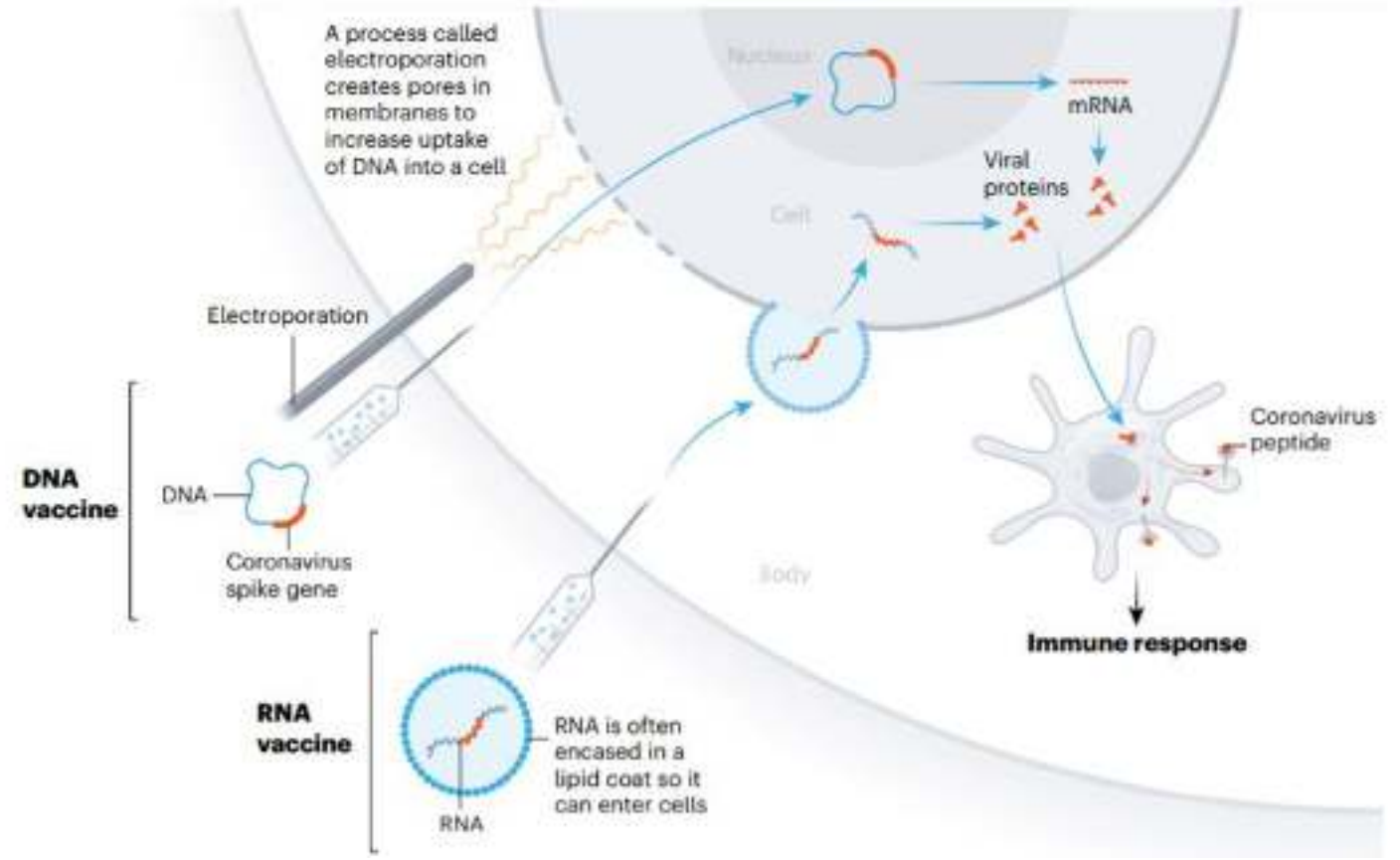
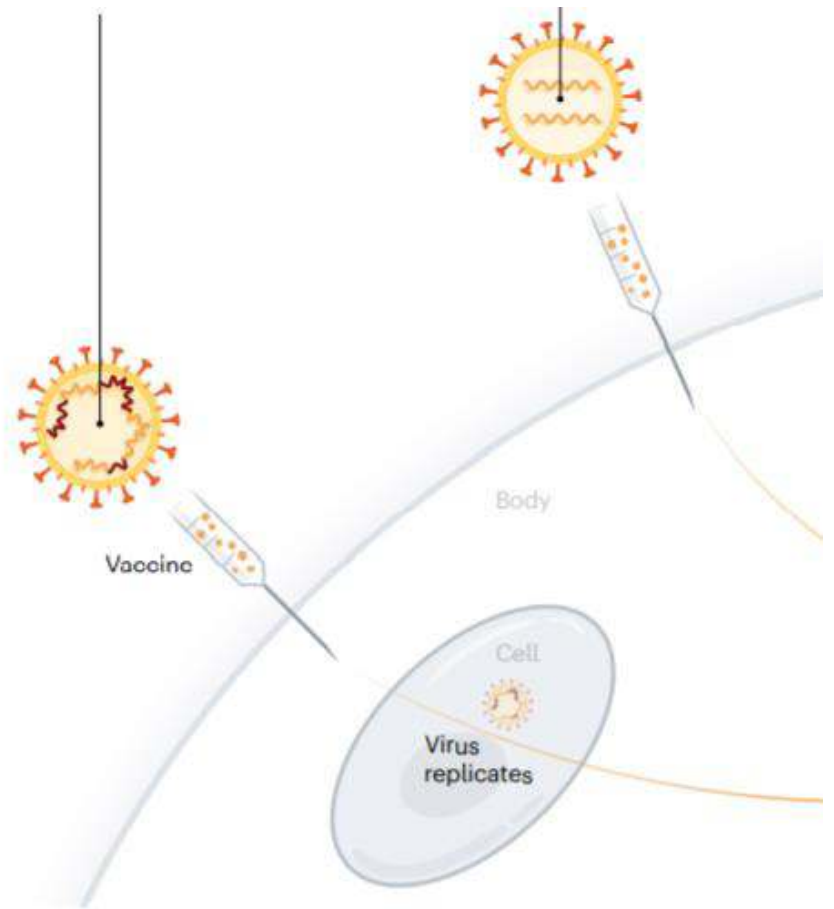
- Etkili bir şekilde nötralize edici antikörleri indüklemeyen T hücre yanıtları için aşılama yapılması tavsiye edilmez,
 - Muhtemelen önemli anahtar etkileyicilerdir
 - T hücreleri, özellikle CD8 T hücreleri, enfekte hücrelere karşı sitotoksiteleri yoluyla genişletilmiş doku hasarına neden olabilir. Bu, hücre dışında virüsleri nötralize eden antikörlerin yokluğunda muhtemelen artmaktadır.
 - Aşılama ile indüklenen saf CD8 T hücre yanıtları, potansiyel olarak ölümcül immünopatolojiyi artırabilir.
- Aşılama ile yanıtı Th1 polarizasyonuna doğru yönlendirmek önemlidir; Th2 polarizasyonda olumsuzluklar (RSV de Th2 aracılıklı eozinofili....)

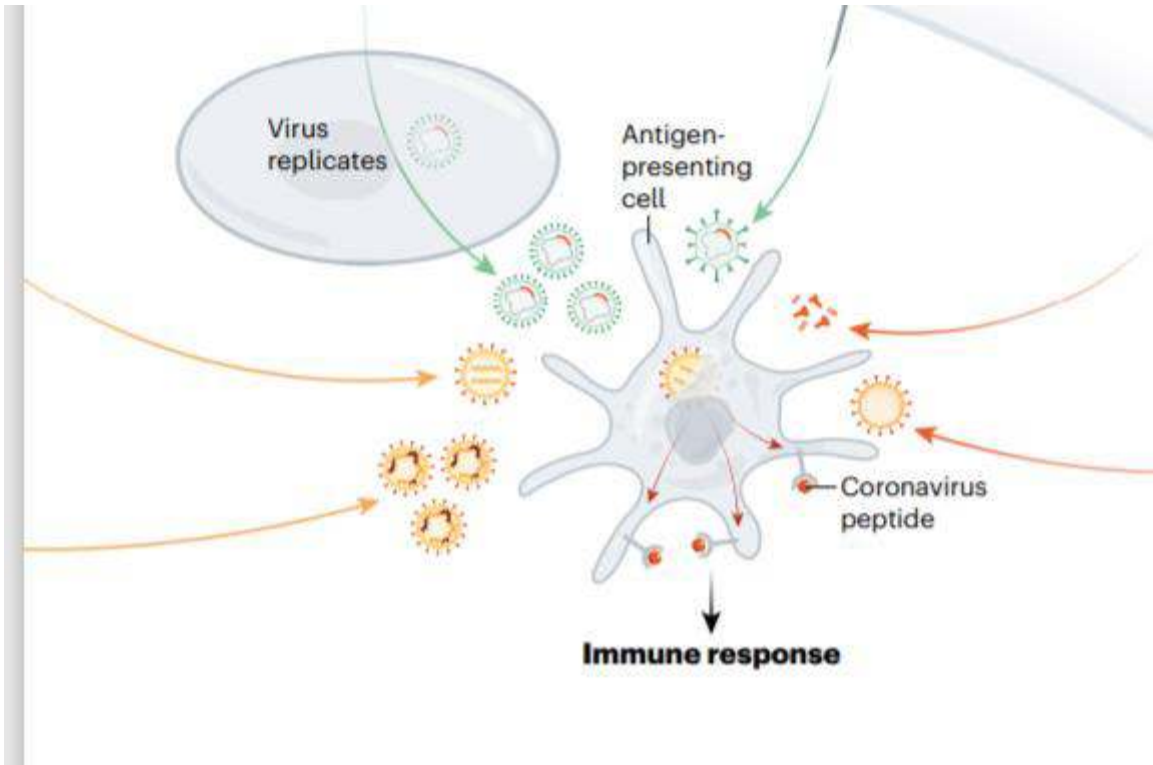
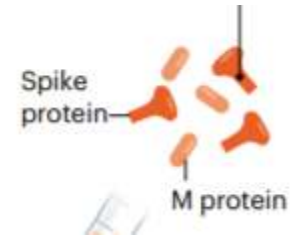
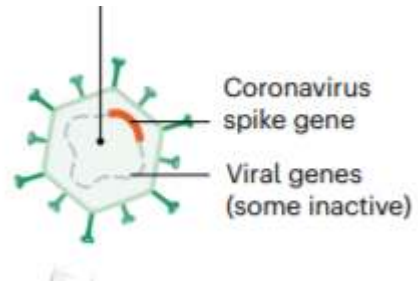
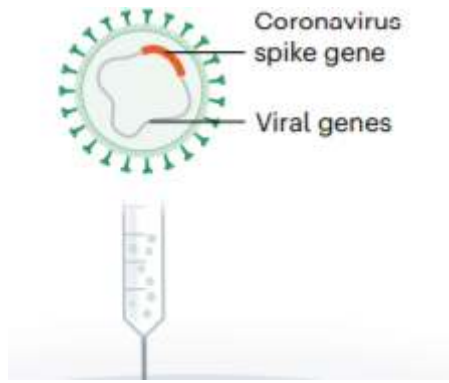
İmmunolojik süreç

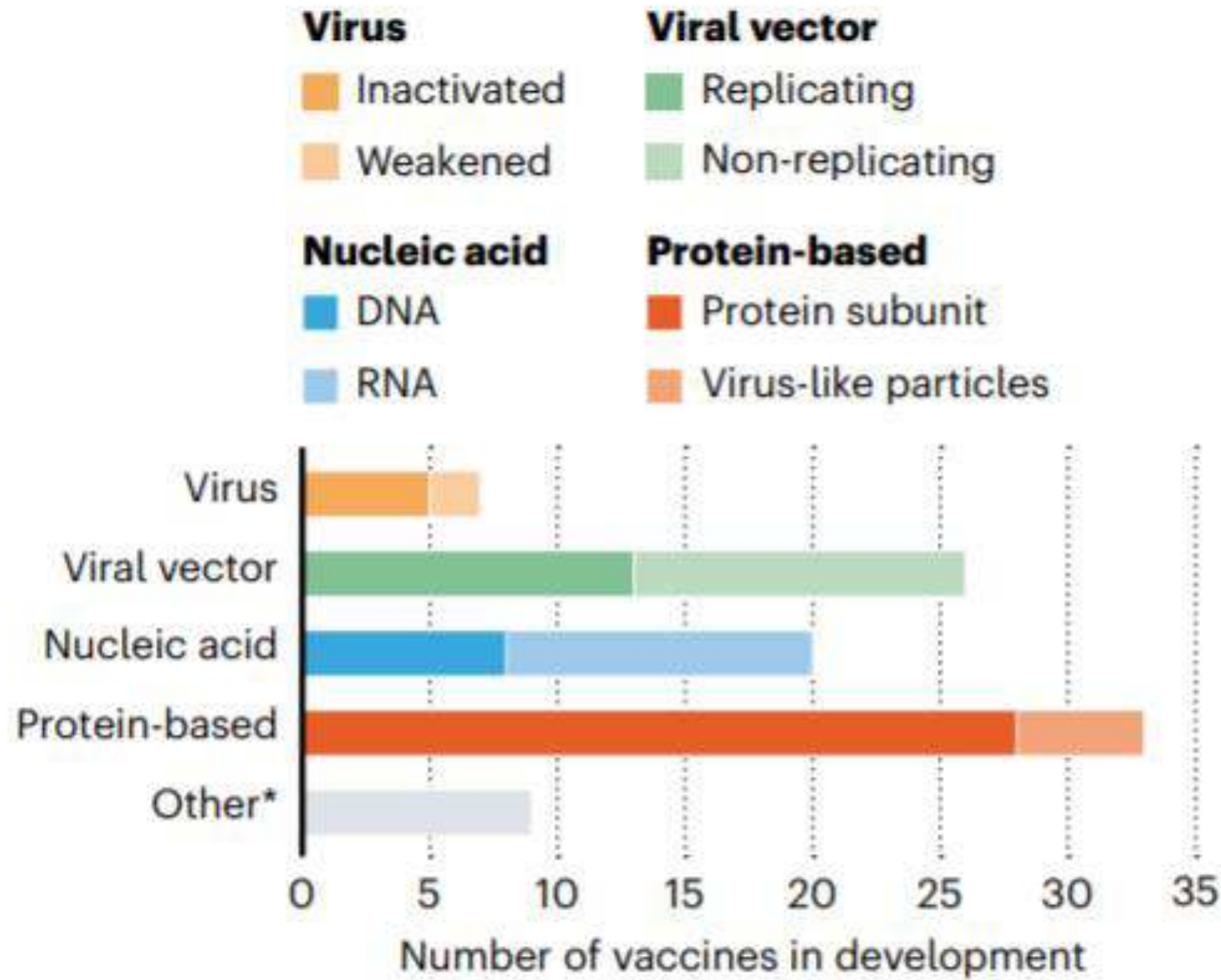
- **Antikor cevabı ve ADE**
- SARS'ta olduğu gibi özellikle nötralizan antikorları erken gelişen hastaların çok azında persistan inflamasyon, ARDS ve ani ölüm gelişirken, çoğu hasta inflamatuvar yanıtlardan kurtulur ve virüsü temizler.
- SARS-CoV 2 enfeksiyonunda, diğer viral enfeksiyonların bazısında olduğu gibi antikora bağımlı bir artışın (ADE) altta yatan olası mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir(X).
- FcR'nin virüs-anti-S protein nötralize edici antikorlar (anti-S-IgG) kompleksi ile etkileşimi (interaction), akciğerlerde hem inflamatuvar yanıtları hem de kalıcı viral replikasyonu kolaylaştırabilir
 - Fu Y et al. Virologica Sinica 2020.



Zayıflatılmış Virüs İnaktiveVirüs







Sonuçlar

- Patogenez konusunda bilinmeyenler halen fazladır
- SARS-CoV-2 klinik gelişim seyri, virüsle konağın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşme bağlıdır.
- Viral faktörler arasında virüsün tipi, mutasyon varlığı, viral yük, ve virüsün in in-vitro canlılığı yer alır.
- Konağa ait bağışıklık sistem bileşenleri
 - Genetik (HLA genleri ve diğer genlerde polimorfizm), yaş, cinsiyet, beslenme durumu, nöroendokrin-bağışıklık düzeni ve fiziksel durum
 - Bu faktörlerin hepsi konağın virüsle enfekte olup olmamasına, hastalığın süresine, klinik tablonun şiddetine ve reinfeksiyona katkıda bulunur

Sonuçlar

- COVID 19 aşıları değerlendirme sürecinde; etkinlik, güvenlik sorunları tartışılmaya devam edecektir
 - ADE vd
- Faz çalışmaları sonrası gerçek hayat verileri ile sonuç daha fazla netleşecektir
- En az %50 (tercihen daha yüksek) etkinliği olan bir aşı pandemi seyrini olumlu etkileyecektir.
 - Krause et al. Lancet 2020;396