

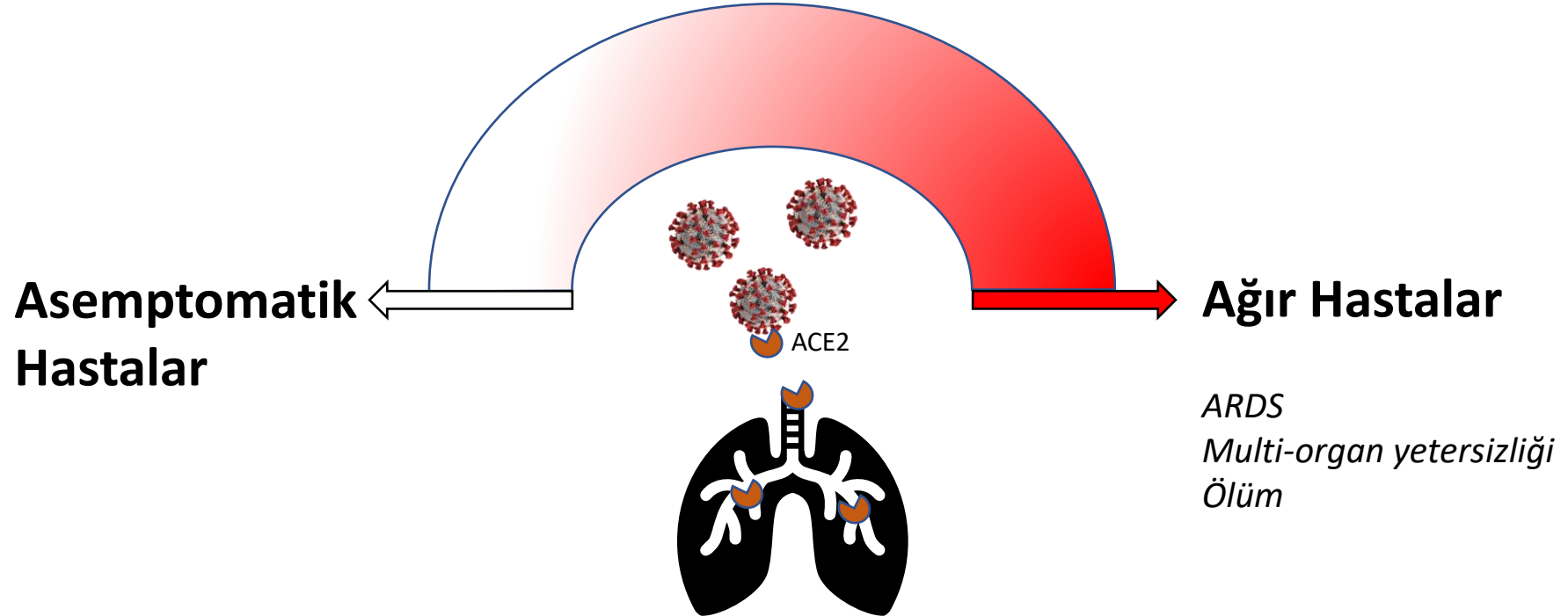


INFLAM-IST

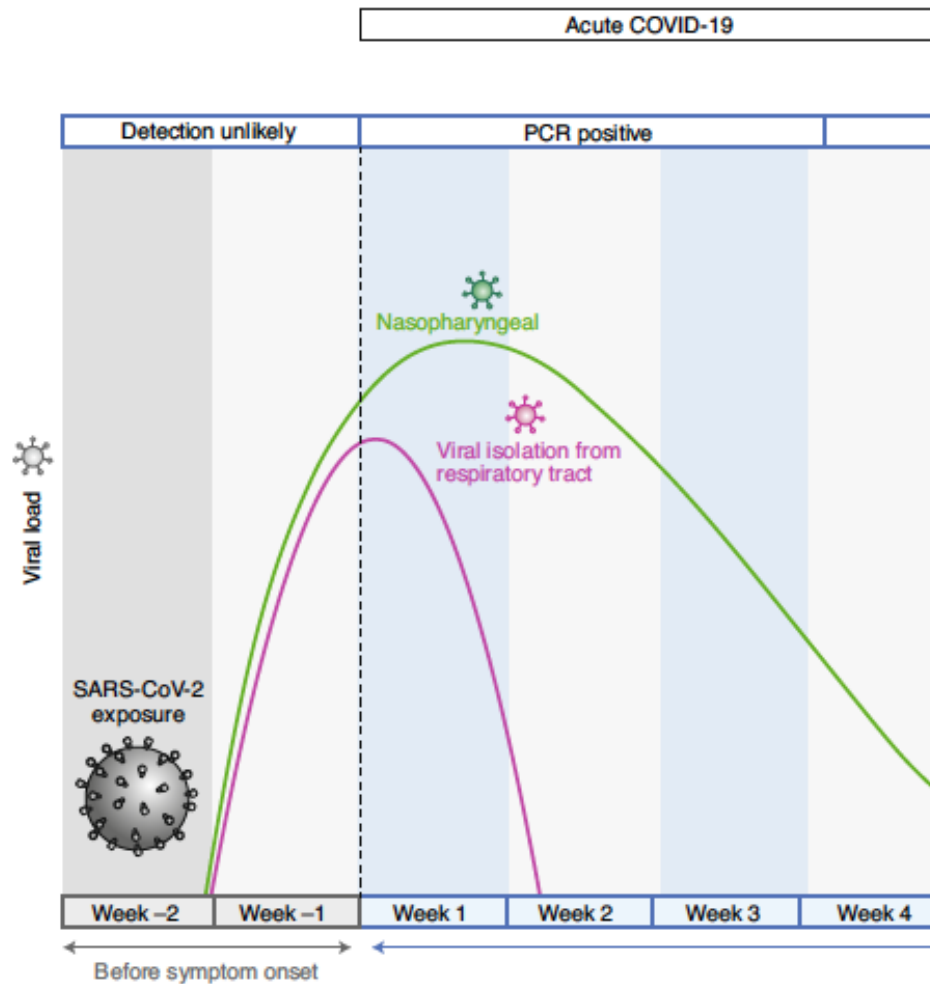
COVID-19 – Hastalık Spektrumu

Semptomatik Hastalar

- Ateş, boğaz ağrısı, *burun akıntısı, tıkanıklığı*, koku hissinde kayıp, öksürük, nefes darlığı
- Kas ağrıları, halsizlik, ishal, baş ağrısı

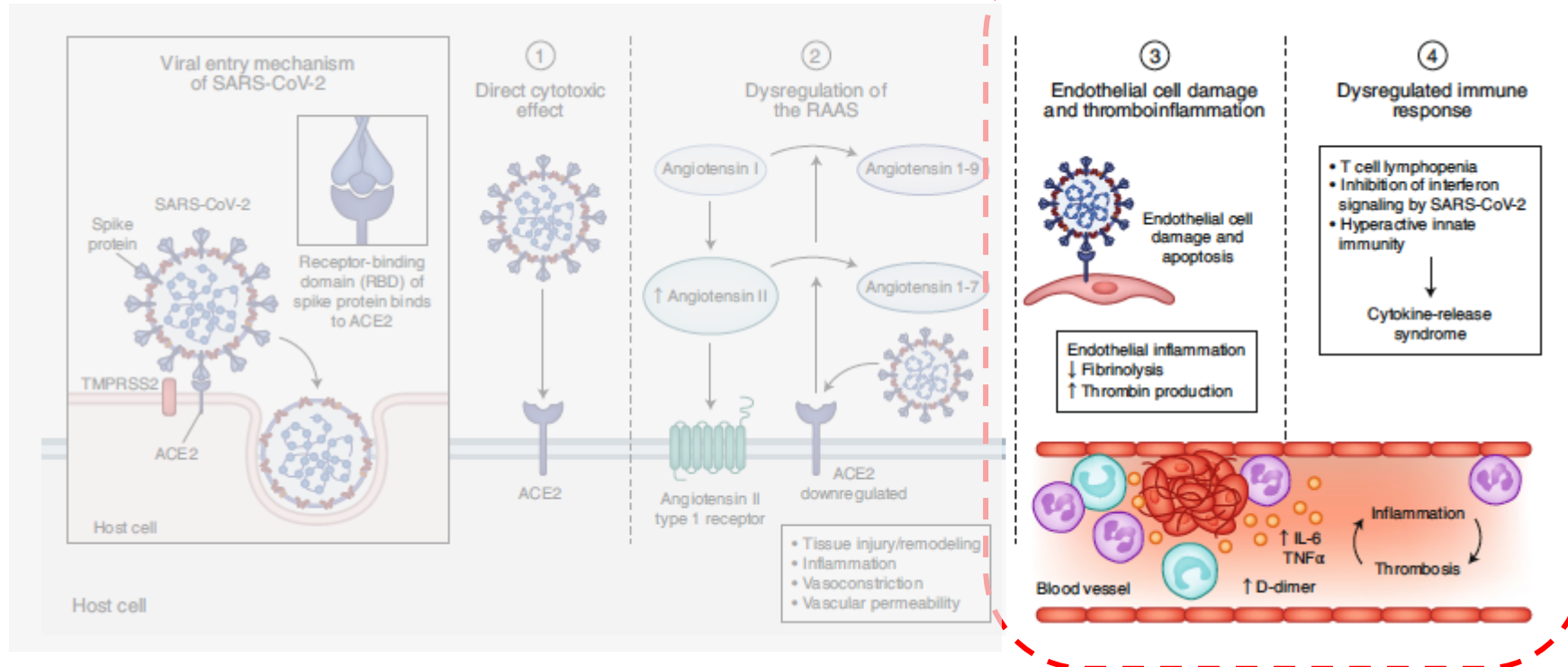


Post-Akut COVID-19

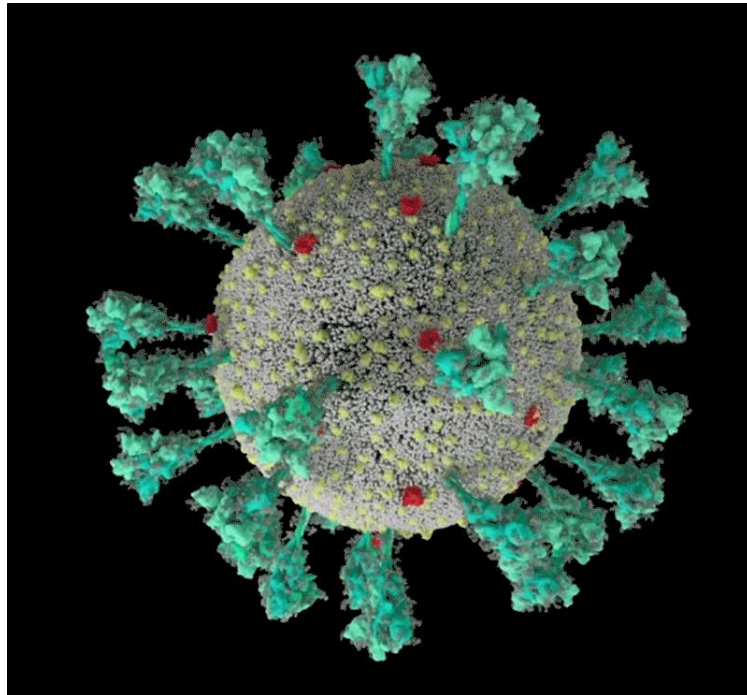


Semptomatik Hastalık Seyri

- Semptomatik hastalar
 - İmmün yanıt oluştuğunda semptomlar ortaya çıkar
 - Ateş, halsizlik, kas ağrıları
 - İnflamasyon bölgesine özgü bulgular

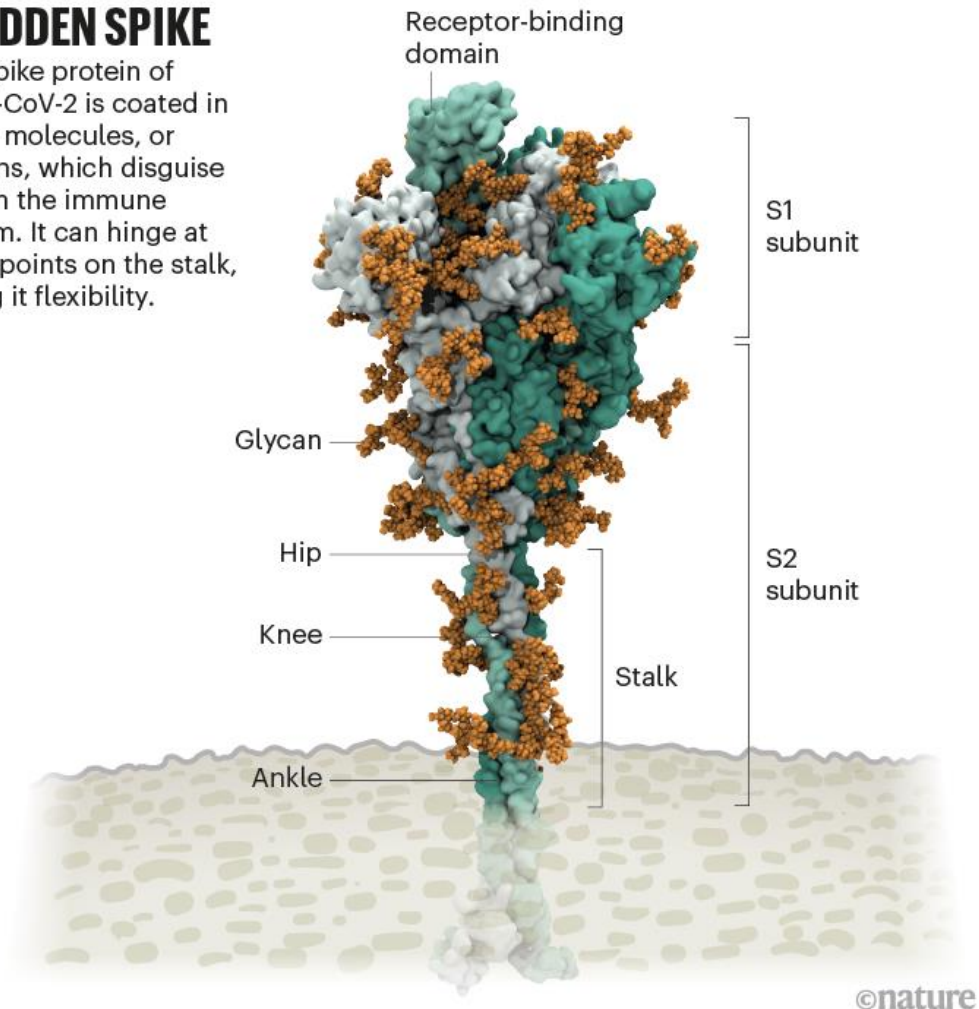


SARS-CoV-2 Diken (Spike) Proteini

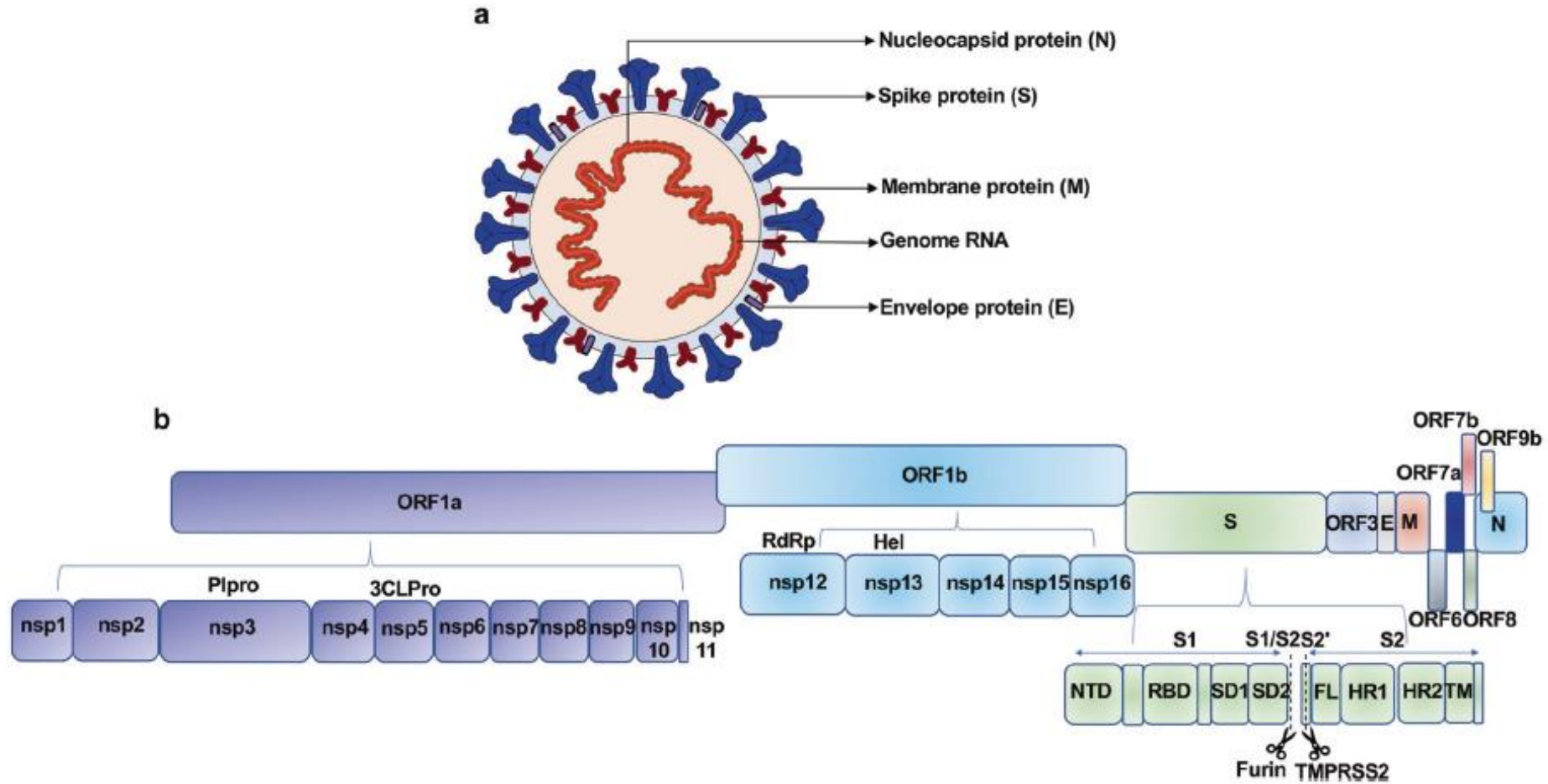


A HIDDEN SPIKE

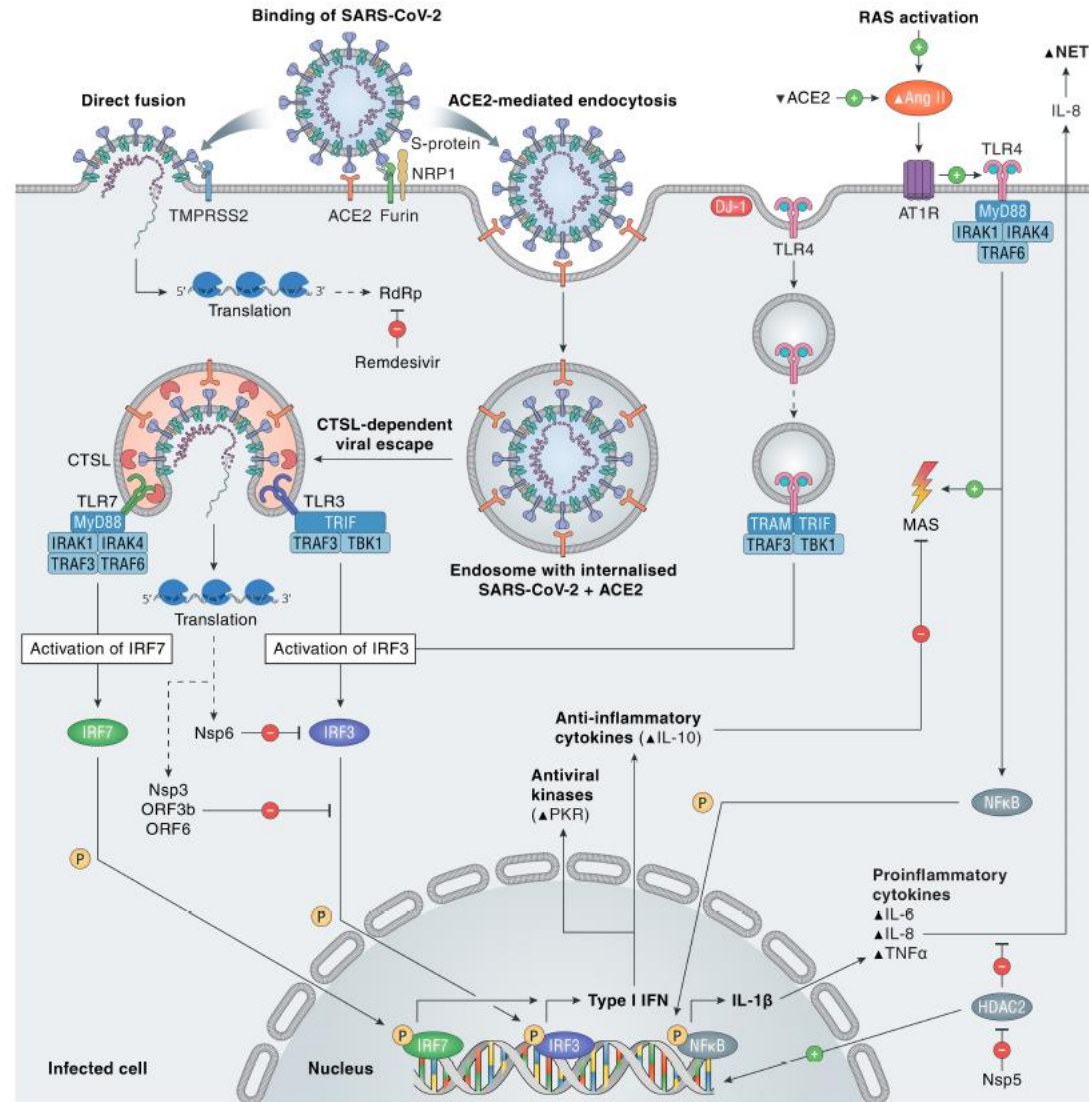
The spike protein of SARS-CoV-2 is coated in sugar molecules, or glycans, which disguise it from the immune system. It can hinge at three points on the stalk, giving it flexibility.



SARS-CoV-2

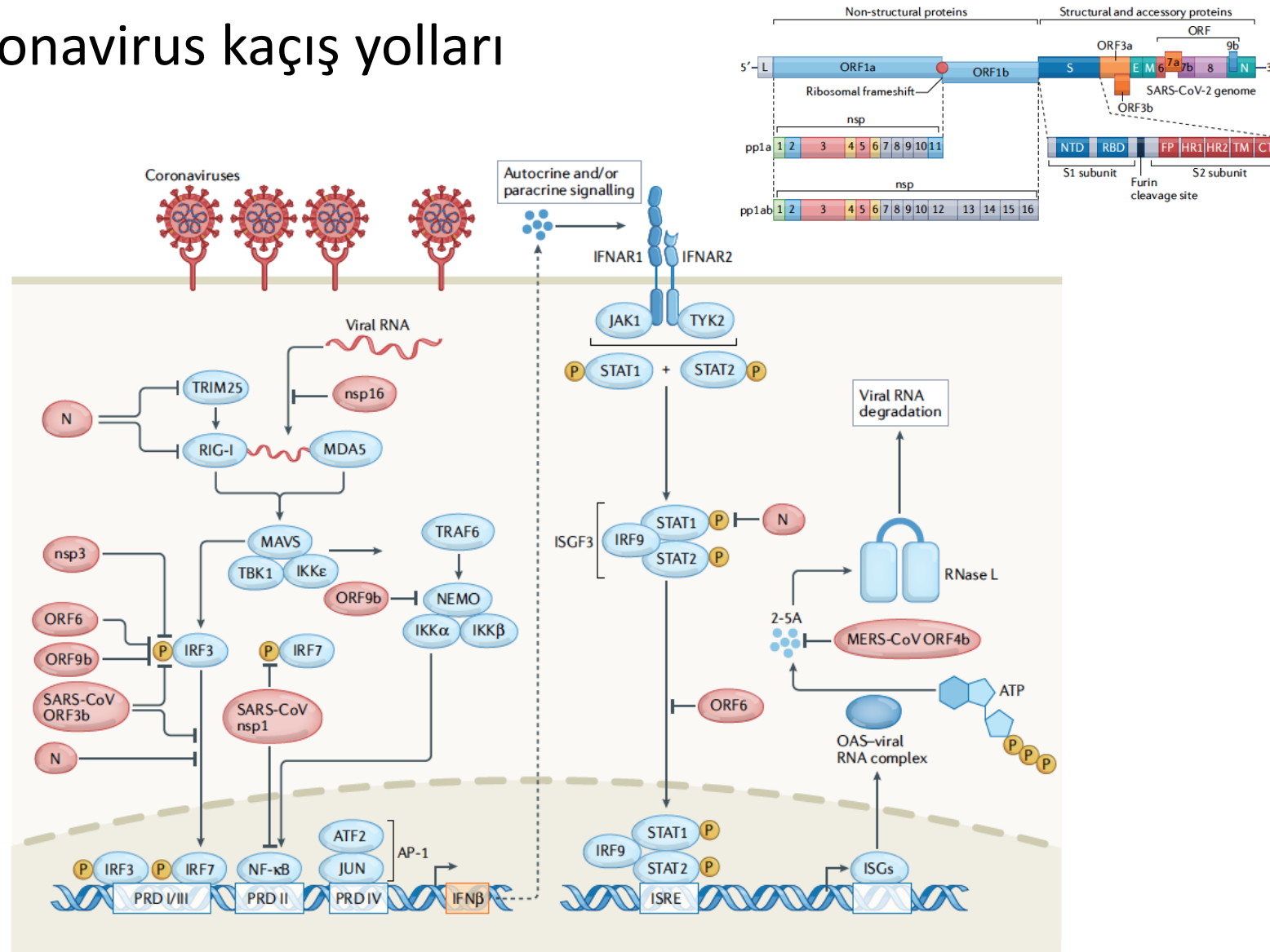


SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt



SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt

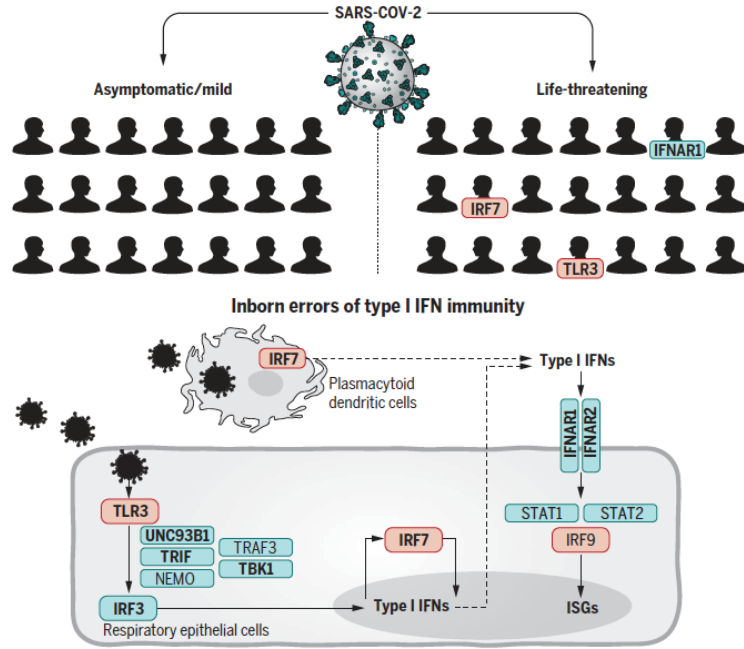
- Coronavirus kaçış yolları



SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt

- Tip 1 interferon yanıtında azalma şiddetli hastalık seyri ile ilişkili

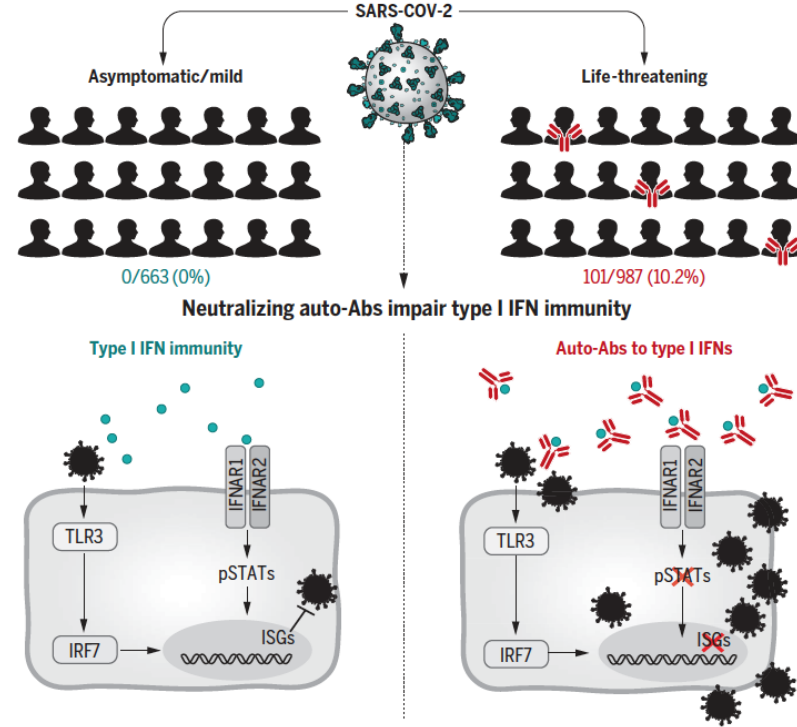
Ciddi pnömonisi olan hastaların %3.5'unda 8/13 aday gende TLR3 ve IRF7 bağımlı Tip 1 IFN yanıtında aksama



Q Zhang et al., Science 370, eabd4570 (2020)

Risk belirleyen test olamazlar

Ciddi pnömonisi olan hastalarda tip 1 IFN'a karşı otoantikorlar bulunabilir
Kadınların %2.6, erkeklerin %12.5'inde



P. Bastard et al., Science 370, eabd4585 (2020)

COVID-19 and Rare TLR7 Variants

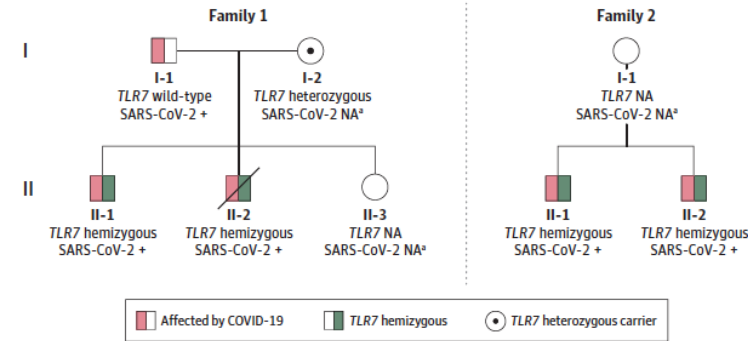
JAMA | Preliminary Communication

Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19

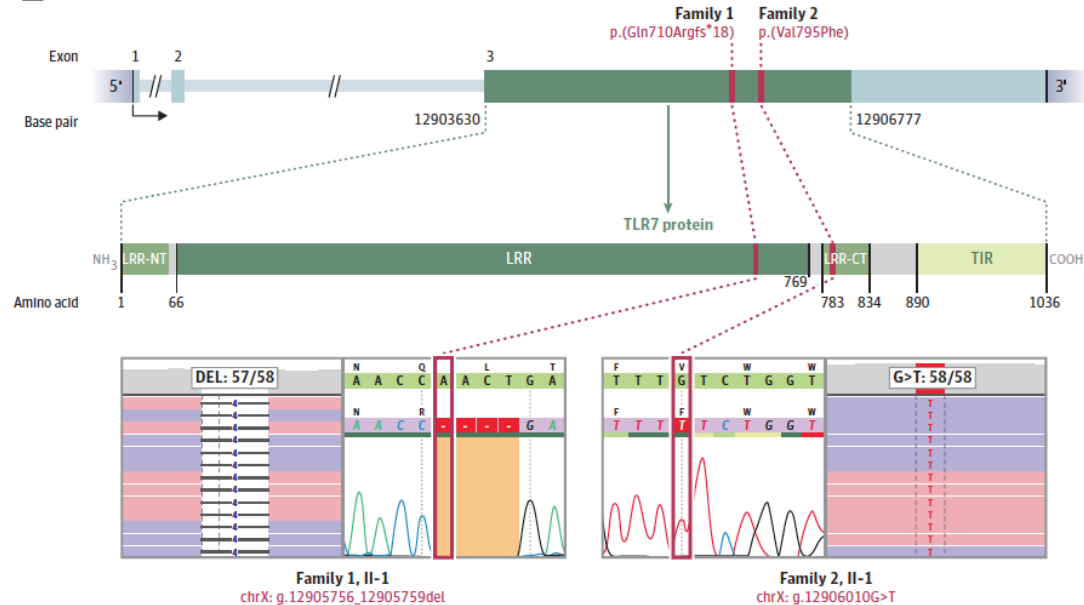
Caspar I. van der Made, MD; Annet Simons, PhD; Janneke Schuurs-Hoeijmakers, MD, PhD; Guus van den Heuvel, MD; Tuomo Mantere, PhD; Simone Kersten, MSc; Rosanne C. van Deuren, MSc; Marloes Steehouwer, BSc; Simon V. van Reijmersdal, BSc; Martin Jaeger, PhD; Tom Hofste, BSc; Galuh Astuti, PhD; Jordi Corominas Galbany, PhD; Vyne van der Schoot, MD, PhD; Hans van der Hoeven, MD, PhD; Wanda Hagmolen of ten Have, MD, PhD; Eva Klijin, MD, PhD; Catrien van den Meer, MD; Jeroen Fiddelaers, MD; Quirijn de Mast, MD, PhD; Chantal P. Bleeker-Rovers, MD, PhD; Leo A. B. Joosten, PhD; Helger G. Yntema, PhD; Christian Gillissen, PhD; Marcel Nelen, PhD; Jos W. M. van der Meer, MD, PhD; Han G. Brunner, MD, PhD; Mihai G. Netea, MD, PhD; Frank L. van de Veerdonk, MD, PhD; Alexander Hoeschen, PhD

- Genç erkek hastalarda ağır hastalık seyri
- İki ailede X kromozomunda TLR7 geninde fonksiyon kaybı mutasyonları
- TLR7 yolunda Tip 1 interferon yolunda gen ifade eksiklikleri

A Pedigrees of family 1 and family 2

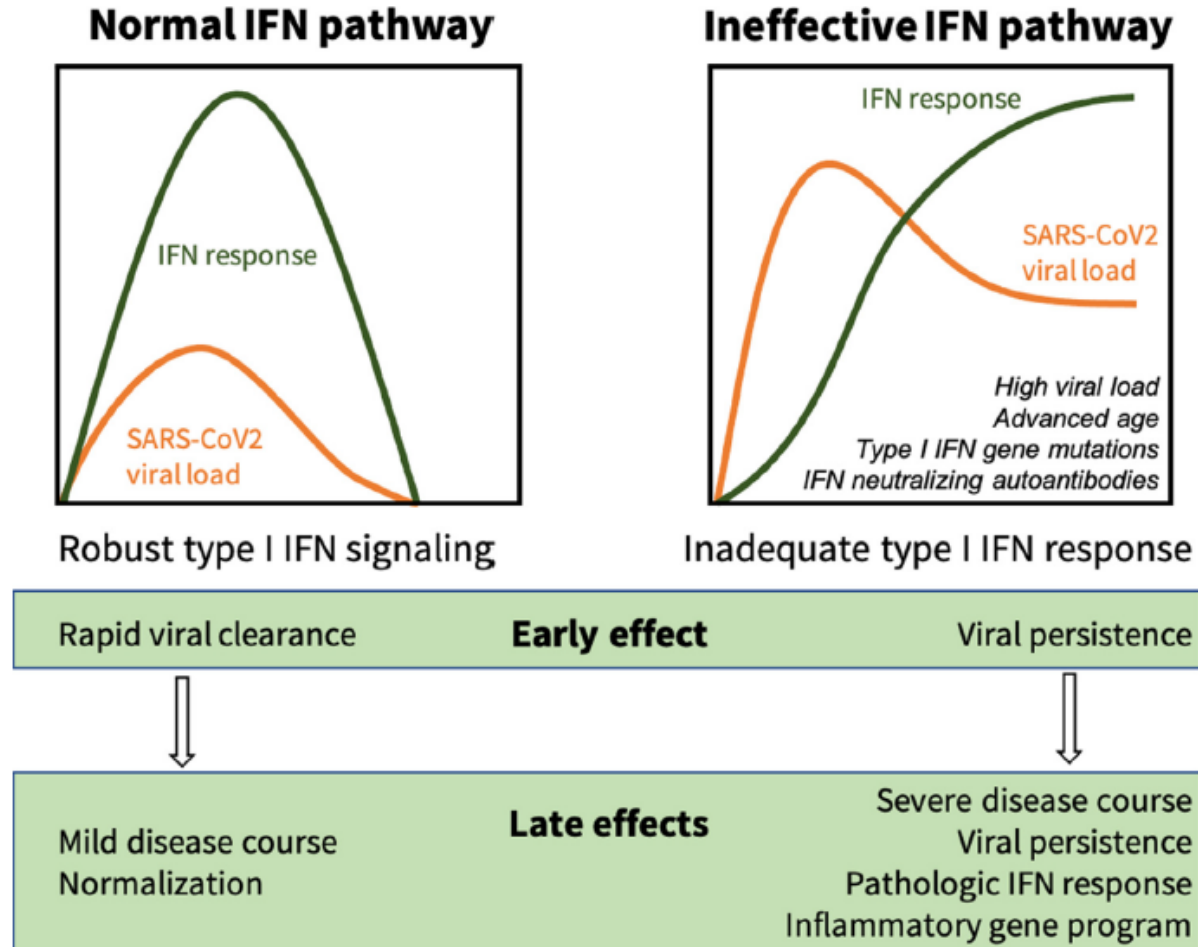


B TLR7 variants at the gene and protein level



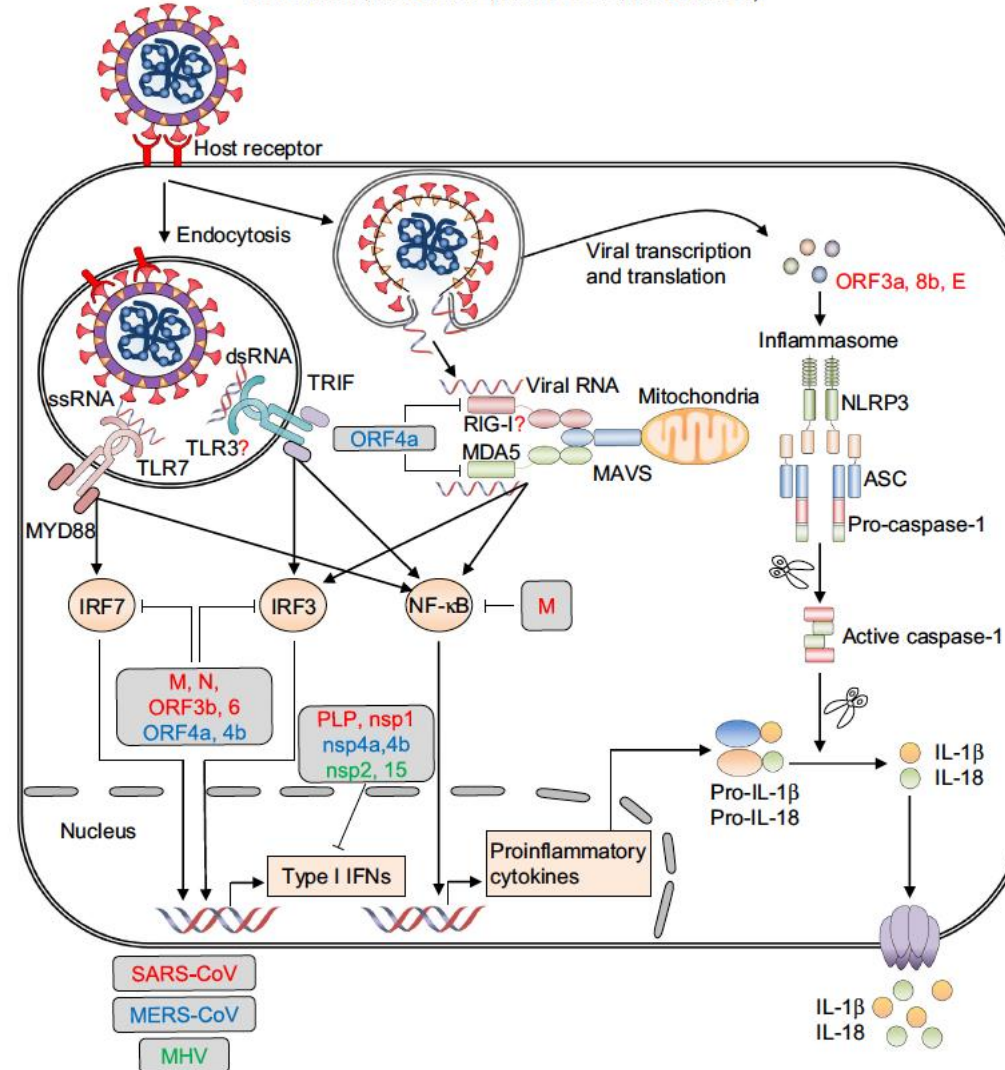
SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt

- SARS-CoV-2 interferon etkisini azaltacak önlemlerle varlığını sürdürmeye çalışır



SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt

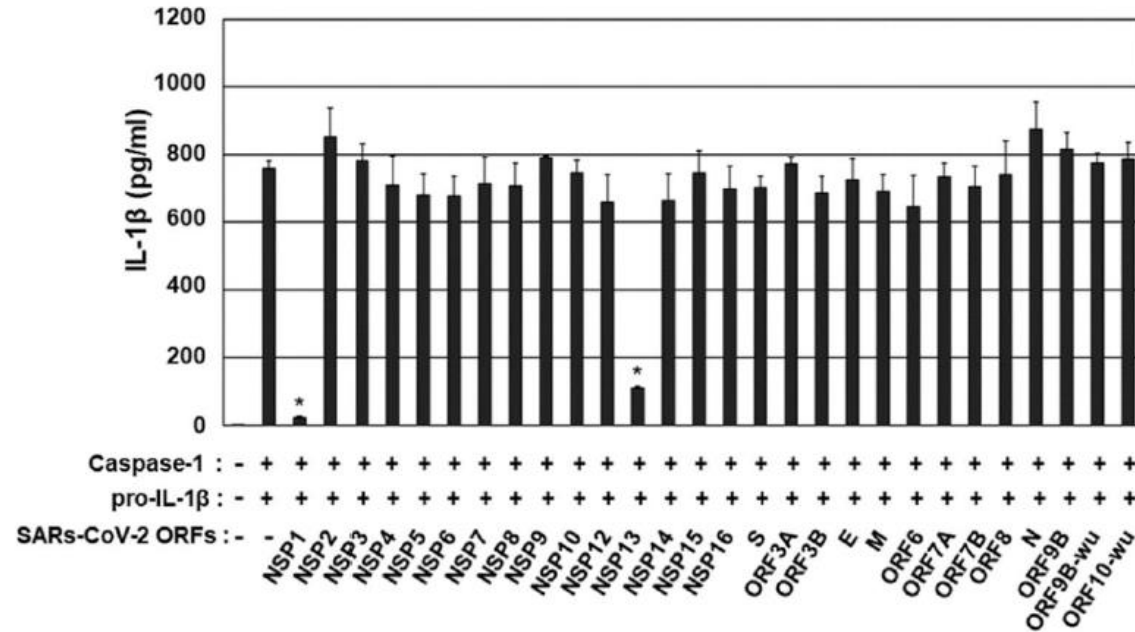
CoV infection (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, MHV, HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1)



Trends in Immunology

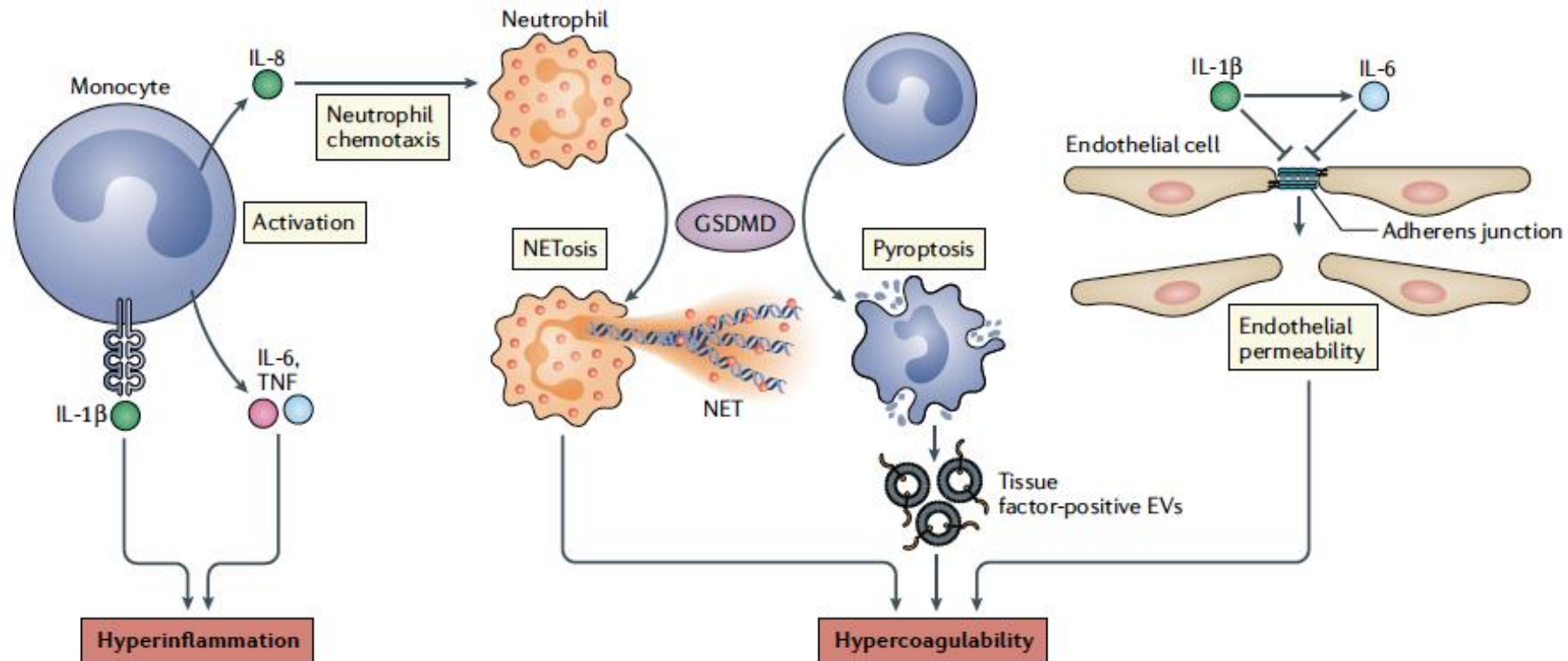
Coronavirus ve İnflamazom

- SARS-CoV-2 NSP 1 ve 13 caspase-1 enzimini ve NLRP3-inflamazomu ile uyarılan IL-1 β aktivasyonunu baskılar
 - NSP1 amino acid dizileri konakta protein sentezini durdurur ve helikaz aktivitesinden sorumlu NSP13 bölgesi caspase-1 enzimini inhibe eder



Kim N-E, et al. Microorganisms 2021;9:494.

SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt

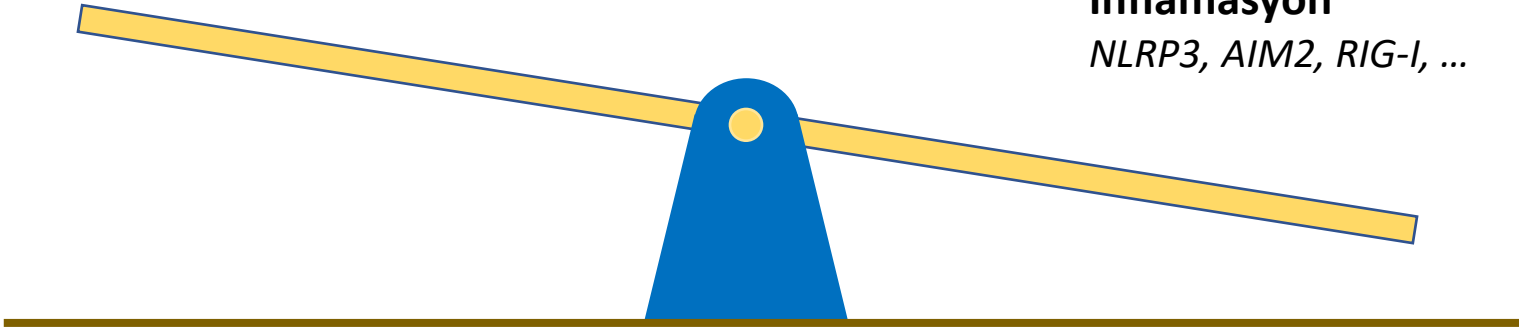


COVID-19 Seyrinde Hiperinflamatuvar Yanıt

- Dengesiz doğal inflamasyon yanıtı

**Gecikmiş
Tip 1 interferon
yanıtı**
TLR7, TLR3, IRF7, ...

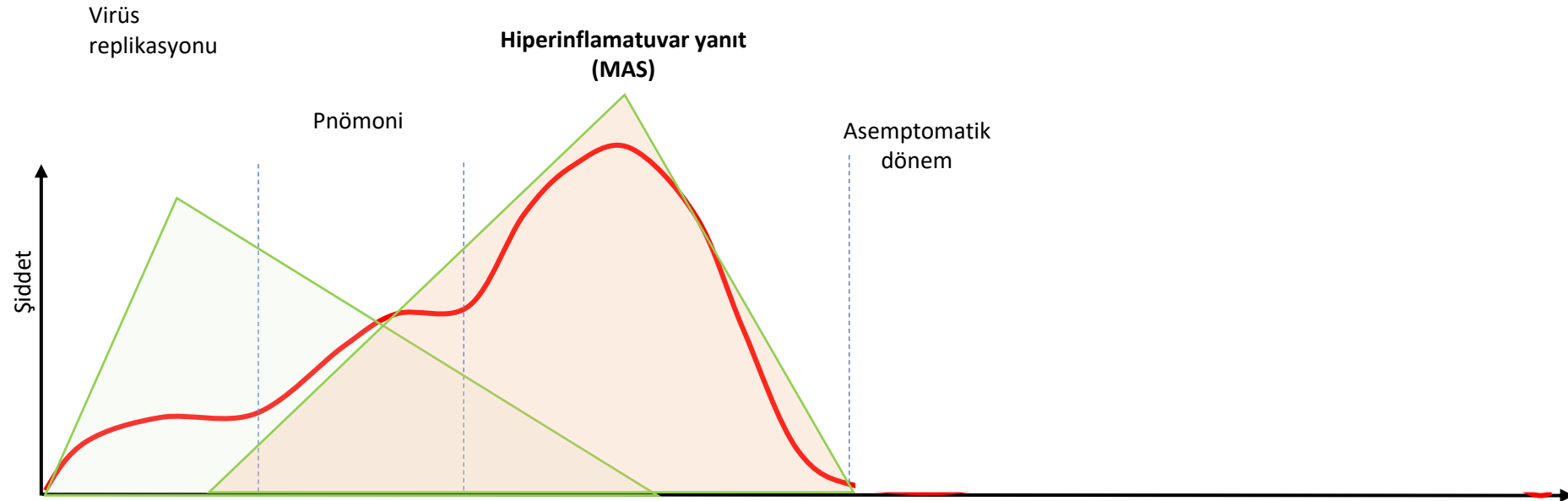
**Artmış
inflamazom aracılı
Inflamasyon**
NLRP3, AIM2, RIG-I, ...



COVID-19 Seyrinde Hiperinflamatuvar Yanıt

- Makrofaj aktivasyonu ile ilişkili hiperinflamatuvar yanıt öncelikle akciğer kaynaklı
 - Diğer nedenlerle gelişen MAS tablolarına oranla görece daha düşük düzeyde değişiklikler

- Ferritin artışı
- Nötrofili
- Lenfopeni
- Monositopeni
- D-dimer artışı
- ALT, AST artışı
- CK artışı
- Troponin artışı
- Sitopeniler
- Fibrinojende azalma



Monosit/Makrofaj Enfeksiyonu ve İnflamasyon Uyarılması

Article


FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>

Received: 22 January 2021

Accepted: 29 March 2022

Published online: 06 April 2022

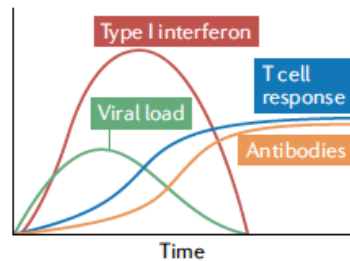
 Check for updates

Caroline Junqueira^{1,2,16}✉, Angela Crespo^{1,2,16}, Shahin Ranjbar^{1,4,16}, Luna B. de Lacerda^{1,2,3}, Mercedes Lewandrowski^{1,2}, Jacob Ingber^{1,2}, Blair Parry⁵, Sagi Ravid^{1,2}, Sarah Clark⁶, Marie Rose Schrimpf^{1,2}, Felicia Ho^{1,2}, Caroline Beakes⁵, Justin Margolin⁵, Nicole Russell⁵, Kyle Kays⁵, Julie Boucau⁷, Upasana Das Adhikari⁷, Setu M. Vora^{1,8}, Valerie Leger⁹, Lee Gehrke^{6,9}, Lauren A. Henderson^{2,10}, Erin Janssen^{2,10}, Douglas Kwon⁷, Chris Sander¹¹, Jonathan Abraham⁵, Marcia B. Goldberg^{6,12}, Hao Wu^{1,2,9}, Gautam Mehta^{12,14}, Steven Bell¹⁵, Anne E. Goldfeld^{1,4}, Michael R. Filbin⁵✉ & Judy Lieberman^{1,2}✉

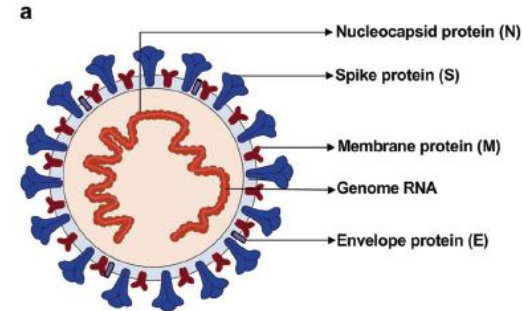
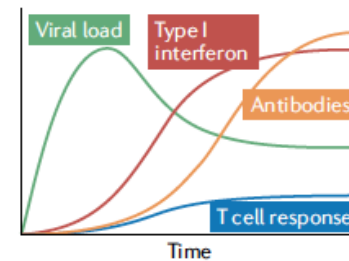
Junqueira C, et al. Nature 2022

- COVID-19 hastalarında periferik kan monositlerinin yaklaşık %6'sı SARS-CoV-2 ile enfektedir
- Monositlerin enfekte olması antikor ile opsonize olmuş virüslerin Fcγ reseptörleri aracılığı ile hücreye girmesiyle olur
- Aşılanmış (mRNA, adenoviral vektör) kişilerin plasması antikor aracılı monosit enfeksiyonuna neden olmaz

a Early robust type I interferon response



b Delayed type I interferon response



Monosit/Makrofaj Enfeksiyonu ve İnflamazom Uyarılması

Article


FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>

Received: 22 January 2021

Accepted: 29 March 2022

Published online: 06 April 2022

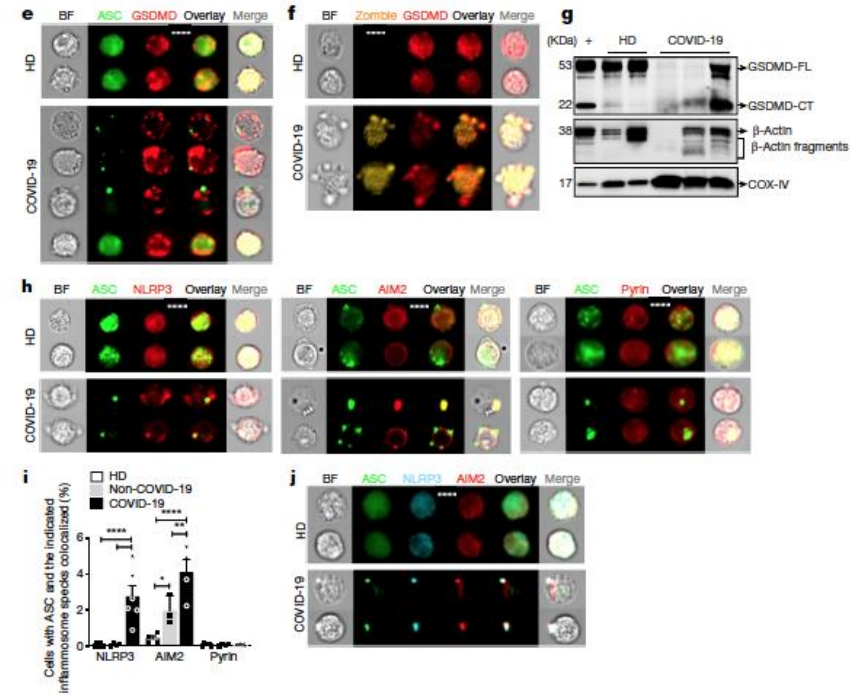
 Check for updates

Caroline Junqueira^{1,2,3,16}✉, Angela Crespo^{1,2,16}, Shahin Ranjbar^{1,4,16}, Luna B. de Lacerda^{1,2,3}, Mercedes Lewandrowski^{1,2}, Jacob Ingber^{1,2}, Blair Parry⁵, Sagi Ravid^{1,2}, Sarah Clark⁶, Marie Rose Schrimpff^{1,2}, Felicia Ho^{1,2}, Caroline Beakes⁵, Justin Margolin⁵, Nicole Russell⁵, Kyle Kays⁵, Julie Boucau⁷, Upasana Das Adhikari⁷, Setu M. Vora^{1,8}, Valerie Leger⁹, Lee Gehrke^{6,9}, Lauren A. Henderson^{2,10}, Erin Janssen^{2,10}, Douglas Kwon⁷, Chris Sander¹¹, Jonathan Abraham⁶, Marcia B. Goldberg^{6,12}, Hao Wu^{1,2,9}, Gautam Mehta^{13,14}, Steven Bell¹⁵, Anne E. Goldfeld^{1,4}, Michael R. Filbin⁵✉ & Judy Lieberman^{1,2}✉

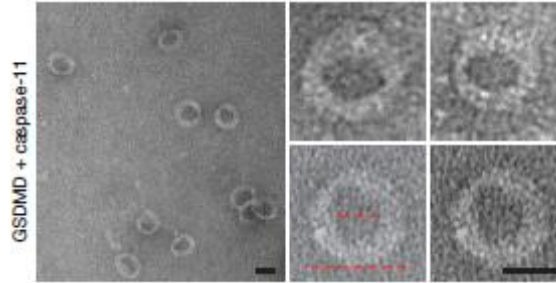
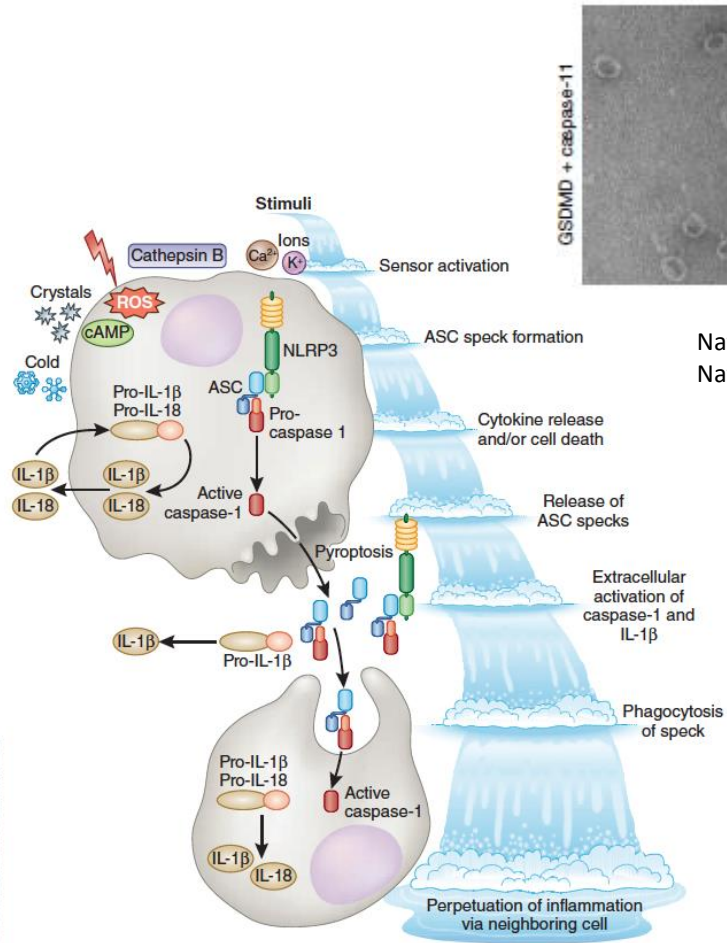
- SARS-CoV-2 monosit/makrofajların içine girer ama bu aşamadan sonra virüsün yayılması engellenir
- Enfekte monositlerin kültürlerinin süpernatantında enfeksiyöz virüslere rastlanmaz

Monosit/Makrofajlarda İnflamazom Uyarılması

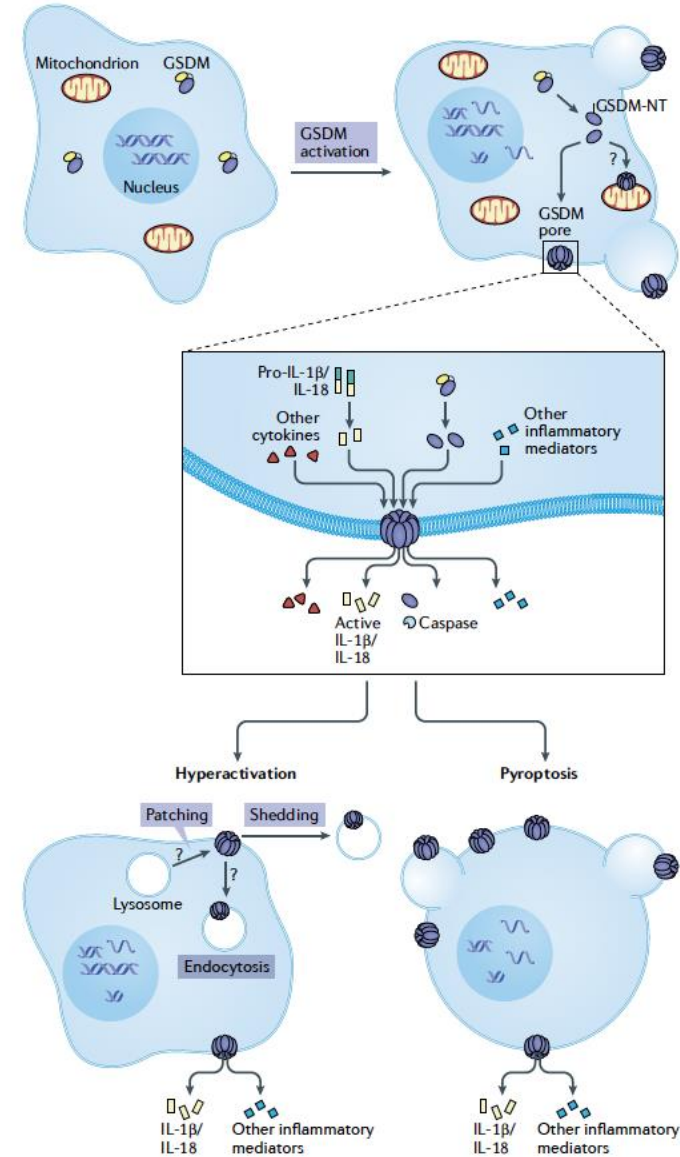
- COVID-19 hastalarının monositlerinin yaklaşık %6'sında piroptoza bağlı membrane hasarı bulguları vardır ve bu NLRP3 ve AIM2 inflamazomları, caspase-1 ve gasdermin D uyarılması ile gerçekleşir
- COVID-19 hastalarının lenfositlerinde piroptoz bulgusu yoktur
- Akciğerlerde doku makrofajlarında uyarılmış inflamazom varlığı tespit edilirken, akciğer epitel hücrelerinde ve endotel hücrelerinde inflamazom uyarılması yoktur



Piroptozis ve Gasderminler



Nature 2015;526:660-5.
Nature 2016;535:153-8



Broderick L, Hoffman HM. Nat Immunol 2014;15:698-700

Hiperferritinemi ve Piroptoz

Brief Communication

Caspase-11-GSDMD pathway is required for serum ferritin secretion in sepsis

Dan Wang^a, Songlin Yu^{a,b}, Yening Zhang^a, Lingmin Huang^a, Ruiheng Luo^a, Yiting Tang^c, Kai Zhao^{a,*}, Ben Lu^{a,d,e,f,*}

^a Department of Hematology, Key Laboratory of non-resolving inflammation and cancer of Human Province, The third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan Province 410000, PR China

^b Postdoctoral Research Station of Clinical Medicine, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan Province 410000, PR China

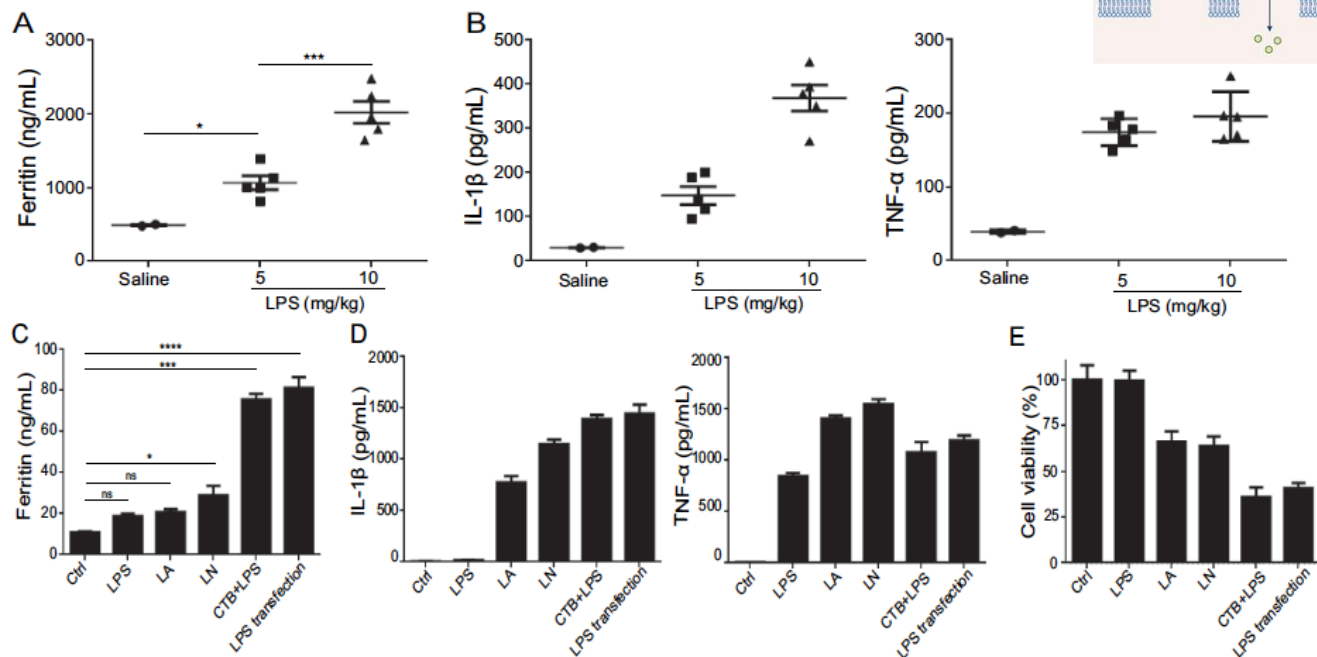
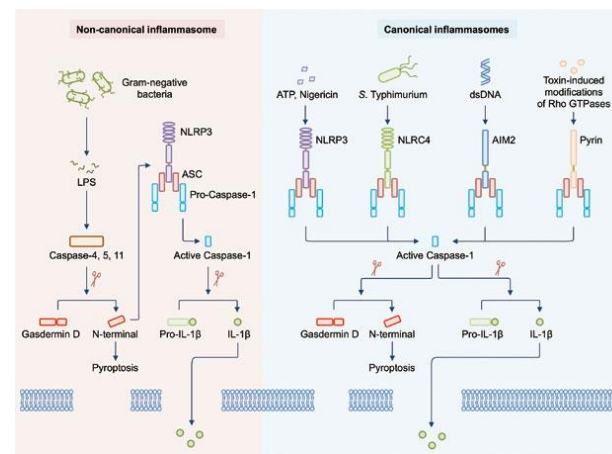
^c Department of Physiology, School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha, Hunan Province 410000, PR China

^d Key Laboratory of Medical Genetics, School of Biological Science and Technology, Central South University, Changsha, Hunan Province 410000, PR China

^e Key Laboratory of sepsis and translational medicine, School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha, Hunan Province 410000, PR China

^f Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Science, Jinan University, Guangzhou, Guangdong Province 510632, PR China

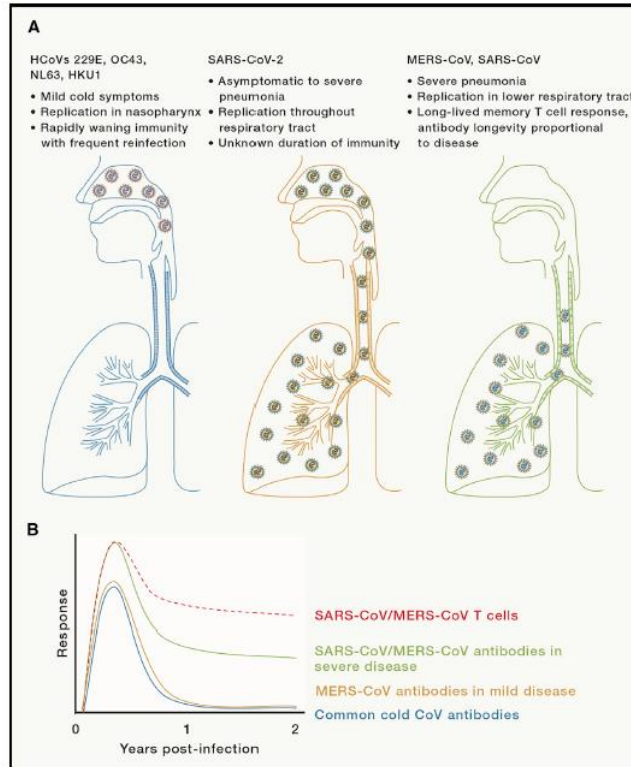
Clinical Immunology 205 (2019) 148–152



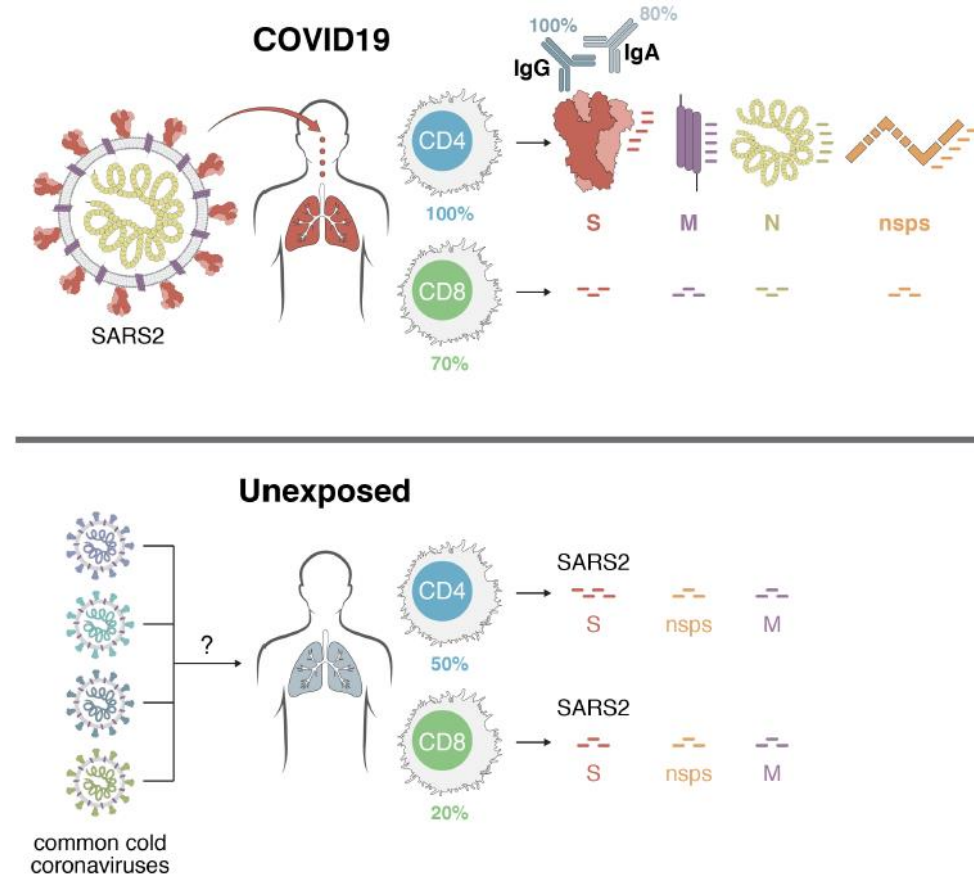
Activation of non-canonical inflammasome (intracytoplasmic LPS, CTB, ...)

SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt

- Virüsün farklı antijenlerine yönelik adaptif immün yanıt
- Diğer koronovirüs antijenleri ile örtüşen epitoplara ?



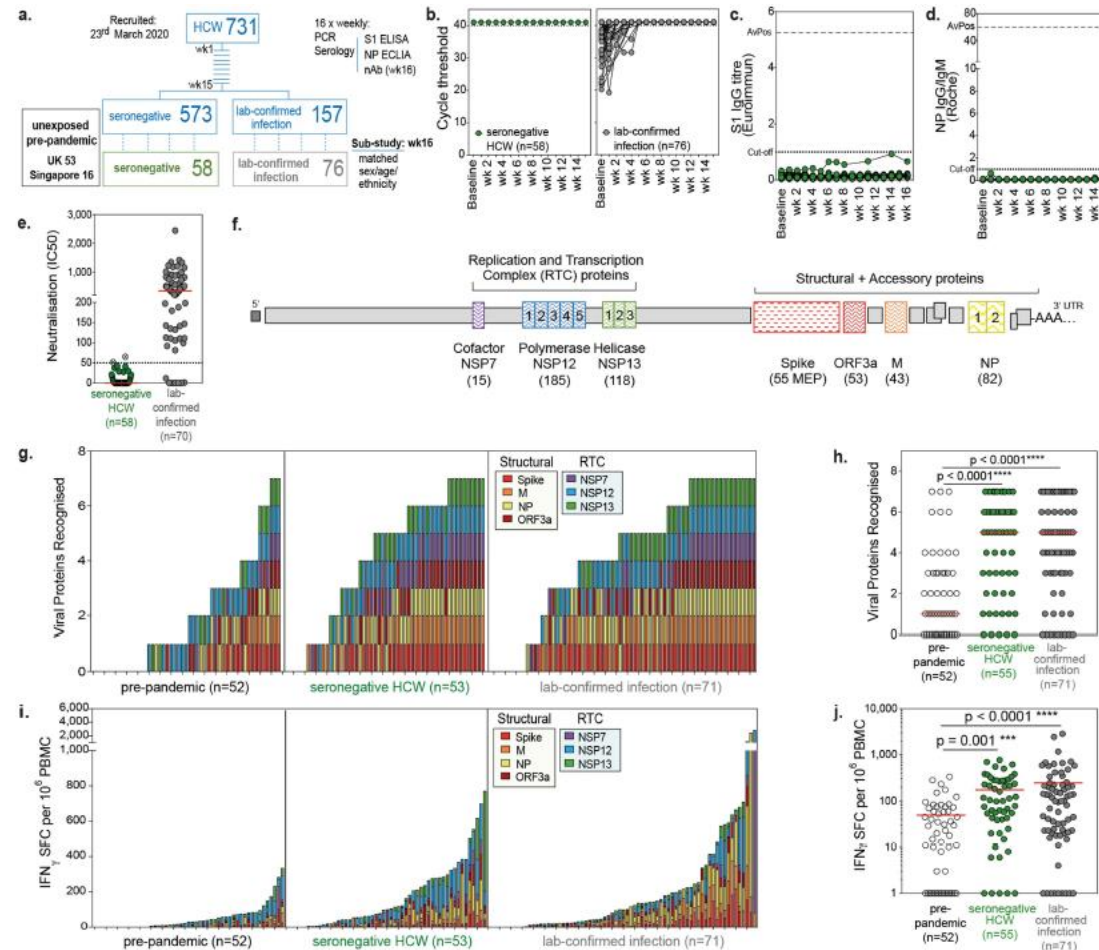
Sariol A, Perlman . Immunity 2020; 53:248-63.



SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt

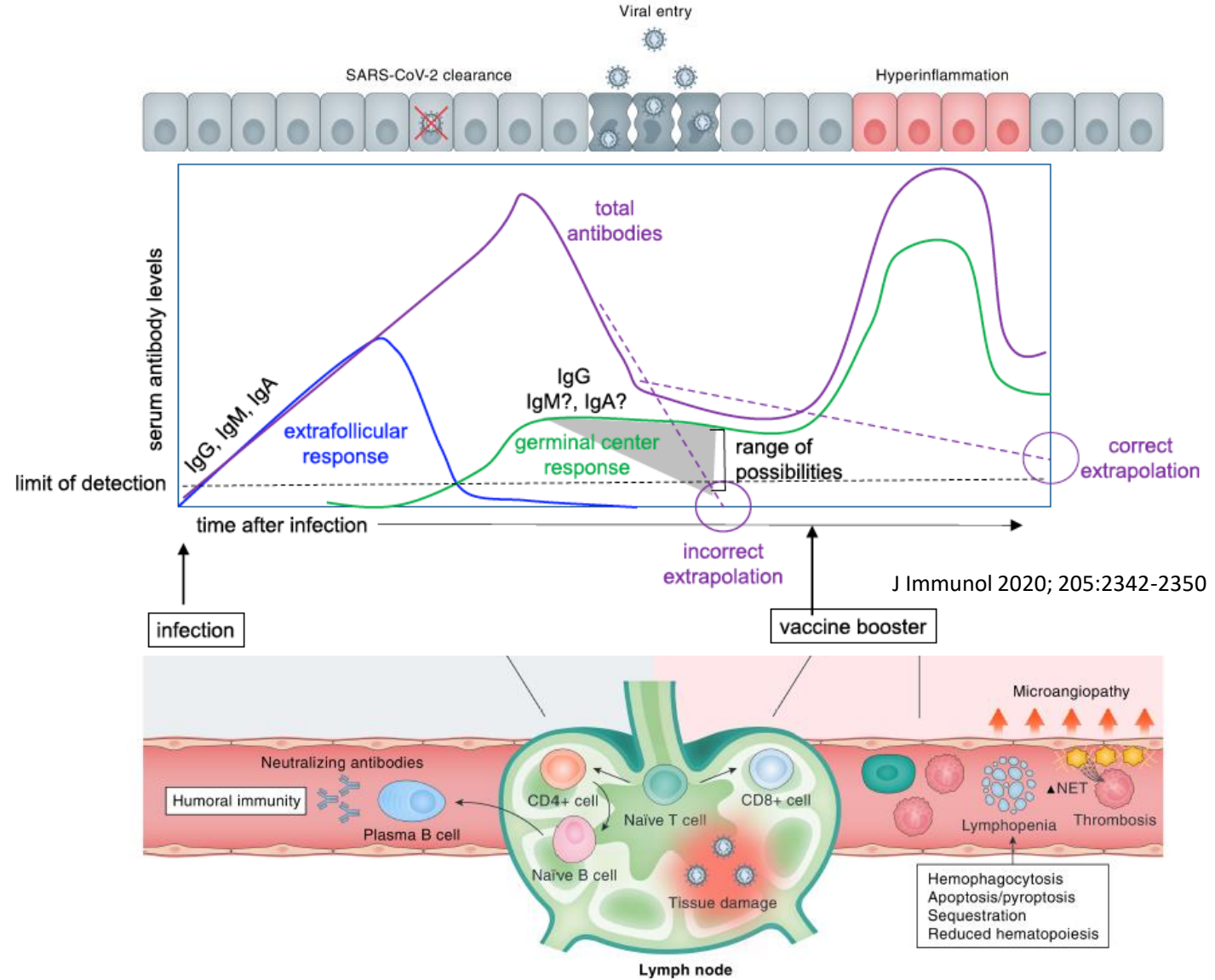
Article

Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2



SARS-CoV-2 ve İmmün Yanıt

- Lenfopeni
- Germinolifer merkezlere yokluğu azlığı
- Daha kısa hafıza



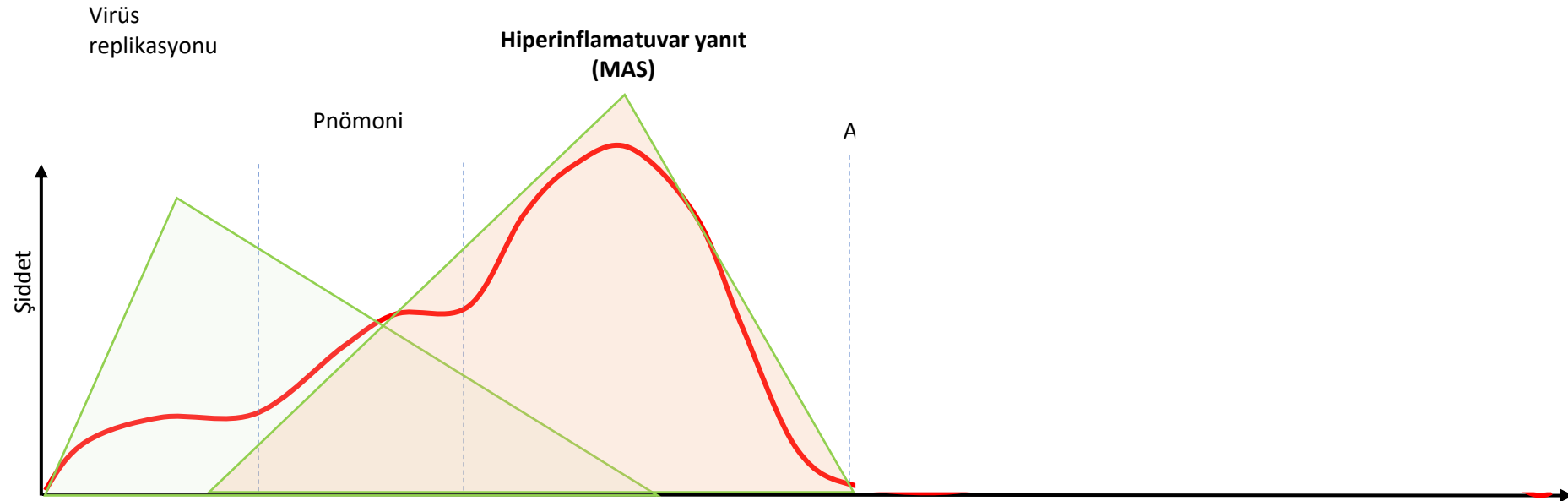
COVID-19 Seyrinde Hiperinflamatuvar Yanıt

- Makrofaj aktivasyonu ile ilişkili hiperinflamatuvar yanıt öncelikle akciğer kaynaklı ama bu bölgeye sınırlı değil
 - Görece daha düşük düzeyde değişiklikler

- Ferritin artışı
- Nötrofili
- Lenfopeni
- D-dimer artışı
- ALT, AST artışı
- CK artışı
- Troponin artışı
- Sitopeniler
- Fibrinojende azalma

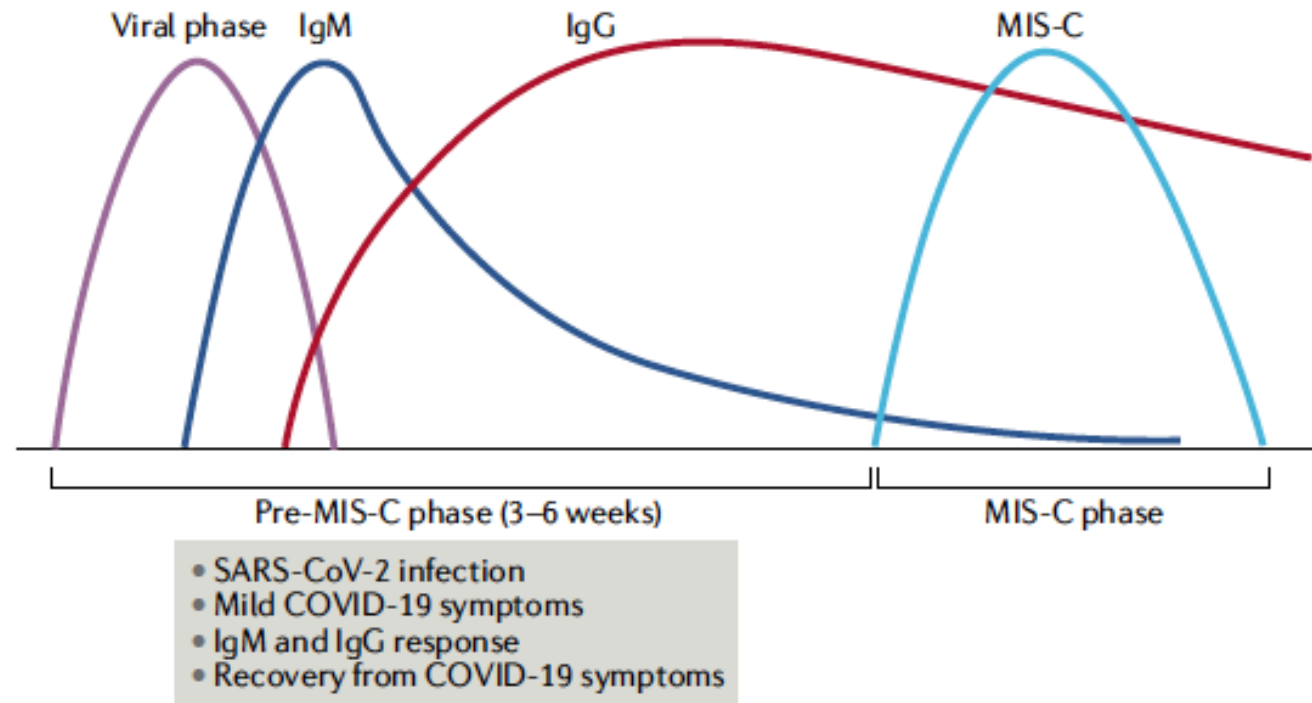
Sistemik inflamatuvar yanıt

- Endotel aktivasyonu ve vaskülopati
- Kawasaki benzeri klinik tablo
- Koagülopati
- Kardiyomiyopati
- Prokalsitonin artışı ?

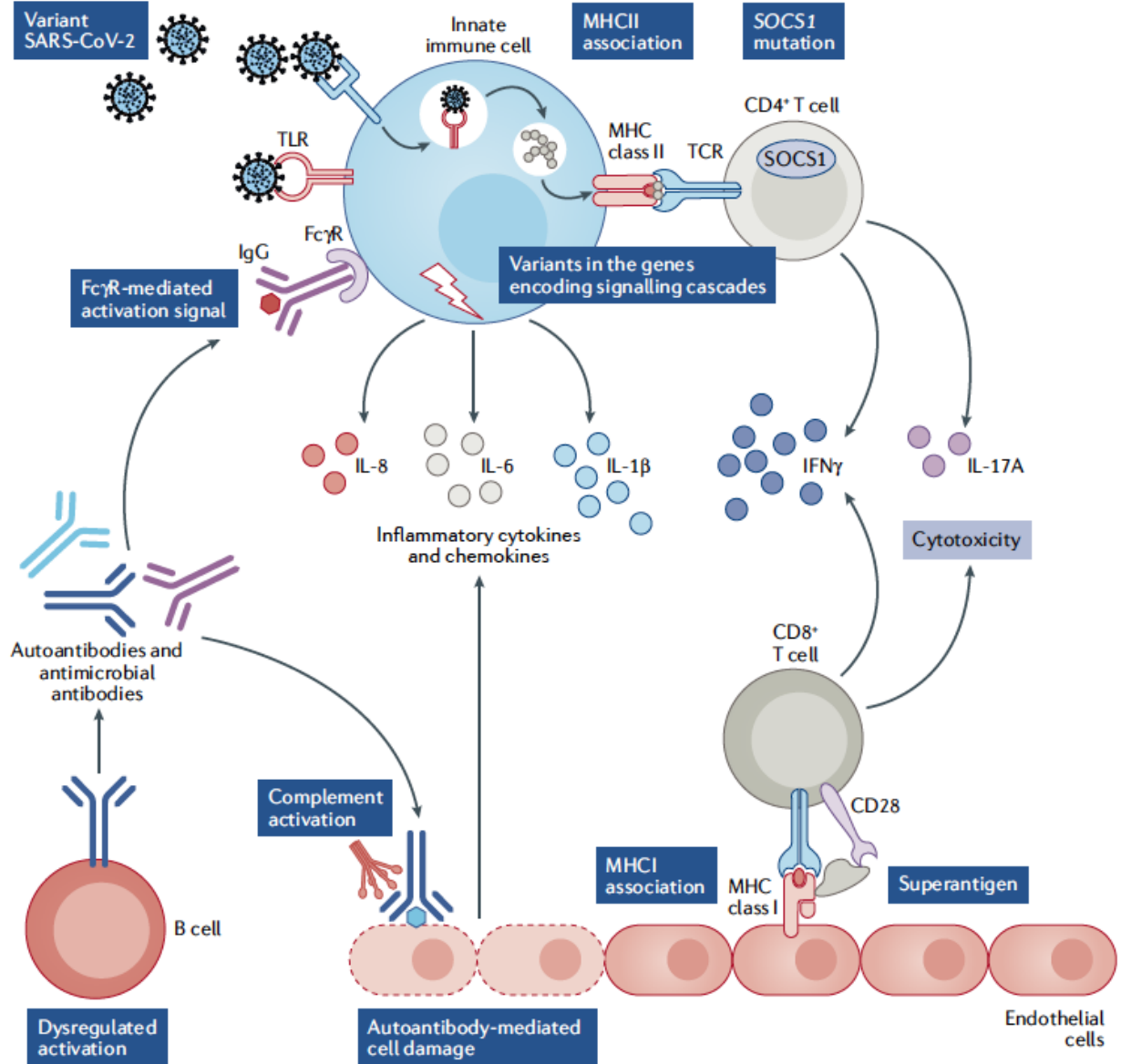


MIS-C/A

- SARS-CoV-2 virüsüne karşı immün yanıt geliştikten sonra ortaya çıkan klinik bulgular

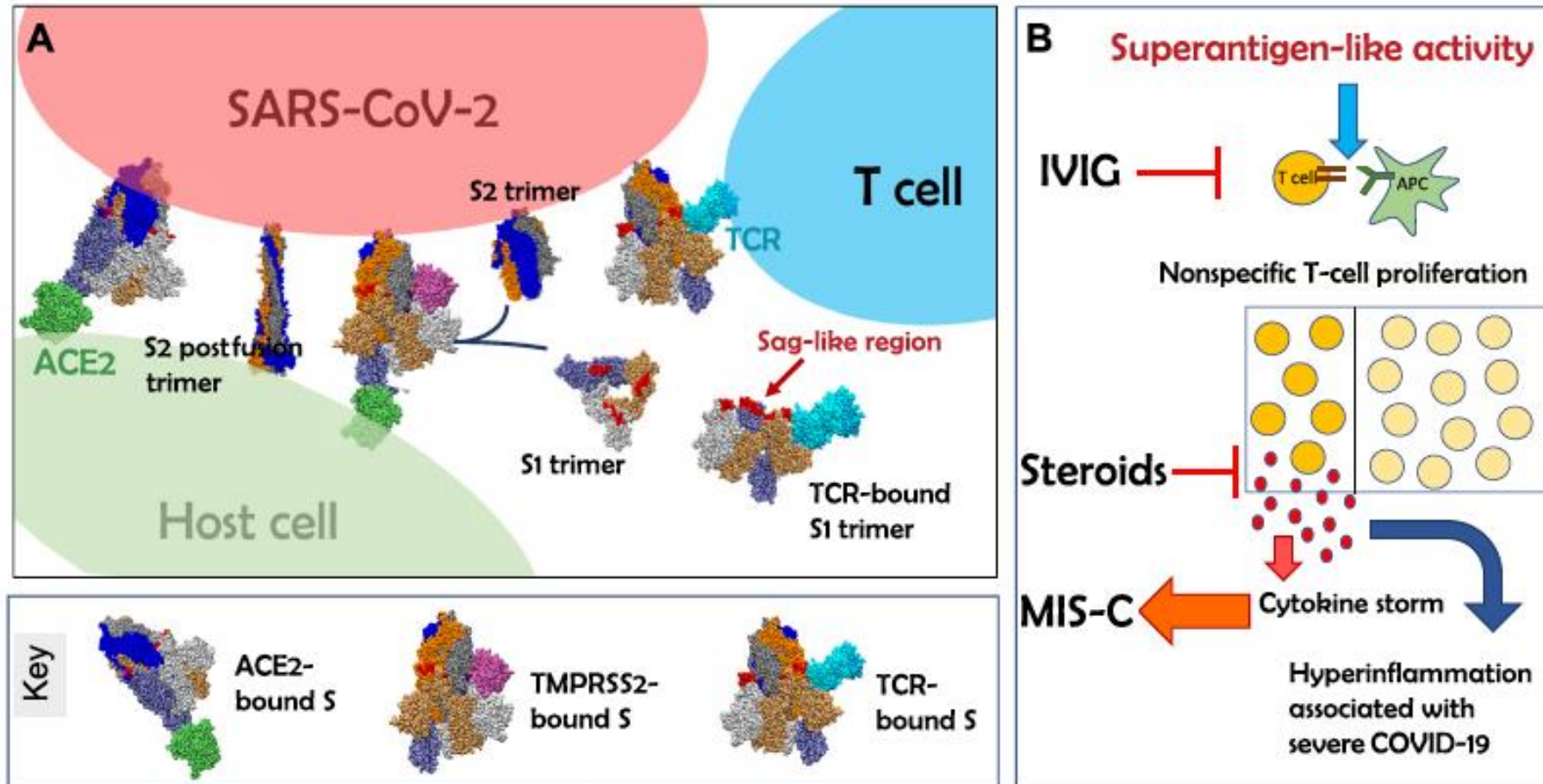


MIS-C/A

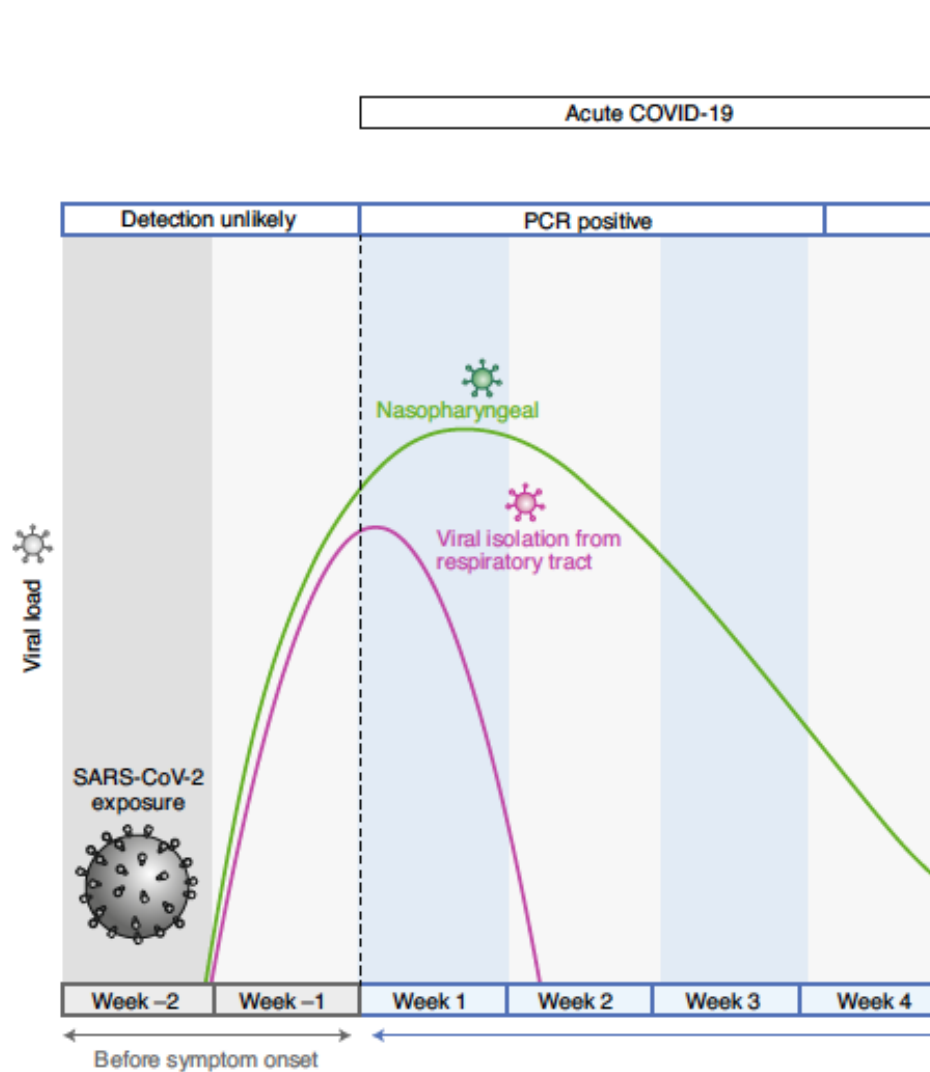


MIS-C/A

- S1 trimeri bir süperantijen mi?



Post-Akut COVID-19

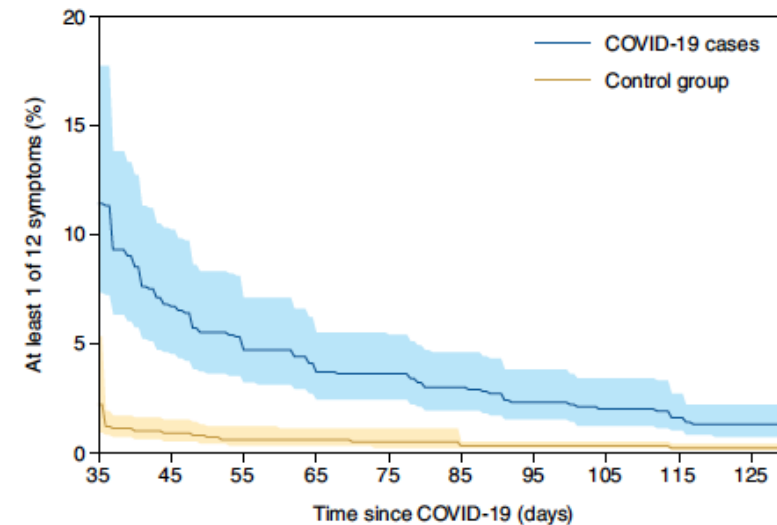
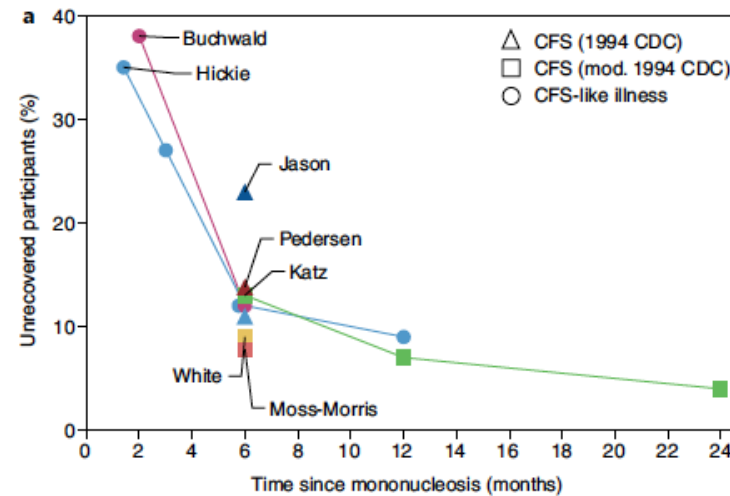


Post-Akut Enfeksiyon Sendromları

Table 1 | Overview of unexplained PAISs associated with documented infections

Pathogen	Name of PAIS
Viral pathogens	
SARS-CoV-2	Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) Post-acute COVID-19 syndrome (PACS) Long COVID
Ebola	Post-Ebola syndrome (PES) Post-Ebola virus disease syndrome (PEVDS)
Dengue	Post-dengue fatigue syndrome (PDFS)
Polio	Post-polio syndrome (PPS)
SARS	Post-SARS syndrome (PSS)
Chikungunya	Post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism (pCHIK-CIR) Post-chikungunya disease
EBV	No name
West Nile virus	No name
Ross River virus ^a	No name
Coxsackie B ^a	No name
H1N1/09 influenza ^{a,b}	No name
VZV ^{a,b}	No name
Non-viral pathogens	
<i>Coxiella burnetii</i>	Q fever fatigue syndrome (QFS)
<i>Borrelia</i> ^c	Post-treatment Lyme disease syndrome (PTLDS)
<i>Giardia lamblia</i> ^{a,d}	No name

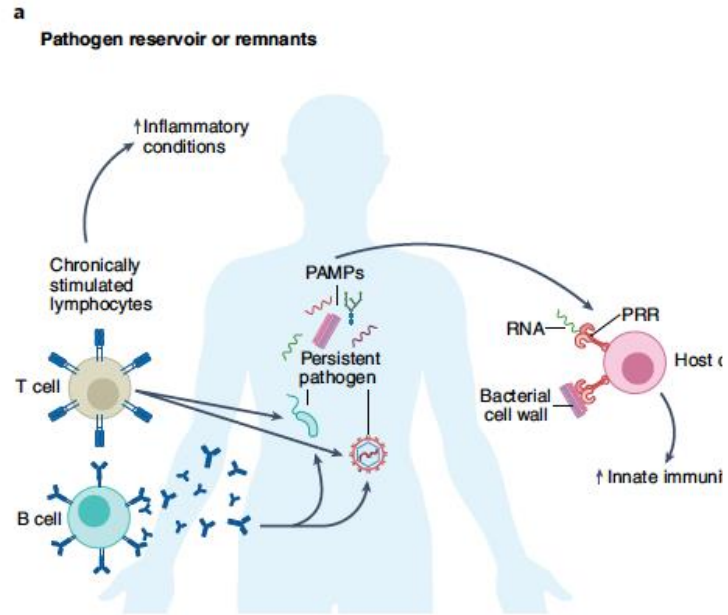
^aLimited or very limited evidence base. ^bAssociation with increased use of ME/CFS diagnosis in health registry. ^cContradicting or unclear evidence base. ^dSupporting evidence derives from a single outbreak in Norway.



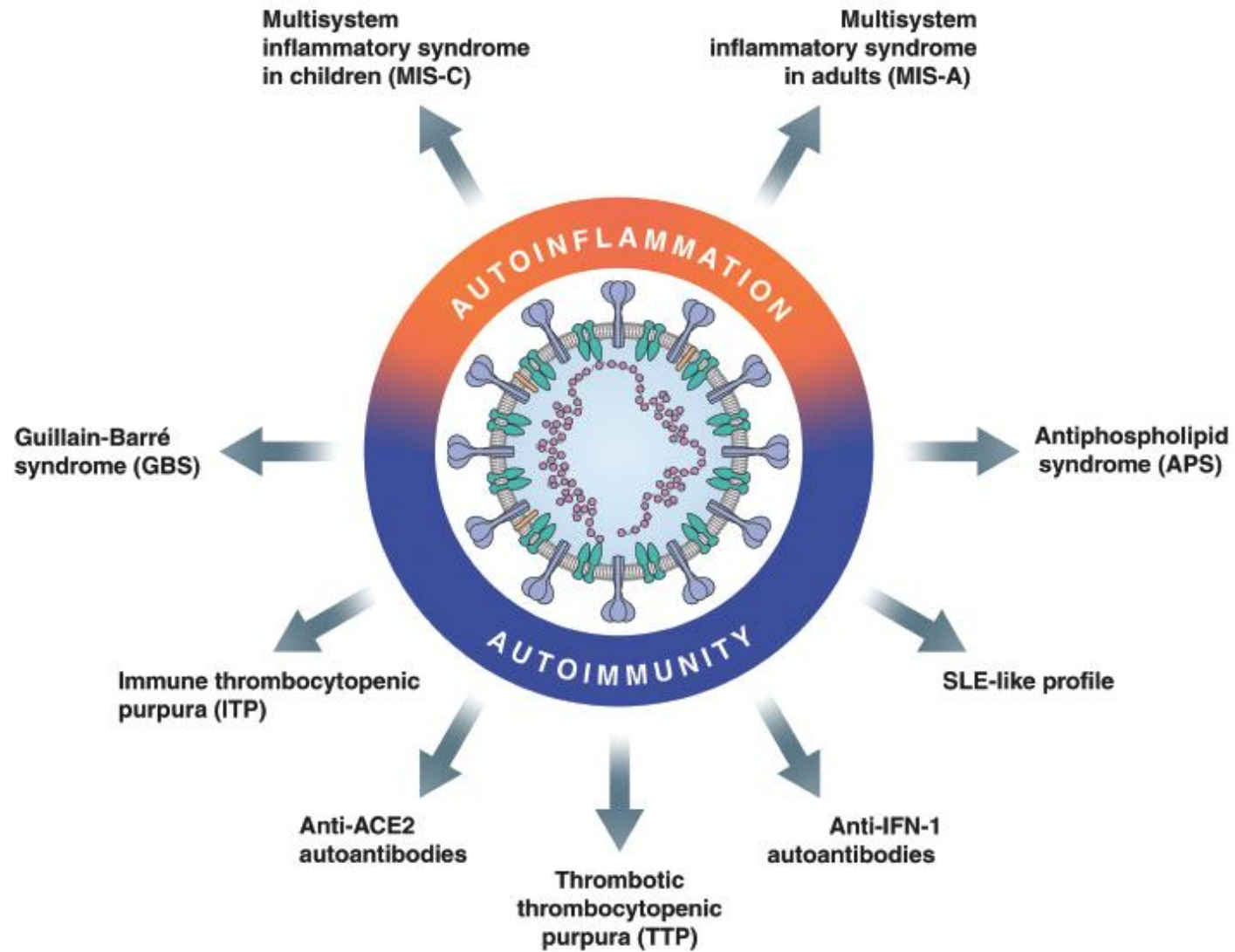
Post-Akut COVID-19

- Akut enfeksiyonda oluşan hasar ve hasar onarımıyla ilişkili bulgular
- Endotel aktivasyonu/hasarı ile ilişkili tromboz sonucu doku iskemisiyle gelişen bulgular
 - Mikrotrombüsler
 - Makrotrombüsler ve tromboembolik olaylar
- İmmün mekanizmalarla gelişen bulgular
 - Antikor / otoantikor aracılı bulgular
 - Hücresel immüniteye bağlı gelişen bulgular
 - Sitokin ve komplemanlara bağlı gelişen bulgular

Post-Akut COVID-19



Post-Akut COVID-19



Post-Akut COVID-19

- İmmünolojik faktörler?
 - Hastalık veya aşı sonrası gelişebilir
 - Aşılarda kullanılan antijenler önemli
 - SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen immün yanıt ile çapraz reaksiyon
 - Öz antijenlerle çapraz reaksiyon (protein, glikoprotein, ...)
 - Süperantijen?
- İdiyotip ağının etkilenmesi?

İdiyotip Ağı ve SARS-CoV-2 İmmün Yanıtı

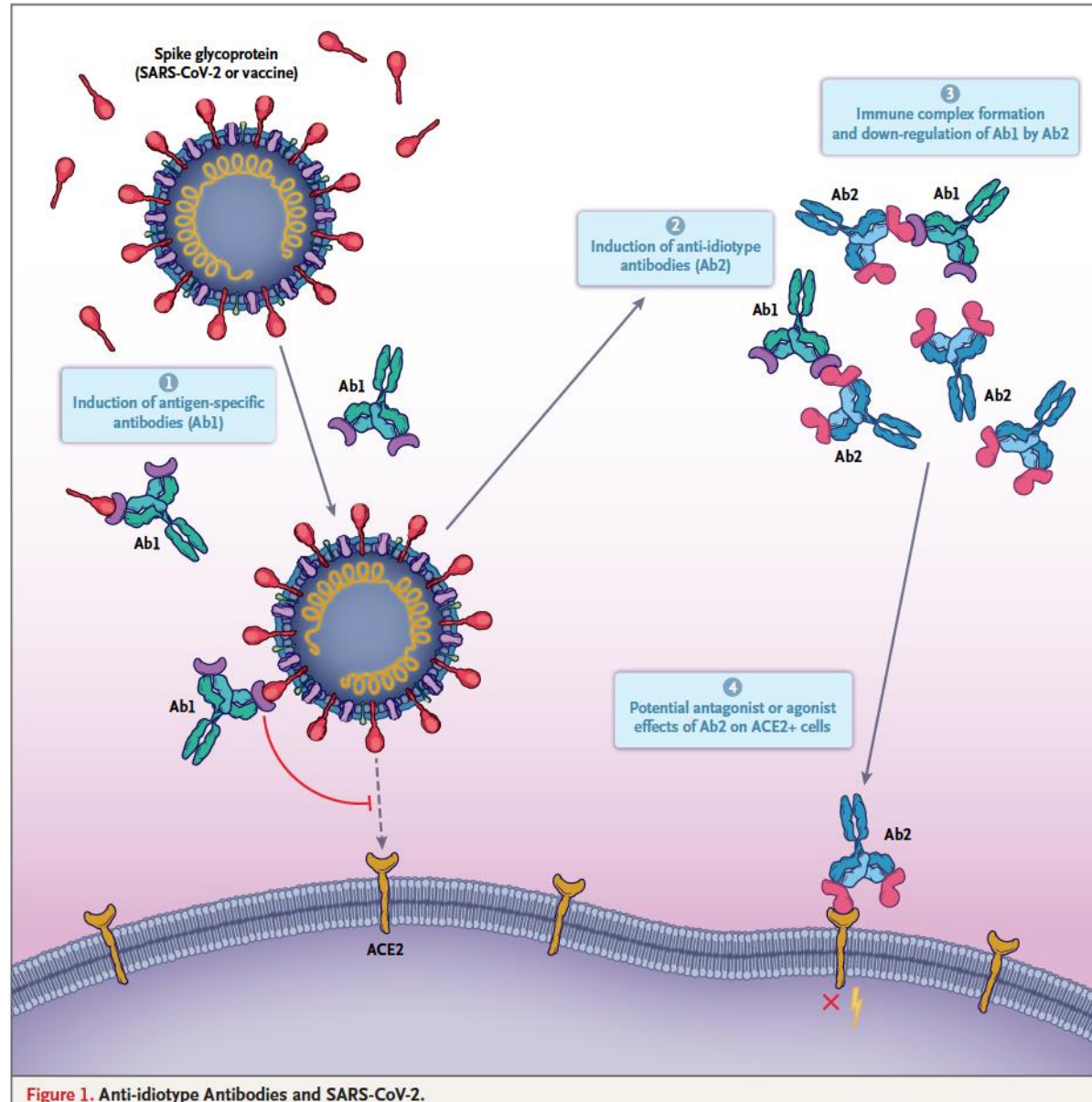


Figure 1. Anti-idiotypic Antibodies and SARS-CoV-2.

Post-Akut COVID-19

- İmmünolojik faktörler?
 - Hastalık veya aşı sonrası gelişebilir
 - Aşılarda kullanılan antijenler önemli
 - SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen immün yanıt ile çapraz reaksiyon
 - Öz antijenlerle çapraz reaksiyon (protein, glikoprotein, ...)
 - Süperantijen?
 - İdiyotip ağının etkilenmesi?
 - Otoimmün ya da otoinflamatuvar hastalığı olan hastalarda bulgularda alevlenme?
 - Tip 1 interferon uyarısı ile otoimmün yanıtın tetiklenmesi
 - İnflamazom uyarısı ile inflamatuvar yanıtın alevlenmesi

COVID-19 ve İmmün Yanıt

- SARS-CoV-2 virüsünün değişik antijenik yapılarına karşı gelişen immün yanıt hastalığın akut ve post-akut dönemdeki bulgularının gelişmesinde önemli rol oynar
- Akut dönem içerisinde gelişen hiperinflamatuvar yanıt / makrofaj aktivasyonunda doğal immün yanıtla ilgili sorunlar ön planda rol oynar
 - Tip 1 interferon yanıtında gecikme
 - İnflamazom uyarılması ve piroptoz
- Post-akut dönemde gelişen bulgularda edinsel immün yanıtın ve otoimmünitenin rolü daha belirgin olabilir
- İmmün aktivasyon mekanizmalarının anlaşılması daha etkili ve güvenli tedavilerin uygulanmasına imkan sağlayacaktır



Teşekkürler