

SARS-Cov-2 İmmunopatogenezi ve Olası Anti-inflamatuvar Tedavi Seçenekleri

SARS-Cov-2 Immunopathogenesis and Possible Anti-Inflammatory Treatment Options

Özge Atay¹,
Suna Asilsoy¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İzmir,
Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 20 Mayıs 2020
Kabul Tarihi/Accepted: 31 Ağustos 2020

Yazışma Adresi: Özge Atay, Dokuz Eylül
Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji
ve Alerji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
e-mail: dr_ozge@hotmail.com

ORCID

Özge Atay

<https://orcid.org/0000-0002-7673-3601>

Suna Asilsoy

<https://orcid.org/0000-0002-4235-0995>

Öz

2019'un sonlarına doğru, Çin'in Wuhan Eyaletinde hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olan yeni koronavirüs tespit edildi. Bu virüse, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adı verildi. Bu yeni koronavirüsün neden olduğu hastalığa ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) adı verildi. Bu virüsün yarasalardan kaynaklanan Betakoronavirus alt sınıfında olduğu belirlenmiştir. Viral enfektiviteden sorumlu zarf, membran, nükleokapsid ve spike proteinleri gibi viral proteinlerin immünopatogenezdaki rolü çalışmalarda araştırılmaktadır. Özellikle hastalığın ileri evrelerinde sitokin fırtınası gelişimine bağlı çoklu organ yetmezliklerinin geliştiği çalışmalarda vurgulanmıştır. SARS-CoV-2'ye karşı doğal ve adaptif bağışıklık da dahil olmak üzere etkin konakçı bağışıklık yanıtı viral enfeksiyonu kontrol etmek ve tedavi için çok önemlidir. Günümüzde hastalıkta etkili bir tedavi bulunamamakla beraber çalışmalarda çeşitli immünsupresif ve immunomodülatör özelliği olan bazı ilaçların faydası gösterilmiştir. Bu yazıda SARS-CoV-2'nin immunopatogenezi ve bunun üzerinden etkili olabilecek tedavi modelleri, güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tedavi, COVID-19, immünoloji, patogenezi

Abstract

Towards the end of 2019, new coronavirus causing acute respiratory distress syndrome in patients was detected in Wuhan Province, China. This virus was called serious acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by the International Virus Taxonomy Committee. The disease caused by this new coronavirus was called coronavirus disease-2019 (COVID-19) by the World Health Organization. This virus was found to be in the subclass of Betakoronavirus caused by bats. The role of viral proteins such as envelopes, membranes, nucleocapsids and spike proteins responsible for viral infectivity in immunopathogenesis is being investigated in studies. It has been emphasized in studies in which multiple organ failure develops due to the development of cytokine storm, especially in the advanced stages of the disease. An effective host immune response, including natural and adaptive immunity to SARS-Cov-2, is essential for controlling and treating viral infection. Although there is no effective treatment for the disease today, the benefits of various immunosuppressive and immunomodulatory drugs have been shown in studies. In this article, the immunopathogenesis of SARS-CoV-2 and the treatment models that can be effective on immunopathogenesis are reviewed in the light of current literature.

Key words: Treatment, COVID-19, immunology, pathogenesis

Atıf yapmak için: Atay Ö, Asilsoy S. SARS-Cov-2 İmmunopatogenezi ve Olası Anti-inflamatuvar Tedavi Seçenekleri. Selcuk Med J 2020;36(3): 264-273

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



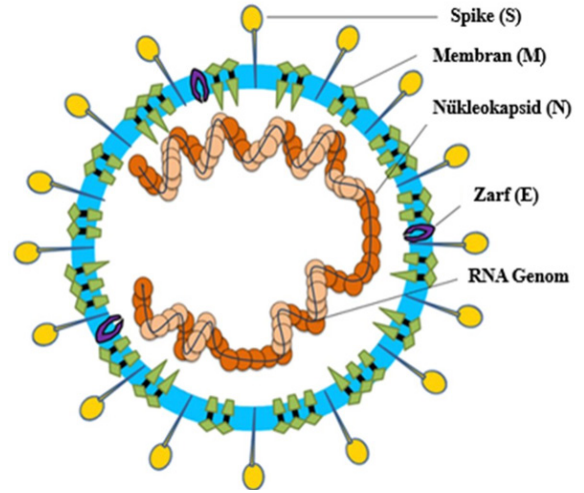
"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan Eyaletinde, hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olan yeni bir koronavirüs tespit edildi (1). Başlangıçta bu koronavirüse 2019-yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak geçici bir isim verildi. Daha sonra Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından ciddi akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı. Ardından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığa koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) adını verdiğini açıkladı (2-3). SARS-CoV-2 (COVID-19) adlı bu yeni koronavirüs, özellikle ileri yaştaki ve hipertansiyon, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus gibi ek hastalığı olan hastalarda dünya çapında hızla yayıldı (4-6). Hastalığın etkin tedavisi henüz bulunmamıştır. Bu nedenle, bu derlemede SARS-CoV-2 immunopatogezisi ve olası etkili terapötik ajanların güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

1. SARS-Cov-2 Yapısal Özellikleri

"SARS-Cov-2 virüsü, tipik "taç" görünümüne sahip küresel şekil ile karakterize, pozitif sarmallı RNA virüslerinden olan koronavirüs ailesine aittir. Bu virüsler ilk olarak 1960'ların ortalarında tanımlanmış ve dört ayrı alt tipe sınıflandırılmıştır: α / β / γ / δ -Coronavirus (CoV) (7). COVID-19 (SARS-CoV-2), yarasalardan kaynaklanan Betakoronavirus alt sınıfındadır (8). CoV genomu altı ana Açık Okuma Kesitleri (Open Reading Frames - ORF) ve çok sayıda aksesuar gen içerir. İlk ORF'ler (ORF1a / b), viral RNA'nın üçte ikisini kapsar ve poliprotein la (pp1a) ve pp1ab adlı iki büyük CoV proteinini kodlar. Bu poliproteinler viral RNA replikasyon ve transkripsiyondan sorumludur. Genomun üçte birinde kalan ORF'ler, spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) proteinleri gibi viral bulaşıcılık için çok önemli, büyük yapısal proteinleri kodlar (9,10). Şekil 1'de koronavirüs morfolojisine ait kesitsel model gösterilmiştir (11). N proteini, viral enfeksiyona karşı doğal bağışıklıkta en önemli yanıtlardan biri olan tip I interferon (IFN) yolağında, tip I IFN'un sinyal ve sentezini düzenleyerek antagonist olarak etki eder (12). M proteini, S proteini ve ribonükleoprotein ile etkileşerek virüs montajını düzenler ve virüsün şeklini verir (13-15). E proteini, M proteini ile birlikte montajı, tomurcuklanmayı ve zarf oluşumunu kolaylaştırır (16). Ayrıca, E proteininin inflamasyon aktivasyonuna katkıda bulunan bir iyon kanalı aktivitesi de vardır (17). S proteini, virüsün konakçı hücrelere bağlanmasından, virüs-konakçı hücre membran füzyonundan ve virüsün hücre içine girişinden sorumlu reseptör bağlayan bir



Şekil 1. Koronavirüs kesit modeli: Koronavirüsler, 26 ila 32 kilobaz arasında değişen büyüklükte zarflı, bölünmemiş, pozitif-sens tek sarmallı RNA virüsleridir. Virion, fosfolipid çift katmanlarının içine gömülmüş ve spike glikoprotein (S) ile kaplanmış olan genomik RNA ve fosforile nükleokapsid (N) proteininden oluşan bir nükleokapsite sahiptir. Membran (M) proteini (bir tip III transmembran glikoprotein) ve zarf (envelope-E) proteini, virüs zarfındaki S proteinleri arasında bulunur.

glikoproteindir (13).

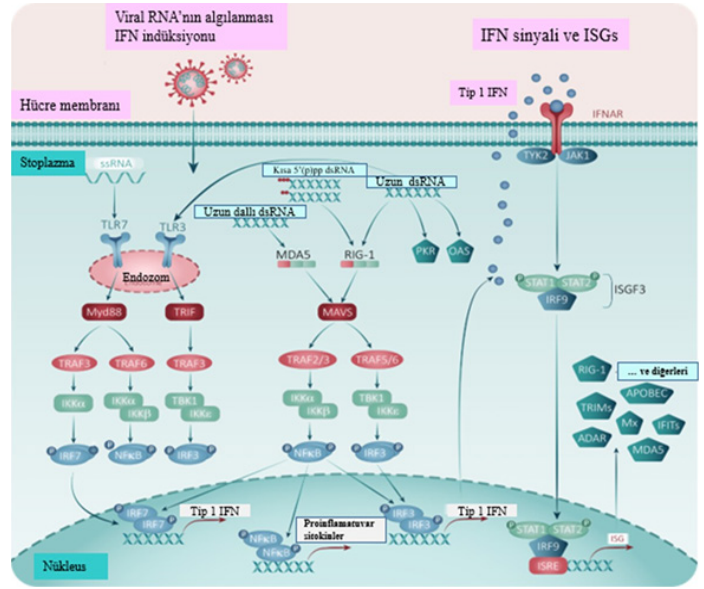
Çalışmalarda, SARS-CoV-2'nin konakçıya girebilme mekanizmaları değerlendirilmiştir. Virüsün yüzeyindeki S proteininin Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. Viral tutulumu düzenleyen S protein bölünmesinin, anahtar bir enzim olan hücre yüzeyi ile ilişkili transmembran proteaz serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından düzenlendiği daha sonra, S proteininin reseptör bağlanma alanının ACE2'nin hücre dışı peptidaz alanı tarafından tanındığı, hücre içine girişi sağlandığı ve enfeksiyon için moleküler bir temel sağlandığı gösterilmiştir (18-21). ACE2, akciğer alveoler epitel hücrelerinde, ince bağırsağın enterositlerinde, arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde ve arteriyel düz kas hücrelerinde bulunur (22). Virüs ve konakçı hücre arasındaki membran füzyonundan sonra viral genom sitoplazmaya ulaşır, ardından aksesuar ve yapısal proteinlerin translasyonu gerçekleşir. Daha sonra yeni üretilen zarf ve nükleokapsid proteinlerin yanı sıra genomik RNA, viral partikül tomurcuklarını oluşturur, ardından hücre zarı ile kaynaşabilen içeren veziküllerin oluşumu yerel mikroçevrede virüslerin salınmasına neden olur (23).

2. SARS-Cov-2'de Bağışıklık Yanıtı ve Sitokin Fırtınası

COVID-19'un, enfekte konakçıda doğuştan ve adaptif immün hücre aktivasyonuna neden olduğuna dair kanıtlar vardır (24,25). Viral enfeksiyona karşı etkili doğal bağışıklık yanıtı ağırlıklı olarak tip 1 IFN yanıtına dayanır. Viral replikasyonun kontrolü ve etkili adaptif immün yanıtın indüksiyonu için sinyal yollarının uyarılması gerekmektedir. Bir antiviral yanıt oluşturmak için, öncelikle doğal immün hücrelerin virüsü tanınması gerekir. Koronavirüs gibi RNA virüsleri için viral genomik RNA veya dsRNA gibi viral patojene bağlı moleküler paternler (PAMP); endozomal RNA reseptörleri, tol benzeri reseptör 3 (TLR3), TLR7 ve sitozolik RNA sensörü, retinoik aside bağlı gen (RIG-I) / melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5 (MDA5) tarafından tanınır. Bu tanıma olayı, MYD88'i içeren sinyal kaskadını aktifleştirerek transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B'nin (NF- κ B) ve interferon regulatuvar faktör-3 (IRF-3)'ün aktivasyonuna yol açar. Bu transkripsiyon faktörleri, tip I IFN ve diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler. Tip I IFN, Tip I interferon reseptör (IFNAR) aracılığıyla Janus kinaz 1 (JAK1) ve Trozin kinaz 2 (TYK2) kinazlarının, sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri 1 (STAT1) ve STAT2'yi fosforillelediği JAK-STAT yolunu aktive eder. STAT1 / 2, IRF-9 ile bir kompleks oluşturur ve birlikte IFN duyarlı yanıt elemanını (ISRE) içeren promotörlerin kontrolü altında IFN ile uyarılmış genlerin (ISGs) transkripsiyonunu başlatmak için çekirdeğe doğru hareket ederler (26).

Enfekte olmamış hücreleri çevrelemek ve enfekte olmuş hücrelerde virüs replikasyonunu sınırlamak, etkin adaptif immün yanıt indüksiyonunu sağlamak amacıyla immün yolları tetikleyen IFN yanıtını içeren doğal bağışıklık sistemi, vücudun enfeksiyona "ilk tepkisidir". Doğal bağışıklık yanıtının kaskadı Şekil 2'de gösterilmiştir (27). Önceki koronavirüs enfeksiyonları için toplanan verilere dayanarak, doğal bağışıklık yanıtı koruyucu veya yıkıcı tepkilerde önemli rol oynar. Aktif viral replikasyon, tip I IFN aşırı üretimine ve pro-enflamatuvar sitokinlerin ana kaynakları olan nötrofil ve makrofaj akışına neden olur. SARS-CoV-2 muhtemelen gecikmiş tip I IFN yanıtına ve enfeksiyonun erken evresinde viral kontrolün kaybına neden olur (28).

Genel olarak viral enfeksiyonlarda gelişen adaptif yanıtta yardımcı T1 (Th1) hücreleri baskın bir rol oynar. Antijen sunan hücreler tarafından üretilen sitokin mikro ortamı, T hücresi yanıtlarının yönünü belirler. Yardımcı T hücreleri genel adaptif yanıtı düzenlerken,



Şekil 2. Doğal bağışıklık kaskadı: Apolipoprotein B mRNA düzenleme enzimi katalitik polipeptit (APOBEC), IFN ile uyarılmış gen/genler (ISG/ISGs), IFN ile uyarılmış yanıt elemanını (ISRE), IFN regulatuvar faktör-3/7/9 (IRF3/7/9), İnterferon (IFN), İnterferon alfa ve beta reseptör alt birimi (IFNAR), Janus kinaz 1(JAK1), Melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5 (MDA5), Miyeloid farklılaşma birincil yanıtı 88 (Myd88), Nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcı (NF- κ B), Retinoik aside bağlı gen (RIG-I), RNA'ya etki eden adenosin deaminaz (ADAR), Sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri 1-2 (STAT1-2), TNF reseptörü ile ilişkili faktör (TRAF), Toll like reseptör (TLR), Toll/İnterlökin-1 reseptör (TIR) alanı içeren adaptör indükleyici interferon (TRIF), Tripartite motif proteinleri (TRIMs), Trozin kinaz2 (TYK2).

sitotoksik T hücreleri viral enfekte hücrelerin öldürülmesinde esastır. Humoral bağışıklık yanıtı, özellikle nötralize edici antikor üretimi, daha sonraki aşamada enfeksiyonu sınırlandırarak koruyucu bir rol oynar ve gelecekte yeniden enfeksiyon gelişimini önler (29).

Enfekte hücrelerin uyarısıyla medyatörlerin ve kemokinlerin salınımı, enfeksiyon bölgesinde lokal bir nötrofil birikimine yol açar. Nötrofiller önemli antiviral efektör fonksiyonlar uygulayabilirken, aynı zamanda monositler ve T lenfositler gibi daha fazla bağışıklık hücresini çeken sitokinleri ve kemokinleri salgırlar. Böylece, abartılı bağışıklık tepkilerine katkıda bulunabilirler. COVID-19 nedeniyle kaybedilen kişilerde, hayatta kalanlara göre nötrofil seviyeleri daha yüksek saptanmıştır (30). Nötrofili, COVID-19'da ARDS gelişimi ve mortalite için bir risk

faktörü olarak bildirilmiştir (31). Halen SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında bağışıklık sisteminin potansiyel yanıtını araştıran birçok çalışma vardır. Bunların çoğu, enfeksiyon sırasında, hastaların makrofajların ve monositlerin hiperaktivasyonundan kaynaklanan kontrolsüz bir bağışıklık yanıtı geliştirdiğini göstermiştir. Bu yanıtın nötrofil sayısında, interlökin-6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerde bir yükselişe neden olduğu gözlenirken, toplam lenfosit sayısında düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (32).

İmmünopatolojik yönleri göz önüne alındığında, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 80'i asemptomatik veya hafif semptomlara sahiptir. Bununla birlikte, şiddetli vakalarda, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör (G-CSF), interferonun indüklediği protein-10 (IP-10), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1a (MIP-1a) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) dahil olmak üzere yüksek seviyelerde pro-inflamatuvar sitokin salınımı gelişebilir. Sitokin fırtınasını olarak adlandırılan, sitokinlerin kitlesel salınımının COVID-19'lu hastalarda interstisyel pnömoni, ARDS, solunum yetmezliği, organ yetmezliği ve potansiyel olarak ölümüne sebep olabileceği belirtilmiştir (33). Yoğun bakım ünitesi hastalarında, SARS ve MERS'deki değişikliklere benzer şekilde, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1a ve TNF- α dahil olmak üzere yüksek plazma sitokin seviyelerinin saptandığı sitokin fırtınasının meydana geldiği gösterilmiştir (34,35). Bir diğer araştırmada, COVID-19'lu hastaların bağışıklık özellikleri analiz edilmiş ve anormal patojenik T hücrelerinin ve çok sayıda sitokin salgılayan monositlerin inflamatuvar bir fırtınaya neden olabileceği sunulmuştur. Kliniği ağır hastaların akım sitometri değerlendirmesinde IL-6, Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (GM-CSF) ve IFN- γ düzeyi artmış bulurken, TNF- α 'nın CD4 + T hücrelerinde up-regülasyonun olmadığı bulunmuştur (36). Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) patofizyolojisine ilişkin yaygın bir hipotez, lenfosit sitolitik aktivitede kusura neden olan genetik bazı mutasyonların (PRF1, UNC13D heterozigot mutasyonları gibi) enfeksiyonların tetiklediği MAS (=sitokin fırtınası da denir) ile ilişkili olabileceğidir. Ek olarak, pro-inflamatuvar sitokin ortamının, özellikle IL-6'nın, NK hücrelerinin sitolitik fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. NK hücrelerinin ve sitolitik CD8 T hücrelerinin enfekte hücreleri lize etmemesi, antijen sunan hücrelerin aktive olması sonucu hücreler arası etkileşimler pro-inflamatuvar sitokin kaskadının amplifikasyonu ile sonuçlanır. Sitokin

fırtınası sırasında Tümör nekroz faktörü, interferon-gama ve çok sayıda interlökin (örneğin, IL-1, IL-6, IL-18, IL-33), sitokin uyarısıyla makrofajların aktivasyonu ve hemofagositozu gerçekleşir. Bu durum çoklu organ disfonksiyona katkıda bulunur. İmmün yanıtın devamında ise yanıtı kontrol altına almak için antiinflamatuvar sitokinler de salgılanmaya başlar. Bazı çalışmalarda IL-18/IFN- γ oranındaki azalmanın sitokin fırtınası gelişmesi için uyarıcı bir işaret olduğu öne sürülmüştür. İnflamasyonun ilerlemesi sırasında değişken uyaranlara yanıt olarak makrofajlarda fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Makrofajların polarizasyonu (kutuplaşması) adı verilen pro-inflamatuvar M1 ve anti-inflamatuvar M2 makrofajlar gelişir. Hem IFN- γ hem de TNF, klasik olarak aktive edilmiş veya pro-inflamatuvar M1 makrofajlarının polarizasyonu için anahtar sitokinler olduğundan, bu bulgular MAS'daki hemofagositik makrofajların M1 fenotipine sahip olabileceğini düşündürmektedir. M1 makrofajlar, IFN- γ , lipopolisakarit ve/veya TNF- α 'ya yanıt olarak pro-inflamatuvar sitokinler üretir, hücre içi patojenlerin doğrudan yok edilmesini sağlar ve lokal bir Th1 ortamını teşvik eder. M2 makrofajlar, anti-inflamatuvar özellikte olmakla birlikte tip 2 immün yanıtta katkıda bulunabilir (37).

M1 ve M2 makrofajlarının solunum yolu hastalıklarında oynayabileceği rollere yönelik araştırmalar karmaşıktır. Makrofajlar son derece değişkendir ve pulmoner inflamatuvar hastalık sırasında, aktivitelerini ayarlayabilir ve yerel mikro çevreye yanıt olarak farklı fenotipler geliştirebilirler. Hastalık sırasında, M1/M2 spektrumunun en uç noktalarında mevcut olmak yerine, makrofaj fenotipi immünolojik ihtiyacı karşılayacak şekilde değişim göstermektedir. Kişilerin immünitesinin inflamasyona verdiği cevapta bireysel farklılıklar olması hastalığın seyrini de etkileyerek hafif ya da ağır formda hastalık gelişimine yol açmaktadır(38).

Yeni bilgiler, COVID-19 pnömonisinin ve ödeminin patogeneğinde konakçı Th17 inflamatuvar yanıtları için kritik bir rolü vurgulamıştır. Bu, Treg hücrelerinin down regülasyonu, nötrofil göçünün teşviki, aynı zamanda Th2 yanıtını tetikleme yoluyla viral immünopatogenezin şiddetlenmesinde etkili IL-17 ve GM-CSF dahil olmak üzere sitokinlerin salınımını içerir (39). Şiddetli COVID-19'lu 286 hastada yapılan bir çalışma, etkilenen bireylerin daha düşük lenfosit sayıları, daha yüksek nötrofil sayıları, artmış nötrofil-lenfosit oranının yanı sıra düşük monosit, eozinofil ve bazofil yüzdelerinin olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada; Total B, T lenfosit ve doğal öldürücü (NK)

hücrelerin özellikle şiddetli olgularda olmak üzere COVID-19 hastalarında önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir. CD4+/CD8+ T hücre oranı normal kalsa da, hem CD4+ hem de CD8+ T hücre sayıları şiddetli COVID-19 vakalarında düşük bulunmuştur. Ayrıca CD4+ T hücre alt kümesinde, bellek T hücre (CD45RO+) ve regülatuvar T hücre (CD25+CD127-) sayısı azalmışken, naif T hücrelerin (CD45RA) sayısı artmıştır. Hafif COVID-19'lu olgulara kıyasla şiddetli olgularda yüksek naif / bellek T hücre oranının varlığı, bu hastalarda belirgin immün hücre değişikliği olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, şiddetli olgularda, regülatuvar T hücre baskılanmasının hiper-inflamasyonun yetersiz kontrolüne, dolayısıyla doku hasarının artmasına neden olacağı gösterilmiştir. Şiddetli ve hafif COVID-19 vakaları arasındaki toplam IgA, IgG, IgM seviyelerinin benzerliği, B hücresi aktivitesinde önemli bir bozulma olmadığını düşündürmüştür. Son olarak, her iki grup arasında kompleman düzeyleri arasında fark gözlenmemiştir (32).

Lenfopeni, COVID-19 hastalarında dikkat çekici bir bulgu olmuştur ve başvuru sırasında hastaların % 83.2'sinde tespit edilmiştir (40). SARS-CoV-2 sırasındaki, periferik T lenfosit hücrelerinin genel olarak azalması rol oynayabilecek bazı hipotezler Rahimmanesh I et al. tarafından (41) sunulmuştur:

a. CD38 ekspresyonun etkisi

CD38, hücrelerde nikotinamid adenin dinükleotidaz (NADaz) işlevi görmektedir. CD38'in aşırı ekspresyonu sonucu gelişen NAD'daki tükenmenin bozulmuş metabolik düzenleme ve azalmış hücre canlılığı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, NAD'daki tükenmenin pro-inflamatuvar sitokinlerin, reaktif oksijen ürünlerinin, Sirtuin-1 (SIRT1) inhibisyonu yoluyla makrofaj infiltrasyonunun artmasına yol açacağı ve Apoptoza Bağlı Faktör (AIF) aracılı hücre ölümüne neden olacağı varsayılmıştır.

b. Pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin etkisi

COVID-19 ile enfekte bazı hastalarda artmış ve kontrolünü kaybetmiş inflamatuvar yanıt, organ yetmezliği ve doku hasarı ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla, doku sekestrasyonunun SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların periferik kan lenfosit sayısının azalmasında büyük rolü olabileceği düşünülmüştür.

c. Protein 7a'nın indüklediği apoptoz

SARS-CoV-2 tarafından özel olarak kodlanan yapısal bir protein olan protein 7a'nın aşırı ekspresyonunun, kaspaz bağımlı bir yol aracılığıyla apoptozu indüklediği ve lenfopenide yer alan mekanizmalardan biri olduğu düşünülmüştür.

Genel olarak, viral enfeksiyonların tetiklediği adaptif immün yanıtta virüse özgü T ve B lenfositler anahtar rol oynar. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında Th1/Th17 lenfosit aktivasyonu inflamatuvar yanıtta katkıda bulunurken, B lenfositler de virüsü nötralize etmeyi amaçlayan spesifik antikörlerin üretimini sağlar. Viral enfeksiyonlarda immünoglobulin M (IgM)'in ilk humoral savunma hattını sağladığı, sonrasında ise uzun süreli bağışıklık ve immünolojik bellek için yüksek afiniteli immünoglobulin G (IgG) üretiminin gerçekleştiği yaygın olarak kabul edilmektedir (42). SARS-CoV-2'nin seroloji detayları sınırlı olmakla beraber bir ön çalışmada, hastalığın başlamasından sonraki 9. günde spesifik IgM pikinin görüldüğü ve IgG'ye dönüşün 2. haftada geliştiği belirtilmiştir (1). Wuhan'dan bir çalışmada, ters transkriptaz PCR ile SARS-CoV-2 saptanan 47 yaşındaki bir kadın hastanın kan örnekleri, hastalığın 4 farklı aşamasında alınmış. Semptomların başlamasından 7-9 gün sonra kan örneklerinde yüksek konsantrasyonlarda Th ve B hücreleri tespit edilmiş. IgM ve IgG düzeylerinin 7. günden 20. güne doğru giderek arttığı gösterilmiş. Bu çalışma, eşlik eden hastalığı olmayan bir hastada SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, MERS-Cov enfeksiyonu sırasında gözlemlenene çok benzer bir bağışıklık tepkisini tetiklediğini ve erken uyarlanabilir bağışıklık tepkilerinin daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (43).

3. SARS-Cov-2 Klinik Prezantasyonu

Mason RJ (44), COVID-19 hastalığını olası enfekte hücrelere dayanarak 3 farklı klinik evreye ayırmıştır:

Evre 1: Asemptomatik durum (ilk 1-2 günlük enfeksiyon)

Solunan virüs SARS-CoV-2 muhtemelen burun boşluğundaki epitel hücrelerine bağlanır ve çoğalmaya başlar. Virüsün lokal yayılımı ile birlikte sınırlı bir doğal bağışıklık yanıtı gelişir.

Evre 2: Üst hava yolu ve iletili hava yolu yanıtı (Sonraki birkaç gün)

Virüs, solunum yolları boyunca solunum yolunda çoğalır ve aşağı doğru hareket eder ve daha güçlü bir doğal bağışıklık tepkisine neden olur. Enfekte epitel hücreleri, beta ve lambda interferonların ana kaynağıdır ve Interferon gama ile indüklenen protein-10 (CXCL10/IP-10) seviyesi veya başka bir doğal yanıt sitokini klinik seyri bu evrede öngörebilir. Enfekte hastaların yaklaşık % 80'inde hastalık hafiftir ve çoğunlukla üst hava yollarıyla sınırlıdır.

Evre 3: Hipoksi, buzlu cam infiltrasyonları ve ARDS'ye ilerleme

Enfekte hastaların yaklaşık % 20'si evre 3

aşamasına ilerleyerek pulmoner infiltrasyonlar geliştirir. Bu aşamada, virüs akciğerin gaz değişim birimlerine ulaşarak alveolar tip II hücreleri enfekte eder, hücrelerin içinde çoğalır ve hücrelerin apoptoza uğramasına neden olur.

COVID-19'daki klinik semptomlar hastalar arasında değişkendir ancak çoğu birey asemptomatik veya hafif semptomlara sahiptir. Hastalığın ileri formlarında, ağır pnömoni, pnömoniyeye bağlı solunum yetmezliği, ARDS ve multiorgan yetmezliği gelişebilir. Şekil 3'te COVID-19'a ait varsayımsal patogenezi ve klinik evreler gösterilmiştir (45).

4. SARS-CoV2 İçin Kullanılan Potansiyel Tedavi Seçenekleri

Kuşkusuz, COVID-19 ilaçları için kesin ve etkili tedaviler, SARS-CoV-2'yi doğrudan hedefleyen antiviral ajanlar olacaktır. Kanıtlanmış antiviral ajanların eksikliği ve virüsün neden olduğu hiperinflamasyon göz önüne alındığında, anti-inflamatuvar ilaçların

COVID-19 tedavisinde olası tedavi seçeneklerini oluşturabileceği düşünülmüştür.

4.1. IFN Tedavisi

IFN tedavisine yanıt MERS-CoV ve SARS-CoV virüslerinde tartışmalıdır. Ancak in vitro çalışmalar SARS-CoV-2'nin IFN-I'e daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (46). Çin Kılavuzlarında, COVID-19'un tedavisi için yetişkinlerde günde 2 kez 5 milyon ünite (ve enjeksiyon için 2 mL steril su) inhale IFN- α tedavisi önerilmiştir (47).

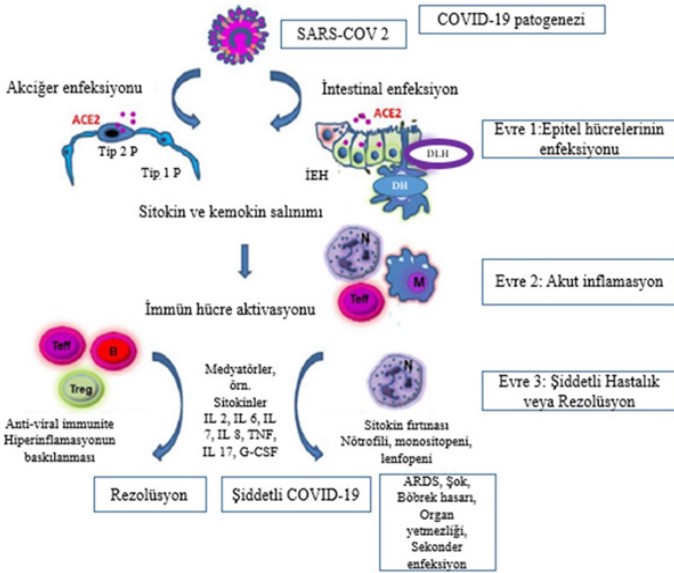
4.2. Kortikosteroid Tedavisi

COVID-19'a bağlı şiddetli sistemik inflamasyon olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle kortikosteroidlerin geniş spektrumlu immünsüpresif etkilerinin faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmalarda, kortikosteroid kullanımının SARS ve MERS enfeksiyonlarında viral klerensi geciktirdiği, benzer şekilde influenza enfeksiyonlarında sekonder enfeksiyon sıklığını ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (48). Ön veriler ışığında; kortikosteroidlerin ARDS'nin geç evresinde inflamasyon aracılı akciğer hasarı ve interstisyel fibroz üzerinde etkili olacağı daha olasıdır (49).

4.3. Klorokin/Hidroksiklorokin (CQ/HCQ) Tedavisi

Sıtma, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı olan 4-aminokinolin türevi klorokin; ACE2'nin terminal glikozilasyonuna müdahale ederek S proteini ile virüs-reseptör bağlanmasının blokajı, bazik yapısıyla endozomal pH'nın hızlı yükselmesini sağlayarak virüs-endozom füzyonunu ortadan kaldırması, M proteininin proteolitik olgunlaşmasını müdahale ederek virüs tomurcuklanmasını engellemesi gibi birçok yolla antiviral aktivite uyguladığı düşünülmektedir (50-52). COVID-19'un kontrolünde CQ ve HCQ kullanımına ilişkin araştırmalar hala başlangıç niteliğinde olsa da, bu ilaçların potansiyel kullanımı, sıtma gibi romatizmal ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılabilirlik, düşük maliyet ve kullanım öyküsü gibi faktörlerle desteklenmektedir. Olumsuz etkilerle ilgili olarak, HCQ'nin uzun süreli kullanımlarında retinopati, nöromiyopati ve kardiyotoksik yan etkiler bildirilmiştir. Araştırmacılar SARS-CoV-2 virüsüne karşı hedefe özel ilaçlar geliştirmeye çalışırken, mevcut tedavilerin hastada geliştirebileceği yan etkiler için yakın takibi ve ilaç dozlarının ölçülmesiyle riski en aza indiren hasta bakımı uygulamalarına dayandırılması gerekmektedir (53).

4.4. Tip II Transmembran Serin Proteaz (TMSRSS2) İnhibitörleri



Şekil 3. Covid-19'un Varsayımsal Patogenezi ve Klinik Evreleri: Şiddetli SARS-CoV2, akciğer ve / veya bağırsakta ACE2 ekspresye eden epitel hücrelerini enfekte eder. Bunu, bağışıklık hücresi aktivasyonuna neden olan medyatörlerin üretimi takip eder. Aşırı immün aktivasyon, ARDS, şok ve böbrek veya multiorgan yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. B lenfosit (B), Dendritik hücre (DH), Doğal lenfoid hücre (DLH), Efektör T hücreleri (Teff), İntestinal epitelyal hücre (İEH), Monosit/Makrofaj (M), Nötrofil (N), Regülatvar T hücreleri (Treg), Tip 1 pnömosit (Tip 1P), Tip 2 pnömosit (Tip 2P).

Hoffmann et al. (54) SARS-CoV-2'nin hedef hücrelere girmek için SARS-CoV reseptörü, ACE2 ve hücrel proteaz TMPRSS2'Yİ kullandığını belirtmiştir. TMPRSS2 inhibisyonunun girişi engelleyerek bir tedavi seçeneği oluşturabileceğini öne sürmüştürler.

4.5. Bcr-Abl Kinaz İnhibitörü: İmatinib

Bir çalışmada; İmatinibin, viryonların endozomal membran ile füzyonunu inhibe ederek anti-koronal etki gösterebileceği belirtilmiştir (55).

4.6. Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

JAK / STAT yolu, interlökinler de dahil olmak üzere birçok farklı sitokin etkisine aracılık eder (56). Richardson (57); COVID-19'a bağlı ARDS'de hem viral girişi hem de inflamasyonu azaltarak etki edebilecek, bir JAK (Janus kinaz) inhibitörü olan barisitinib tedavisini önermiştir.

4.7. IL-6 Antagonistleri

Sitokin kendisini, IL-6 reseptörü yoluyla sinyal iletimini veya postreseptör sinyal yollarını (JAK / STAT) inhibe eden birkaç terapötik ajan geliştirilmiştir. Tosilizumab, sarilumab, siltuksimab farklı farmakolojik özelliklere sahip IL-6 antagonistleridir (58). IL-6 ve GM-CSF'nin inflamatuvar fırtınaya yol açan anahtar sitokinler olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Bu nedenle, IL-6'nın sitokin fırtınasında önemli bir rol oynayabileceği ve IL-6'ya müdahale edilmesinin, şiddetli olgularda potansiyel olarak terapötik olabileceği belirtilmiştir (59).

4.8. Anti-IL-17 Antagonistleri

IL-17; IL-1 β , IL-6, TNF-a, büyüme faktörleri, G-CSF, kemokinler ve matriks metaloproteinazlar gibi sitokinlerin indüksiyonu üzerinde geniş kapsamlı proinflamatuvar etkilere sahiptir. Bu nedenle IL-17'nin hedef alınması çalışmalarda önerilmiştir (60).

4.9. İntravenöz İmmünglobulin (IVIg) Tedavisi

IVIg sağlıklı donörlerden izole edilen ve toplanan poliklonal immünglobulin G içeren bir kan ürünüdür. IgG-Fc (fragment crystallizable- kristalize edilebilir parça) 'nin hemen hemen tüm bağışıklık hücrelerinde bulunan Fc gama reseptörleri ile etkileşimi; regülatuar T hücre popülasyonunun ekspansiyonu, fagositoz, antikora bağlı hücrel sitotoksitesite (ADCC), immün hücre farklılaşması ve olgunlaşması, apoptoz, pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ve antijen sunumunu kapsayan fonksiyonel sonuçlara neden olur (61). SARS ve MERS ile ilgili daha önce yapılan çalışmalar IVIg tedavisinin etkili olduğunu göstermiştir ve bu nedenle şiddetli COVID-19 hastaları için yüksek doz IVIg tedavisi önerilmiştir (62).

4.10. Konvelesan plazma tedavisi

SARS-CoV-2 hastalarından alınan spesifik

antikorları içeren plazma tedavisi ile pasif bağışıklamanın, SARS-CoV-2'nin önlenmesi ve tedavisi için bir seçenek olabileceği sunulmuştur (63). Bir çalışmada, konvelesan plazma tedavisinin iyi tolere edildiği ve ciddi COVID-19 vakalarında viremiyi nötralize ederek klinik sonuçları potansiyel olarak iyileştirebileceği gösterilmiştir (64).

4.11. Azitromisin tedavisi

Makrolitlerin SARS-CoV-2'ye karşı olası etki mekanizması için farklı teoriler mevcuttur. Poschet et al. (65), Azitromisin tedavisinin bronşiyal epitel hücrelerinde pH değerinde bir artışa yol açtığını bulmuşlardır. Ayrıca, Golgi ve endozom organellerinde pH değişikliğinin hücre içi viral aktivitelere müdahale edebileceğini, trans-Golgi ağında ACE2 reseptör glikozilasyonunun değiştiğini, bunun SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere bağlanmasını engelleyebileceğini ve bazal IL-8 düzeyini düşürdüğünü belirtmişlerdir. Makrolidlerin, Interlökin-6 ve TNF-alfa gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığına inanılmaktadır. Bu nedenle makrolidlerin, ARDS'ye yol açabilen SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile indüklenen pro-inflamatuvar durumu hafifletebileceği düşünülmüştür (66).

4.12. Aşı Tedavisi

Küresel bir sorun olan COVID-19 için acil aşı ihtiyacı, 2020'nin ilk 5 ayında 120'den fazla aday SARS-CoV-2 aşı geliştirme çalışmalarının başlamasına neden oldu. İnaktif, replike olmayan viral vektör, DNA ve RNA aday aşılardan faz I ve faz II çalışmaları devam etmektedir. Moderna firmasının desteği ile; prefüzyon yapısında stabilize edilmiş SARS-CoV-2 S glikoproteini kodlayan, lipid nanopartikül-kapsüllü, nükleosit modifiye edilmiş haberci RNA (mRNA) tabanlı bir aday aşı olan mRNA-1273'ün güvenliğini ve immünojenitesini değerlendirmek için sağlıklı yetişkin insanlarda faz I klinik deney gerçekleştirildi. İlk fazda, MRNA-1273 aşısı immünojenik olarak tespit edildi. İlk aşılardan itibaren tüm katılımcılarda hem S-2P (S2 alt birimindeki merkezi sarmalın tepesinde, 986 ve 987 amino asit pozisyonlarında iki ardışık prolin ikamesi) hem de reseptör bağlanma alanına güçlü antikör yanıtlarının indüklendiği gösterildi. Serokonversiyon, ilk aşılardan sonraki 2 hafta içinde meydana gelen bağlanma antikorları için hızlı, ancak psödovirüs nötralize etme aktivitesi için düşük saptandı. Sonuç olarak iki dozluk bir aşılama programına ihtiyaç duyulduğu vurgulandı. Aşısının güvenliğini, reaktogenitesini ve immünojenitesini değerlendirmek için doz doğrulama çalışması devam etmektedir (67).

Ek olarak, BioNTech-Pfizer firması kısa süre önce SARS-CoV-2'ye karşı 4 BNT162 RNA aday aşısının, klinik öncesi ve klinik çalışmaları sonrasında mRNA bazlı, nükleositle modifiye edilmiş haberci RNA (modRNA) aday aşısı BNT162b2'nin Faz 2/3 çalışmasına ilerlemesine karar vermiştir. Faz 1/2, açık etiketli, randomize olmayan, plasebo kontrollü olmayan, doz artırma denemesinin ilk verilerine göre aday aşılardan yüksek SARS-CoV-2 nötralize edici titreleri ortaya çıkardığı, SARS-CoV-2 reseptör bağlanma alanına (RBD) karşı güçlü CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları geliştirdiği, aşı ile ortaya çıkan T hücrelerinin, antiviral özelliklerle ilişkili bir Th1 fenotipi sergilediği, on altı SARS-CoV-2 RBD varyantından oluşan bir panelde psöдовirüs nötralizasyon deneylerinde geniş ölçüde nötralize edici aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (68).

Geliştirilen aşılardan uzun süreli koruma sağlayıp sağlamadığı ise halen bilinmemektedir. Şekil 4'te SARS-CoV-2 enfeksiyonunda olası terapötik ajanların etki mekanizmaları gösterilmiştir (69).

4.13. Anti Viral Tedaviler

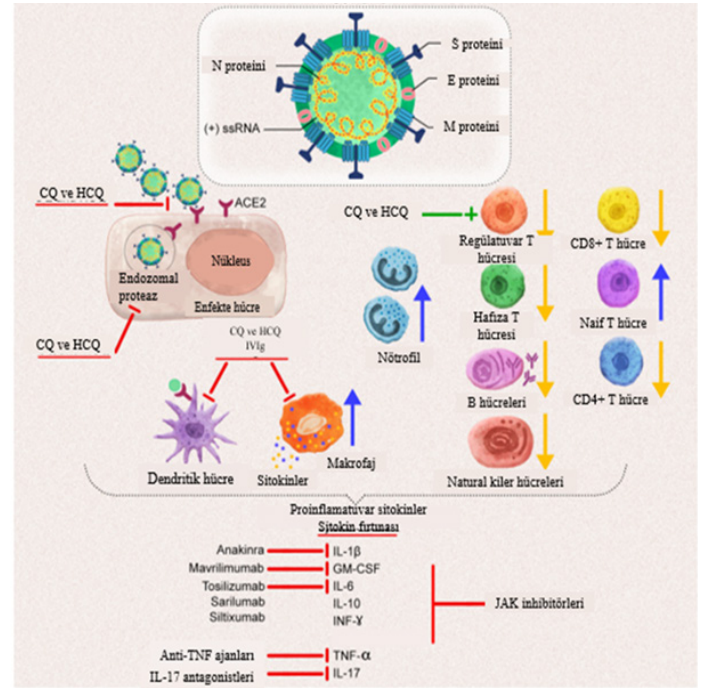
Favipravir, hücrelerde aktif bir fosforibozil forma (favipravir-RTP) dönüştürülür ve viral RNA polimeraz tarafından bir substrat olarak tanınır, böylece RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder. Bu nedenle, favipravir bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 üzerinde potansiyel antiviral etkiye sahip olabilir.

Remdesivir, COVID-19'un tedavisi için başka bir potansiyel ilaçtır. Remdesivir bir nükleosid analogu ve geniş spektrumlu bir antiviraldir. Hayvan deneyleri, remdesivir'in MERS-CoV ile enfekte olmuş farelerin akciğer dokusundaki viral yükü etkili bir şekilde azaltabildiğini, akciğer fonksiyonunu iyileştirdiğini ve akciğer dokusuna patolojik hasarı hafifletebileceğini göstermiştir.

Lopinavir/ritonavir, HIV/AIDS tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Proteaz enzimi koronavirüsün poliprotein oluşumu için kilit bir enzimdir. SARS tedavisinde çelişkili sonuçlar elde edilse de, MERS-CoV için özellikle interferon-beta ile birlikte in vitro ve in vivo güçlü etki göstermesinden dolayı COVID-19 tedavisinde umut bağlanan anti viral ilaçlardan birisi olmuştur (70).

5. Sonuç

Sitokin fırtınasında görülen aşırı inflamatuvar yanıt şiddetli hastalık seyrine neden olur ve COVID-19'daki prognozu kötüleştirir. Şimdiye kadar, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için etkili olduğu kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamıştır. Etkili bir tedavi bulunana kadar, immunsupresif ve immunomodülatör etkinliği



Şekil 4. Koronavirüsün (CoV) şematik görüntüsü ve terapötik ajanların etki mekanizması: Klorokin (CQ) ve hidroklorokin (HCQ), İnterlökin (IL)-6 antagonistleri, Granülosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) inhibitörü, IL-1 antagonistleri, IL-17 antagonistleri ve anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) dahil olmak üzere çeşitli immünomodülatör tedaviler, inflamasyonu ve doku hasarını gidermek, sitokin fırtınası sınırlandırmak için kullanılabilir. Sarı ok, hücre sayısının azaldığını, mavi ok ise hücre sayısının arttığını gösterir.

olan ilaçlar kısmi faydası olan antiviral ajanlara ek olarak potansiyel tedavi seçeneklerini oluşturabilir. Bu amaçla birçok çalışma yürütülmekte ve özel ilaçlar araştırılmaktadır. Bu nedenle, hastalığın immunopatogenezinin netleştirilmesi gelecekteki ilaç ve aşı çalışmalarına yön gösterecektir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Address correspondence to: Özge Atay, Dokuz Eylül Üniversitesi, Nevvar Salih İşgoren Çocuk Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Mithatpaşa caddesi, inciraltı yerleşkesi no: 1606,35340 Balçova, İzmir, Türkiye

E-mail: dr_ozge@hotmail.com

Telefon: 0(232)4126060-65

KAYNAKLAR

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
2. Gorbalenya AG, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
3. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 22, World Health Organization 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf>
4. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8(4):420-2.
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020;323(11):1061-9.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* 2020;382(18):1708-20.
7. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23(2):130-7.
8. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020;395(10224):565-74.
9. Ziebuhr J, Snijder EJ, Gorbalenya AE. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *The Journal of General Virology* 2000;81(4):853-79.
10. Baez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD. The SARS coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Research* 2015;115:21-38.
11. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology* 2020;92(4):424-32.
12. Lu X, Pan J, Tao J, et al. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- β response by targeting initial step of IFN- β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes* 2011;42(1):37-45.
13. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research* 2006;66:193-292.
14. Ujike M, Taguchi F. Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. *Viruses* 2015;7(4):1700-25.
15. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology* 2011;174(1):11-22.
16. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology Journal* 2019;16(1):69.
17. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdía-Báguena C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathogens* 2014;10(5):e1004077.
18. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367:1444-8.
19. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res* 2020;7:11.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-80.
21. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:7001-3.
22. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ace2 protein, the functional receptor for sars coronavirus. A first step in understanding sars pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7.
23. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res* 2020;7:11.
24. Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:727-32.
25. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020;92:424-32.
26. De WE, Van DN, Falzarano D, et al. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-34.
27. Ward P, Higenbottam T, Gabbay F, et al. COVID-19 vaccine and antiviral drug development. Faculty of pharmaceutical medicine blog [Internet]. 08 April 2020 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.fpm.org.uk/blog/covid-19-vaccineand-antiviral-drug-development>.
28. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
29. Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res* 2017;137:82-92.
30. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061.
31. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-43.
32. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71(15):762-8.
33. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research* 2020;7(1):1-10.
34. Chen N, Zhou M, Dong X, 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.
35. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
36. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *National Science Review* 2020; 7(6):908-1002.
37. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Frontiers in immunology*

- 2019;10:119.
38. Byrne AJ, Mathie SA, Gregory LG, et al. Pulmonary macrophages: Key players in the innate defence of the airways. *Thorax* 2015;70(12):1189-96.
 39. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(3):368-70.
 40. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for, clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
 41. Rahimmanesh I, Kouhpayeh, S, Khanahmad H. The Conceptual Framework for SARS-CoV-2 Related Lymphopenia. Preprints 2020. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0045.v1>
 42. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38.1:1-9.
 43. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: A case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine* 2020; 26.4:453-5.
 44. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020;55:2000607.
 45. Neurath MF. Covid-19 and immunomodulation in IBD. *Gut* 2020;69(7):1335-42.
 46. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research* 2020;104791.
 47. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087-95.
 48. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395(10223):473-5.
 49. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal transduction and targeted therapy* 2020;5(1):1-3.
 50. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal* 2005;2:69.
 51. Wang H, Jiang C. Influenza A virus H5N1 entry into host cells is through clathrin-dependent endocytosis. *Science in China Series C, Life Sciences* 2009;52(5):464-9.
 52. Symington BE. Fibronectin receptor modulates cyclin-dependent kinase activity. *The Journal of Biological Chemistry* 1992;267(36):25744-47.
 53. Pereira BB. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A timely review. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2020;23.4:177-81.
 54. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.
 55. Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, et al. Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion. *J Virol* 2016;90:8924-33.
 56. Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, et al. Selective JAKinibs: Prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 2019;33(1):15-32.
 57. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395(10223),e30.
 58. US Food and Drug Administration. ACTEMRA (Tocilizumab) Injection, for Intravenous or Subcutaneous Use. US Food and Drug Administration; 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf.
 59. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117(20):10970-5.
 60. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: A case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol* 2020;1-2.
 61. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIG). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2020. PMID:32119333.
 62. Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: The new challenge for rheumatologists. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020;38(2):175-80.
 63. Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):398-400.
 64. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117(17):9490-6.
 65. Poschet J, Perkett E, Timmins G, Deretic V. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *BioRxiv*. The preprint server for biology, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.008631>.
 66. Min JY, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators INFLAMM* 2012;2012:649570.
 67. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *New England Journal of Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>.
 68. .Pfizer and BioNTech Announce Early Positive Update from German Phase1/2 COVID-19 Vaccine Study, Including First T Cell Response Data. July 20,2020.
 69. Tufan A, Güler AA, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2020;50.SI-1:620-32.
 70. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020;14(1):58-60.