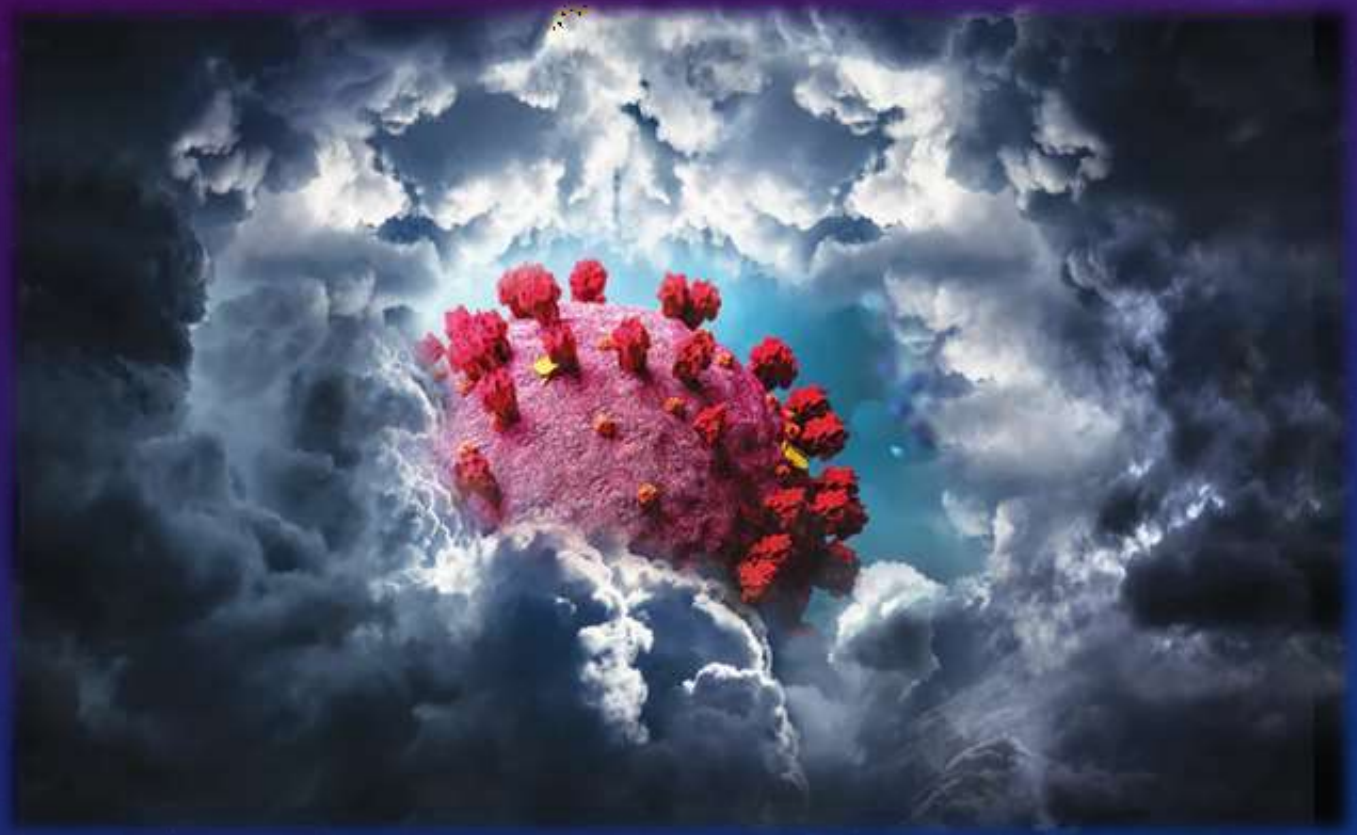
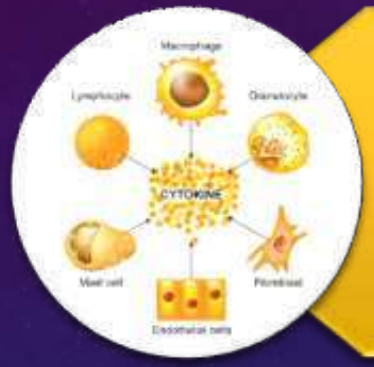
SARS COV-2 SİTOKİN FIRTINASI VE İMMÜN HASAR MEKANİZMALARI



PROF.DR.ALİ İNAL
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ AD

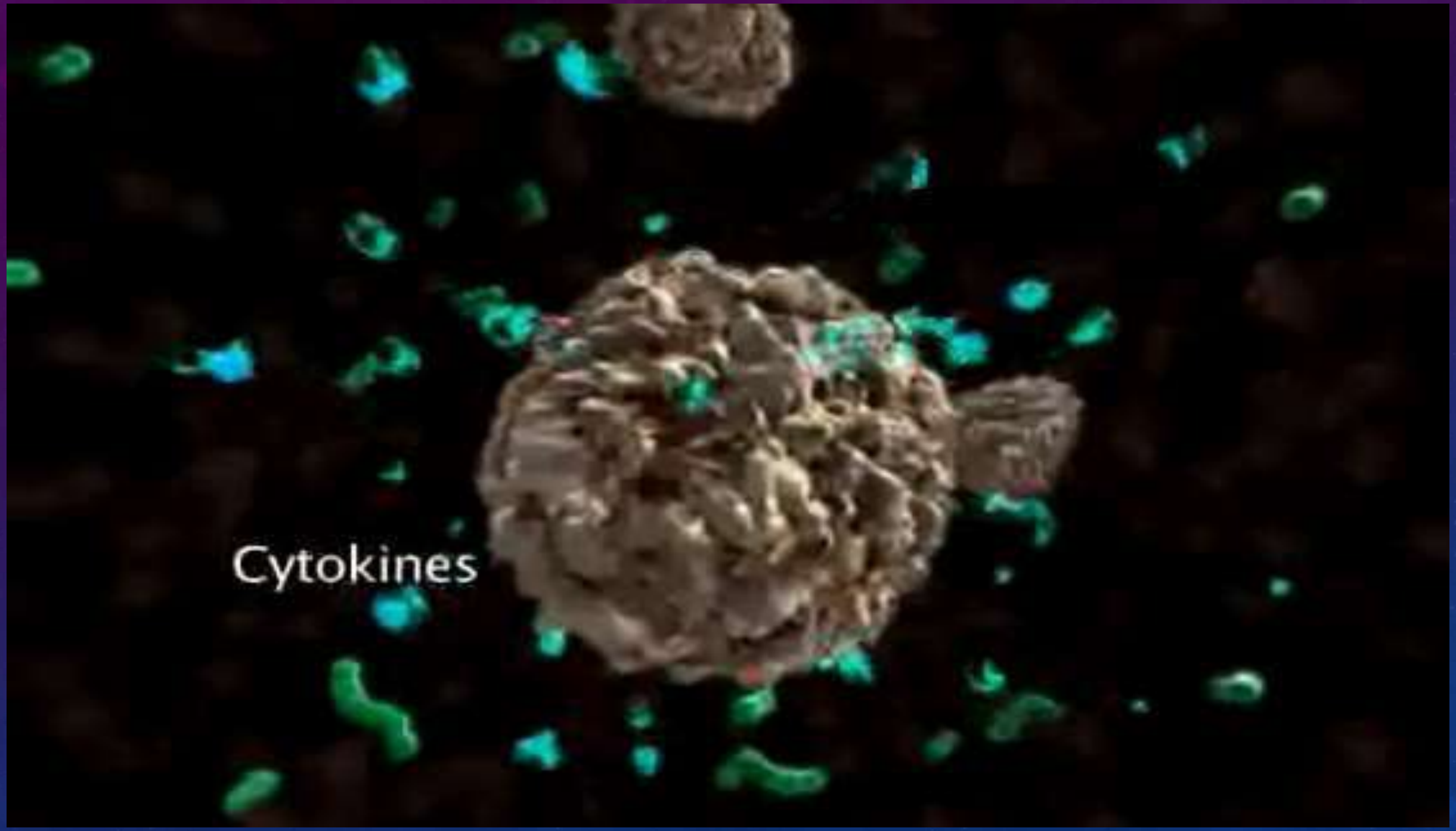
SİTOKİN

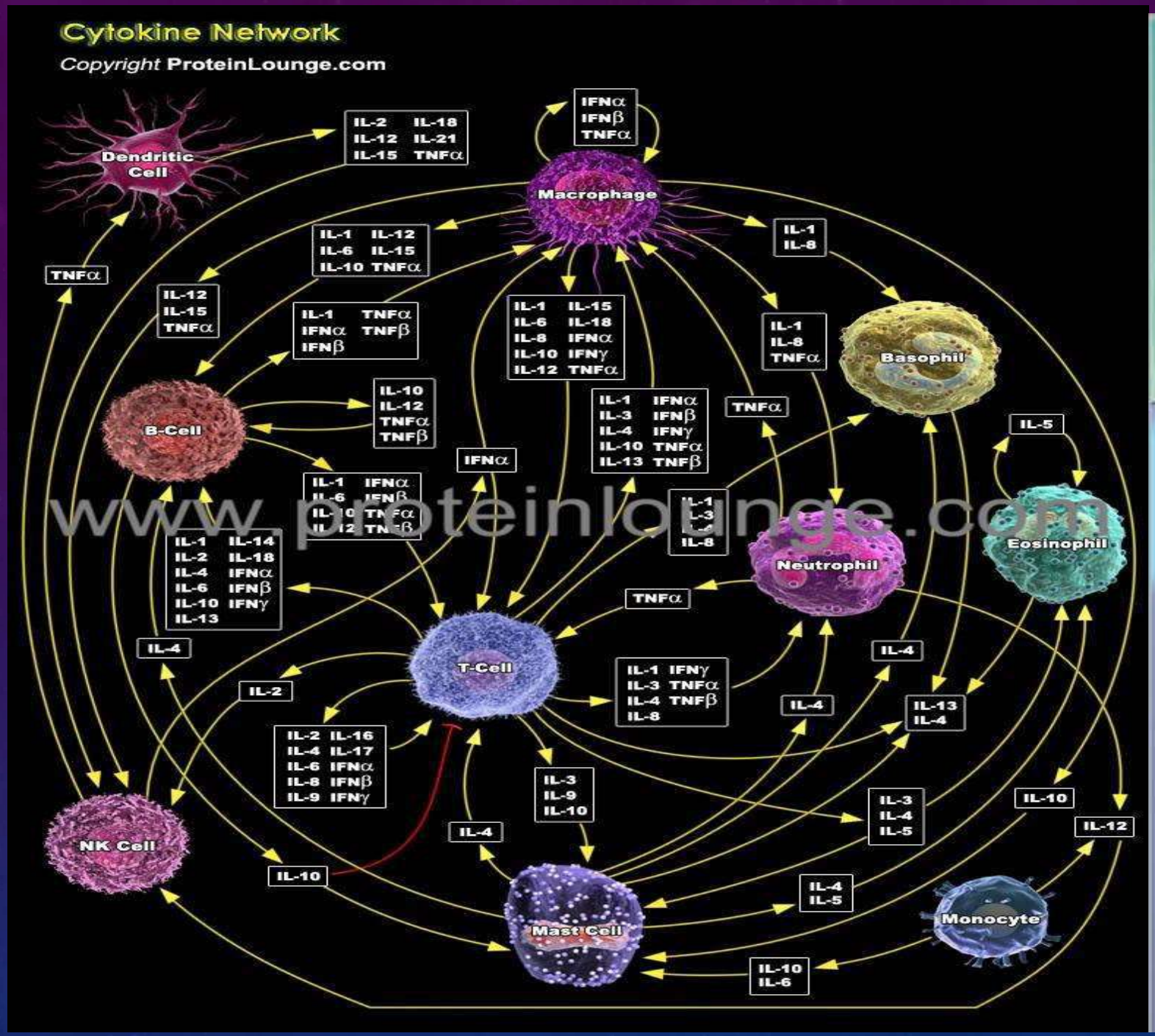
Yunancada kytos kavitos kinesis (hücre boşluğundaki hareketlilik) teriminden gelmektedir.



Sitokinler, bağışıklık sisteminin spesifik hücreleri tarafından salgılanan büyük bir protein, peptit veya glikoprotein grubudur. Bağışıklık, enfeksiyon ve hematopoezise aracılık eden ve düzenleyen bir sinyal molekülleri ağıdır

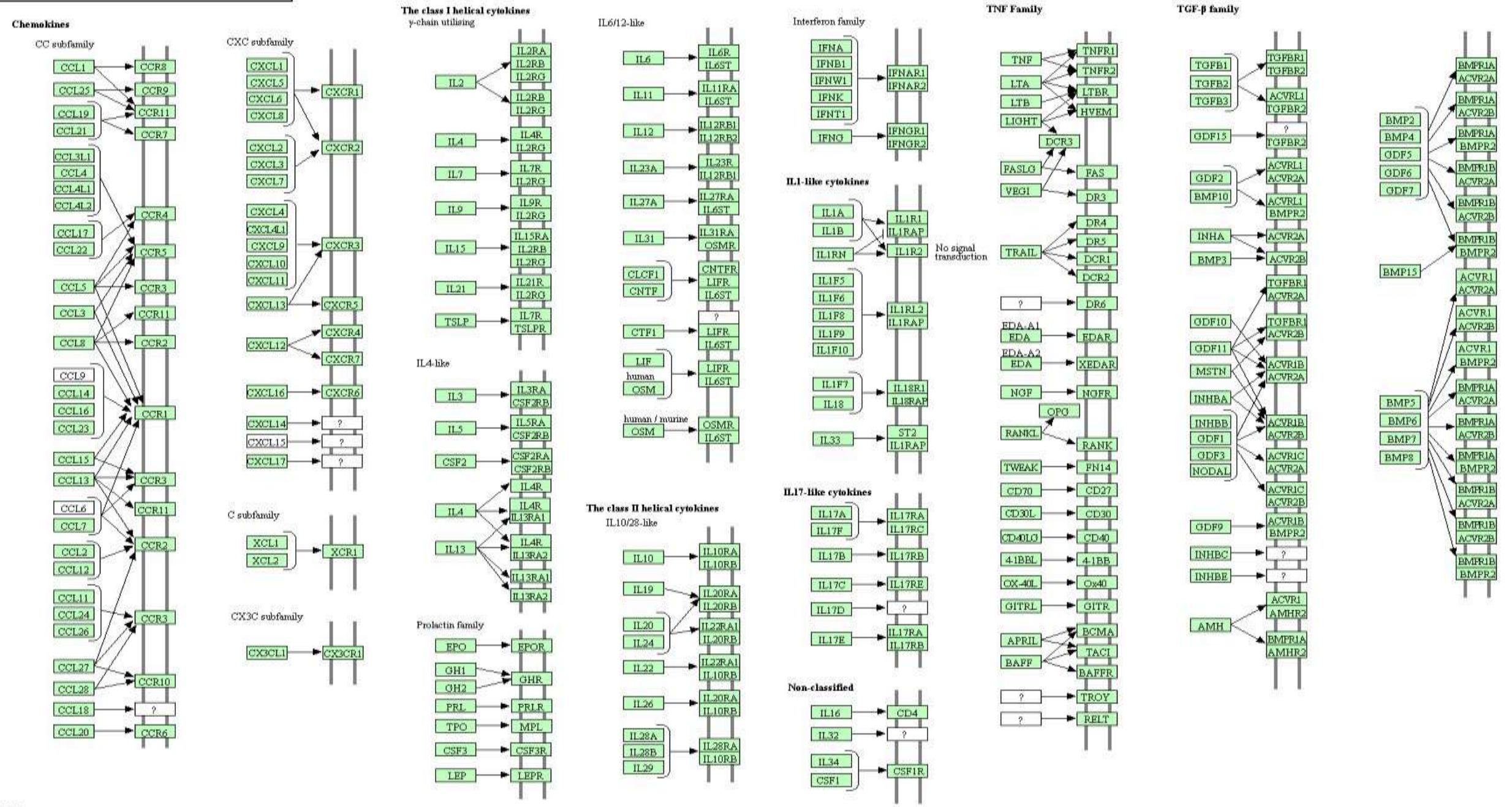
Sitokinler, çeşitli hücreler tarafından üretilen ve salgılanan,immün cevabı,hematopoezi, enfeksiyon, yara onarımını ve doku morfogenezini kontrol eden düzenleyici proteinlerdir.


Cytokines



Sitokinler immün yanıtı uyarmak için Mesajlar yayarlar.

CYTOKINE-CYTOKINE RECEPTOR INTERACTION



Sitokinler salgılanabilir ya da hücre zarına bağlı olabilir

Salgılanan sitokinler, otokrin veya parakrin faktörler olarak lokal olarak etki ederler veya bir hormon gibi belirli bir mesafede hareket edebilirler.

Pro-inflammatory cytokines

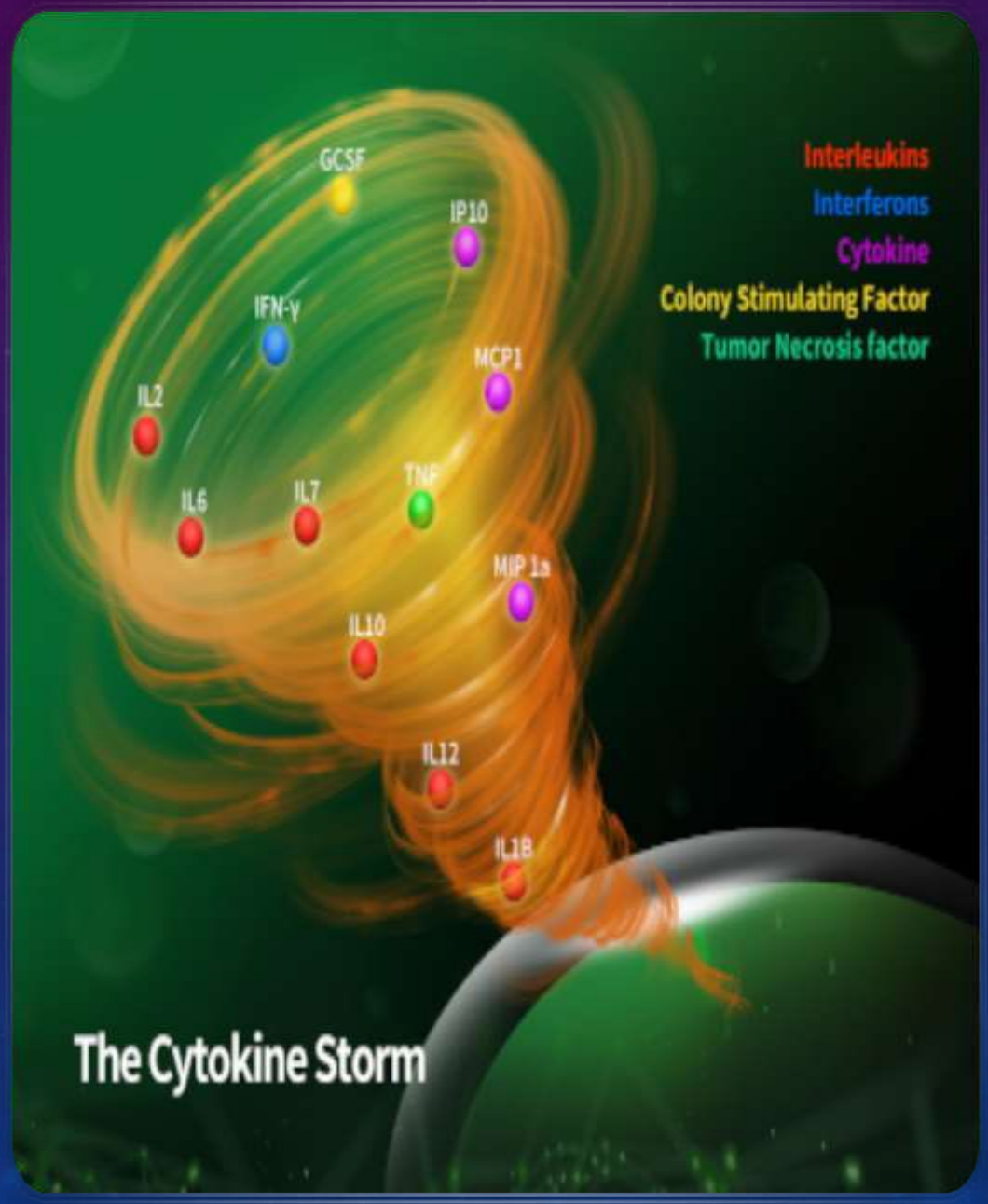
- IL–1β,IL-2, and its soluble receptor, IL-6, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, TNF-α, MCP1 or CCL2 and MIP-1α or CCL3

anti-inflammatory cytokine

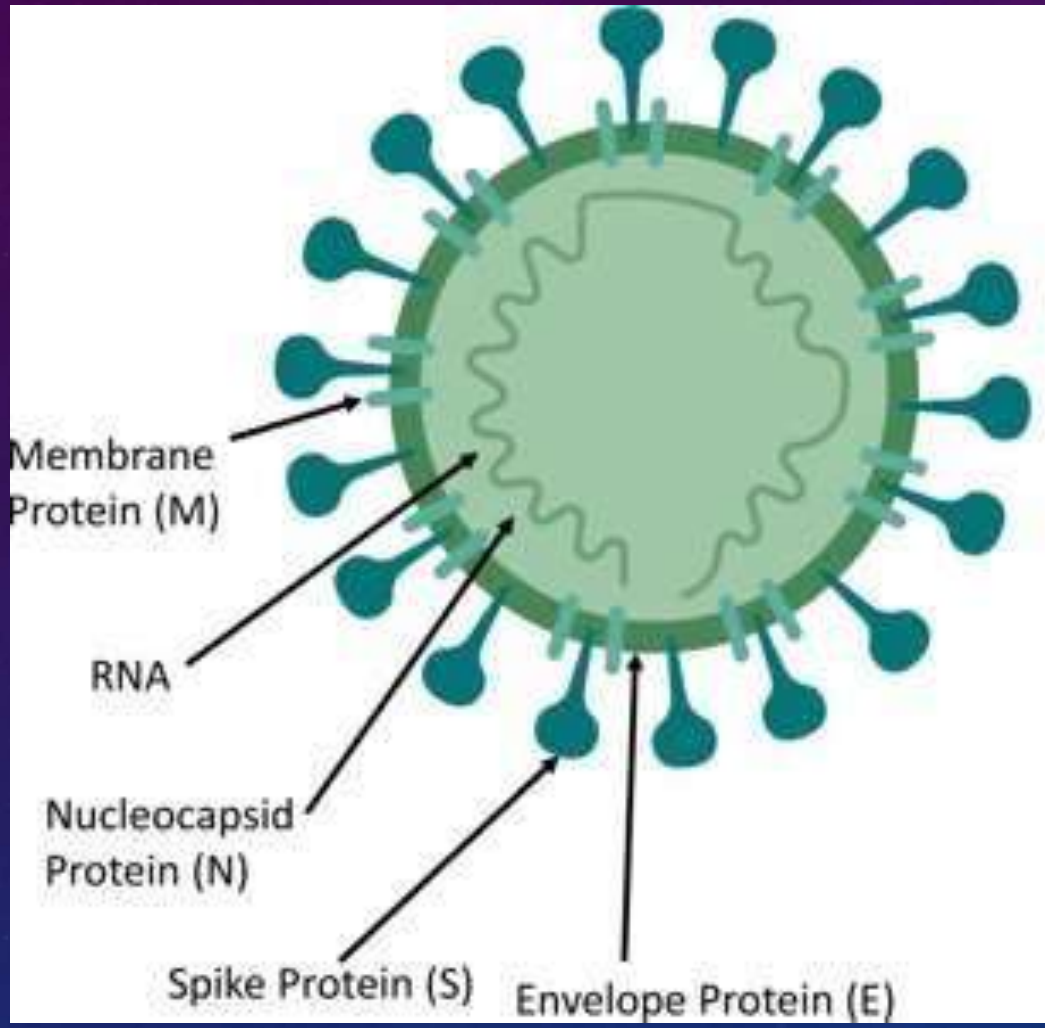
- IL-10,IL-4,TGF-Beta,IL-1Ra,IL-13

SİTOKİN FIRTINASI

Pro- ve anti-inflamatuar sitokin düzensizliğinin neden olduğu yoğun ve kontrolsüz bir inflamatuar yanıtın oluşturduğu sistemik semptom ve bulgularla karakterize bir tablodur



KORONA VİRÜSLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ



Structural Protein	Function of Protein
Nucleocapsid Protein (N)	• Bound to RNA genome to make up nucleocapsid
Spike Protein (S)	• Critical for binding of host cell receptors to facilitate entry of host cell
Envelope Protein (E)	• Interacts with M to form viral envelope
Membrane Protein (M)	• Central organiser of CoV assembly • Determines shape of viral envelope

- It has been noted that some CoVs do not need to have the full ensemble of structural proteins to make virions, highlighting that certain proteins may be dispensable or compensated by the function of non-structural proteins.

VİRAL ENFEKSİYONLARDA NORMAL İMMÜN YANIT

- Normal bir İmmün yanıtta, bir dizi farklı tipte immün sistem hücresi (lenfositler) ve kimyasal haberciler karmaşık bir sırayla salınır ve bu da hafif lokalize bir inflamatuar cevaba neden olur.
- Serbest bırakılan ilk sitokinler interlökin 1β (IL-1β) ve tümör nekroz faktörü-α (TNF-α)dır.
- Bu sitokinler de Nötrofiller, monositler, makrofajlar (dokulara göç etmiş monositler) dahil olmak üzere dolaşımdaki beyaz kan hücreleriniN (enfekte ve neoplastik hücreleri ortadan kaldırabilen NK hücreleri) enfeksiyon bölgesine toplanmasını sağlarlar.

MCOVID-19 and cytokine storm syndrome. 2020. edical Laboratory Observer.

VİRAL ENFEKSİYONLARDA NORMAL İMMÜN YANIT

- Bu hücreler tarafından patojenlere karşı salınan bazı kimyasallar(örn:kompleman gibi)doğal immün yanıt cevabının kapsamındadır.
- Bu hücreler direk olarak yabancı patojenlere saldırır ve IL-6 başta olmak üzere ilave sitokinler de salgılarlar.
- IL-6 yardımcı T, ve B hücrelerini enfeksiyon bölgesine çağıran kazanılmış immün yanıtı başlatmak için gereklidir.
- IL-6 aynı zamanda makrofajların aktivasyon ve proliferasyonunun güçlendirilmesini de uyarır.

COVID-19 and cytokine storm syndrome. 2020. Medical Laboratory Observer.
www.mlo-online.com

VİRAL ENFEKSİYONLARDA NORMAL İMMÜN YANIT

T HÜCRELER PATOJENLE ENFEKTE OLMUŞ HÜCRELERİ ORTADAN KALDIRIR.BU ENFEKTE EDEN PATOJENE KARŞI ÇOK DAHA SPESİFİK BİR CEVAPTIR.

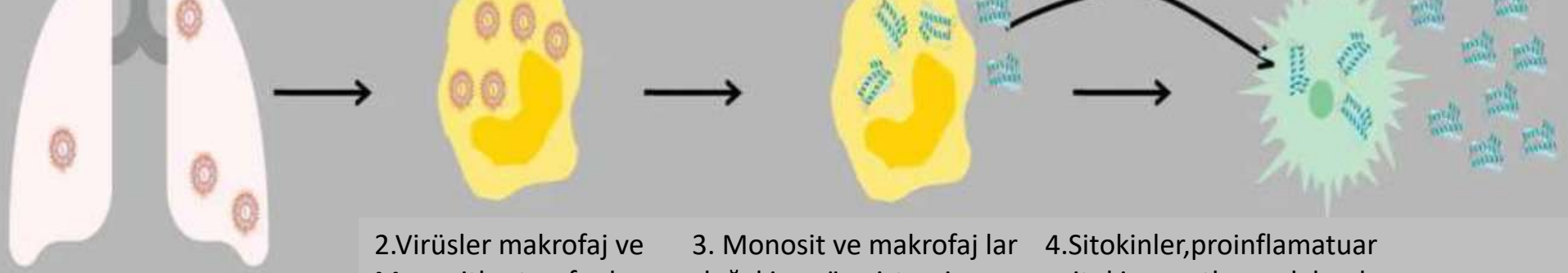
AKTİVE B HÜCRELER PATOJENİN ANTİJENLERİNİ ORTADAN KALDIRMAK İÇİN ONLARI HEDEFLEYEN SPESİFİK ANTİKORLAR ÜRETİR.

YARDIMCI T HÜCRELER AYNI ZAMANDA T VE B HÜCRE AKTİVASYON VE PROLİFERASYONUNUN DÜZENLENMESİ VE SÜRDÜRÜLMESİ SÜRECİNE YARDIMCI OLAN IL-6 VE DİĞER SİTOKİNLERİN SALINIMINI SAĞLARLAR

IL-6 VE DİĞER SİTOKİNLER DOĞRUDAN DAMAR SİSTEMİ VE ORGANLARI KAPLAYAN ENDOTEL HÜCRELERİNİN HAFİF GEÇİRGEN HALE GELMESİNE NEDEN OLUR VE BU DA İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİNİN HAREKETLERİNİ KOLAYLAŞTIRIR VE ENFEKTE DOKUYA GEÇERLER.

COVID-19 and cytokine storm syndrome. 2020. Medical Laboratory Observer.
www.mlo-online.com

VİRAL ENFEKSİYONLARDA NORMAL SİTOKİN CEVABI

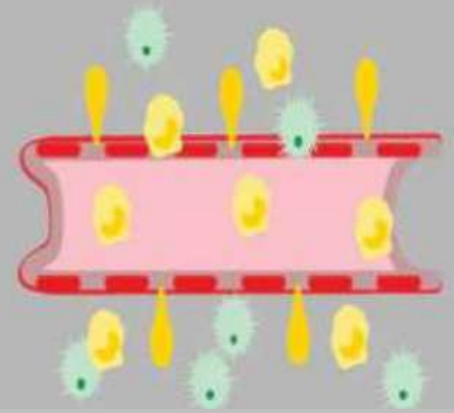


1.Solunan virüsler akciğer ve diğer organları infekte eder

2.Virüsler makrofaj ve Monositler tarafından Tanınır

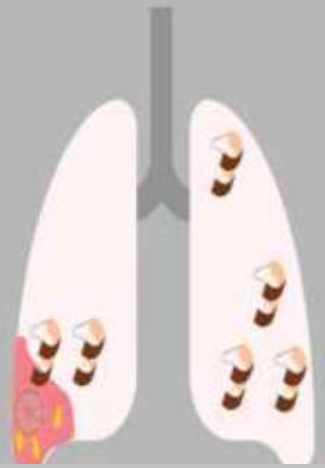
3. Monosit ve makrofaj lar doğal immün sistemi uyarmak için dolaşımda IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri salgılarlar

4.Sitokinler,proinflamatuar sitokin yanıtlarını daha da uyarır ve sitokin kaskadını genişleten T hücrelerini aktive eder



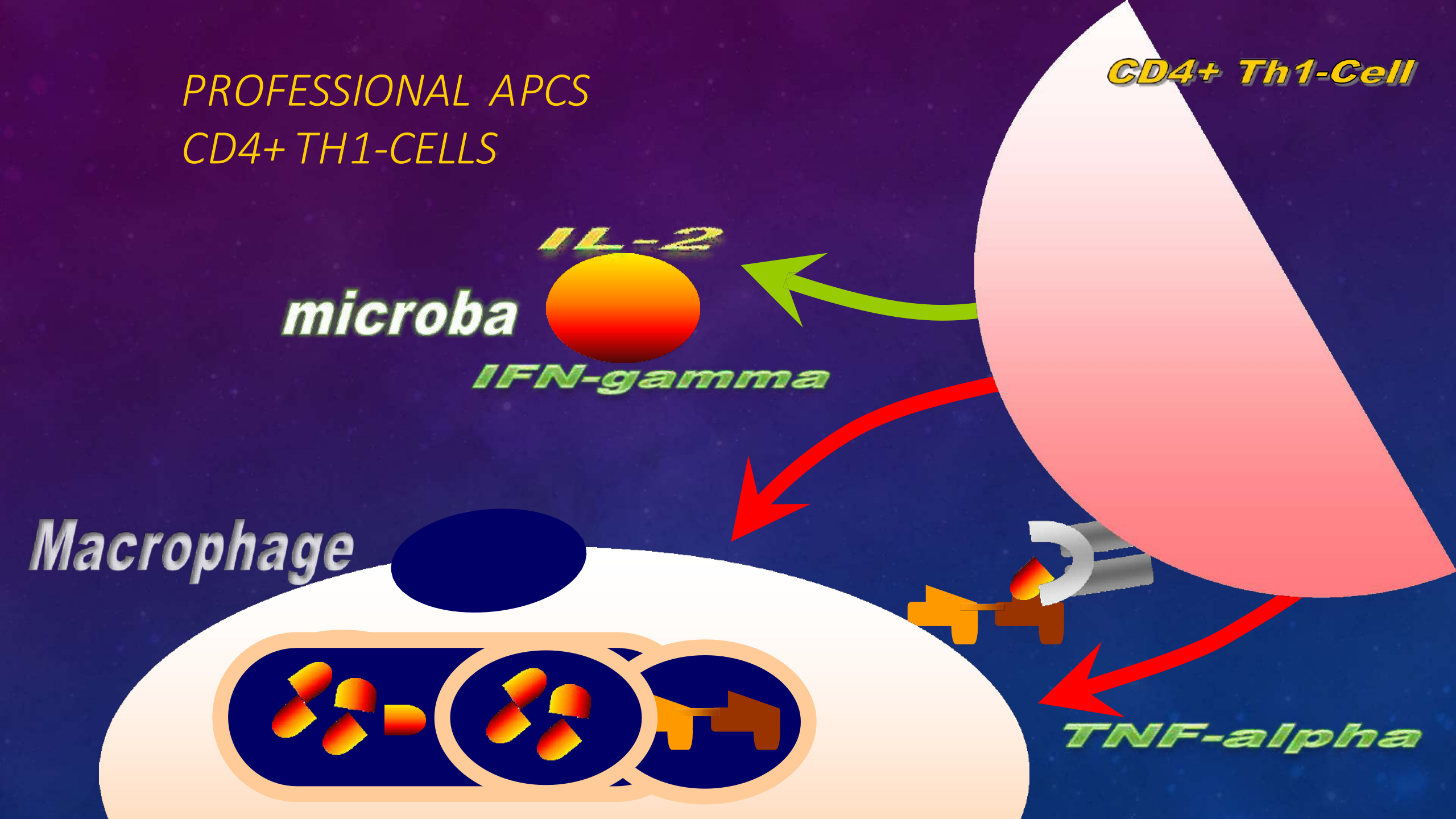
5. Sitokinler immün sistem hücrelerinin enfeksiyon bölgesine iletimini hızlan dırmak için vazodilatasyon ve perme abiliteyi arttırır

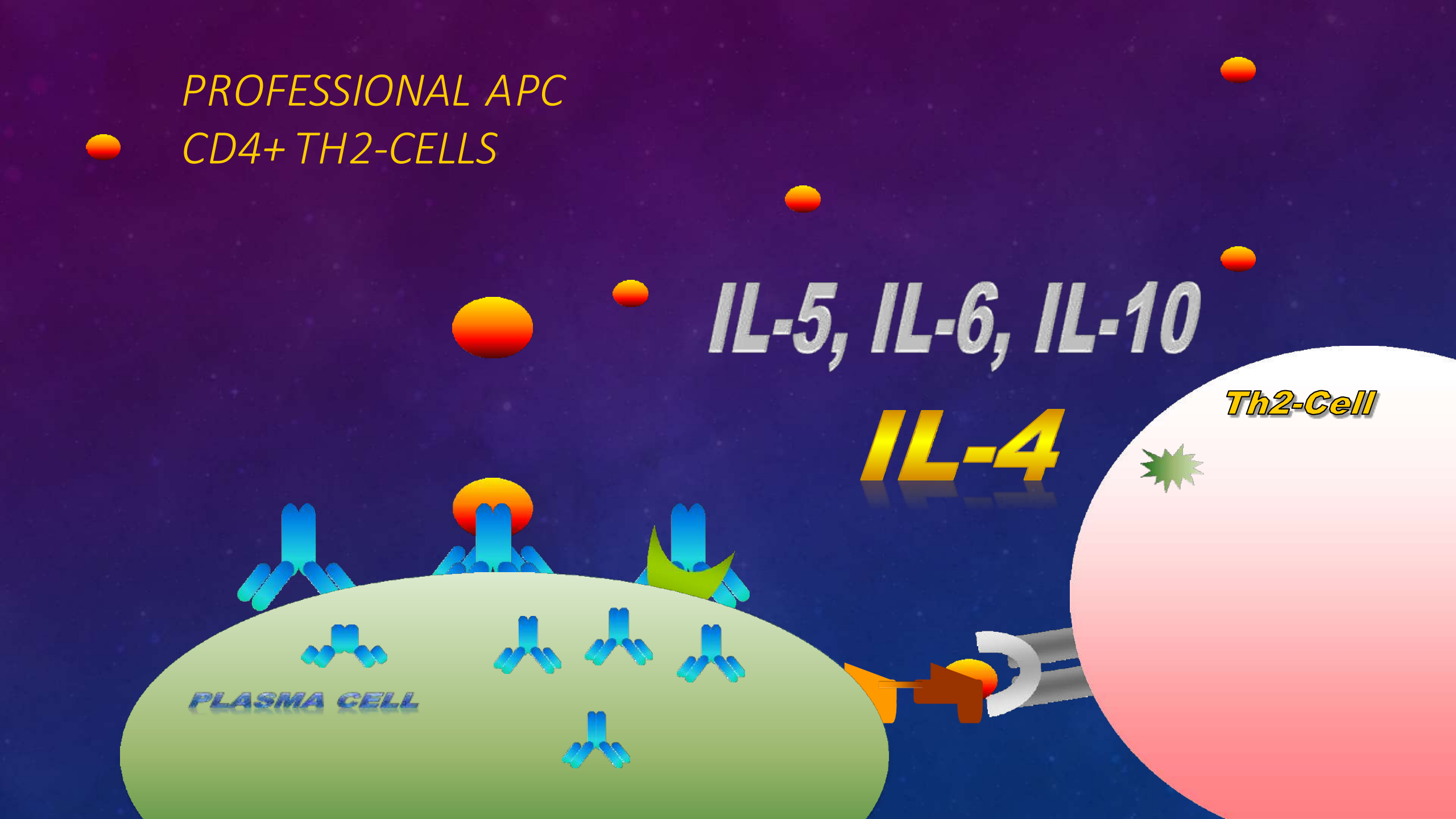
6.Sıvı,lökosit ve sitokinler enfekte dokuya girerek lokalize inflamasyona ve lokalize semptomlara neden olur



7.Antiinflamatuvar sitokinler devreye Girer ve immün sistem enfeksiyonu ortadan Kaldırdığında inflamatuvar yanıtı orta Düzeyde tutar

COVID-19 and cytokine storm syndrome. 2020. Medical Laboratory Observer. www.mlo- online.com

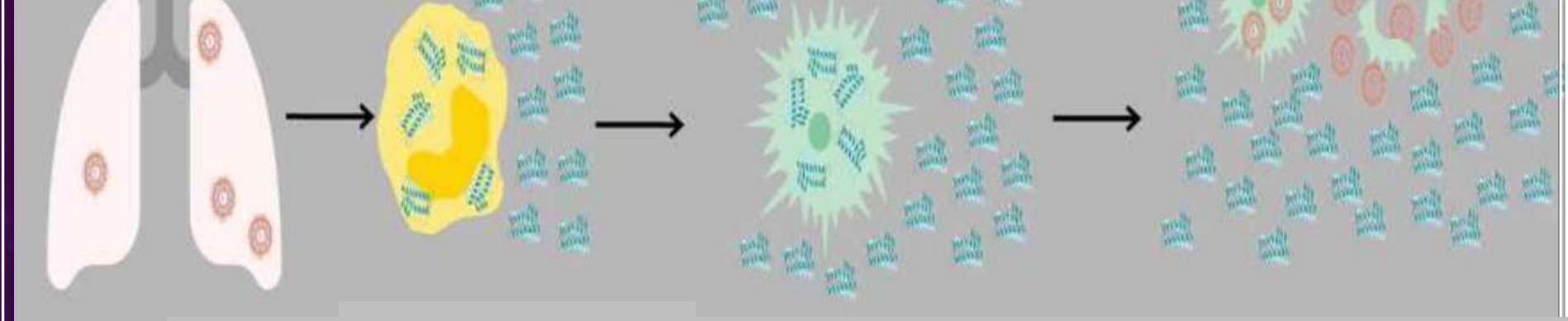

PROFESSIONAL APCS
CD4+ TH1-CELLS
CD4+ Th1-Cell
IL-2
microba
IFN-gamma
Macrophage
TNF-alpha


PROFESSIONAL APC
CD4+ TH2-CELLS
IL-5, IL-6, IL-10
IL-4
Th2-Cell
PLASMA CELL

ENFEKSİYONLARDA ANORMAL İMMÜN YANIT

- Anormal immün yanıtlar geri dönüşümsüz doku hasarlarına yol açabilirler.
- Anormal immün yanıtın en ölümcül tablolarının ortaya çıktığı durum ise ‘’Sitokin Fırtınası’’ sendromudur.
- Bu yanıt aynı zamanda bazıları tarafından sitokin salınımı sendromu(CRS) olarak da adlandırılmaktadır.

SİTOKİN FIRTINASINDA DÜZENSİZ İMMÜN YANITIN SONUÇLARI

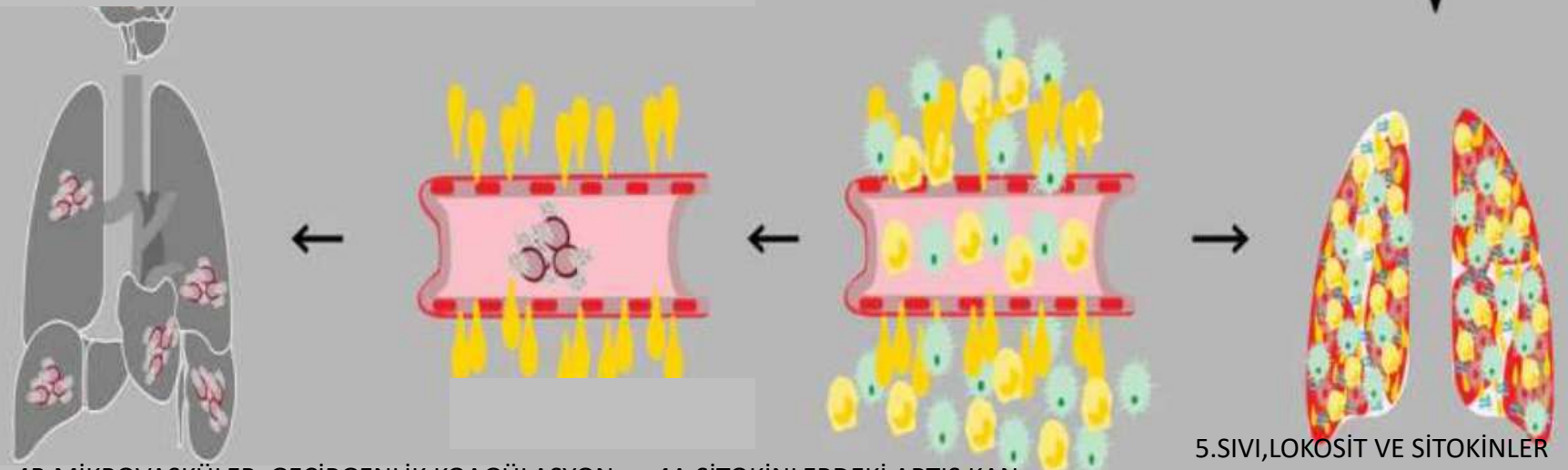


1.SOLUNAN VİRUSLER AKCİĞERLER VE DİĞER ORGANLARI ENFEKTE EDER.

2.VİRUSUN TANINMASI VE ALTTA YATAN KOŞULLARA BAĞLI MONO SİT VE MAKROFAJLAR AŞIRI ı-6 VE DİĞER PROİNFLAMATUVAR SİTO KİNLERİN SALINIMINA NEDEN OLUR

3A.GÖREVLENDİRİLMİŞ T HÜCRELER PROİNFLAMATUVAR SİTOKİN CEVABINI AŞIRI ŞEKİLDE ARTIRIR

3B.SARS COV2 AYNI ZAMANDA T LENFOSİTLERİ ENFEKTE EDEREK ORTADAN KALDIRIR.LENFOPENİ VE AŞIRI VİRAL YÜKÜ ARTIRIR. LENFOSİTLER TÜKENENE KADAR İNFLAMATUVAR YANITI DAHA DA BÜYÜTÜR



4B.MİKROVASKÜLER GEÇİRGENLİK KOAGÜLASYON KASKADINI UYARIR

4A.SİTOKİNLERDEKİ ARTIŞ KAN DAMARLRINI AŞIRI GEÇİRGEN HALE GETİRİR

5.SIVI,LOKOSİT VE SİTOKİNLER ENFEKTE VE ENFEKTE OLMAYAN DOKULARA YAYILARAK LOKAL VE SİSTEM İNFLAMASYONA YOL AÇAR

COVID-19 and cytokine storm syndrome. 2020. Medical Laboratory Observer. www.mlo-online.com

FARKLI HASTALIKLARDA SİTOKİN FIRTINASINA DAHİL OLAN MAJÖR SİTOKİNLER

Disease background	Cytokines
MAS	IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-2, sIL2Rα, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18
CAR T cell therapy	IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-2, sIL2Rα, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1, MIP-1a, GM-CSF
H5N1 influenza	IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, MIG, IP-10,
H1N1 influenza	IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-9, IL-17, IL-15, IL-12p70
SARS	IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-12, TGF-β, MCP-1, MIG, IP-10, IL-8
MERS	IFN-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1a, CCL-5

Gao Y -M., Xu G, Wang B, Liu B -C. 2020. J Intern Med

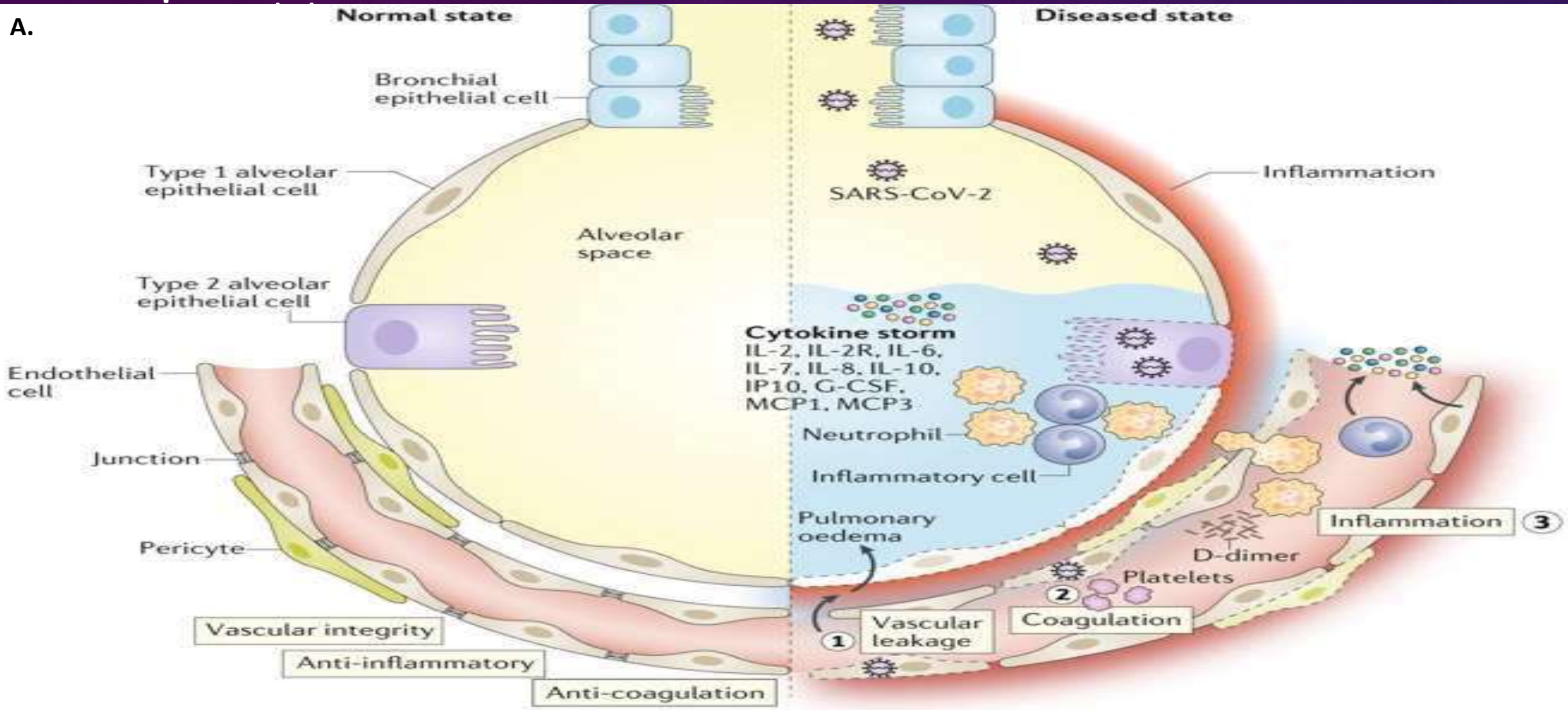
AĞIR VE KRİTİK COVİD-19 HASTALARI

- Akciğerlerdeki yüksek lenfosit volümüne rağmen periferik kandaki lenfosit sayısı düşüktür.(Primer hedef organlar hangileridir)
- Dalak,timus ve diğer lenfoid organlarda azalmış lenfosit düzeyi immün tükenmişliğin de bir göstergesidir

COVID-19 and cytokine storm syndrome. 2020. Medical Laboratory Observer. www.mlo-online.com

SARS-COV-2 SİTOKİN FIRTINASINA NASIL NEDEN OLUR ?

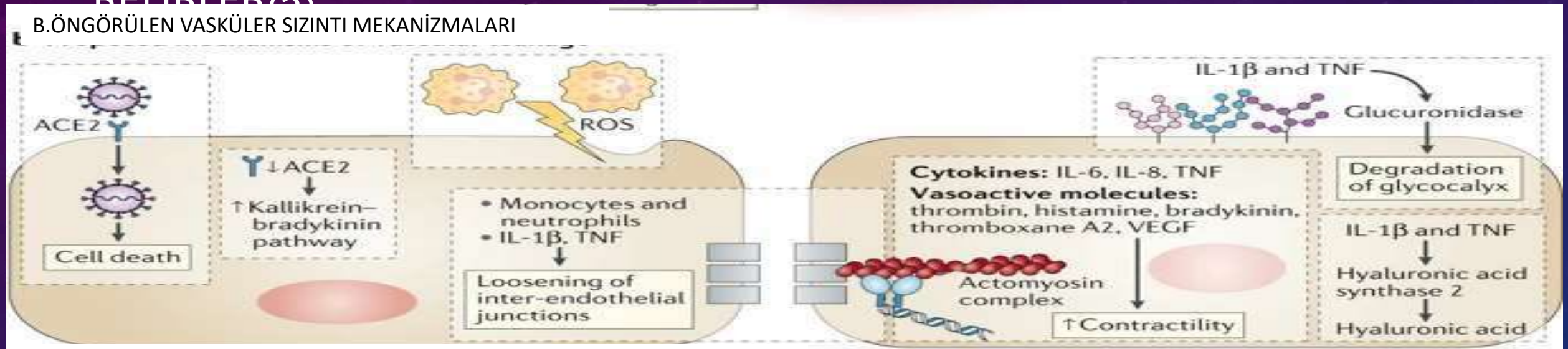
COVİD-19 AKCİĞERLERDEKİ VASKÜLER BÜTÜNLÜK KAYBI DA DAHİL OLMAK ÜZERE ÖNE ÇIKAN PATOFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİ DE



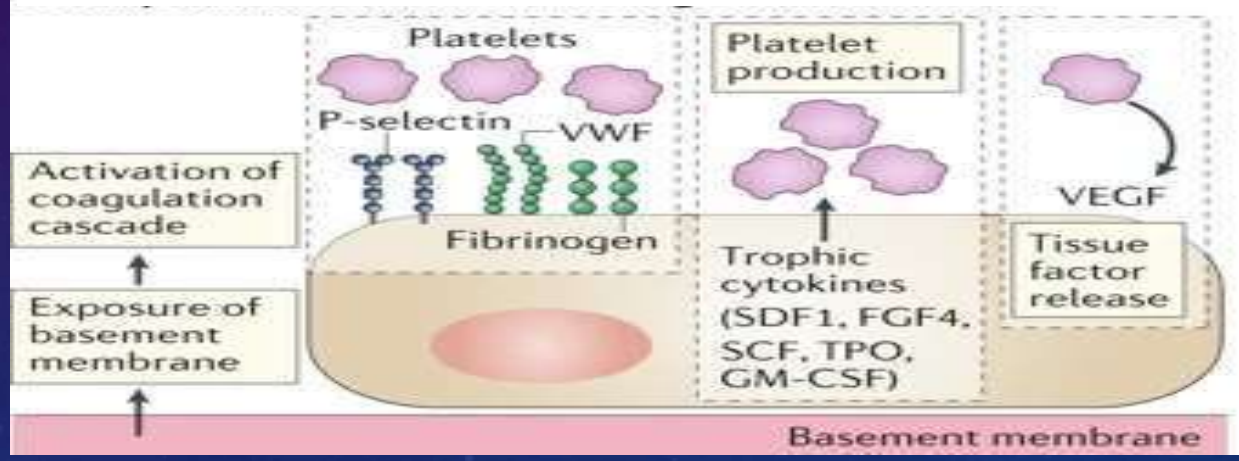
Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. 2020. Nature Reviews Immunology. 20(7):389–91

COVİD-19 AKCİĞERLERDEKİ VASKÜLER BÜTÜNLÜK KAYBI DA DAHİL OLMAK ÜZERE ÖNE ÇIKAN PATOFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİ DE

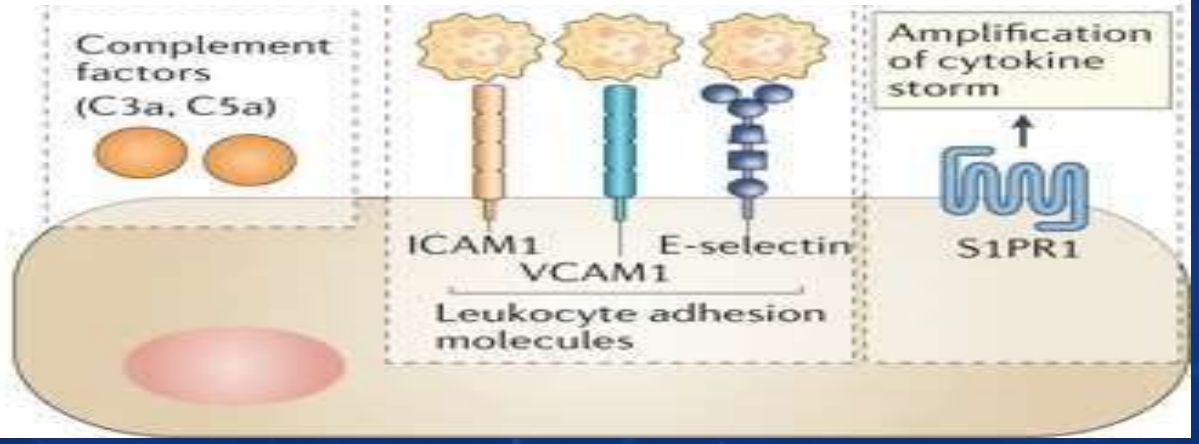
B.ÖNGÖRÜLEN VASKÜLER SIZINTI MEKANİZMALARI



C.ÖNGÖRÜLEN PIHTILAŞMA BAŞLATMA MEKANİZMALARI

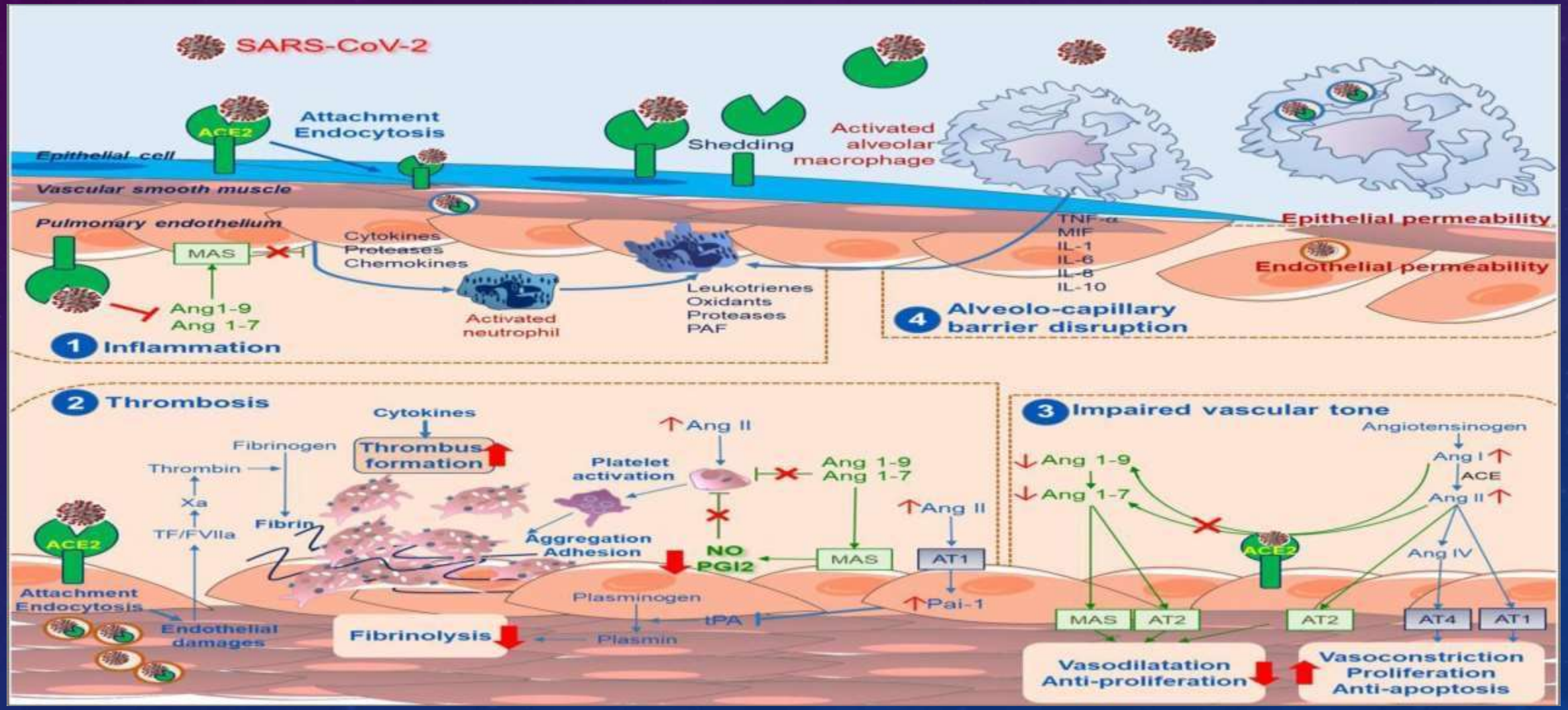


D.ÖNGÖRÜLEN İNFLAMASYON UYARI MEKANİZMALARI



Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. 2020. Nature Reviews Immunology. 20(7):389–91

SARS-COV2 ENDOTELYAL DİSFONKSİYON VE PULMONER VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLERE NEDEN OLUR



Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, et al. 2020. European Respiratory Journal

SARS-COV2 ENFEKSİYONUNDA Kİ OLAYLARIN KRONOLOJİK SIRASI

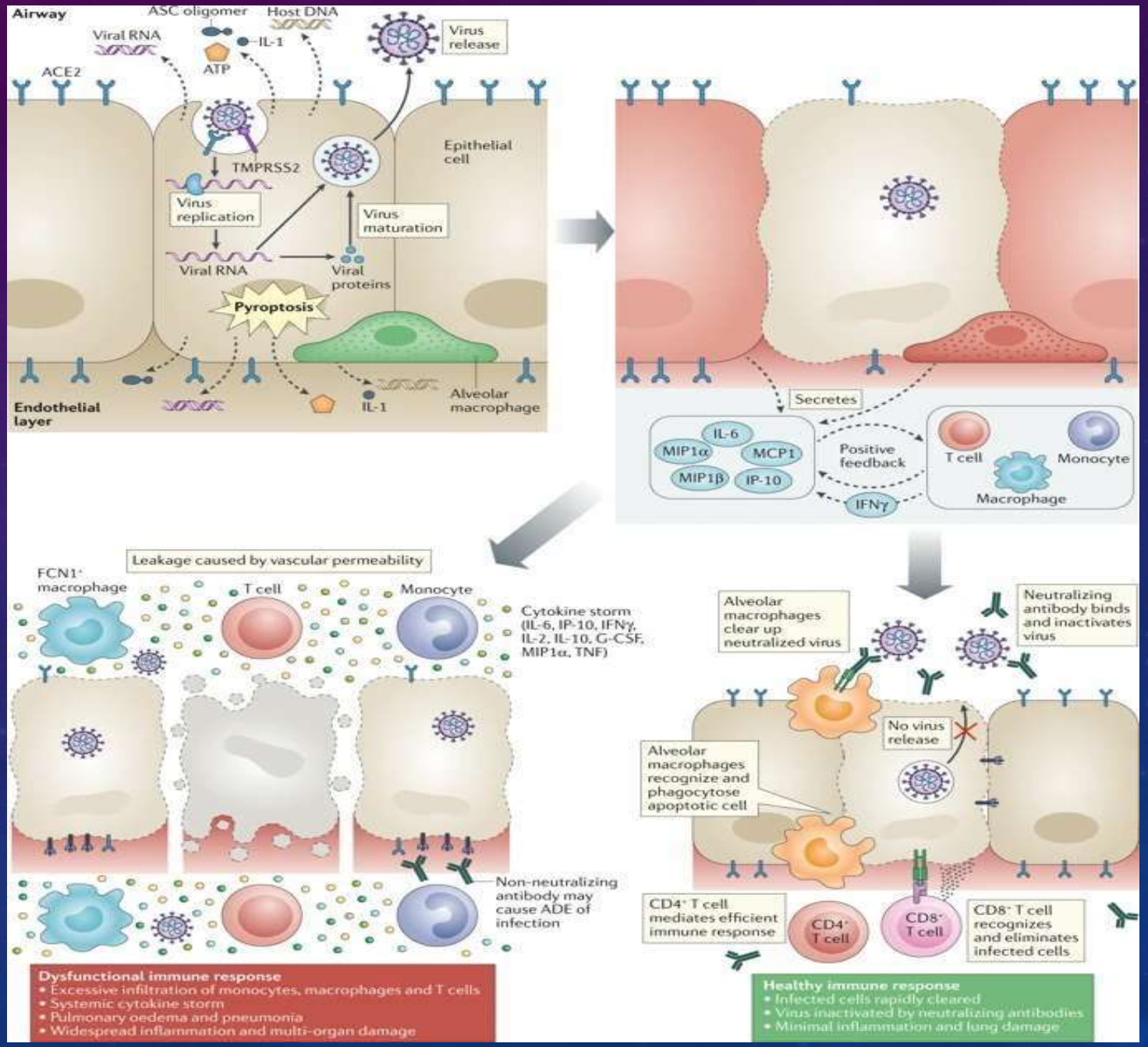
Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. 2020. Nature Reviews Immunology. 20(7):389–91

DİSFONKSİYONE İMMÜN YANIT

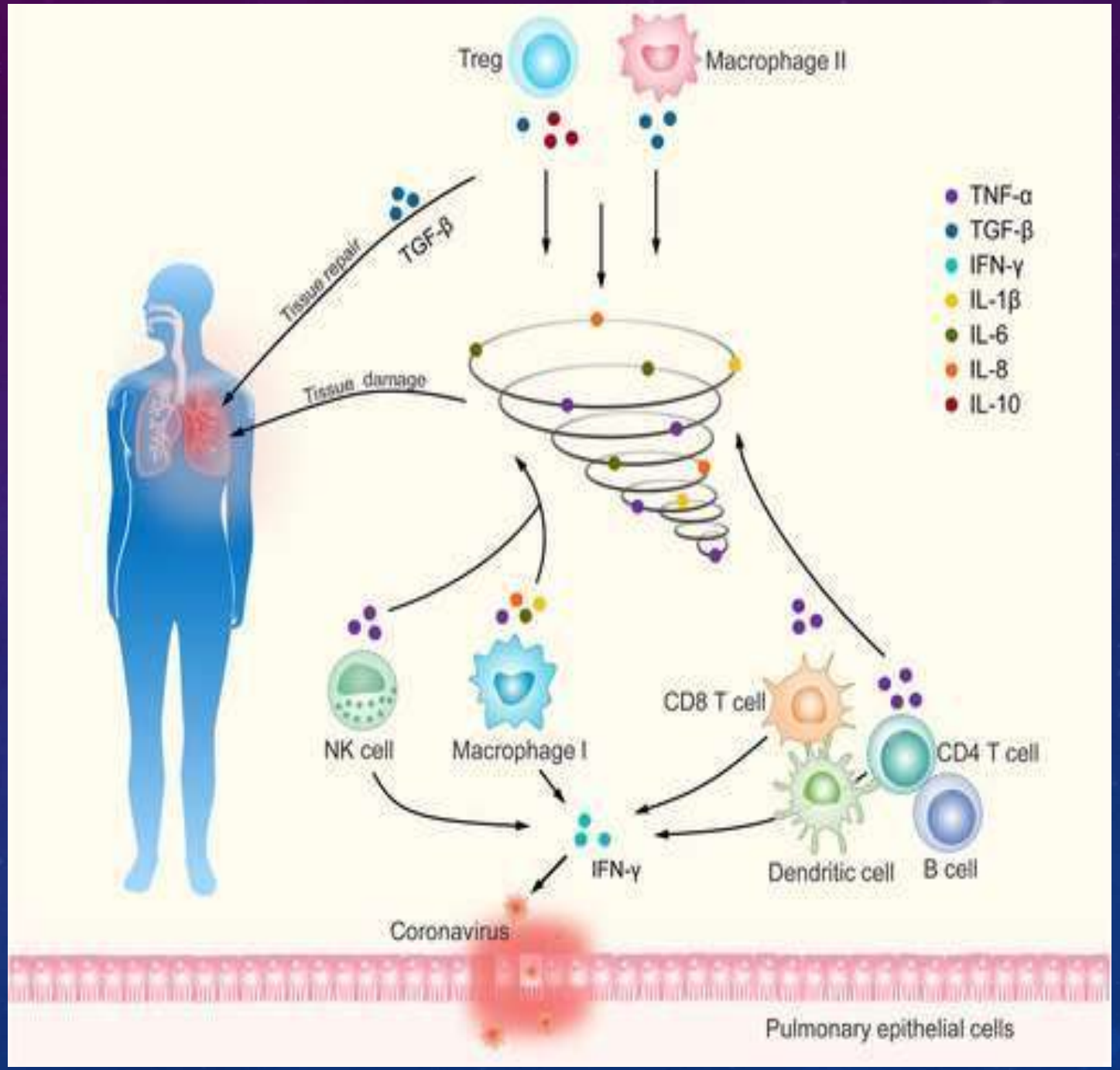
- Monosit,makrofaj ve T lenfositlerde aşırı sızma
- Sistemik sitokin fırtınası
- Pulmoner ödem ve pnömoni
- Yaygın inflamasyon ve multiorgan hasarı

SAĞLIKLI İMMÜN YANIT

/Enfekte hücrelerin hızla temizlenmesi
/Nötralizan Ab.ile virüs inaktv.
/Minimal inflam.ve AC hasarı

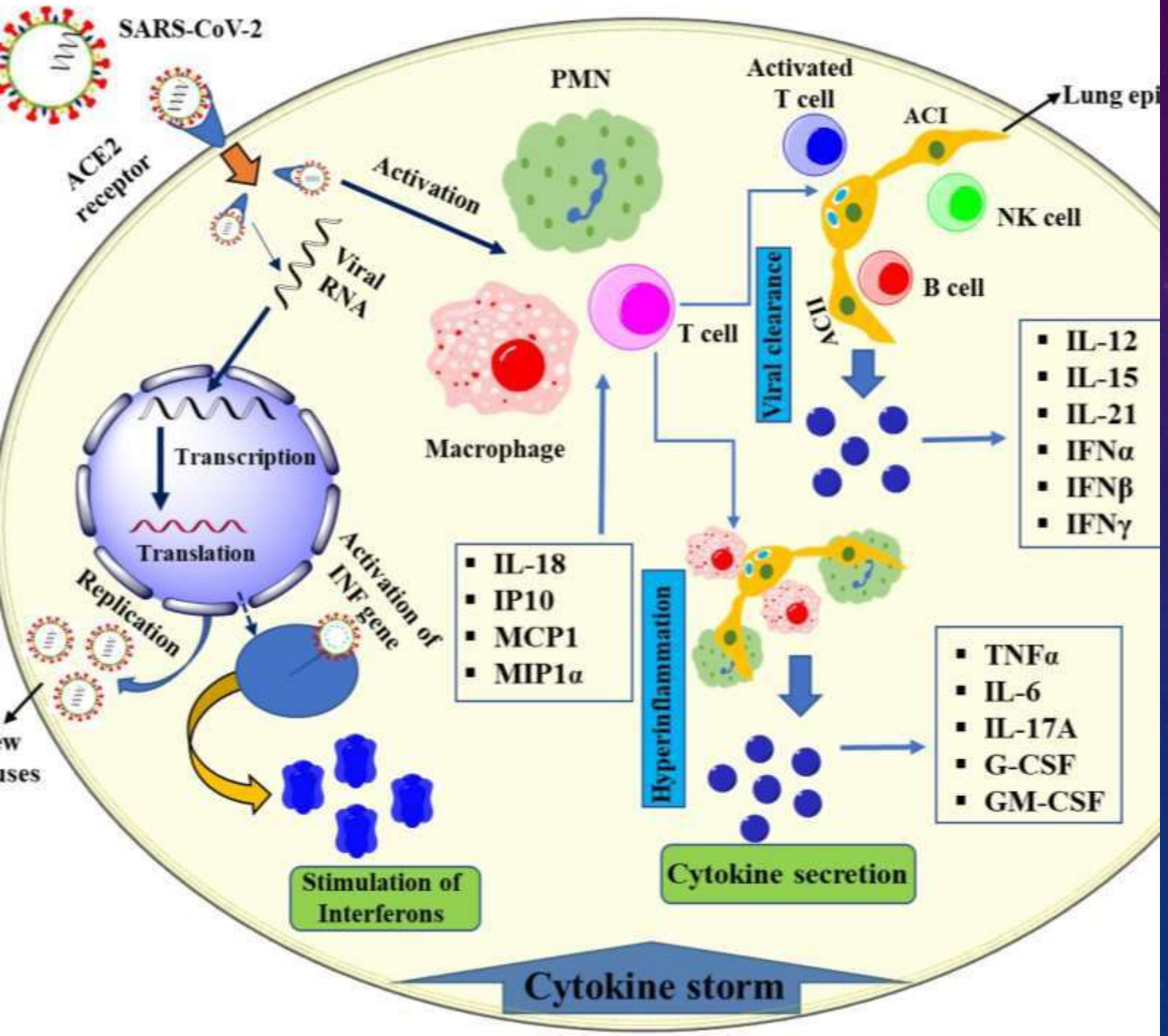


CORONAVİRÜS ENFEKSİYONU SONRASINDA AKCİĞER DOKUSUNDA İMMÜN YANIT



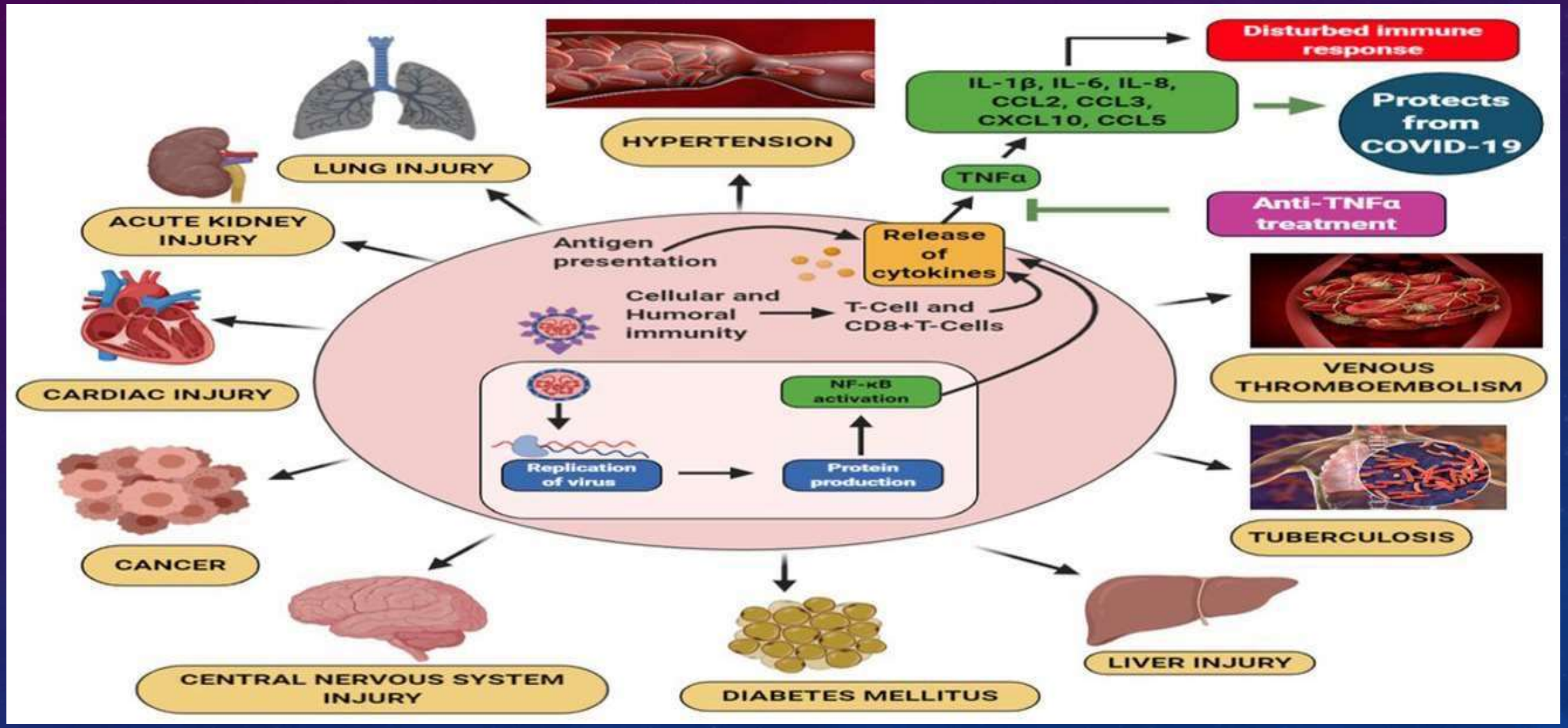
Liu Y, Qi G, Bellanti JA, Moser R, Ryffel B, Zheng SG. MedComm. n/a(n/a):

SARS-CoV-2 İmmunopatogenezi ve Sitokin Fırtınasının Mekanizmaları



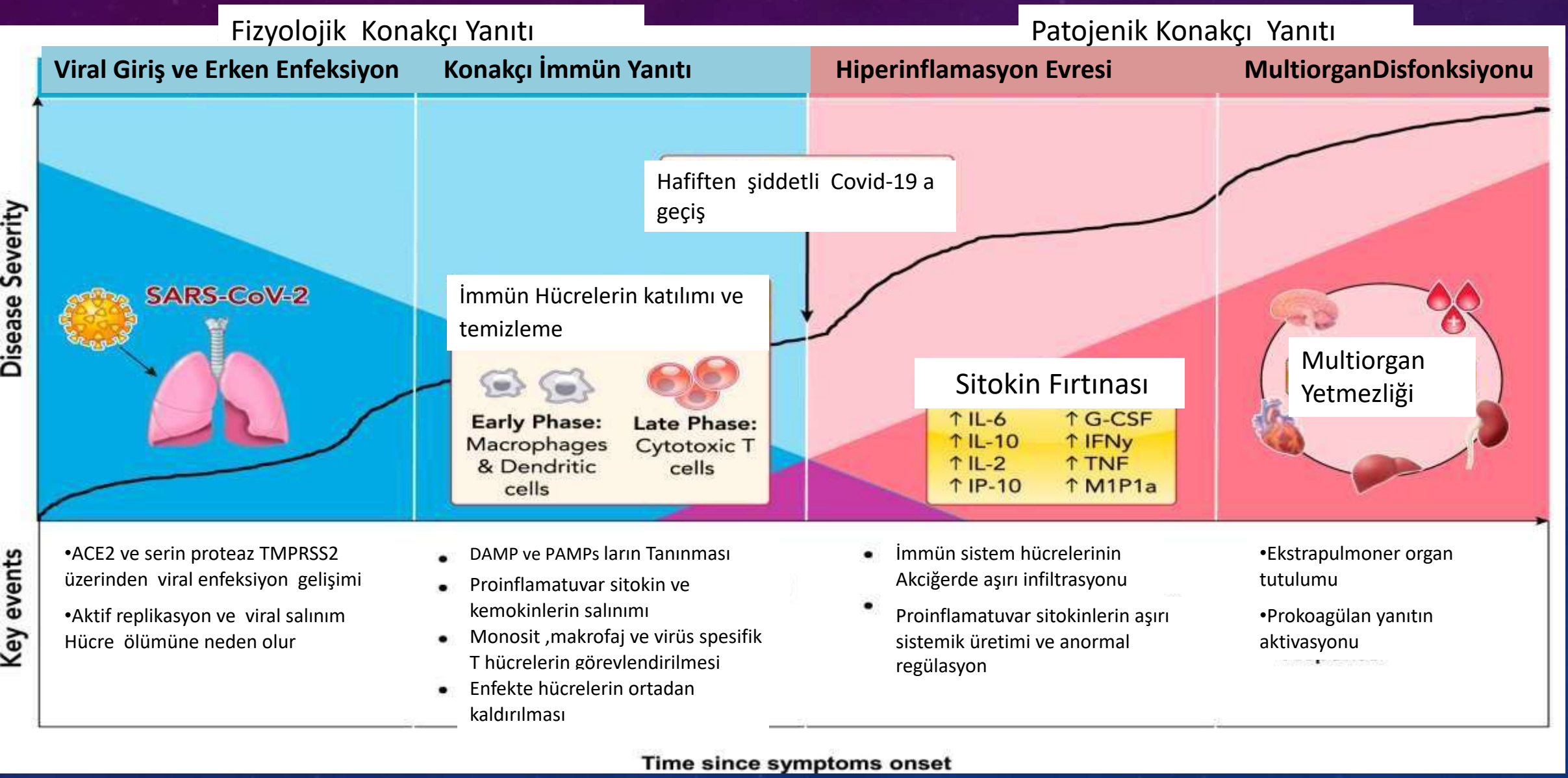
Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. 2020. Cytokine & Growth Factor Reviews. 53:66–70

COVID-19 PATOGENEZİNDE KOMORBİTLER VE MULTİORGAN HASARLARI



Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. 2020. Life Sciences. 255:117839

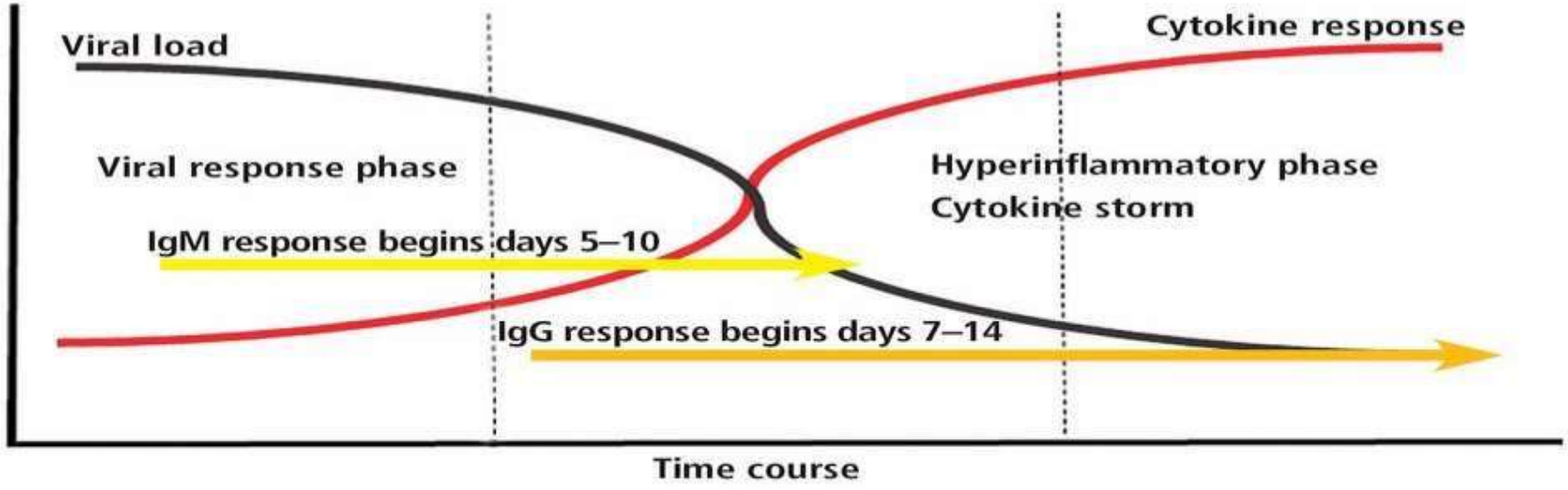
COVİD -19 HASTLIĞININ FİZYOPATOLOJİK SEYRİNDE ÖNEMLİ OLAYLARIN KARAKTERİZASYONU



Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. 2020. Physiology. 35(5):288–301

COVID-19 HASTALIĞINDA 3 EVRE

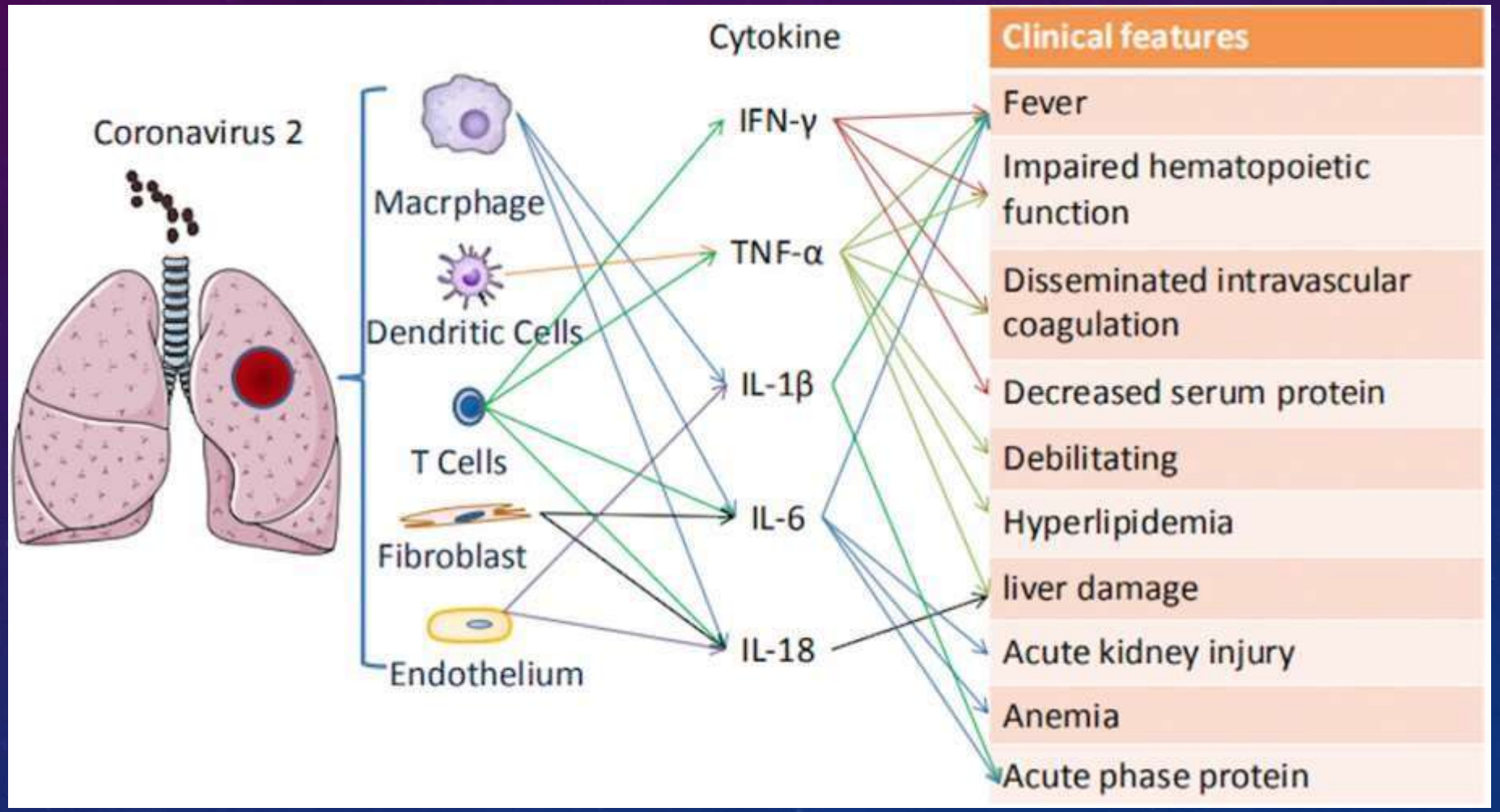
	Stage 1	Stage 2	Stage 3
	Asymptomatic	Nonsevere symptomatic	Severe respiratory-inflammatory
Immune response over time: **Self-limiting in 80%** **Severe in 15%–20%** **Fatal in 1%–2%**	**Innate immune activation** Viral engagement of PAMPs Low type 1 IFN	**Adaptive immune activation** Generation of specific antibodies and T-cell response Release of DAMPs	**Cytokine release syndrome** IL-1, IL-6, TNF, GM-CSF, IFN-gamma, others Coagulopathy Complement



DAMPs= damage-associated molecular patterns; GM-CSF = granulocyte macrophage colony-stimulating factor; IFN = interferon; IgM = immunoglobulin M; IL-1 = interleukin 1; IL-6 = interleukin 6; PAMPs = pathogen-associated molecular patterns; TNF = tumor necrosis factor

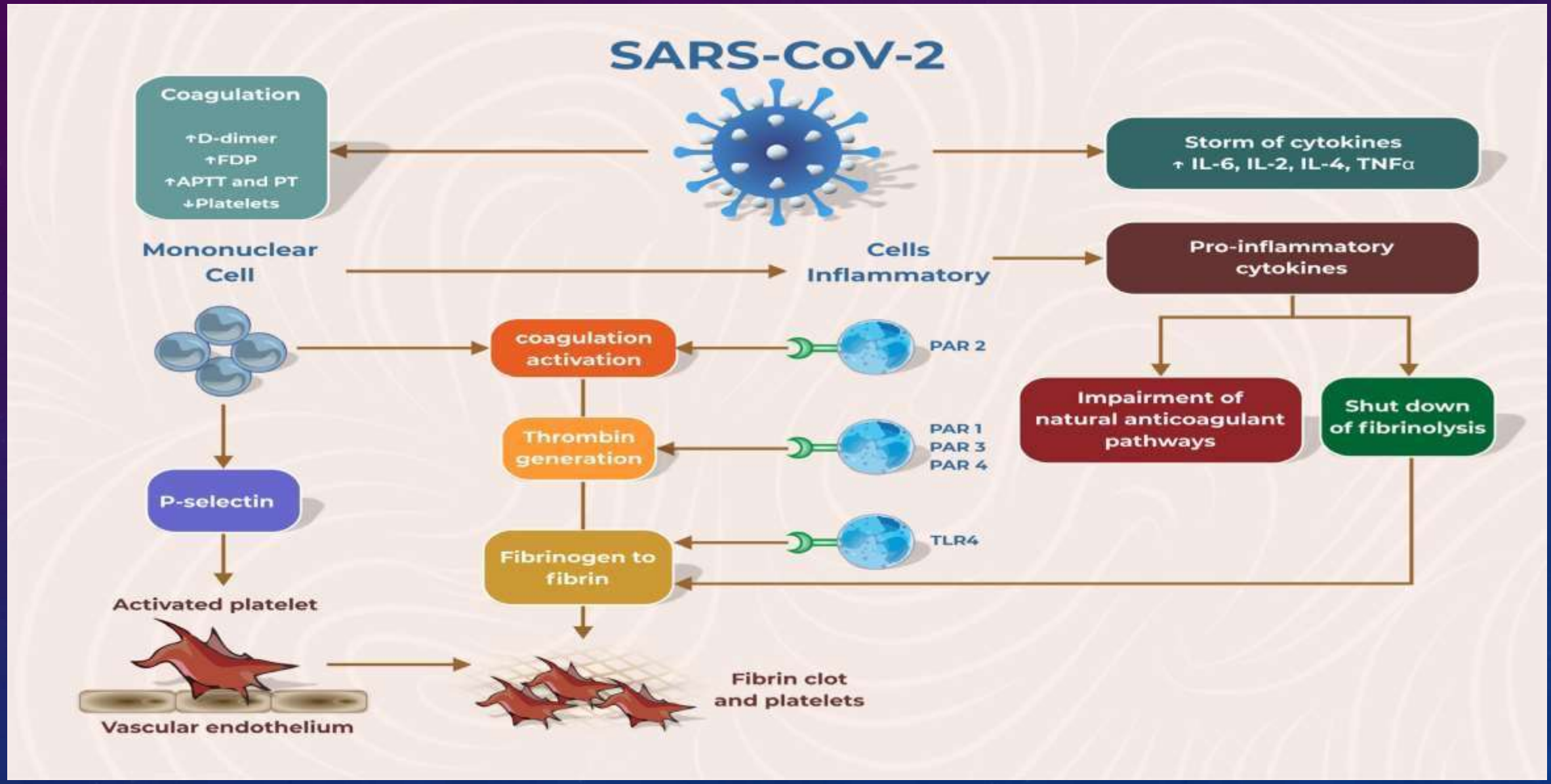
Calabrese LH. 2020. CCJM. 87(7):389–93

PATOJENİK İNFLAMATUVAR SİTOKİN YANITINA KARŞI GELİŞEN KLİNİK BULGULAR

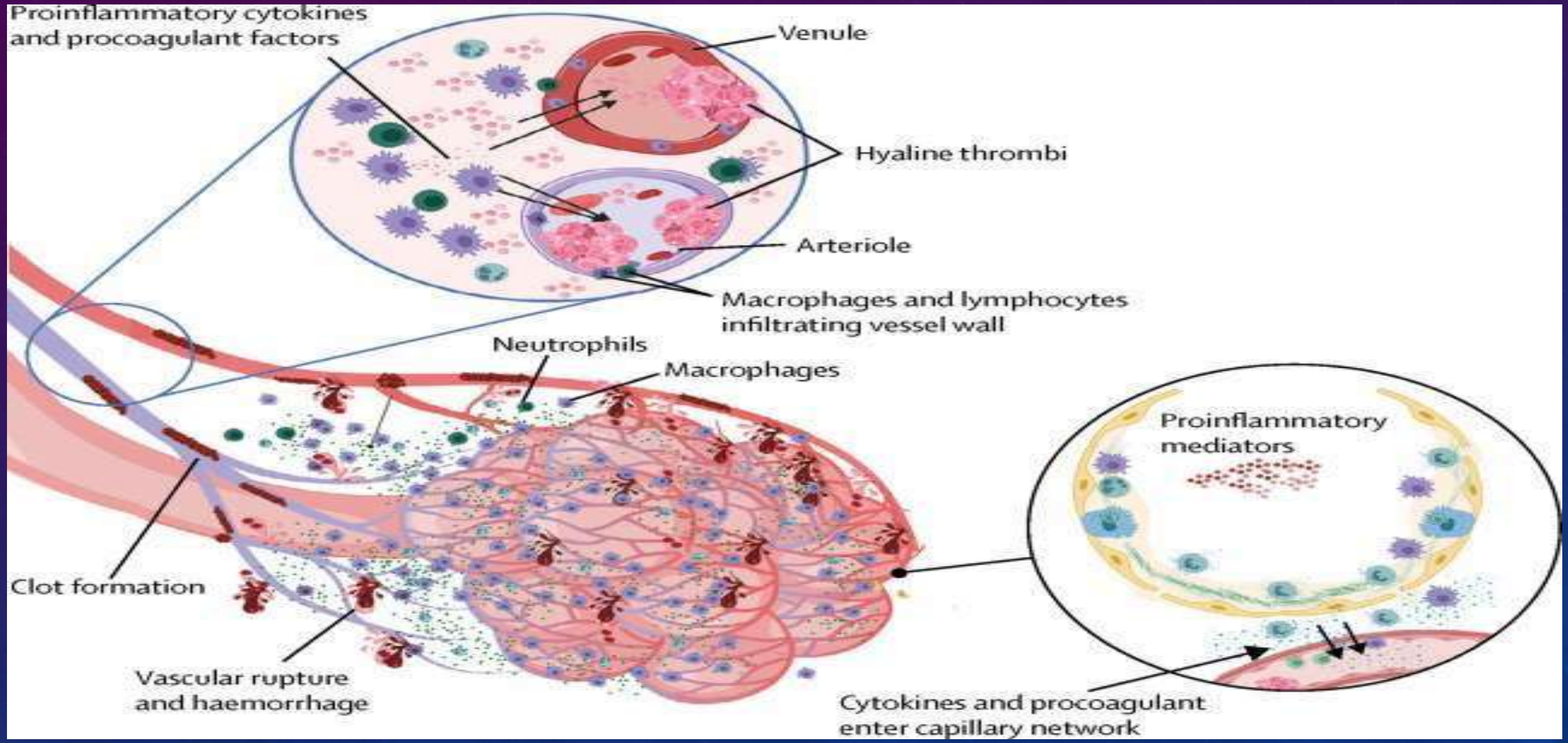


Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, et al. 2020. Cytokine & Growth Factor Reviews. 53:38–42

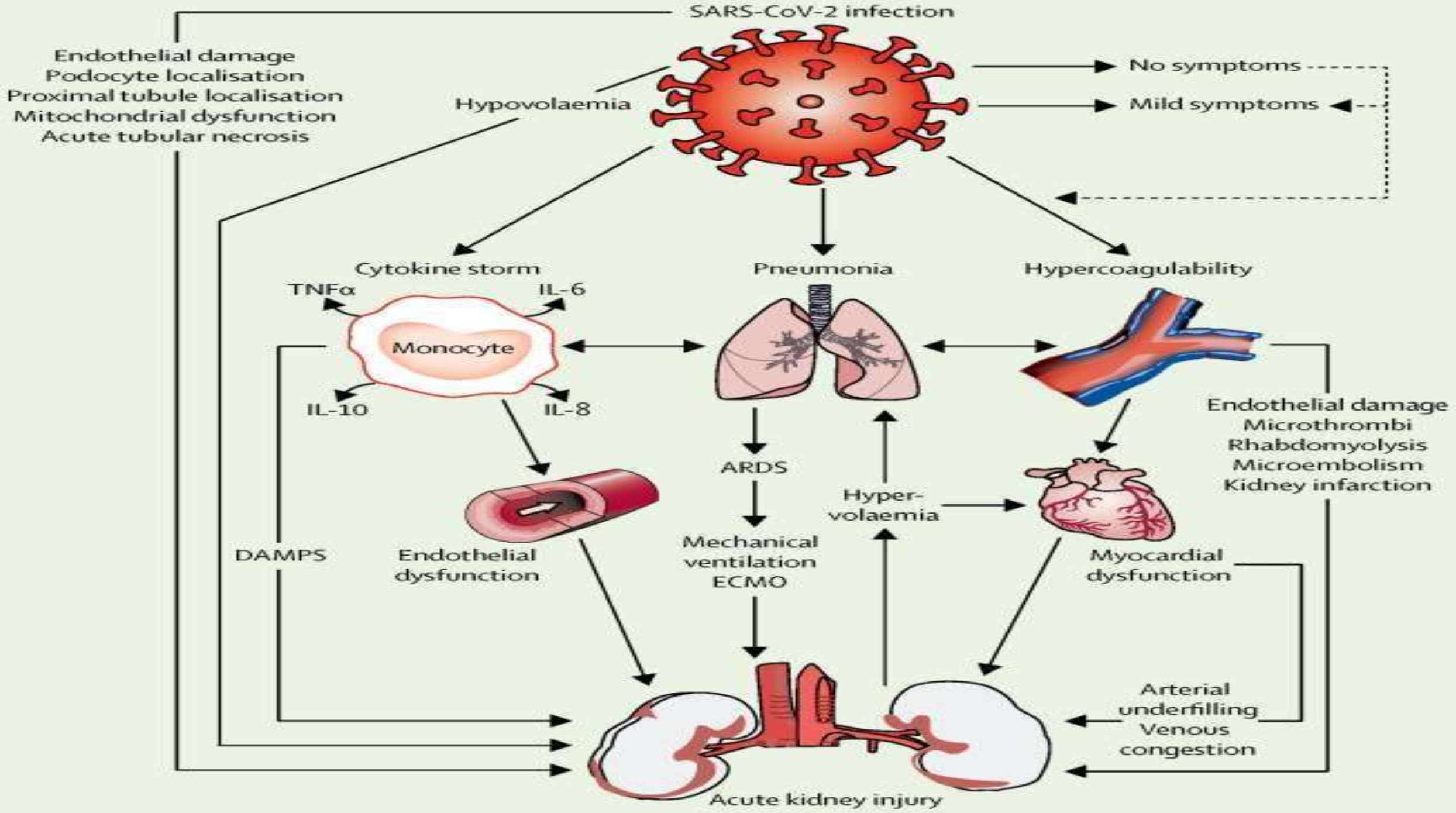
SİTOKİN FIRTINASI VE KOAGÜLASYON

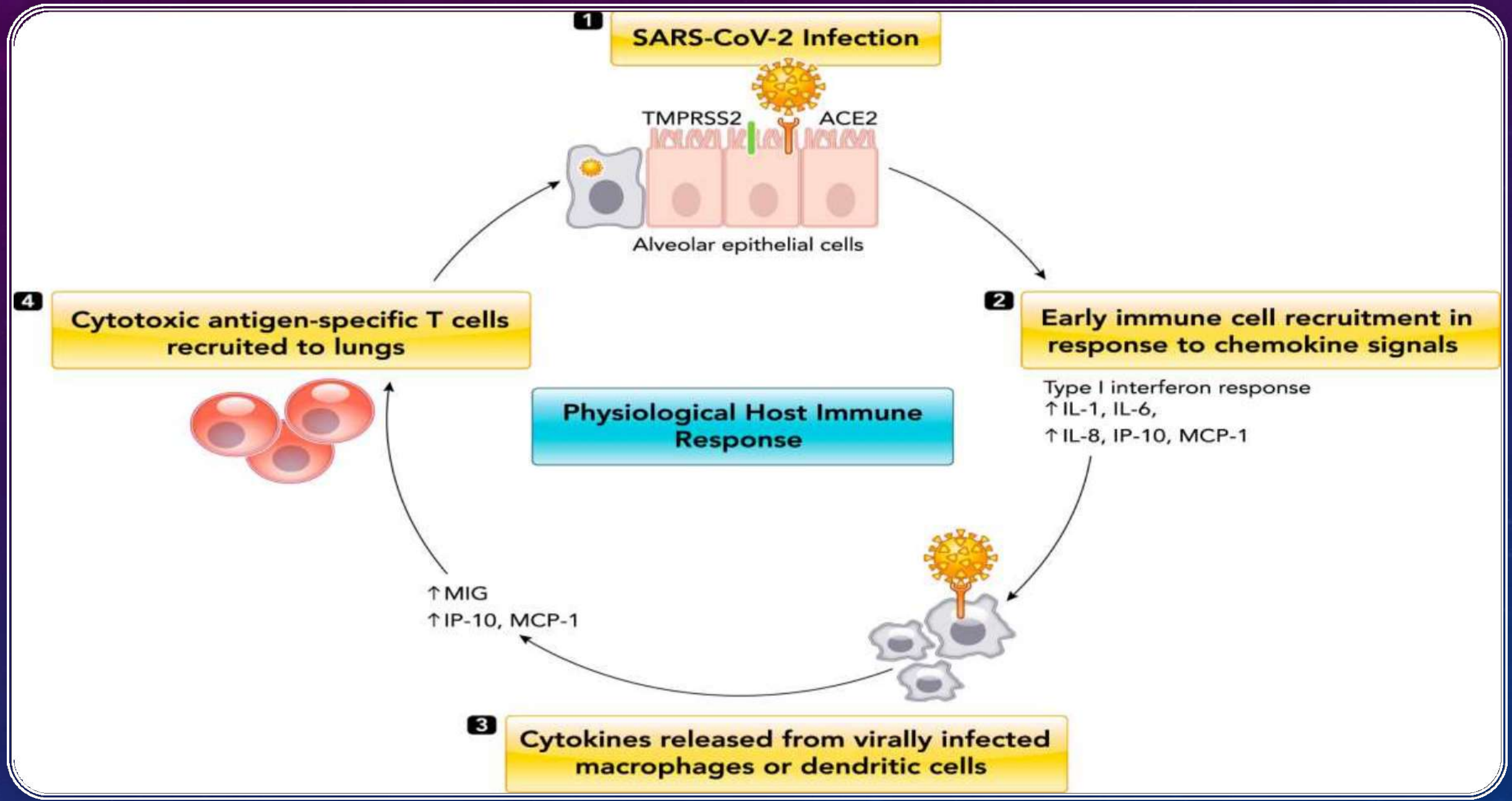


COVİD-19 PNOMONİSİNDE PULMONER İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON

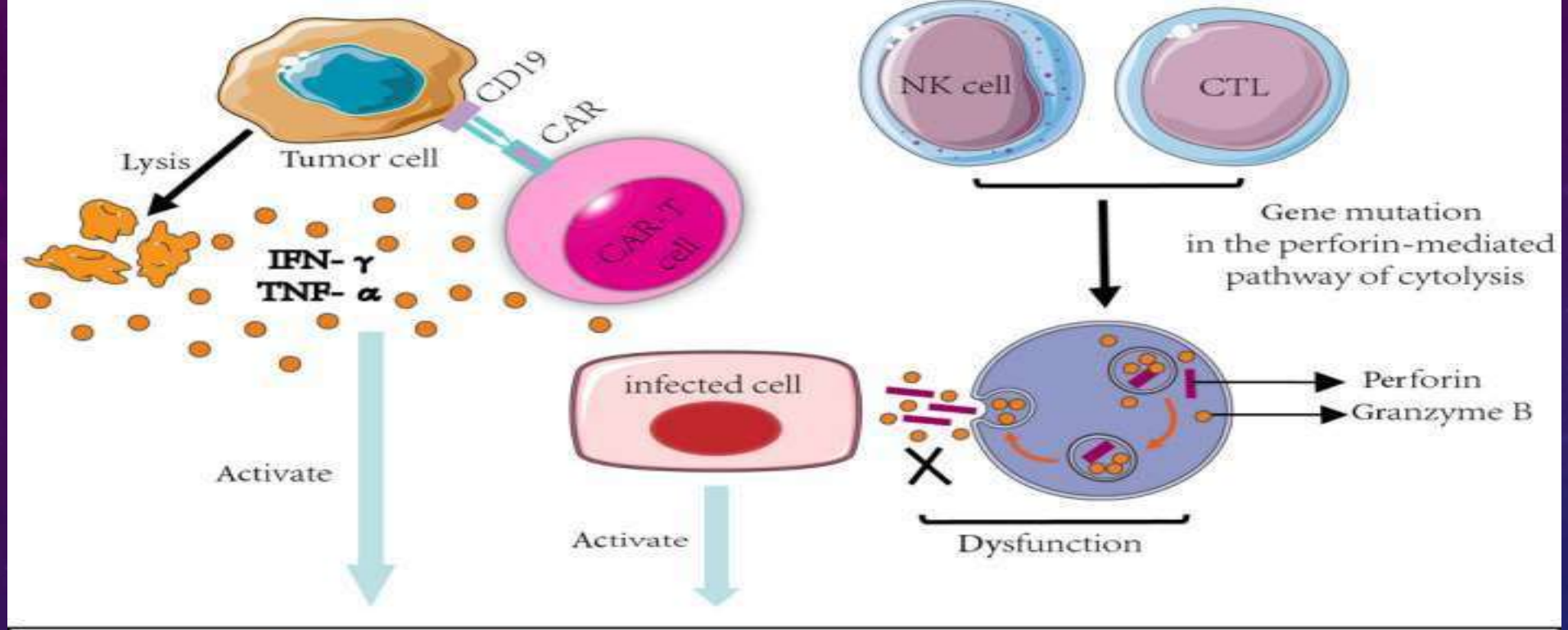


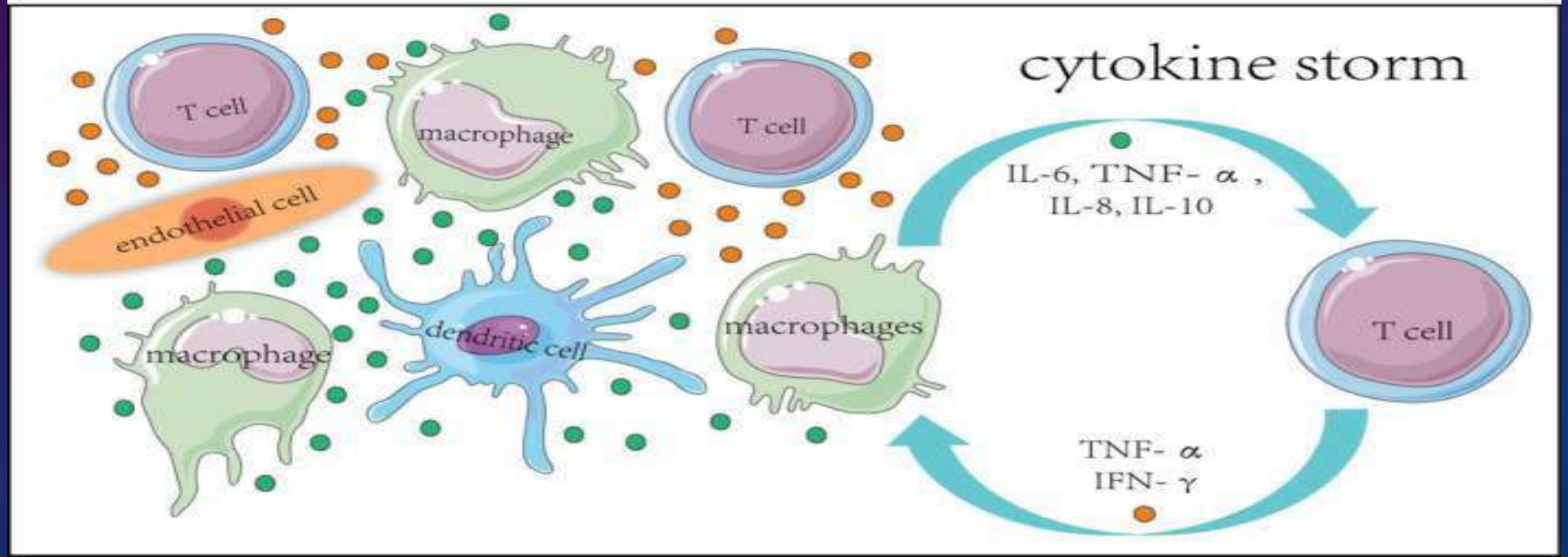
McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. 2020. The Lancet Rheumatology. 2(7):e437–45


SARS-CoV-2 infection
Endothelial damage
Podocyte localisation
Proximal tubule localisation
Mitochondrial dysfunction
Acute tubular necrosis
Hypovolaemia
No symptoms
Mild symptoms
Cytokine storm
Pneumonia
Hypercoagulability
TNFα
IL-6
Monocyte
IL-10
IL-8
ARDS
Endothelial damage
Microthrombi
Rhabdomyolysis
Microembolism
Kidney infarction
Hyper-
volaemia
DAMPS
Endothelial
dysfunction
Mechanical
ventilation
ECMO
Myocardial
dysfunction
Arterial
underfilling
Venous
congestion
Acute kidney injury



Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. 2020. Physiology. 35(5):288–301

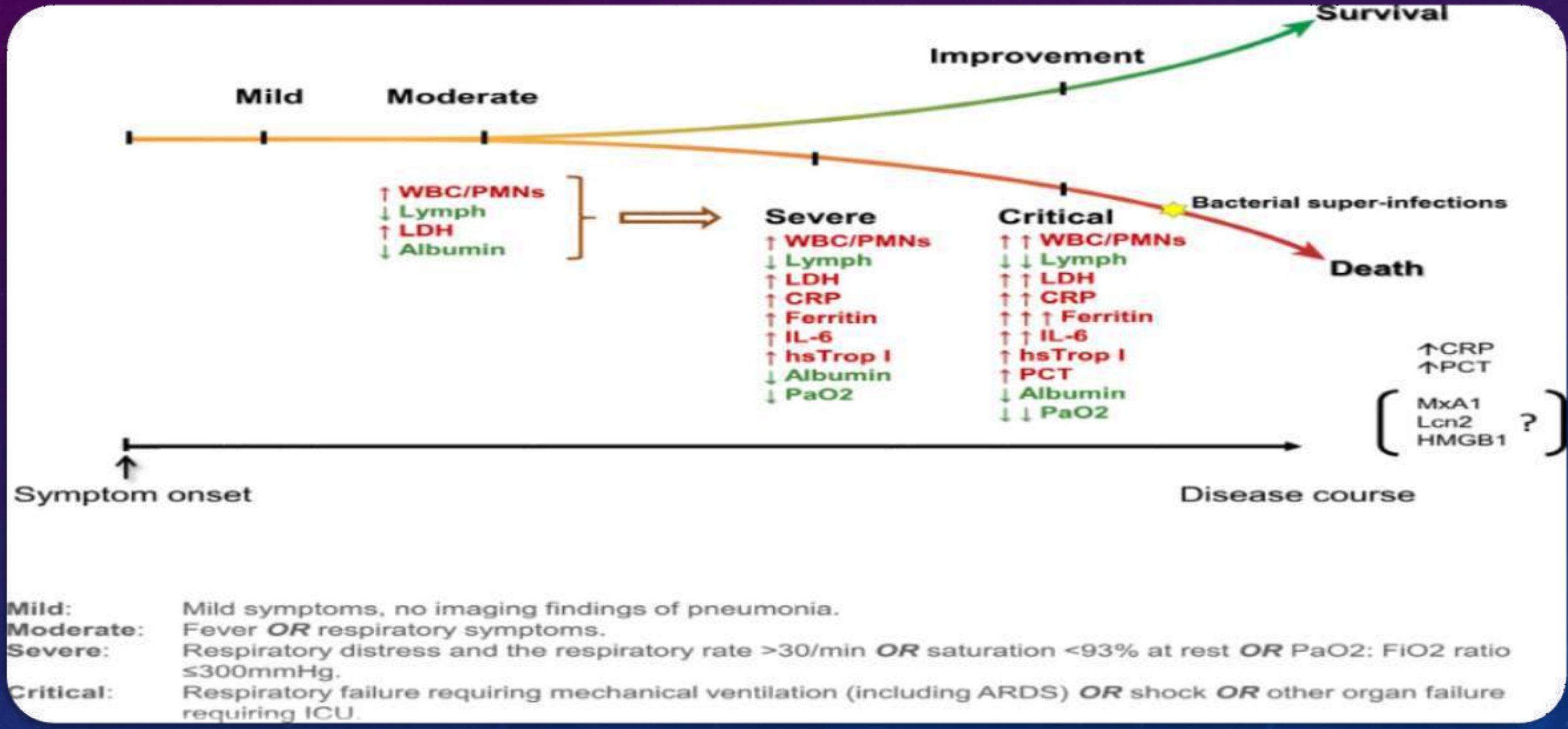




SİTOKİN FIRTINASINDA İMMÜNOPATOGENEZ

Gao Y -M., Xu G, Wang B, Liu B -C. 2020. J Intern Med

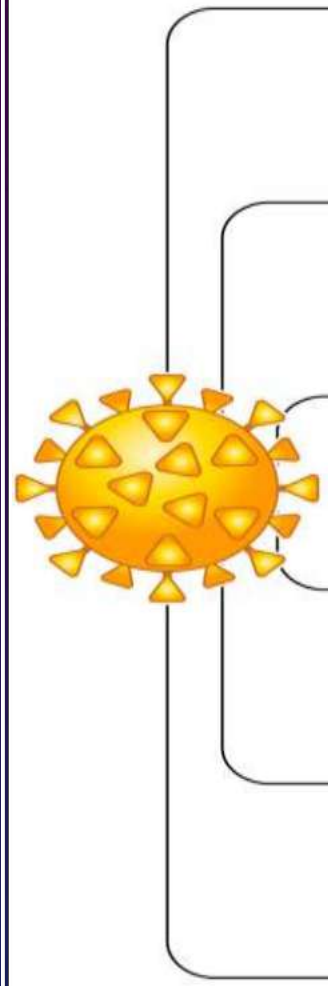
SARS-COV2 İNFEKSİYONU SÜRESİNCE KARAKTERİSTİK LABORATUVAR BULGULARI



Mild: Mild symptoms, no imaging findings of pneumonia.
Moderate: Fever ***OR*** respiratory symptoms.
Severe: Respiratory distress and the respiratory rate >30/min ***OR*** saturation <93% at rest ***OR*** PaO2: FiO2 ratio ≤300mmHg.
Critical: Respiratory failure requiring mechanical ventilation (including ARDS) ***OR*** shock ***OR*** other organ failure requiring ICU.

Skevaki C, Fragkou PC, Cheng C, Xie M, Renz H. 2020. J Infect. 81(2):205–12

Extrapulmonary Involvement in COVID-19



	Laboratory/Clinical Profile	Key Potential Mechanisms
	• Headache, dizziness • Confusion, epilepsy • Ataxia, anosmia, ageusia etc.	• Direct viral infection • Systemic inflammation and cerebral edema • Pulmonary hypoxia, metabolic acidosis
	↑ Cardiac troponins ↑ NT-proBNP, BNP	• Direct viral infection • Systemic inflammation • Myocarditis • Stress-induced cardiomyopathy
	↑ Serum creatinine ↑ Urea • Proteinuria	• Direct viral infection • Systemic inflammation
	↑ ALT & AST ↑ Lipase, amylase ↑ Albumin • Vomiting, nausea	• Direct viral infection • Systemic inflammation, IL-6 pleiotropic effects • Drug-induced liver injury • Hypoxic-mediated dysfunction
	↑ Prothrombin time ↑ D-dimer ↑ Fibrinogen ↑ aPTT	• SARS-CoV-2-mediated endothelial dysfunction • Systemic inflammation (e.g. cytokine, complement pathways)
	↑ Ferritin ↑ C-reactive protein ↑ ESR • Lymphopenia, fever	• Systemic inflammation

Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. 2020. Physiology. 35(5):288–301

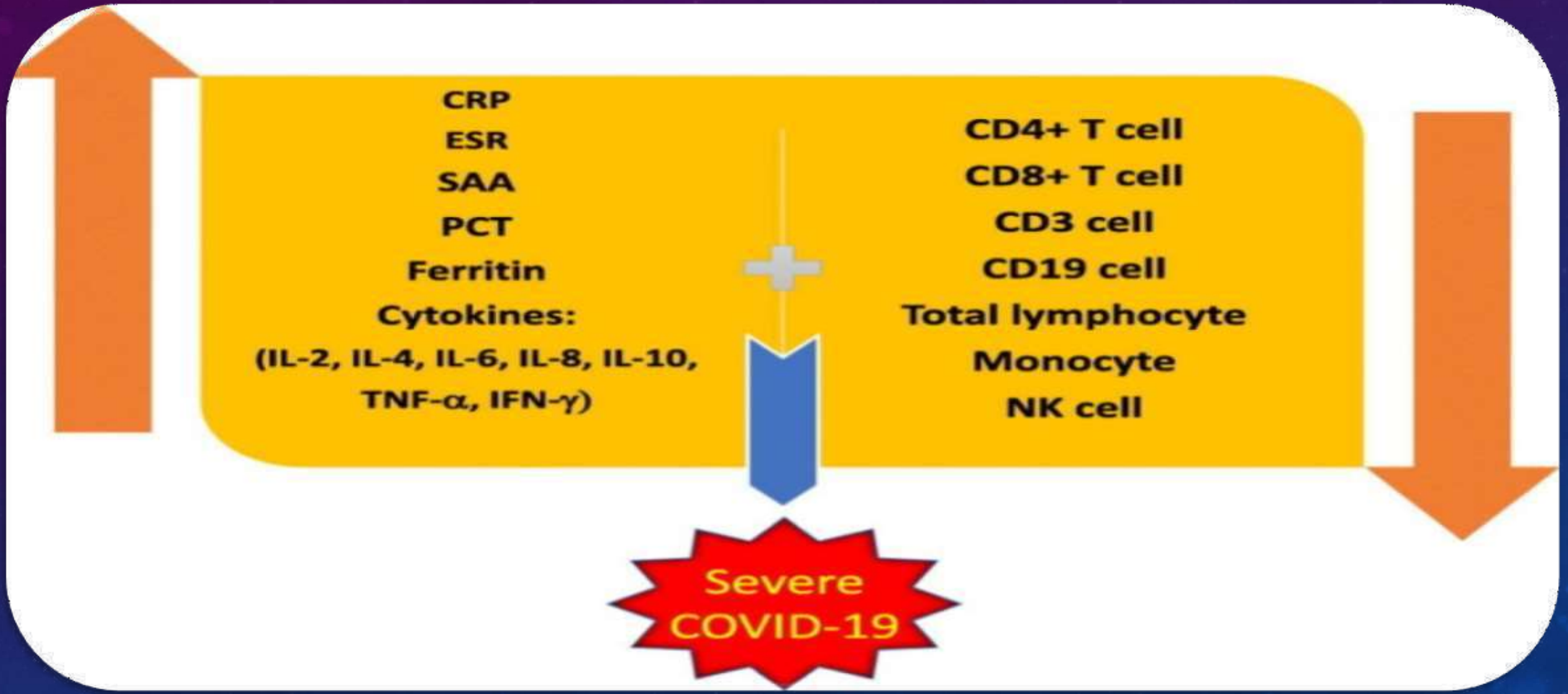
SİTOKİN FIRTINASI İLE İLİŞKİLİ LABORATUVAR BULGULARI

- High levels of alanine aminotransferase (ALT)
- High Levels aspartate aminotransferase (AST)
- High level Lactate dehydrogenase (LDH)
- High Level Ferritin
- High level CRP
- High Level D Dimer

- **LENFOSİT,FAGOSİTİK MONOSİT VE FAGOSİTİK MAKROSİT AKTİVASYONU DÜŞÜNDÜRÜR**

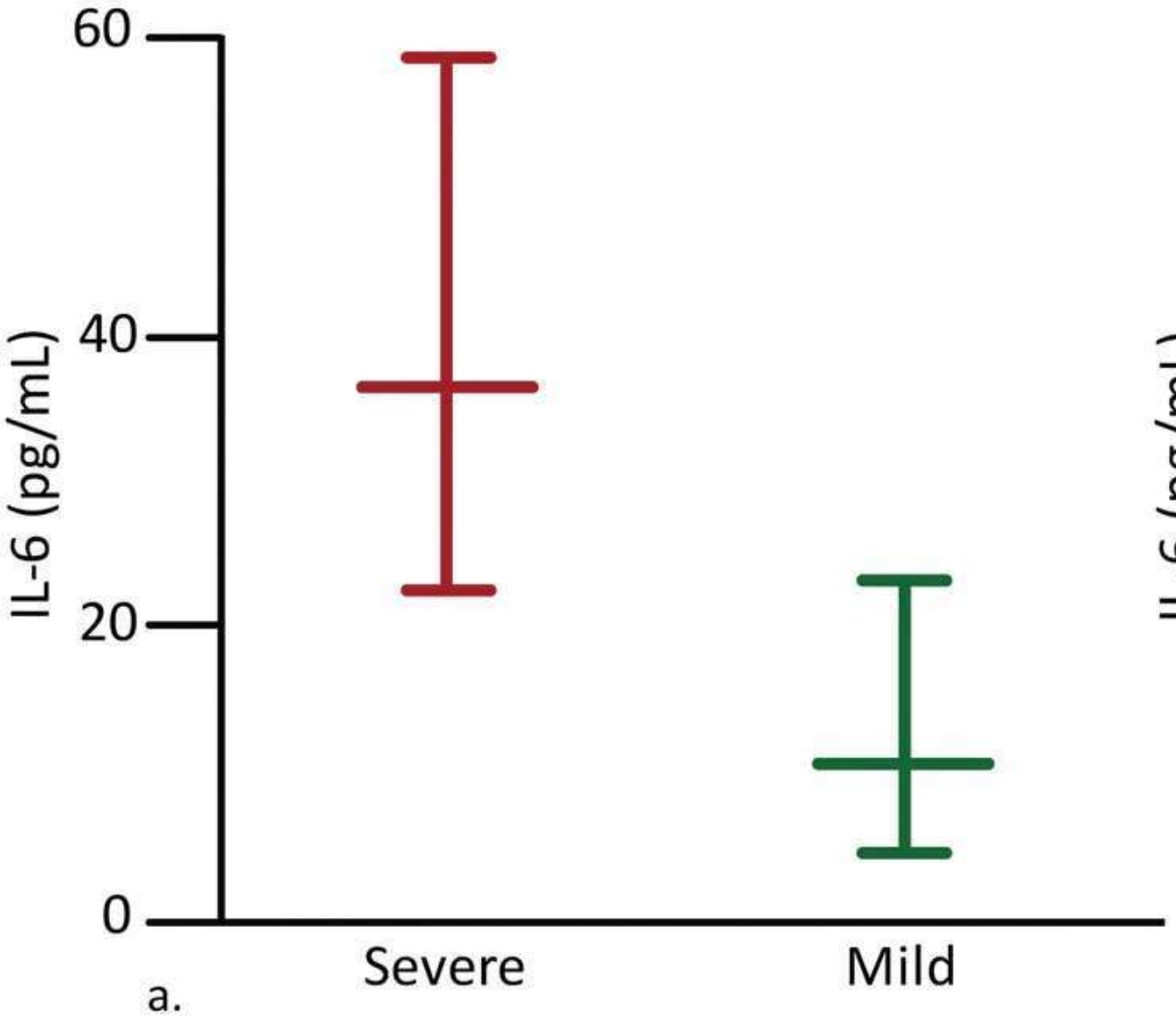
COVID-19 and cytokine storm syndrome. 2020. Medical Laboratory Observer. www.mlo-online.com

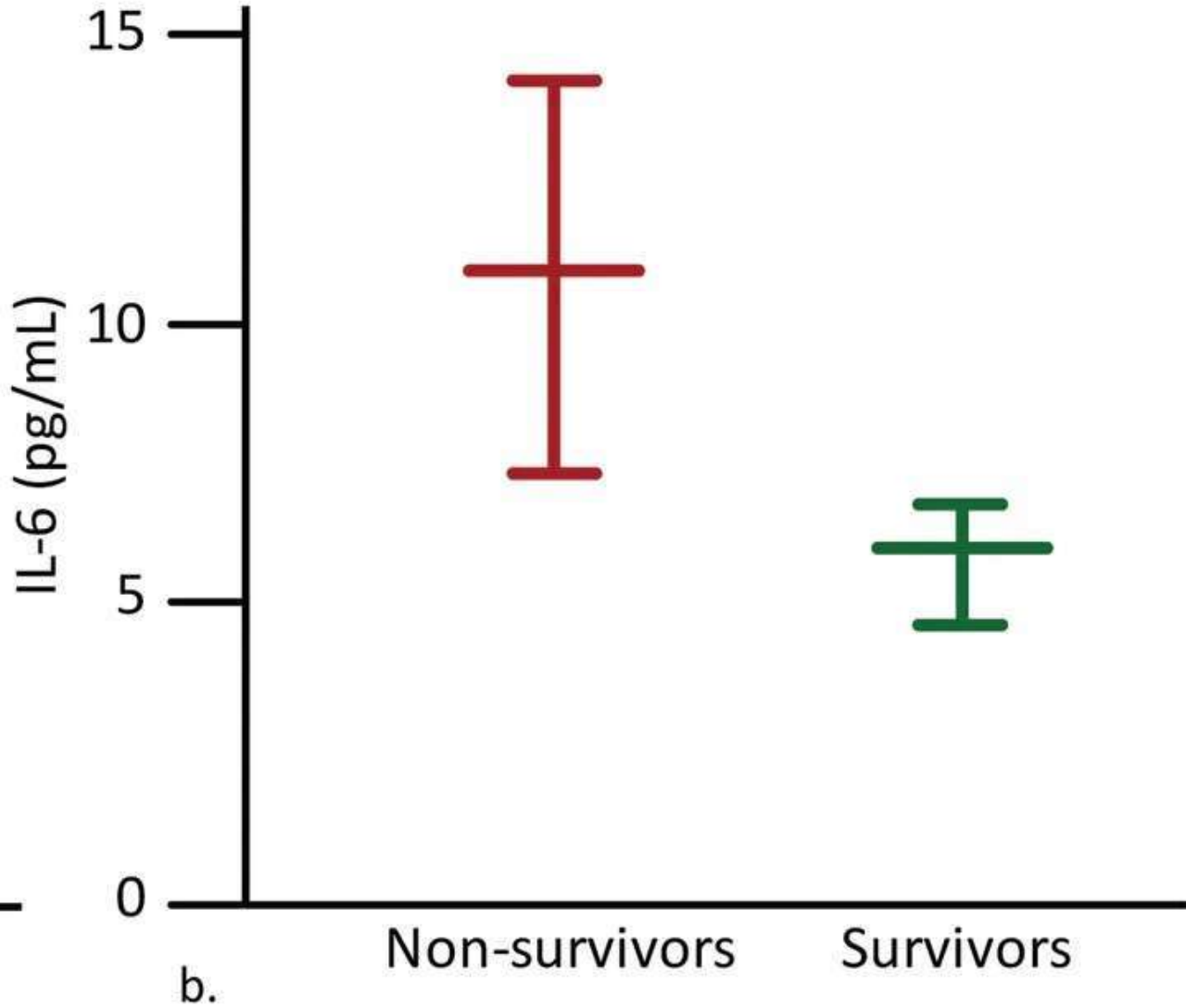
CİDDİ COVİD-19 OLGULARINDA SİTOKİN PROFİLİ VE LENFOSİT SUBSETLERİNİN ROLÜ



Akbari H, Tabrizi R, Lankarani KB, Aria H, Vakili S, et al. 2020. Life Sci. 258:118167

ŞİDDETLİ HASTALIĞI HAFİFTEN AYIRAN IL-6 SEVİYELERİ

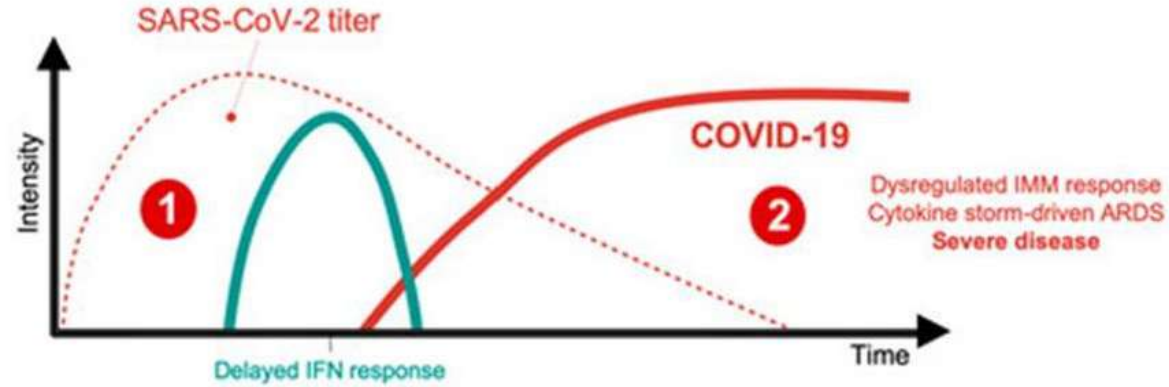


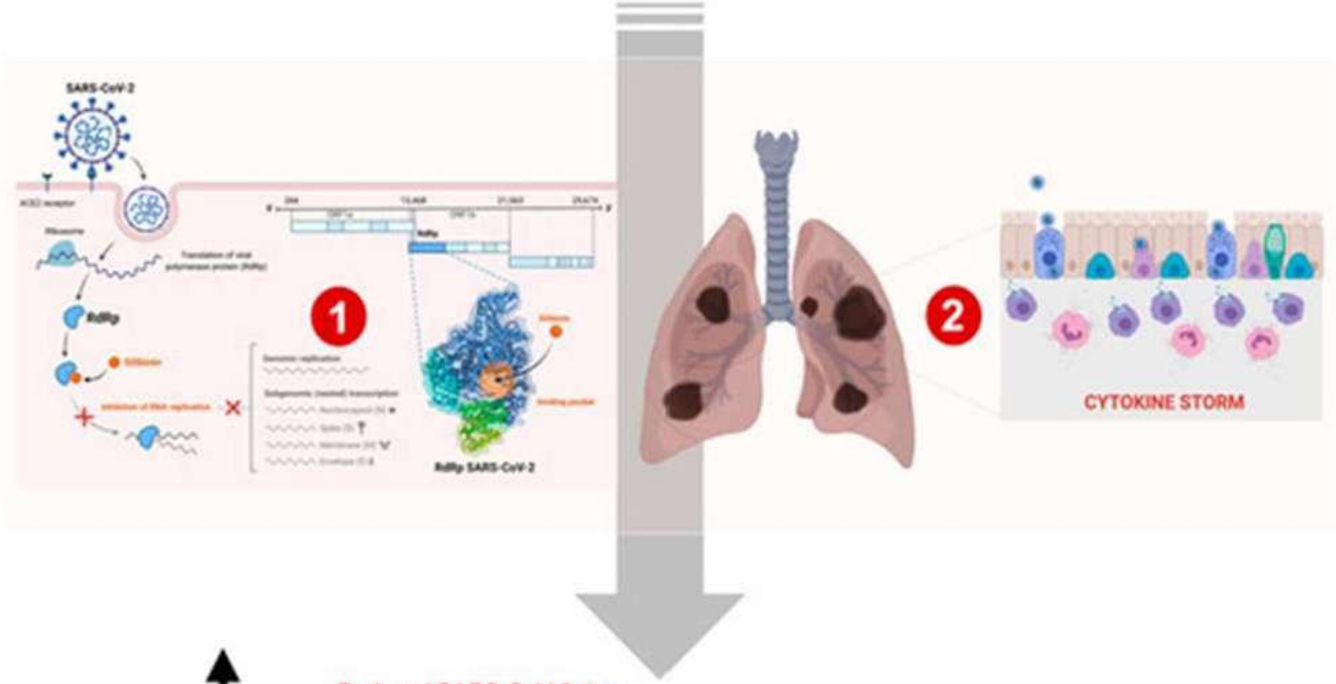


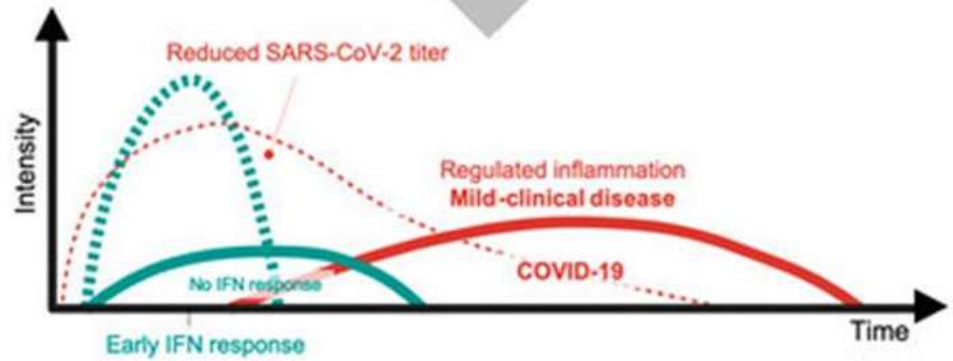
COVID-19 and cytokine storm syndrome. 2020. Medical Laboratory Observer. www.mlo-online.com

Cytokine Storm Syndrome in Coronavirus Disease 2019

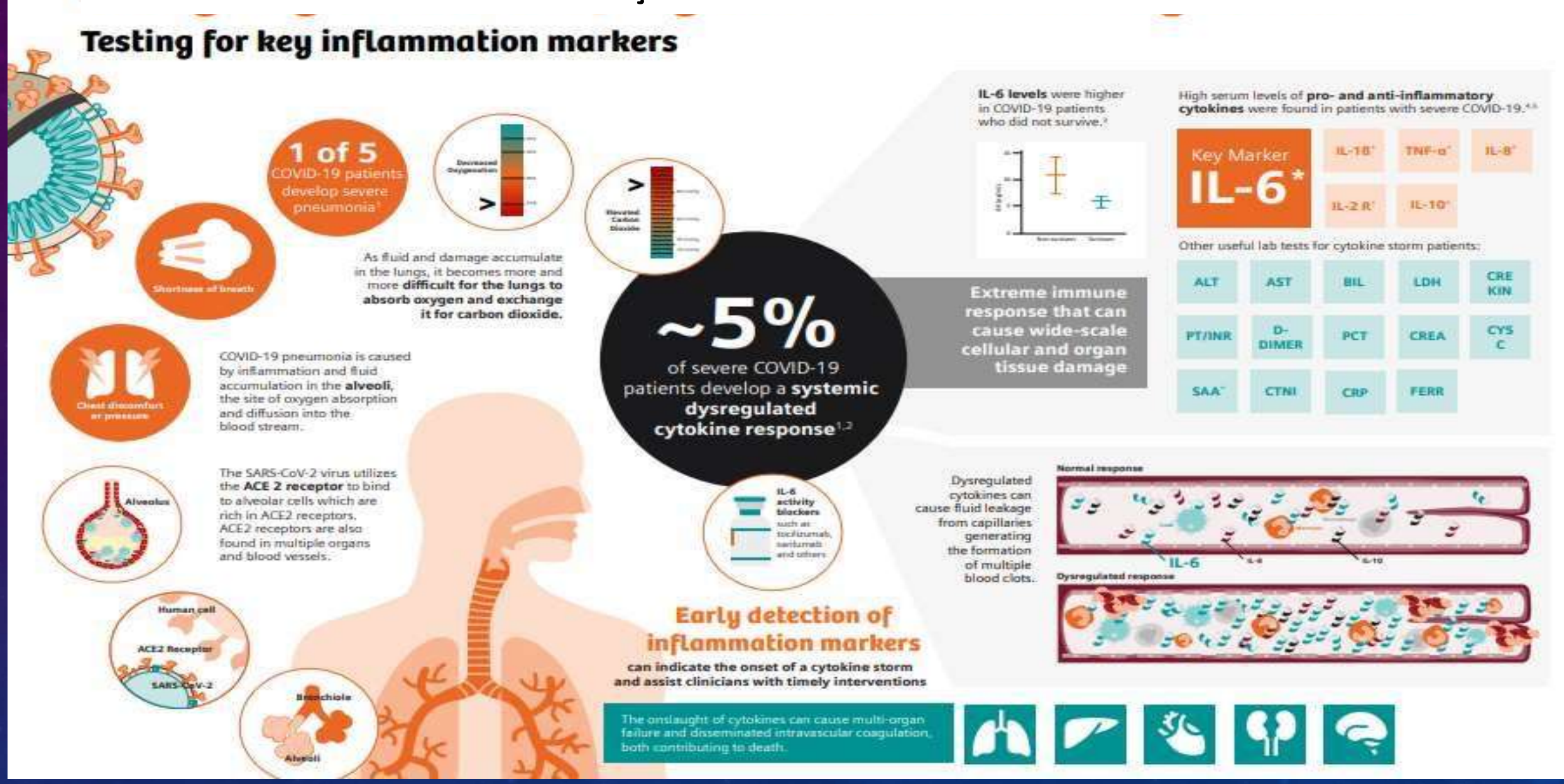
a Narrative Review



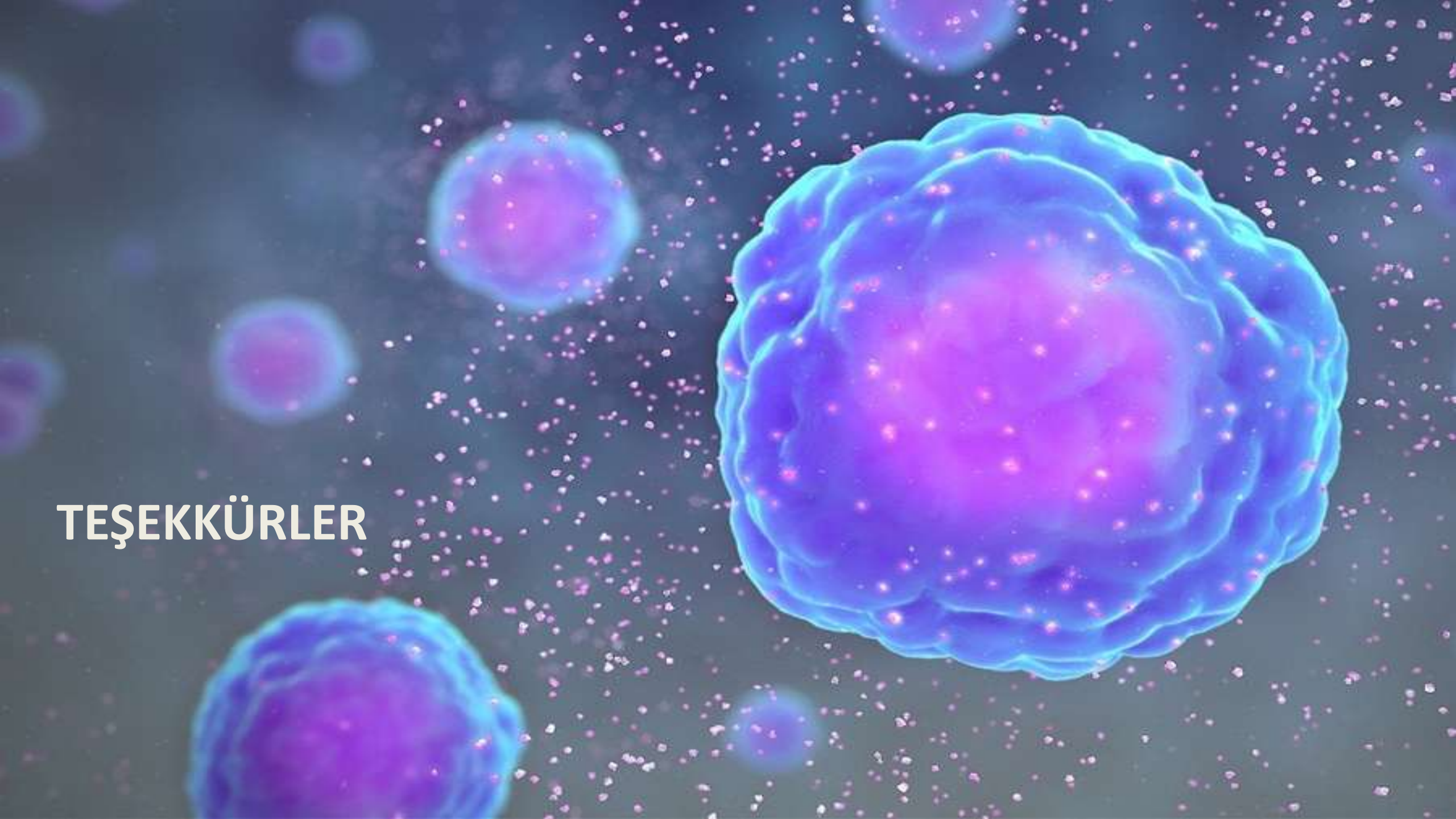




SİTOKİN FIRTINASINDA ÖNE ÇIKAN BULGULARIN ÖZETİ



Siddiqi HK, et al. J Heart Lung Transplant. 2020. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012, . Zhou Y, et al. National Science Review. 2020. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041
3. Zhou F, et al. The Lancet 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3, Qin C, et al. 2020 Clin Infect Dis. https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa248/5803009, 5. Del Valle, Kim-Schulze, Huang, et al. https://doi.org/10.1101/2020.05.28.20115750, *Products are not FDA


TEŞEKKÜRLER