

COVID-19 ve Sitokin Fırtınası

COVID-19 and Cytokine Storm

Mustafa Kurtuluş , İbrahim Pirim 

Cite as: Kurtuluş M, Pirim İ. COVID-19 ve sitokin fırtınası. Forbes J Med. 2020;1(3):55-60.

ÖZ

Geçmiş yüzyıldaki teknik ve bilimsel gelişmelerle, her ne kadar enfeksiyonların etyopatogenezi büyük oranda aydınlatılmış olsa da; günümüzde hala bir çok konu çok net değildir. Hocalarımızın “hastalık yoktur hasta vardır” sözü günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Çünkü enfeksiyonlarda patojenin virulansı kadar, konakçının immun cevabı da önem taşımakta ve hastalık seyri kişiye göre çok değişebilmektedir. Sitokin Fırtınası tam da konakçı cevabının çok fazla ön plana çıktığı bir hastalıklar grubunda görülmektedir. Bu nedenle daha çok Sitokin Fırtınası Sendromundan bahsedilir.

Sitokin Fırtınası Sendromu (Cytokine Storm Syndrome=CSS), faklı enflamatuvar etyolojiler nedeniyle ortaya çıkıp; karşı konulamayacak kadar şiddetli sistemik enflamasyon, hemodinamik dengesizlik, çoklu organ yetmezliği ve potansiyel olarak ölüme kadar götüren bir hastalık grubudur. İlk olarak 2003 yılında viral etken olarak İnfluenzada görüldükten sonra, günümüzde Coronaviridea familyasından en son insanda hastalık yaptığı tespit edilen SARS-Cov, MERS-CoV ve SARS-CoV2’de CSS görülmüştür. Yeni bulunan SARS-CoV2, milyonları tehdit eden COVID-19 hastalığına neden olmaktadır. COVID-19 hastalığında kontrolsüz olarak salınan proenflamatuvar medyatörler, akut respiratory distress syndrome (ARDS) ve sitokin fırtınası sendromuna neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Sitokin, sitokin fırtınası sendromu, COVID-19, SARS-CoV2

ABSTRACT

Although the etiopathogenesis of infections has been largely illuminated by technical and scientific developments in the past century; many issues are still not clear today. The motto “there is no disease, there is a patient” expressed by our instructors is still valid today. Because the immune response of the host is as important as the virulence of the pathogen in infections and course of the disease can vary a lot according to the individual Cytokine storm is seen exactly in a group of diseases where the host response is very prominent. For this reason, Cytokine Storm Syndrome (CSS) is mostly mentioned.

Cytokine Storm Syndrome (CSS) emerging due to different inflammatory etiologies; is an overwhelming systemic inflammation, hemodynamic imbalance, multiple organ failure, and potentially leading to death. After being first seen in Influenza in 2003 as a viral agent, CSS was seen in the most recent human diseases caused by SARS-Cov, MERS-CoV and SARS-CoV2 belonging to Coronaviridea family. The novel coronavirus SARS-CoV2 causes COVID-19, a pandemic threatening millions. Uncontrolled production of proinflammatory mediators contributes to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and cytokine storm syndrome in COVID-19 disease.

Keywords: Cytokine, cytokine storm syndrome, COVID-19, SARS-CoV2

Received/Geliş: 04.11.2020

Accepted/Kabul: 09.12.2020

Publication date: 30.12.2020

Mustafa Kurtuluş

Tepecik Eğitim ve Araştırma

Hastanesi,

İzmir - Türkiye

✉ dr.mustafakurtulus@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-2327-6291

İ. Pirim 0000-0001-8485-3286

İzmir Katip Çelebi

Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyoloji ve Genetik

Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye



GİRİŞ

İlk *human pathogenic corona viruses (hCoVs)* 1966 yılında saptandı ve o zamandan beri daha çok soğuk algınlığı tablosu ortaya çıkaran ve %2-18 oranında tüm solunum sistemini tutan enfeksiyon nedeni olarak bilinirdi.^{1,2} Ancak, son 20 yıl içinde üç yeni Beta koronavirüs belirlendi ki bunlara; *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoV*, *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-CoV* ve *SARS-CoV2* isimleri kondu ve insanlarda yüksek oranda ölümcül tablolar yarattığı saptandı.^{3,4} En son bulunan hCoVs, SARS-CoV2 olup bugün (1 Aralık 2020) itibarıyla bütün dünyada, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre toplam 220 ülkede, 62.662.181 olguya karşılık 1.460.223 ölüme neden olan COVID-19 etkenidir.

İlk korona virüs pandemisi, SARS tarafından 2002 yılında Çin’de ortaya çıkıp, Avrupa ve Amerika kıtasına kadar yayılarak, gene Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 8.096 olası olguya karşılık, 774 ölüme neden olmuştur. Mortalite oranı %9,6 olmuştur. Ağırlıklı olarak koronavirüs ile ilgili çalışmalar bu dönemde başlamış ve COVID-19 pandemisine ait bilgilerimizin çoğu da bu çalışmalara dayanarak toplanmıştır. Mortalite oranı yaşa bağlıdır ve gençlerde bu oran %7 iken, 60 yaş üstündekilerde %55’e kadar çıkmaktadır.⁵ SARS hastalarının %20’si *acute respiratory distress syndrome (ARDS)*’ye ilerleyerek yoğun bakıma gereksinim göstermekte ve yarısı takip eden 28 gün içinde kaybedilmektedir.⁶

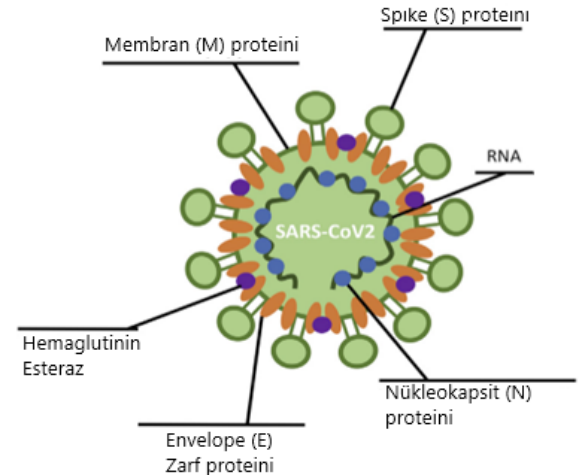
Elde edilen bu bilgiler 2012 yılındaki MERS salgınıyla perçinlenmiş ve dünya çapındaki olgulardan 2.494’ünde ciddi pnömoni ile başlayarak, ilerleyici çoklu organ yetmezliği ile %35-45 oranında ölüme neden olmuştur.⁷ Her iki salgında da klinik tablolar aynı olup; akciğer zedelenmesi (*acute lung injury=ALI*) ve ARDS ile sonuçlanan akciğerlerde masif enflamatuar hücre infiltrasyonu, serumda çok yükselmiş enflamatuar belirteçler, monosit/makrofaj aktivasyonunun bulguları, aktive olmuş koagülasyon ve pro-enflamatuar sitokin ve kemokin profilleri içermektedir.^{8,9} Yapılan hayvan deneylerinde, SARS’ta, akciğer enflamasyonunun 14 günlük bir viral boşluktan sonra iyice

arttığını göstermiştir ki bu da, hastalığın ağırlığının kontrolsüz viral replikasyon hızından çok, konakçının kontrolsüz immun yanıt ve onun yarattığı tahribat nedeniyle olduğunu düşündürmüştür.^{10,11}

Viral Yapı ve Hücreye Giriş Mekanizması:

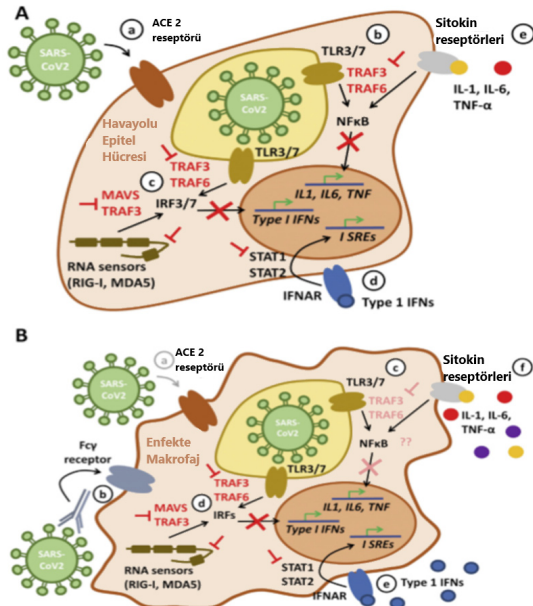
Koronavirüs daha çok hayvanlarda patojen olup, binlerce türünden yalnızca 7 tanesi insanda hastalık yapmaktadır.¹² 30 kb’lık tek zincir ve non-segmente RNA’sıyla, en büyük genomlu RNA virüsü olup, zarflıdır.¹³ Asıl rezervuarları yarasalar olup, aracı konakçıları SARS’ta misk kedileri, MERS’te develer ve COVID-19’da karınca yiyenlerdir (pangolin).¹⁴

S proteini, SARS-CoV ve SARS-CoV2 için hem patojenitesi hem de yönelimi için belirleyici olduğundan dolayı; nötralizan antikorların birincil hedefi olduğu gibi, aşı çalışmalarında da en önemli viral yapıdır. S proteinin yapısı, S-glikoprotein oluşturduğu bir homotrimer şeklindedir ve iki subünit içerir ki S1 reseptörü tanıırken, S2 subüniti de membran içinde iyi korunmuş bir yapıda olup, viral füzyonu kolaylaştırmaktadır.¹⁶ SARS-CoV2’nin reseptör bağlanma bölgesinin amino asit dizilimi, SARS-CoV ile %74 benzerlik gösterdiği belirlenmiş olup, hücre içine giriş mekanizmalarının aynı olmasını açıklamaktadır.¹⁵ Bu ikisi konakçı hücre membranına bağlanmak için (*angiotensin converting enzyme*) ACE2 reseptörünü kullanırken, MERS-CoV *dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)*’ü kullanmaktadır.¹⁶



Şekil 1. SARS-CoV2'nin yapısı.¹⁹

ACE2 reseptörü, virüsün giriş kapısı olan, sürfaktan sentezi yapan tip 2 alveoler hücrelerde ve hava yolundaki siliyer ve goblet hücrelerinde yüksek oranda ekspresyona sahiptir.^{17,18} ACE2 ayrıca intestinal epitelde, kalp hücrelerinde ve vasküler endotelde de yüksek oranda bulunurken, düşük düzeyde de olsa monosit ve makrofajlarda da bulunur ki, bu durum SARS-CoV2 virüsünün immun hücelere nasıl girebildiğini göstermektedir.



Şekil 2. SARS-CoV2'nin tetiklediği immun mekanizmalar.¹⁹

İmmunopatoloji:

Virüs vücuda girdiğinde, immun hücreler; viral RNA gibi virüs parçalarından enfeksiyonu *pattern associated molecular patterns* (PAMPs) aracılığıyla tanır. Bu da immun hücre üzerindeki pattern recognition receptors (PRRs)'ye bağlanarak onu aktive eder (Şekil 2). PRRs, SARS-CoV2'nin endosomal RNA'sını *Toll-like receptors* (TLR-) 3 ve 7 aracılığıyla tanırken, sitoplazmik RNA'sını *retinoic acid-inducible gene 1* (RIG-I) ve *melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA5) aracılığıyla tanımaktadır (Şekil 2).

TLR3/7'nin aktive olması sonucu transkripsiyon faktörleri NfκB ve IRF3 nükleer translokasyona uğrar. RIG-1 ve MDA5'in aktivasyonu ise yalnızca IRF3'ü aktive eder. Bu tetiklemeler sonucunda IRF3 aracılığıyla T1IFN ve IL-1, IL-6 ve TNF-α gibi

proenflamatuar sitokinler de NfκB aracılığıyla ekspresyonları artmaktadır.^{20,21} Bu aşamadan sonra T1IFN ve diğer sitokinler, kendi ekspresyonlarını otoamplifikasyon aracılığıyla düzenlerler. Böylece doğuştan ve edinsel immun yanıtın aktive edilmesiyle patojen yok edilip iyileşme sağlanmaya çalışılmaktadır.

SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV2'nin ise bu immun tanıma mekanizmasını baskılamak için bazı mekanizmaları mevcuttur^{22,23} (Şekil.2). Virüs, IRF3 translokasyon ve aktivasyonunu sağlayan *mitochondrial antiviral-signaling protein* (MAVS)'i inhibe edebilmektedir. Ayrıca IRF3/7'nin uyarılmasında esas rolü olan *TNF receptor-associated factors* (TRAF) 3 ve 6'yı da inhibe edebilmektedir²². Son olarak, bu virüsler, T1IFN'un aktivasyonunu, STAT proteinleri ailesinin transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu inhibe ederek bozmaktadır²¹. Tüm bu mekanizmalar beraber değerlendirildiğinde, bu virüsler; enfekte ettikleri epitelial hücreler ile bazı makrofaj ve monositlerde doğuştan immun mekanizmaları baskılayarak, burada rahatça çoğalabilmektedir.

Daha geç dönemde ise enfekte hücreler ölürken, ortama saldıkları virüs parçacıklarıyla beraber hücre içi komponentler; PRRs aracılığıyla hem doğal immun mekanizmaları harekete geçirdiği gibi hem de IL1β, IL-6, TNF-α gibi proenflamatuar sitokinleri de salgılatarak edinilmiş immun mekanizmaları da devreye sokmaktadır. Bu antiviral immun yanıtta T hücreleri; CD4+ T hücreler aracılığıyla sitokin salgılayarak, CD8+ T hücre aracılı sitotoksinite ve B hücreleri aracılığıyla da immunoglobulin salgılayarak merkezi rol oynarlar.¹⁹ Bu virüsler ise bu immun savunmaya karşılık T hücre apoptozisini indükleyebilirler. Ancak, proenflamatuar sitokinler nedeniyle bu sefer, enfeksiyon alanı dışındaki enfekte olmayan diğer T hücreleri; akciğerlere hücum ederek "sitokin fırtınası" denen "hyper-inflammation"u tetiklerler.²⁰

4.2. Hiperenflamasyon ve Sitokin Fırtınası:

COVID-19 hastalığının hafif şekilleri, hatta bazen orta şiddetteki klinik tabloları bile; birçok enfeksiyon tablolarıyla benzerlik gösterirken, klinik ağırlaştıkça farklılıkları belirgin hale gelmeye

başlamaktadır. Ancak, COVID-19'da klinik tablo ağırlaştıkça bulgular çok çeşitli olmaya ve ayrııcı tanıda ciddi zorluklar yaşanmaya başlamaktadır. Ortaya çıkan bulgular çok farklı olduğu gibi aynı zamanda yaşamı tehdit edici ve çok ağır ve dolayısıyla da tedavileri çok önemli hale gelmektedir.

Wuhan'dan erken dönemde bildirilen üç çalışmadan birincisinde 99 hasta mevcut olup, %38 nötrofil, %35 lenfopeni, %52'sinde artmış IL-6 düzeyleri ve %84'ünde CRP yüksekliği ile birlikte bilinen COVID-19 yakınmaları tanımlanmaktadır.²⁵ İkincisinde ise ciddi nötrofil ve lenfopeni ile yoğun bakımda takip edilmiş ve mortalite ile sonuçlanmış 41 olgu mevcuttu.⁴ Üçüncü çalışmada ise %11,8 belirgin lökopeni, %77,6 lenfopeni, %41,2 trombopeni, %48,2 anemi, %22,4 hipofibrinojenemi ve %78,8 hipoalbuminemi içeren ve ölmüş olan 85 hastayı içermektedir.^{26,27} Bazı çalışmalarda ise hava yollarında artmış bir monosit/makrofaj ve nötrofil oranı görülürken;²⁶⁻²⁸ başka bazı çalışmalarda ise, periferik plazmada artmış kemokin oranları ve proenflamatuar sitokin olan TNF- α görülmüştür.³ Tüm bu veriler bize kontrolden çıkmış bir inflamasyon tablosu çizmektedir.

COVID-19, MERS ve SARS'ta mortalite ve morbiditeyi asıl belirleyen mekanizmanın; T1IFN, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın artmış ekspresyonunun, doğuştan immun sistemi aktive etmesi olduğu düşünülmektedir.¹⁹ Olası bir açıklama da, viral replikasyonun; endotelial ve vasküler hücre zararı ve ölümünü indüklemesidir. Nekroz ve piropitoz içeren virüs aracılı enflamatuar hücre ölümü; proenflamatuar sitokin ekspresyonunu artırırken, diğer yandan enfekte olmayan immun hücre göçünü aktive etmektedir.²⁹ Gerçekten de enfekte olmayan monosit/makrofajlarla nötrofillerin enfeksiyon alanına toplanması, güçlü ve kötü bir enflamatuar yanıt oluşturur ki, mortalite ve morbiditeyi belirleyen doku hasarı ve sistemik inflamasyona neden olur.³⁰ Organ hasarını belirleyen diğer bir neden de, virüse karşı erken dönemde oluşan nötralizan antikorlardır. *Antibody-dependent enhancement* (ADE) viral enfeksiyonlar sırasında doku hasarına neden olur. ADE hücresel *uptake* ile virüs parçalarının hücre içindeki immun kom-

plekslere, kendisi *Fc γ receptors* (Fc γ R)'lere bağlanarak gerçekleştirir. Bu durum, immun hücreler içinde replikasyona devam eden virüsler nedeniyle; bu enfekte hücrelerin "yeni antijen sunan hücreler" haline dönüşmesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir ki sonuçta organ hasarı ve *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) ortaya çıkmaktadır.^{31,32} Gerçekten de yapılan bazı çalışmalarda, kan damarları etrafında monosit ve lenfosit infiltrasyonu içeren immun kompleks aracılı vaskülit, duvar kalınlaşması ve fokal kanamalar saptanmıştır.^{30,33,34}

Bilindiği gibi bazı sistemik otoimmun veya enflamatuar hastalıklarda, immun yanıtın kontrolsüz bir şekilde tetiklenmesi sonucu sınırlandırılmayan doğuştan immun sistem yanıtı sonrası; hücre ve doku hasarı ile açığa çıkan nükleer antijenlerin uyarısı ve proenflamatuar sitokin ekspresyonuyla adaptif immun yanıt aktive olarak, enfeksiyonun başlangıcından 7-10 gün sonra "ikinci dalga" şeklinde yeni bir inflamasyon tablosu ortaya çıkmaktadır. ARDS ve Sitokin Fırtınası içeren COVID-19 olgularında bu durum olduğu gibi, influenza ve diğer bazı viral enfeksiyonlarda da bu şekilde geç dönem inflamasyonlar bildirilmiştir.³⁵⁻³⁶ COVID-19 hastalarında meydana gelen Sitokin Fırtınası sırasında lenfopeni görüldüğü gibi bazen de lenf nodları ve dalak gibi lenfoid dokularda atrofi bile görülmektedir.^{37,38} Bu tablo HLH'nin primer ve sekonder tiplerinde meydana gelen Sitokin Fırtınasında da görülmektedir.^{39,40}

SONUÇ

Son söz olarak dünya çapında milyonlarca insanı etkilemiş olan SARS-CoV2 virüsü, doğuştan immun yanıtı tetiklerken diğer yandan da hava yolu epitelinde hızla kendi kopyalarını oluşturarak daha sonra da periferik dokulardaki enfekte olmayan immun hücrelerin enfeksiyon alanına toplanmasını sağlayabilecek kapasiteye sahiptir. Böylece massif bir immun reaksiyon sonucu hiperenflamasyon ile yaşamı tehdit eden Sitokin Fırtınası meydana getirmektedir.

COVID-19 sayesinde, enfeksiyonlarda konakçının faktörlerinin etkinliğini çok iyi anlamaya başladık. Bu araştırmalar, bu mekanizmaları daha iyi

anlamamızı sağlarken, aynı zamanda yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi için de yeni fırsatlar yaratmaktadır. Bu amaçla bir yandan aşı geliştirme çalışmaları devam ederken, diğer yandan virüs replikasyonunu kontrol altına alacak ilaç geliştirmeye uğraşılmakta ve en önemlisi de bu kontrolsüz immun yanıtı baskılanmanın iyi olup olmayacağı tartışılmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok.

Finansal Destek: Yok.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human corona viruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(8):2940-7. doi.org/10.1128/JCM.00636-10
2. Dominguez SR, Robinson CC, Holmes KV. Detection of four human corona viruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado. *J. Med. Virol.* 2009;81(9):1597-1604. doi.org/10.1002/jmv.21541
3. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel corona virus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(20):1967-76. doi.org/10.1056/NEJMoa030747
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new corona virus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9. doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3
5. Donnelly CA, Fisher MC, Fraser C, Ghani AC, Riley S, Ferguson NM, et al. Epidemiological and genetic analysis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect. Dis.* 2004;4(11):672-83. doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01173-9
6. Yam LY, Chen RC, Zhong NS. SARS: ventilatory and intensive care. *Respirology.* 2003;8(Suppl):31-5. doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00521.x
7. Matsuyama R, Nishiura H, Kutsuna S, Hayakawa K, Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1203. doi.org/10.1186/s12889-016-3881-4
8. Ng LF, Hibberd ML, Ooi EE, Tang KF, Neo SY, Tan J, et al. A human invitro model system for investigating genome-wide host responses to SARS corona virus infection. *BMC Infect. Dis.* 2004;4:34. doi.org/10.1186/1471-2334-4-34
9. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human corona virus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017;39(5):529-39. doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x
10. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-72. doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5
11. Wang WK, Chen SY, Liu IJ, Kao CL, Chen HL, Chiang BL, et al. Tempora relationship of viral load, ribavirin, interleukin (IL)-6, IL-8, and clinical progression in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(7):1071-5. doi.org/10.1086/423808
12. Song Z, Xu Y, Bao, L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting corona viruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1). doi.org/10.3390/v11010059
13. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2015;1282:1-23. doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
14. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like corona virus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503(7477):535-8. doi.org/10.1038/nature12711
15. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARSCoV. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1620. doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9
16. Tortorici MA, Veessler D. Structural insights into corona virus entry. *Adv. Virus Res.* 2019;105:93-116. doi.org/10.1016/bs.aivir.2019.08.002
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, vanGoor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS corona virus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203(2):631-7. doi.org/10.1002/path.1570
18. Sungnak WH, Bécavin C, Berg M. HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *arXiv:200306122* (2020).
19. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology.* 2020;215:108448. doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448
20. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *AsianPac. J. AllergyImmunol.* 2020;38(1):1-9.
21. de Wit E, vanDoremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging corona viruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14(8):523-34. doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81
22. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Corona viruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv. Virus Res.* 2016;96:219-43. doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.006

23. Lu X, Pan J, Tao J, Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN-beta response by targeting initial step of IFN-beta induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes*. 2011;42(1):37-45. doi.org/10.1007/s11262-010-0544-x
24. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J. Rheumatol.* (2020). <https://doi.org/10.3899/jrheum.200334> pii: jrheum.200334 [Epubahead of print].
25. Klausegger A, Strobl B, Regl G, Kaser A, Luytjes W, Vlasak R. Identification of a corona virus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine corona virus. *J. Virol.* 1999;73(5):3737-43. doi.org/10.1128/JVI.73.5.3737-3743.1999
26. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of corona virus infections: implications for SARS. *Nat. Rev. Immunol.* 2005;5(12):917-27. doi.org/10.1038/nri1732
27. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2020). doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC [Epubahead of print].
28. Zumla A, Hui DES, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386(9997):995-1007. doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8
29. Atkin-Smith GK, Duan M, Chen W, Poon IKH. The induction and consequences of Influenza A virus-induced cell death. *Cell Death Dis.* 2018;9(10):1002. doi.org/10.1038/s41419-018-1035-6
30. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe corona virus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* 2020;214:108393. doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393
31. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools, *Virol. Sin.* (2020). doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4 [Epubahead of print].
32. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4). doi.org/10.3390/v12040372
33. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420-2. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X
34. Schnabel A, Hedrich CM. Childhood Vasculitis. *Front. Pediatr.* 2018;6:421. doi.org/10.3389/fped.2018.00421
35. Guo XJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm, *Semin. Immunopathol.* 2017;39(5):541-50. doi.org/10.1007/s00281-017-0636-y
36. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9
37. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* (2020). doi.org/10.1093/cid/ciaa248 pii: ciaa248 [Epubahead of print].
38. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate corona virus disease 2019. *J. Clin. Invest.* (2020). doi.org/10.1172/JCI137244 pii: 137244 [Epubahead of print].
39. Croker BA, O'Donnell JA, Gerlic M. Pyroptotic death storms and cytopenia. *Curr. Opin. Immunol.* 2014;26:128-37. doi.org/10.1016/j.coi.2013.12.002
40. Gao X, Zhou H, Wu C, Xiao Y, Ren L, Paranhos-Baccala G, et al. Antibody against nucleocapsid protein predicts susceptibility to human corona virus infection. *J. Inf. Secur.* 2015;71(5):599-602. doi.org/10.1016/j.jinf.2015.07.002