



Varyantların Ortaya Çıkma Nedenleri ve Varyantlar

Dr. Ferit Kuşcu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Giriş

- 31 Aralık 2019, DSÖ Çin ofisi, Wuhan'da kümelenmiş pnömoni vakalarında artış bildirdi.
- 7 Ocak 2020, bu hastalığa neden olan etken yeni (novel) coronavirus olarak tespit edildi.
- Virus → SARS-COV-2
- Hastalık → COVID-19

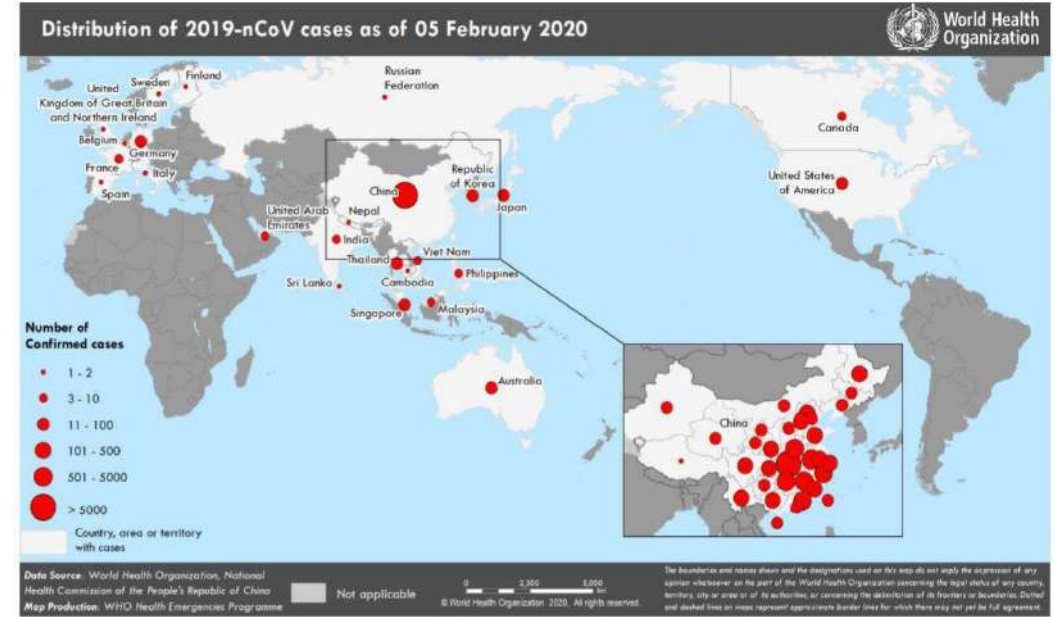
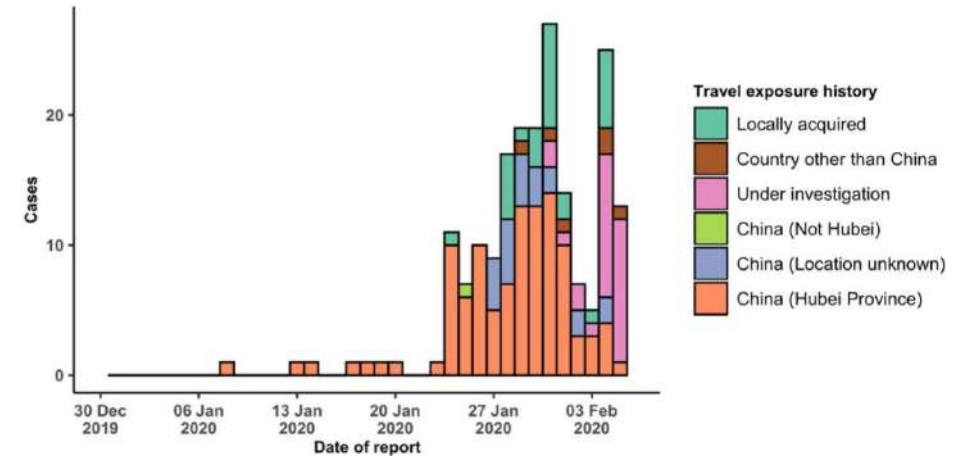
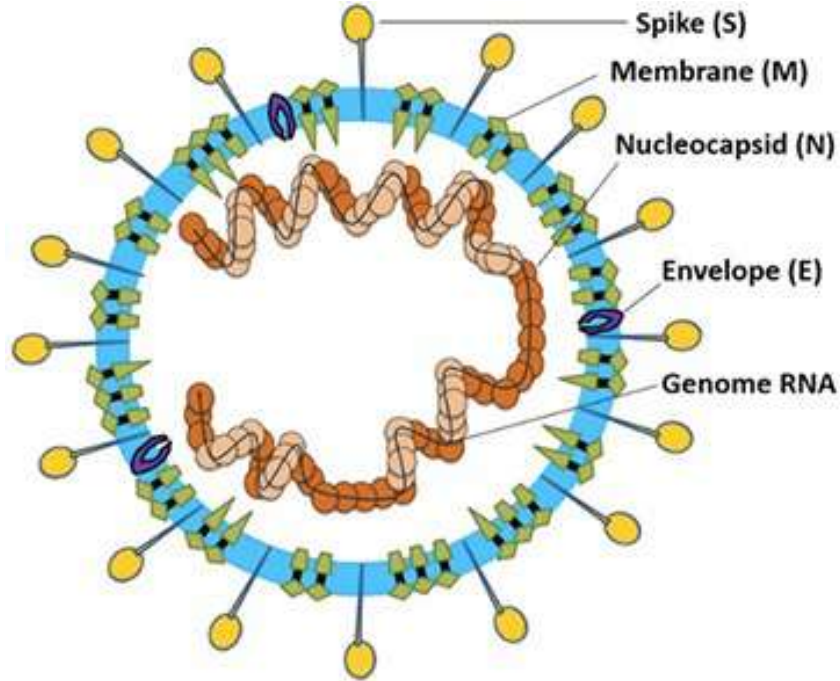


Figure 3: Epidemic curve of 2019-nCoV cases (n=191) identified outside of China, by date of reporting and travel history, 5 February 2020

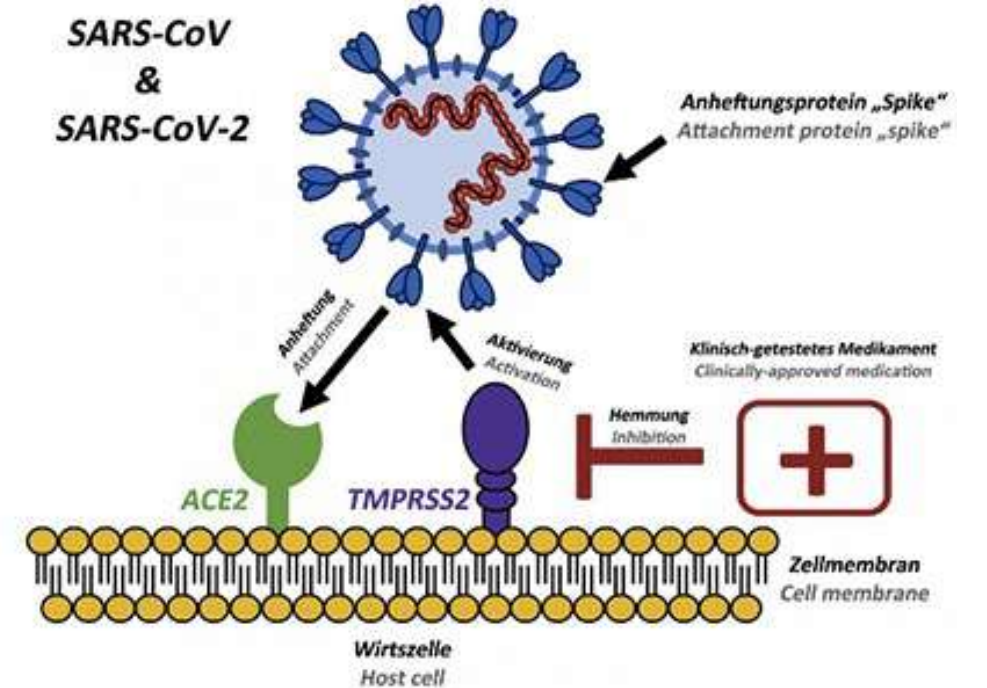


Mikrobiyoloji

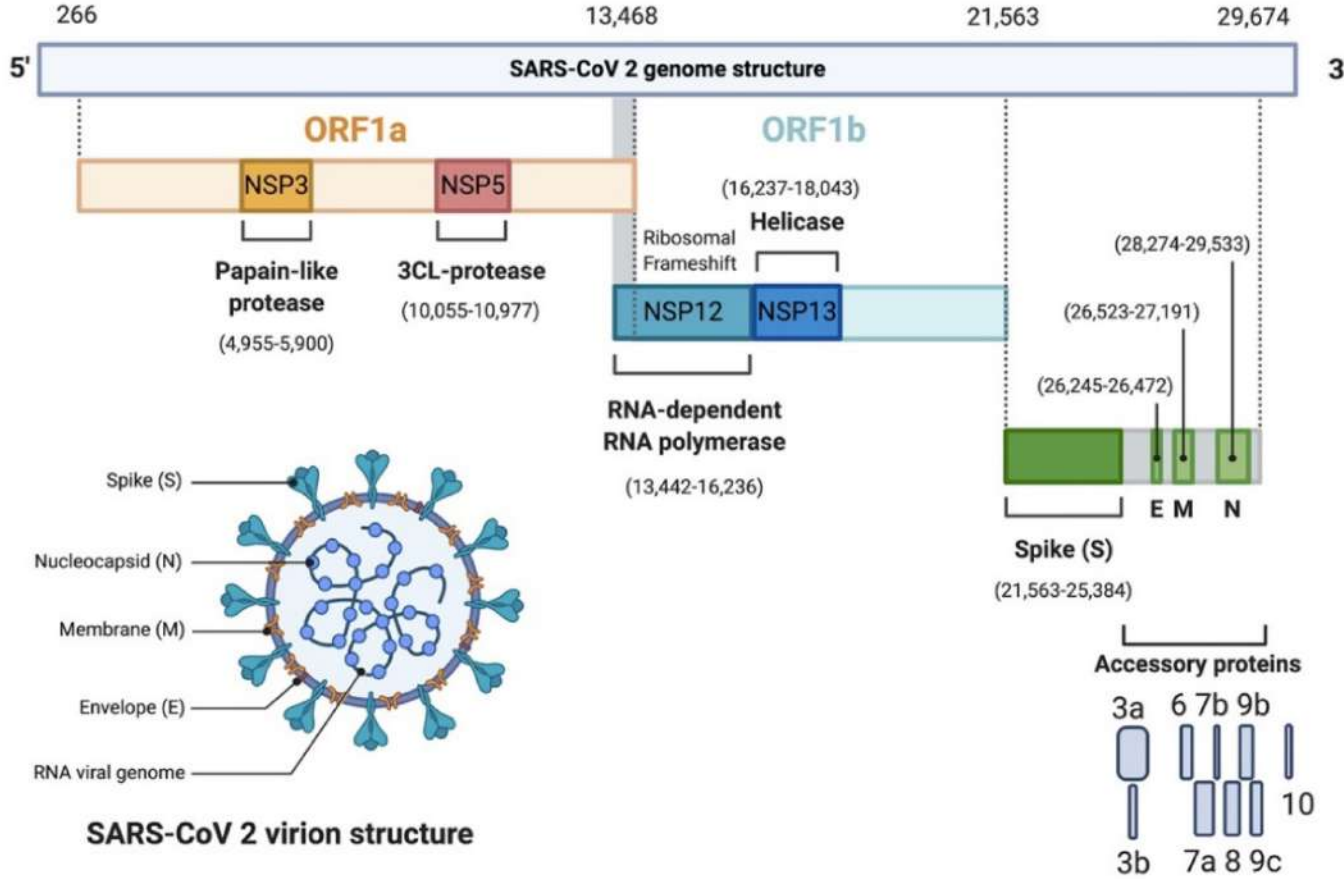
- Virüsün, ortalama çapı 60-140 nm,
- Pozitif polariteli, tek zincirli bir **RNA virusu**.
- Koronavirüs genomu **27-32 kilobaz** olup, bir RNA virüsü için oldukça büyüktür.



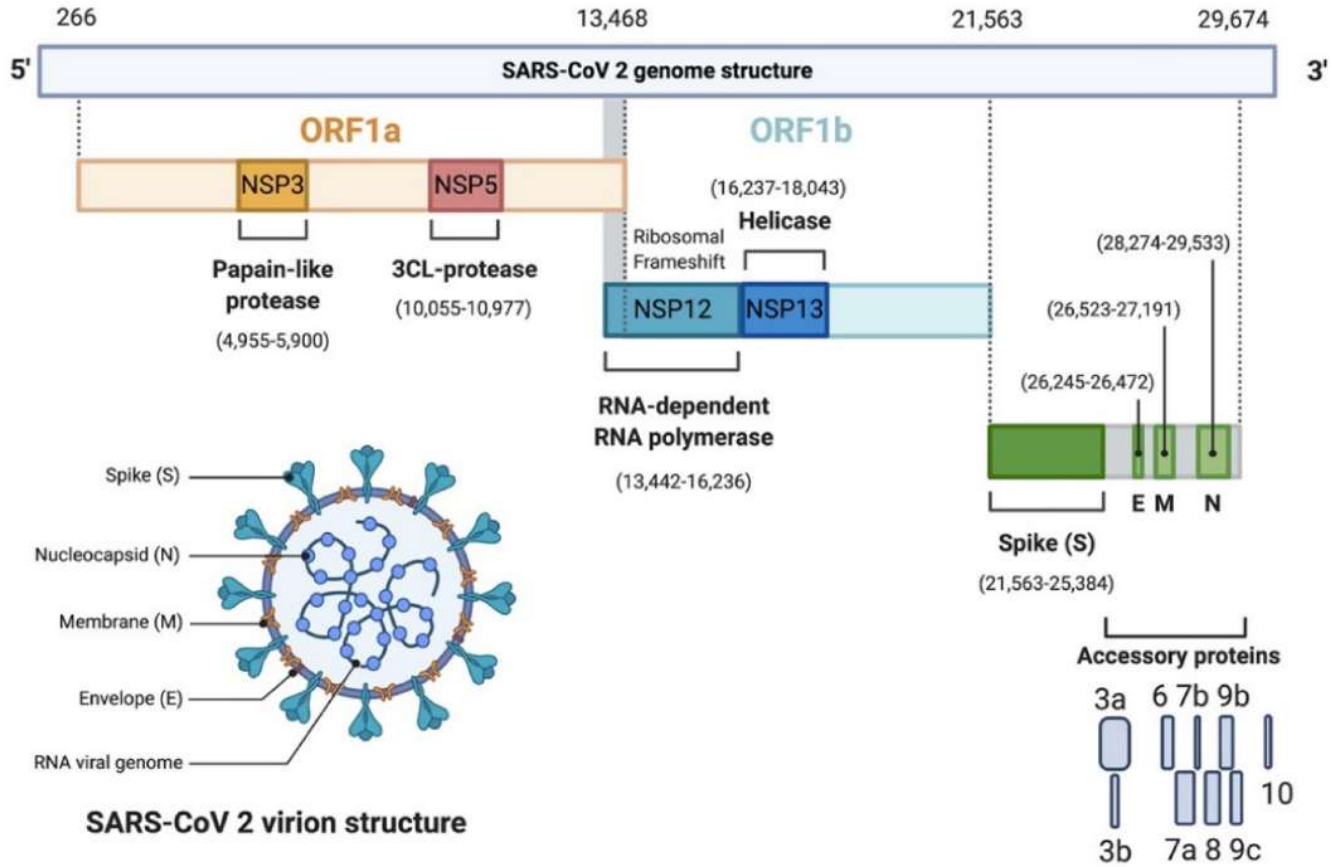
Şekil 1. Koronavirüsün yapısı



Şekil 2. Spike proteinin hedef hücreye bağlanması



- Genom 2 büyük geni kodlar
- ORF1a
- ORF1b
- Poliprotein/1a ve poliprotein/1ab olmak üzere iki büyük poliproteini kodlar.
- Bu iki poliprotein, viral **replikasyon-transkripsiyon** kompleksini oluşturan 16 yapısal olmayan proteine (nsp1-nsp16) dönüşür.



- Diğer ORF'ler ise spike (S), envelop (E), nükleokapsid (N) ve membran (M) proteinleri gibi dört ana yapısal proteini
- **S protein** hedef hücre membranına bağlanmaktan sorumludur.
- **M proteini**, viriona şekil verir ve nükleokapside bağlanır;
- **E proteini** virüs toparlanmasında, salınmasında ve viral patogeneizde rol oynar.
- **N proteini** iki farklı bölgesi üzerinden viral RNA'ya bağlanabilme kapasitesindedir.

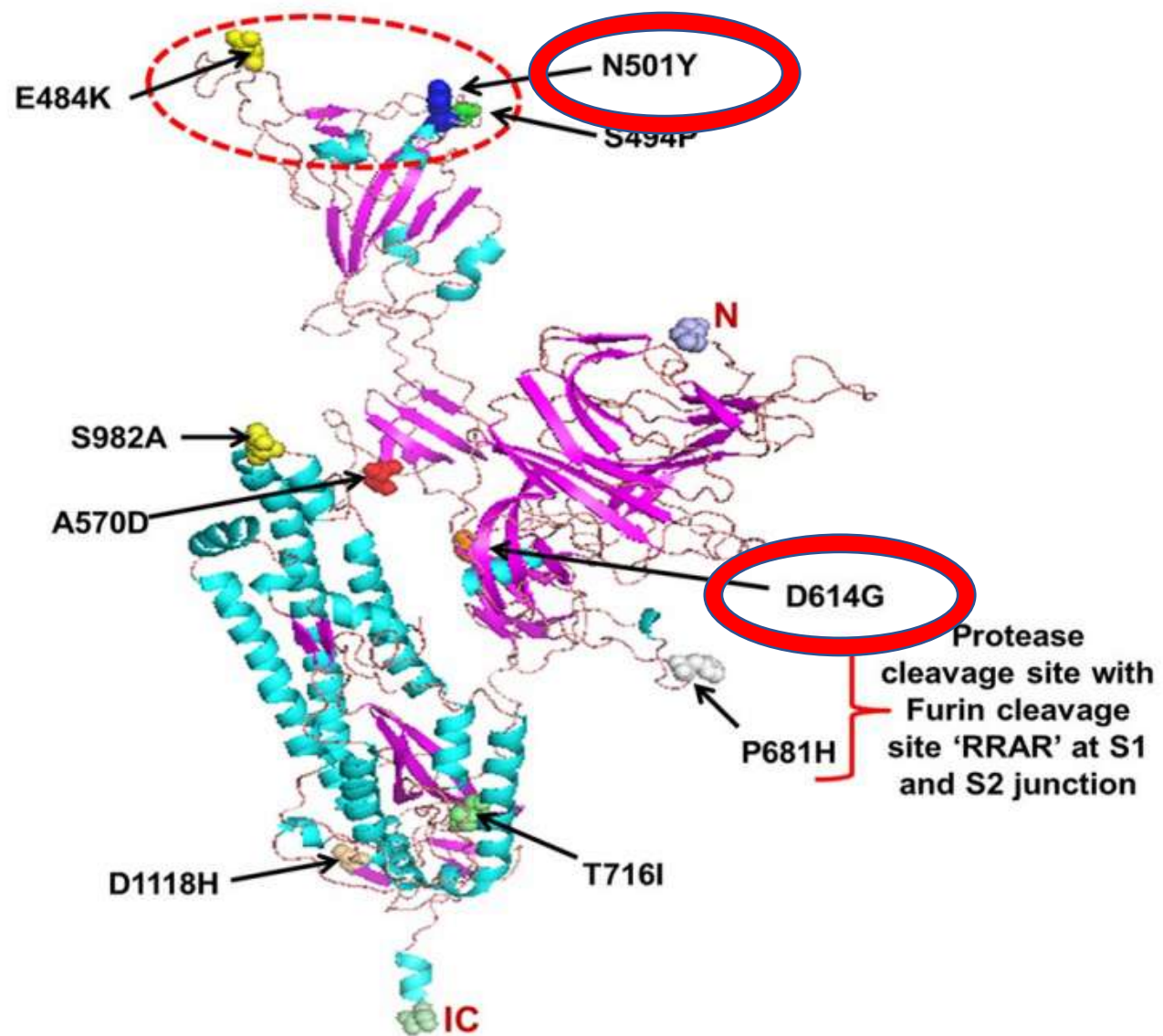
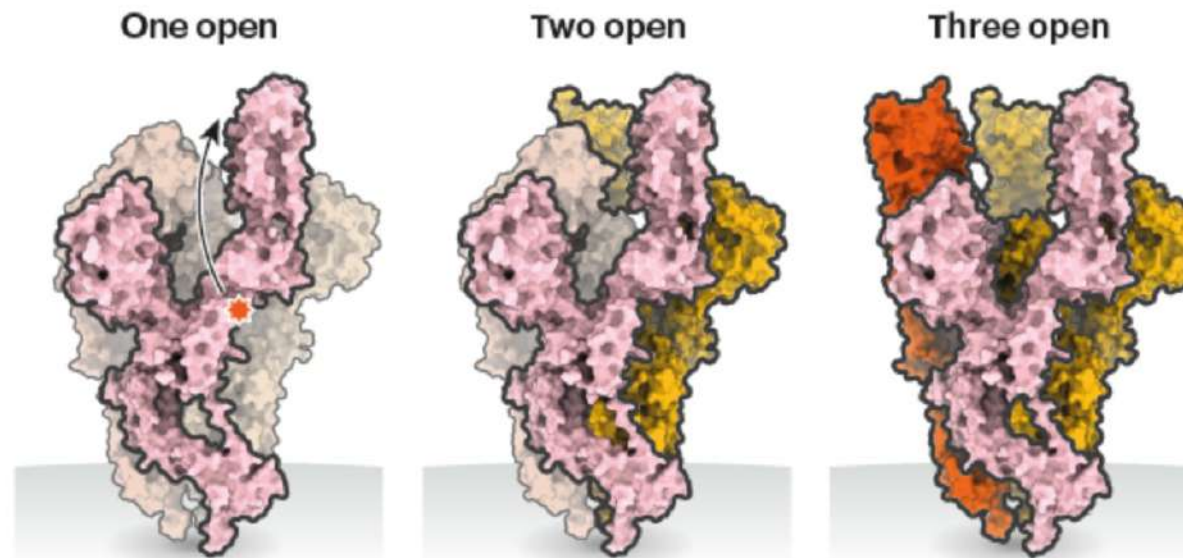
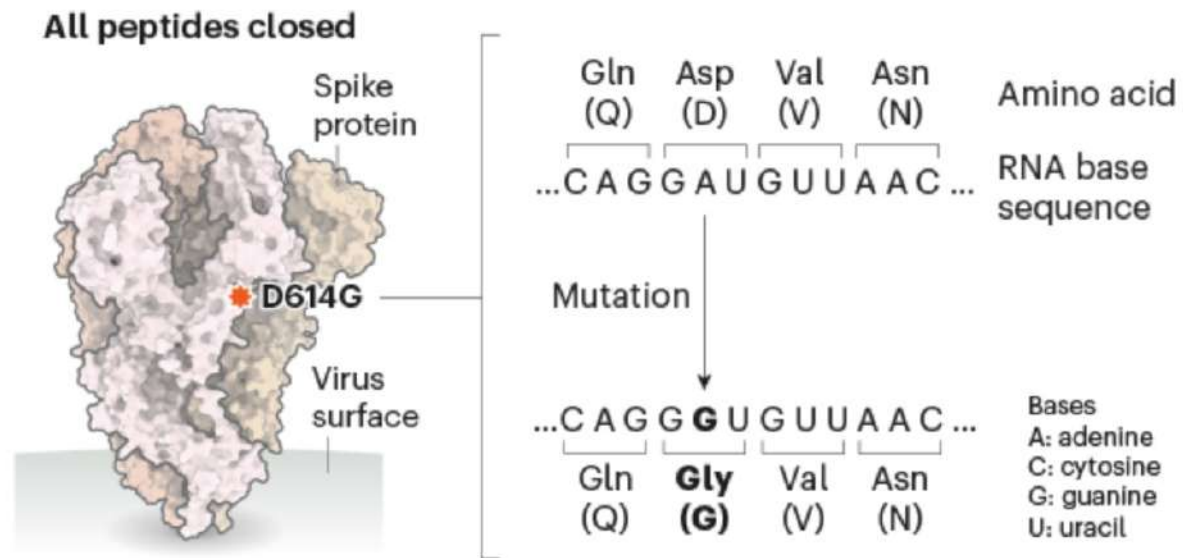


Fig. 3 Structural representation of spike protein showing major muta-



**Likelihood
of infection**



Varyantların ortaya çıkma nedenleri?

- Koronavirüs gibi RNA virüslerinin kademeli olarak evrimleşmesi ve değişmesi doğasının gereği.
- Varyantların gelişimi ne **yeni** ne de **beklenmedik** bir durum.

SARS-CoV-2 Evrimi

- Yaklaşık 2,5 yıllık süreç içinde sosyolojik, politik ve bilimsel pek çok değişimin olduğu tarihi anlara tanıklık ediyoruz.
- Tıp tarihinde ilk kez bir virüsün evriminin aşamalarına, canlı canlı şahit oluyoruz.

SARS-CoV-2 Evrimi

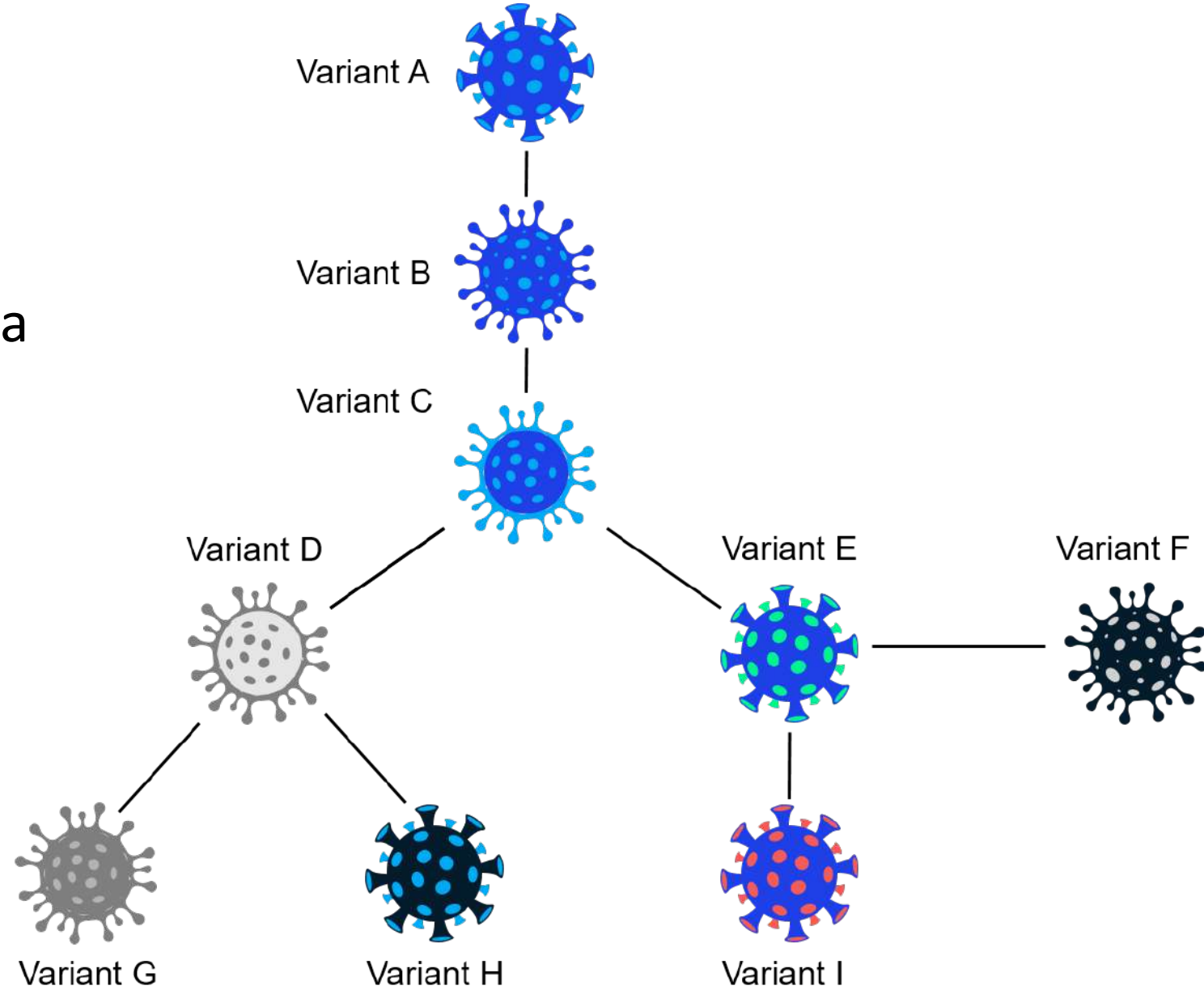
- Pandemi, evrimin nasıl gerçekleştiğinin ayrıntılarını gerçek zamanlı olarak incelememizi sağlamakta.
- Şu ana kadar virüsün **2 milyondan fazla** genomu sekanslandı ve
- Evrimsel değişikliklerin küçük ayrıntılarını, laboratuvar dışında çoğalan biyolojik bir ajan için daha önce asla mümkün olmayan bir şekilde incelememize izin verdi.

Anahtar Tanımlar

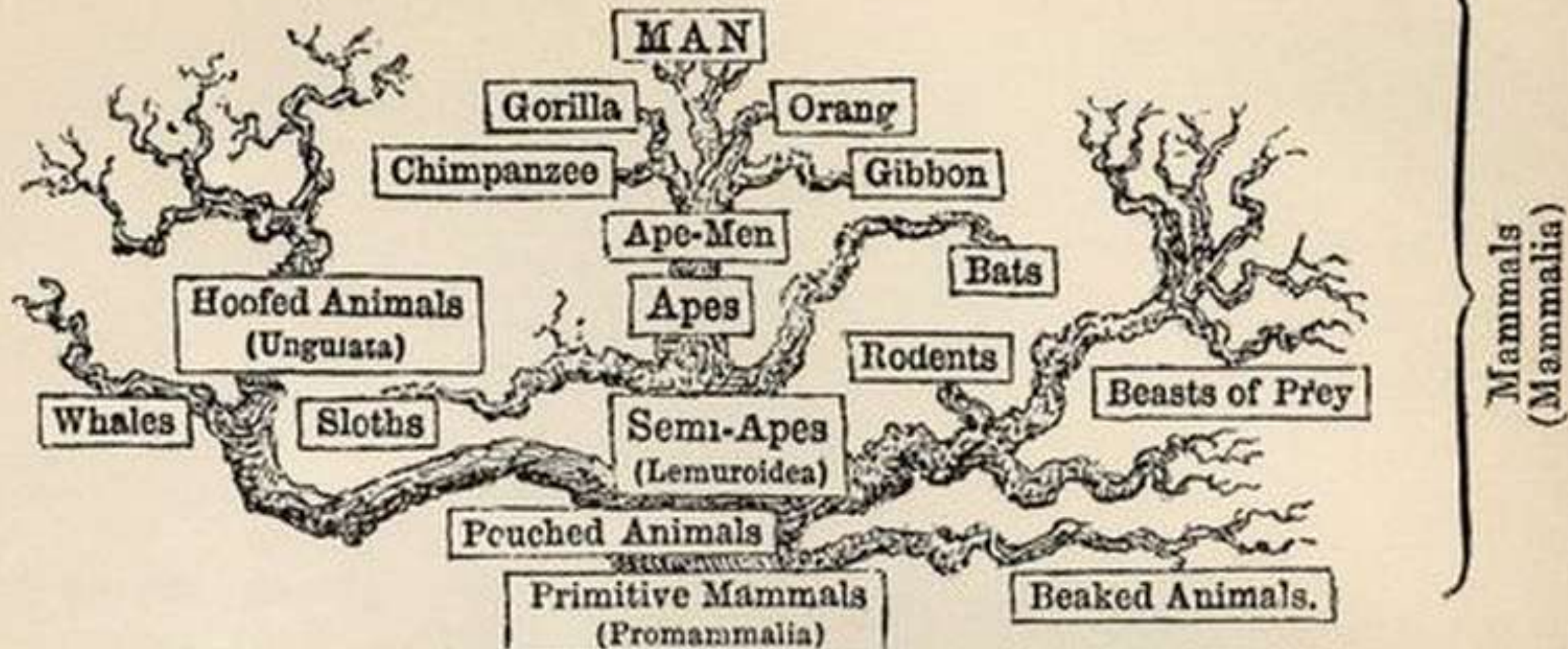
- Mutasyon: Bir virüsün genomundaki (genetik kod) tek bir değişikliği ifade eder. Mutasyonlar çok sık meydana gelir ancak virüsün özelliklerini bazen değiştirir.
- Soy (Lineage): Ortak bir ataya sahip, yakından ilişkili bir virüs grubudur. SARS-CoV-2, hepsi COVID-19'a neden olan birçok soya sahiptir;

Anahtar Tanımlar

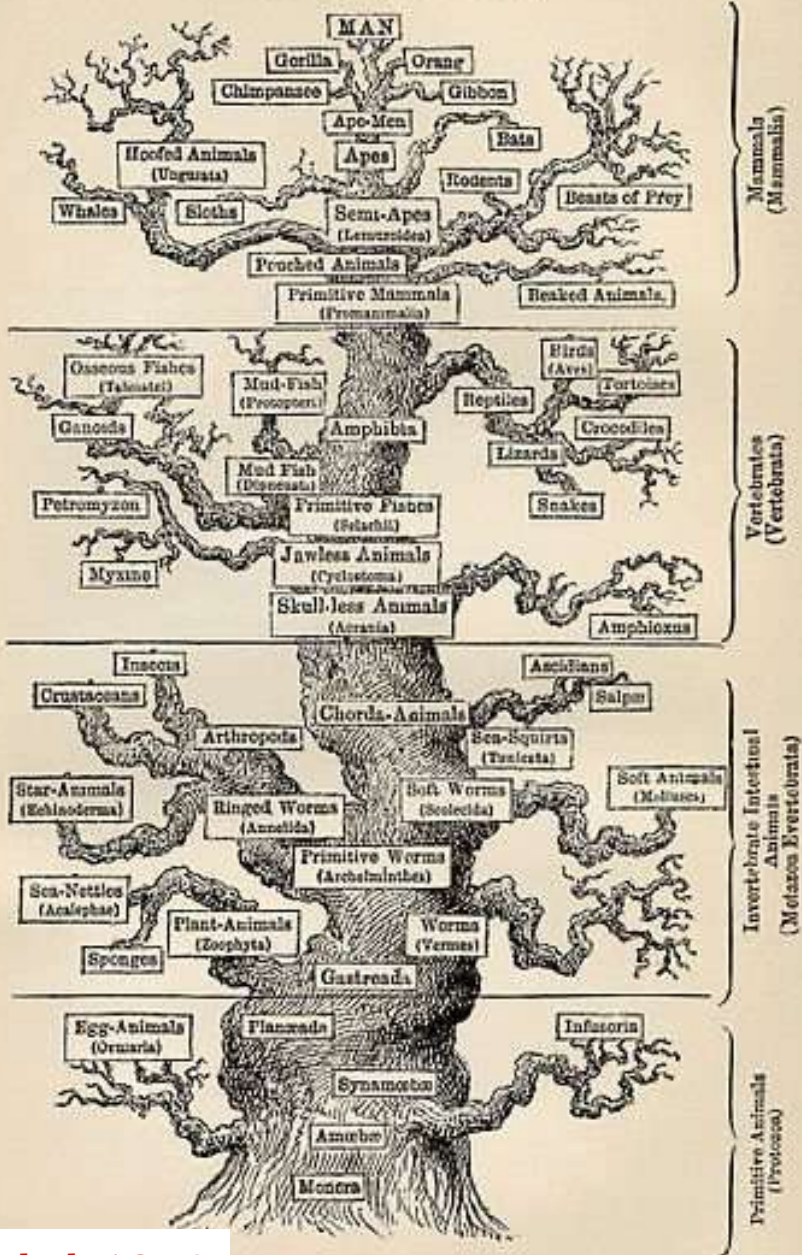
- Varyant: Bir veya daha fazla mutasyon içerebilen viral genom (genetik kod).



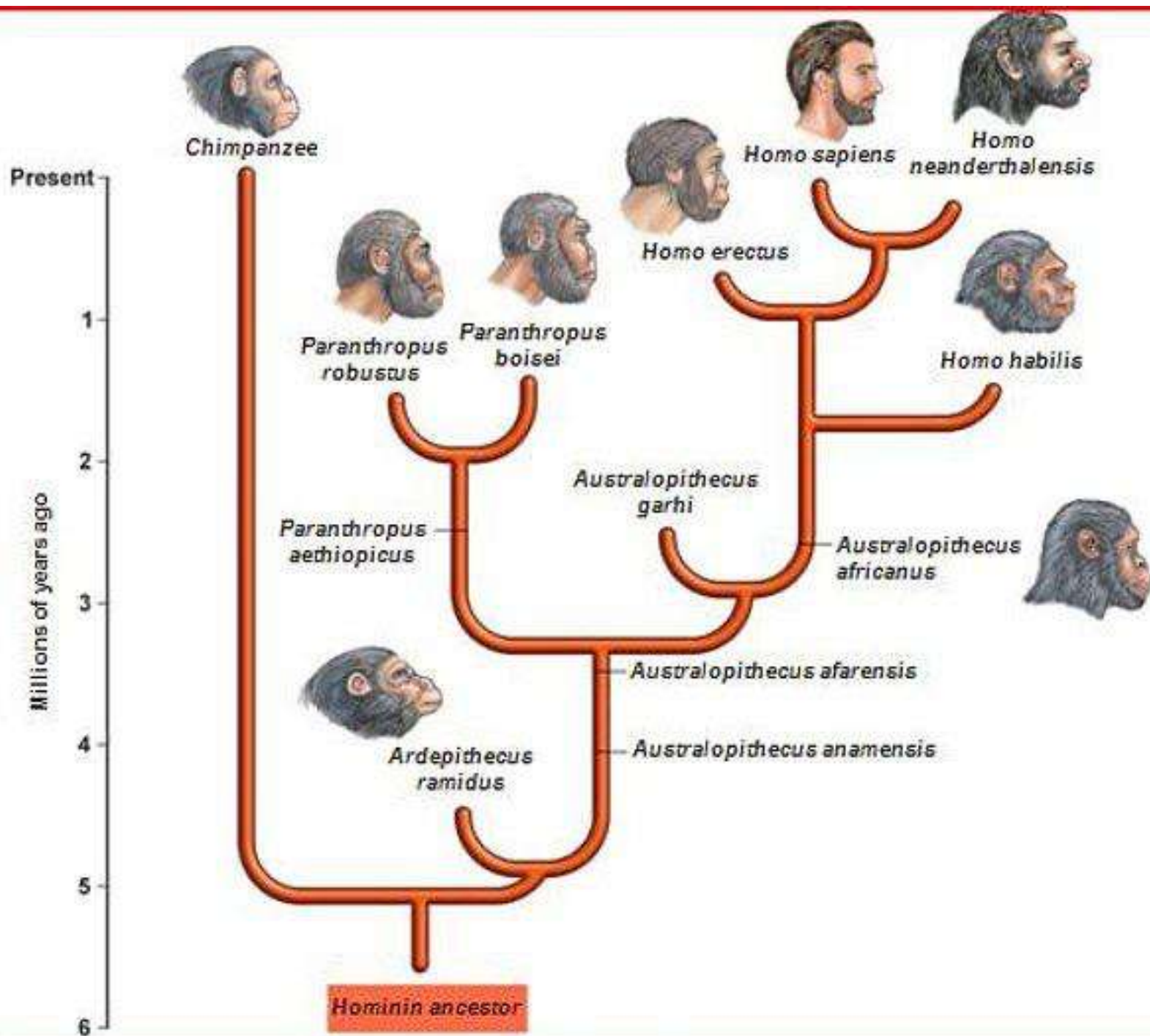
PEDIGREE OF MAN.



PEDIGREE OF MAN.



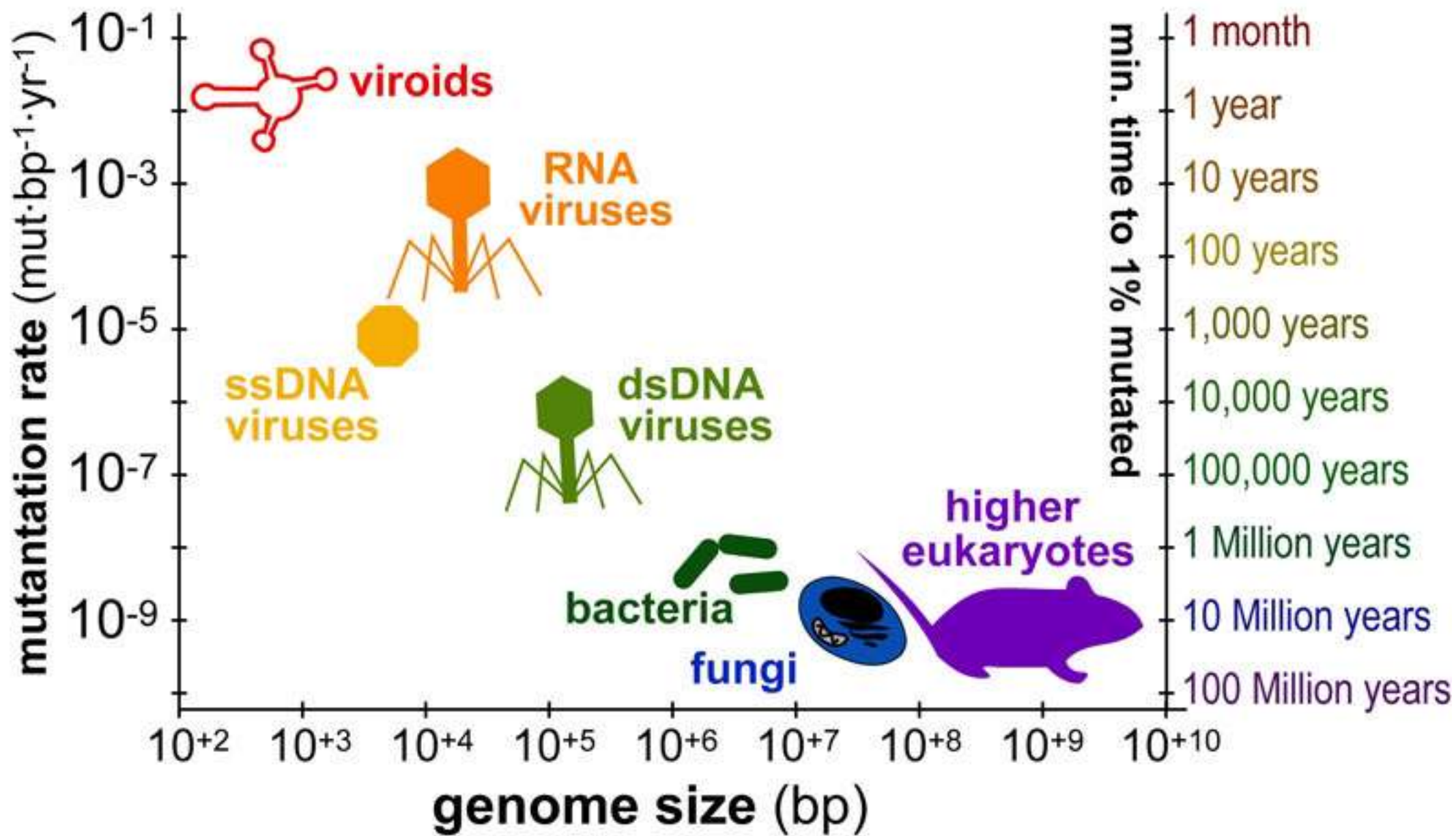
- Virusler bu evrim ağacının hiç bir noktasında yoklar.
- Klasik anlamda fosilleri yok ama aslında bütün canlılar virusların fosillerinin kalıntılarını genlerinde barındırıyor.
- Türümüzün (*Homo sapiens*) genomunda **endojen retrovirüslere** ait genler, **tüm genomun %8'ini** oluşturuyor ve bu tüm genomda protein şifreleyen kısmın yaklaşık 4 katı kadar bir yer tutmakta



- *Homo sapiens*, kendisinden önceki insan türlerinin bir varyantıdır.



- İnsanla şempanze arasında,
18.000'den fazla genin
(neredeyse tüm genomun) tek
tek nükleotit dizilerine
bakılarak yapılan analizlerde,
iki tür arasındaki benzerlik
%98.77



DNA vs RNA virüsleri

- Çoğu DNA virüsü, genetik materyallerini konakçı hücreden, DNA polimeraz adı verilen ve "proofreading" (ilerledikçe hataları yakalayan ve düzelten) enzimler kullanarak kopyalar.
- RNA virüsleri, bunun yerine RNA polimeraz adı verilen ve proofreading yapmayan ve dolayısıyla daha fazla hata yapan enzimleri kullanır ve mutasyon oranları yüksektir.

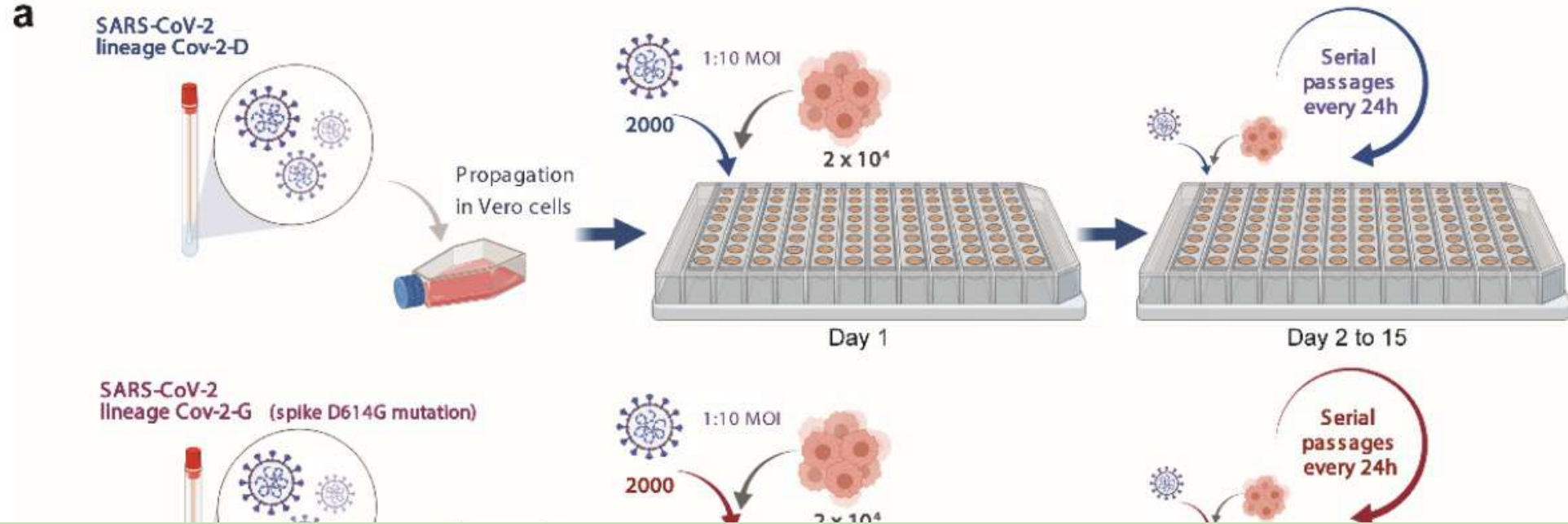
Farklı RNA virüslerinin
nükleotid mutasyon oranları
(substitutions per site per
year).

Group	Family	Virus	Mutation rate	Reference
ss(+)RNA	Coronaviridae	SARS-CoV-2	8×10^{-4}	19
ss(+)RNA	Coronaviridae	SARS	3.01×10^{-3}	17
ss(+)RNA	Coronaviridae	MERS-CoV	1.12×10^{-3}	15
ss(+)RNA	Coronaviridae	HCoV-OC43	1.06×10^{-4}	41
ss(+)RNA	Coronaviridae	HCoV-229E	3.28×10^{-4}	42
ss(+)RNA	Coronaviridae	Avian coronavirus	2.40×10^{-4}	43
ss(+)RNA	Coronaviridae	Bovine coronavirus	5.37×10^{-4}	44
ss(+)RNA	Filoviridae	EBOV	1.23×10^{-3}	45
ss(+)RNA	Picornaviridae	Hepatitis A virus	9.76×10^{-4}	46
ss(+)RNA	Flaviviridae	Hepatitis C virus	1.39×10^{-3}	47
ss(-)RNA	Orthomyxoviridae	Influenza A virus	3.15×10^{-3}	48
ss(+)RNA	Flaviviridae	Dengue virus	6.50×10^{-4}	49
ss(+)RNA	Picornaviridae	Human enterovirus A	5.53×10^{-3}	50
ss(+)RNA	Picornaviridae	Human enterovirus B	5.27×10^{-3}	50
ss(+)RNA	Picornaviridae	Poliovirus 1	1.17×10^{-2}	50
ss(-)RNA	Paramyxoviridae	Measles virus	6.02×10^{-4}	51
ss(-)RNA	Rhabdoviridae	Rabies virus	3.32×10^{-4}	52
dsRNA	Reoviridae	Human rotavirus A	1.87×10^{-3}	53

SARS-CoV-2 Mutasyon Hızı

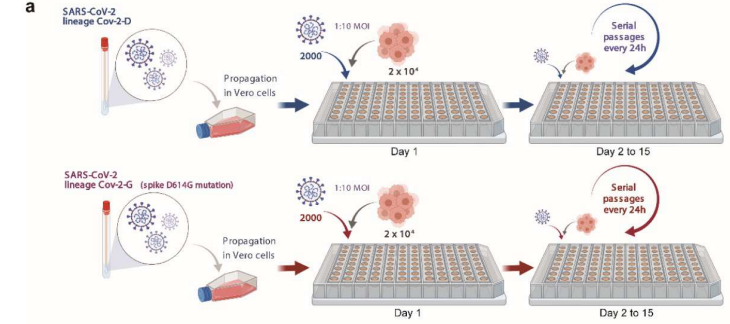
- SARS-CoV-2 genomu **30.000** bazdan oluşur.
- Mutasyonların ortaya çıkma hızı, tipik olarak, genom replike olduğunda herhangi bir bazın hatalı olarak değiştirilme olasılığı olarak ifade edilir.

SARS-CoV-2 Mutasyon Hızı



- Mutasyon hızı, deneysel bir çalışmaya göre bir infeksiyon siklusu başına **3 milyonda 1** civarındadır,

SARS-CoV-2 Mutasyon Hızı



- Bu oran göz önüne alındığında, bir kişiye bulaştığında genomun her replikasyonunda
- $30.000 \times 3 / 1.000.000 = 0.1$ mutasyon
- Enfeksiyon piki 5 ila 7 gün sürer, bu süre zarfında virüs tipik olarak 3 ila 7 "replikasyon döngüsü" tamamlar.

SARS-CoV-2 Mutasyon Hızı

- 5 replikasyon döngüsü sonunda

$5 \times 0.1 = 0.5$ mutasyon gözlenir.

- Enfekte olan **her 2 kişide 1 yeni mutasyon** beklenir.

SARS-CoV-2 Mutasyon Hızı

- Farklı bir yaklaşım, **genom sekans verilerini** kullanmaktır.
- Her genom dizisi farklı enfekte bir kişiden alındığından, bu veriler tek bir enfeksiyonda değil, küresel viral popülasyonda mutasyonların birikme oranını hesaplamamızı sağlar.

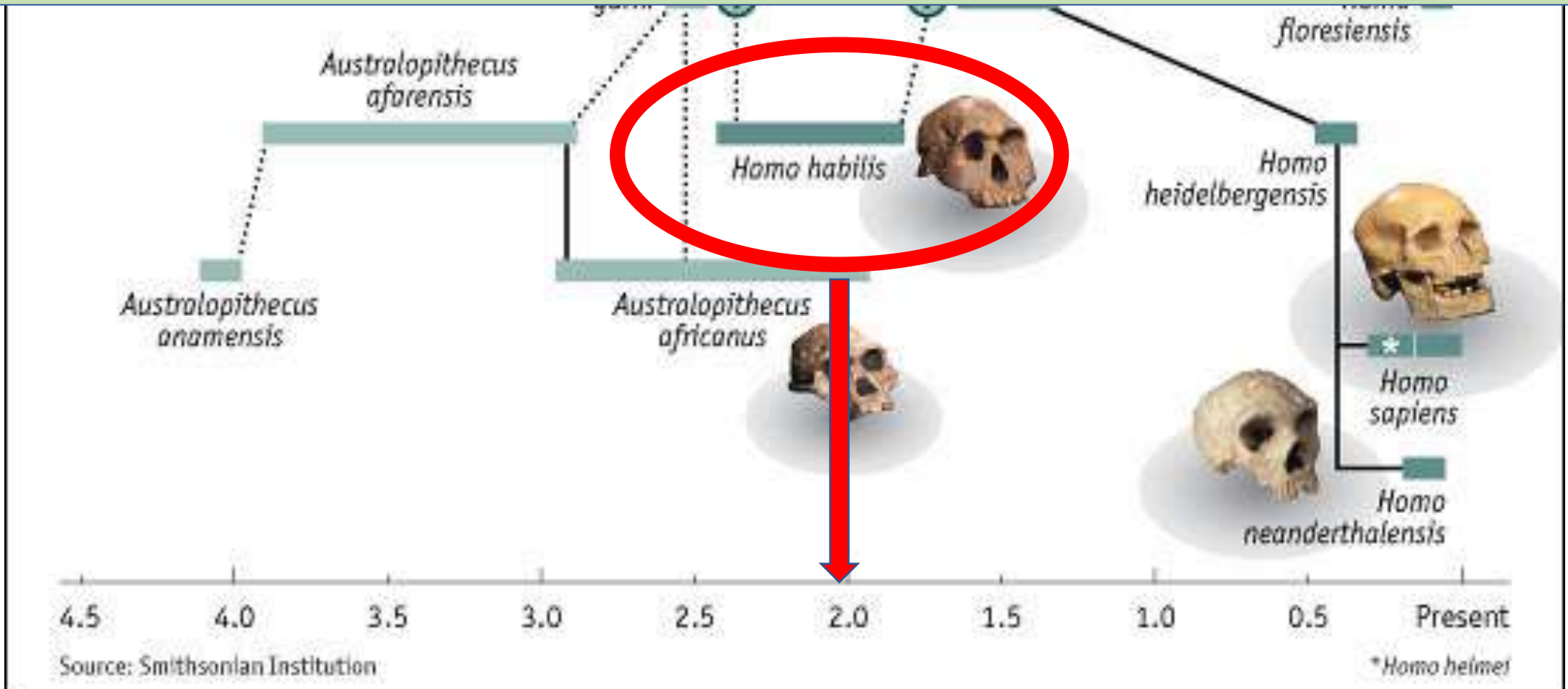
SARS-CoV-2 Mutasyon Hızı

- Sekanslama verilerini orijinal bir "**referans**" genomla (çok erken bir virüs genomu) karşılaştırarak her bir genomda kaç tane mutasyon biriktiği sayılabilir.
- Daha sonra mutasyon sayısının zamanla ne kadar hızlı arttığı görülebilir.
- Genom sekans verileri, küresel virüs popülasyonunun **her iki haftada bir** ortalama yaklaşık **1 mutasyon** biriktirdiğini göstermekte.

SARS-CoV-2 Mutasyon Hızı

- İnsan genomunda da her iki haftada yaklaşık **0,05 mutasyon** oluşmakta (SARS-CoV-2'den sadece 20 kat daha yavaş).
- İnsan genomu, SARS-CoV-2 genomundan **100 bin kat büyük**
- O nedenle baz başına mutasyon hızı SARS-CoV-2'de, insana göre **2 milyon kez** daha hızlı.

- SARS-Cov-2, pandemi sürecinde (genom boyutuyla orantılı olarak) insanların yaklaşık **2 milyon yıl önce** dünyada bulunan **Homo habilis**'ten bu yana yaşadığı ile aşağı yukarı aynı miktarda evrimsel değişim yaşadı.



Varyantların neden ortaya çıktığına dair hipotezler

1. İmmünsüprese konakta uzamış COVID-19

(Antiviral ilaçlar, monoklonal antikolar veya konvelasan plazma ile tedavi sırasında oluşan seçici baskı vb.)

2. Zoonotik Orjin,

Varyantların neden ortaya çıktığına dair hipotezler

1. İmmünsüprese konakta uzamış COVID-19

(Antiviral ilaçlar, monoklonal antikolar veya konvelasan plazma ile tedavi sırasında oluşan seçici baskı vb.)

2. Zoonotik Orjin,

1- İmmünsüprese konakta uzamış COVID-19



Preprints are preliminary reports that have not undergone peer review.
They should not be considered conclusive, used to inform clinical practice,
or referenced by the media as validated information.

SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID-19

Oksana Stanevich

Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia; First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Evgeniia Alekseeva (✉ evg.alekseeva93@gmail.com)

Skolkovo Institute of Science and Technology

SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID-19

Oksana Stanevich

Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia; First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Evgeniia Alekseeva (✉ evg.alekseeva93@gmail.com)

Skolkovo Institute of Science and Technology

- Non-Hodgkin Difüz B hücreli lenfoma,
- Rituksimab tedavisi gören ve nötralizan antikorları olmayan immünsüprese hasta
- Bir çok kez **kemoterapi**, rituksimab, Otolog-HSCT
- 20 Ağustos 2020 ve 19 Şubat 2021' de 2 kez virus izole edilmiş
- Tüm genom analizi
- Hastalığın **318 günü boyunca** (17 Nisan 2020- 1 Mart 2021) arası SARS-CoV-2 genomunda toplam **40 değişiklik** gelişmiş.

SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID-19

Oksana Stanevich

Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia; First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Evgeniia Alekseeva (✉ evg.alekseeva93@gmail.com)

Skolkovo Institute of Science and Technology

- Kazanılan mutasyonlar arasında, bilinen immünojenik SARS-CoV-2 HLA sınıf I antijenlerinin bağlanmasını azaltan veya önleyen 12 tanesi,
- Virus immün düzenlemesinin büyük ölçüde **sitotoksik CD8 T hücre** klonları tarafından yönlendirildiğini düşündürmektedir.

SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID-19

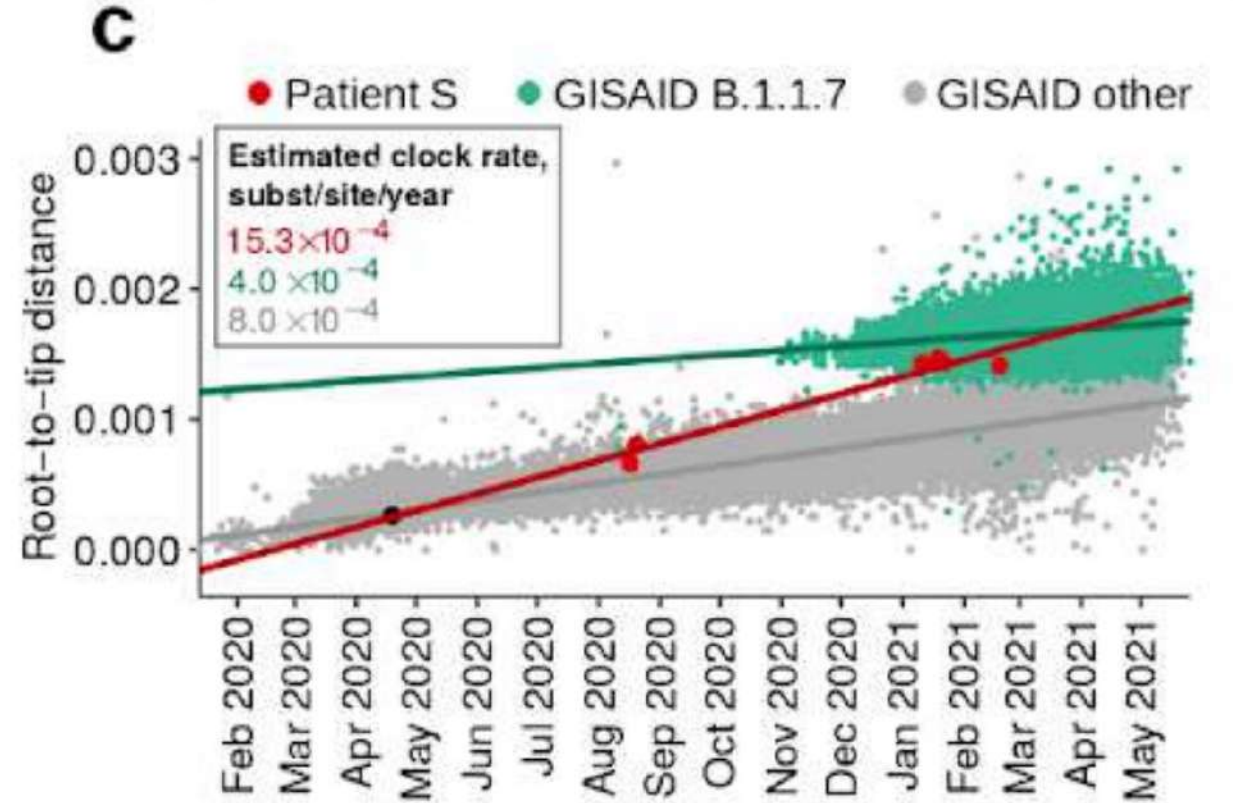
Oksana Stanevich

Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia; First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Evgeniia Alekseeva (✉ evg.alekseeva93@gmail.com)

Skolkovo Institute of Science and Technology

- Yılda nükleotid başına 15.3×10^{-4} 'lük substitüsyon hızı tespit edilmiş
- Normal popülasyondaki virusun evrim hızından önemli ölçüde yüksek.
- Mutasyonlar, prototip viral izolat ile karşılaştırıldığında, çalışma süresinin sonunda nötralizan antikörlara duyarlılıkta saptanabilir bir azalmaya yol açmadı.





Article

Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer

Victoria A. Avanzato,^{1,2,7} M. Jeremiah Matson,^{1,3,7} Stephanie N. Seifert,^{1,7} Rhys Pryce,² Brandi N. Williamson,¹ Sarah L. Anzick,⁴ Kent Barbian,⁴ Seth D. Judson,⁵ Elizabeth R. Fischer,⁴ Craig Martens,⁴ Thomas A. Bowden,² Emmie de Wit,¹ Francis X. Riedo,^{6,*} and Vincent J. Munster^{1,8,*}

¹Laboratory of Virology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, MT 59840, USA

²Division of Structural Biology, Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford OX3 7BN, UK

³Marshall University Joan C. Edwards School of Medicine, Huntington, WV 25701, USA

⁴Research Technologies Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, MT 59840, USA

⁵Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA

⁶EvergreenHealth, Kirkland, WA 98034, USA

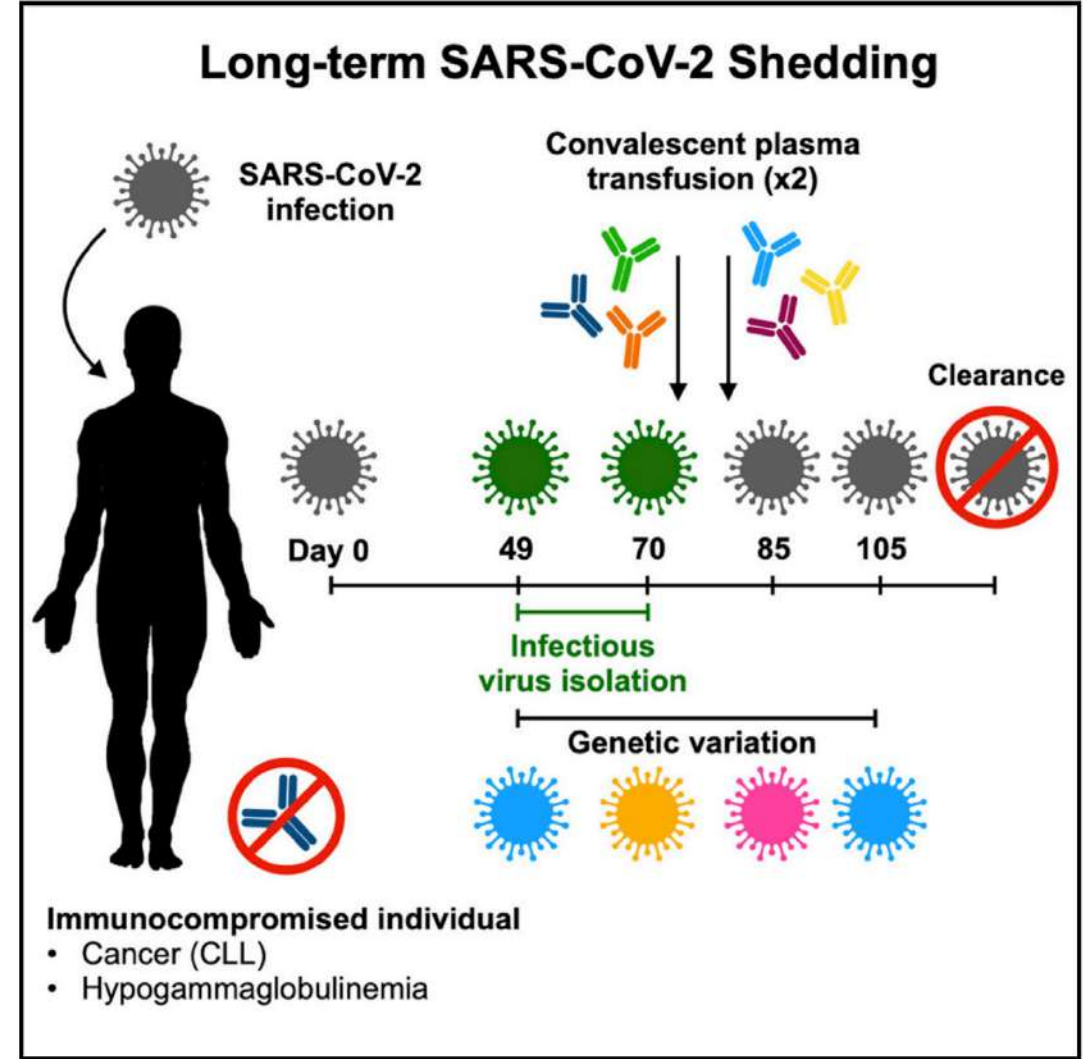
⁷These authors contributed equally

⁸Lead Contact

*Correspondence: fxriedo@evergreenhealthcare.org (F.X.R.), vincent.munster@nih.gov (V.J.M.)

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>

- Enfeksiyonun seyri boyunca, SARS-CoV-2'nin konakçı içinde genomik evrimi belirgin.
- Derin dizileme, enfeksiyon süresince sürekli değişen bir virüs popülasyon yapısını ortaya çıkardı.



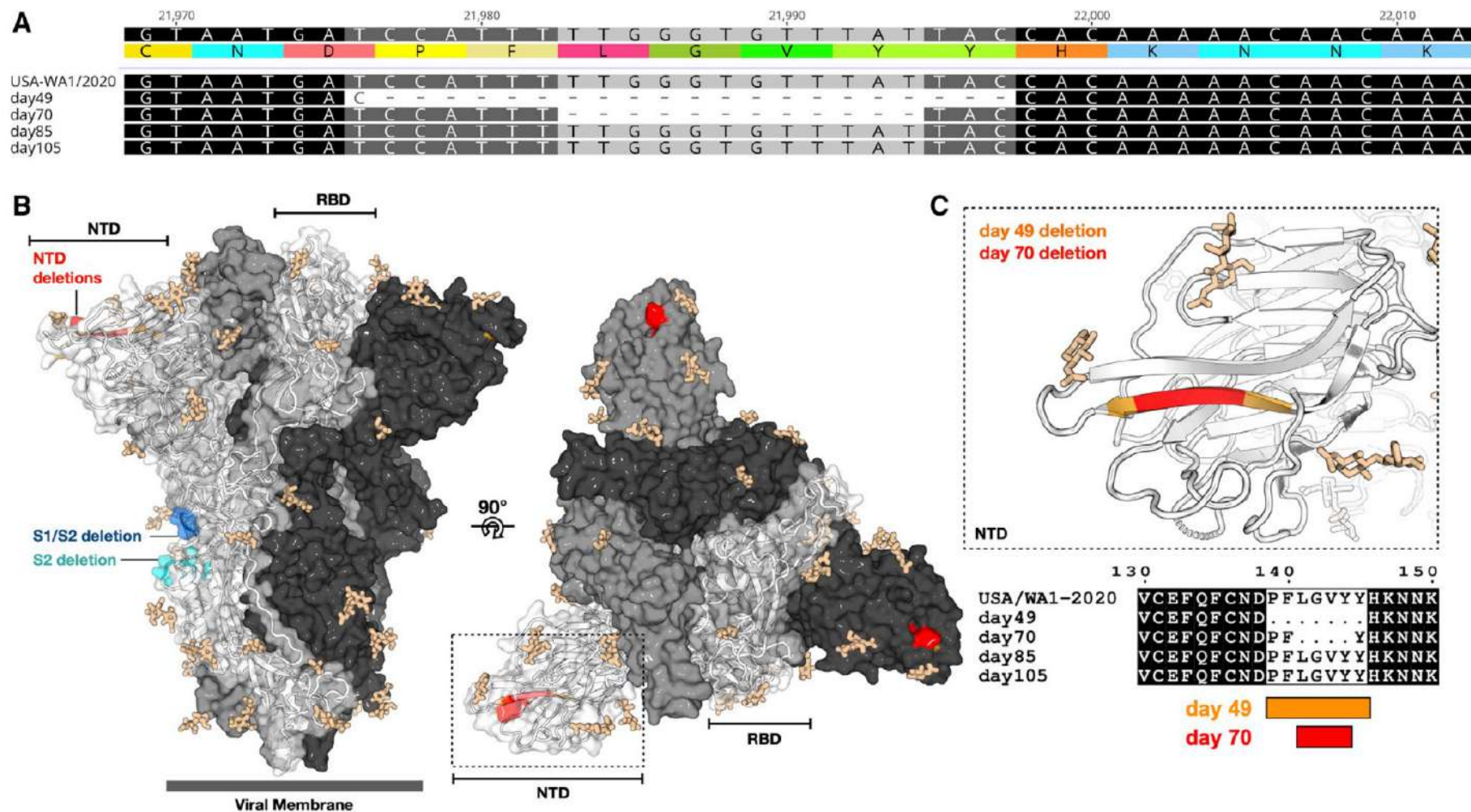


Figure 5. Deletions in the NTD of S1 of the Spike Protein

(A) Nucleotide and amino acid sequence alignment of the region of the spike gene of the four sequences from the individual and the reference USA/WA1/2020 genome sequence containing the deletions observed in the day 49 and day 70 samples. Alignment was generated with MAFFT v.1.4 (Katoh and Standley, 2013; Katoh et al., 2002) implemented in Geneious Prime 2020.1.2 (<https://www.geneious.com>).

(B) Amino acid residues removed by the day 49 (orange) and day 70 (red) spike deletions are highlighted on a SARS-CoV-2 spike trimer (PDB: 6zge; Wrobel et al., 2020). Each protomer of the trimer is shown in surface representation, colored in shades of gray. A single protomer is annotated, and its secondary structure is shown in cartoon representation. Glycans are shown as beige sticks. Previously reported spike deletions observed at the S1/S2 and S2' cleavage sites (Andrés et al., 2020; Lau et al., 2020; Liu et al., 2020d) are colored blue and cyan, respectively.

(C) Close-up view of the indicated region of (B) (dotted box) with the protein surface removed for clarity and accompanying amino acid sequence alignment, generated using Multalin (Corpet, 1988) and plotted with ESPript (Robert and Gouet, 2014).

ARTICLE



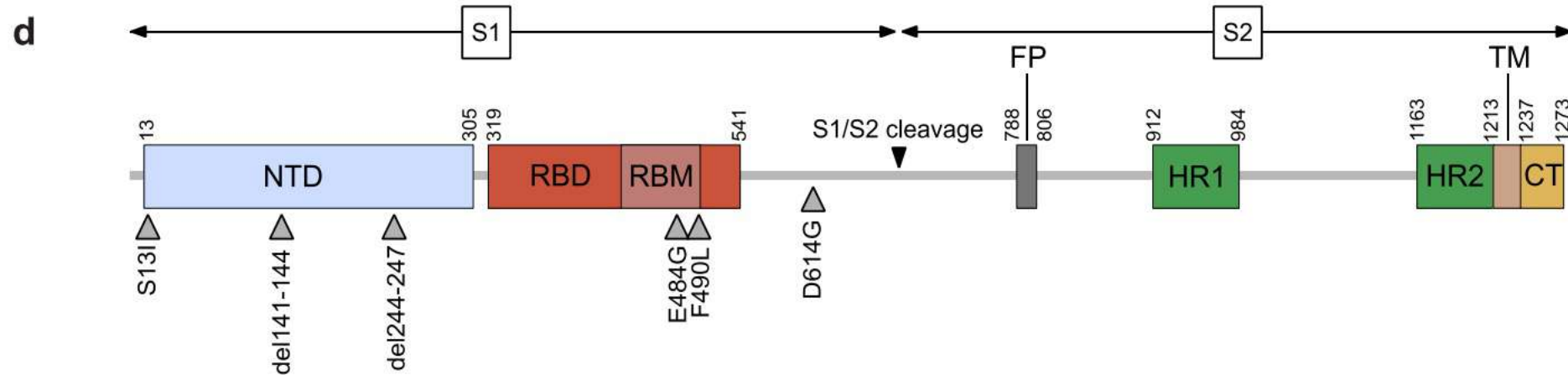
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26602-3>

OPEN

Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient as a source of immune escape variants

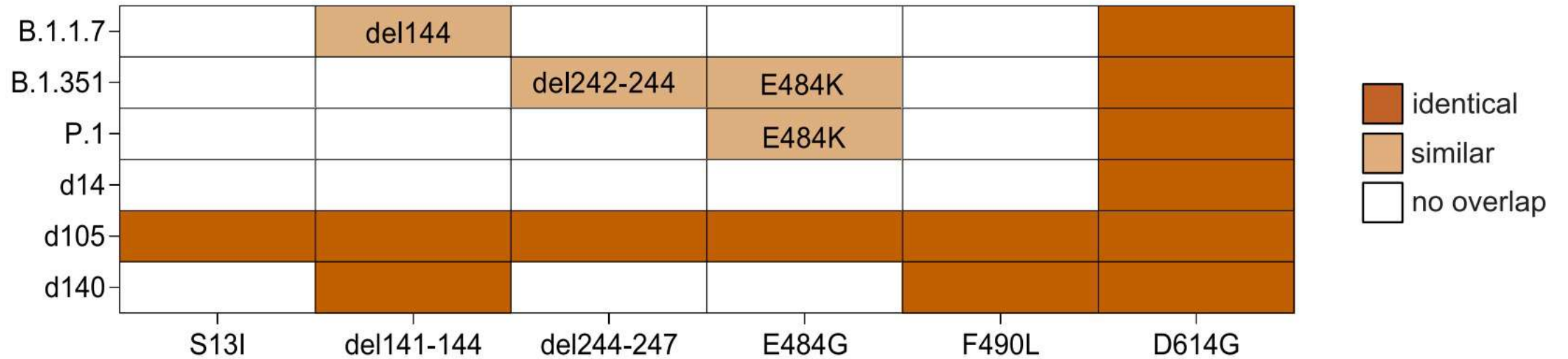
Sebastian Weigang ^{1,7}, Jonas Fuchs ^{1,7}, Gert Zimmer ², Daniel Schnepf ¹, Lisa Kern¹, Julius Beer¹, Hendrik Luxenburger ³, Jakob Ankerhold¹, Valeria Falcone ¹, Janine Kemming³, Maike Hofmann ³, Robert Thimme ³, Christoph Neumann-Haefelin ³, Svenja Ulferts ⁴, Robert Grosse ⁴, Daniel Hornuss ⁵, Yakup Tanriver⁶, Siegbert Rieg⁵, Dirk Wagner⁵, Daniela Huzly¹, Martin Schwemmle ¹, Marcus Panning ^{1,8}✉ & Georg Kochs ^{1,8}✉

- 58 yaş, erkek, Böbrek nakli alıcısında uzamış SARS CoV-2 enfeksiyonu
- Sıralı solunum örneklerinde RT-qPCR ve yeni nesil dizileme (NGS) uygulayarak, enfeksiyonun geç dönemlerinde viral genomda birkaç mutasyon tespit edilmiş.



- Alfa, beta ve gama endişe verici varyantlarda bulunanlara benzer genom mutasyonları sergileyen geç bir viral izolatın, COVID-19 antiserumları tarafından nötralizasyondan kaçabileceği gösterilmiş.

e



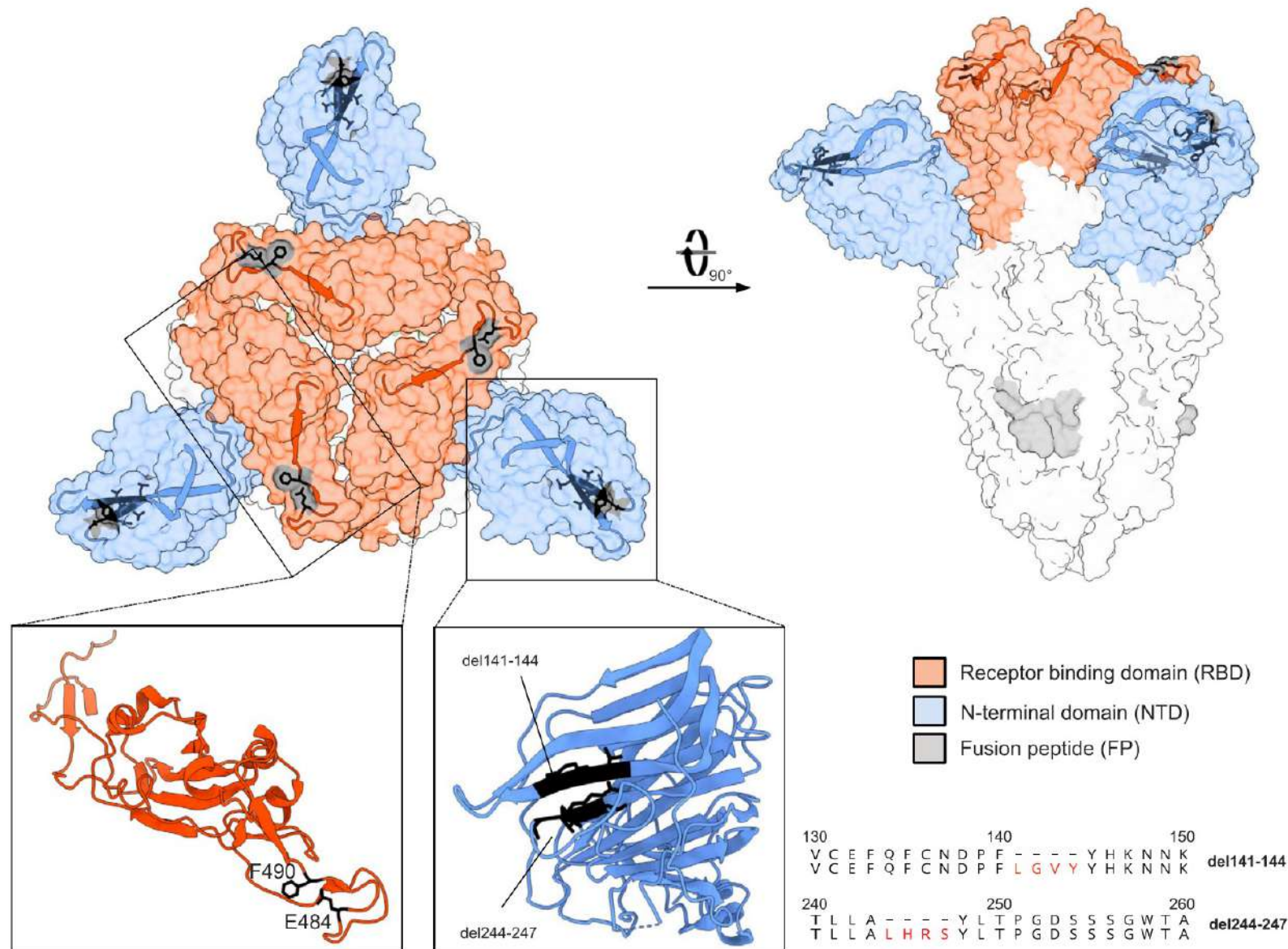


Fig. 3 Structure of the SARS-CoV-2 spike trimer. The spike structure (PDB accession number: 7BNM) with the most prominent mutations in the patient viral sequences is shown in the surface presentation. The NTD is colored in blue and the RBD in red. Close-ups of the single NTD and RBD regions defined by boxes are presented as ribbons. The location of the deletions in the NTD and amino acid substitutions in the RBD are indicated by black residues. Furthermore, the deletions in the NTD are displayed as amino acid alignments at the right.

- Ayrıca, duyarlı farelerin bu hastanın escape varyantı ile enfeksiyonu, hem ana virüs hem de escape varyantı ile yeniden enfeksiyona karşı koruyucu bağışıklığın yanı sıra,
- Alfa ve beta SARS-CoV-2 varyantlarına karşı yüksek nötralizasyon titrelerini oluşturduğu gösterilmiş,
- İmmünosupresif tedavi azaltıldıktan sonra hasta, spike spesifik nötralizan antikorlar geliştirerek iyileşmiş.

ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26602-3> OPEN

Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient as a source of immune escape variants

Sebastian Weigang^{1,7}, Jonas Fuchs^{1,7}, Gert Zimmer², Daniel Schnepf¹, Lisa Kern¹, Julius Beer¹, Hendrik Luxemburger³, Jakob Ankerhold¹, Valeria Falcone¹, Janine Kemming³, Maike Hofmann³, Robert Thimme³, Christoph Neumann-Haefelin³, Svenja Ulferts⁴, Robert Grosse⁴, Daniel Hornuss⁵, Yakup Tanriver⁶, Siegbert Rieg⁵, Dirk Wagner⁵, Daniela Huzly¹, Martin Schwemmle¹, Marcus Panning^{1,8} & Georg Kochs^{1,8}

- Sonuçlar, bağışıklığı baskılanmış hastaların potansiyel olarak zararlı SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması için bir kaynak olabileceğini düşündürmektedir.

The mutational steps of SARS-CoV-2 to become like Omicron within seven months: the story of immune escape in an immunocompromised patient

Sissy Therese Sonnleitner^{1,2*}, Martina Prelog^{3*}, Stefanie Sonnleitner¹, Eva Hinterbichler¹, Hannah Halbfurter¹, Dominik B. C. Kopecky¹, Giovanni Almanzar³, Stephan Koblmüller⁴, Christian Sturmbauer⁴, Leonard Feist⁵, Ralf Horres⁵, Wilfried Posch², Gernot Walder¹.

¹ Dr. Gernot Walder GmbH, Medical Laboratory, Department of Virology, 9931 Ausservillgraten 30, Austria.

² Institute of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, 6020 Innsbruck, Austria.

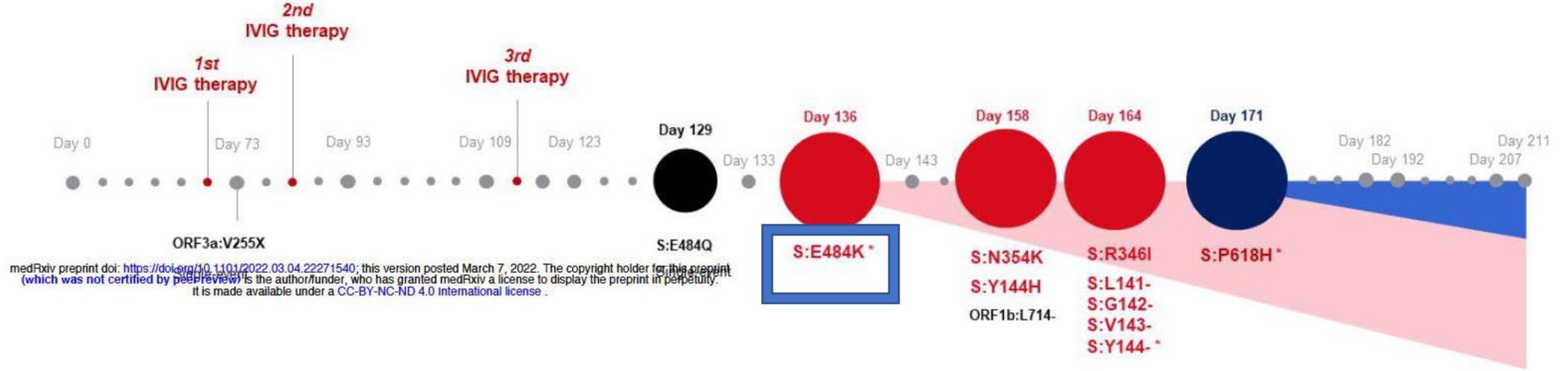
³ Pediatric Rheumatology/Special Immunology, Department of Pediatrics, University Hospital Wuerzburg, Josef-Schneider-Str. 2, Wuerzburg, Germany.

⁴ Institute of Biology, University of Graz, Universitätsplatz 2, 8010 Graz, Austria.

⁵ GenXPro GmbH, Altenhoeferallee 3, 60438 Frankfurt am Main, Germany

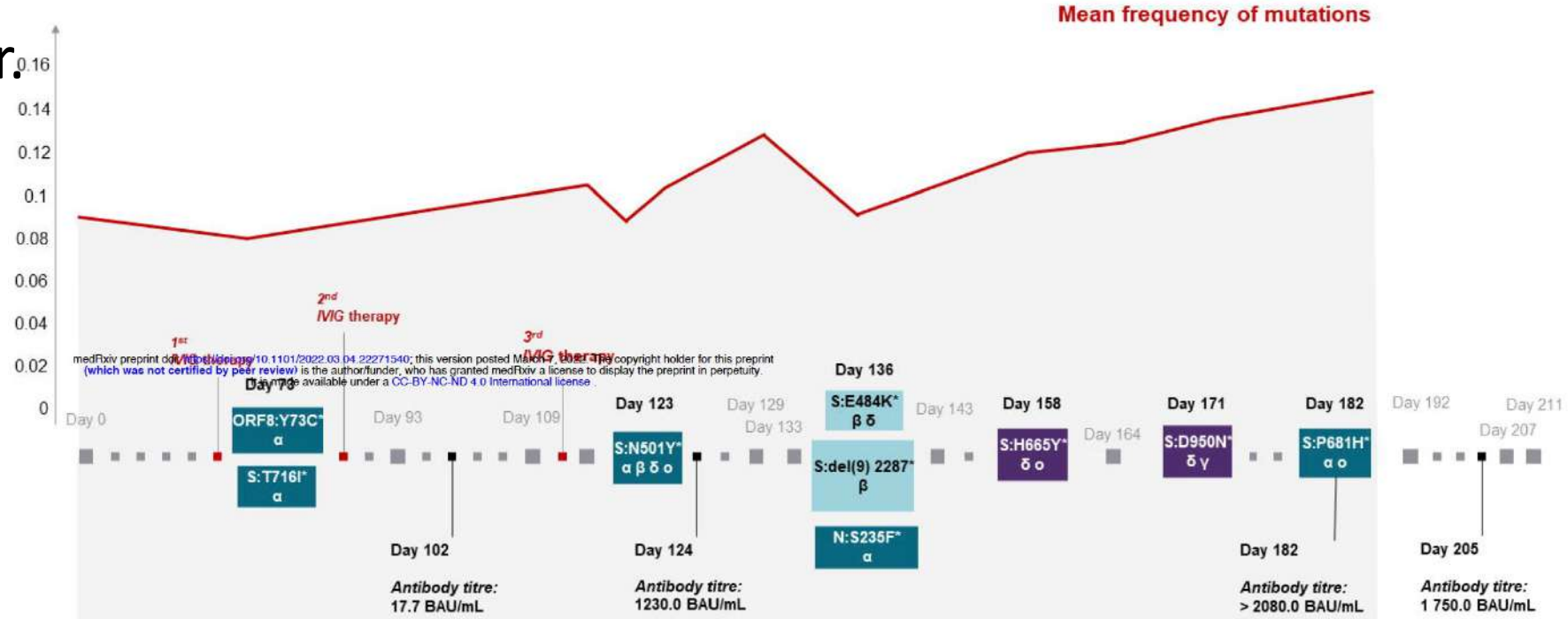
- Evre 4 küçük hücreli lenfositik lenfoma hastası
- 7 aylık bir süre boyunca bir dizi SARS-CoV-2 bağışıklıktan kaçış mutasyonu(escape mutation) gelişimi tespit ediliyor.
- Hastanın antikor yanıtı oldukça iyi olmasına rağmen spesifik T hücre yanıtı olmadığı görülüyor.

E484K → İlk ortaya çıkan bağışıklıkltan kaçış mutasyonu



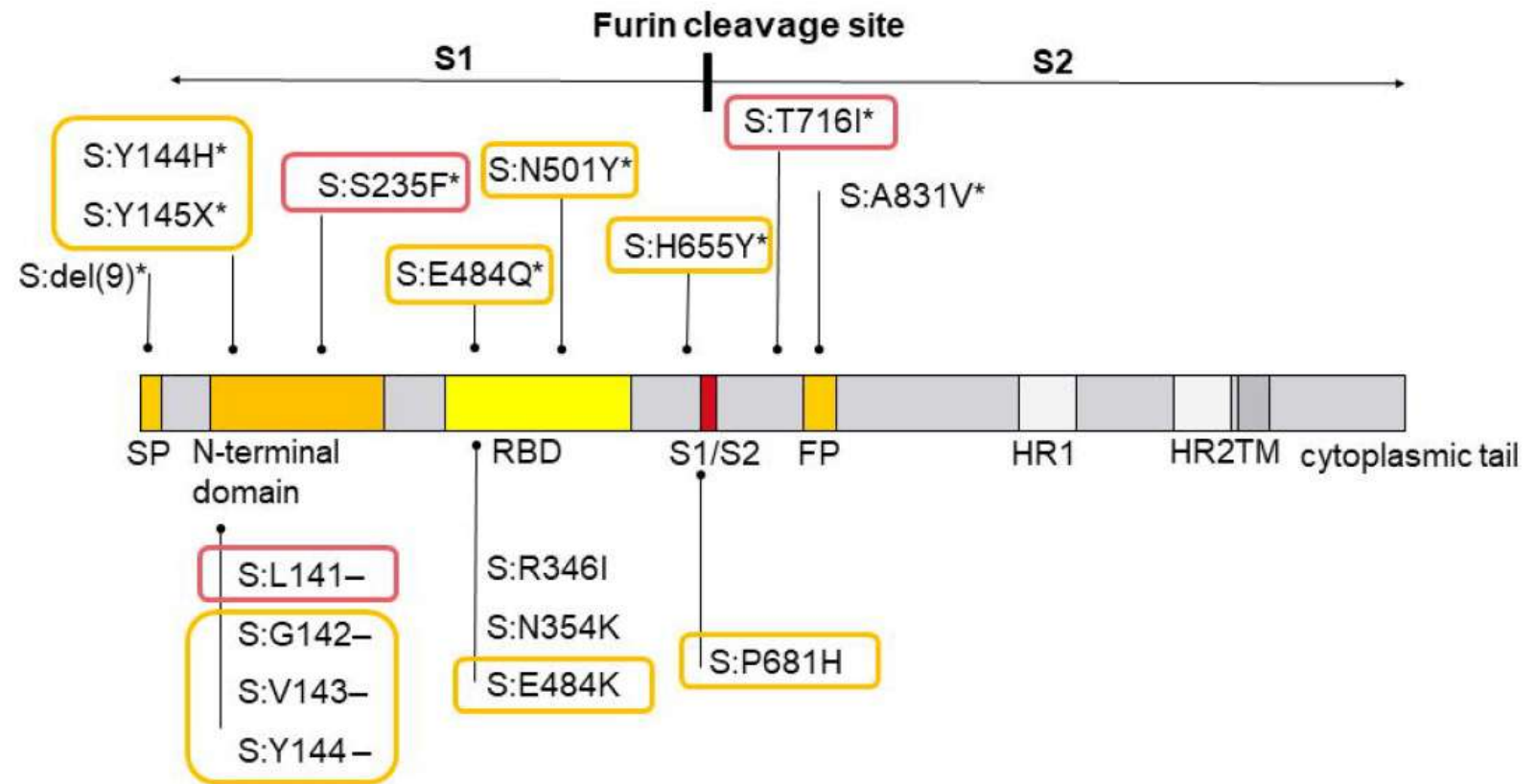
- Devam eden SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında;
- 17 non-sinonim mutasyon gözlemlendi,
- Bunların 13'ü (13/17; %76,5) spike kodlayan genomik bölgede

- Hastadan izole edilen virusta gelişen bu mutasyonların **on beşi (15/17; %88,2)** zaten tarif edilmiş ve önde gelen bağışıklıktan kaçış mutasyonlarını içerir.



Önde gelen bağışıklıktan kaçış mutasyonları

S:E484K,
S:D950N,
S:P681H,
S:N501Y,
S:del(9),
N:S235F
S:H655Y.



- İncelenen virus (11/22) tarafından edinilen tüm mutasyonların %50'si ilgili Omicron varyantında benzer biçimde bulunmakta.

→Çalışma ile,

- Virüsün spesifik antikörlara karşı doğrudan mutasyonel yanıtı ve
- SARS-CoV-2'nin bağışıklıktan kaçış mutasyonlarının, özel dikkat gösterilmesi gereken konak içi mutasyonların evriminin kronolojisi gösterilmektedir.

Varyantların neden ortaya çıktığına dair hipotezler

1. İmmünsüprese konakta uzamış COVID-19

(Antiviral ilaçlar, monoklonal antikorlar veya konvelasan plazma ile tedavi sırasında oluşan seçici baskı vb.)

2. Zoonotik orjin

2. Zoonotik Orjin

Journal of Biosafety and Biosecurity 4 (2022) 33–37



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Biosafety and Biosecurity

journal homepage: www.keaipublishing.com/en/journals/journal-of-biosafety-and-biosecurity/



Research Article

Origin and evolutionary analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant

Yamin Sun^{a,c,1}, Wenchao Lin^{c,1}, Wei Dong^c, Jianguo Xu^{a,b,*}



- Bu çalışma ile, evrimsel ilişkileri belirlemek için bölge başına mutasyon oranı da dahil olmak üzere çeşitli varyantların mutasyon profilleri analiz edilmiş.

- İlk oluşan Wild tip SARS-CoV-2, fareleri enfekte etmezken, fareye adapte olmuş SARS-CoV-2 türleri tanımlanmıştır.
- Fareye adapte viruslardaki 5 mutasyon bölgesinin varlığı, Omicron'un bir fare konakçısında evrimleşmiş olabileceğini düşündürmektedir.

- **N501Y** mutasyonu, fare ACE2'sine affinitenin artmasında etkili.
- Başka bir çalışma, B.1.1.7 ve diğer iki N501Y taşıyan varyantın, B.1.351 ve P.3'ün fareleri enfekte edebileceğini gösterdi.

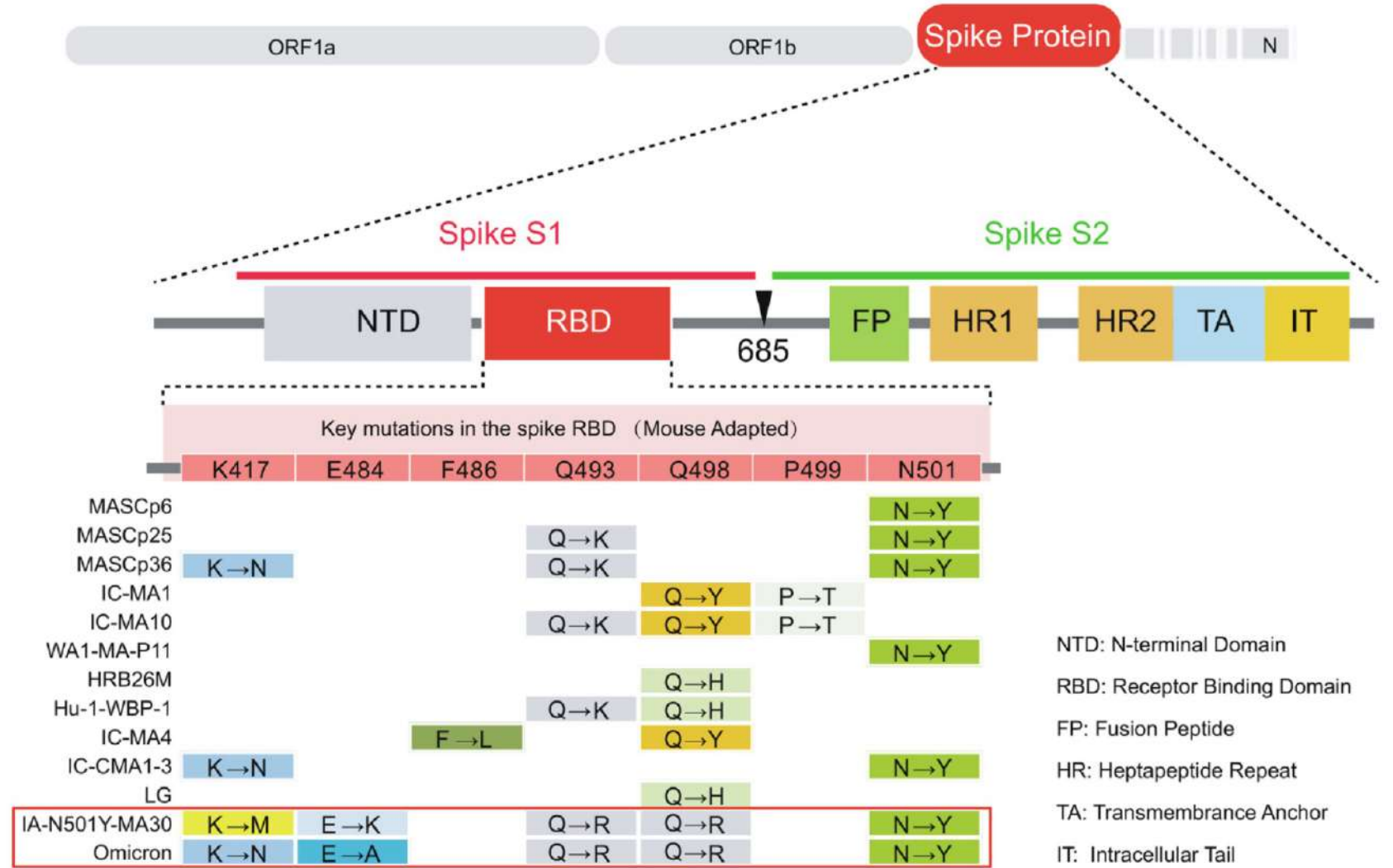


Fig. 2. Seven key mutations among 13 mouse-adapted strains and the Omicron variant of SARS-CoV-2. IA-501Y-MA-30 is a homogenate obtained from mouse lung after 30 passages of the IA-501Y strain.

Varyantların ortalama örnek başına mutasyonları

- Omicron varyantının, klinik örneklerde nadir görülen mutasyonlar içeren diğer SARS-CoV 2 varyantlarıyla karşılaştırıldığında benzersiz bir mutasyon profiline sahip olduğu bulunmuş.

Table 1

The average number of mutations per sample in each VOC is based on publicly available datasets.

Variant	Average number of mutations
Alpha	29.7
Gamma	29.1
Beta	28.4
Delta	35.4
Omicron	53.3



Research Article

Origin and evolutionary analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant



Yamin Sun ^{a,c,1}, Wenchao Lin ^{c,1}, Wei Dong ^c, Jianguo Xu ^{a,b,*}

^a Research Institute of Public Health, Nankai University, Tianjin, PR China

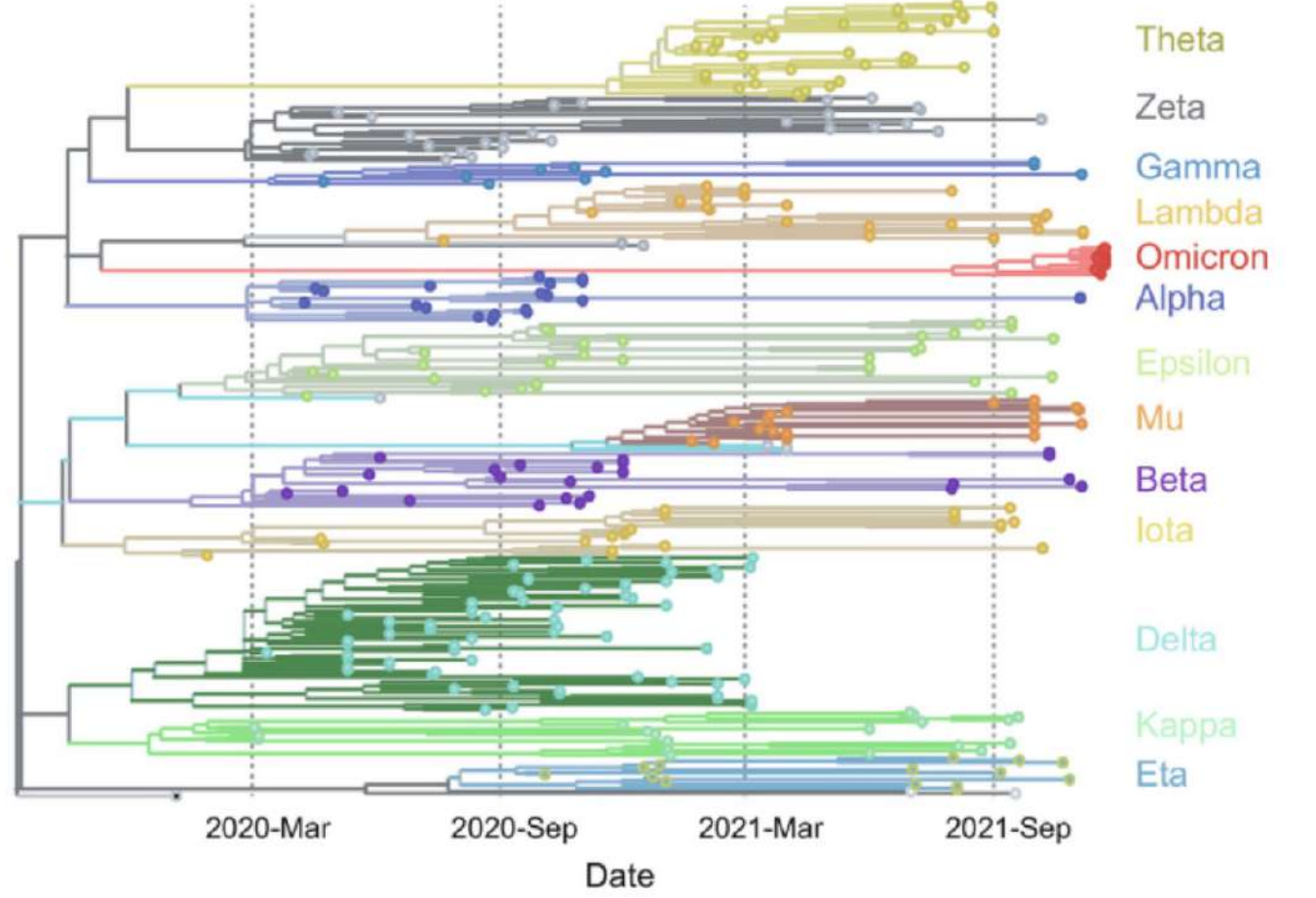
^b State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, PR China

^c Engineering and Research Center for Microbial Functional Genomics and Detection Technology, Ministry of Education, Nankai University

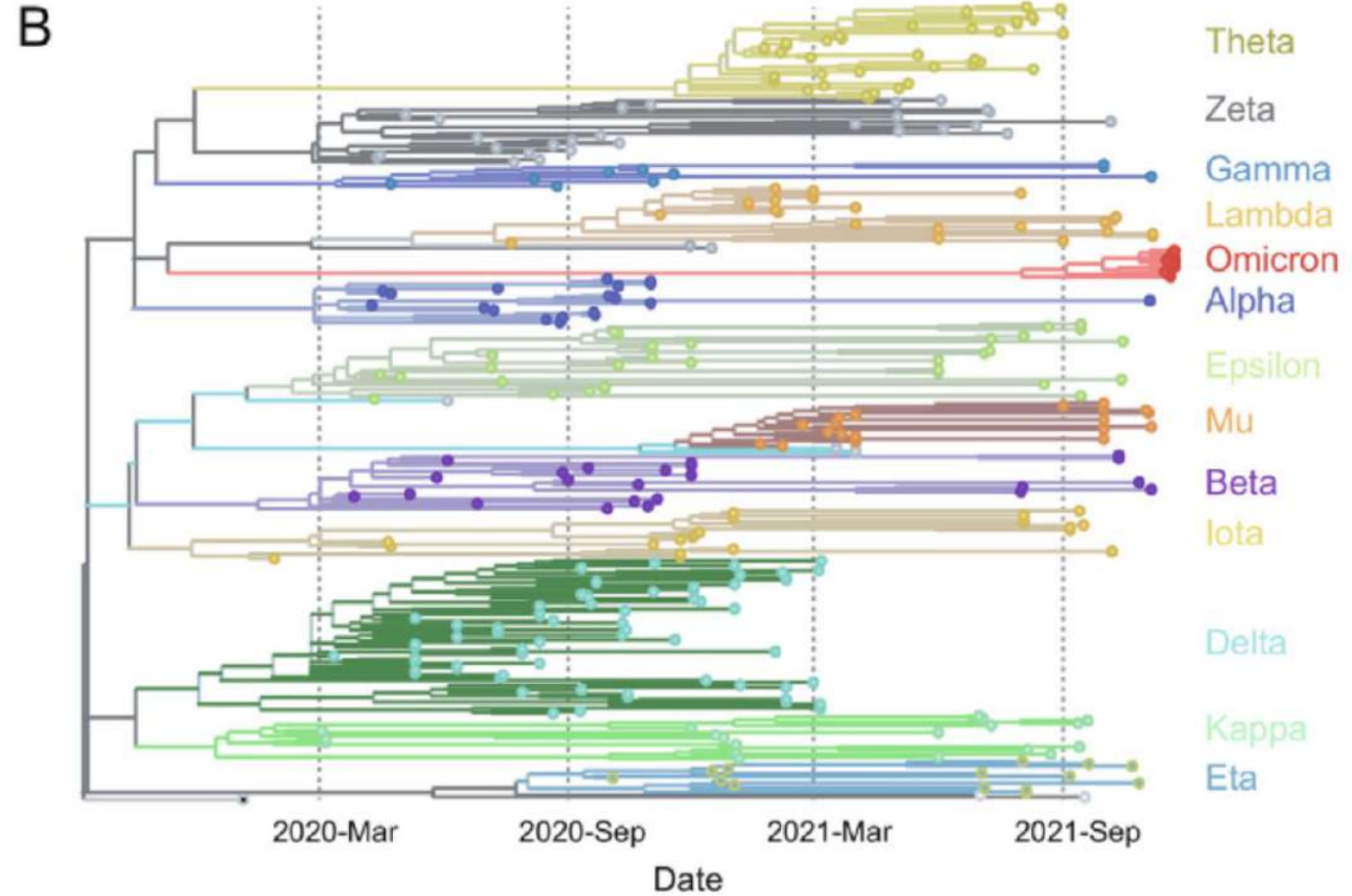
- Omicron'daki çok sayıda mutasyona rağmen, mevcut bilimsel verilere göre bu mutasyonların zaman içinde yavaş yavaş biriktiğine dair hiçbir kanıt bulunamadı.
- Şaşırtıcı bir sonuç olarak **filogenetik diyagramlar evrimin ara dallarını göstermemekte.**
- Ağustos 2021'den itibaren Delta varyantı küresel olarak baskındı ve Kasım 2021'e kadar yeni enfeksiyonlara neden olan tüm toplanan örneklerin %99,6'sı Delta olarak tanımlandı.

- Omicron, Delta varyantının bir türünden evrimleşmiş olsaydı, ortak bir mutasyon profilini paylaşırlardı.
- Ancak GISAID'den alınan verilerin analizi, Omicron varyantının bu suşların her birinden farklı olduğunu ve Delta varyantından evrimleşmediğini göstermekte.

B



- Zamana göre çizilen Filogentik ağaç diyagramında **Omicron ve Gamma** varyantlarının 2020 yılının ilk yarısında ayrıştığı görülmektedir.
- Bu durum, Omicron'un insan olmayan bir hayvan türünde evrimleşmiş olabileceği hipotezini desteklemektedir.
- Hayvan konakçısında birçok mutasyon biriktirdikten sonra, değişen koronavirüs, ters zoonoz yoluyla insanlara geri bulaşmış olabilir.



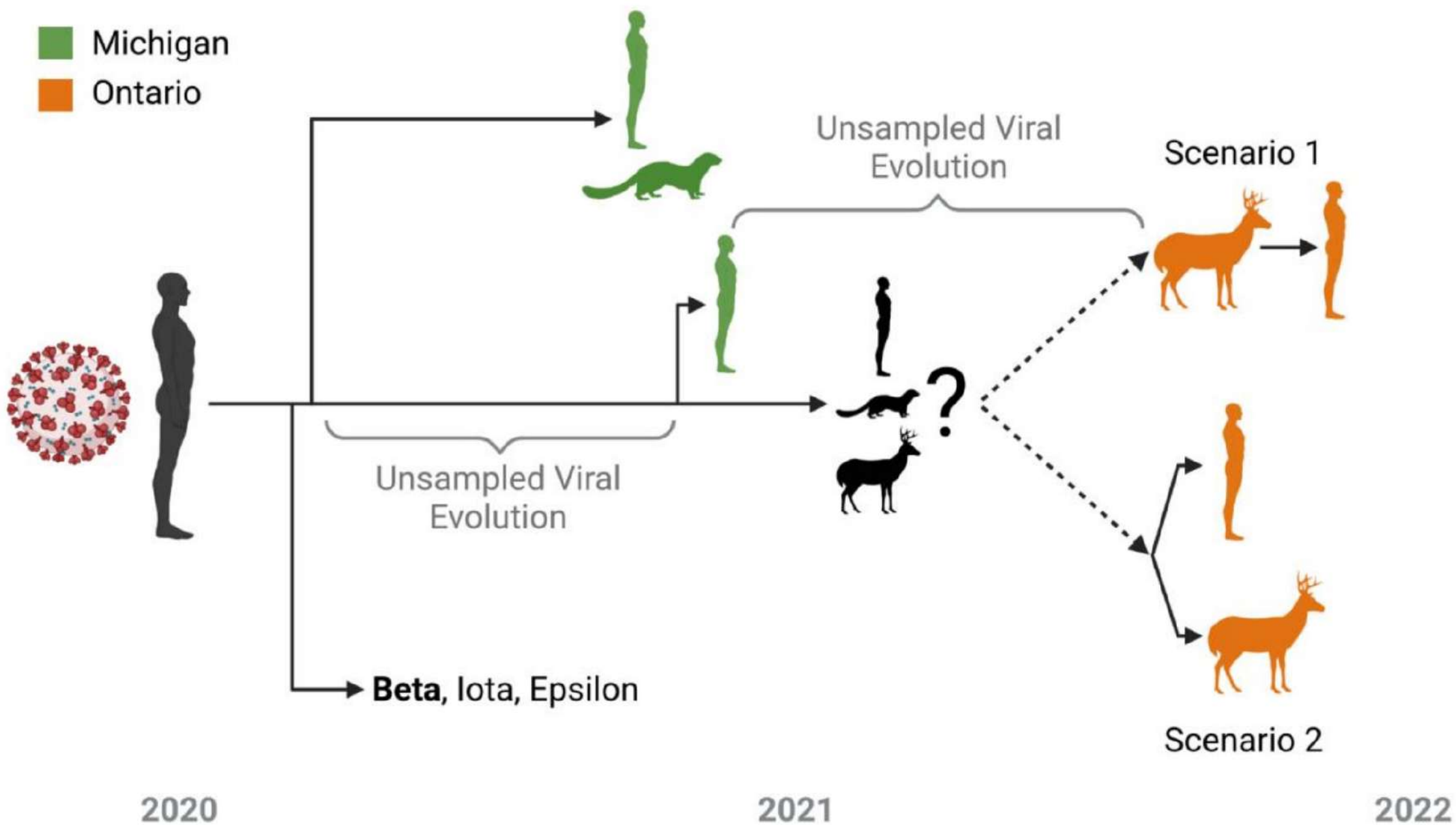
Highly divergent white-tailed deer SARS-CoV-2 with potential deer-to-human transmission

Bradley Pickering^{1,9,10*}, Oliver Lung^{1,11*}, Finlay Maguire^{2,12,13*}, Peter Kruczkiewicz¹, Jonathan D. Kotwa³, Tore Buchanan⁴, Marianne Gagnier⁵, Jennifer L. Guthrie^{6,16}, Claire M. Jardine⁷, Alex Marchand-Austin⁶, Ariane Massé⁵, Heather McClinchey⁸, Kuganya Nirmalarajah³, Patryk Aftanas¹³, Juliette Blais-Savoie³, Hsien-Yao Chee³, Emily Chien³, Winfield Yim³, Melissa Goolia¹, Matthew Suderman¹, Mathieu Pinette¹, Greg Smith¹, Daniel Sullivan^{1,11}, Jossip Rudar¹, Elizabeth Adey⁴, Michelle Nebroski¹, Marceline Côté^{17,18,19}, Geneviève Laroche^{17,18,19}, Allison J. McGeer^{14, 20}, Larissa Nituch⁴, Samira Mubareka^{3,14+}, Jeff Bowman^{4,15+}

¹National Centre for Foreign Animal Disease, Canadian Food Inspection Agency, Winnipeg, Manitoba, Canada

- Kuzey Amerika'da, SARS-CoV-2'nin insanlardan ak kuyruklu geyiğe (*Odocoileus virginianus*) yayıldığına dair kanıtlar var, ancak geyiklerden insanlara bulaşma olduğuna dair kanıt yok.
- Yeni ve oldukça farklı bir SARS-CoV-2 soyu.
- Bu soy, 23'ü daha önce geyiklerde rapor edilmemiş, 37'si daha önce hayvan konakçılarla ilişkilendirilmiş 76 konsensüs mutasyonuna sahip.

- Filogenetik analiz, aynı coğrafi bölge ve örnekleme döneminden epidemiyolojik olarak bağlantılı bir insan vakasını ortaya çıkarmış.
- Bulgular ak kuyruklu geyiklerde ve geyikten insana bulaşmada oldukça farklı bir SARS-CoV-2 soyunun ilk kanıtını temsil ediyor.





Varyantlar

Varyantların izlemi



Dünya Sağlık Örgütü ,



Uluslararası uzmanlar,



Kurumlar



Araştırmacılar



ile işbirliği içinde Ocak 2020'den bu yana SARS-CoV-2'nin evrimini izliyor.

Varyantların izlemi



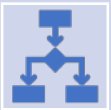
2020'nin sonlarında, halk sağlığı için artan risk oluşturan varyantların ortaya çıkması ile izleme ve araştırmaya öncelik vermek için ,



Endişe Verici Varyantlar (**Variants of Concern**)



İlgi Çekici Varyantlar (**Variants of Interest**)



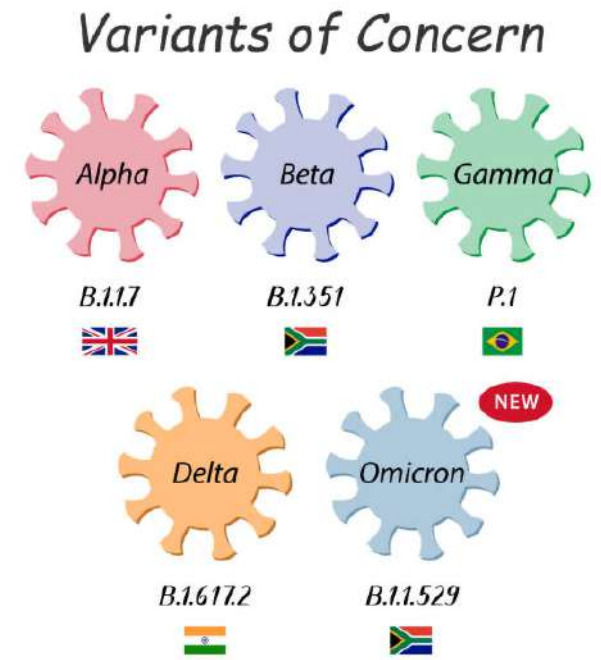
İzlem altındaki Varyantlar (**Variants under monitoring**)

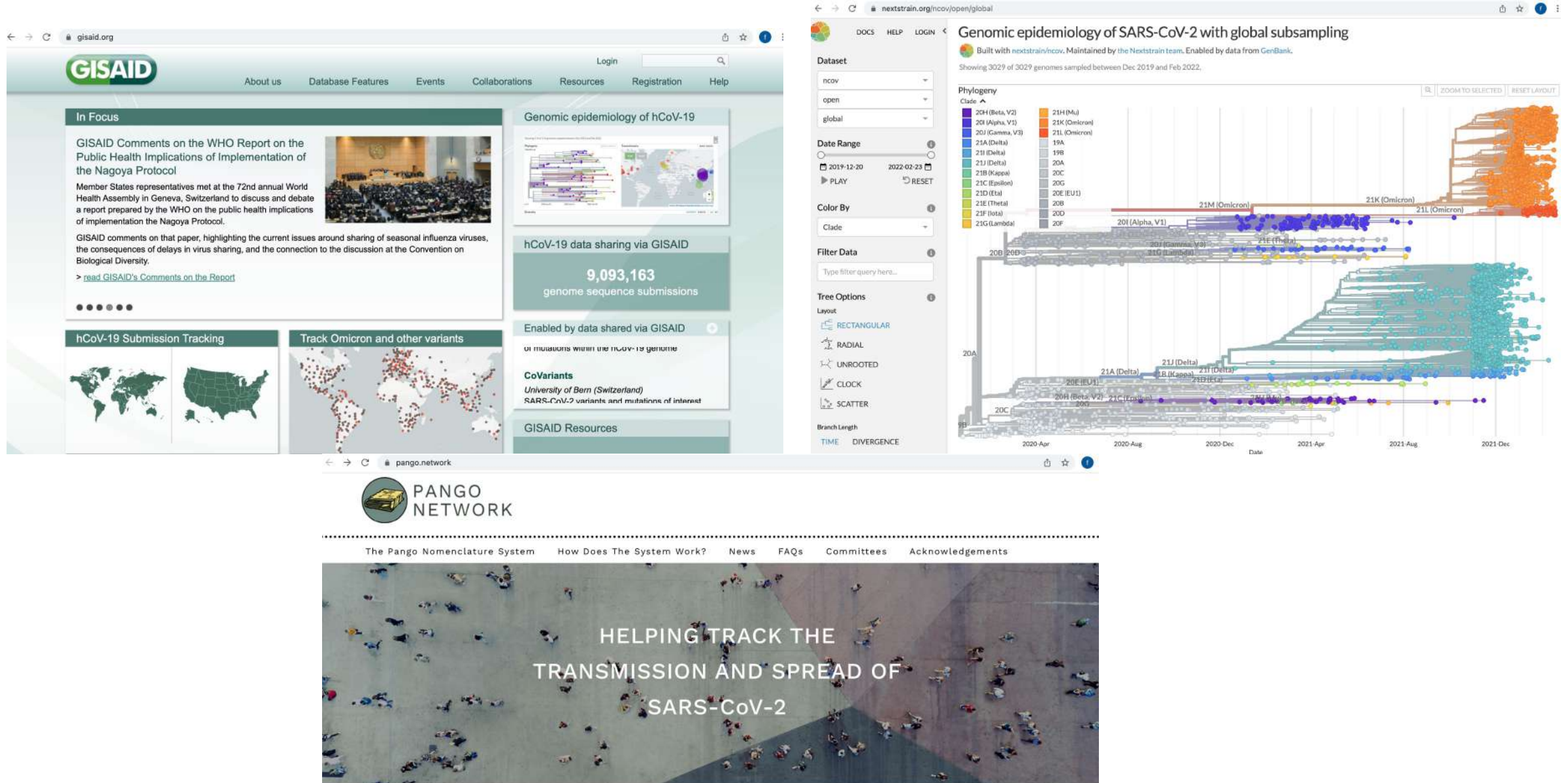
Nomenklatür

- Bilimsel literatürde kullanılacak isimlendirme için

[GISAID](#), [Nextstrain](#) ve [Pango](#) tarafından kullanılan isimlendirmeler mevcut.

- WHO, Mayıs 2021'de halk tarafından da anlaşılabilir, basit, akılda kalıcı, söylemesi kolay ve ayrımcılığa neden olmayacak bir isimlendirme kararı aldı.
- VOI ve VOC için kullanılıyor.





The Pango dynamic nomenclature is a system for identifying SARS-CoV-2 genetic lineages of epidemiological relevance.



İlgiye Değer Varyantlar (**Variants of Interest**)

→ Bir SARS-CoV-2 varyantı:

- Bulaşıcılık,
- Hastalık şiddeti,
- İmmüniteden kaçış,
- Tanısal yöntemlerden veya terapötiklerden kaçış

gibi virüs özelliklerini etkilediği öngörülen veya bilinen genetik değişikliklerle birlikte;



İlgiye Değer Varyantlar (**Variants of Interest**)

- Zaman içinde artan vaka sayısının yanı sıra,
- Artan göreceli prevalansı olan,
- Birden fazla ülkede,
- Önemli toplumsal bulaş veya birden fazla COVID-19 kümelenmesine neden olan
veya
- Küresel halk sağlığı için ortaya çıkan bir riske işaret eden epidemiyolojik etkilerin tespit edilmesi.

VOIs

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Dec-2020	14-Jun-2021
Mu	B.1.621	GH	21H	Colombia, Jan-2021	30-Aug-2021



Endişe Verici Varyantlar (**Variants of Concern**)

- VOI tanımını karşılayan bir SARS-CoV-2 varyantının, küresel halk sağlığı açısından, aşağıdaki değişikliklerden bir veya daha fazlasının olması
- **Bulaşıcılıkta artış** veya COVID-19 epidemiyolojisinde zararlı yönde değişiklik;
VEYA
- **Virülansta artış** veya klinik hastalık prezentasyonunda değişiklik;
VEYA
- Halk sağlığı ve sosyal önlemlerin veya mevcut **teşhis yöntemlerinin, aşıların, ilaçların etkinliğinde azalma.**

VOCs

WHO label	Pango lineage•	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino acid changes monitored°	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2	GK	21A, 21I, 21J	+S:417N +S:484K	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021
Omicron*	B.1.1.529	GRA	21K, 21L 21M	+S:R346K	Multiple countries, Nov-2021	VUM: 24-Nov-2021 VOC: 26-Nov-2021

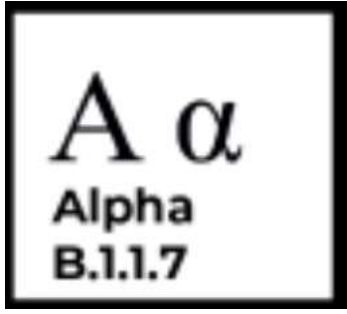


İzlem altındaki Varyantlar (**Variants under monitoring**)

- Gelecekte bir **risk oluşturabileceğine dair bazı belirtilerle** birlikte, virüs özelliklerini etkilediğinden şüphelenilen genetik değişikliklere sahip
- Fenotipik veya epidemiyolojik etkisine dair kanıtların şu an belirsiz olduğu
- Yeni kanıtlara kadar gelişmiş izleme ve tekrar değerlendirme gerektiren SARS-CoV-2 varyantları

VUMs

Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
B.1.1.318	GR	-	Multiple countries, Jan-2021	02-Jun-2021
C.1.2	GR	-	South Africa, May 2021	01-Sep-2021
B.1.640	GH/490R	-	Multiple countries, Sep-2021	22-Nov-2021



Varyantı

- İlk olarak 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta tanımlandı ve daha sonra Delta varyantının ortaya çıkmasına kadar küresel olarak baskın varyant oldu.
- Alfa, daha önce dolaşan suşlardan yaklaşık **% 50 ila 75 daha fazla bulaşıcıydı** .
- Hepsi olmasa da bazı çalışmalar Alfa varyantının daha büyük hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu öne sürmekteydi.



Varyantı

- 2020'nin sonlarında **Güney Afrika'da** tanımlanmış ve baskın hale gelmiştir.
- Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere diğer ülkelerde tanımlanmasına rağmen, **küresel olarak baskın bir varyant haline gelmedi.**
- Beta varyantı ile ilgili **temel endişe, bağışıklıktan kaçıştı:** konvelasan plazma etkisiz.



Varyantı

- 20J/501Y.V3 olarak da bilinen bu varyant, ilk olarak Aralık 2020'de **Japonya**'da tanımlandı ve **Brezilya**'da yaygındı.
- Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere diğer ülkelerde tanımlanmasına rağmen, küresel olarak **baskın bir varyant haline gelmedi.**
- Varyanttaki birkaç mutasyon, **artan bulaşıcılık ve bağışıklık üzerindeki etkisi ile endişe yarattı.**



Varyantı

- İlk olarak Aralık 2020'de **Hindistan'da** tanımlandı ve
- **Alfa varyantı ile karşılaştırıldığında, Delta varyantı daha bulaşıcıydı ve daha yüksek ciddi hastalık ve hastaneye yatış riski ile ilişkiliydi [64,66-68].**
- Birkaç çalışma, aşının etkinliğinin Delta ile semptomatik enfeksiyona karşı hafifçe azaldığını, ancak ciddi hastalık ve hastaneye yatışlara karşı yüksek kaldığını göstermektedir.



Varyantı

- Bu varyant ilk olarak **Botsvana**'dan ve çok kısa bir süre sonra Kasım 2021'de **Güney Afrika**'dan bildirildi.
- Aralık 2021 sonu itibariyle, yeni enfeksiyonların çoğunluğundan Omicron sorumlu.
- Diğer endişe verici varyantlarda bulunan ve **artmış bulaşıcılık** ve **nötralize edici antikorlara (mab dahil) karşı azalmış duyarlılık** ile ilişkilendirilen mutasyonlar dahil olmak üzere **spike proteininde 30'dan fazla mutasyon** içerir.

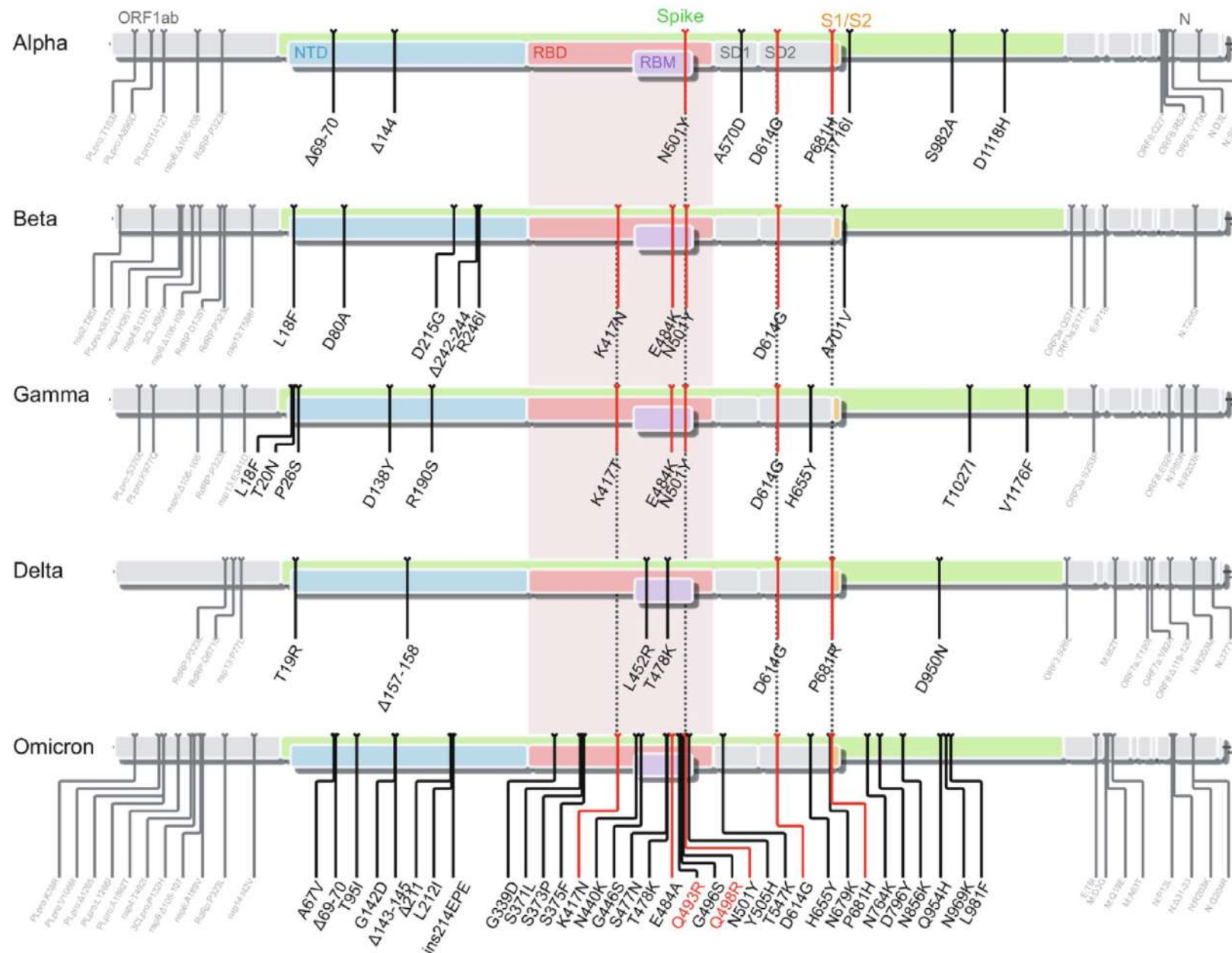
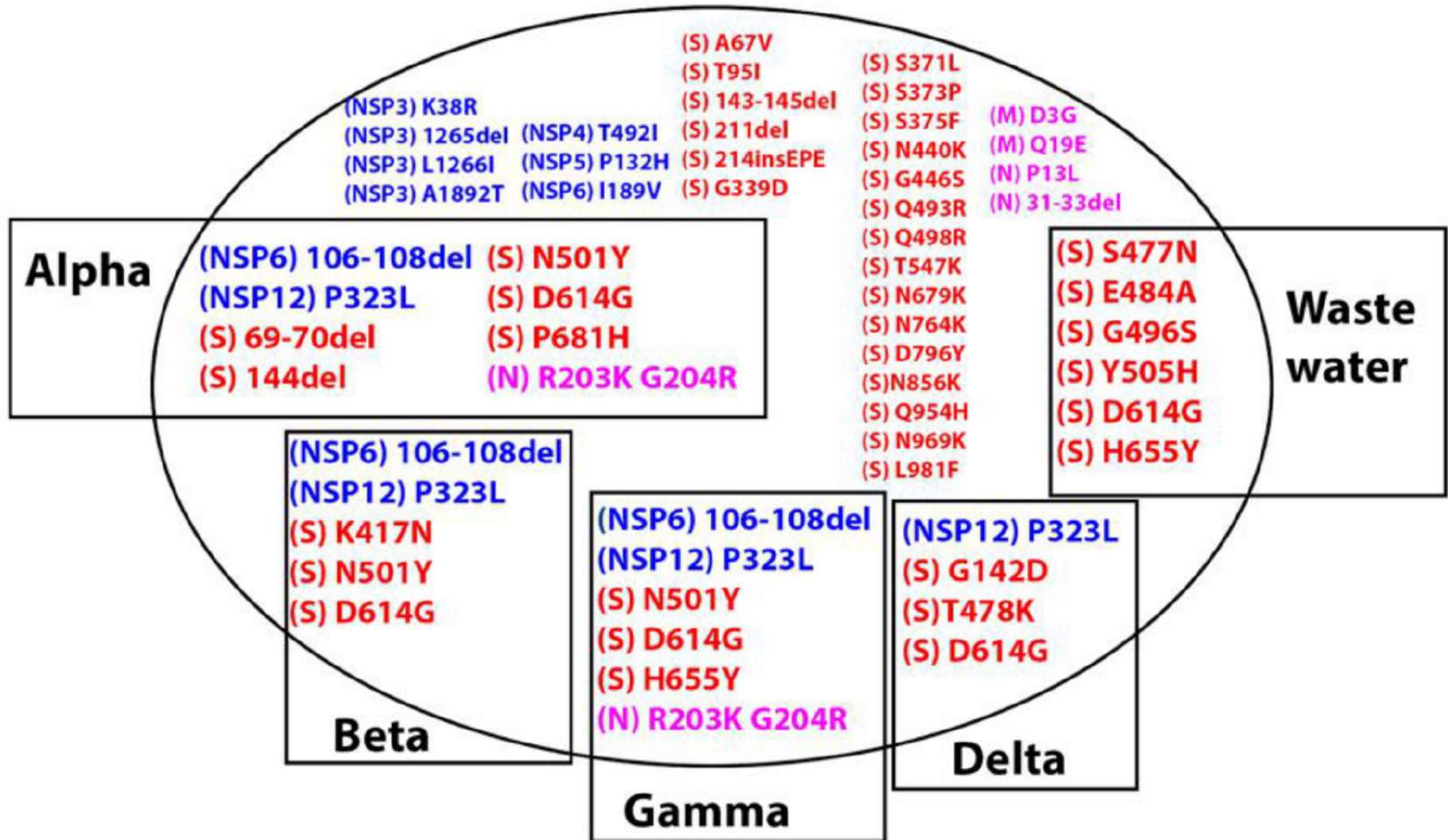


Fig. 1. Mutation profiles of the five variants of concern (VOCs) designated by the World Health Organization. Common mutations are marked in red. Many mutations in the Omicron variant are unique when compared with mutations in other VOCs.

Omicron

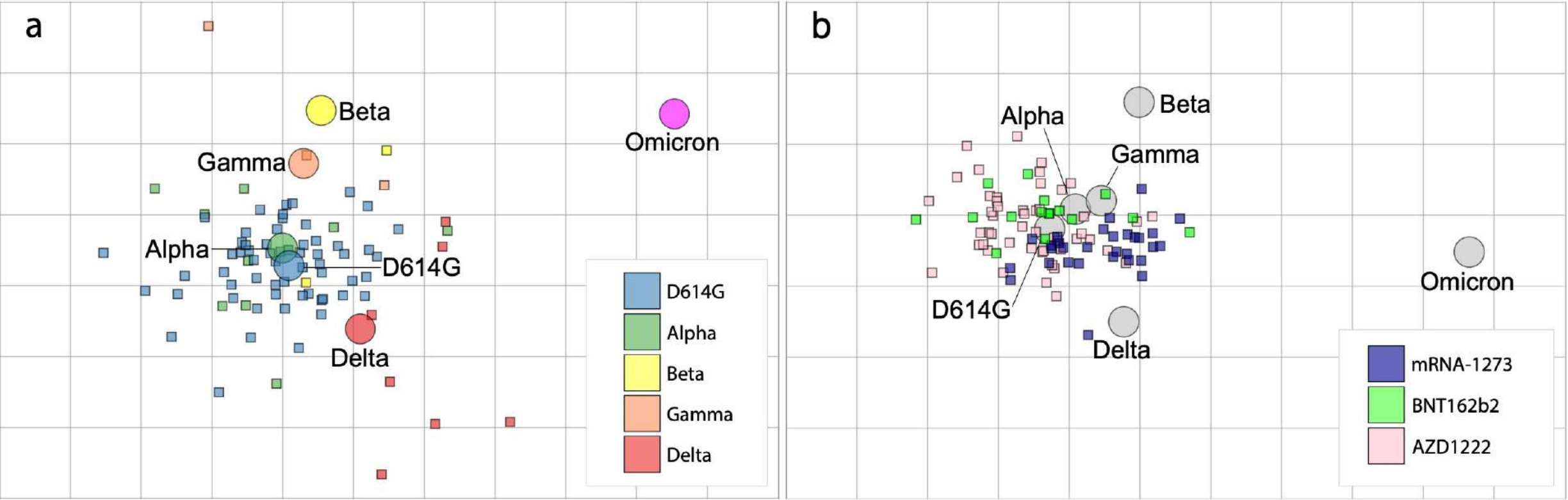




Varyantı

- Omicron'un Delta varyantına göre **replikasyon avantajına** sahip olduğunu ve enfeksiyon ve aşının neden olduğu **hümmoral bağışıklıktan önceki varyantlardan daha büyük ölçüde kaçtığını** göstermektedir.
- Omicron, diğer varyantlardan **daha az şiddetli hastalık** ile ilişkili gibi görünmektedir.
- BA.1 baskındı ancak BA.2'de artış var.
- BA.1 ve BA.2 arasında hastalık şiddeti açısından fark yok.
- BA.2 , BA.1'e göre **%30 daha bulaşıcı**

Figure 2. SARS-CoV-2 antigenic cartography



CoVariants

Variant

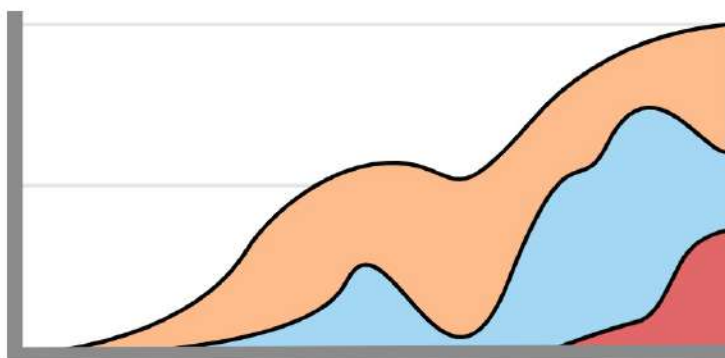
-  20I (Alpha, V1)
-  20H (Beta, V2)
-  20J (Gamma, V3)
-  21A (Delta)
-  21I (Delta)
-  21J (Delta)
-  21K (Omicron)
-  21L (Omicron)

Click on a variant button to start exploring!

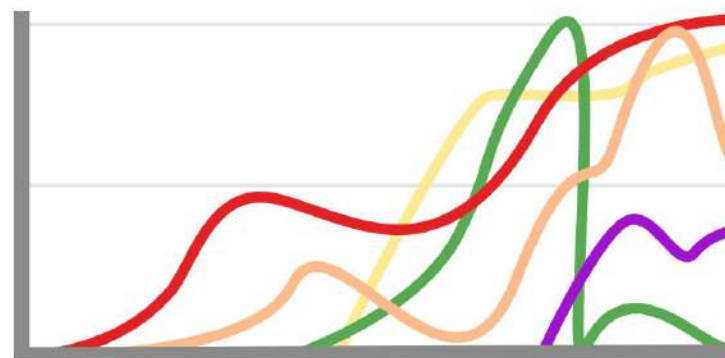
CoVariants provides an overview of SARS-CoV-2 variants and mutations that are of interest. Here, you can find out what mutations define a variant, what impact they might have (with links to papers and resources), where variants are found, and see the variants in Nextstrain builds!

Click one of the colored buttons to look at a particular [Variant](#) - to read information, see graphs and the protein structure, and link out to focused Nextstrain builds.

To look at many variants at once, check out the [Per Variant](#) and [Per Country](#) pages, where you can view a lot of data in the same place, and compare variants and countries!

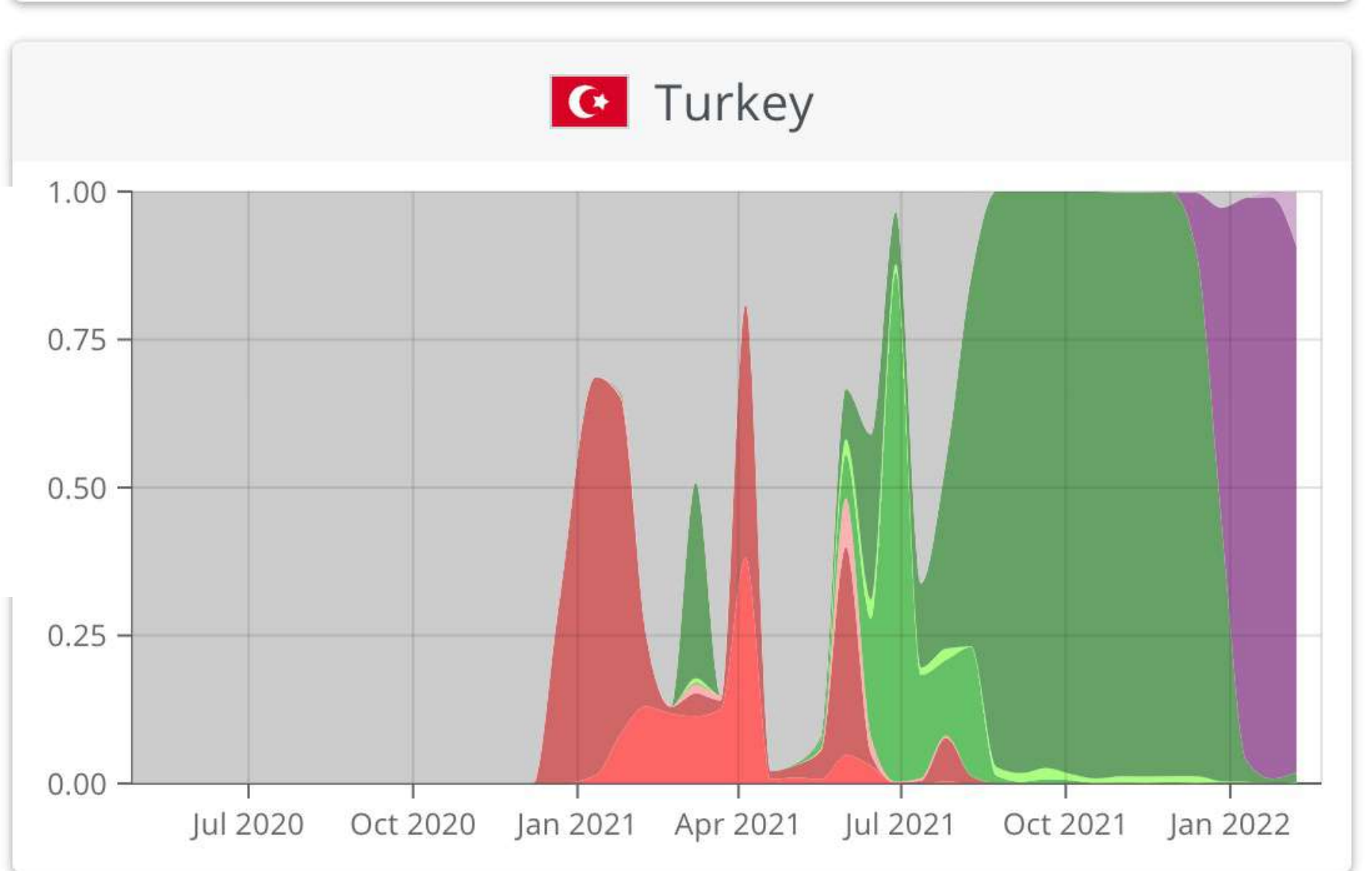


Per Country



Per Variant

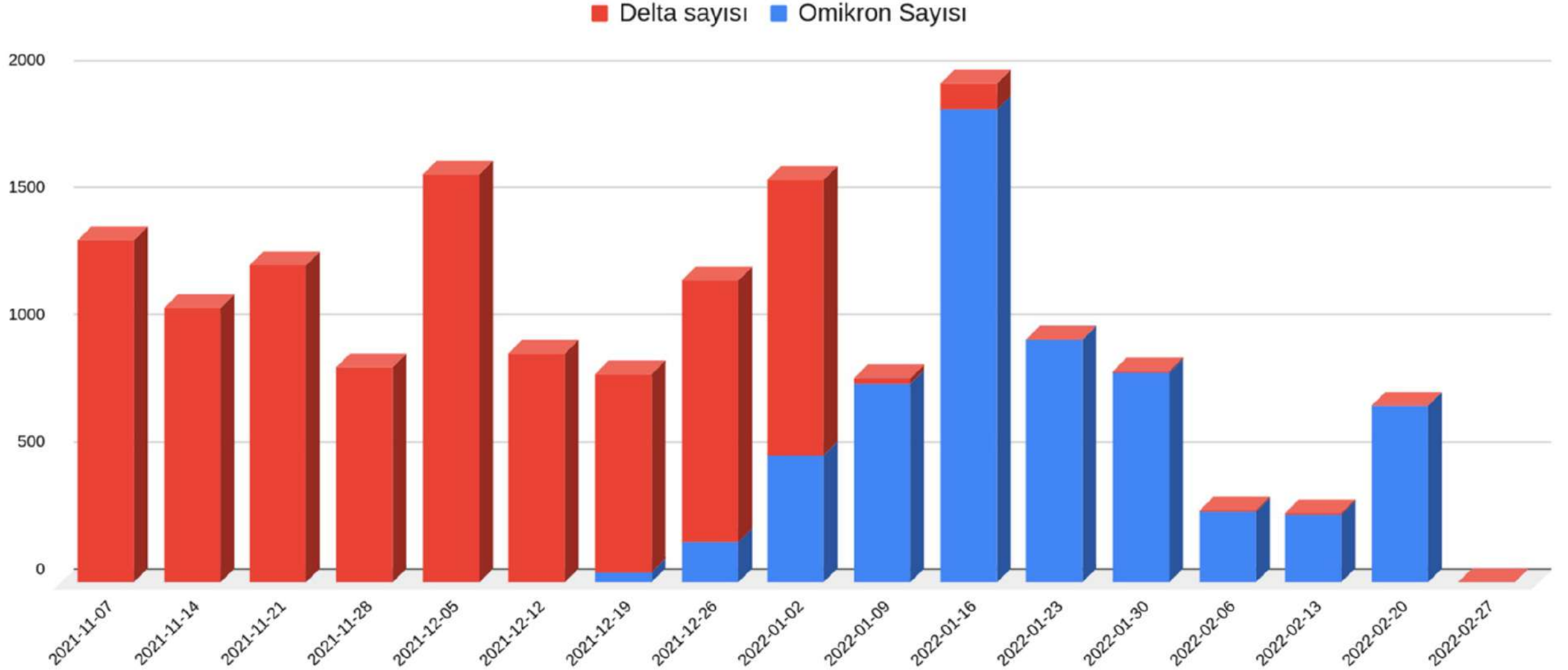
Türkiye'de varyantlar

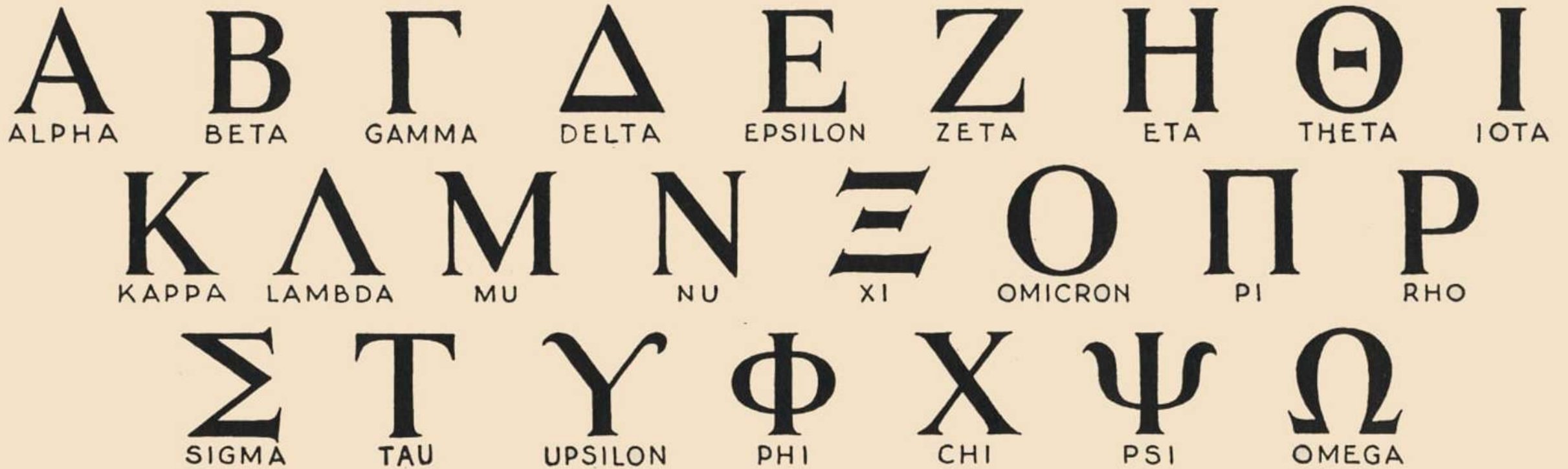


Lineage	Lineage Oranı			Bulunduğu Tarih	
	Toplam	Kümülatif Prevalans		İlk	Son
VOC					
Delta	59,059	69%		6 Feb 2021	17 Feb 2022
Omicron	6,278	52%		2 Dec 2021	17 Feb 2022
Alpha	1,918	2%		24 Dec 2020	11 Oct 2021
Beta	503	1%		21 Jan 2021	7 Aug 2021
Gamma	123	< 0.5%		28 Jan 2021	5 Aug 2021
Dr. Gülay Korukluoğlu'nun sunumundan					

Türkiye’de Yapılan Toplam Sekans Sayısı (GISAID): **86 806**

Omikron ve Delta arasındaki Oranın Zamana göre gösterimi





Teşekkürler