



**KLİMİK** TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle Sağlıkla  
**38**.YIL



# Pandemiden Öğrendiklerimiz Yeni Potansiyel Pandemi Patojenleri

**Dr. Serap Şimşek-Yavuz**

**İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi**



# Pandemiden Öğrendiklerimiz

## Yeni Potansiyel Pandemi Patojenleri

- Pandemik patojenlerin özellikleri ve öngörülme yöntemleri
- COVID-19'dan önce potansiyel patojen öngörülmesi
  - X hastalığı
- COVID-19 tecrübesiyle potansiyel patojen öngörülmesi
  - Prototip virus
- Bilinen potansiyel pandemi patojenleri



# Dünyadaki Büyük Pandemiler



## 1347-1353 Black Death

Killed 50-60% of Europe's population<sup>1</sup>, an estimated 50 million people<sup>1</sup>, within 6 years. Its global death toll is unknown. Recurring outbreaks followed, making up what's known as the second plague pandemic (1347-c.1690).



## 1492-1600 Columbian Exchange

Native Americans had a pre-1492 population size of around 54 million people.<sup>2</sup> The Columbian Exchange killed around 90% of the population<sup>2</sup> an estimated 48 million people, over the following century, through the introduction of diseases such as smallpox, cholera, measles, diphtheria, flu, typhoid fever, and bubonic plague, along with conquest, slavery and war.

## Pandemics since the 19th century

1800

Seven cholera pandemics have occurred since 1817, but their global death tolls are unclear. Between 1865 and 1947, at least 23 million people died from cholera in India alone.<sup>4</sup>

The first pandemic that can be confidently attributed to the flu occurred in 1580. Between 10 and 26 flu pandemics have occurred since then.<sup>5</sup>

1817-1823  
First cholera pandemic

1829-1851  
Second cholera pandemic

1830  
Flu pandemic

1833  
Flu pandemic

1861-1896  
Fifth cholera pandemic

1863-1875  
Fourth cholera pandemic

1852-1859  
Third cholera pandemic

1850

1889  
Russian flu pandemic: 4 million estimated deaths<sup>6</sup>

1899-1923  
Sixth cholera pandemic

1894-1940  
Third plague pandemic: at least 15 million deaths<sup>7</sup>

1900

1918-1920  
Spanish flu pandemic: 50-100 million deaths<sup>8</sup>

**Legend**

**Pathogens**

- Influenza (flu)
- Bubonic plague
- Cholera
- Coronaviruses
- HIV/AIDS
- Ebola
- Combination of diseases

**Death toll**

- Unknown death toll
- Estimated death toll. The size of the circle indicates the number of deaths.

1976  
Russian flu pandemic

Ebola's first recorded cases: 15,000 deaths<sup>10</sup> recorded up to 2023  
1976-onwards

1968  
Hong Kong flu pandemic: 2 million estimated deaths<sup>6</sup>

1957  
Asian flu pandemic: 2 million estimated deaths<sup>6</sup>

1950

1961-onwards  
Seventh cholera pandemic: 900,000 deaths<sup>9</sup> recorded up to 2021

1981-onwards  
HIV/AIDS epidemic: 33 million estimated deaths<sup>11</sup> up to 2022

2000

2003  
SARS epidemic: 774 recorded deaths<sup>12</sup>

2009  
Swine flu pandemic: 0.1-1.9 million estimated deaths<sup>6</sup>

2012-onwards  
MERS epidemic: 935 deaths<sup>12</sup> recorded up to 2023

2019-onwards  
COVID-19 pandemic: 27 million people estimated to have died in excess of previous death rates<sup>13</sup>

Antibiyotik çağında  
VİRUSLAR!!!!

# Pandemik Virusların Karakteristikleri

- **Zoonoz veya vektör aracılı**
  - Kuşlar, yarasalar, kemirgenler, artropodlar
  - Yeni inf. %60'ı zoonoz, %72'si vahşi yaşamdan
  - Mücadele kaynakları, olay yerlerinde değil
- **İnsanlarda bağışıklık yok**
  - Yeni sıçrama veya büyük mutasyon
- **İnsandan insana bulaşabilir**
  - Hava yolu!
- **Becerikli**
  - Reseptör, replikasyon hücreleri, immun yanıt modifikasyonları...

# Zoonotik Potansiyeli Olan Virusların Belirlenmesi

- Memeli viruslarının %1'i kadar tanımlanmış
- Küresel virom örneklenerek tanımlanması
- Global Virome Projesi: 2016
  - Memeli, kuşlardaki virusları belirlemek
  - Fon bulunamadı
- PREDICT: 200-milyon \$, 2020'de bitti
  - 10 yıl, 34 ülke, hayvan ve insanlardan 949 yeni virus
  - Virus-konak ilişkisi veri tabanı (EcoHealth Alliance)
  - 2017
    - Yarasalarda binlerce koronavirus!!!
    - Güney Doğu Asya vahşi yaşam pazarlarında yüksek risk!!!

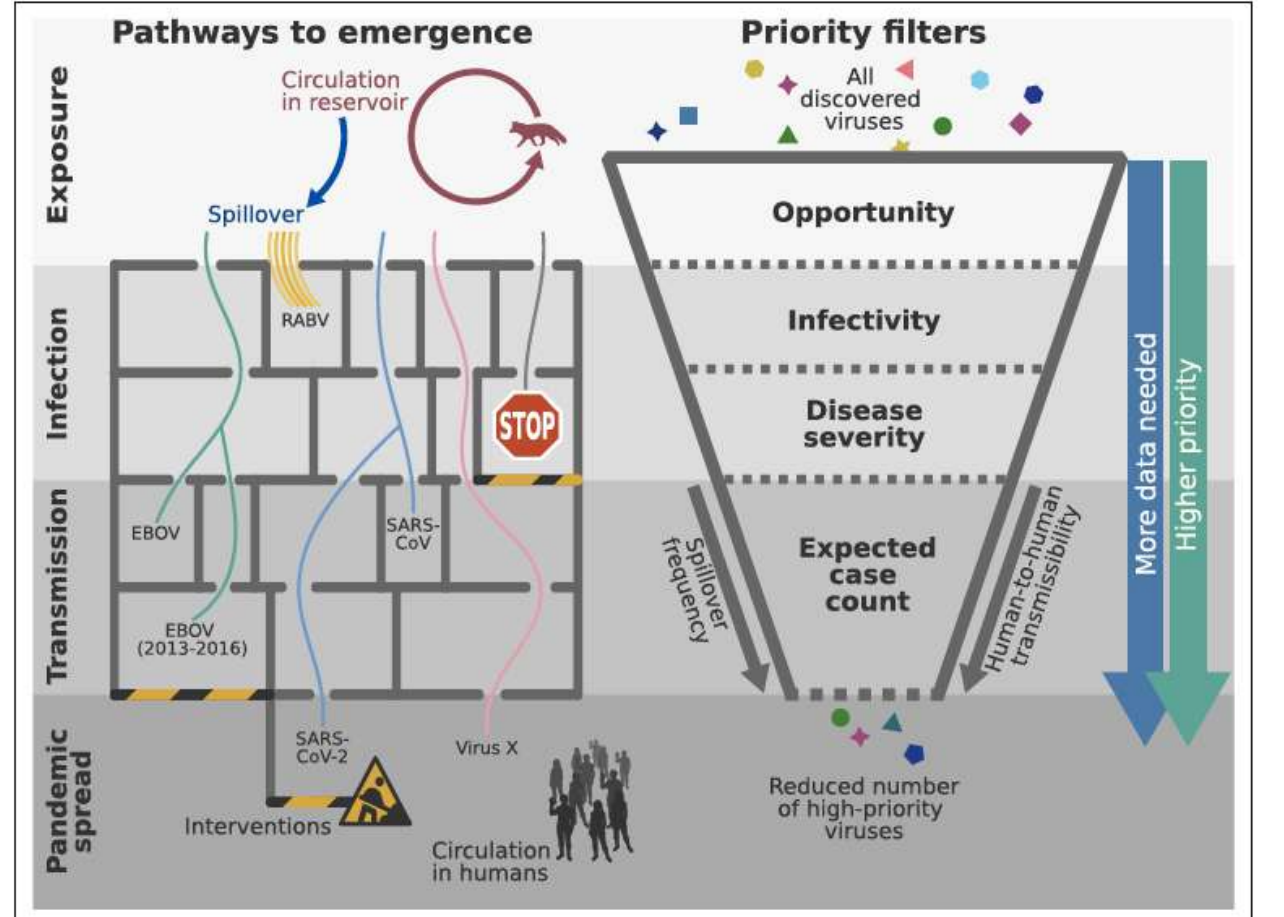


# Zoonotik Potansiyeli Olan Virusların Belirlenmesi

- Küresel viromun örneklenererek tanımlanması: Çok zor
- Viromun boyutu ve sürekli değişimi
- Zahmetli ek deneyler zorunlu, influenzada
- Değeri???
- Kantitatif triyajla virusların önceliklendirilmesi

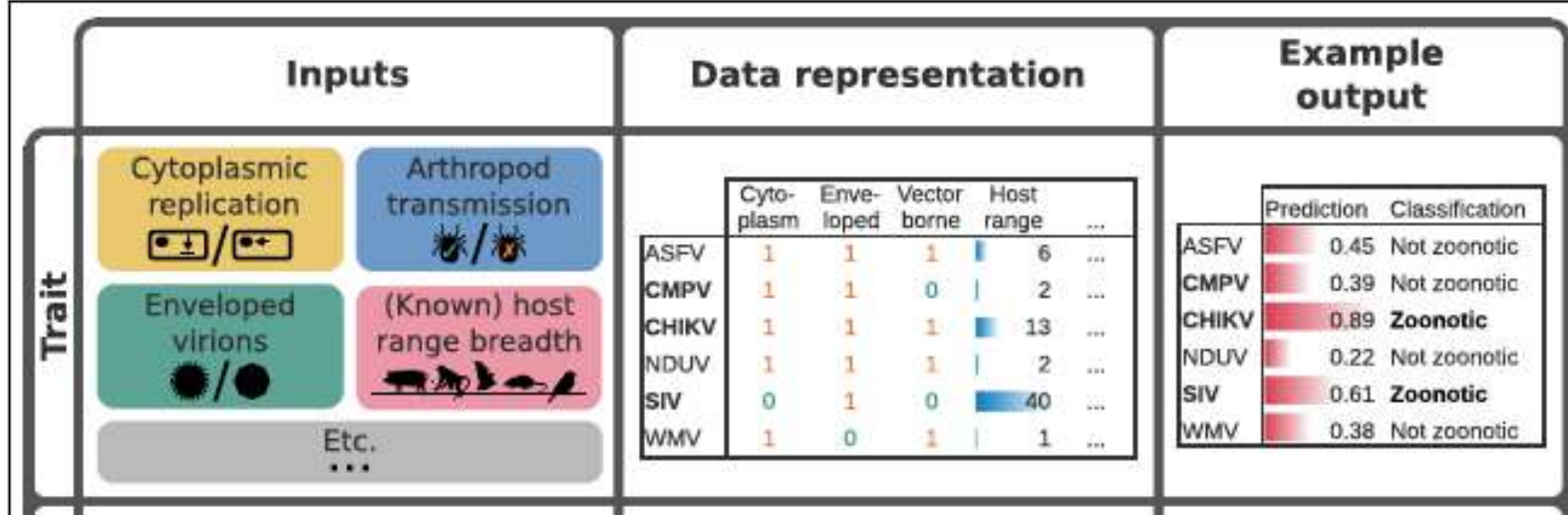
# Virusların Pandemik Riskine Göre Önceliklendirilmesi

- **Sıçrama fırsatı**
  - Doğal rezervuar (ara)-insan temas miktarı ve doğası
- **İnfektivite**
  - Hücrelere girme, çoğalma, yayılma, bağışıklıktan kaçma/baskılama
- **Bulaşma**
  - Vaka sayılarının artışı, yineleyen sıçrama, insanlar arasında sürekli yayılım (aşı, geçirmek)
- **Hastalığın şiddeti**
  - Halk sağlığı tehdidinin düzeyini belirler



# Zoonotik Risk Belirleme Yöntemleri

## Özellik Temelli Yaklaşımlar



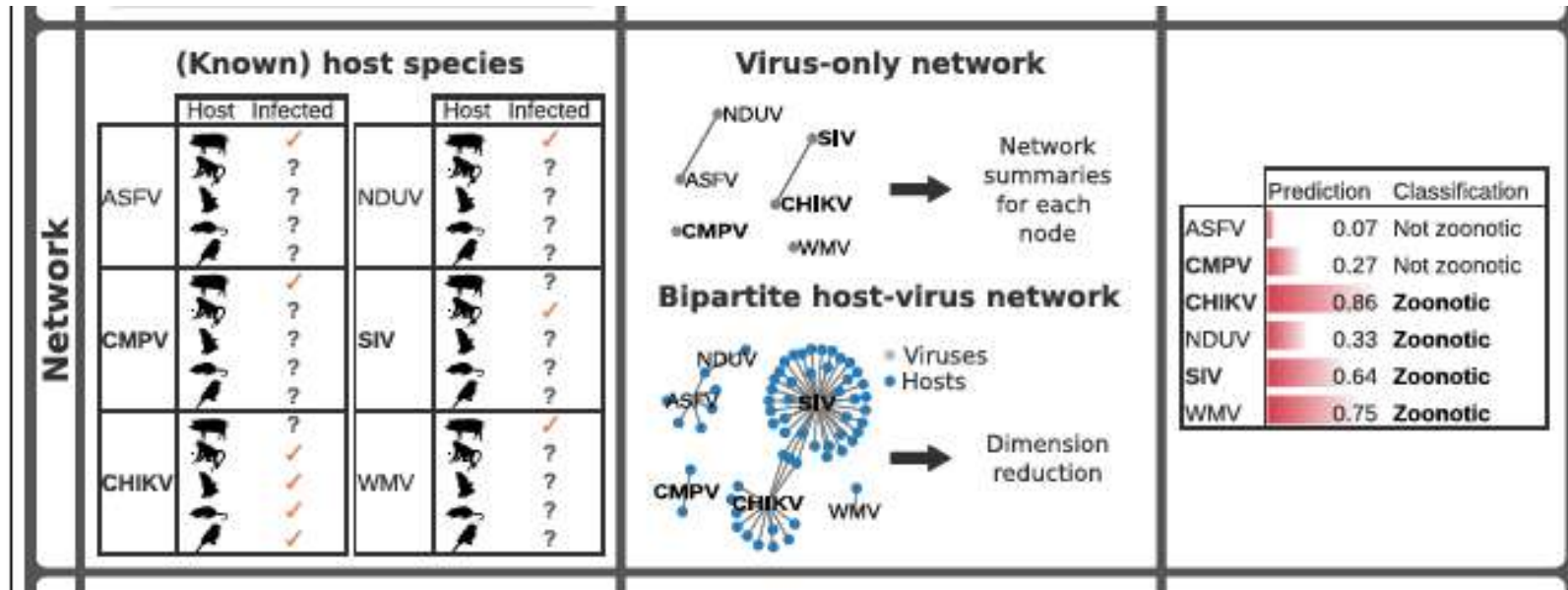
- İnsan infeksiyonlarıyla bağlantılı özellikler belirlenir
- Uzman görüşüyle birleştirilir
- Kolay, tahmin gücü?
- Bilinenlerle sınırlı



# Zoonotik Risk Belirleme Yöntemleri

## Ağ Temelli Yaklaşımlar

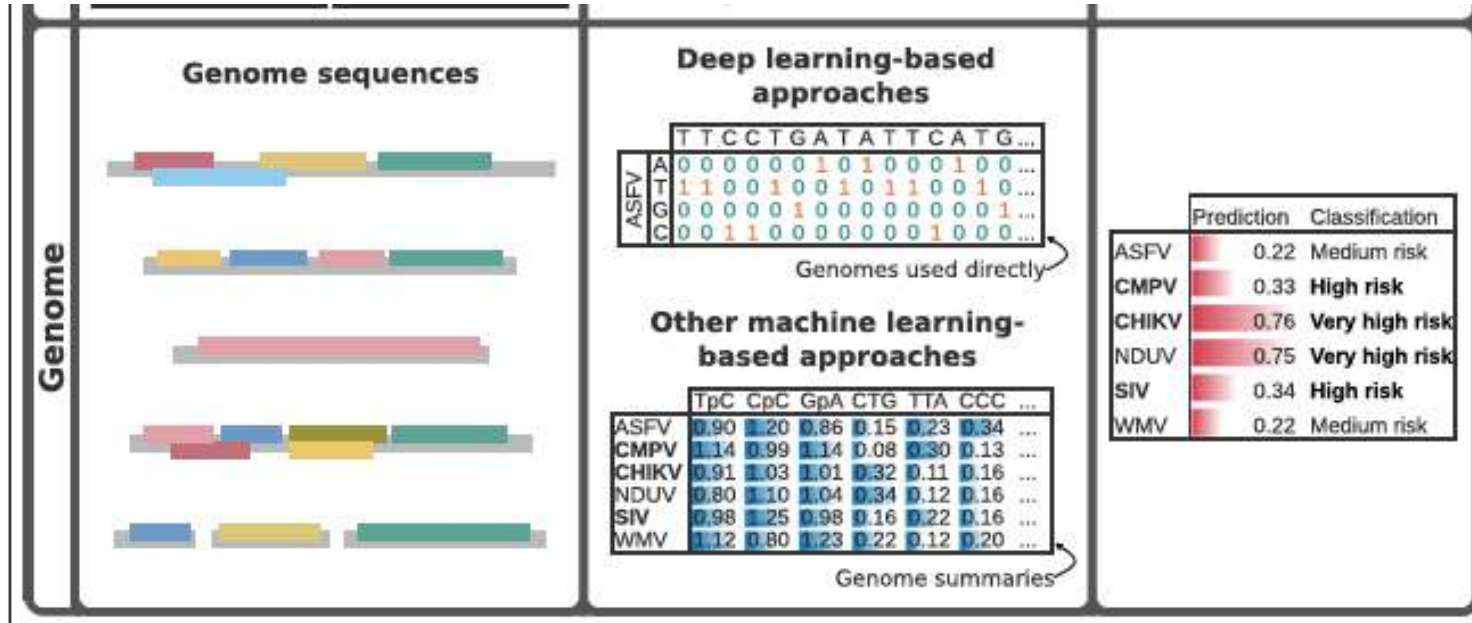
- **Virusun konak spektrumu ve viruslar arası konak spektrum benzerlikleri**
  - Sadece virusa dayalı ağ: Bilinen en az bir ortak konağa göre ilişkilendirme
  - Bipartite konak-virus ağı: Bilinen tüm konaklarıyla ilişkilendirme
- **Yayın yanlılığı, yeni virüsleri tanımada başarısızlık**



# Zoonotik Risk Belirleme Yöntemleri

## Genom Temelli Yaklaşım

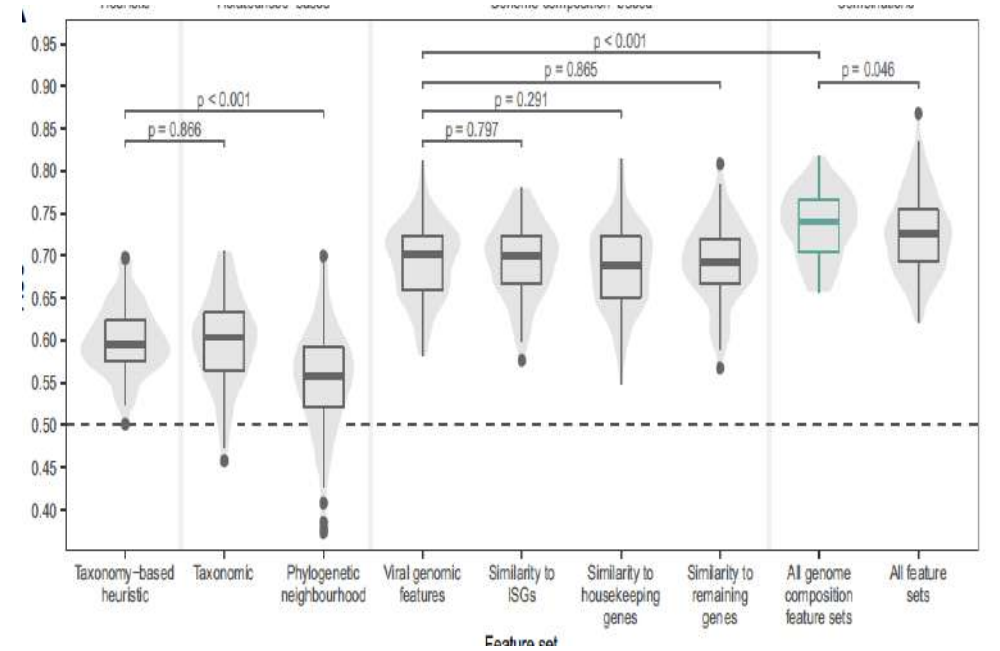
- Genom sekanslarıyla insanı infekte edebilmenin öngörülmesi
- İnsanları infekte eden virusların sekansları belirleniyor
  - Eski viruslarda iyi performans, yeni virus türlerini öngörmede?



# Zoonotik Risk Belirleme Yöntemleri

## Genom Temelli Yaklaşım

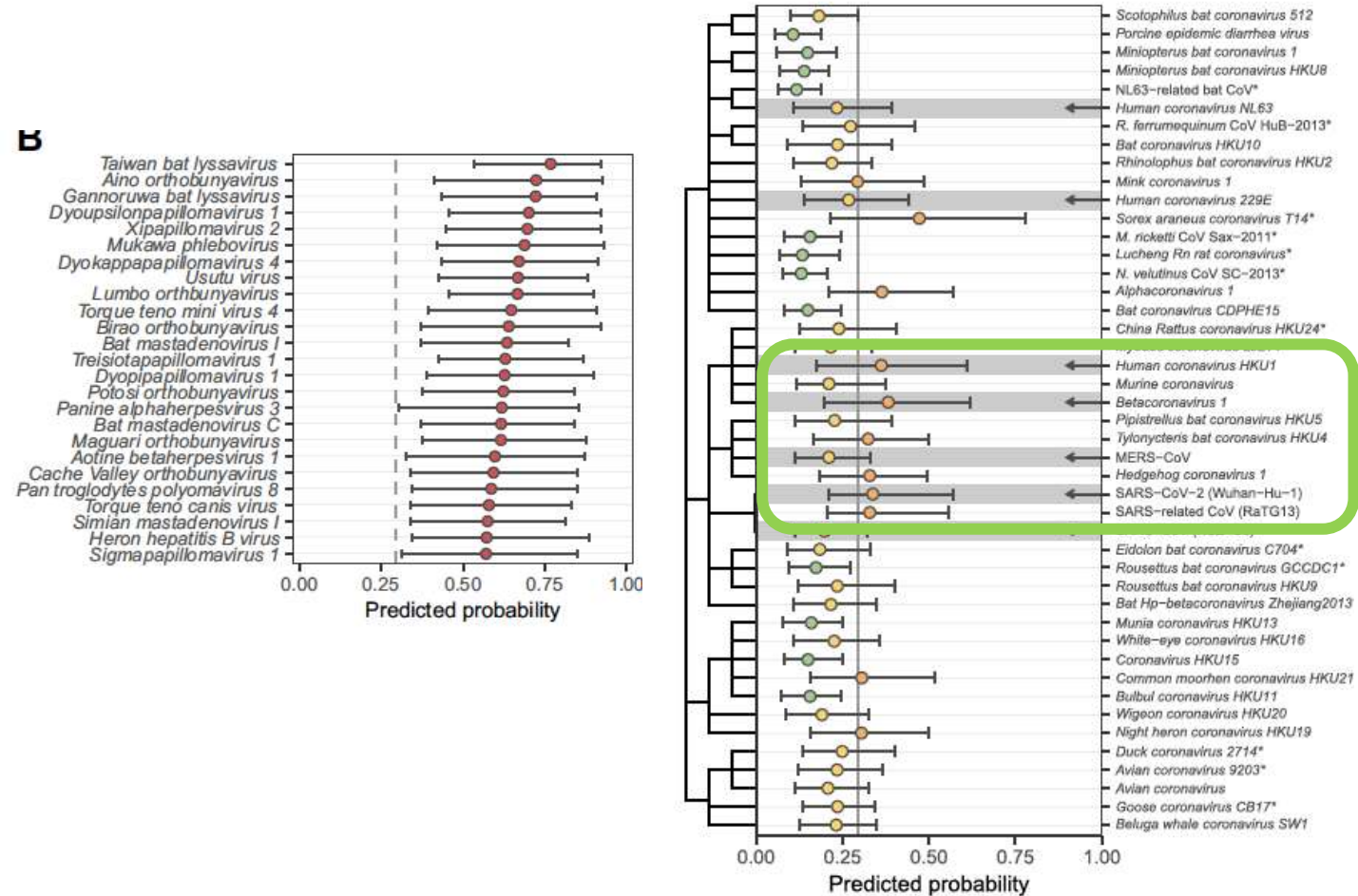
- Genomla virus triyajı
- Viruslarda evrimsel basınç: Konak genomuyla benzerlik
- Virusun insan genomuyla genetik benzerliklerinin ölçümü
  - Algoritma oluşturma: Bilinen 861 virustan zoonotikleri %70 ayırt edebilme
  - +Konak bilgileri: Performansta +%10'luk artış
  - Moleküler seviyede virus konak etkileşimi de eklenebilir



# Zoonotik Risk Belirleme Yöntemleri

## Genom Temelli Yaklaşım-AI

- Makineye mevcut zoonoz genom verilerinin öğretilmesi
  - 645 hayvan virusundan 272 yüksek, 41 çok yüksek riskli aday virus
  - Primatlar çok riskli
  - SARS CoV bilgisi olmadan , SARS-CoV-2'yi riskli tanımlayabilme
- Hızlı, ucuz
- Coğrafik ve taksonomik kapsamı artıracak örneklemeler önemli
- Yeterli veriyle hava tahmini gibi tahmin yapılabilir

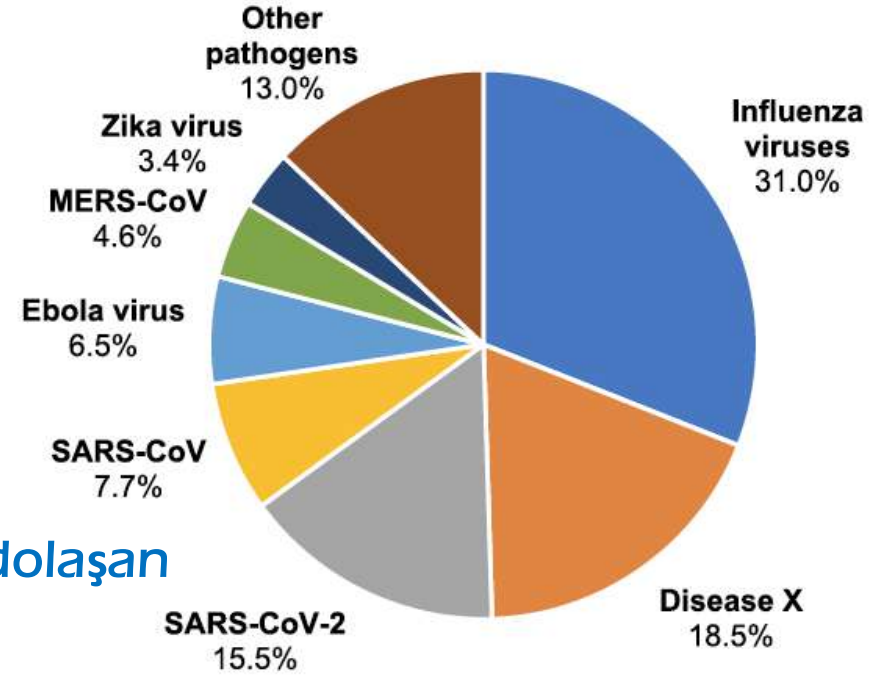


# Predicting the next pandemic: VACCELERATE ranking of the *World Health Organization's Blueprint for Action to Prevent Epidemics*

- Hastalıkların seçimi: bulaşabilme, infekte edebilme, ağırlık ve evrimsel potansiyel
- 57 ülke/187 inf hst uzmanı

İnsanlarda endemik bir virusun insan dışı rezervuarda dolaşan akrabası

- RSV, rinovirus, koronavirüsler, parainfluenza virüsler, influenza v, metapnömovirüsler, adenovirüsler, kızamık v, kabakulak v, enterovirüsler, bokavirüsler, parvovirüsler



# COVID-19 Öncesi Potansiyel Pandemik Patojenlerin Öngörülmesi-DSÖ

Mayıs 2015

- Üye organizasyonlardan
  - «Epidemileri Önlemek R&D Planı»
  - Küresel araştırma stratejisi ve hazırlık planı
- Amaç
  - Salgının erken tespiti, yayılımın engellenmesi
  - Aşı ve tedavilerin hızla kullanıma girebilmesi
  - İşbirliğiyle araştırma çalışmalarının yapılması
- Odak
  - Aşı/ilacı olmayan ciddi, yeni ortaya çıkan infeksiyonlar
- İlk liste
  - Ebola, Zika, SARS, Lassa, Marburg, Rift Vadi ateşi, Nipah
  - Yıllık gözden geçirme

# COVID-19 Öncesi Potansiyel Pandemik Patojenlerin Öngörülmesi-DSÖ

## Şubat 2018 R&D Blueprint Listesi

- Kırım-Kongo kanamalı ateşi
- Ebola ve Marburg virus hastalığı
- Lassa ateşi
- MERS-CoV ve SARS-CoV
- Nipah ve henipaviral hastalıklar
- Rift Vadi ateşi
- **X hastalığı**
  - Lassa dışı Arenaviral kanamalı ateşler
  - Çikungunya
  - MERS-SARS dışı yüksek patojenisiteli koronavirüsler
  - Polio dışı yeni entervirüsler ( EV71, D68 gibi)
  - Trombositopenili ağır ateş sendromu (SFTS)

# X Hastalığı-X Patojeni

- Yeni salgın, muhtemelen henüz insanda hastalık yapmayan bir patojenle
- Gelecekte pandemi yapabilecek, hipotetik, bilinmeyen bir patojen
- Riskin anlatılabilmesi
- Planlamaların, bilinmeyen bir patojene uyum sağlayacak kadar esnek olmasının sağlanması
- Şubat 2019: CEPI Alman Cure-Vac firmasına, RNA printer prototipi geliştirmesi için 34 milyon \$ fon sağladı
  - Bilinmeyen patojenlere karşı hızlı yanıt için hazırlanılabilme
- Ekim 2019: DSÖ New York'ta «X Hastalığı Deneme Çalışması»



REVIEW

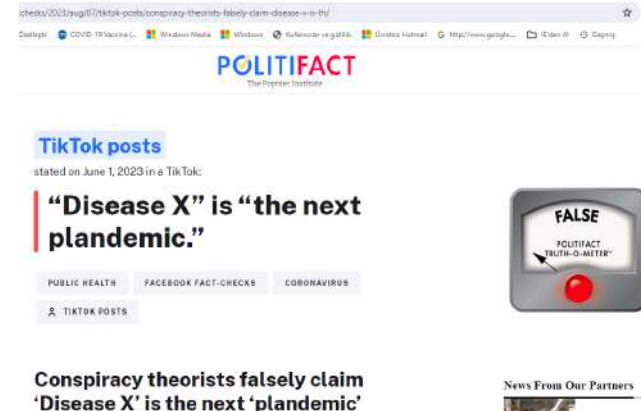
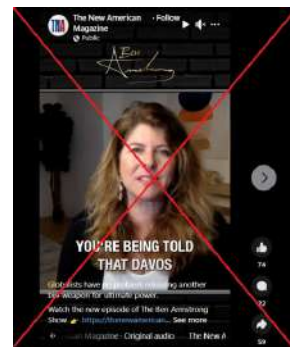


# The First Disease X is Caused by a Highly Transmissible Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

Shibo Jiang<sup>1,2</sup>  · Zheng-Li Shi<sup>3</sup>

Received: 6 February 2020 / Accepted: 9 February 2020 / Published online: 14 February 2020  
© Wuhan Institute of Virology, CAS 2020

- **Kompleks Teorileri: X Hastalığı, gerçek bir hastalık, biyolojik bir silah olarak tasarlandı, planlı bir epidemi yaratmak için tasarlandı**



# Son Öncelikli Hastalıklar Listesi-2022

- COVID-19
- MERS-CoV ve SARS
- KKKA
- Ebola ve Marburg virus hastalığı
- Lassa ateşi
- Nipah ve henipaviral hst
- Rift Vadi ateşi
- Zika
- X Hastalığı

# COVID-19 Sonrası Potansiyel Pandemi Patojenlerinin Öngörülmesi

- Kasım 2022: Yeni bir metodoloji, Viral aile temelli, Prototip viruslar

## Prioritizing the world's greatest pathogen threats

There are over **1,400** species of human pathogens in the world. These include viruses, bacteria and fungi.

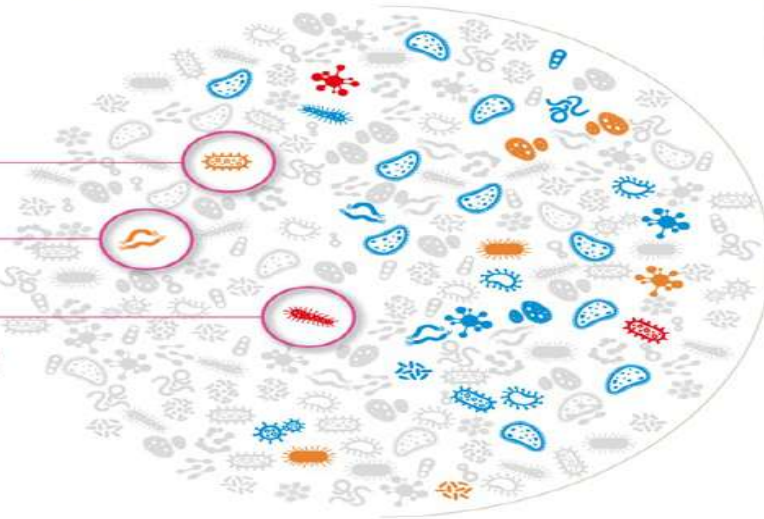
To guide future research efforts, the World Health Organization (WHO) R&D Blueprint for Epidemics launched on 21 November 2022, a global initiative to scientifically review all pathogens that could cause a future global pandemic (like COVID-19) or an epidemic of international concern.

### How are the most dangerous pathogens shortlisted?

- 200 plus** Global experts are independently reviewing and shortlisting pathogens of pandemic threat
- 30** Viral families are being studied to ensure all viruses that can infect humans are reviewed for any pathogen X
- 1** Bacteria group is being studied to scientifically screen for any bacteria pathogen X
- Pathogen X** A yet unknown pathogen not currently infecting humans but could be pathogenic due to their zoonotic risk, mode of transmission, global warming, tropical deforestation, or other factors.

### Key scientific criteria to shortlist

- How **transmissible** are they?
- How **virulent** are they?
- Are there sufficient **vaccines or treatments** in the event of an epidemic or pandemic?



### The final shortlist of priority pathogens

The list is expected in early 2024 and will shortlist priority viral families, the highest threat pathogens, the prototype pathogens for research and any Pathogen X.

The list will be used to guide investments into researching safe and effective vaccines and treatments.



Pandemik potansiyeli olan virus ailelerinin temsilcileri: Karakterizasyon, geliştirilebilir tıbbi önlemlerin geliştirilmesi, kapsamlı/hızlı müdahale şansı, öngörülemez türler için de hazırlık

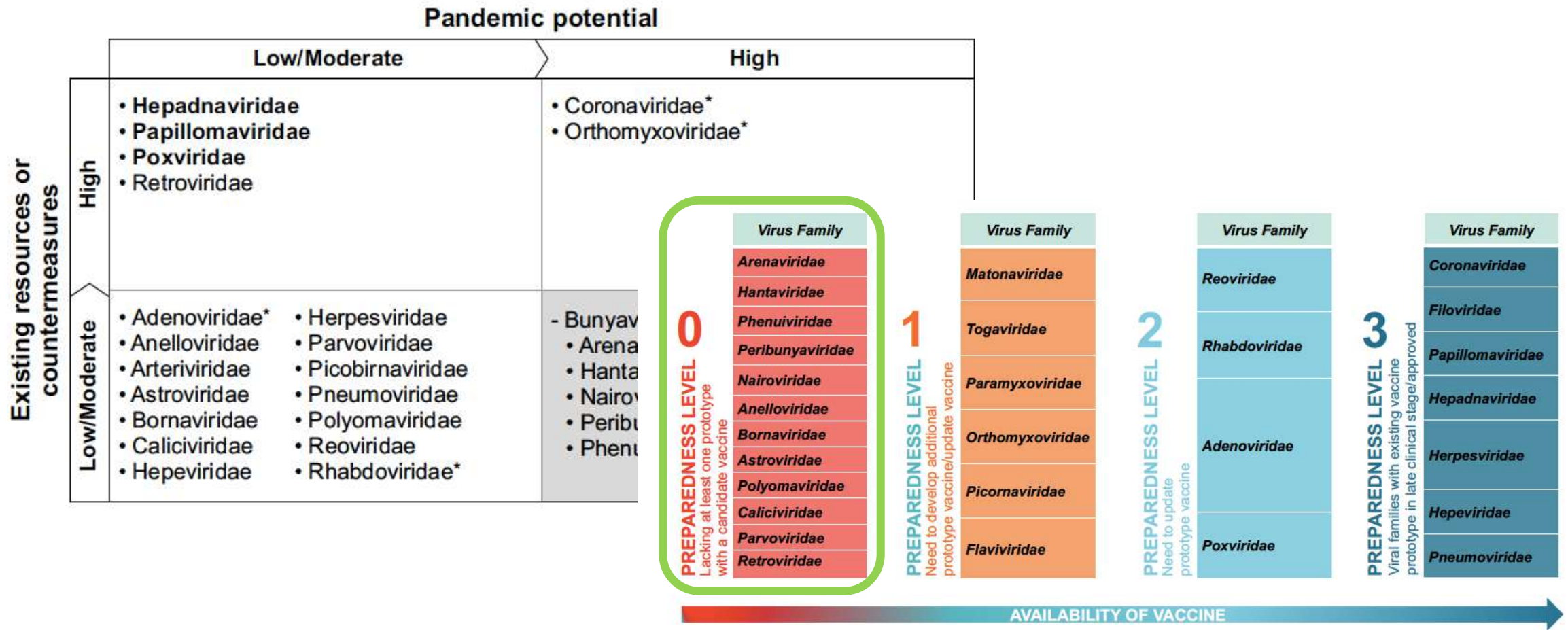
■ Pathogen reviewed and not shortlisted. These are viruses or bacteria unlikely to cause an epidemic or pandemic or there is equitable access to safe and effective vaccines / treatments.

■ Pathogens reviewed and not shortlisted. These are viruses or bacteria that have epidemic or pandemic potential but where there is equitable access to safe and effective vaccines / treatments.

■ Pathogens reviewed and shortlisted. These are viruses or bacteria that have epidemic or pandemic potential and where there are no or insufficient vaccines / treatments.

■ Pathogens reviewed and shortlisted. These are viruses or bacteria where the epidemic or pandemic potential is currently unknown but shortlisted as potential Pathogen X.

# Virus Aileleri

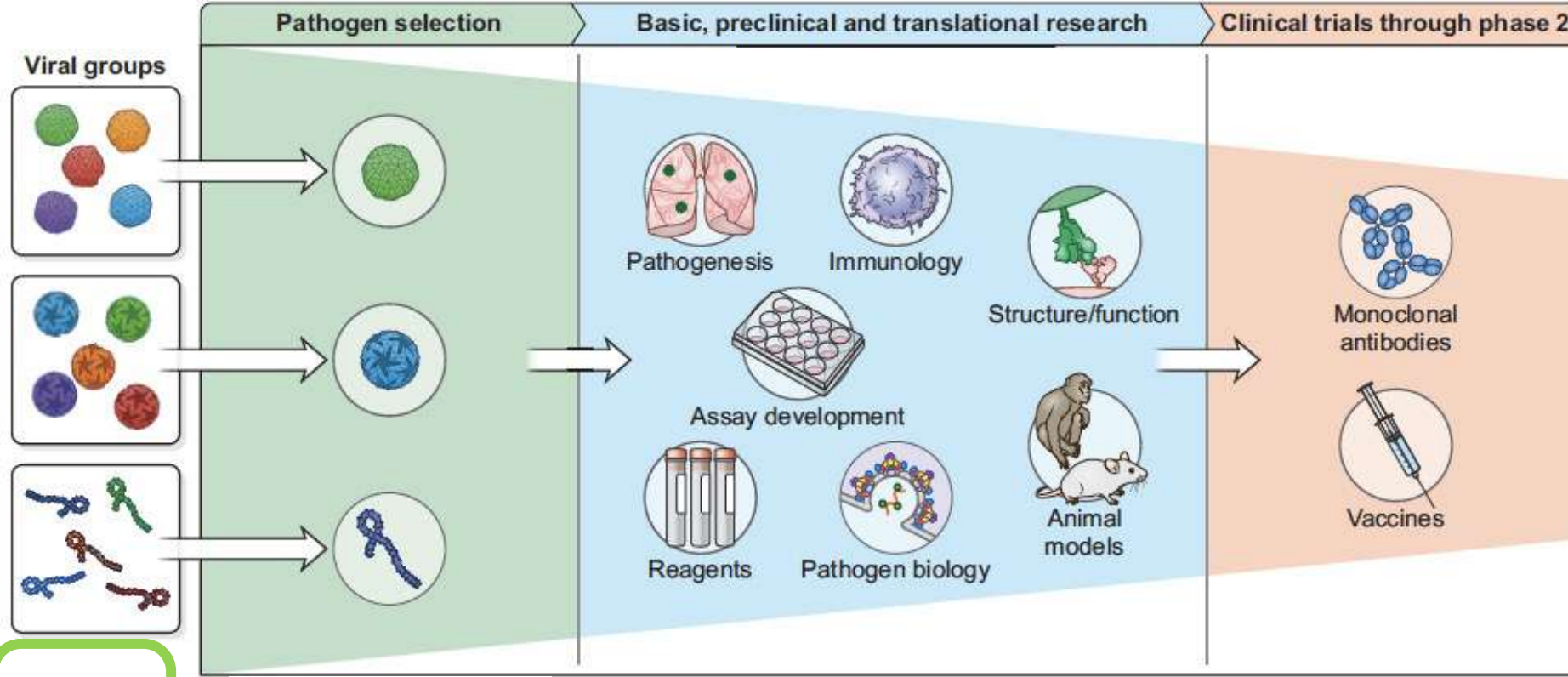


Karin Bok, Alan Embry, Cristina Cassetti, Barney Graham et al, NIAID/NIH

# Virus Ailelerinin Prototip Virusları

Family	Prototype Pathogens	Rationale for Prototypes	Scientific Gaps/Unknowns	Countermeasures*			
				mAb		Vax	
				Pre	Clin	Pre	Clin
<b>Bunyavirales families</b>							
Arenaviridae	Lassa fever virus	Endemic in West Africa; high disease burden and lethality rate	Human receptors; mechanisms of immune protection and vaccine antigen optimization; contemporary isolates	+	-	+	+
Hantaviridae	Junin virus	Expanding endemic range					
	Andes virus	Human to human transmission; severe pulmonary disease or hemorrhagic fever; lethal	Role of viral glycoproteins; reverse genetics systems; animal models	++	+	+	-
Nairoviridae	Sin Nombre virus	Model to human transmission; severe disease					
	Hantaan virus	Less lethal; BSL-3					
Peribunyaviridae	CCHFV	Endemic with frequent outbreaks; severe disease and mortality; tick borne	Viral-host interactions; host receptors and viral glycoprotein structures; cell and animal models	+	+	+	-
	Hazara virus	Surrogate that can be studied at BSL-2					
Phenuiviridae	La Crosse virus	Encephalitic disease; endemic in United States	Early infection; entry mechanisms and viral-host protein interactions; diverse pathology; cell and animal models	-	-	+	-
	Cache Valley virus	Congenital disease					
Other families	RVFV	Transmitted by mosquito (RVFV), tick (SFTSV), and sand-fly (PTV); wide range of clinical manifestations; endemic	Entry receptors; cell and animal models beyond RVFV	++	+	+	-
	SFTSV						
Flaviviridae	PTV						
	Ebola virus	Human disease; cross-protective vaccine platforms	Viral reservoirs; mechanisms of pathogenesis, viral persistence, and sequelae; alternative models	++	++	++	++
Paramyxoviridae	West Nile virus	Encephalitic disease; mosquito transmission	Detailed viral structures; cell receptors; role of immunity in protection from infection/sequential infection/cross protection; ADE; improved models	++	+	++	++
	Dengue serotype 2 virus	Hemorrhagic disease; mosquito transmission					
Picornaviridae	Tick-borne encephalitis virus	Encephalitic disease; tick transmission					
	Menangle virus	Prototypes selected from each genera within the family; viruses infect multiple cell types, exhibit a wide host range, can be found in animal reservoirs, and have respiratory transmission	Cell entry; transmission dynamics; mechanisms of persistence; antigenic targets; host immunity to infection; cell and animal models	+	+	+	+
Togaviridae	Human parainfluenza virus 1/3						
	Cedar virus						
Togaviridae	Canine distemper virus						
	Enterovirus A71	Endemic in SE Asia; reagents available	Mechanisms of immune protection, role of B and T cells, and innate immunity; antigenic structures; animal models	+	+	+	+
Togaviridae	Enterovirus D68	Respiratory pathogen; rapid evolution					
	Rhinovirus C	Respiratory pathogen; well studied					
Togaviridae	Echovirus	Respiratory pathogen; zoonotic					
	Chikungunya virus	Arthritogenic; high burden of disease	Early infection events; pathogenesis; optimal antigen design; and role of T cells in protection	++	++	++	++
	VEEV	Encephalitic; widespread enzootic infection					

# Prototip Virus Yaklaşımı



30 virus ailesi

Prototip patojenlerin seçimi

Her biri için viral karakteristiklerin anlaşılması

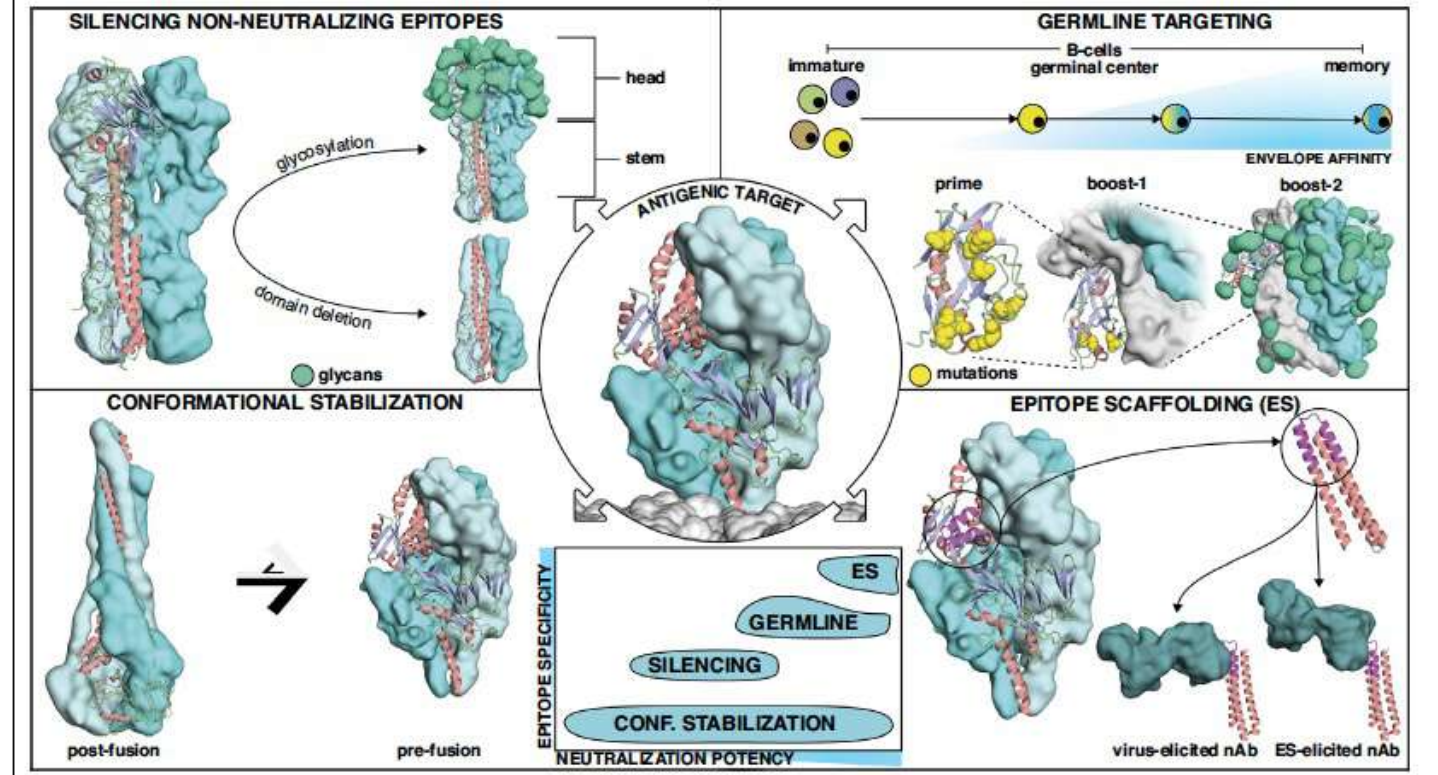
Yapı temelli tasarımla aşı ve ilaç adaylarının belirlenmesi Olanak sağlayan teknolojiler (mRNA, nazal uygulama, vs)

Pandemi durumunda yoğun üretim, dağıtım

Faz 1 -2 klinik araştırmalarının yapılması

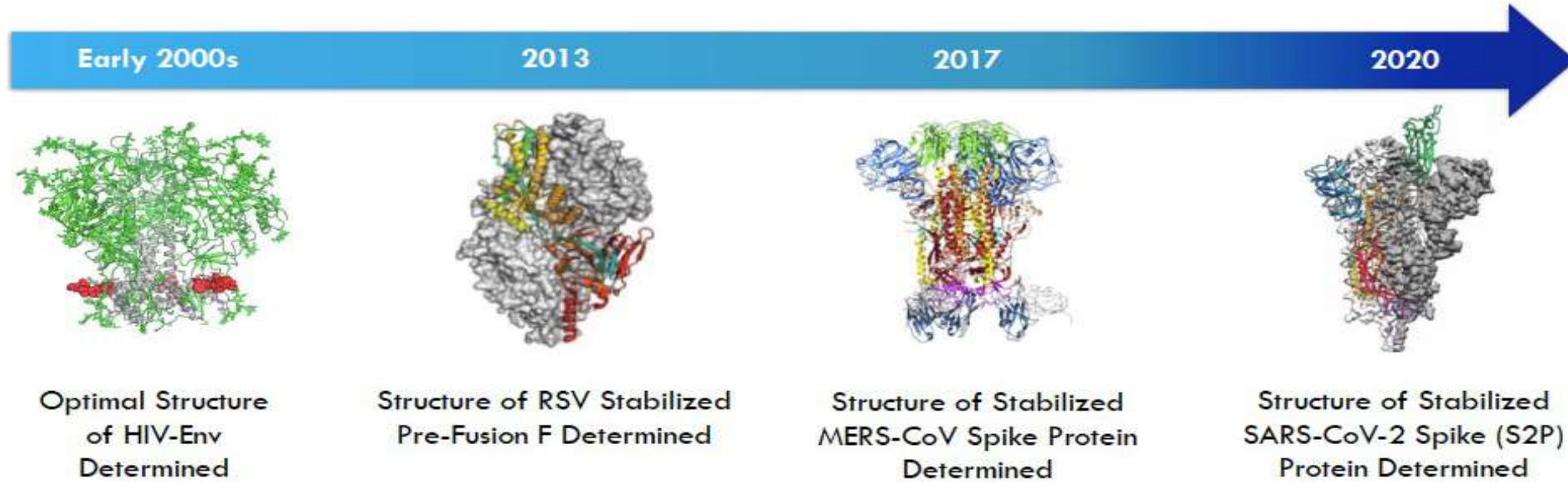
# Yapı Temelli (Ters) Aşı Stratejileri

- **Klasik aşı stratejileri**
  - Atenuye, inaktive patojen; yeterli Nab?(HIV)
  - Sürekli mutasyon: Sürekli aşı?
- **Yapı temelli aşı stratejileri**
  - Patojenin Nab'a duyarlı olan epitoplarına karşı immun yanıtı odaklanıyor
  - Korunmuş epitop Nab izolasyonu, epitop karakterizasyonu, akılcı immunojen tasarlanması



(I) non-nötralizan epitopların susturulması (II) konformasyonel stabilizasyon (III) germ hattının hedeflenmesi (IV) epitop iskelesi

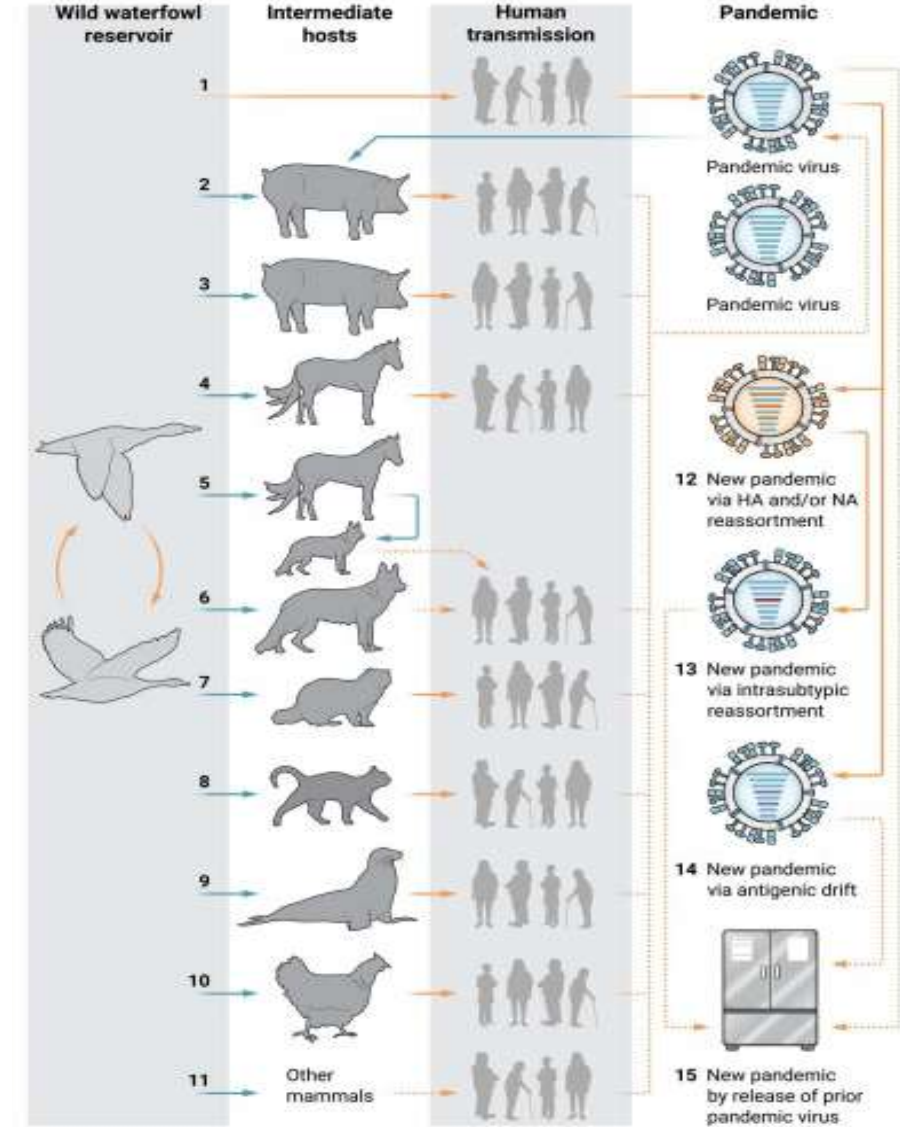
# Yapı Temelli Aşılar ve Prototip Yaklaşımın Yararı: Covid-19 Aşıları





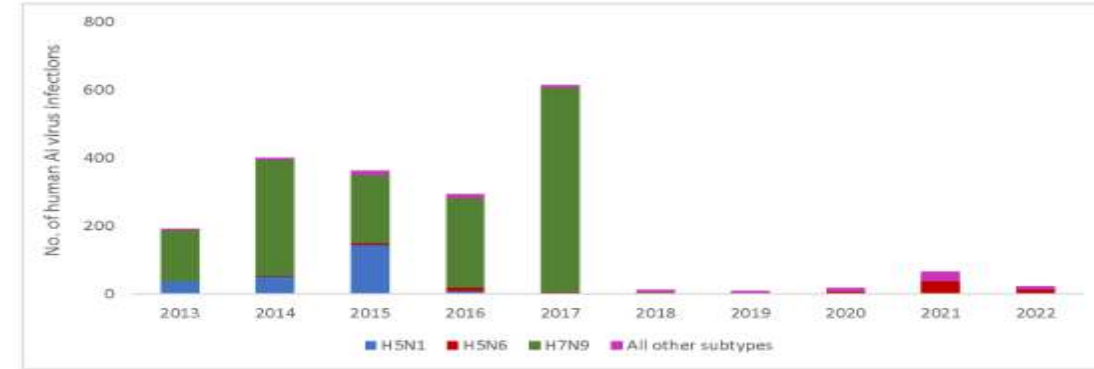
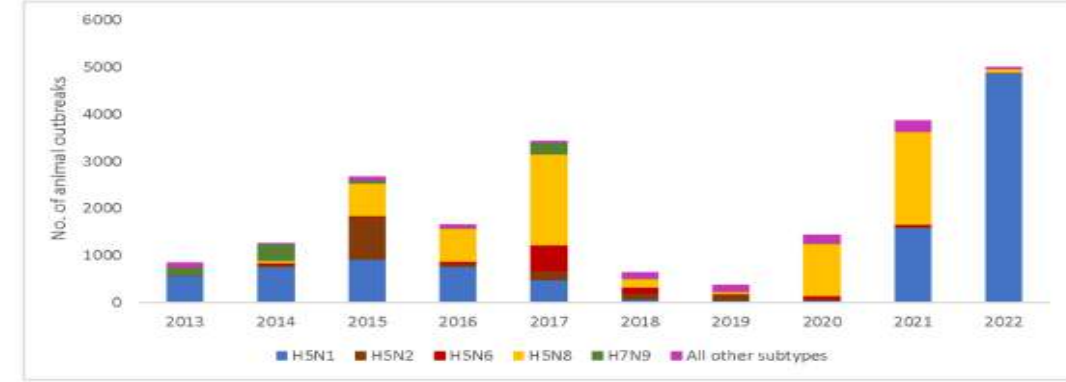
# İnfluenza A Virusu

- 500 yılda 14, 120 yılda 6 pandemi
- IAV evrimi sürüyor: Mutasyon, reasortan-rekombinasyon
- IAV ekolojik kaynağı: Su kuşları
- Yabani kuşlarda LPAIv, asemptomatik taşıyabilirler
  - LPAIv H5 ve H7 kümes hayvanlarında ağır HPAIv A (H prt!)
  - İnsanlararası bulaşma çok nadir
  - Korkulan: Mutasyonlar



# Potansiyel Pandemik HPAIV/ Avian H5Nx

- 1996: H5N1 HPAIV, Çin, kümes hayv., gs/ GD
- 2013-2014: H evrimiyle gs/GD 2.3.4.4
  - Evrime devam, >600 H5N1 HPAIV
    - Reasortanları: H5N8, H5N1, H5N2
  - Dünyada 8000'den fazla kümes hayvanı salgını, >400 milyon itlaf
  - 2020: Panzootik H5N1 IAV 2.3.4.4b soyu
    - Çok hızlı yayılım, tavuk, kuş, memeli türünde infeksiyonlar
- 2003-2024 arasında 19 ülkeden 880 insan olgusu, CFR %53



# Memelilerde HPAIV-H5N1



**INFLUENZA**  
**Bird flu spread between mink is a 'warning bell'**  
Big outbreak at a Spanish farm reignites fears of an H5N1 influenza pandemic



- İspanya mink çiftliğinde salgın, 2 önemli memeli adaptasyon mutasyonu
- Avrupa vahşi memelilerinde (vaşak, su samuru, fok)
- Güney Amerika deniz aslanlarında, fillerinde, kürklü foklarda çok ölümcül
- Polonya'da 28 kedide yem kaynaklı bulaşma ve ağır seyir
  - Memeli adaptasyon mutasyonları (PB2-E627K ve PB2-K526R)
- Feretler arasında direkt temasla bulaşma

Agüero M. *Euro Surveill.* 2023 Jan;28(3):2300001. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2300001.

Rabalski L. *Euro Surveill.* 2023 Aug;28(31):2300390. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.31.2300390.

*Science* 27 JANUARY 2023 • VOL 379 ISSUE 6630 317

Kobasa D. <https://europepmc.org/article/ppr/ppr649062>

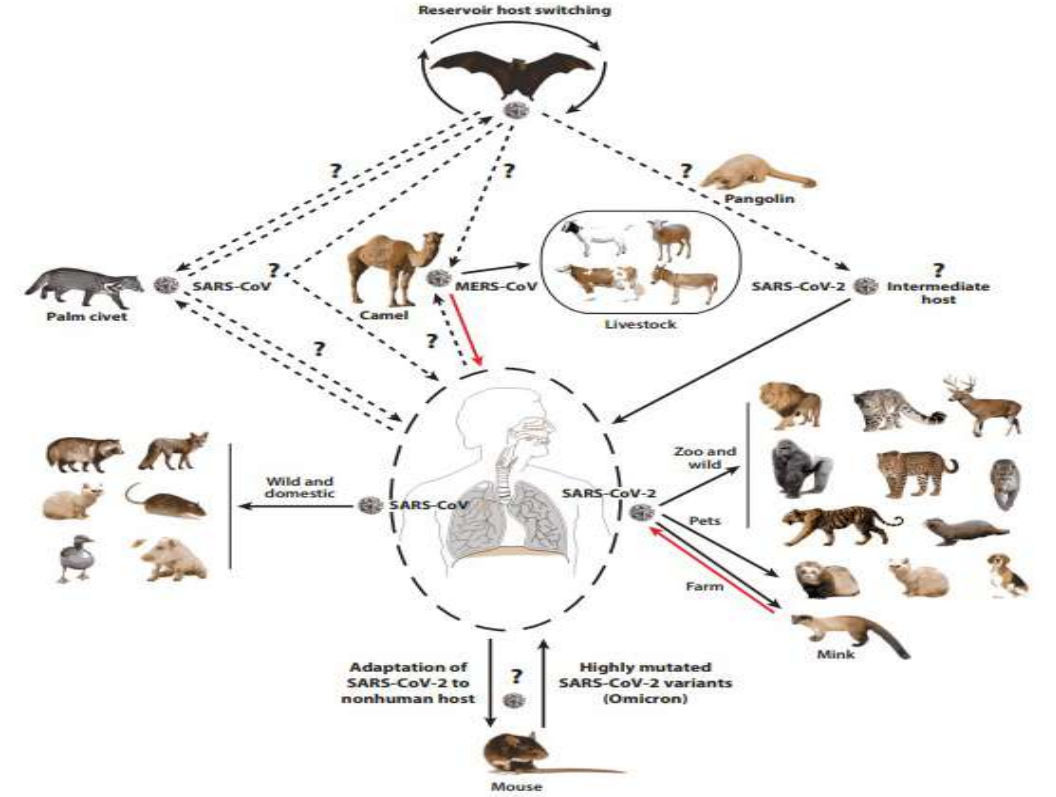
<https://www.who.int/publications/m/item/the-panzootic-spread-of-highly-pathogenic-avian-influenza-h5n1-sublineage-2.3.4.4b--a-critical-appraisal-of-one-health-preparedness-and-prevention>

# İnsanlarda HPAIv İnfeksiyon Riski/Önlemleri

- **Düşük**
  - H5Nx HPAIv persistansı adaptasyon mutasyon riskini artırıyor
- **İnsan-kümes hayvanı temas bölgelerinde sürekli surveyans, yatırım**
- **7 adet onaylı, üretilmeyen H5N1 aşısı**
  - Aşı ve adjuvanları stoklanıyor (ABD)
  - Antijenik çeşitlilik?
- **Kanatlı aşılması**
  - Çin'de 2017'de H7N9 aşılması çok etkili oldu
- **Tesislerin su kuşlarından uzaklarda kurulması**
- **Kümeslerdeki hayvan sayı ve yoğunluğunun azaltılması**

# COVID-19 ve Koronavirüsler

- COVID-19 4.yılda durum
  - Mevsimsel değil
  - ABD-2023: Gripe göre ayaktan başvuru 6 ölüm/hastane yatışı 3 kat fazla
  - Yıllık aşılama uygun değil
  - Kontrolsüz yayılım, mutasyon devam
- MERS-SARS riski devam
- İnsana geçebilmesinde, evcil ara konaklarla temas esas olabilir
  - İnsan dışındaki kuyruksuz maymunların kendisine özgü koronavirüsü yok



[https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends\\_cumulativehospitalizations\\_select\\_00](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends_cumulativehospitalizations_select_00)

<https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> Kopel H. Diseases 2024, 12, 16. <https://doi.org/10.3390/diseases12010016>

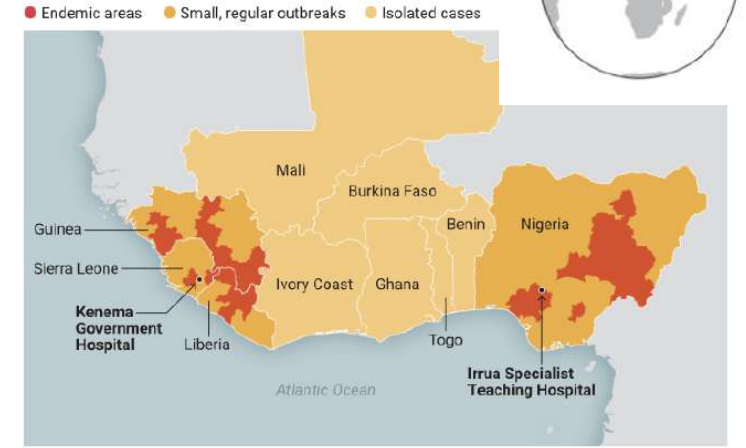
Cohen J.Science. 2024;383(6679):141-145. doi: 10.1126/science.adn9416.

Kane Y. Annu Rev Anim Biosci. 2023;11:1-31. doi: 10.1146/annurev-animal-020420-025011

# Bunyavirales-Arenaviridae-Lassa Ateşı



- Batı Afrika: Yıllık 100-300 bin olgu/5-10 bin ölüm
- İklim değişikliği: Riskli sayısı 100'den 700 milyona
- Pandemi tehdit: Uzun inkübasyon süresi, 4/5 asemptomatik/hafif seyirli olması hastalığın uluslararası seyahatle yayılabilme potansiyeli
- İnsan genomu üzerinde belirgin etki (*LARGE* geni)
- Aşı yok, aşı adayı INO-4500'ün faz 1
- İlaç ribavirin, favipiravir çalışması



# Bunyavirales-Nairoviridae

## Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virusu

- 2022: ilk yarısında Irak'ta >200 olgu
- Balkanlardan Orta ve Batı Avrupa'ya yayılıyor
  - İspanya 2010 kene, 2017 2 olgu, Fransa 2023 kenede
- Pandemi tehdidi: İklim değişikliği, arazi kullanım değişiklikleri, eğlence aktivasyonları, hayvan ticareti, *Hyalomma marginatum* yaygınlığı, insanlara sıçrama riski yüksekliği
- Aşısı yok, ilacı yok

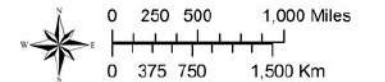
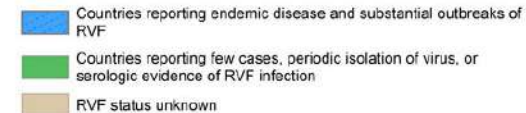


# Bunyavirales, Phenuiviridae, Phlebovirus Rift Vadi Ateşı Virusu

- **Kaynak-Bulaşma:** infekte çiftlik hayvanlarından direkt veya sivrisineklerle (*Aedes, Anopheles, Culex*.....)
- **Pandemik tehdit**
  - *Aedes*'ler dünyada yayılıyor, iklim değişiklikleri de katkı yapabilir, küresel seyahatler, hayvan ticareti, çiftlik hayvanlarında ciddi ölümler ve bebek kaybı , aşı, ilaç olmaması



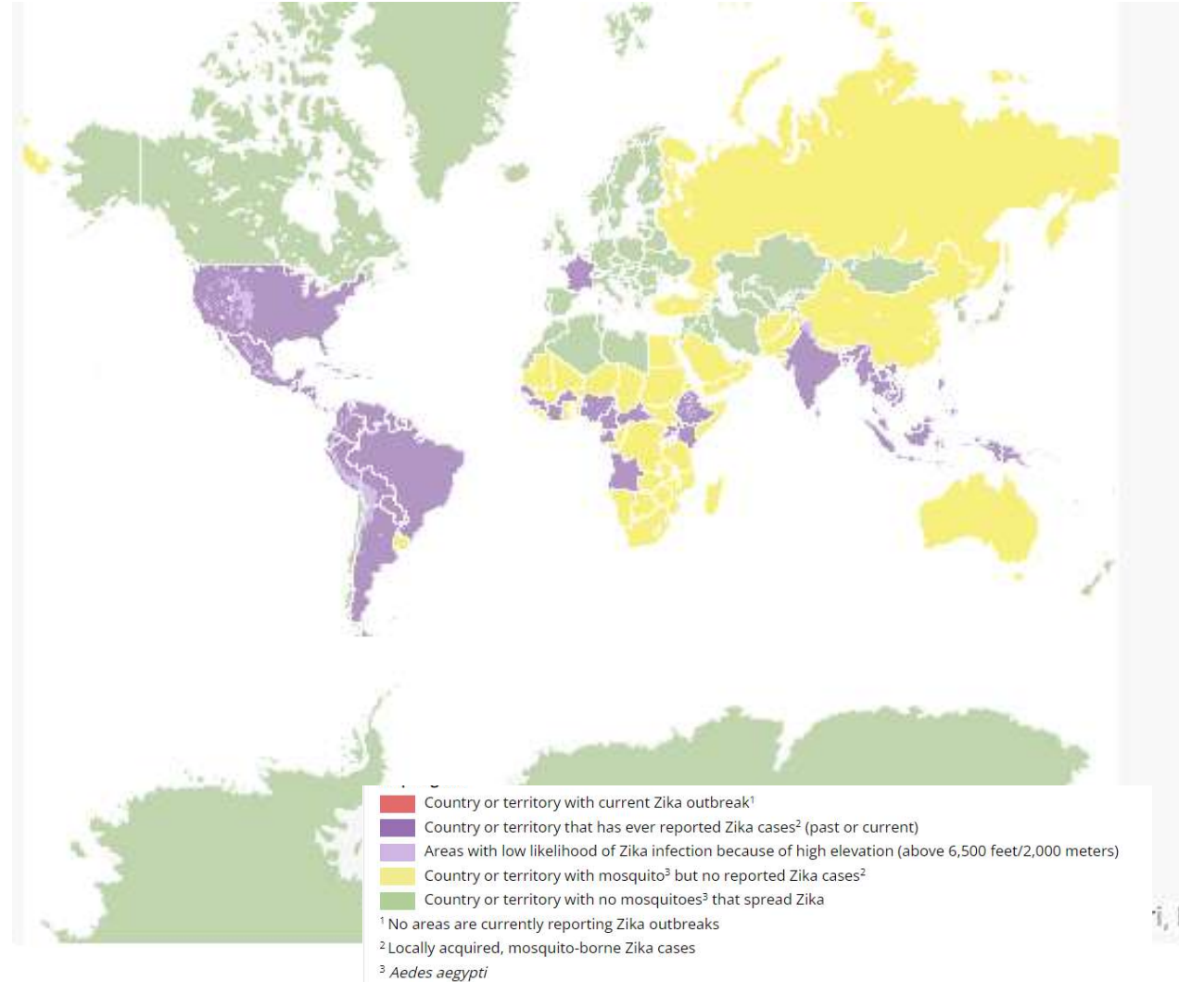
Rift Valley Fever Distribution Map





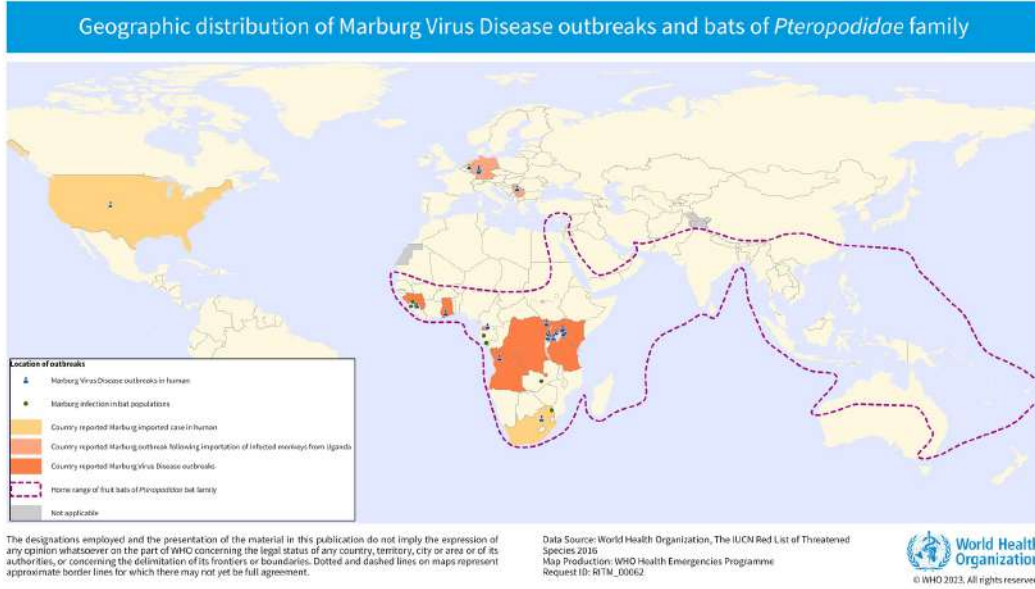
# Filaviviridae-Zika Virusu

- Kaynağı: Rhesus maymunları, Aedeslerle insana
- 1952'de Uganda'da, sonra Asya'da , 2007 Mikronezya-2013 Fransız Polinezyası (%75 infekte), 2014 Şili Paskalya Adası, 2015 Brezilya, Amerika
- Nörolojik komplikasyonları, yenidoğanda mikrosefali riski
- Aşı ve ilacı yok
  - Ad26.ZIKV.001 Faz 1'de



# Filoviridae-Ebola Virusu Pandemik Kaygılar

## Kaynakların dağılımı



**Mortalite çok yüksek**

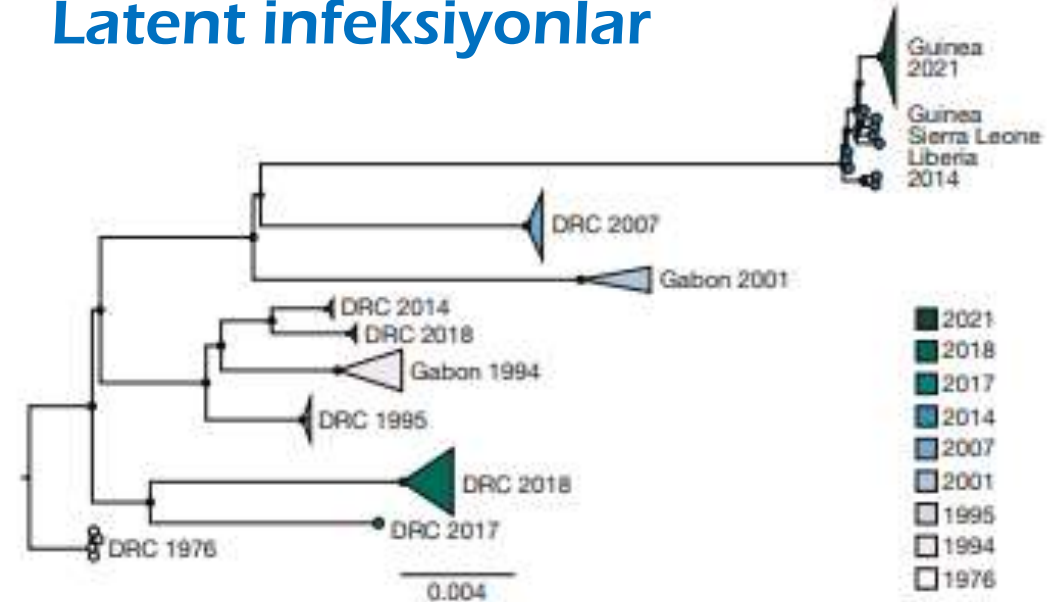
**Daha kolay bulaşacak mutasyonlar**

**Mevcut aşıların etkili olmadığı suşlar**

**ilaç yok**

**Uzun inkübasyon süresi**

## Latent infeksiyonlar



**Gine 2014 ve 2021 Ebola Virus Suşlarının Filogenetik Dağılımı**

**Birbirine çok yakın**

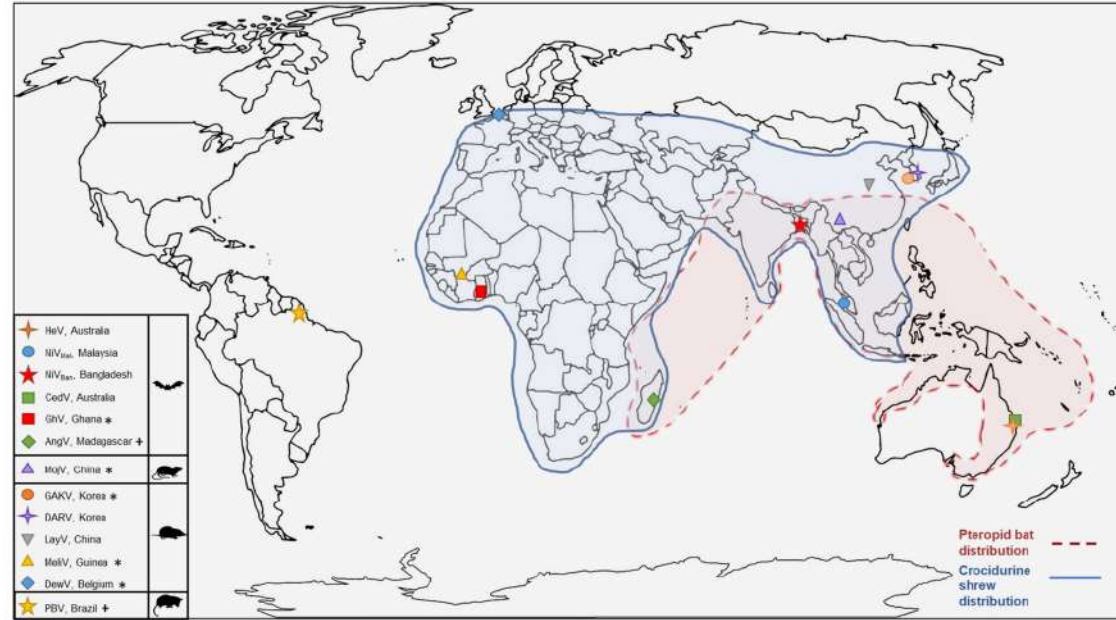
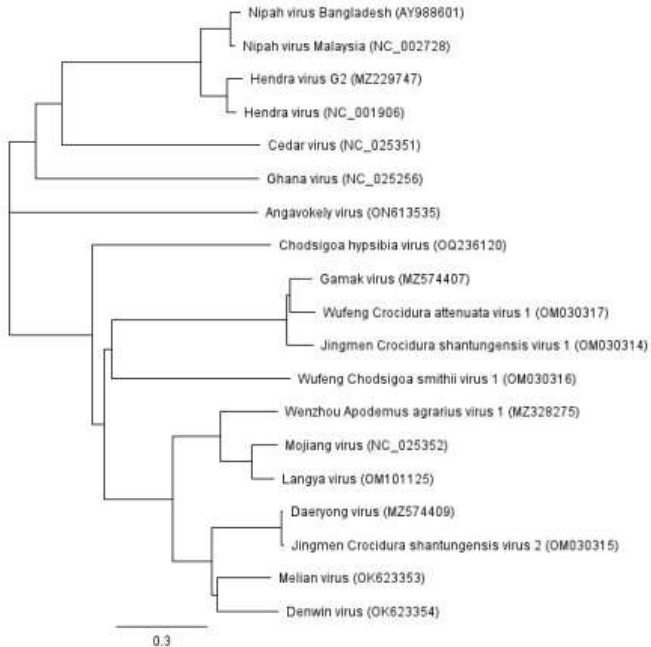
**Hayvandan sıçrama veya insanlar arası sürekli**

**bulaşma değil**

**Kaynak: Latent kalmış, persistent infeksiyon**

# Paramyxoviridae-Henipaviruslar-Nipah ve Hendra Viruslar

- Yarasa-At/Domuz/İnsan-İnsan (%30)
- Ağır solunum yolu inf, nörolojik hst, ateşli hst, insan ve hayvanlarda yüksek fatalite
- HeV: 1994'de Brisbane, Avustralya, at
- NiV: 1999 Malezya, Singapur'da 105/265, domuzlardan; 2001'de Bangladeş ve Hindistan'da, 250 olgu, yarasa



Pteropid yarasalara ek olarak kemirgenler de kaynak olabilir

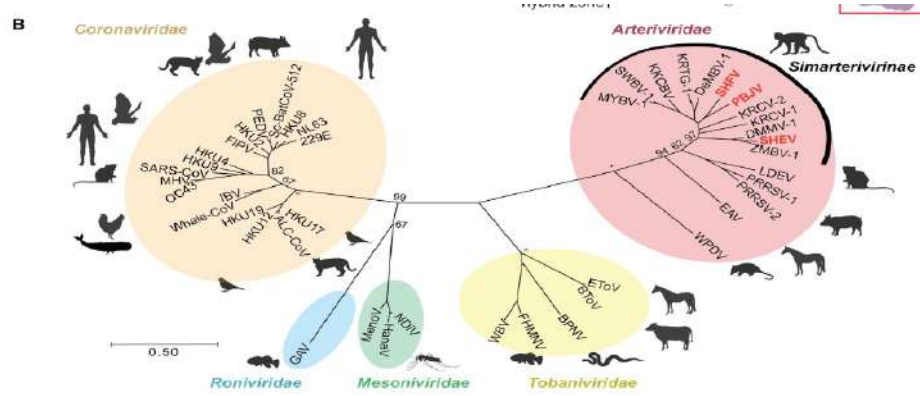
Henipa-benzeri virus sayısı artıyor

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-02967-x>

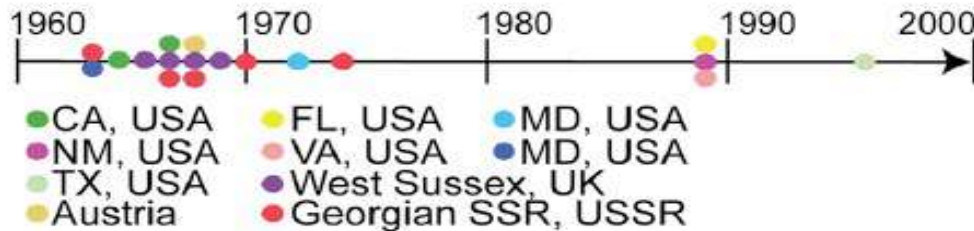
Caruso S. *Viruses* 2023, 15, 2407. <https://doi.org/10.3390/v1512240>

# Simian Arteriviruslar

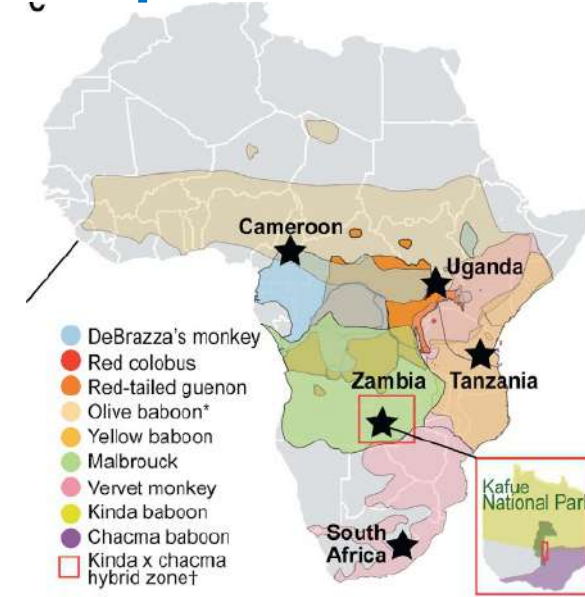
- Nidovirales



- SHFV-Primat hemorajik ateş virusu: Tutsak makaklarda ölümcül salgınlar

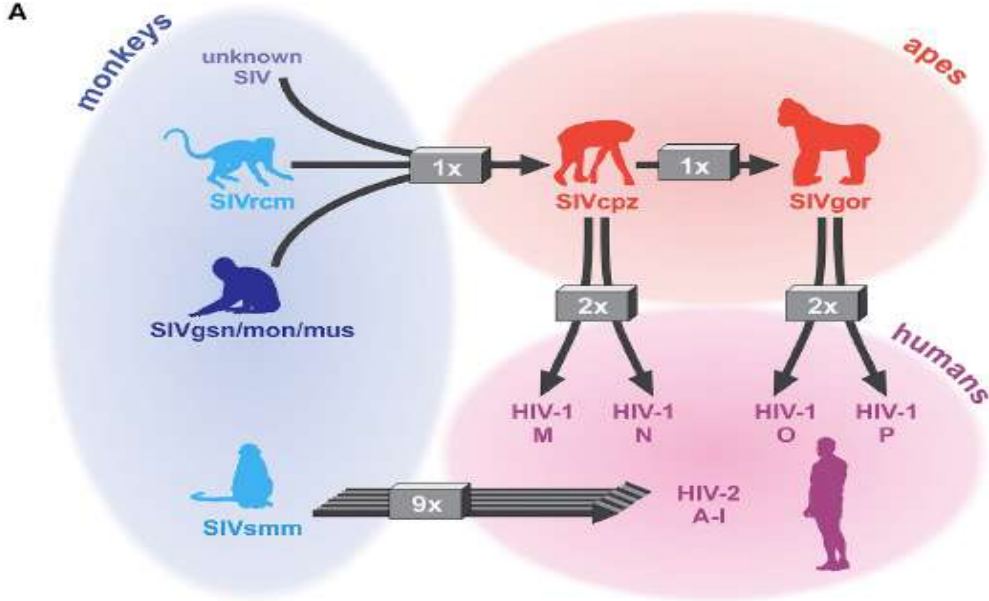


- Doğal Konak?? Afrika'da izole edildiği primatlar



- İnsansı maymun hücrelerinde replike olabildikleri gösterildi

# Simian Arteriviruslar (SAV)



SIV'in, Afrika maymunlarından insansı maymunlara geçmesi, insanda pandemik HIV suşunun (HIV-1 M grubu) ortaya çıkmasına yol açan evrimi için anahtar bir atlama taşı olmuştu

HIV'in atası SIV'le rahatsız edici benzerlikler

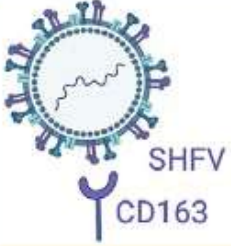
- Afrika primatlarında endemisite
- Konakta uzun subklinik infeksiyonlar
- Yüksek mutasyonla farklı virus grupları oluşturma
- Konak değiştiren fatal hastalığa yol açma
  - Tutsak makaklarda kanamalı ateş ve ölüm

# Simian Arteriviruslar

## Primatlarda kanamalı ateş yapan arteriviruslar insanlara sıçramaya hazır

**1. Receptor**

Can enter cells through the human version of its entry receptor

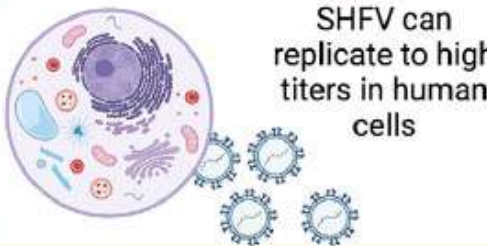


SHFV  
CD163

Simian hemorrhagic fever virus (SHFV) enters via human CD163

**2. Replication**

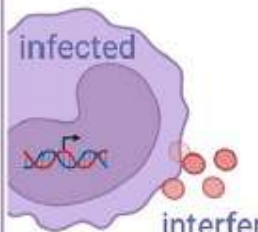
Can use the human versions of all cellular proteins needed to make virus copies



SHFV can replicate to high titers in human cells

**3. Innate Immunity**

Resists the interferon response and other aspects of human innate immunity




infected  
interferon

Preliminary data suggest SHFV can replicate in interferon-competent human cells

**4. Adaptive Immunity**

Humans are immunologically naive to the virus and its relatives



No arterivirus is yet known to infect humans

- SHFV'un hücreye giriş reseptörü insandakiyle aynı kökenden gelen CD163

- İnsan hücre proteinleri, virus çoğalmasını destekliyor

- İnsan doğal bağışıklığına dirençli

- İnsanlar duyarlı ve henüz serolojik test yok

# Yeni Potansiyel Pandemi Patojenleri Aklımızda Kalsın

- Bir sonraki pandemi patojeni zoonotik bir virus olabilir
- Virus ailelerinin filtreden geçirilmesi ve prototip virusların belirlenmesi önemli
- Filtrelemede sıçrayabilme, infekte edebilme, insandan insana kolay bulaşabilme, ağır hastalık yapabilme becerileri, konak profilleri, insan genomuyla benzerlikleri kullanılıyor, AI yardımcı
- Primatlarda hastalık yapanlar önemli, arteriviruslara dikkat, HIV'le benzerlikleri çok
- HPAIAV, MERS/SARS, KKKA, Ebola/Marburg, Arenaviruslar, Henipaviruslar insanlar arasında daha iyi bulaşabilecek mutasyonlar geçirirse!!!!