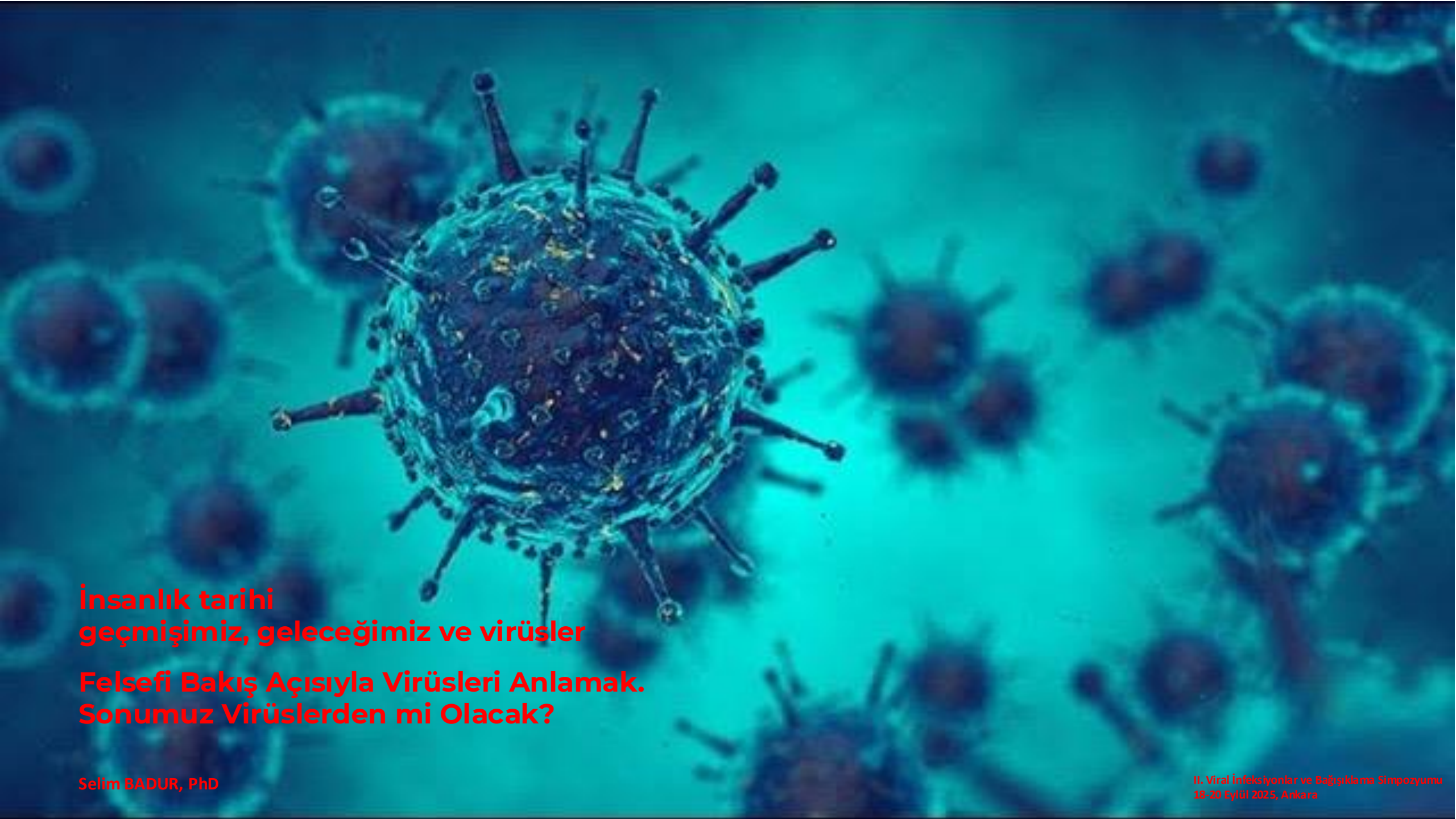




**İnsanlık tarihi  
geçmişimiz, geleceğimiz ve virüsler**

**Felsefi Bakış Açısıyla Virüsleri Anlamak.  
Sonumuz Virüslerden mi Olacak?**

# Bu sunumun hazırlanmasında ChatCPT'den yararlanılmamıştır

Felsefi Bakış Açısıyla Virüsleri Anlamak.  
Sonumuz Virüslerden mi Olacak?

Bu başlık, «BİLİM / BİLİMSEL YAKLAŞIM» konuşuluyor ise,  
dogmalara yer olmadığını göstermek açısından önemli





A Patient Buys Cigarettes from His Hospital Bed – 1950s...



Until 1956, French school children were served wine during their lunch breaks. Each student was entitled to four small glasses a day. Kids in rural schools would bring a 'litre of hard cider' to have with their lunch. Photo from a magazine from 1954. [677x461]



15/7/2005

**Je vous serais très obligé de me faire parvenir un tiré à part**  
I should greatly appreciate to receive a reprint  
Ich bitte Sie sehr Freundlich um mir einen Sonderdruck zu Senden

Spontaneous regression of a pancreatic head mass after biliary obstruction due to acute cholecystitis

PANCREATOLOGY 2005 5(3-P)  
300-3

PANCREATOLOGY 2005 5(2-3)  
300-3

Avec mes remerciements, je vous prie d'agréer l'expression de mes salutations distinguées  
Sincerely yours  
Mit vorzüglicher Hochachtung

## CURRENT CONTENTS

**INCLUDING**

**Biochemistry • Biophysics • Cell Biology**

**Chemistry • Endocrinology • Molecular Medicine**

**Genetics • Immunology • Microbiology • Molecular Biology**

**Neurosciences • Nutrition • Oncology**

**Pathology • Pharmacology/Pharmaceutics**

**Physiology • Toxicology**

0754

The following is an algorithm for the names and addresses of all first authors of articles from the contents pages reproduced in this issue. The number opposite the author's name is the CC page on which the article appears.

Address as listed under the first author's name. If the co-author is the person to which reprint requests should be directed, the co-author's name will appear under the first author's name, preceded by the word "REPRINT".

If the co-author does not give a name, it means that no author address is given in the journal. Hence the journal does not print out author's address; you may wish to contact the author through the publisher. See the Publishers Address Directory at the end of this issue.

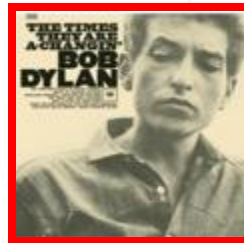
Authors with the same last name are listed in alphabetical order of the first name of Current Contents. It is suggested that you check the list of authors to verify that the author faced here is the one you want by checking the author's name and article title at the contents page referred to.

A list of the abbreviations used at the Author Index and Address Directory is available by writing CC Dept.

[illegible]

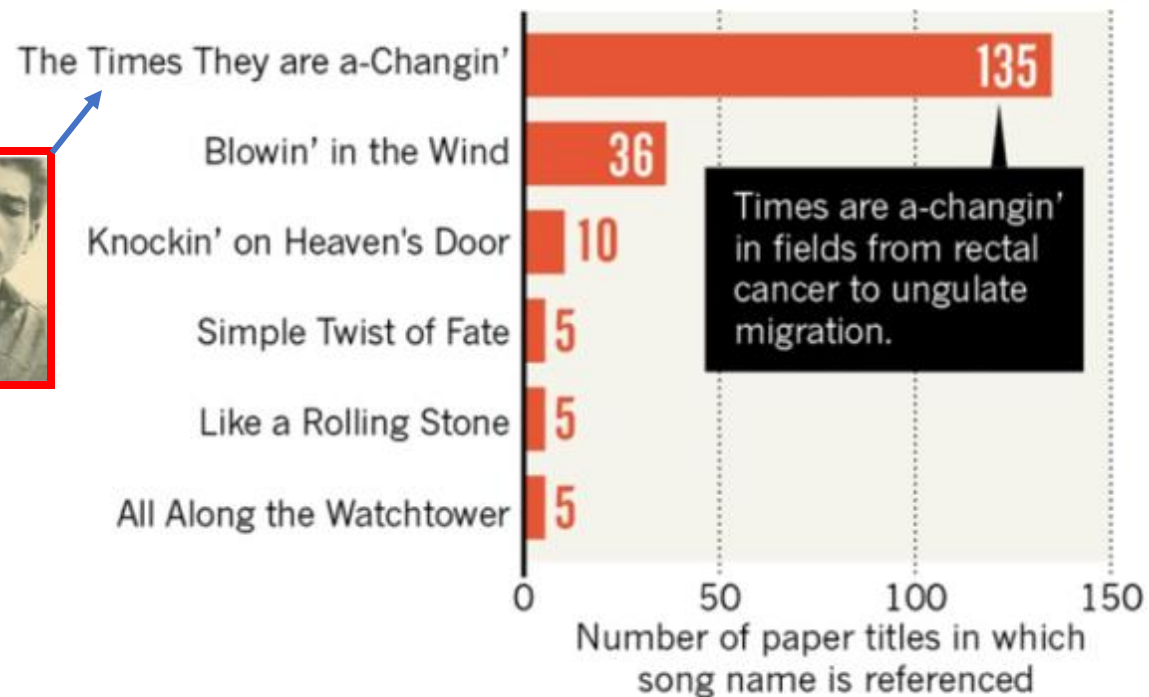
## BOB DYLAN IN THE SCIENTIFIC LITERATURE

Songs by Bob Dylan, a newly minted Nobel literature laureate, are referenced in at least 213 paper titles in PubMed. These are the six songs that are most often mentioned (and mangled).



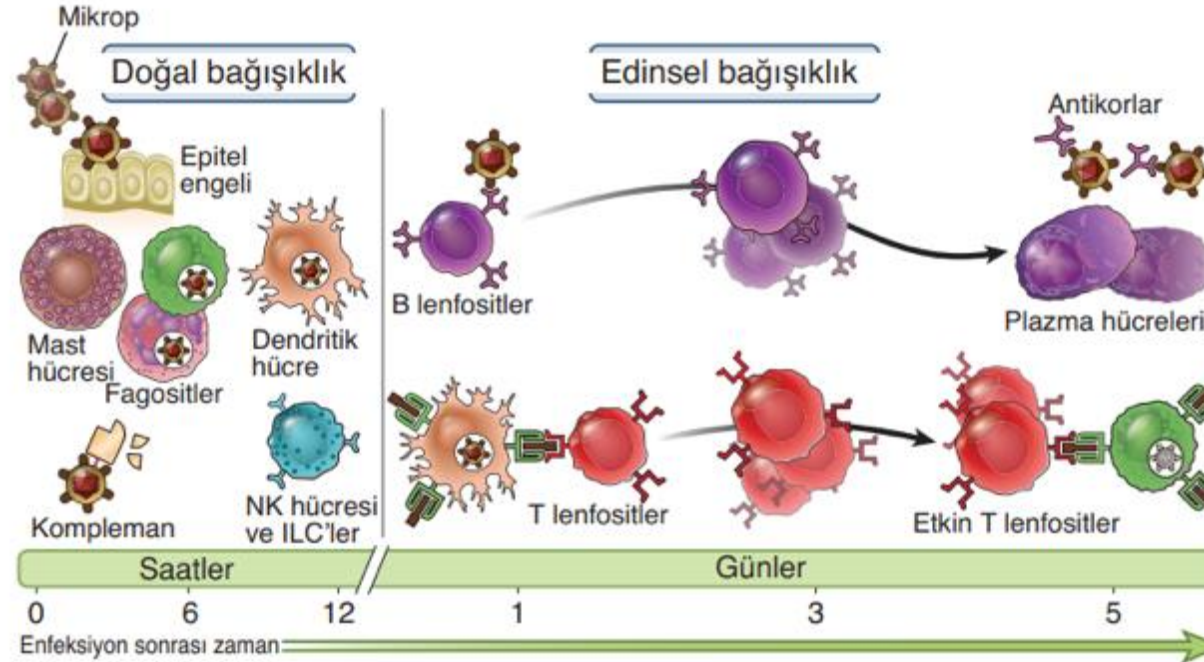
**The Times They Are A-Changin'**  
Song by Bob Dylan • 1964

Come gather 'round people  
Wherever you roam  
And admit that the waters  
Around you have grown  
And accept it that soon  
You'll be drenched to the bone  
If your time to you is worth savin'  
And you better start swimmin'  
Or you'll sink like a stone  
For the times they are a-changin' .....



Based on analysis in C. Gornitzki *et al.* *BMJ* **351**, h6505 (2015).

# İmmün yanıtın iki aşaması: Doğal ve Edinsel bağışıklık



DOĞRU MU?

- Patojenlere karşı ilk savunma hattı
- Bir tehdit ya da hasar ile uyarılır
- Patojene özgüllük YOK
- Bellek özelliği yok
- Derhal etki eder + sonraki aşamada devreye girecek olan edinsel yanıtı uyarır

- Patojenlere karşı ikinci savunma hattı
- Spesifik antijenlerce uyarılır
- Patojenlere spesifiktir
- Bellek oluşumunu sağlar
- Daha ağır harekete geçer

DOĞRU MU?

# Edinsel İmmün Yanıtın Özellikleri

## 1- Bellek özelliği:

<https://doi.org/10.1038/s41590-023-01595-x>  
**Innate immune memory, trained immunity  
and nomenclature clarification**

**Innate (learned) memory**  Check for updates  
Burcu Al, MS,<sup>a,\*</sup> Tsz K. Suen, MS,<sup>a,\*</sup> Katarzyna Placek, PhD,<sup>a</sup> and Mihai G. Netea, MD, PhD<sup>a,b</sup> *Bonn, Germany; and  
Nijmegen, The Netherlands*

## 2- Özgüllük (*Specificity*) özelliği:

Cross-protection and cross-neutralization capacity of ancestral  
and VOC-matched SARS-CoV-2 adenoviral vector-based  
vaccines

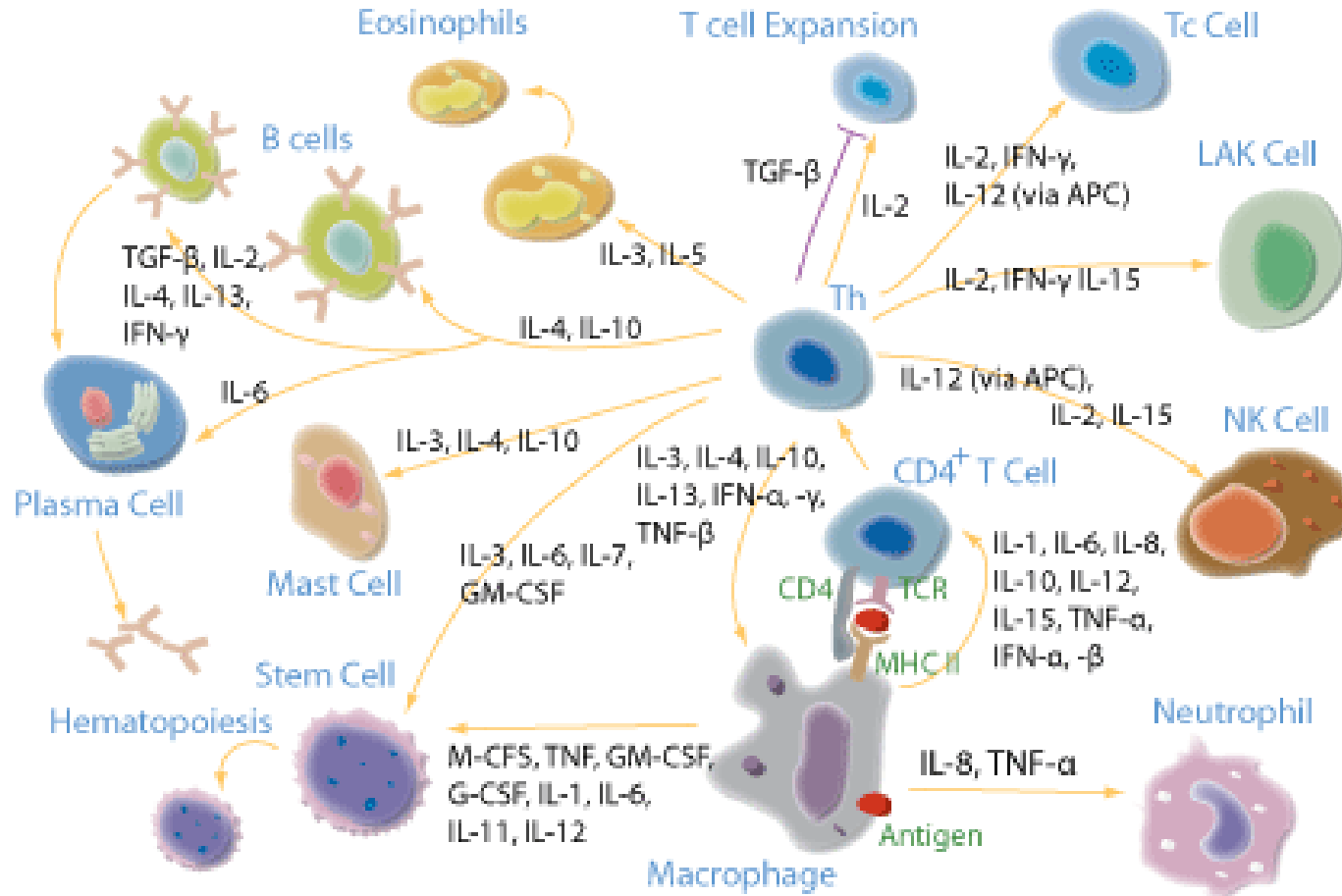
data demonstrate that a booster with a vaccine based on an antigenically distant variant, such as Delta or BA.1, has the potential to protect from a wider range of SARS-CoV-2 lineages, although careful surveillance of breakthrough infections will help to evaluate combination vaccines targeting antigenically divergent variants yet to emerge.

**Enhancing cross-protection against influenza  
by heterologous sequential immunization  
with mRNA LNP and protein  
nanoparticle vaccines**

**Cross-protection induced by VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> vaccine**

Rolando Felipe Ochoa-Azze 

Mikro çevre hücre davranışını değiştiriyor:  
ortam farklılaşınca hücrenin özelliği & ürettikleri değişiyor



A hücresi, X sitokini üretir



A hücresi, belirli koşullarında X sitokini üretir; aynı hücre farklı ortamlarda, X değil Y sitokini üretir

Türkiye'de ailelerin bebek ve çocuk aşılarına karşı giderek artan kuşkucu yaklaşımı ile birlikte aşısız çocuk sayısındaki tımarış, başta sağlık uzmanları olmak üzere pozitif düşüncüyü temsil eden aydınların çoğunu, aşı savunması cephesinde birleştirdi.

Oysa kuşkusuz iyi niyetli bu kişilerin, 'aşı yararlıdır' kesirliğinin arkasında cephelenmesi; aşı karşıtlarının 'zararlıdır' fikrini sağlam gerekçelere dayandırmadan benimsenmesi, büyük bir hata.

Bes, çünkü herhangi bir konuda kuşkuyu eleştirel tıbbi sorgulamayı reddetmek rasyonel değildir, dolayısıyla bilimsel gerçekliği de olamaz.

Bilimsel mantık her şeyi, yeni verilerin ışığında her zaman yeniden sorgulamayı gerektirir ve zaten böyle ilerler.

Türkiye'deki aşı karşıtlığı, dünyanın her yanında arıyor.

Fransa'da, hükümetin Dünya Sağlık Örgütü ve AB'nin kararlarına uyarak çocuklara zorunlu yapılan 3 aşıyı 2018 başından beri 11'e çıkarması, halen grevlerden daha derin ve kalıcı bir muhalif hareket yarattı, giderek de yayılıyor.

Le Point dergisinin yayımladığı bir kamuoyu yoklaması, Fransız halkının yüzde 41'inin aşı olgusuna tümden karşı olduğunu gösteriyor.

Ama aşıya karşı olmayanlar bile, çocuğuna 11 zorunlu aşı yaptırmaya razı değil. Her gün bir olay var ve hükümetin aldığı karar, henüz uygulamaya konulmadı; bu gidileceği de hiç kolay olmayacak gibi görünüyor.

\*\*\*

Dinleştirmeler örgütleniyor, hükümet AB'deki ilaç

kirkkanat@imgmedya.com  
www.imgmedya.com - twitter@kirkkanat

Mine G.  
Kırkkanat

Röveşata

## Aşılar tartışılmalıdır!

...bilerine teslim olmakla suçlanıyor, parlamenterlere mektuplar yazılıyor, sağlık bakanına devalar açılıyor.

Zorunlu aşı sayısının artırılmasına itiraz edenlerin başında, genel sağlık hekimleri var. Uzman hekimler ise ilkye ayrılmış durumda, kamusal alanda çok sert tartışmalar içinde.

Ancak her geçen gün zorunlu aşıları savunularını işi zorlaşıyor, çünkü aşı sayısında aşının zararını vurgulayan cepheler, bugüne kadar adı geçtiğinde ayağa kalkıp selam durdulan, şimdiyse yenden yere yurdulan tip otoritelerinin katılmasıyla genişliyor.

Bunlardan biri, immün sistem virüsü keşfiyle Nobel ödülü alan virolog Prof. Dr. Luc Montagnier. Bir diğeri, kanserle mücadelede ulusal madalyalı Prof. Dr. Henri Joyeux.

İkili, 'Aktifselme çağın' başlığı altında bir bildiri yayımladı.

"Aşıya karşı değiliz. 2 yaşından küçük çocukların

çok sayıda ve sistematik olarak aşılanmasına karşıyız" açıklamasıyla başlayan metinde, Hepatit B aşısının sadece ebeveynlerden birinin virüs taşıyıcısı olması şartıyla ve ergenlik sonrası yapıldığı ya da çağışığı ortam risk taşıyorsa, 15 yaşından sonra yapılması gerektiği vurgulanıyor.

\*\*\*

Menengokok ile kızamık aşısı gibi bazı aşıların da ancak salgın durumunda uygulanması savunuluyor. Aşılarıdaki nörotoksik alüminyum katkısı yerine kalsiyum fosfat kullanılması öneriliyor.

İlaç sanayini nani itfahıyla suçlayan ve bazıların yararsızlığı kanıtlanmış aşırı sayıda aşı yapmanın göt aradığını söyleyecek risklerini sıralayan bu çok ayrıntılı bildiri, yarıya yakını doktor olan, 8 bin kişi imzalamış bulunuyor.

Le Parisien gazetesi, Fransız Sağlık Bakanlığı'nın bir araştırma ekibine gizlice ısmarladığı aşılarıdaki alüminyum raporunu ele geçirip yayımladı. Sonuçlar dehşet verici: Evet, alüminyum böbrek, karaciğer, dalak ve pankreasta birikerek kana kanıyor, beyne gidiyor. Dolayısıyla çok vahim otoimmün ve nörolojik hastalıklara yol açabiliyor.

Sizin anlayacağınız, aşılar tartışma dışı bırakılmaz ve aşırı aşılanmadan kaçınmak, ilk ihtiyaç önlemi. Ama asıl yapılması gereken, alüminyumuzsu aşı üretimi. Bu ihtiyacı karşıladı, 'aşılardan sağladığı koruma taşıdığından riskten çok daha fazla' gerekçesi olamaz.

Hayat pıyango olabilir ama hiçbir çocuğa risk bileti kesilmemelidir.

\* <https://www.11vaccinsobligatoires.com/appeal-montagnier-joyeux/script/>

## Halk Sağlığı

HBT Sayı 109- 27 Nisan 2018 14

# "Aşılar tartışılmalıdır" yazısındaki önemli yanlışlar üzerine...

15 Nisan 2018, Pazar günü Cumhuriyet gazetesinde yayınlanan Sayın M. Kırkkanat'ın Aşılar Tartışılmalıdır başlıklı [www.cumhuriyet.com.tr/koseyazisi/958447/Aşılar\\_tartisilmalidir...html](http://www.cumhuriyet.com.tr/koseyazisi/958447/Aşılar_tartisilmalidir...html) köşe yazısında yer alan bazı ifadeler ile ilgili kaygılarımı paylaşmak isterim.

Selim Badur  
GSK-Aşı Bölümü, Gelişmekte olan Ülkeler Bölgesel Danışmanı

"...herhangi bir konuda kuşkuyu eleştirel tıbbi sorgulamayı reddetmek rasyonel değildir, dolayısıyla bilimsel gerçekliği de olamaz." düşüncesi elbette çağdaş bilimsel yaklaşım ile örtüşmeyen bir davranıştır; kuşkuçuluk olmadan bilimsel-likten bahsetmenin mümkün olmayacağı yadsınmaz bir gerçektir. Ancak bazı kanıtlanmış doğrular da, çağdaş bilimin vazgeçilmezleri olarak ortak kabul görmüş somut verilerdir. Bugün, "yerçekimi var mı?, dünya yuvarlak mı?" gibi sorular ortaya atmak, "bilimsel kuşkuçuluk" şeklinde savunulması fikriler değildir.

"Aşılar tartışma dışı bırakılmaz..." ifadesi karşı-

kaynağı olduğu gösterilmektedir. Bu durumda, 15 yaşına gelmeden, bebeklik çağında söz konusu virüs ile krep-lerde ya da ana okullarında karşılaşma olasılığı bulunmaktadır; böyle bir olumsuzluk söz konusu olduğunda, taşıyıcı kalan çocukların ileri yaşlarında sıroz ya da karaciğer kanserine (hepatoselüler kansinoma) yakalanma riskleri oldukça yüksektir.

Kısacası, Hepatit B aşısını 15 yaşından sonra yaptırılması görüşü eksik ve yanlıştır. 1990'lardan beri bir çok ülkede Hepatit B aşısı yeni doğanlara uygulanmakta ve bu uygulama sayesinde HBV enfeksiyonlarının çok azaldığı ve aşının ne denli etkin olduğu görülmektedir. Nitekim bu aşının doğumdan sonra ilk 48 saatte uygulanması ile Tayvan gibi bir dönem enfeksiyonun çok yaygın olduğu bir coğrafyada, karaciğer kanseri sıkılığı, 15 yıl içinde 0,7/100.000'den 0,3/100.000'e düşmüş, aynı ülkede 1984 yılında %9,8 olan HBV taşıyıcılığı 1999'da %0,7 oranına inmiş olup, artık bu aşının önemi ve gerekliliği tartışılmaz bir konuya dönüşmüştür. (1)



Ölümle sonuçlan-dığı bildirilmiş, Avrupa genelinde 2017 yılı Temmuz ayında İtalya'da, Ocak 2018 döneminde ise Fransa'da çocukluk çağı aşılarının sadece öneri doğrultusunda uygulanmasına son verilerek "zorunlu olarak uygulanma" kararı, yukarıda belirttiğim kızamık salgının nedeni ile alınmıştır.

"Le Parisien'de yayınlanan aşılarıdaki alüminyum raporu..." bölümü ise yine hatalı ve eksik bilgiler içermektedir. Sıfırlanmış aşı antijenlerinin immün sistemi uyarma gücünü (immünogenite) düşürdüğü azaldığından bu gücü en-kuşu artırarak aşıların etkinliğini artırarak 80 oranında artırarak

## HAKİKAT Soner YALÇIN

yalcin@sezai.com.tr



## LOBİNİN BEYİNİ

"Kara Kutu-Yüzleşme Vakti" kitabım çıkar çıkmaz saldırın kampanyası başladı.

Kitabın tek sayfasını okumayanların hedefi oldum. **Kapitalist tıp anlayışına köklü eleştiriler** getiren kitaba **kimi solcular da** saldırdı! Kendini solda gören yandaş organları, STK ve yazarlarla ne oluyordu?

Bu lobinin başında "beyaz solcular" etkileyen biri vardı:

**Prof. Dr. Selim Badur!** I.Ü Viroloji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda 15 yıl başkanlık yaptı. Fransa Bilimler Akademisi ve Sağlık Bakanlığı Aşı Danışma Kurulu üyesi idi.

Aşı konusunda yazdıkları-söyledikleri aynı yazı konusu.

Peki... Selim Badur'un (dünya aşı pazarının önemli bölümünü de elinde tutan) GSK şir-

ketinde çalışmasına ne demeli?

İsrarla "tıbbın ekonomi-politiğini bilmeniz şart" diyorum! Onu yazıyorum.

Lobici Badur'un eli her yanda; NTV'den **Açık Radyo**'ya programlar yapıyor. Sık Sık tv'lerde sağlık programlarına çıkarılıyor. **Moda** sahilindeki evinde "pek meşhur solculara" davetler veriyor. Bunlardan biri "bilim dergisi" çıkarıyor!

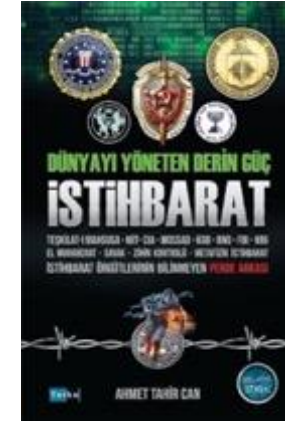
Keza: Selim Badur politik biri, 2008'de "Erge-**nekon** soruşturmasını **derinleştirilsin**" denen akademisyenlerden. (Eşi Ayşe Köse Badur da "liberal sol" çevrelere yakın akademisyen. Fuat Keyman ile birlikte "**Kürt Sorunu**" kitabını yazdı.)

**Yani...** Bu iş burada bitmez. **Küresel ilaç şirketlerinin temsilcileri** ve onlarla işbirliği yapanlarla hesaplaşmamız sürecektir: İsim... İsim...

dünyayı yöneten güçler bilim ve teknolojiyi  
istedikleri gibi kullandıkları gibi bilimsel verileri  
de istedikleri gibi değiştirebiliyorlar  
kanaatindeyim müjgan...



bak hala...





## Yeni Biyolojik Silah İçin O Hayvanı Kullanacaklar! Uvkusuzluk En Belir...

!! Toksoplazma bulaşmış kişiler kediye aşık olur. Zamanla cinnet geçirme, homoseksüalite ve ani karar verme güdüsü artar.

!! Toksoplazma bulaşmış çocuklarda ileriki dönemlerde şizofreni ve bipolar görülür.

!! Toksoplazma TOPLUMLARI ÇILDIRTIR, TOPLUMLARI DELİRTİR.



Bilimin güzel tarafı, ona inansanız da inanmasanız da  
gerçek olmasıdır.

Neil deGrasse Tyson

Neil deGrasse Tyson, 5 Ekim 1958'de New York'ta doğdu ve o şu anda astrofizik ve bilimin halka ulaştırılması alanlarında çalışıyor. Hayden Gözlemevi'nin yöneticisi ve Amerikan Doğa Tarihi Müzesi'nde Astrofizik Bölümü'nde araştırmacı olarak görev yapıyor.

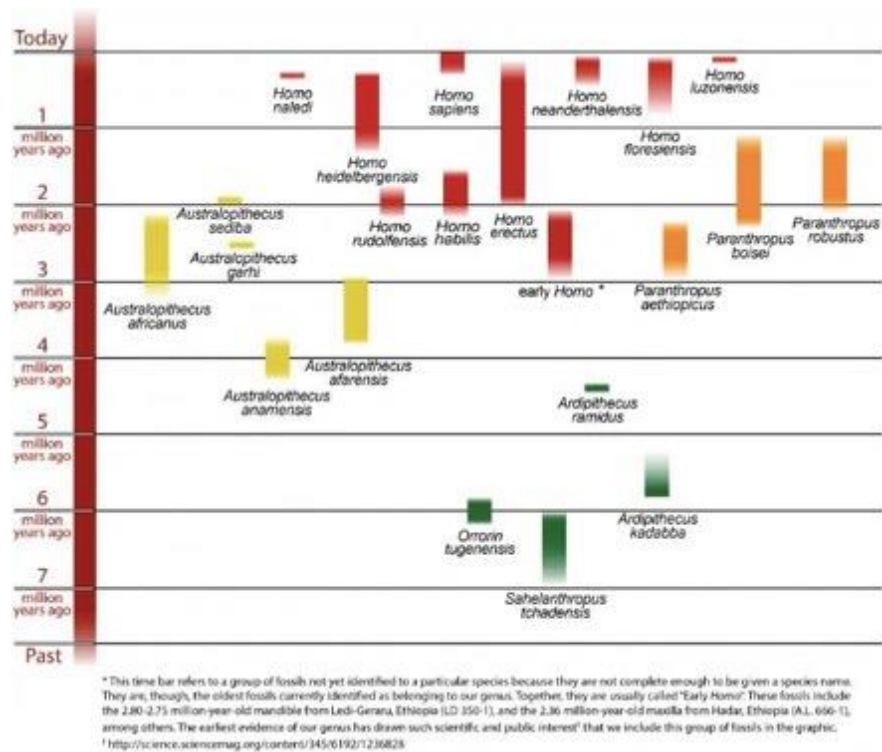
## Sunum içeriği

- **İnsanoğlunun virüs ile ilk teması**
- **Virüslerin özellikleri**
  - \* Ne zaman ortaya çıktılar?
  - \* Biyoloji felsefesi alanında yerleri
  - \* Virüs nedir ?, tanımı?
  - \* Canlı dünyasındaki yeri: Canlı mı? Cansız mı?
- **Virolojide yeni başlıklar**
  - \* Virobiota-Virom-bakteriyofajlar
  - \* Virüsler, sistemik hastalıklara neden olur mu?
- **Geleceğin salgınları: bizi ne bekliyor?**
- **Sonuç**

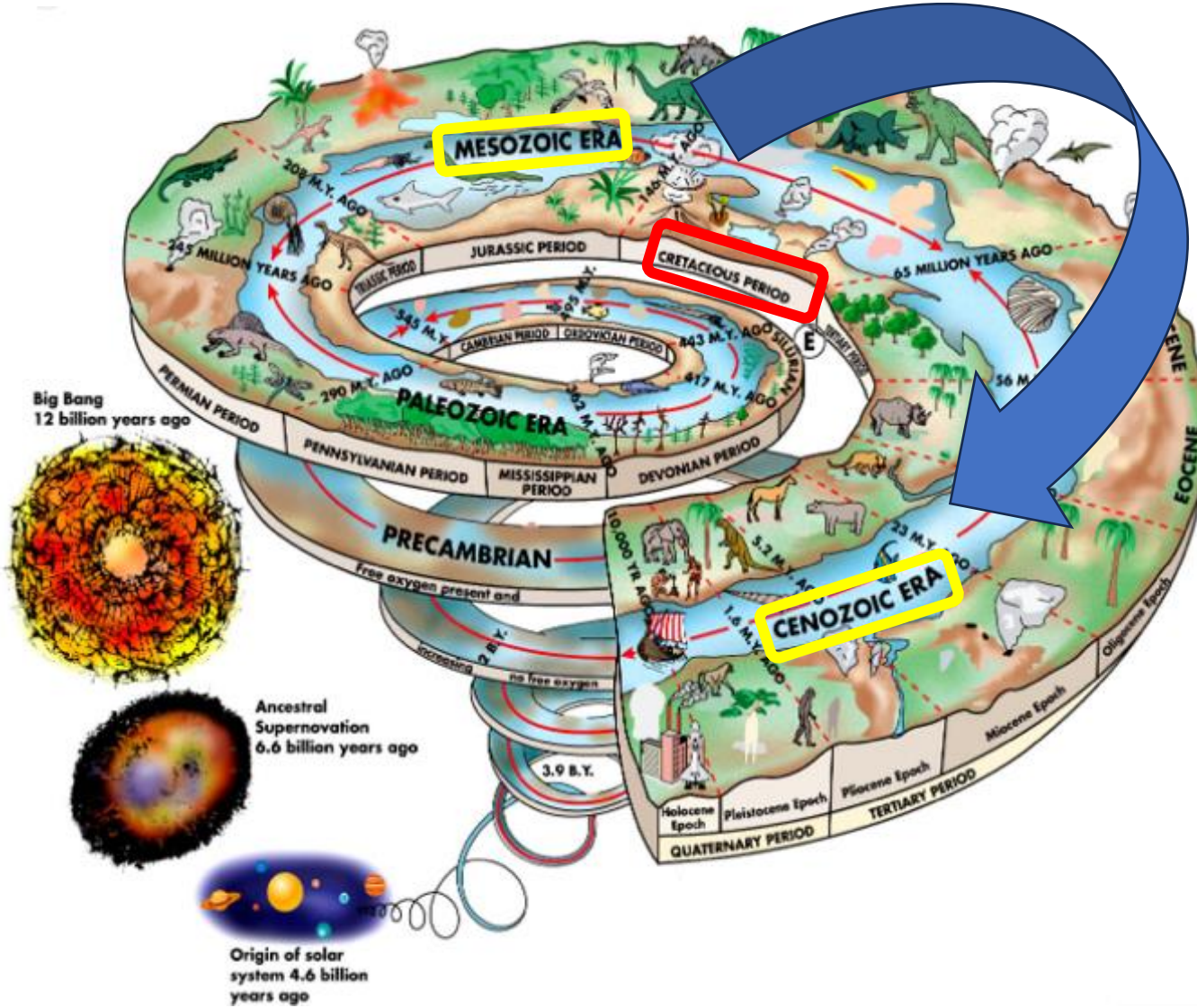
- Bilimsel veriler Dünya'nın milyarlarca yıldır var olduğunu ve iklim değişikliklerine uğradığını söylüyor
- Bu süreçte atmosferde oluşan su buharı, daha sonraları okyanusları oluşturacak dev çukurları doldurmuştur
- Gökyüzünde elektrik yüklü fırtınalar kopmakta olup, güneş ışınları ile yıldırımlar suda bazı tepkimelere yol açarlar



- Sonuçta, 3 milyar yıldan uzun bir zaman önce küçük, ilkel canlılar ortaya çıkar ve dünya üzerindeki yaşamın temeli atılır



## KRETASE-Paleojen yok oluşu



- *Cretaceous Tertiary* (Kretase-tersiyer yok oluşu; KT): yaklaşık 66 M yıl önce gerçekleşmiş, o zaman var olan bir çok canlı türünün ortadan kalkmasına neden olan, küresel bir «yok oluş» olayıdır
- O denli olağanüstü boyutlardadır ki, yer bilimsel devirlerden *Mezozoyik* zamanı bitirmiş, *Senozoyik* zamanı başlatmıştır
- Nedeni: göktaşı çarpması; sonuçta oluşan enerji patlaması, tsunamiler, yanardağların aktive olması, asit yağmuru ve  $\text{SO}_2$ /  $\text{CO}_2$  gibi gazların yayılması...

- 66 milyon yıl önce devasa bir gök cismi dünyaya çarpar ve gezegenimiz yoğun dumanlarla örtölü bir cehenneme dönüşür



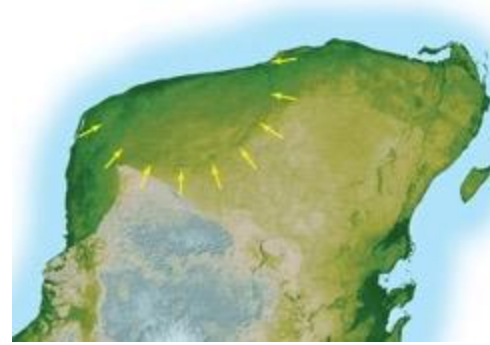
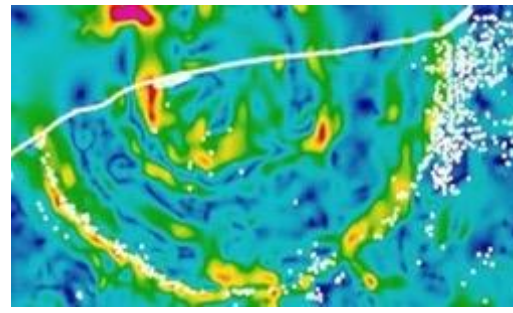
- Bu felaket sonucu Kanatsız dinazorlar ve bir çok memeli türü yok olmuş; çiçekli bitkiler, kertenkele, timsah, yılan, kuşlar ve bazı küçük memeliler sağ çıkmayı başarmışlardır (ekolojik boşluk)



- Moğolistan, Arjantin, Antartika gibi coğrafyalarda dinazor fosilleri ile çalışır
- Kanatlıların dinazorlardan türediklerini savunuyor
- İncelediği alanlarda her katmanın ayrı dönemi işaret ettiğini göstermiştir
- Bir yerden sonra dinazor fosiline rastlanmıyor...



- Kanatlı olmayan dinazorların kitlesel ölümlerinden göktaşı (asteroid) çarpmasını sorumlu tutar
- CRETACEOUS TERTIARY (KT) uzmanı
- İspanya da –Zumaya plajında dinazorların kaybolmasının KT ile ilişkisini saptadı: iridium /aridium gibi metallerin varlığından/miktarından hareketle...



- Meksika-Yucatan'da, bir kraterin yüzeyinde sulu obruk görüntüsü saptır: *Chicxulub*
- Kraterin kitlesel yok oluşlara neden olan bir asteroidce oluşturulduğunu savunur (çarpma kriteri)
- Kraterlerin satellit görüntülerinden hareketle «halka» (cenotes'ler) yapısını tanımlar: göktaşının açtığı krater..



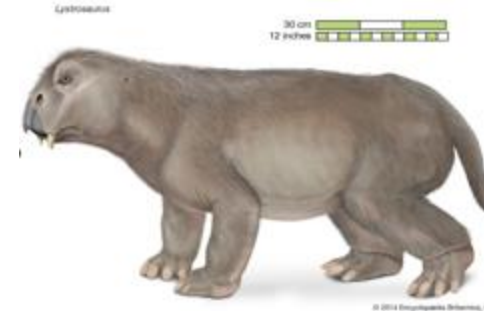
- Memeli fosilleri ile çalışır
- KT sürecinde memelilerin evrimini inceler
- Büyük felakete direnen bazı canlıların varlığını saptar





- Bu arada hemen hemen aynı dönemde meydana gelen bir başka olay da **memeliler üzerinde büyük bir etki yaratmıştır**
- Bu olay, küçük **bir memelinin bir virüsle enfekte olmasıyla gerçekleşmiştir.**

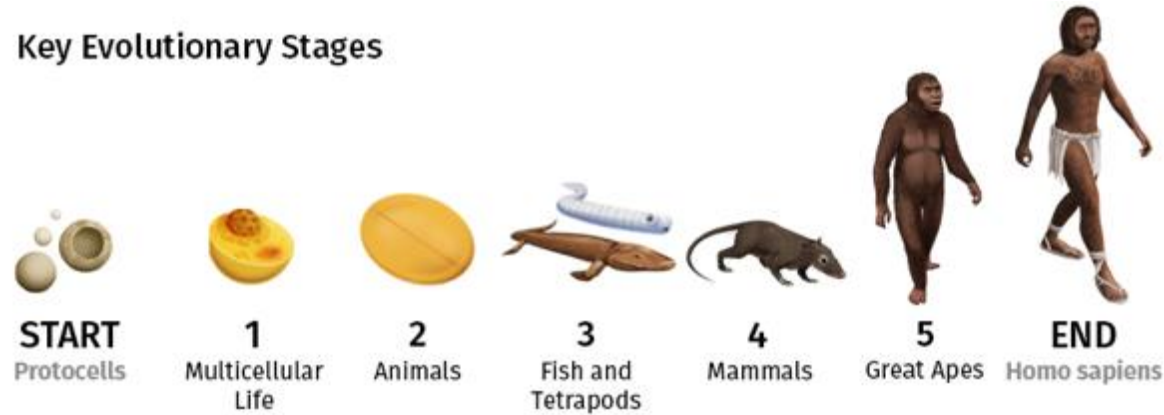
- Canlıların %70'inin, kanatsız dinazorların tamamının yok olduğu bu süreçte, bazı küçük memeliler varlıklarını korumuşlardır

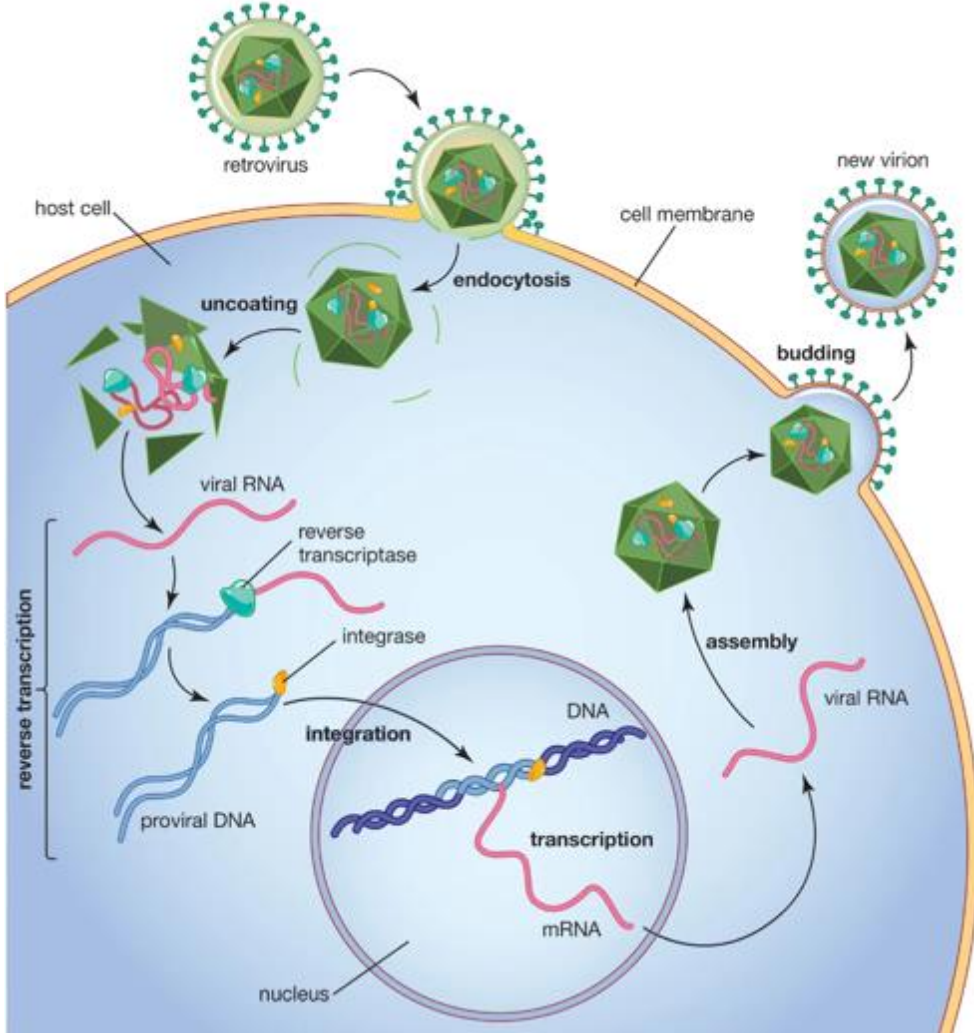




- Kıyameti andıran tüm bu olup bitenlerle kıyaslandığında, bir canlının (*shrew-like mammal*, kır faresi) enfekte olması sıradan görülebilir
- Ancak bu enfeksiyon sıra dışı bir gelişmeyi beraberinde getirmiş ve bu durum Dünya'daki yaşamı, dinazorların yok oluşuna neden olan göktaşı çarpması kadar köklü biçimde değiştirmiştir
- Bu memeli bir **Retrovirüs ile enfekte olmuştur...**

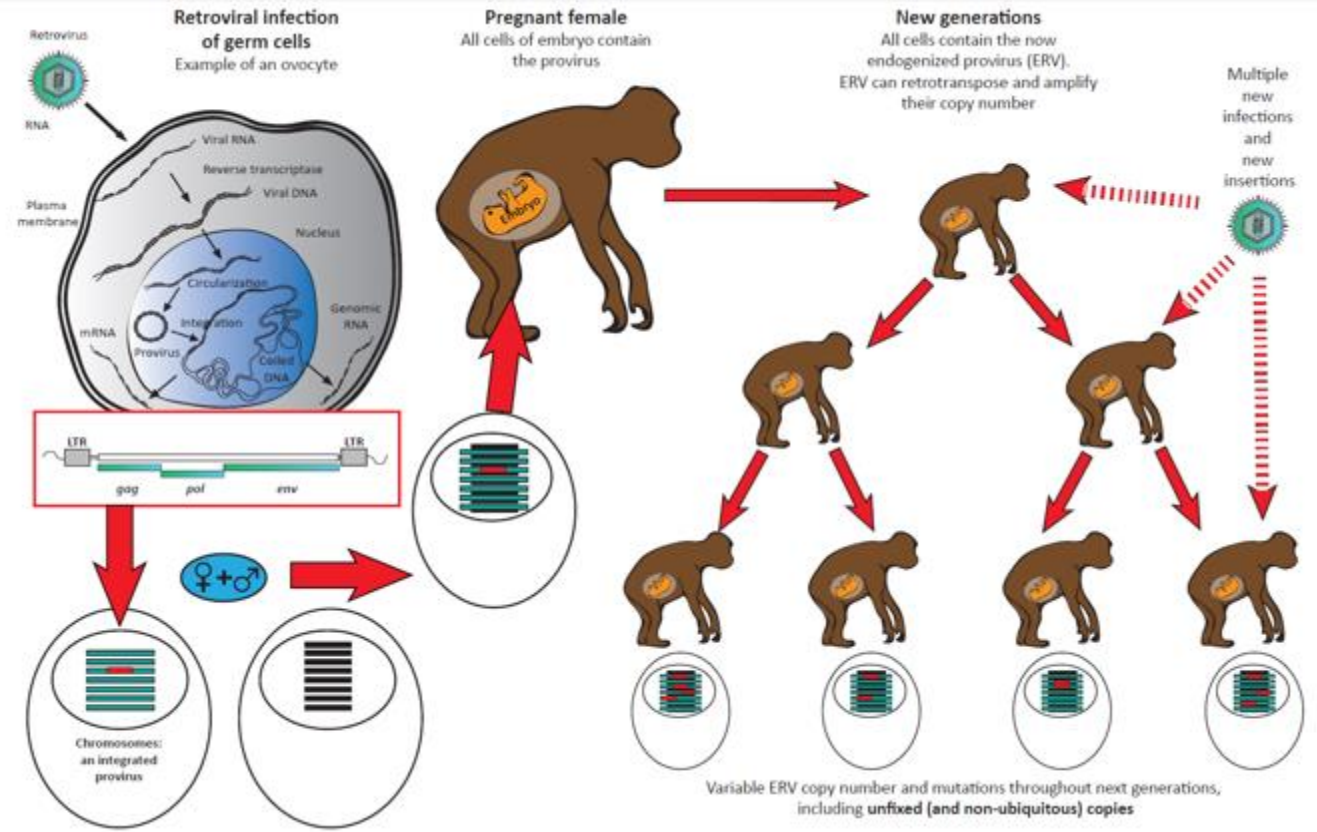
#### Key Evolutionary Stages





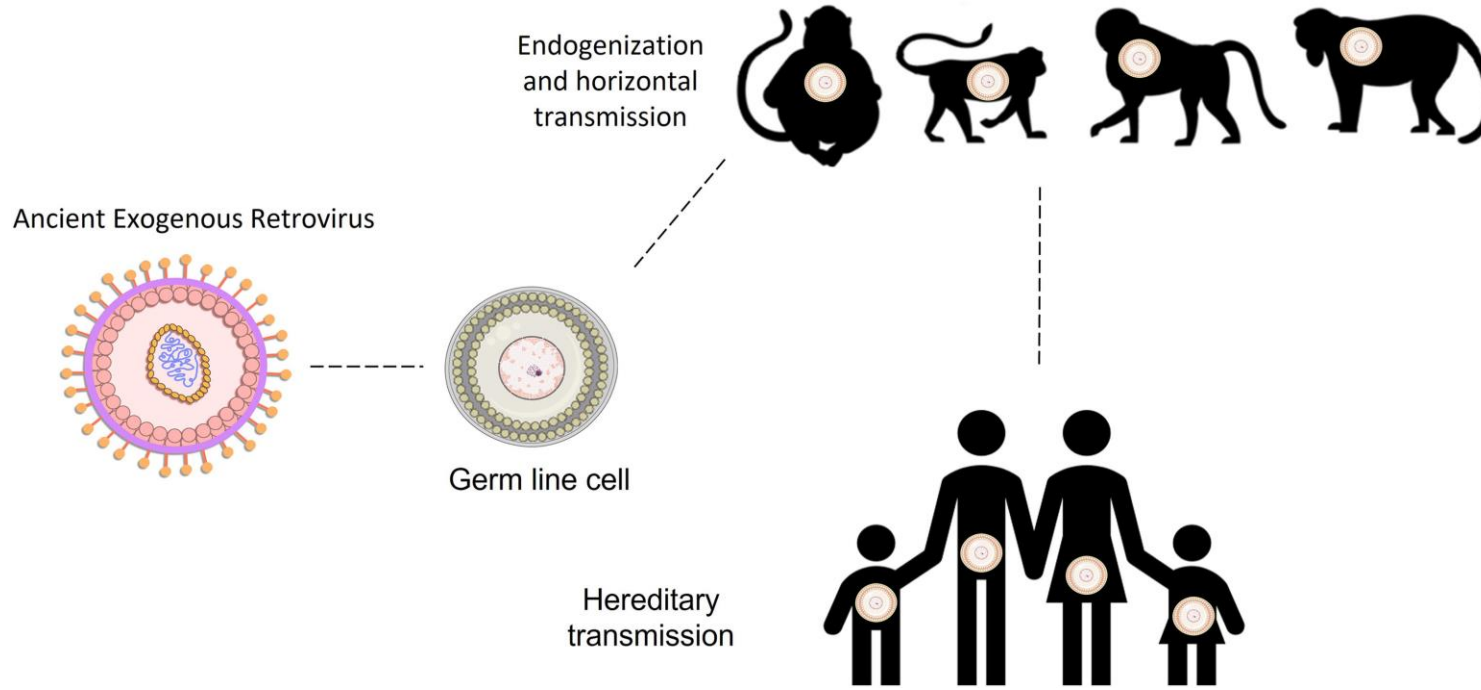
- Retrovirüslerde, genetik bilginin olağan DNA'dan RNA ya aktarımının tersine, RNA'dan DNA'ya aktarım söz konusudur
- Ayrıca diğer virüslerden farklı olarak **Retrovirüslerin çoğalmak için konak hücre genomuna yerleşmeleri gerekir**
- Eğer bu entegrasyon **üreme hücrelerinde (sperm veya yumurta)** gerçekleşirse, viral DNA sonraki nesillere aktarılır ve kalıcı olarak genomda yer alır.
- İnsan genomunda bulunan **viral genom parçaları**, genellikle **endogen retrovirüsler (ERV – Endogenous Retroviruses)** olarak adlandırılır.
- Bunlar, milyonlarca yıl boyunca farklı zamanlarda **insan türünün atalarının hücrelerine bulaşmış retrovirüslerin DNA'sının kalıcı şekilde genom içine entegre olmuş parçalarıdır.**

# Retrovirüslerin endojenleşme sürecinin aşamaları



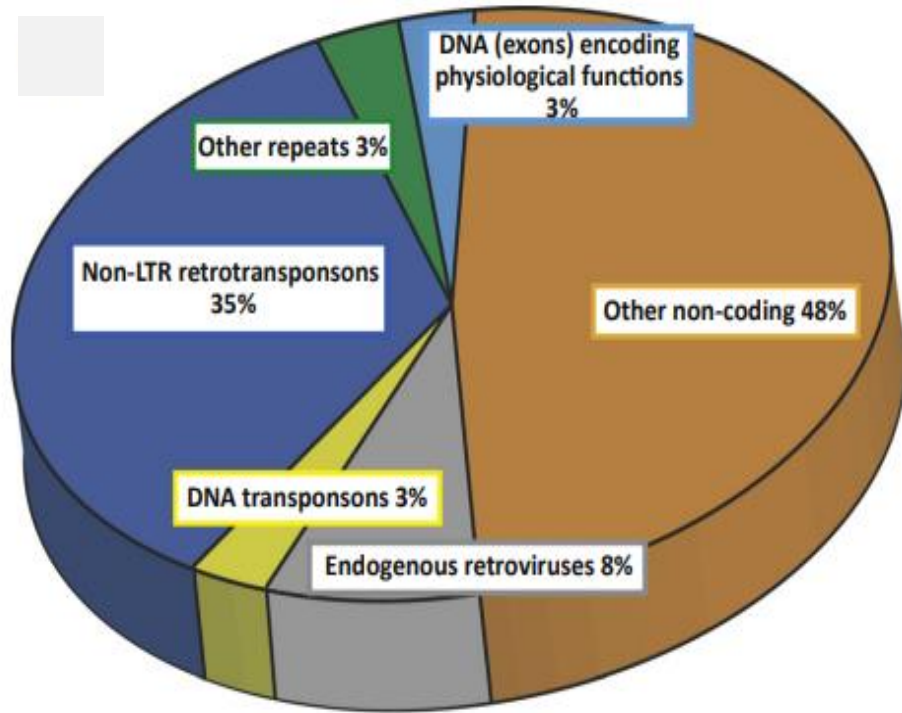
- Süreç, öncelikle gametlerin enfeksiyonu ile başlamakta; ardından retrovirüsün DNA kopyasının (provirüs) bir kromozoma entegre olmasıyla devam etmektedir.
- Bu entegrasyon sonucunda, söz konusu kopyayı tüm hücrelerinin DNA'sında taşıyan ve bunu yavrularına aktarabilen bir birey ortaya çıkmaktadır.
- Evrim süreci boyunca, belirli bireylerin germ hattının yeniden enfekte olması **nihai popülasyonda çoklu ve değişken kopya sayılarının oluşumuna yol açmaktadır.**
- Bu gelişme bazı hayvan türlerinde uzun süredir bilinmekte olup, **son dönemde insanlarda da kanıtlanmıştır.**

# İnsan endojen retrovirüslerinin (HERV) entegrasyonu ve primatlar ile insanların evrimi boyunca konakçıya aktarımı.



- Otuzdan fazla ERV ailesi tanımlanmış olup, insan evrimi süresinde birçok bağımsız entegrasyon olayı gerçekleşmiştir.
- Örneğin HERV-W ailesi üyeleri yaklaşık 40 M yıl önce, Yeni – Eski Dünya primatlarının ayrılmasından sonra atasal genomlara entegre olmuş ve kalıcı hale gelmiştir
- İnsan ERV’leri ilk kez 1970’lerde tanımlanmış ve insan genom dizilemesi sonunda bunların **genomun %8’ini oluşturduğu** saptanarak **HERV** olarak adlandırılmaları kararlaştırılmıştır.

# İnsan genomunda farklı tip DNA sekanslarının Rölatif oranları



- **İnsan genomunun yaklaşık %50'si**, mobil genetik mekanizmaların kalıntılarını temsil eden DNA dizilerinden oluşur.
- Bunların büyük kısmını RNA ara ürünlerini ve kromozomlara retrointegrasyon için “kopyala-yapıştır” mekanizmasını kullanan **retro-transpozonlar** (%35-42) ile “kes-yapıştır” mekanizmasını kullanan **DNA transpozonları** (%3) oluşturur.
- **İnsan genomunun yaklaşık %8'i HERV dizilerinden oluşur**; bu oran, protein kodlayan genlerin toplamından bile daha büyük bir orandır.
- **Ancak tam proviral diziler nadir görülür; işlevsel HERV proteinleri için sağlam kodlama dizilerinin %3'ten daha azını temsil ettiğini göstermiştir** (çoğu, evrim süresince rekombinasyon, delesyon ve mutasyonlar ile ortadan kalkmıştır)

**Sonuçta HERV'lerin büyük kısmı susturulmuş ve ekspresyon yapamayan parçalardan oluşsa da.....**

# İnsan Genomundaki Endojen Retrovirüs (HERV) Aileleri

| HERV Ailesi                      | Genomda yaygınlık                                                | Öne çıkan gen / protein   | Bilinen işlevi                                                                                       | Hastalıkla ilişki                                                               |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HERV-K (HML-2)</b>            | En yeni ve aktif retroviral aile<br>Genomda binlerce kopyesi var | Gag, Pol, Env             | Bazı kopyalar hala transkripsiyonel biçimde aktif; embriyo gelişimi sırasında ifade ediliyor         | Bazı kanser türlerinde (testis, melanom...), ALS...                             |
| <b>HERV-W</b>                    | Orta yaygınlık; ~ 1000 kopye                                     | Syncytin-1                | Plasenta gelişiminde; fetüs-anne arasındaki besin alış verişinde önemli                              | MS ile ilişkilendirilmiş (HERV-W env proteini)                                  |
| <b>HERV-FRD (HERV-F, HERV-R)</b> | Daha sınırlı kopye                                               | Syncytin-2                | Syncytin-1 e benzer şekilde plasenta-hücre füzyonuna katkı; immün modülasyonda etkili                | Kesin ilinti gösterilmemiş                                                      |
| <b>HERV-H</b>                    | Embriyonik kök hücrelerde aktif                                  | Çeşitli regülatör diziler | İnsan embriyo kök hücrelerinde gen ifadesinde düzenleme; pluripotensi belirleyen ağlarda işlev görür | Kesin ilinti gösterilmemiş<br>Ancak bazı tümörlerle aşırı ekspresyonu saptanmış |
| <b>HERV-L</b>                    | En eski HERV ailesi                                              | -                         | Pluripotensi ve erken embriyo gelişiminde regülasyona katkı                                          | Çoğunlukla sessiz; kesin ilinti gösterilmemiş                                   |

# İnsan endojen retrovirüslerinin (HERVs) farklı patolojilerde rolleri

- Füzyon proteinleri olarak rol oynayabilecekleri ilk kez **plasental dokuda** tanımlanmıştır
- **Syncytin'**in bu füzyon özelliği ayrıca **miyogenez ve osteoklast oluşumuyla** da ilişkilendirilmiştir
- Füzyonel özellikleri nedeniyle, **Kanser hücrelerin >2 çekirdekli hale gelmelerinde** rol oynarlar
- Birçok **nörodejeneratif hastalık**, insan genomuna HERV integrasyonu ile ilintilidir: HERV'lerin anormal ekspresyonu, **MS ve ALS gibi nörolojik hastalıklar** ile ilintilidir
- HERV-W, CD14 ve TLR4 proteinleri ile doğrudan ilişkilendirilmiştir ve **proinflamatuar sitokin üretimini aktive ettiği** belirlenmiştir: HERV transaktivasyonu **inflamasyonu körükler**
- HERV'ler **NF-kB aktivasyonunu indükler** ve **Th1 ve Th17 aracılı sitokin yanıtını uyarırlar**
- Bazı HERV env proteinleri ise **immünosüpresif etkiye** neden olurlar (Syncytin-2, fetüs alloantijenlerine karşı anne bağışık yanıtını baskılar; HERV-H env proteininin deneysel bir kanser modelinde immün yanıtı baskıladığı gösterilmiştir).
- HERV antijenlerinin: **toleransda rolleri** olduğu; bazen bir **süperantijen gibi** davrandıkları gösterilmiştir
- Son olarak HERV'lerin **yaşlanmada** rol oynadıklarına ait bulgular yayınlanmıştır

## Ancient viral DNA in the human genome linked to major psychiatric disorders

New research has found that thousands of DNA sequences originating from ancient viral infections are expressed in the brain, with some contributing to susceptibility for psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar disorder, and depression.



## Human Endogenous Retroviruses as Pathogenic Factors in the Development of Schizophrenia

Gorjan Slokar and Gregor Hasler\*

Ancient viral DNA in the human genome linked to neurodegenerative diseases

Rodrigo R.R. Duarte<sup>a,b,\*</sup>, Douglas F. Nixon<sup>c</sup>, Timothy R. Powell<sup>a,b,\*</sup>

Do Human Endogenous Retroviruses Contribute to Multiple Sclerosis, and if So, How?

Gerwyn Morris<sup>1</sup> • Michael Maes<sup>1,2</sup> • Marianna Murdjeva<sup>3</sup> • Basant K. Puri<sup>4</sup> 

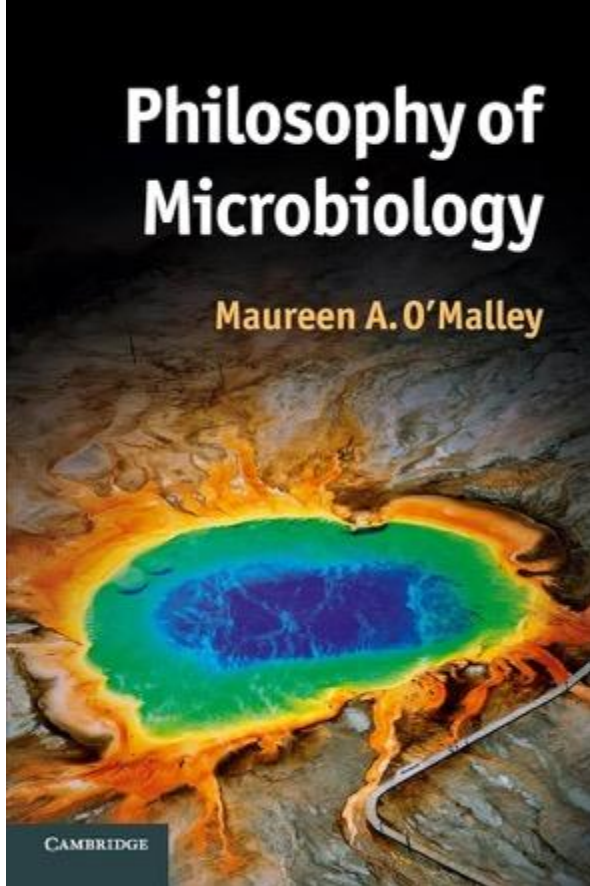
## Sonuç

- İnsan genomundaki viral parçacıklar tarihsel enfeksiyonların kalıcı izleridir
- Genomun evrimsel dinamiklerini anlamada çok önemli kaynaklardır: insan evriminde farklı dönemlerde geçirilen viral enfeksiyonların kaydı gibi
- Bazı viral genler konak yararına evrimleşmiştir: *Syncytin* genleri **plasenta gelişimi** için kritik işlev kazanmıştır: memelilerde **gebeliğin mümkün olmasına** katkıda bulunurlar
- Bazı HERV'ler **kök hücre biyolojisinde** düzenleyici rol oynar.
- Bazı endojen retroviral elementler (HERV-K ve HERV-W) uygunsuz şekilde aktive olduklarında özellikle **kanser ve otoimmün hastalıklarla** ilişkilidir.
- **HERV'leri içeren çok sayıda tedavi geliştirilmiştir**; bunların arasında HERV'leri doğrudan hedefleyen tedaviler ve HERV'leri bir araç olarak kullanan tedaviler yer alır

## Sunum içeriği

- İnsanoğlunun virüs ile ilk teması
- **Virüslerin özellikleri**
  - \* Ne zaman ortaya çıktılar?
  - \* Biyoloji felsefesi alanında yerleri
  - \* Virüs nedir ?, tanımı?
  - \* Canlı dünyasındaki yeri: Canlı mı? Cansız mı?
- **Virolojide yeni başlıklar**
  - \* Virobiota-Virom-bakteriyofajlar
  - \* Virüsler, sistemik hastalıklara neden olur mu?
- **Geleceğin salgınları: bizi ne bekliyor?**
- **Sonuç**

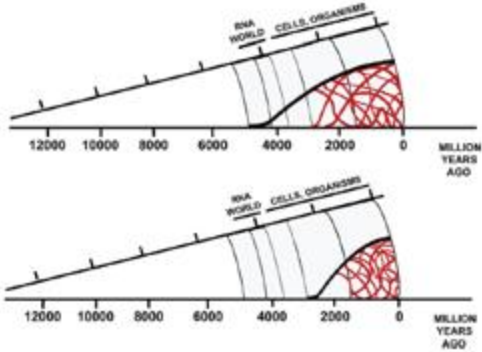
'Microbiology is a beautiful science. Someone should do some philosophical work on it'.  
(W. Ford Doolittle, 2003)



- COVID-19 süreci öğretici olmuştur
- Google'da en çok sorulan: «*what is a virus?*»
- «Zararlı patojenler» denirken ve hala, sadece olumsuz ölçütlerle tanımlanırken, **biyosferde oynadıkları sayısız yararlı rol, pek çok konak için karşılıklı faydaya dayanan simbiyotik özellikler** göz ardı edilmektedir
- **Bu aşamada virüslerin doğasına, kökenine, evrimine ait temel soruları; virüslerin neden olduğu sıra dışı patolojileri ve nihayet insan-virüs ilişkisinin geleceğini tartışmak uygun olacaktır**

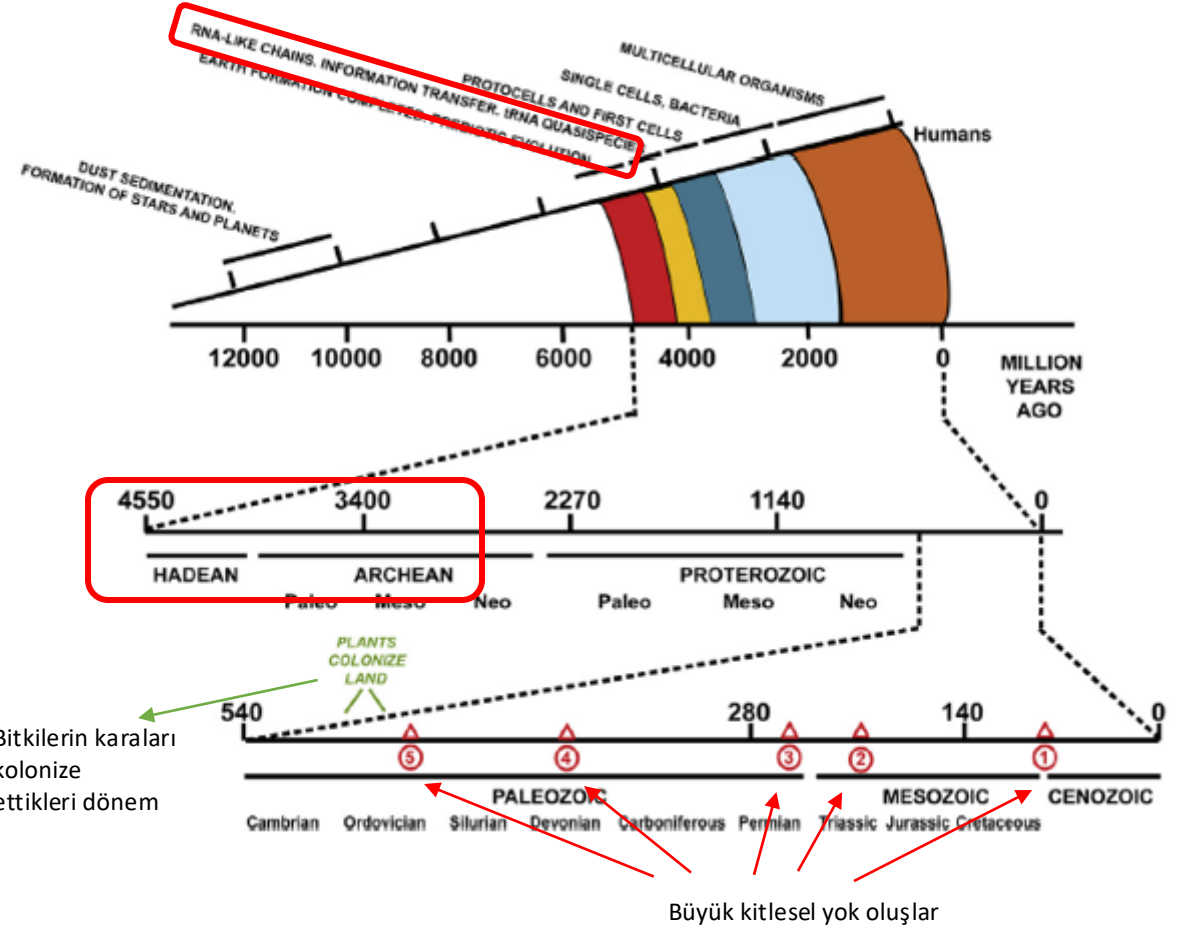
# Dünya tarihindeki jeolojik çağların ve başlıca prebiyolojik / biyolojik geçişlerin şematik temsili.

- **Olası yapıtaşlarının prebiyotik sentezi** (ki bu süreç 5 milyar yıldan daha önce başlamış olabilir) Dünya'da Geç Hadean ile Erken Arkean dönemlerinde ortaya çıkan bir **ön-RNA çağı**nın varlığını olası kılar.
- Bu dönem daha sonra bir **RNA dünyası** ile yer değiştirmiştir. Bu aşamayı, RNA'nın genetik bilginin deposu olarak **DNA ile tamamlandığı bir evrenin** izlemiş olması gerekir.



1- Üstteki diyagrama göre, virüsler (ya da virüs-öncesi benzeri varlıklar), ilk çoğalan varlıklarla birlikte ortaya çıkmıştır.

2- İkinci diyagrama göre ise, virüsler (ya da virüs-öncesi benzeri varlıklar), hücresel yaşamdan önce ortaya çıkmıştır.



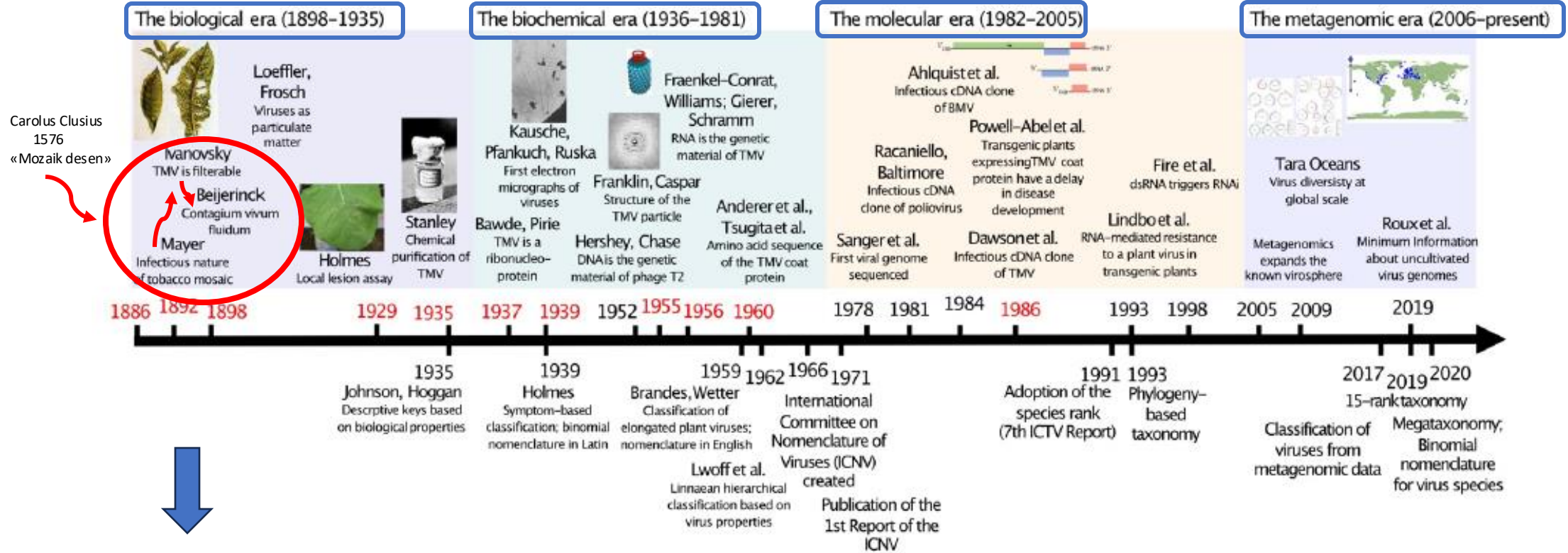
## Virüslerin Kökeni ve gelişimi hakkında üç (beş) ana kuram

| Kuram                                                        | Temel varsayım                                                                                                                                                                                                                                  | Kanıtlar                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Hücre öncesi kuramı<br>(Öncü Virüs kuramı)                | <b>Virüsler, hücreler ortaya çıkmadan önce protein ve nükleik asit moleküllerinden evrimleşmiştir.</b> Buna göre virüsler, hücrel yaşamdan önceki <b>ilkel RNA replikonlarının torunlarıdır</b>                                                 | Hücrel homologu olmayan proteinlerin varlığı. RNA virüsleri ve subviral yapılar, hücre öncesi dönemin kalıntıları.<br><b>Ancak bazı bilim insanları virüslerin çoğalmak için hücreye gereksinim duymaları nedeniyle bu görüşe itiraz etmektedirler</b>          |
| 2. Hücrel köken kuramı<br>(Gerileme ya da azalma kuramı)     | <b>Virüsler, bir zamanlar daha büyük hücrelere parazitlik yapan küçük hücrelerdir.</b> Zamanla parazitlik için gerekli olmayan genlerini kaybetmişlerdir. Hücrel organizasyonuna sahip mikropların <b>indirgenmiş evrimi</b> le ortaya çıkarlar | DNA virüslerinin hücrel homologları olan enzimler ve immünomodülatör proteinler. Dev DNA virüsleri güçlü kanıttır.<br><b>Ancak en küçük parazitik hücrelerin bile virüslere çok az benzerlik göstermesi bu görüşün zayıf yönüdür</b>                            |
| 3. Kaçış kuramı<br>(Birlikte evrim ya da Belirsizlik kuramı) | Bazı virüsler hücrel genetik sistemden ve özerk replikasyon kazanmasıyla <b>DNA/RNA parçacıklarından evrimleşmiştir.</b>                                                                                                                        | Viral ve hücrel DNA benzerlikleri. Virüslerin hücre içi ve dışı döngüye sahip olmaları.<br><b>Ancak bu görüş virüslerin neden benzersiz olduğunu, hücrelerde benzerlerinin neden bulunmadığını; ayrıca karmaşık protein kılıflarının varlığını açıklayamaz.</b> |

## Virüslerin Kökeni ve gelişimi hakkında üç (beş) ana kuram

| Kuram                                                        | Temel varsayım                                                                                                                                                                                                                                  | Kanıtlar                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Hücre öncesi kuramı<br>(Öncü Virüs kuramı)                | <b>Virüsler, hücreler ortaya çıkmadan önce protein ve nükleik asit moleküllerinden evrimleşmiştir.</b> Buna göre virüsler, hücrel yaşamdan önceki <b>ilkel RNA replikonlarının torunlarıdır</b>                                                 | Hücrel homologu olmayan proteinlerin varlığı. RNA virüsleri ve subviral yapılar, hücre öncesi dönemin kalıntıları.<br><b>Ancak bazı bilim insanları virüslerin çoğalmak için hücreye gereksinim duymaları nedeniyle bu görüşe itiraz etmektedirler</b>          |
| 2. Hücrel köken kuramı<br>(Gerileme ya da azalma kuramı)     | <b>Virüsler, bir zamanlar daha büyük hücrelere parazitlik yapan küçük hücrelerdir.</b> Zamanla parazitlik için gerekli olmayan genlerini kaybetmişlerdir. Hücrel organizasyonuna sahip mikropların <b>indirgenmiş evrimi</b> le ortaya çıkarlar | DNA virüslerinin hücrel homologları olan enzimler ve immünomodülatör proteinler. Dev DNA virüsleri güçlü kanıttır.<br><b>Ancak en küçük parazitik hücrelerin bile virüslere çok az benzerlik göstermesi bu görüşün zayıf yönüdür</b>                            |
| 3. Kaçış kuramı<br>(Birlikte evrim ya da Belirsizlik kuramı) | Bazı virüsler hücrel genetik sistemden ve özerk replikasyon kazanmasıyla <b>DNA/RNA parçacıklarından evrimleşmiştir.</b>                                                                                                                        | Viral ve hücrel DNA benzerlikleri. Virüslerin hücre içi ve dışı döngüye sahip olmaları.<br><b>Ancak bu görüş virüslerin neden benzersiz olduğunu, hücrelerde benzerlerinin neden bulunmadığını; ayrıca karmaşık protein kılıflarının varlığını açıklayamaz.</b> |
| 4. Ortak evrim kuramı<br>(Genetik köken kuramı)              | Hücrelerle birlikte evrilmişlerdir ve onlar kadar eskidirler: virüslerin ana yapısal proteinlerini kodlayan genler, evrim boyunca farklı işlevlere sahip <b>hücrel proteinlerden türemiştir.</b>                                                | Yatay gen transferi. Viral proteinler genelde hücrel homologlarına benzer.                                                                                                                                                                                      |
| 5. Vezikül kuramı<br>(Ko-evrim kuramı)                       | Yaşamın erken döneminde besin kaynakları yakınında kendi kendilerini kopyalayabilen genetik parçacıklar (replikonlar) bulunuyordu. <b>Virüsler lipid yapıdaki ilkel veziküllerden (protovirüsler) doğmuşlardır</b>                              | Lipid veziküllerin varlığı. Protovirüslerin zamanla parazite dönüşmesi. Hücre duvarı gelişimi.                                                                                                                                                                  |

# Virüsleri ilk kim «keşfetti»?



Filtreden geçen mikrop = Virüs

- 1- Bakteriyolojik filtrelerde tutulmazlar
- 2- Işık mikroskopunda görülmezler
- 3- Yapay ortamlarda üremezler

«*Contagium vivum fluidum*» tartışması, virüsler canlı mı, yoksa kimyasal ürünler mi şeklindeki farklı görüş ayrılığına zemin hazırladı

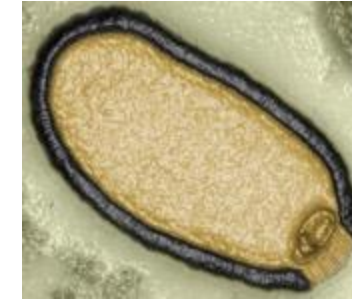
\* Virüsleri ilk kim keşfetti?: disiplinler tek bir kurucu kaynağa sahip değil, etkileşimsel sistemler olarak ele alınmalı (P Bourdieu)

## Virüsler: özellikleri...

- Virüsler (Latince “virus,” zehir) **çeşitlilik açısından** oldukça zengindirler. Farklı virüs türlerinin sayısı ile şekil ve davranışlarındaki farklılıkları şaşırtıcıdır.
- Mevcut tahminlere göre biyosferimizdeki **toplam virüs parçacığı sayısı  $10^{32}$  ye** ulaşmakta ve hücrelerin toplam sayısını bir büyüklük mertebesiyle aşmaktadır.
- Şimdiye kadar incelenmiş virüsler, mevcut olanların muhtemelen en küçük ve önyargılı bir temsilini oluşturmaktadır; keşfedilmeyi bekleyen en az milyonlarca memeli virüsü vardır.

Virüsler, yüzey ve derin denizlerde, göl sularında, yeryüzünün altında, her türlü toprakta, çöllerde ve iyonik koşullar (ör. hipersalin) ile sıcaklık (ör. termofilik) bakımından aşırı kabul edilen çoğu ortamda bulunur.

Scientists have revived a ‘zombie’ virus that spent 48,500 years frozen in permafrost



Jean-Michel Claverie

This is a computer-enhanced microphoto of Pithovirus sibericum that was isolated from a 30,000-year-old sample of permafrost in 2014.

Microbes in deep-sea volcanoes can help scientists learn about early life on Earth, or even life beyond our planet

Published: July 21, 2025 2:30pm CEST



A submersible, which tends to the seafloor to collect rock and microbe samples, is lifted by the arm of a research vessel. James F. Holden

## Virüsler uzun süre «biyoloji felsefesi» literatüründe YOK sayılmışlardır...

### Ancak bu garip bir durum; çünkü:

- Doğada en bol ve en çeşitli biyolojik varlıklar
- Çok geniş bir ekolojik niş yelpazesinde yer alırlar
- Ekolojik ve evrimsel süreçlerde kilit roller oynarlar
- Sağlık ele alındığında temel ilgi alanlarından birisi..
- Yıllar içinde virüsler üzerine yoğun kavramsal tartışmalar olmuştur
- «Biyoloji felsefesi» son yıllarda daha çok konuşuluyor, ancak VİRÜSÜN ADI YOK !

### İstisnalar elbette var: Gregory J MORGAN ın çalışmaları...

#### Historical review: Viruses, crystals and geodesic domes

[Gregory J. Morgan](#) 

#### Virus Design, 1955-1962: Science Meets Art

Gregory J. Morgan

#### What is a virus species? Radical pluralism in viral taxonomy

[Gregory J. Morgan](#)

[> Hist Philos Life Sci. 2006;28\(2\):215-35.](#)

#### Why there was a useful plausible analogy between geodesic domes and spherical viruses

[Gregory J Morgan](#) 

# «Virüs» konusu açıldığında ortaya çıkan bazı önemli felsefi sorunlar

## Viroloji ve viroloji felsefesi açısından sorunlar

### Virüsler neyin nesidir?

- 1- Bir virüs nasıl tanımlanır?
- 2- Birey olma ve kimlik: «virüs» nerede başlar, nerede biter?
- 3- Virüs türü ne anlama gelir? (sınıflandırma)

### Virüslerin, canlılar (biyoloji) dünyasındaki yeri?

- 4- Virüsler canlı mıdır?
- 5- Virüsler organizma olarak kabul edilebilir mi?
- 6- Canlı kabul edilseler de, edilmeseler de, virüslerin biyolojik rolleri nelerdir? (evrimsel ve ekolojik açılardan)

# «Virüs» konusu açıldığında ortaya çıkan bazı önemli felsefi sorunlar

| Viroloji ve viroloji felsefesi açısından sorunlar                                                                                                                                                                                                                                                                         | Biyoloji felsefesi ve genel felsefe açısından sorunlar                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Virüsler neyin nesidir?</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1- Bir virüs nasıl tanımlanır?</li><li>2- Birey olma ve kimlik: «virüs» nerede başlar, nerede biter?</li><li>3- Virüs türü ne anlama gelir? (sınıflandırma)</li></ul>                                                                                | <p>TANIM: Tanımlar bilime ne ölçüde katkı sağlar ve bu tanımlar nasıl yapılır?</p> <p>BİREYSELLİK: Biyolojik bir birey nedir ve zaman içinde tanımı değişir mi?</p> <p>SINIFLANDIRMA: Biyolojik bir tür nasıl tanımlanır? Biyolojide 'doğal tür' kavramı neyi ifade eder?</p>                                                               |
| <p>Virüslerin, canlılar (biyoloji) dünyasındaki yeri?</p> <ul style="list-style-type: none"><li>4- Virüsler canlı mıdır?</li><li>5- Virüsler organizma olarak kabul edilebilir mi?</li><li>6- Canlı kabul edilseler de, edilmeseler de, virüslerin biyolojik rolleri nelerdir? (evrimsel ve ekolojik açılardan)</li></ul> | <p>YAŞAM: Canlılık (Yaşam) nedir, nasıl tanımlanır?</p> <p>ORGANİZMA OLMA: Organizma nedir?</p> <p>CANLI OLMAYAN BİYOLOJİK ROLLER: Biyolojik olanla canlılık sınırı nerde başlar, nerede biter? Biyotik ve abiyotik öğeler arasındaki etkileşim nasıldır ve abiyotik etkenlerin canlı süreçler üzerindeki potansiyel etkileri nelerdir?</p> |

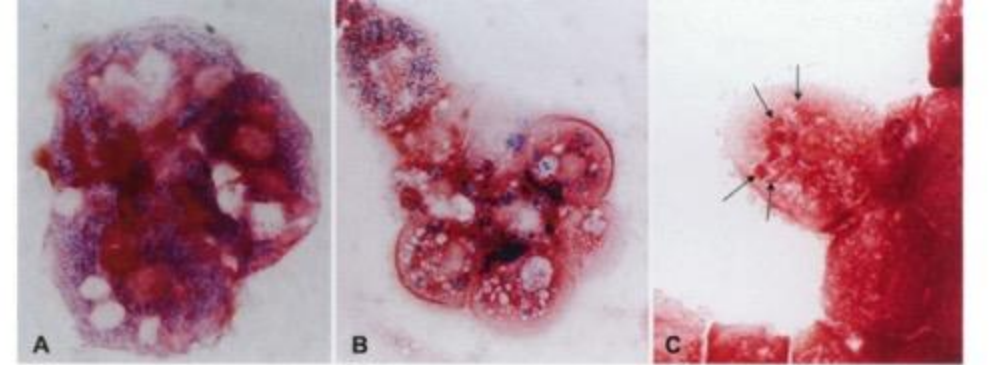
## Son dönemde üç büyük keşif, viral dünyaya ilişkin algımızı köklü biçimde değiştirmiştir:

- Moleküler ekolojistler, **doğal ortamlarda viral partiküllerin hücrelerden daha bol olduğunu** göstermiştir;
- Yapısal biyologlar, yaşamın üç alanına (Bakteriler, Ökaryotlar ve Arkeler) ait **bazı virüslerin evrimsel olarak birbiriyle ilişkili olduğunu** ortaya koymuştur;
- Mikrobiyologlar ise, boyut ve gen içeriği bakımından hücrelerle yarışabilecek **dev virüsleri keşfetmiştir.**

### The Discovery and Characterization of Mimivirus, the Largest Known Virus and Putative Pneumonia Agent

Didier Raoult,<sup>1</sup> Bernard La Scola,<sup>1</sup> and Richard Birtles<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France; and <sup>2</sup>Centre for Comparative Infectious Diseases, Faculty of Veterinary Science, University of Liverpool, Cheshire, United Kingdom



**Figure 1.** Strict intra-amoeba-growing microorganisms, as observed under light microscopy after Gram staining. A, *Acanthamoeba polyphaga* Mimivirus (formerly called "the Bradford coccus"). B, *Parachlamydia acanthamoeba* (formerly called "Hall's coccus"). C, *Legionella drancourtii*, which appears as thin-clustered bacilli.

# Algı deęiřtirenler: Dev virüsler

## Dev (*giant*) virüsler:

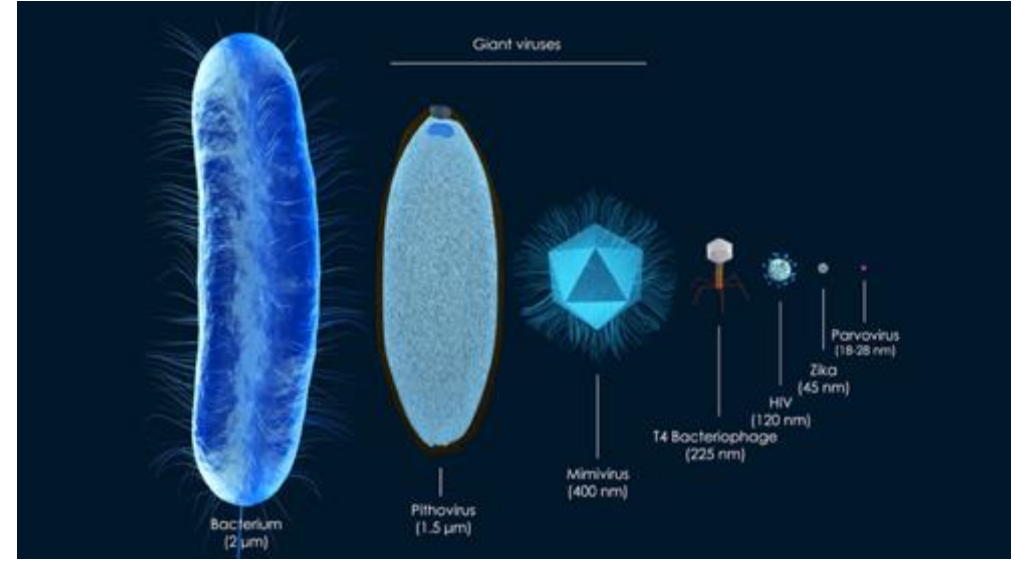
- enerji metabolizmaları yok, protein sentezleyemezler
- ikiye bölünerek çoğalamazlar
- viral ribozom diye bir şey yok
- zorunlu hücre içi paraziti
- ışık mikroskopunda görölürler (750 nm çap)
- genelde dsDNA virüsleridir
- geniş gen içerięine sahipler (>900 gen; >6000 protein)
- protein translasyon aygıtının önemli bileşenlerinden bazılarına sahip ilk virüs (4 aminaçil tRNA )

## Bu özellikleri dikkate alınarak:

1- virüs genomu hücresel organizmadan daha basit olmalı görüşü sarsıldı;

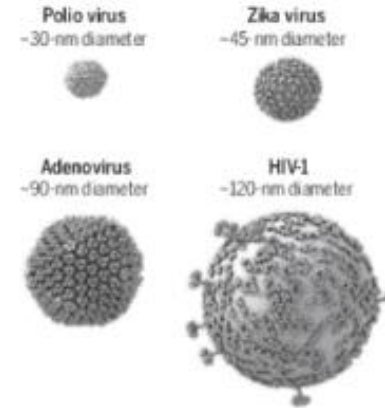
2- «canlı mı- cansız mı» sorusu tekrar gündeme geliyor; çünkü: konağa büyük ölçüde bağımlı, minimal genomdan bile azına sahip olanlar ile, birçok geni kodlayan ve bir ölçüde otonomi sergileyen dev virüsler arasında net bir sınır oluşturmak zor...

3- Sonuç: Virüs tanımı gözden geçirilmeli..



## Giant debate

Larger than some bacteria, Mimivirus and related giant viruses dwarf other viruses and harbor complex genomes that have raised questions about their place on the tree of life.



Published by AAAS



# Virüsleri tanımlamak pek kolay değil !

Bu olumsuzluğun nedeni, virüslerin çoğalma döngüsünün kabaca İKİ AYRI AŞAMADA gerçekleşmesidir:

1- **Virüsün** enfekte ettiği hücreyi yeniden programlayarak yeni viral partiküllerinin üretildiği **hücre içi aşama** (**VİRÜS: Yaşayan; hücre içi replikasyon sürecinin tamamı**)

2- **Viryonun** enfekte hücreden çıkıp, dış ortamda varlığını sürdürdüğü **hücre dışı aşama** (**VİRYON: Cansız; kararlı / hareketsiz durum**)

**Bu iki aşama, ayrı ayrı ele alındığında virüsün doğası ve rolleri hakkında son derece çelişkili görüşler ortaya çıkmaktadır**

Örneğin, viryonlar metabolik olarak inert, enfeksiyöz parçacıklardır ve **YAŞAM ya da CANLI ORGANİZMALAR için kullanılan hiçbir ÖLÇÜTÜ karşılamazlar**

Ancak: saflaştırılabildikleri, sayılabildikleri, mikroskop altında gösterilebilindikleri için, onların fiziksel ve biyokimyasal özellikleri ile konak/doku özgüllükleri, virüslerin tanımlanmasında, betimlenmesinde ve adlandırılmalarında yaygın biçimde kullanılmışlardır.

Bu durum, «VİRÜSLERİN», **cansız biyolojik varlıklar** olduklarını; ancak paradoksal biçimde **enfeksiyöz oldukları** yönünde algımızı şekillendirmiştir

## Virüs tanımı arayışı: Virüs ve Viryon aynı şey değil !

- Virüslerin sıklıkla cansız kabul edilmelerinin nedeni, geleneksel olarak viryonlarla özdeşleştirilmeleridir.
- Oysa “virüs” terimi, bir biyolojik süreci tanımlar ve viral üreme **döngüsünün** tüm aşamalarını kapsamalıdır.
- Bu döngünün özellikle **hücre içi kısmına**, yani viral bilginin etkin biçimde ifade edilip çoğaltıldığı ve yeni viral genlerin ortaya çıkmasına olanak tanıyan “**viro-hücre**” aşamasına odaklanmak önemlidir. **Bu tanım= Enfekte olmuş konak hücresinin, «yaşayan bir viral organizmaya» dönüşümünü içeren aşama: VIRO-HÜCRE «Virocell»**
- Viro-hücre kavramı, teorik olarak virüslerin **canlı organizmalar** olarak tanımlanmasının önündeki engelleri kaldırmaktadır.

**Biyolojik ontoloji,  
nesne temelli  
değil, süreç  
temelli;  
biyolojide öncelik  
değişimde,  
durağanlıkta  
değil (J.Dupré)**

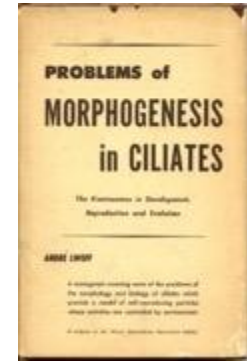
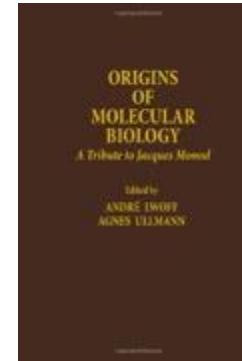
# 1. soru: Virüs nedir?

Temel sorun: **VİRÜS kavramının tanımı**

- mikroorganizma mı, değil mi?
- ilk kavram: filtrelerden geçebilme özelliği
- André Lwoff'un tanımı ...



François Jacob, Jacques Lucien Monod, and André Lwoff in 1965.



# André Lwoff

## Nobel Prize lecture

Nobel Lecture, December 11, 1965

### Interaction among Virus, Cell, and Organism

An organism is an integrated system of interdependent structures and functions. An organism is constituted of cells, and a cell consists of molecules which must work in harmony. Each molecule must know what the others are doing. Each one must be capable of receiving messages and must be sufficiently disciplined to obey. You are familiar with the laws which control regulation. You know how our ideas have developed and how the most harmonious and sound of them have been fused into a conceptual whole which is the very foundation of biology and confers on it its unity.

For the philosopher, order is the entirety of repetitions manifested, in the form of types or of laws, by perceived objects. Order is an intelligible relation. For the biologist, order is a sequence in space and time. However, according to Plato, all things arise out of their opposites. Order was born of the original disorder, and the long evolution responsible for the present biological order necessarily had to engender disorder.

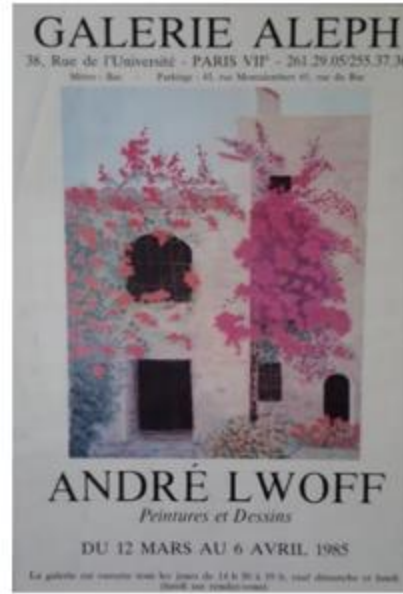
An organism is a molecular society, and biological order is a kind of social order. Social order is opposed to revolution, which is an abrupt change of order, and to anarchy, which is the absence of order.

I am presenting here today both revolution and anarchy, for which I am fortunately not the only one responsible. However, anarchy cannot survive and prosper except in an ordered society, and revolution becomes sooner or later the new order. Viruses have not failed to follow the general law. They are strict parasites which, born of disorder, have created a very remarkable new order to ensure their own perpetuation.

For very many years, a group of eminent researchers have devoted their activity to the study of viral order. My own work simply prolongs a long chain of discoveries and ideas. I intend to discuss certain aspects of the relations between virus and cell and between virus and organism, and specifically the interaction between viral and cellular metabolism. I shall attempt to trace the development and evolution of the concepts, their ontogeny and phylogeny.

### Konferansında, virüsü:

- Diğer mikroorganizmalardan «özel farkı olan» yapılar olarak tanımlar
- Sadece kendi genetik materyelinden kendini çoğaltma özelliğini vurgular
- Ayrıca, diğer biyolojik varlıklarda bulunan metabolizma ya da otonom çoğalma gibi özelliklerden yoksun varlıklar olarak değerlendirmiştir.
- Sonuçta, VİRÜSLERİ, organizma olmadıklarını düşündüğü için, CANSIZ VARLIKLAR olarak kabul etmiştir



© Marie-Odile SOYER-GOBILLARD (personal collection).

**Figure 3.** Poster announcing a Lwoff paintings exhibition in Paris (1985) and representing the “Mas Guillaume”, home of André and Marguerite Lwoff in Banyuls-sur-mer (France).

1957 yılında, **Journal of General Microbiology** dergisinde yayınlanan, bakteriyofajlarla yaptığı çalışmalara dayanan ve «virüs kavramı» konusundaki görüşlerini dile getirdiği ünlü makalesinde, Lwoff genel anlamda «virüsü» başka bir mikroorganizmadan ayırt etmek için net, titiz bir ölçütler dizisi önermiştir

**“Viruses are Viruses”**, Lwoff made the most famous definition of viruses in 1957 (Lwoff 1957).

# Neden net bir virüs tanımı yapmak zor..

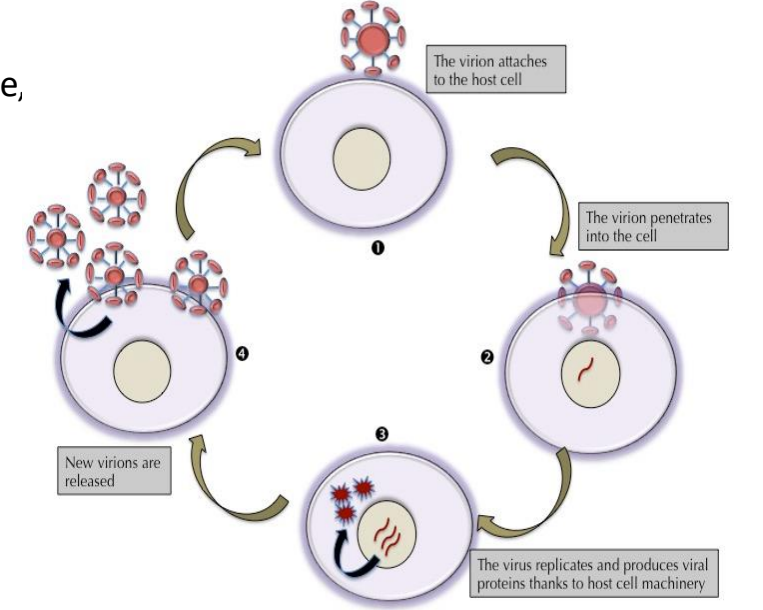
**1- Günümüzde bir çok bilim insanı virüsleri diğer mikroorganizmalardan ayırmak için kullanılan ölçütlerin geçerliliğini yitirdiğini savunur** (J-M Claverie, C Abergel, P Forterre, E V Koonin, P Starokadomskyy..)

## 2- Otonomi özelliği:

- \* hücre içi **zorunlu parazit** olma durumu !
- \* önemli olan bağımlılık, ne oranda?
- \* otonomi derecesinden söz edilmeli...
- \* **Özerklik (*autonomy*) ölçütü**: üreme için konak hücreye ihtiyaç duyması, canlı kategorisi dışına itse de, insanlar dahil birçok ökaryotik organizmanın yaşamlarını sürdürebilmeleri, çok sayıda simbiyotik ilişkiye bağlıdır: ***reductio ad absurdum*** (saçma sonuca indirgeme)

## 3- Zararlı olma özelliği:

- \* hepsi zararlı değil !:
- \* mikrobiyotada yer alanlar



**Bu durumda virüs kavramına ait kesin ve ayırt edici bir tanım oluşturmak, önemli ancak oldukça güç..**

## Virüs tanımı zaman içinde farklılaşmıştır...

- Hücre içi yaşayan ve potansiyel olarak patojenik varlıklardır (Lwoff, 1957)
- Genomları nükleik asitten oluşan ve yaşayan hücreler içinde, hücresel sentez mekanizmalarını kullanarak çoğalan; ayrıca viral genomu başka hücrelere aktarabilen özel yapıların sentezine yol açan varlıklardır (Luria ve ark., 1978)
- Çoğalabilen mikroorganizmalar olup tüm yaşam biçimleri içinde en küçükleri arasında yer alırlar (Fields Virology, 1985)
- Proteinler ve nükleik asitlerden oluşan, nükleokapsid içinde kendi kendine bir araya gelen ve yaşam döngüsünü tamamlamak için **ribozom kodlayan bir organizmayı** kullanan, **«kapsid kodlayan organizmadır»** (Raoult, 2008)
- **VİRÜS= kapsid kodlayan organizmalar (CEO)**
- **Hücre= ribozom kodlayan organizmalar (REO)**

# Virüsler canlı mıdır, cansız mı?

- **Evet, virüsler canlıdır**

- Kalıtsal bilgi taşırlar (DNA veya RNA)
- Mutasyona uğrayabilirler
- Çoğalabilirler
- Kimya-yaşam arasındaki çizgi: «ödünç alınmış yaşam»
- YAŞAM: içinde evrimleştiği nişte çoğalma yetisine sahip tutarlı bir genler bütünüdür
- Evrimsel biyoloji ve yaşamın kökenine ait kuramlar: virüslerin atası nedir?: büyük olasılıkla erken RNA içeren hücrelerden türemişlerdir
- Hiçbir organizma bütünüyle kendi kendine yeterli değildir: yaşam karşılıklı bağımlılıktır
- TOHUM örneği
- En azından ÖLÜ değil

- **Evet, virüsler cansızdır**

- Tanım: paketlenmiş nükleik asit
- Hücre zarı, sitoplazma ve organellerin bulunmaması (ribozom dahil)
- Cansız ortamda hiçbir metabolik aktivite göstermezler
- Enzim sistemleri yoktur
- Cansız ortamda kristalleşebilirler
- Dev virüslerin keşfi, basit ve cansız yapılar tanımını güçleştirse de, BAĞIMSIZ OLARAK ÇOĞALAMAZLAR
- Canlı kabul edersek: DNA ya da Priyonlar da mı canlı?

**BELKİ de en doğru tanım: Tam anlamıyla CANLI olmasalar da, yalnızca İNERT maddelerden fazlası olarak görülebilirler**

**YAŞAMIN EŞİĞİNDE DURURLAR**

## Virüslerin canlı (biyolojik) dünyadaki yeri nedir? -1

- **Virüsler Canlı mıdır?** (Uzun süre cansız dendi, çünkü VİRYON ile özdeşleştirildi): bu önemli bir soru mu?
- Virüsün özgün doğası «yaşam-cansızlık» ayırımıyla örtüşmüyor: SORU TEMELDEN HATALI...
- Bu soru aslında doğrudan doğruya zor bir temel soru ile ilintili: **YAŞAM nedir?**
- **Yaşam /Yaşayan: ayırt etmek kolay değil, hatta imkansız**
- Bu konuya verilecek yanıt, tartışmaya katılanların, önceden sahip oldukları «YAŞAM» anlayışına bağlı:
  - **YAŞAM ı bir metabolik süreç olarak görenler, virüsleri canlılar dünyasından dışlama eğiliminde**
  - **YAŞAM ı evrimsel bir süreç olarak değerlendirenler ise, virüsleri canlılar alemine dahil etme eğilimindedir**
- Yaşayan bir organizma ile, hücresel bir organeli kesin olarak tanımlamanın zorluğu= felsefi çıkmaz

## Virüslerin canlı (biyolojik) dünyadaki yeri nedir? -2

ANCAK, **VİRÜSLER**, «canlı varlık» olarak kabul edilseler de, edilmeseler de: ÖNEMLİ BİYOLOJİK VARLIKLAR: **DARWİNİ varlıklardır...**

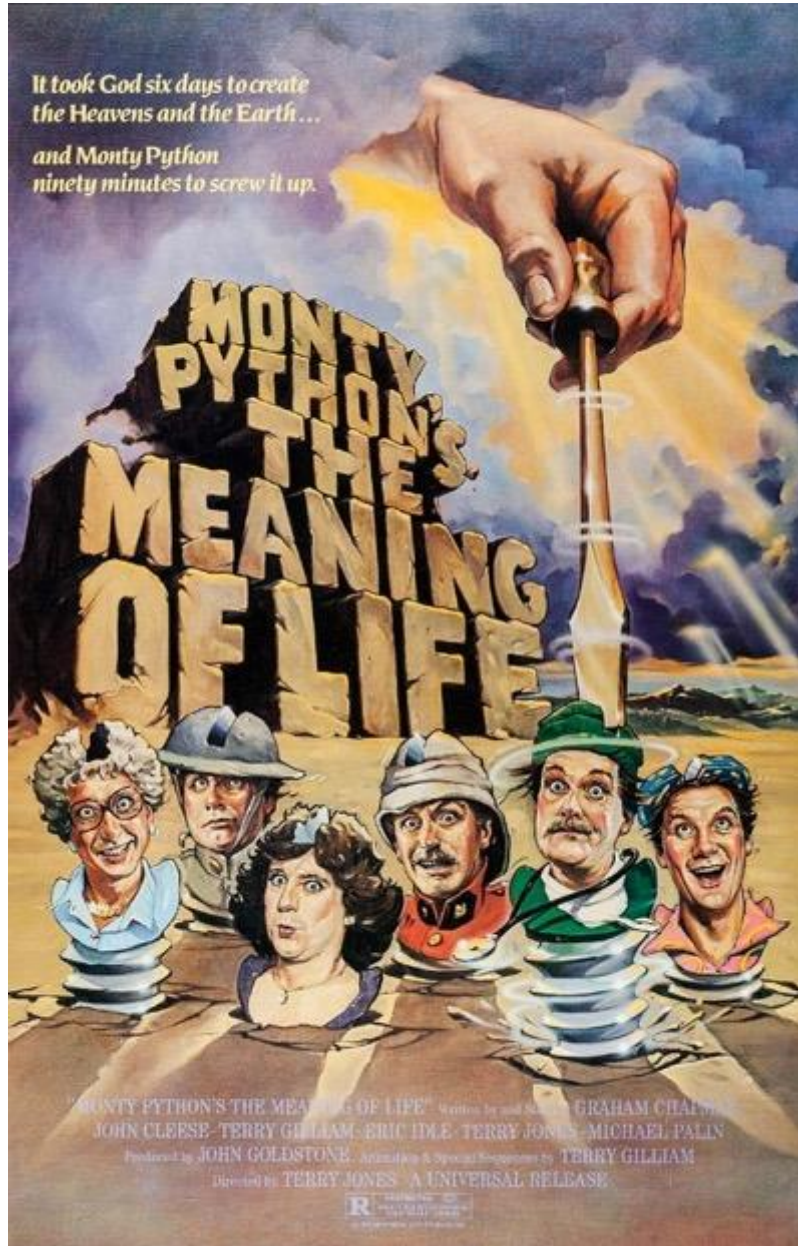
NİTEKİM: kendilerini çoğaltırlar, doğal seçim ve genetik sürüklenme gibi evrensel süreçleri takiben konak üzerinde SEÇİLİM BASKISI uygularlar

- **Biyolojik varlık ve yaşayan süreç ne demek?**  
**PROTEİN:** canlı bir hücrede işlevsel özelliğe sahip ise= YAŞAYAN;  
denatüre edildiğinde= ÖLÜ
- Bu durumda sadece **VİRO-HÜCRE** değil, bir **VİRİYON** da:
  - konak hücreyi başarıyla enfekte etme potansiyeline sahip olduğu sürece, YAŞAYAN sayılabilir;
  - UV gibi genomu geri dönüşsüz biçimde hasar görür ise= ÖLÜ

Buradan hareketle, virüslerin **NE OLDUKLARI değil, NE YAPTIKLARINA bakmalı**: EKOLOJİK DEĞERLERİ...

## Sunum içeriği

- İnsanoğlunun virüs ile ilk teması
- Virüslerin özellikleri
  - \* Ne zaman ortaya çıktılar?
  - \* Biyoloji felsefesi alanında yerleri
  - \* Virüs nedir ?, tanımı?
  - \* Canlı dünyasındaki yeri: Canlı mı? Cansız mı?
- **Virolojide yeni başlıklar**
  - \* Virobiota-Virom-bakteriyofajlar
  - \* Virüsler, sistemik hastalıklara neden olur mu?
- Geleceğin salgınları: bizi ne bekliyor?
- Sonuç



04-30-2025

## Bacteria recreate an ancient war trick to defeat viruses



By [Andrei Ionescu](#)  
Earth.com staff writer

## Base-modified nucleotides mediate immune signaling in bacteria

ZHIFENG ZENG · ZEYU HU · BULIANG ZHAO · JIKAI RAO · MARIO RODRIGUEZ MESTRE · YANQIU LIU · SHUNHANG LIU · HAO FENG · YU CHEN, [...] AND

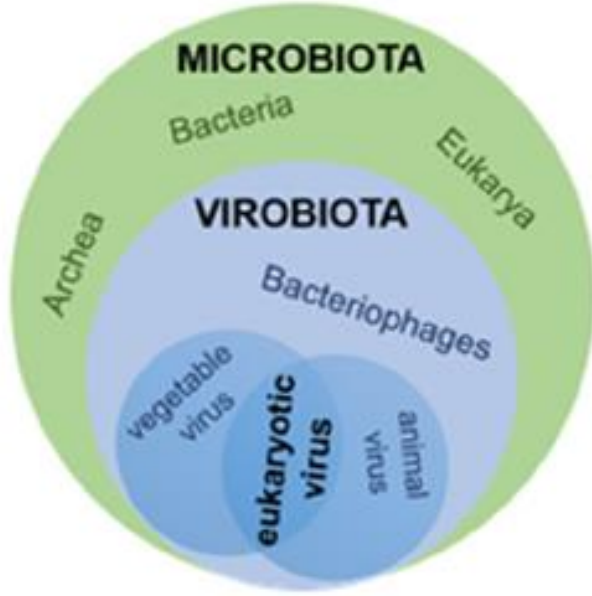
WENYUAN HAN

+7 authors

[Authors info & Affiliations](#)

Bakteriyel **adenozin deaminaz** ve faj kökenli **nükleotid kinazları** içeren bir yol üzerinden üretilen deoksinozin 5' trifosfatı (dITP) enfekte olmuş bakterilerin ölümünü tetikler ve böylece viral yayılımı durdurur. Bazı fajlar ise, dITP'nin öncülü olan **deoksiadenozin monofosfatı (dAMP)** parçalayan enzimler taşır ve bu sayede söz konusu savunmadan kaçabilir.

# Virobiyota, mikrobiyotanın bir parçasıdır

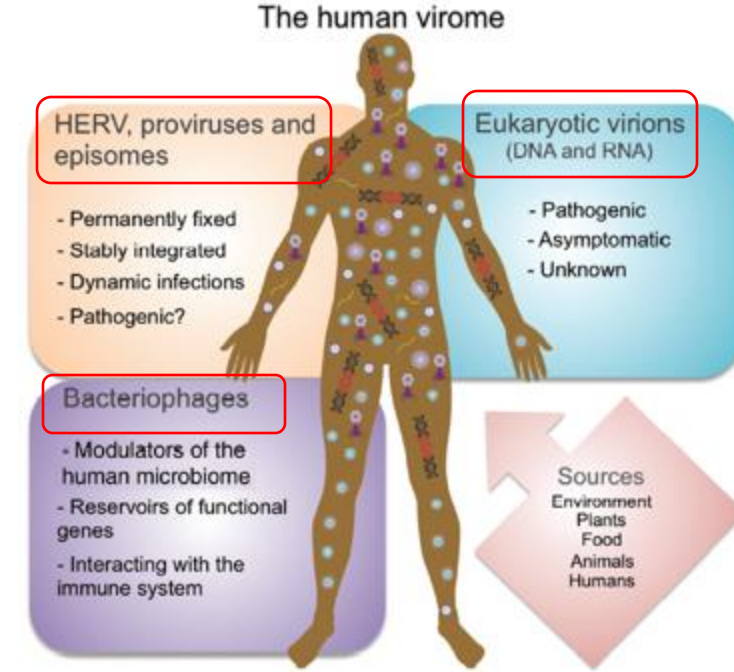


## İnsan mikrobiyotası ve virobiyotası:

**Yeşil daire**, mikrobiyotanın bileşenlerini (Bakteriler, Arkeler ve Ökaryotlar) içerirken; **açık mavi daire**, virobiyotanın tüm üyelerini (bakteriyofajlar, ökaryotik virüsler) içerir;

İnsan hücrelerinin içinde latent (gizli) olarak da bulunan virüsler (**insan endojen retrovirüsleri** [HERV'ler], provirüsler veya episomlar olarak). **Bunlar insan hücrelerini enfekte eder, bağışık yanıtı uyarır, bazen hastalığa yol açarlar**

**Dünyada  $10^{32}$ , insan vücudunda  $10^{13}$  viral partikül bulunmaktadır**



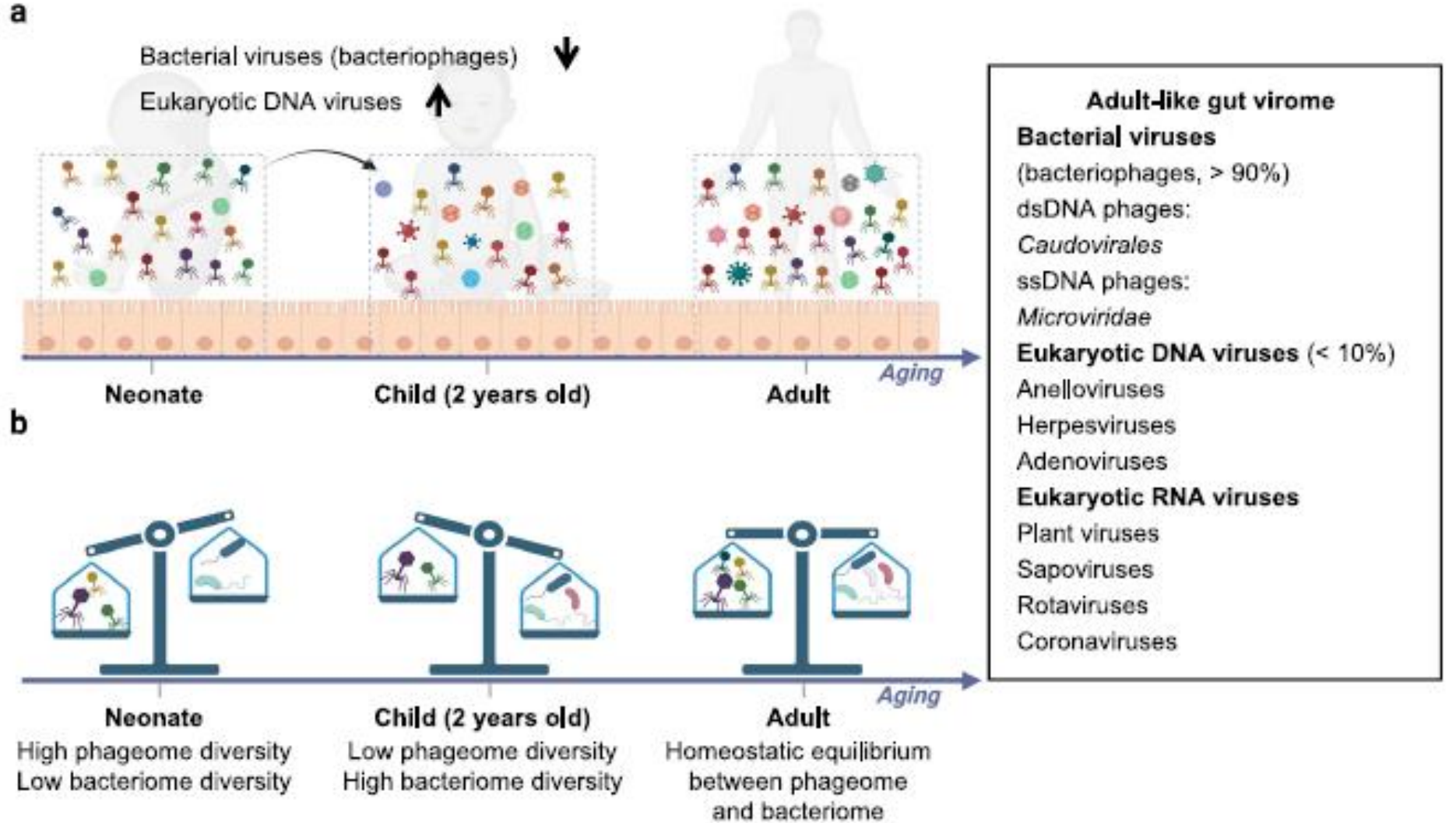
Ökaryotik hücreleri enfekte eden virüsler

Yalnızca vücudumuzda yaşayan bakteri topluluklarını enfekte edebilen **bakteriyofajlar**: **insan mikrobiyomunun düzenlenmesinde, farklı metabolik süreçlere dâhil olan bakteri genlerinin rezervuarı olarak ve bağışıklık sisteminin olgunlaşmasına katkı sağlayarak önemli bir rol üstlenir.**

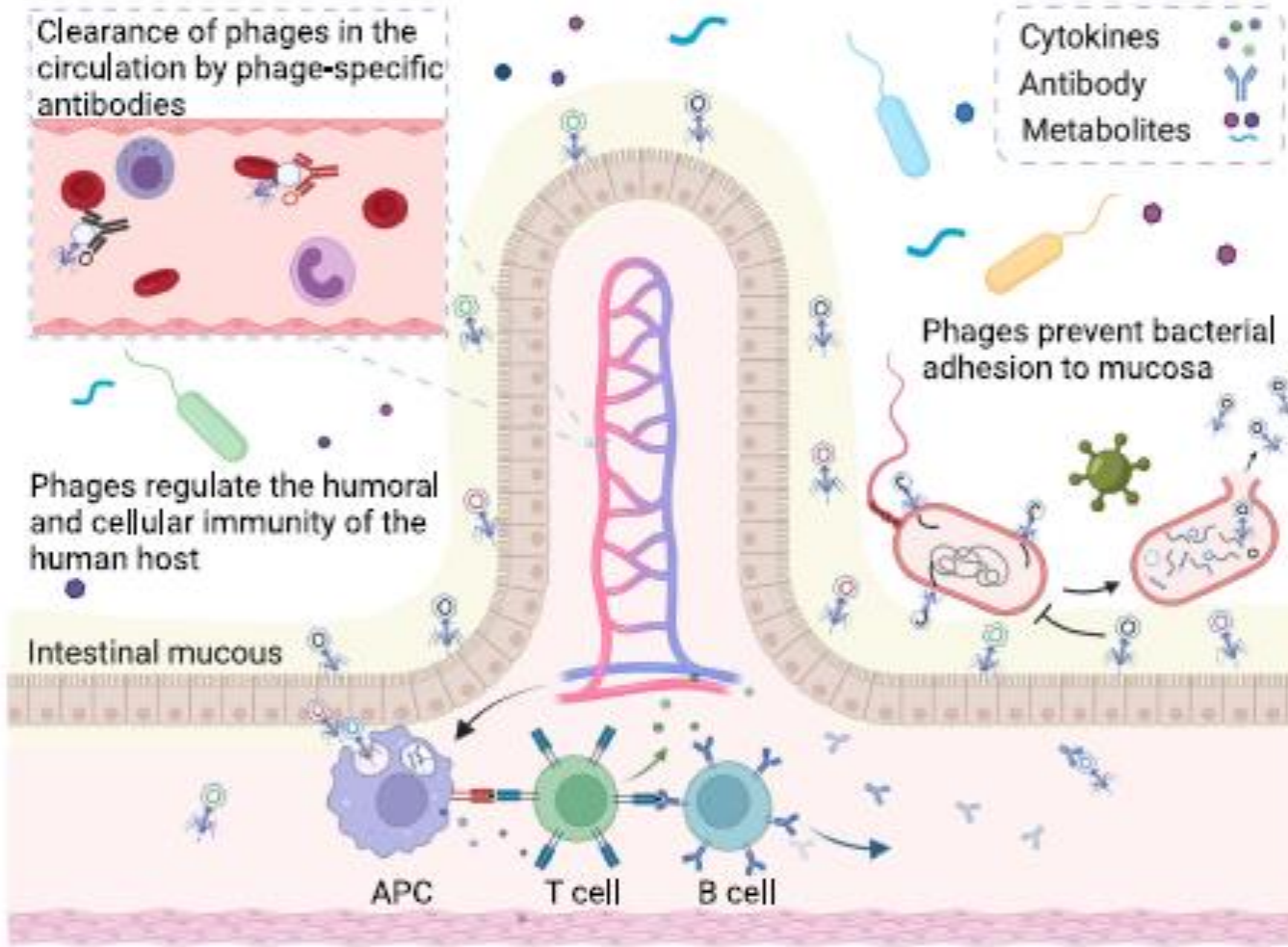
# İnsan viromu içeriği

Bağırsak viromunun bileşimi, zenginliği ve çeşitliliği **yaşa bağlı** olarak değişir.

**Bakteriyofaj ile bakteri kütlesi arasındaki oran** yaşa bağlı olarak değişir.



# Fajlar ile insan bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim.



- İnsan gastrointestinal (GI) kanalında, fajlar mukozal yüzeylere bağlanarak lümen içi **bakteriyel patojenlerin tutunmasını engeller.**
- Çok sayıda faj, bağırsak epitel hücrelerinden sistemik dolaşıma taşınabilir ve **doğrudan insan bağışıklık sistemini etkileyebilir.**
- **Doğal bağışıklık hücreleri bu virüsleri tanır,** sitokinlerin (örneğin IFN- $\gamma$ ) salınımını düzenler, opsonizasyonu ve bakterilerin tanınmasını artırır.
- **Antijen sunan hücreler (APC),** faj kaynaklı peptitleri naif T hücrelerine sunar ve humoral ile hücresel bağışıklığı aktive eder. Aktive olan B hücreleri plazmasitlere farklılaşarak, dolaşımdan fajları temizlemek üzere **faj-spesifik antikorlar salgılar.**



## How ancient viruses could help fight antibiotic resistance

Published: July 28, 2025 5:14pm CEST

### Helping bring phage medicines to UK patients – guidance for industry

Bacteriophages – viruses that selectively fight bacteria – may offer new hope in fighting infections and tackling antimicrobial resistance.

# Bakteriyofaj Tedavisi

- İlk gözlem: Hindistan da Ganj ve Yamuna nehirlerinde V. Cholerae'ye karşı anti-bakteriyel etki (E. Hankin, 1896)
- Bu etki virüs kaynaklı olabilir (F. Twort, 1915)
- Bakterileri enfekte eden virüsler: Bakteriyofajlar (F. d'Herelle, 1917)
- Gürcistan'da ELIAVA enstitüsü (1923); Polonya'da HIRSZFELD enstitüsü (1952)
- 1950'lerde ilgi azalır:
  - antibiyotiklerin kullanıma girmesi
  - faj üretim tekniklerinin iyi anlaşılabilmesi nedeniyle sonuçlar yayınlanmaz
  - etkinliği ortaya koyacak kontrollü klinik çalışmaların bulunmaması
  - 1930'larda ticari faj üretiminde standardizasyon sorunu
- Faj tedavisinin yeniden keşfi:
  - Almanya'da E.coli O104:H4 salgınına karşı
  - Belçika'da yanık ünitelerinde P. aeruginosa ve S. aureus karşı
  - ABD'de kronik venöz bacak ülseri olanlarda ..
  - İngiltere'de kronik otitis media olgularında..
  - Avrupa «Phagoburn» projesi
  - IV uygulama..
- Fajlar, mikrobiyotadaki bakteri popülasyonunu düzenler
- TLR-9 ve STING yollarını aktive ederek IFN üretimini uyarırlar: bu durum aşırı inflamasyonu baskılayan Treg gelişimini destekler
- **Faj temelli MİKROBİYOTA müdahalelerinde yaklaşımlar:**
  - 1- Patobiyot odaklı litik kokteyller
  - 2- CRISPR donanımlı fajlar
  - 3- Fekal virom transplantasyonu (FVT)
  - 4- Faj türevi biyolojikler ve hedefli iletim

# Bakteriyofaj ve Antibiyotiklerin Karşılaştırılması

| Bakteriyofajlar                                                                                         | Antibiyotikler                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etki spektrumu oldukça dar ve oldukça spesifiktir.                                                      | Etki spektrumu geniştir.                                                                              |
| İnfeksiyonun olduğu yerde replike olur ve nerede ihtiyaç varsa orada çoğalır (oto-dozlama).             | Vücutta metabolize edilir ve eliminasyona uğrar.                                                      |
| Hızlı bakterisid etki gösterir.                                                                         | Bakterisid / Bakteriyostatik etki gösterebilir.                                                       |
| Şimdiye kadar bildirilmiş ciddi yan etkisi bulunmamaktadır. Fakat immün sistem elemanlarını uyarabilir. | İntestinal bozukluklar, alerjiler, sekonder infeksiyonlar başta olmak üzere birçok yan etkisi vardır. |
| Faja dirençli bakteriler aynı hedefe sahip diğer fajlara duyarlı kalabilir.                             | Antibiyotik direnci sadece hedeflenen bakteriyle sınırlı kalmaz.                                      |

Yeni faj seçimi hızlı bir işlemdir; günler haftalar içinde yapılabilir. Oldukça düşük maliyetlidir.

Yeni bir antibiyotik geliştirilmesi (antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı) çok uzun süre ve maliyet ister.

Biyofilm formlarında oldukça etkilidir.

Biyofilm oluşturan bakteriler birçok tolerans mekanizmasıyla antibiyotik tedavisine karşı dirençlidir. Biyofilm içine antibiyotik penetrasyonu zayıftır.

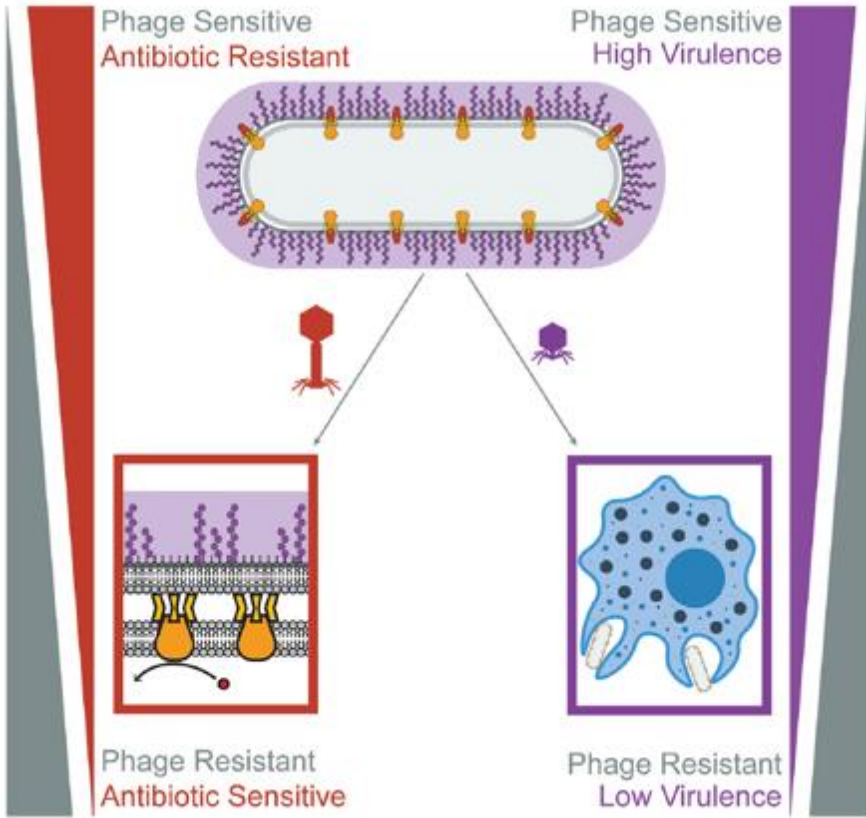
İnsan vücudunda faj aktivitesi azaltıcı etkenlere maruz kalabilir (mide asidi, safra tuzları, üre toksisitesi, antikorlar ya da fagositoz gibi).

Aktivite azaltıcı etkenlerden korunmak için standardizasyonları oldukça iyi yapılmıştır.

Intraselüler patojenlere etkili değildir.

Intraselüler patojenlerin tedavisinde kullanılır.

# Faj Tedavisinde Yeni Bir Yönelim: Virölans Faktörlerine veya Antibiyotik Direncine Karşı Hedeflenmiş Faj Seçimi



- Belirli litik fajlar, hedef bakterileri öldürürken aynı zamanda **bakteriler faj saldırısından kaçmak için mutasyona uğradığında, bakteriyel virölans ya da antibiyotik direncine karşı güçlü bir seçim baskısı uygular.**
- Antibiyotik dışa atım pompalarını reseptör olarak kullanan fajlar, **dışa atım pompaları zayıflamış faj-dirençli bakteri mutantlarının seçilmesine yol açabilir; bu faj-dirençli bakteri mutantları antibiyotiklere karşı daha hassastır.**
- Yapısal bir virölans faktörü olan **kapsüler antijen gibi yapılara bağlanan fajlar, kapsül taşımayan faj-dirençli bakteri mutantlarının seçilmesine neden olabilir; kapsülsüz bu faj-dirençli mutantlar ise daha az virülandır; çünkü fagositik hücreler tarafından daha kolay yutulurlar.**

# Sonuç

Fajların bugün ve gelecekte kullanım alanları oldukça geniş bir konu.

- Genel olarak Tıp ve klinikte:
  - faj terapisi,
  - endolizinler,
  - ilaç taşıyıcı sistemler,
  - mikrobiyom modülasyonu,
  - gıda patojenlerinin eliminasyonu,
  - raf ömrü uzatma,
  - bitki patojenlerinin biyokontrolü,
  - biyoteknolojide Faj display,
  - protein/antikor keşfi,
  - moleküler klonlama araçları,
  - nanoteknolojide Faj temelli nanofiberler,
  - biyosensörler
  - ekolojide mikrobiyal topluluk dinamiklerinin kontrolü,
  - biyofilm çözülmesi gibi amaçlarla kullanılabilir.



## mRNA Aşısı Kaynaklı Miyokardit Riski



## Cohort study of cardiovascular safety of different COVID-19 vaccination doses among 46 million adults in England

Samantha Ip<sup>1,2,3,21</sup>, Teri-Louise North<sup>4,21</sup>, Fatemeh Torabi<sup>5</sup>, Yangfan Li<sup>1,2,3</sup>, Hoda Abbasizanjani<sup>5</sup>, Ashley Akbari<sup>5</sup>, Elsie Horne<sup>4</sup>, Rachel Denholm<sup>4,6,7</sup>, Spencer Keene<sup>1,3</sup>, Spiros Denaxas<sup>8,9,10,11,12</sup>, Amitava Banerjee<sup>9</sup>, Kamlesh Khunti<sup>13</sup>, Cathie Sudlow<sup>12</sup>, William N. Whiteley<sup>12,14</sup>, Jonathan A. C. Sterne<sup>4,6,7,22</sup>, Angela M. Wood<sup>1,3,12,15,16,17,18,22</sup>, Venexia Walker<sup>4,19,20,22</sup>, the CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT Consortium\* & the Longitudinal Health and Wellbeing COVID-19 National Core Study\*

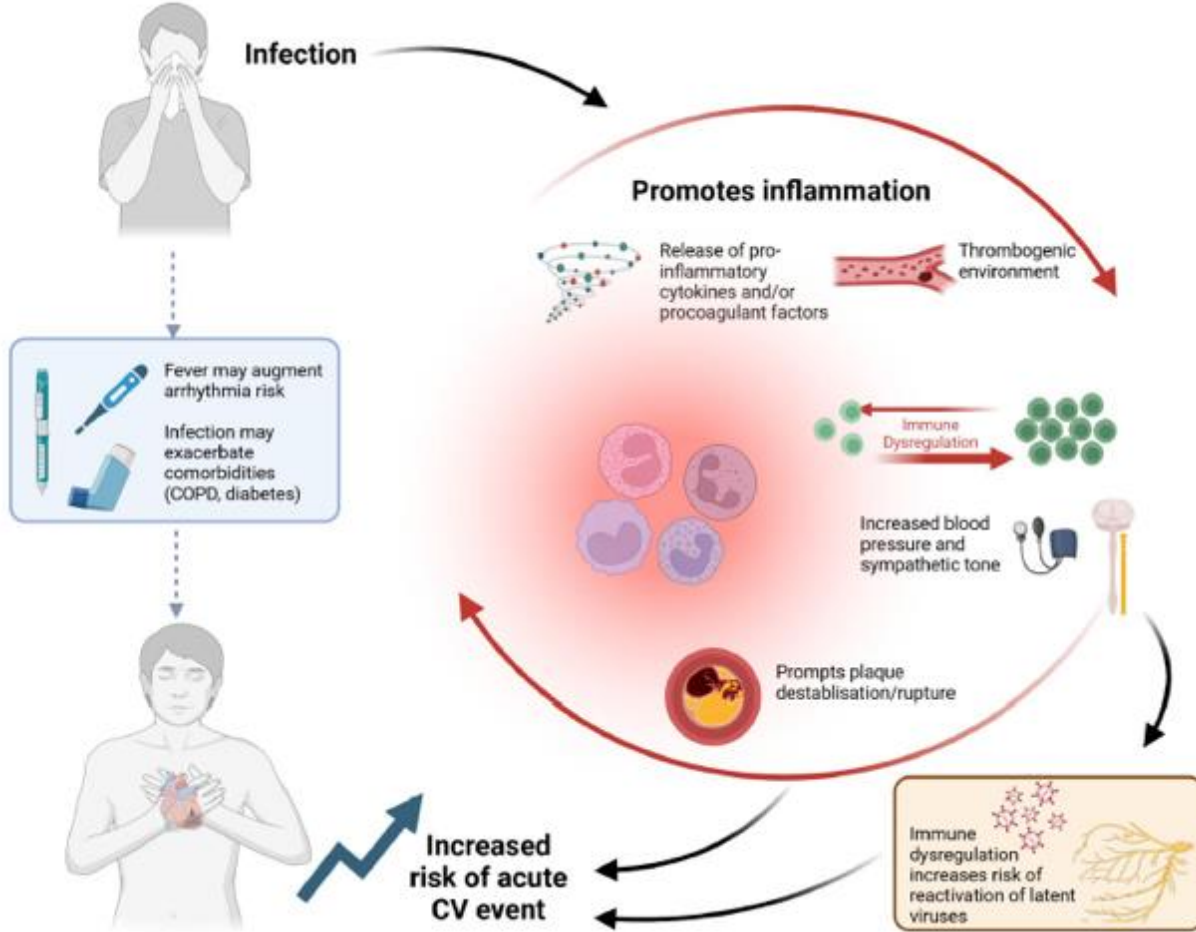
- COVID-19 aşılarının ilk dozu, genel olarak **kardiyovasküler olaylarda azalmaya** yol açmış, ancak nadir durumlarda kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmuştur. İkinci ve hatırlatma dozlarının kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisi ise daha az bilinmektedir.
- Çalışmada, **Aralık 2020 – Ocak 2022** arasında İngiltere’de yaşayan **45,7 milyon yetişkine ait uzunlamasına sağlık kayıtları** incelenmiştir. Birinci, ikinci ve hatırlatma dozlarının ardından 26 haftaya kadar görülen **trombotik ve kardiyovasküler komplikasyon insidansı**, ilgili aşı öncesi veya hiç aşılanmamış kişilerdeki insidans ile karşılaştırılmıştır.

### Bulgulara göre:

- **Yaygın arteriyel trombotik olayların** (özellikle akut miyokard enfarktüsü ve iskemik inme) insidansı, her aşı dozu, markası ve kombinasyonu sonrasında genellikle daha düşük bulunmuştur.
- Benzer şekilde, **yaygın venöz trombotik olayların** (özellikle pulmoner emboli ve alt ekstremitte derin ven trombozu) insidansı da aşılamadan sonra daha düşük olmuştur.
- Öte yandan, daha önce bildirilen bazı **nadir yan etkilerin insidansı** aşılamadan sonra artmıştır: İlk **ChAdOx1** aşılamasından sonra **aşıya bağlı trombotik trombositopeni**, ilk, ikinci ve geçici olarak hatırlatma **mRNA aşılamasından (BNT-162b2 ve mRNA-1273)** sonra ise **miyokardit ve perikardit** insidansı artmıştır.

Bu bulgular, gelecekteki COVID-19 aşılama programlarının yaygın biçimde uygulanmasını desteklemektedir.

# Enfeksiyonlar sırasında kardiyovasküler riskin artma mekanizmaları

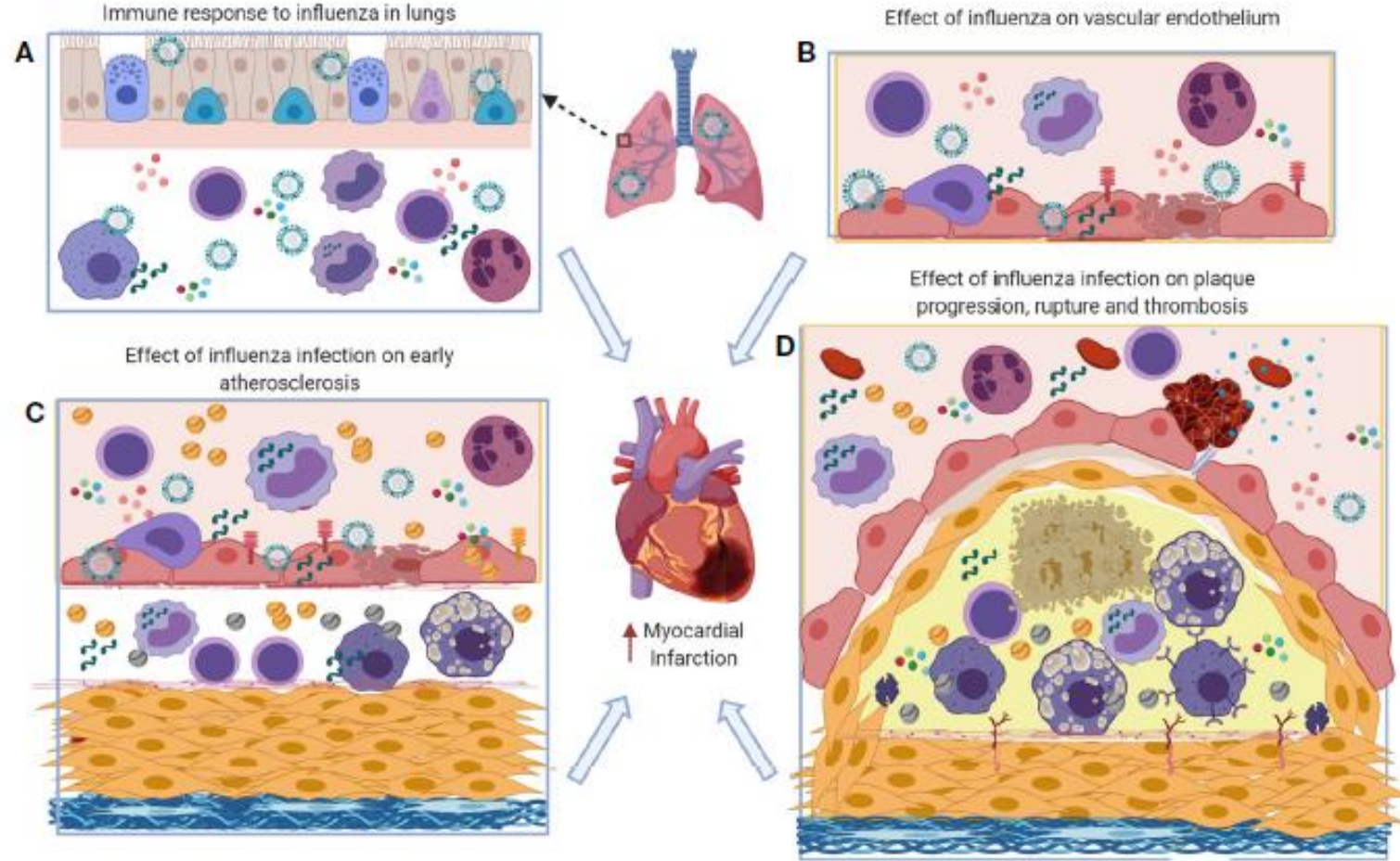


- Başta solunum yolları enfeksiyonları olmak üzere, akut enfeksiyonlar sırasında (ör. influenza, RSV, COVID-19, pnömoni) **immün sistem uyarılır**: pro-inflamatuvar sitokinlerin ve pro-koagülasyon faktörlerinin üretimi, endotel fonksiyonlarının bozulması, trombojenik ve hiperkoagubilité ortamın oluşumu gözlenir.
- Bu durum **sistemik inflamasyona yol açar**. Oluşacak immün aksama, yüksek tansiyon & sempatik tonusa neden olur.
- Bu gelişmeler inflamatuvar ortam ve plaklarda hasar ile kardiyovasküler sorunları beraberinde getirir.
- Ayrıca enfeksiyona bağlı ateş, aritmi riskini arttırır; KOAH, astım, diyabet gibi komorbiditeleri alevlendirir
- İmmün sistemdeki aksama, latent virüslerin reaktivasyon olasılığını arttırır

# Influenza virüsünün ateroskleroz oluşumunda etkisi

Influenza enfeksiyonu sırasında, immün yanıt sürecinde IFN ve diğer mediatörler salgılanır; makrofajlar, nötrofiller, NK'lar enfeksiyon bölgesine çekilirler.

Bu hücrelerin abartılı artışı & inflamatuvar sitokin üretiminin dengesiz seyretmesi enfeksiyon sürecinde patolojik yanıt oluşumuna yol açar



Sistemik ve lokal IFN ve pro-inflamatuvar sitokin artışı, vasküler endotel hücrelerinde kemotaktik faktörlerin ve adhezyon moleküllerinin artışına neden olur; bu durum aterosklerozda inflamatuvar hücre akışını artırır

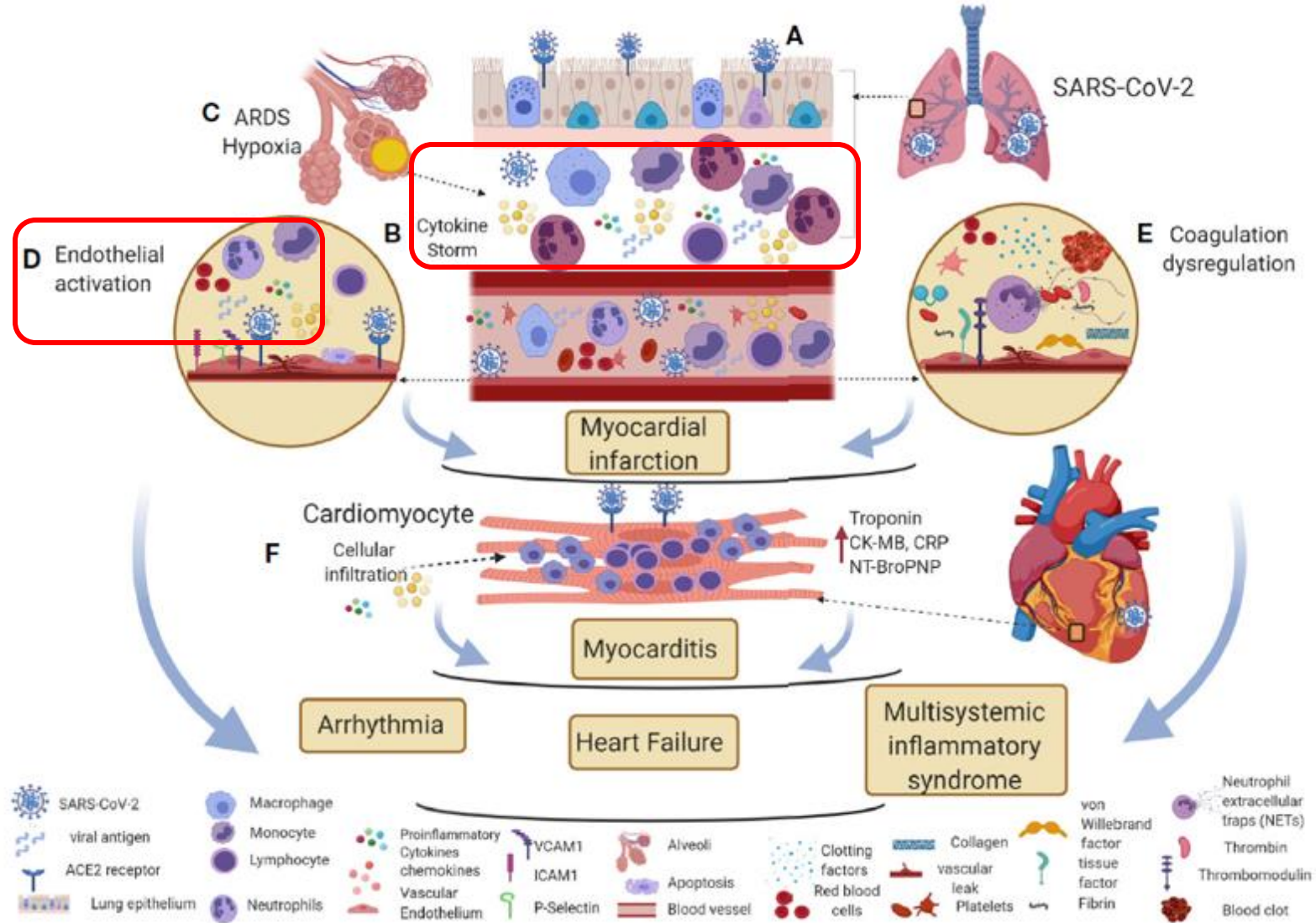
**Influenza virüsünün uyardığı inflamatuvar mediatörler: köpüksü hücre artışı, düz kas hücre aktivasyonuna, plak bozulmasına, ve tromboza yol açarak aterosklerozu uyarır, akut MI'ne neden olur**



# SARS-CoV-2'ye bağı kardiyovasküler sorunların olası immün mekanizmaları

Sitokin fırtınası vasküler geçirgenliği artırır; prokoagülasyon yollarını uyarır; solunum yetmezliğine neden olur

Virüs ve uyardığı mediyatörler MI riskini artırır; tüm bu gelişmeler aritmiye, kalp yetmezliğine, miyokard inflamasyonuna neden olur



Virüsün ve mediatörlerin etkisi ile endotel adhezyonunun aktivasyonu olur

Sitokinler, hipoksi, endotel aktivasyonu COVID-19 hastalarında MI' ye neden olur

# Akut enfeksiyonların arterlerde inflamasyon ve ateroskleroza neden olma mekanizmaları

| Etki                               | Mekanizma                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Plak rüptürü</b>                | Akut enfeksiyon ve inflamasyon plak rüptürüne yol açar ve akut koroner sorunları tetikler                                                                                                                                                                            |
| <b>Endotelde işlevsel bozukluk</b> | Akut enfeksiyonlar, kısmen serum glikoz miktarında artış ve trigliserit düzeyi ile ilintili olarak endotel disfonksiyonuna yol açar; bu durum koroner vazokonstriksiyona, lökositlerin yapışmasına; fibrinolitik ve antikoagülan kapasitesinin azalmasına neden olur |
| <b>Koagülopati</b>                 | Lökositoz, trombosit agregasyonu, fibrinojen ve CRP ile koagülasyon özelliği artar                                                                                                                                                                                   |
| <b>Plazma akışkanlığı</b>          | Ateş ve dehidratasyona bağlı olarak plazma viskozitesi artar                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Taşikardi</b>                   | Ateş ve buna bağlı taşikardi nedeniyle kalp kasılmaları, yırtılma ile sonlanabilir                                                                                                                                                                                   |
| <b>Psikolojik stres</b>            | Diğer hastalıklar gibi enfeksiyon da, depresyon ve anksiyeteyi tetikler; bunlar MI'nın kolaylaştırıcı faktörleridir                                                                                                                                                  |

## Sunum içeriği

- **İnsanoğlunun virüs ile ilk teması**
- **Virüslerin özellikleri**
  - \* Ne zaman ortaya çıktılar?
  - \* Biyoloji felsefesi alanında yerleri
  - \* Virüs nedir ?, tanımı?
  - \* Canlı dünyasındaki yeri: Canlı mı? Cansız mı?
- **Virolojide yeni başlıklar**
  - \* Virobiota-Virom-bakteriyofajlar
  - \* Virüsler, sistemik hastalıklara neden olur mu?
- **Geleceğin salgınları: bizi ne bekliyor?**
- **Sonuç**

## Yeni / yeniden ortaya çıkan patojenlerin ve Salgınların başlıca görülme nedenleri

- Toprağın kötü kullanımı, tarım alanında yeni uygulamalar
- Toplumlarda demografinin değişimi
- Yoksulluk (beslenme bozukluğu)
- Hastane ortamı ve tıbbi uygulamalar
- Patojenlerde değişim (direnç, virülans artışı)
- Su ve besinlerin kontaminasyon riski
- Uluslararası seyahatlerde artış
- Halk sağlığı hizmetlerinin bozulması
- Uluslararası ticaret
- İklim krizi... Kısaca ANTROPOSEN..

# Küreselleşme ve Enfeksiyon Hastalıkları

- Enfeksiyon hastalıklarında gözlenen küresel artış, çevremiz ve yaşam biçimimizdeki radikal değişiklikler ile ilintilidir
- Küreselleşme ekonomik dengesizliği derinleştirerek, yoksulların enfeksiyon hastalıklarından daha fazla etkilenmesine yol açmaktadır
- Enfeksiyon hastalıkları sadece geliştirmekte olan ülkelerin sorunu değildir
- Dünyadaki entegrasyonun genişlemesi sonucu, hiç bir ülke, herhangi bir yerde çıkan enfeksiyondan korunamaz



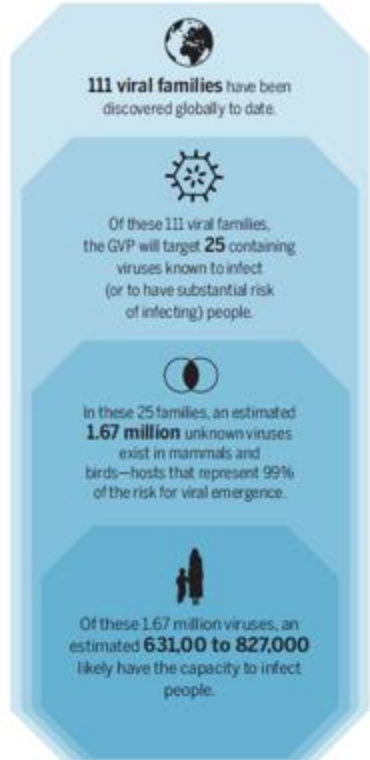
# The Global Virome Project

DENNIS CARROLL, PETER DASZAK, NATHAN D. WOLFE, GEORGE F. GAO, CARLOS M. MOREL, SUBHASH MORZARIA, ARIEL PABLOS-MÉNDEZ, OYEWALE TOMORI

- Bugün için **111 virüs ailesi** belirlenmiştir
- Bunlardan insanı enfekte eden/edebilecek olan **25 virüs ailesi hedef seçilmiştir** (insanı enfekte ettiği bilinen 263 virüs)
- Bu virüs ailelerinde, memelilerde ve kanatlılarda henüz saptanmamış / bilinmeyen **1,67 M virüs** varlığı hesaplanmıştır
- Bunlardan **631.000-827.000'inin insanı enfekte edebileceği** hesaplanmıştır: **buna göre %99,96 olası pandemi etkeni konusunda henüz bilgimiz YOK !**

## GVP targeting strategy

The project will capitalize on economies of scale in viral testing, systematically sampling mammals and birds to identify currently unknown, potentially zoonotic viruses that they carry.



İnsan virüsleri (263)  
(%0,016) → •

Bilinen sınıflandırılmış virüsler (4.404) → •  
(%0,26)





## 'COVID-19 not necessarily the big one, next pandemic may be severe,' warns WHO

Head of WHO emergencies program Dr Mike Ryan said that this is a wake-up call and that we are still learning to do things better including science, logistics, training and governance

Kim  
gelecek?

Nereden  
gelecek?

Ne zaman  
gelecek?

Nasıl  
gelecek?

# X Hastalığı: ?

- “İnsanda hastalık oluşturan, ancak **etkeni henüz bilinmeyen** uluslararası ciddi bir salgın olasılığı”, 2018
- DSÖ, “X Hastalığı” şeklinde adlandırdığı bu durumu “acil öncelikli” listesine alır: *“Ne zaman ve nerede ortaya çıkacağı bilinmeyen, ancak gerçekleşeceği bilinen “geleceğin hastalığı”*
- **“Bilinmeyen bir bilinmeyen” !**
  - bilinmeyen bir etken (Patojen X)
  - bilinmeyen patoloji
  - bilinmeyen koruma & tedavi
  - büyük olasılıkla bir zoonoz
  - **büyük olasılıkla bir RNA virüsü** (1990-2010 döneminde saptanan zoonozların %94’ünde etken RNA virüsü)
  - laboratuvar kazası ya da biyoterör amaçlı ortaya çıkabilir
  - sporadik olgulardaki bir etken olabileceği gibi, henüz insana bulaşmamış bir etken de olabilir

# Olası enfeksiyonlar / etkenler...

- Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
- EBOLA, Marburg viral enfeksiyonları
- Lassa Ateşi
- Influenza (H7N9...)
- CoV'lar: MERS-CoV, SARS,...
- Nipah ve Henipaviral enfeksiyonları
- Rift Valley ateşi (RVF)
- Zika hastalığı
- **X Hastalığı**

- Diğer Arenaviral kanamalı ateşler
- Chikungunya enfeksiyonu
- Non-polio Enterovirüs (EV71, D68 gibi) enfeksiyonları
- Trombositopeni sendromu ile karakterize ağır ateşli hastalıklar
- Var olan ancak mutasyona uğrayan patojenler ile oluşacak enf.
- Sentetik virüslerin (biyolojik silah...) etken olduğu enf.
- Antibiyotik dirençli bakterilerin neden olduğu enf. !

**Tümü RNA virüsü**

# Neden RNA Virüsleri-1 ?

- \* **Zoonozlar arasında en sık rastlanılan etken**

- yeni enfeksiyon etkenleri arasında ilk sırada (%25-44)

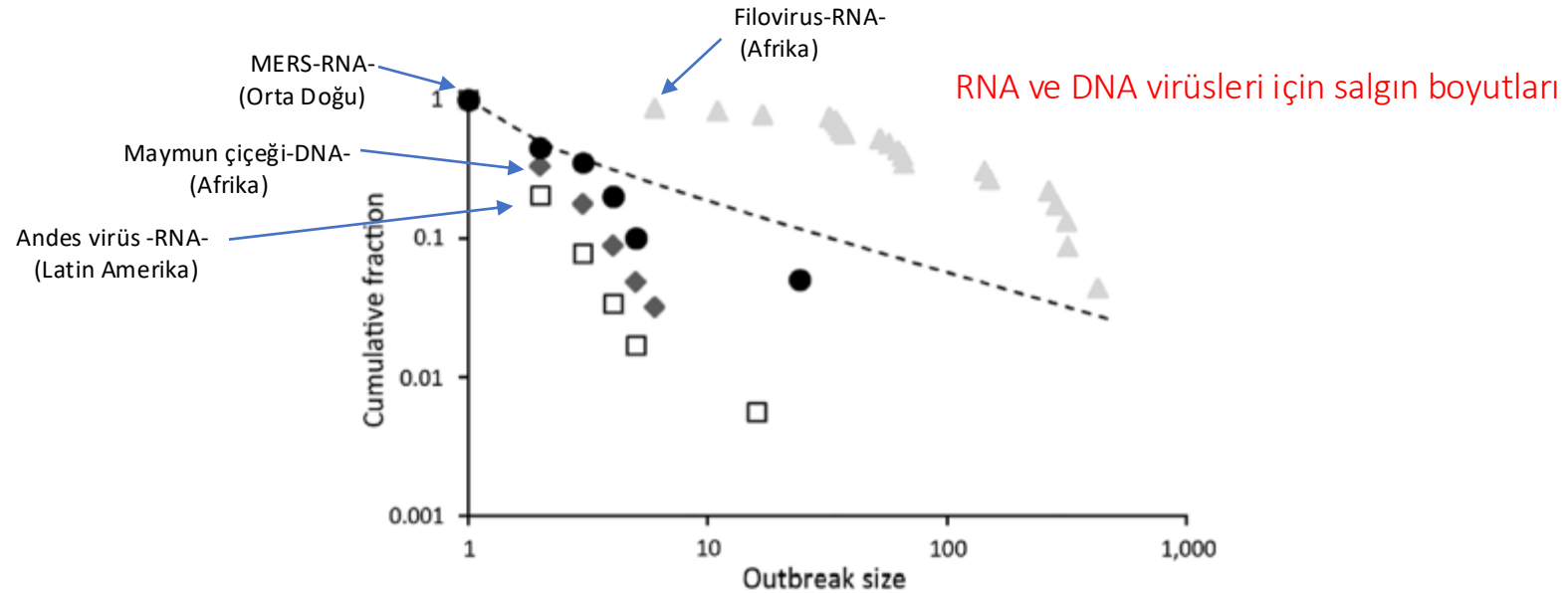
- \* **Belirli bir konakta oldukça geniş bir popülasyon halinde bulunurlar**

- viral partikül sayısı  $10^{12-13}$  gibi çok olabilir

- bu büyük kitle patlar biçimde replike olur: 10 saatte tek bir partikülden 100.000 yeni viral partikül !

- \* **Biyolojik çeşitlilik, çoğalma hızı ve uyum sağlama başarısı yüksek**

- yeni konak türlerini enfekte etme olasılığı ve yayılım hızı çok yüksek



# Neden RNA Virüsleri-2 ?

- **Hızlı evrimleşme özelliğinin nedeni replikasyon sürecinde «hata» yapma olasılığının yüksek oluşundan**
  - RNA virüslerinde mutasyon sıklığı, konak hücrelerinde gözlenenenden 6 kat fazla
  - DNA virüslerinden ise 5 kat fazla
  - Bakteriyofaj (Qβ10) ssRNA için genomik replikasyonda  $1,5 \times 10^{-3}$  / nükleotid olan mutasyon sıklığı, ds DNA virüsünde (HSV-1)  $1,8 \times 10^{-8}$  / nükleotid

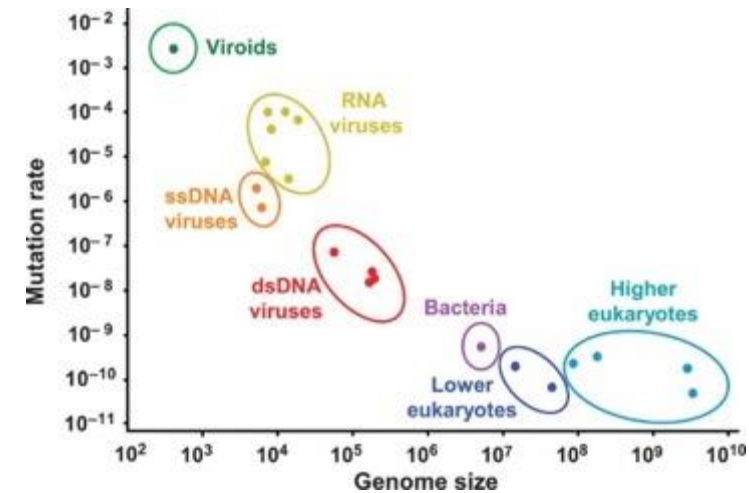
Table 1 Examples of spontaneous mutation rates for microorganisms

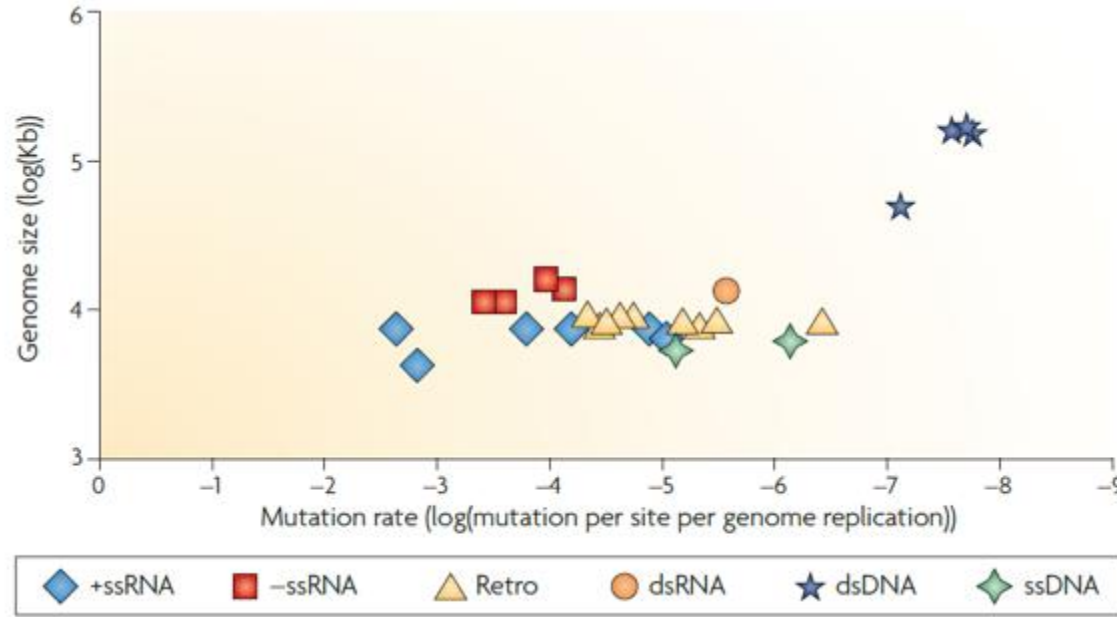
| Group       | Organism                        | Mutation rate (mutations per site per generation) |
|-------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|
| RNA viruses | DENV                            | $2.64 \times 10^{-5}$                             |
|             | Influenza H3N2                  | $1.35 \times 10^{-5}$                             |
|             | HIV-1                           | $4 \times 10^{-5}$                                |
| Bacteria    | <i>Yersinia pestis</i>          | $1.7 \times 10^{-10}$                             |
|             | <i>Escherichia coli</i>         | $2 \times 10^{-10}$                               |
|             | Free living bacteria            | $2 \times 10^{-10}$ to $2 \times 10^{-9}$         |
| Fungi       | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | $3.3 \times 10^{-10}$                             |
| Protozoa    | <i>Plasmodium falciparum</i>    | $1 \times 10^{-9}$                                |
|             | <i>Caenorhabditis elegans</i>   | $2.1 \times 10^{-8}$                              |

*S. cerevisiae* has been reported as an emergent infectious disease (Muñoz et al. 2005; Pérez-Torrado and Querol 2015).

# Mutasyon gerçeği

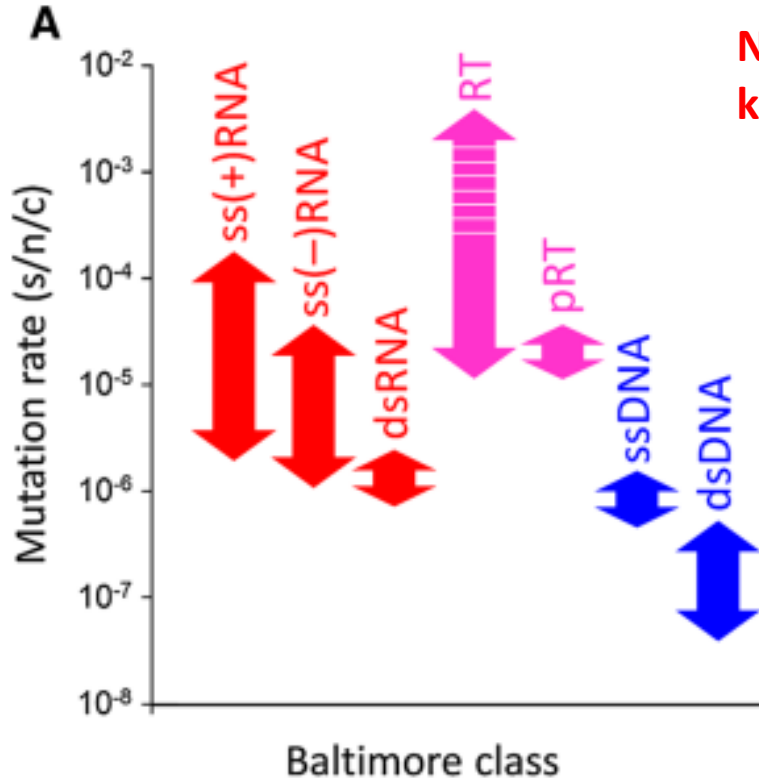
- Evrimsel açıdan «doğal seleksiyon», yaşamayı optimize etmek için gerçekleşen genetik değişimler
- «Yaşamayı optimize etmek» ise, bulunduğu ortamda nasıl en iyi biçimde varlığını sürdüreceği, çoğalacağı anlamına gelmekte
- Virüsler için, mutasyon konusu, “yaşamsal” bir gerçek !
- Genel anlamda:
  - RNA virüsleri, DNA virüslerinden daha fazla mutasyona uğrarlar
  - Tek zincirli virüsler, çift zincirliyle oranla daha kolay mutasyona uğrarlar
  - Genom boyutuna göre, kısa genoma sahip olanlar daha yoğun mutasyona uğrarlar
- **Mutasyon oranlarında etkili faktörler:**
  - Polimerazın rolü
  - Sekans özelliği
  - Kalıp görevi yapan ikincil yapı
  - Mikroçevre
  - Replikasyon mekanizması
  - Hata ve onarım düzeyi





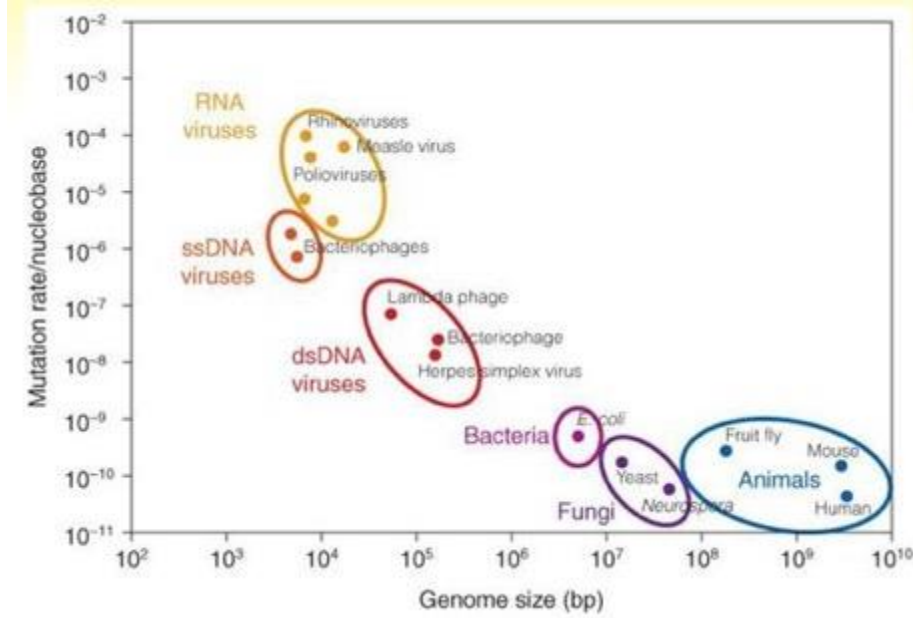
## Neden RNA virüsleri, DNA virüslerine kıyasla daha hızlı değişime uğrarlar?

- Bu iki virüs grubunun **polimerazları** farklı
- DNA'ların yapısında yer alan riboz molekülündeki 2'hidroksil grubunun hidrojene redüksiyon özelliği nedeniyle, DNA çevresinde proton yığılması azalır ve sonuçta **daha güçlü moleküller** ortaya çıkar



**Neden ssRNA virüsleri, dsRNA virüslerine kıyasla daha hızlı değişime uğrarlar?**

- **ss nükleik asitler**, oksidatif deaminasyon gibi kimyasal yıkıma daha yatkınlar
- Viral enfeksiyon sürecinde yükselen reaktif oksijen türevleri (ROS) ve diğer metabolitler, konak hücresi gibi virüsler için de mutasyonu kamçırlar



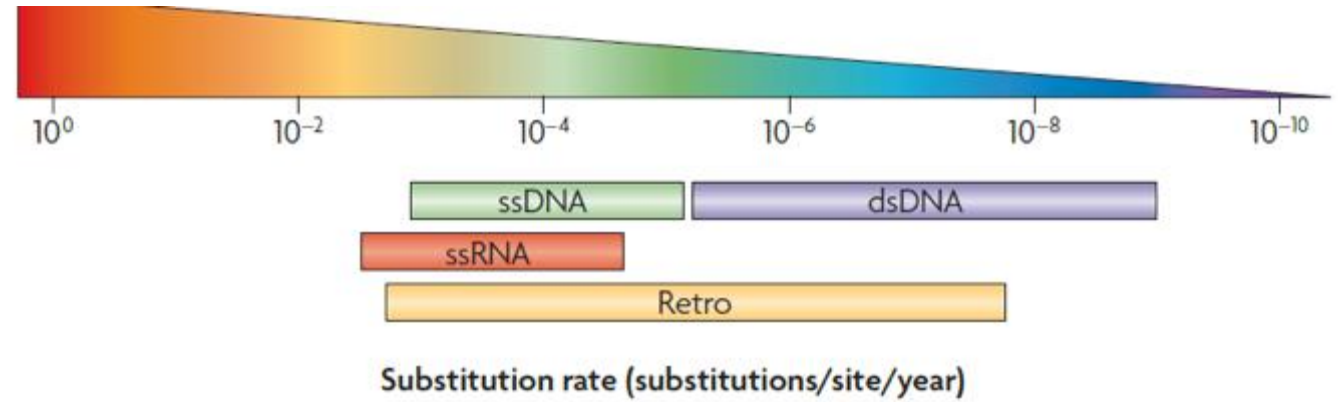
**Neden kısa genoma sahip olanlar, uzun genomu olanlara göre daha fazla değişime uğrarlar?**

- \* Farklı RNA virüslerinin polimerazları arasında intrensek replikasyon özellikleri açısından fark yok
- \* Yüksek mutasyon özelliğine sahip DNA virüsleri genelde kısa genoma sahipler (ama genelde bunlar ssDNA)

- Bu arada, «kabul edilebilir» yanılğı düzeyi aşıldığında, o denli çok sayıda «zarar verecek» mutasyon olur ki, viral genomun dinamiği, yeniden çoğalmaya izin vermez, ve kütlenin boyutu azalır
- Bazı virüslerde «yararlı mutasyonlar» olur, iş düzelir..

# RNA virüslerinin değişkenliğine neden olan moleküler mekanizmalar-1

- RNA virüslerinin ortam değişimine uyumları yüksek
- Farklı seçici baskı altındalar (immün yanıt, antiviraller...)
- Sübstitüsyon oranı kıyaslaması:



- RNA virüslerinde nükleotid sübstitüsyon oranları:  $10^{-2} - 10^{-5}$  /nükl./subst./yıl arasında değişmekte
- 10kb'lık genoma sahip bir RNA virüsünde bu oran: genom başına yılda 10 sübstitüsyondur

- Konakta meydana gelen sübstitüsyonlar, virüs yaşam döngüsü sırasında immün yanıttan kaçmak için gerçekleşen amino asit değişiminin pozitif seleksiyonundan kaynaklanır
- Bu durum konağın sitotoksik T lenfosit yanıtı ile uyum sağlamak için gerçekleşmiş olabilir.

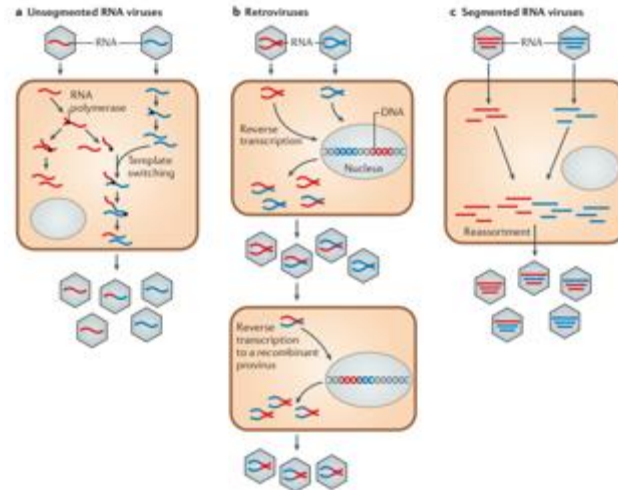
# RNA virüslerinin değişkenliğine neden olan moleküler mekanizmalar-2

- Tüm RNA virüslerinde ortak bulunan tek protein: **RNA-bağımlı polimeraz** (RdRp ya da RdDp)
- RNA viral replikazlarının çoğu «**onarım**» (*proofreading*) **aktivitesinden yoksundur**
- Replikatif DNA polimeraz söz konusu olduğunda, onarımı / düzeltmeyi yapan bir Ekzonükleaz varlığı söz konusu
- **Ekzonükleaz aktivitesi yok ise** (RNA virüslerinde) nokta mutasyonlarının olasılığı artar: bu tip mutant virüslerin subgenomik & genomik viral RNA'ların sentezinde aksama olur
- Uygun olmayan / hatalı nükleotid devreye girdiğinde ise, replikasyon etkisi azalır, polimeraz-nükleotid etkileşimi azalır, enzimin katalitik bölgeleri bozulur ve fosforil transferaz reaksiyonu etkisizleşir
- Ancak RNA virüsleri bu gelişmeden yararlanırlar: türümsüler (*quasispecies*) ortaya çıkar: daha fazla yaşamak, varlıklarını sürdürmek için önemli bir gelişme

# RNA virüslerinin değişkenliğine neden olan moleküler mekanizmalar-3

- Onarım mekanizmalarının olmayışı dışında diğer «çeşitlilik» mekanizmaları: **rekombinasyon** ve **harmanlama** (*reassortment*)
- **Rekombinasyon**: intra- ya da inter-genomik yollardan gerçekleşir
  - İki nükleotid sekansı arasında inter-moleküler genetik bilgi değişimi sonucu oluşan hibrid RNA sekansı (HIV)
  - intra-genomik: aynı etkene ait 2 segment arasında
  - inter-genomik: aynı hücreyi enfekte eden farklı virüslere ait 2 segment arasında
- **Harmanlanma** (*reassortment*): özellikle segmente virüslerde önemli

**Rekombinasyon**  
(tek bir genomik segment içinde gerçekleşir)



**Harmanlanma**  
(aynı hücreyi enfekte eden virüsler arasında tam bir genomik segment değişimi ile gerçekleşir)

# Mutasyon ile ilintili diğer faktörler

- Önemli bir parameter: **İntrensek polimeraz işlevi** (DNA sentezi sürecinde doğru bazı yerine yerleştirip, yanlış olanı uzaklaştırma özelliği)
- **Mutasyon oranlarına etki eden konak faktörleri**  
Bunlar bazların oksidasyon ve metilasyon oranlarını etkileyen moleküller; örnek:
  - **APOBEC**: HIV modelinde bunların mutasyon oluşumuna etkisi çok fazla (~%98!)
  - **ADARs** (*ds RNA dependent adenosine deaminases*): adenozinleri deamine ederek, uzun dsRNA larda inozine dönüştürüyor
  - **Urasil DNA glikozilazlar (UNG)**: sitidin deaminasyonu sonucu DNA yapısında bol miktarda ürasil oluşur: G-A mutasyonu yaparak

# Geleceğin pandemisinde olası etkenler:

## 1- Coronaviridae

\* MERS, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2...

## 2- Flaviviridae

\* Zika, Dengue fever, Japanese encephalitis, West Nile fever

## 3- Orthomyxoviridae

\* Influenza

## 4- Paramyxoviridae

\* Nipah virüsü, Hendra virüsü

## 5- Togaviridae (alphavirüs'ler)

\* Chikungunya fever, Ross River fever, Eastern equine encephalitis, Western equine encephalitis, Venezuelan equine encephalitis

**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>

Virüsler organizmaların canlı hücrelerinde çoğalabilen küçük enfeksiyöz ajanlardır.

VİRÜSÜN GERÇEKTE NE OLDUĞU?

Canlı mı,  
cansız mı  
tartışması

Klasik kavramları  
altüst eden  
DEV VİRÜSLER



Belgian surrealist painter René Magritte, 1929.

Özerklik nereye  
kadar?

Biyolojide yaşam=  
vitalizm..

«Hücresel organizma»:  
Viro-hücre yaklaşımı

**"Viruses are Viruses"**, Lwoff made the most famous definition of viruses in 1957 (Lwoff 1957).