

TTB Pandemik BİLGİ NOTU

Pandemik H1N1 virüsü ve mutasyonlar

Mevsimsel grip, kuş gribi, domuz gribi gibi hastalıkların etkeni olan İnfluenzavirüslerinin yapısal özellikleri nedeniyle bu virüslerin değişime uğramaları, yani daha önce sahip olmadıkları bazı hastalık yapıcı özellikler kazanmalarımümkündür. Bu durum “mutasyon” olarak adlandırılır.

Ortaya çıkan mutasyon “minor” nitelikte olabilir. Bu durumu her yıl o yıla özgü virüslere karşı geliştirilen grip aşıları dolayısı ile biliyoruz.

Mutasyonların bazılarında “major” değişiklikler olur. Bu tür mutasyonlar tüm dünyaya yayılan geniş salgınlara (pandemilere) yol açabilmektedir.

Mutasyonlar ne gibi sonuçlara yol açabilir? Bunu basit olarak ifade etmek gerekirse, mutasyonlar:

Virüsün yaygınlaşma, bulaşabilirlik özelliklerini değiştirebilir

Virüsün hastalık yapma ve öldürücülük özelliklerini değiştirebilir

Virüsün tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimine yol açabilir

Domuz gribi (H1N1) ile ilgili olarak mutasyonlar konusunda bugüne dek elde edilen bilgiler şöyle özetlenebilir:

Virüsün hastalık yapıcı özellikleri bakımından büyük bir değişiklik içinde olmadığı; ancak genetik farklılıklara çok rastlandığı gözlenmektedir.

Virüstedeğişkenlik gösteren bazı alt tipler ve mutasyonlar gözlenmektedir, ancak bu farklılaşmaların bugün için önemli değişimlere yol açmayacağı kabul edilmektedir.

Burada en önemli noktalardan biri şudur: Domuz grip virüsünün (H1N1), diğer Influenza suşları ile "harmanlanma" olasılığı bulunmaktadır. Özellikle korkulan H5N1 ile birleşme riskidir. Yani "bulaşabilirliği" ve "öldürücülüğü" yüksek özellikte bir virüsle karşılaşma olasılığı korkulan bir durumdur.

Virüstedeavisinde kullanılmakta olan antiviral ilaçlara (Oseltamivir'e) direnç mutasyonunun yaygınlaşma riskinin her zaman var olduğu kabul edilmektedir.

Pratik açıdan ise, yukarıda değilin mutasyonların neler görüldüğü ve bu tür değişimlerin "aşıdan kaçan" suşlara neden olmadığı; yani aşının etkisiz kalmasının söz konusu olmadığını söyleyebiliriz.

AYRINTILIBİLGİ: Pandemik H1N1 virüsü ve mutasyonlar

*Influenza virüslerinin yapısal özellikleri, değişime yatkınlıklarını beraberinde getirir. Özellikle RNA tipindeki segmentli genom yapısı ve replikasyonda ortaya çıkacak farklılaşmaları düzeltecek onarım enzimlerinin bulunmaması, bu virüslerin **antijenik kayma** (antigenic drift) ve sadece Influenza A suşlarında görülen*

antijenik kırılma

(antigenic shift) olarak iki ana başlıkta toplayabileceğimiz mutasyonlara sıklıkla maruz kalmalarını kolaylaştırıcı özelliklerdir.

Minor bir farklılaşma olan antijenik kayma, her yıl farklı antijenik tiplerin devreye girmesine ve buna bağlı olarak aşı içeriğinin değıştirilmesine neden olur; bu değışimler virüsün "yüzey glikoproteinleri" olan "hemaglütinin (H)" ve "nöraminidaz (N)" bölgelerinde gerçekleşir.

Daha ender görülen antijenik kırılma mekanizması ise farklı bir alt-tipin oluşumu ile sonlanan major farklılaşmaların kaynağıdır ve pandemilere neden olur; buyoldan hayvanlara özgü bir suşun insana adapte olması söz konusudur.

Antijenik değişiklikleri beraberinde getiren genetik farklılaşma özellikle H ve N bölgelerinde görülmektedir. Ayrıca virüsün M ve NP proteinlerinde de mutasyonların gerçekleştiği bilinmektedir. Bu arada Influenza virüslerinde gözlenen mutasyon sıklığında bağışıklığın ve anti-viral kullanımının yaratacağı “baskının” da etkisi olduğu unutulmamalıdır.

Influenza A virüslerinde patojeniteyi belirleyen bir dizi faktör bulunmaktadır:

Etkenin hangi bölgede hangi tip hücreleri enfekte edeceğini belirleyen, sialik asit yapısındaki hücre reseptörlerine bağlanma özelliği;

Bir hücrede replikasyon düzeyini belirleyen ve “adaptasyon mutasyonlarına açık bölgeler” olan polimeraz bölgelerindeki (PA, PB1, PB2) değişimler;

Pandemiye neden olacak suşlarda bulunması gereken bir diğer “adaptasyon mutasyonu” bölgeleri grubu: M, NS, NP proteinleri;

Anti-virallere dirençte rol oynayan bölgelerdeki mutasyonlar.

İşte ana hatlarıyla değinilen Influenza virüslerindeki mutasyon kapasitesi, herhangi bir suşun daha patojen veya daha dirençli olmasına, ya da hümmoral yanıtta kaçmasına yol açabilir.

Günümüzün konusu olan pandemi suşu-H1N1 virüsüne ait mutasyon analizlerine bakıldığında, aşağıda özetlenen bulgular ortaya çıkmaktadır:

Bu güne dek 3.500'den fazla H1N1 suşunun sekansanaliz sonucu gen bankasına bildirilmiştir;

Suşların genetik devinime açık olduğubilinmektedir (3,66x10⁻³ sübstitüsyon/bölge/yıl)

Ancak bu devinim yoğunluğu antijenik farklılaşmadoğuracak boyutta değildir; tüm suşlar prototip olan "A/California/7/2009(H1N1)v" suşu ile çapraz reaksiyon vermektedir;

Tüm genom sekanslarında bir bütünlük olmasınakarşın, suşların amino asit ve nükleotid farklılıklarına göre filogenetikağaçta birbirine çok yakın ancak farklı iki küme (clusters) söz konusudur:cluster 1 ve 2;

Virülans mutasyonları olarak kabul edilen H, PB2,PB1 ve NS bölgelerinde bazı farklılaşmalar saptanmıştır.

Ancak bu farklılaşmaların bugün için önemlidavranış değişimlerine yol açmayacağı kabul edilmektedir. Söz konusumutasyonlardan:

a)- PB2 bölgesindeki E627K farklılaşması şimdiedek Hollanda da sadece iki hastadan izole edilen suşda gösterilmiş ancakketkenin üst / alt solunum yollarında üreme özelliğini belirleyici olan bumutasyonun pratikte her hangi bir olumsuzluğa neden olabileceğikanıtlanmamıştır;

b)- H bölgesindeki D222G ve D222E değişimi önceNorveç'den, daha sonra Çin Halk Cumhuriyeti ve Ukranya'dan bildirilmiştir. Bu tip değişime uğramış suşların diğerlerineoranla daha hızlı biçimde üst solunum yollarından alt solunum yollarınakaydıkları düşünülmektedir.

c)- İlk olarak İtalya'dan bildirilen veoseltamivir direncine yol açan H bölgesindeki H275Y değişim, şimdiye dek 40'danfazla olguda saptanmıştır.

Tüm bu bulgulara rağmen bugün için gelinen noktada:

Virüsün antijenik olarak stabil olduğu; ancak genetik farklılıklara çok rastlandığı;

Başka Influenza A suşları ile "harmanlanma" olasılığının (özellikle korkulan H5N1 ile birleşme riski) bulunduğu;

Virülansında artış olasılığının bulunduğu (D222G tipi değişikliklere bağlı olarak);

Oseltamivire direnç mutasyonunun yaygınlaşma riskinin her zaman var olduğu kabul edilmektedir;

Genetik değişim daha çok immünsüpre hastalardan ve uzun süreli virüs atılımının görüldüğü olgulardan izole edilen suşlardan saptanmaktadır.

Pratikaçdan ise, yukarıda değinilen mutasyonların neler görüldüğü ve bu tür değişimlerin "aşından kaçan" suşlara neden olmadığı; aşının etkisiz kalmasının söz konusu olmadığını söyleyebiliriz.

Ülkemizde, İstanbul Tıp Fakültesinde görev yapan Ulusal Influenza Referans Laboratuvarında, özellikle tedaviye yanıt alınamayan ve/veya yaşamını yitiren olgulardan izole edilen suşlar dizi analizi ile incelenmektedir. Nitekim bu laboratuvarında:

2007-2008 sezonunda izole edilen Influenza H1N1-mevsimsel grip etkenlerinde oseltamivir direnci %20 olarak belirlenmiştir;

Ülkemizde ilk izolasyon olan 15 Mayıs 2009 tarihli ilk pandemik H1N1 suşunun analizi yapılarak A/İstanbul/05/2009 ismiyle GenBanka bildirilmiştir;

Yukarıda özellikleri belirtilen suşların H ve PB2 bölgelerine ait dizi analizleri sürdürülmekte olup, bu güne dek herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır.

Prof.Dr.Selim BADUR tarafından hazırlanmıştır.

□