



COVID-19 Akademisi Mutasyon İzlemi

Dr. Öğr. Üyesi Ali Tefvik UNCU

Doç. Dr. Yasemin ÇAĞ, Prof. Dr. Sadrettin PENÇE, Prof. Dr. Canan AĞALAR

30.01.2021



- **SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)**
 - Replikasyon hatalarını düzeltmek için sınırlı proofreading kapasitesine sahiptir
 - RNA virüsüdür
 - Konakçı tarafından uygulanan seçici baskılar ve çevresel stres etkileri sonucu sürekli yeni mutasyonlar ortaya çıkmakta ve alel frekansları değişmektedir

Mutasyon İzlemi

- **SARS-CoV-2 genomunu mutasyonlar bakımından izlemek kritik öneme sahiptir**
 - Zaman geçtikçe bulaştırıcılığı ya da mortalitesinin farklılaşıp farklılaşmadığını tespit etmek
 - Gerçekleşen mutasyonların aşı çalışmalarını ne yönde etkilediğini tespit etmek

SARS-CoV-2 genomu tüm genom düzeyinde sekanslanarak mutasyonların tespiti, mutasyonların fonksiyonel ve biyolojik anotasyonlarının gerçekleştirilmesi hayati öneme sahiptir

SARS-CoV-2 referans genomu: GenBank Accession: NC_045512

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate (Wuhan-Hu-1)
complete genome

(2019/12) 29,903 nt

Yayınlanma tarihi: 13 Ocak 2020

29.01.2021

~ **40,000 tüm genom sekansı** > <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>

~ **380,000 tüm genom sekansı** > <https://www.gisaid.org>

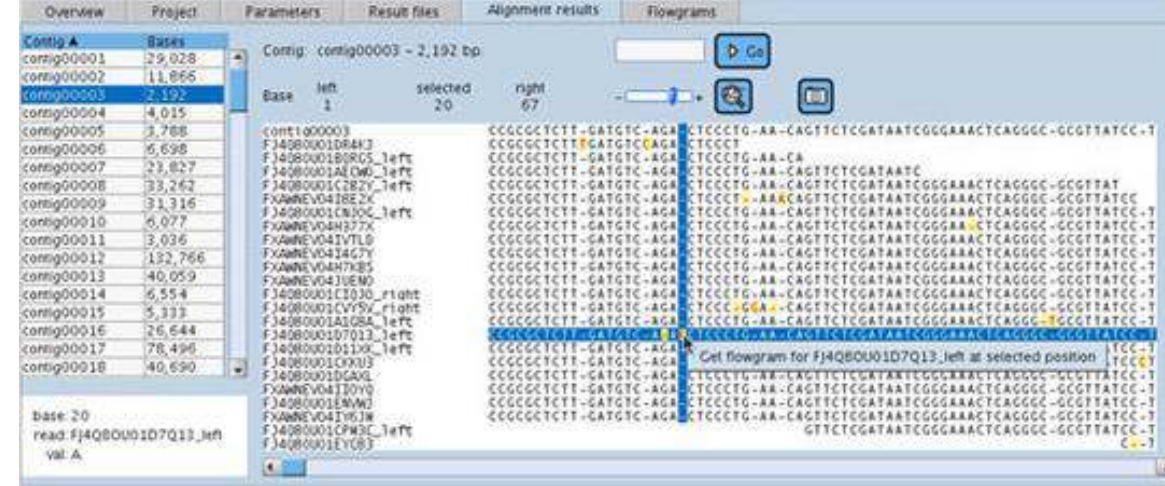
Tüm genom yeni nesil sekanslama yöntemleri

Kısıtlar !

NGS platformlarına erişim

Maliyet

Büyük veri analizi



Global veri toplama ne ölçüde homojen?

~ 40,000 tüm genom sekansı > <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>

~ 380,000 tüm genom sekansı > <https://www.gisaid.org>

Global veri toplama ne ölçüde homojen?

- GISAID platformunda mevcut sekanslar geniş bir global coğrafi dağılım göstermektedir (140 ülke)
- **Ancak!** Pek çok ülke çok az sayıda sekans ile katkı verebilmektedir

(Mevcut sekansların %45'i Birleşik Krallık, %7'si Danimarka tarafından veritabanına eklenmiştir) (Cyranoski, 2021)

- Önemli varyantlar dünyanın pek çok bölgesinde izlemeden kaçabilir !!!

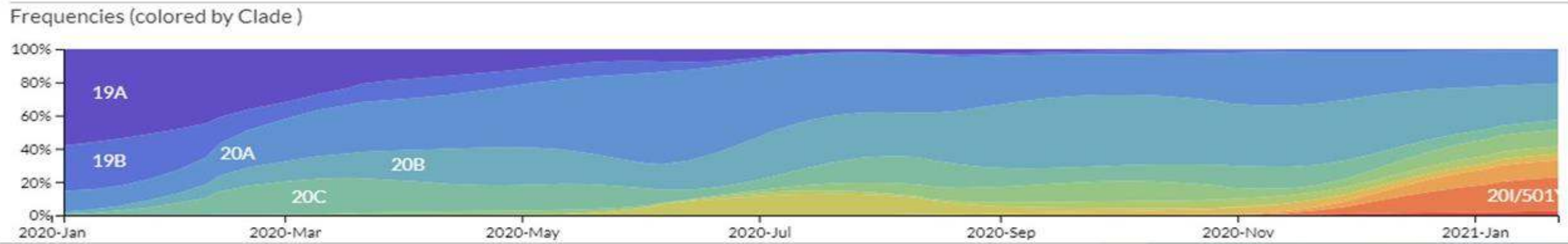
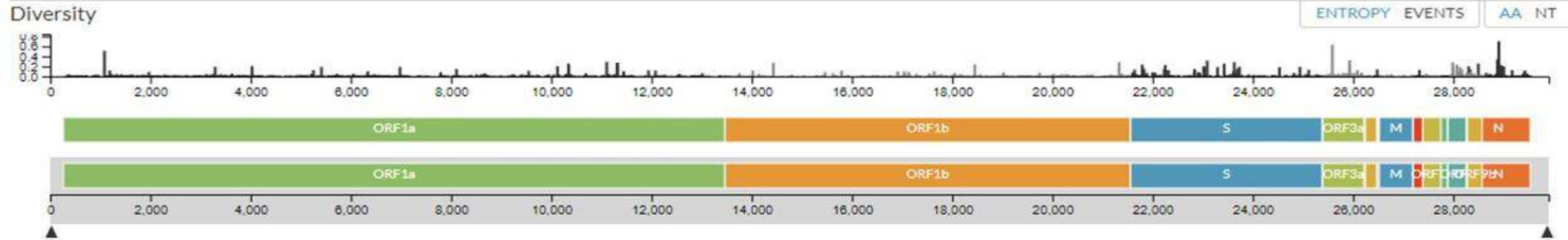
Mutasyon takibinde durum

Bugüne kadar SARS-CoV-2 genomunda yaklaşık 12,000 adet mutasyon tespit edilmiştir (Koyama vd. 2020).

Gerçekleştirilen filogenetik çalışmalar sonucunda;

- GISAID'a göre sekiz (S, O, L, V, G, GH, GR ve GV) küme
- Nextstrain çalışma grubuna göre ise 12 adet küme belirlenmiştir (Nextstrain, Hadfield vd. 2018)

Mutasyon takibinde durum



(Nextstrain, Hadfield vd. 2018)

Phylogeny

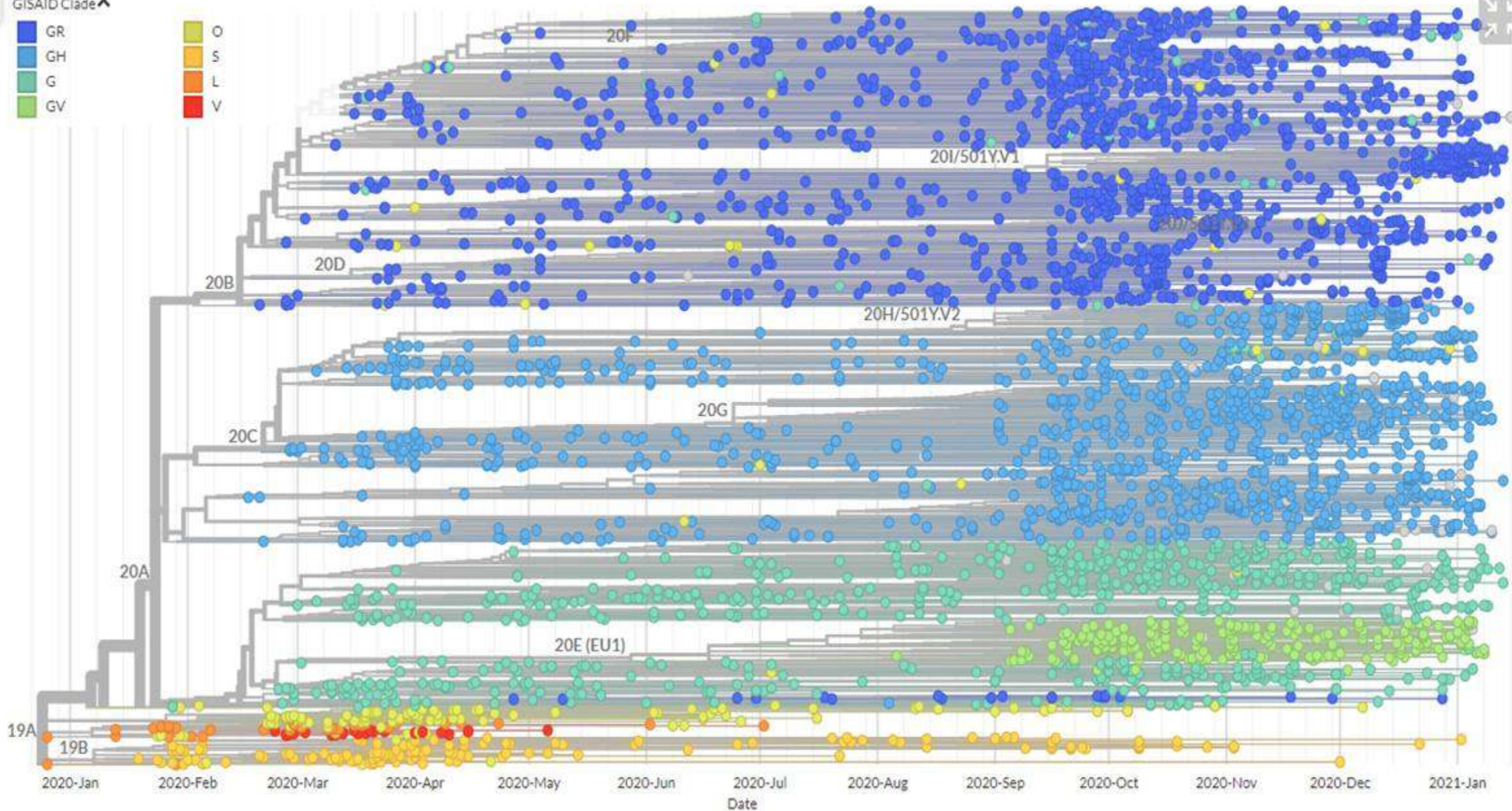
GISAID Clade ^

- GR
- GH
- G
- GV

- O
- S
- L
- V

ZOOM TO SELECTED

RESET LAYOUT



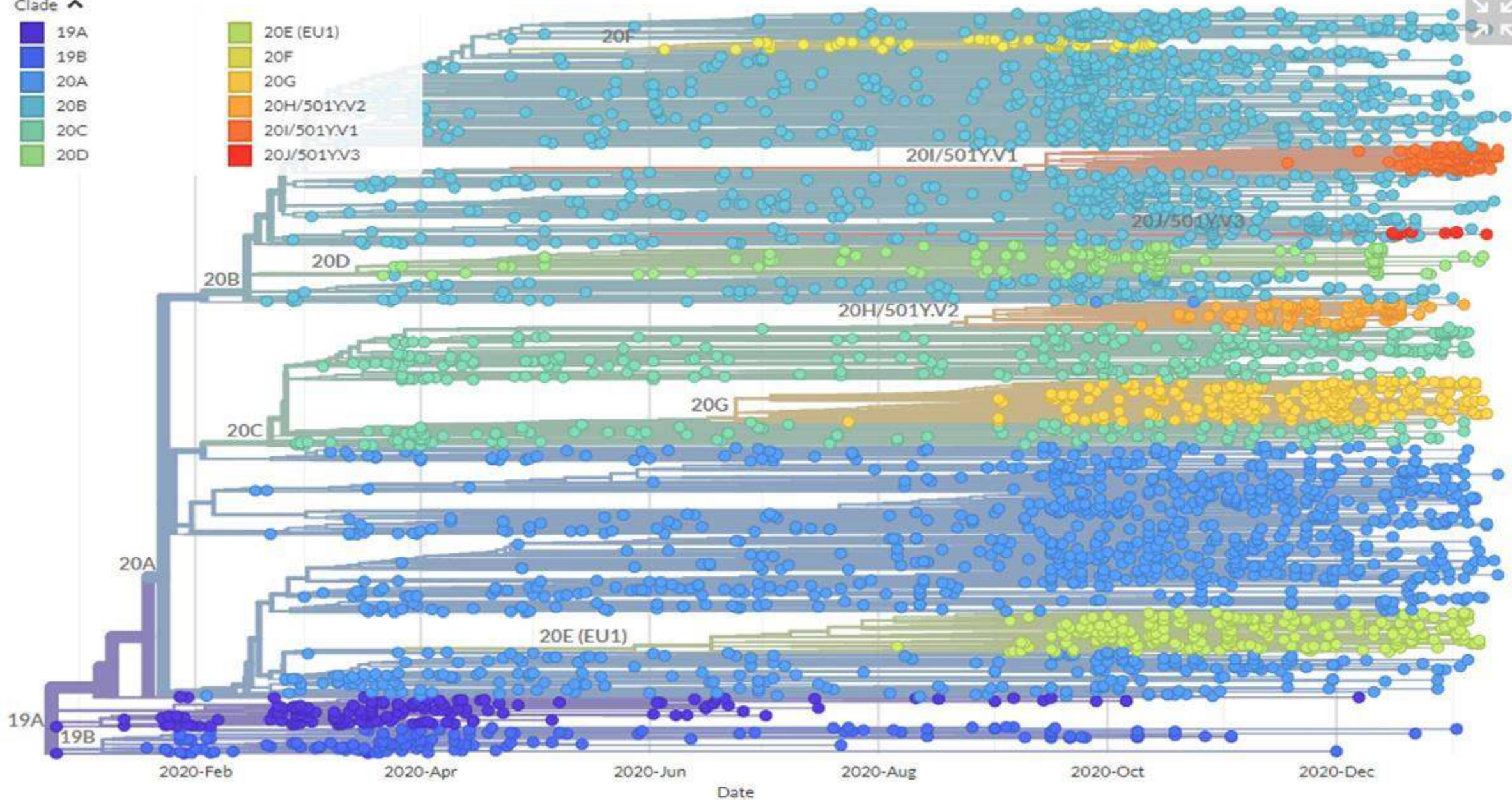
Phylogeny

Clade ^

- 19A
- 19B
- 20A
- 20B
- 20C
- 20D
- 20E (EU1)
- 20F
- 20G
- 20H/501Y.V2
- 20I/501Y.V1
- 20J/501Y.V3

ZOOM TO SELECTED

RESET LAYOUT



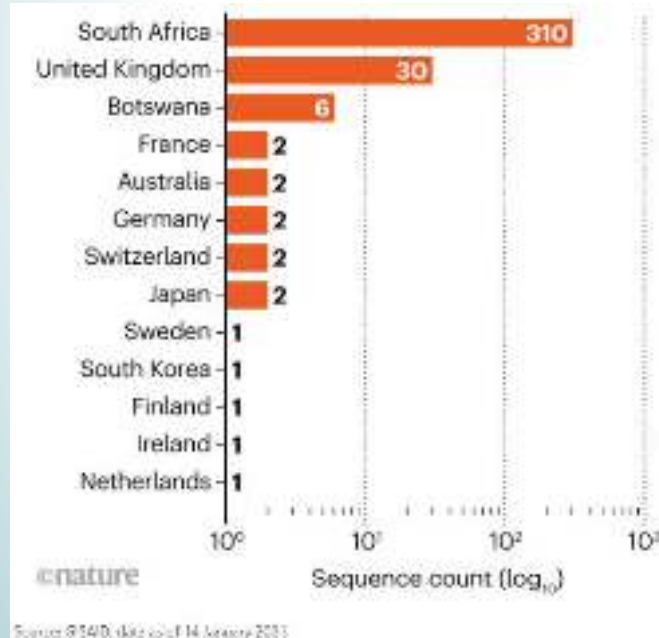
Mutasyon takibinde durum: Önemli varyantlar



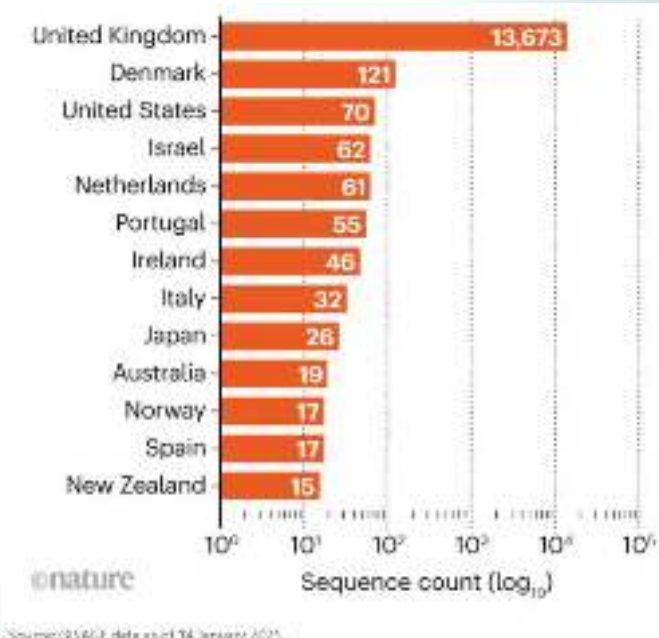
UK VOC 202012/01, B.1.1.7 with 7 amino acid substitutions	69-70 del	144-145 del	N501Y	A570D D614G	P681H T716I	S982A D1118H
South Africa VOC 501Y.V2, B.1.351 IC-0433 with 7 amino acid substitutions	D80A	242-245 del R246I	K417N E484K N501Y	D614G A701V		

Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil, January 12, 2021 National Institute of Infectious Diseases, JAPAN

501Y.V2

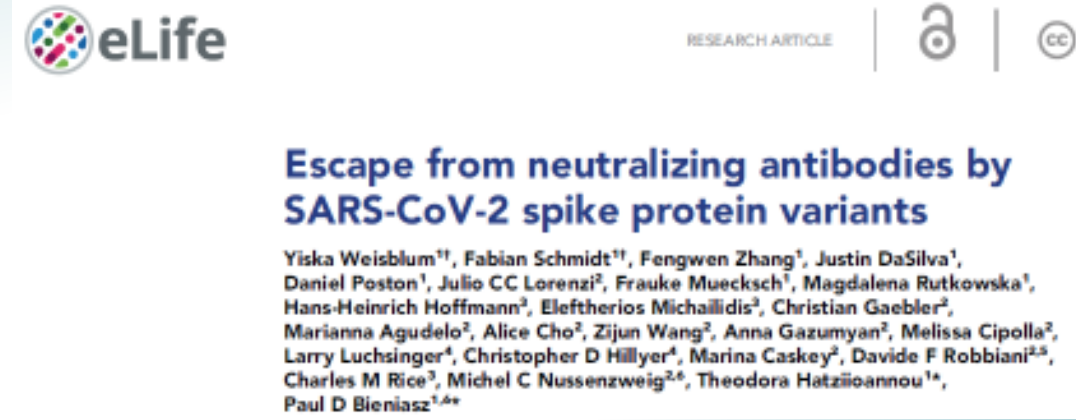


B.1.1.7



(Cyranoski, 2021)

E484K «escape mutation» olarak tanımlanmıştır



Weisblum et al. 2020

29 Ocak 2021

Test edilen aşı için etkinlik değerleri:

%95.6

%85.6; B.1.1.7

%60.1; 501Y.V2 (%49.4)



Callaway and Mallapaty, 2021

Öneriler

- SARS-CoV-2 genomunun NGS sekanslama yöntemleri kullanarak sekanslanması ve tüm genomdan mutasyon takibine devam edilmesi önerilir
- Günlük pozitif test sayısının 500 ila 1000'de biri oranında rastgele örneğin tüm genom sekanslanması önerilir
- Tespit edilen mutasyonların diagnostik PCR testlerini etkileyip etkilemediğinin, *in silico* ortamda ve laboratuvar ortamında takibi önerilir

Öneriler

- Mutasyon izleminde tüm genom sekanslama çalışmalarının yanı sıra, **hedefli sekanslama** ve kayda değer mutasyonların frekansının gerçekçi takibi için **genotipleme yöntemleri** önerilir
- Yedi bölge ve Marmara için İstanbul'a ilave bir merkez olmak üzere toplam 8 farklı bölgede genotiplendirme yapılabilmesi tam bir izlem yapılabilmesi açısından önemlidir
- T.C. Sağlık Bakanlığımızca merkezi olarak satın alma ve lojistik desteğin sağlanması işleyiş açısından önemli katkı sağlayacaktır

Referanslar

- GISAID, <https://www.gisaid.org>
- NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>
- Cyranoski D. Alarming COVID variants show vital role of genomic surveillance. Nature News. 2021 Jan 15. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00065-4>
- Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-cov-2 genomes. Bull World Health Organ [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 13];98(7):495–504. Available from: </pmc/articles/PMC7375210/?report=abstract>
- Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: realtime tracking of pathogen evolution. Bioinformatics. 2018;34(23): 4121–4123. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty407>
- National Institute of Infectious Diseases, JAPAN, Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil, January 12, 2021
- Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, Muecksch F, Rutkowska M, Hoffmann HH, Michailidis E, Gaebler, C. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. Elife. 2020;9,p.e61312.
- Callaway E, Mallapaty S. Novavax offers first evidence that COVID vaccines protect people against variants. Nature News. 2021. Jan 29. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00268-9>