

# Sıcak Gündem (COVID-19): MUTASYON

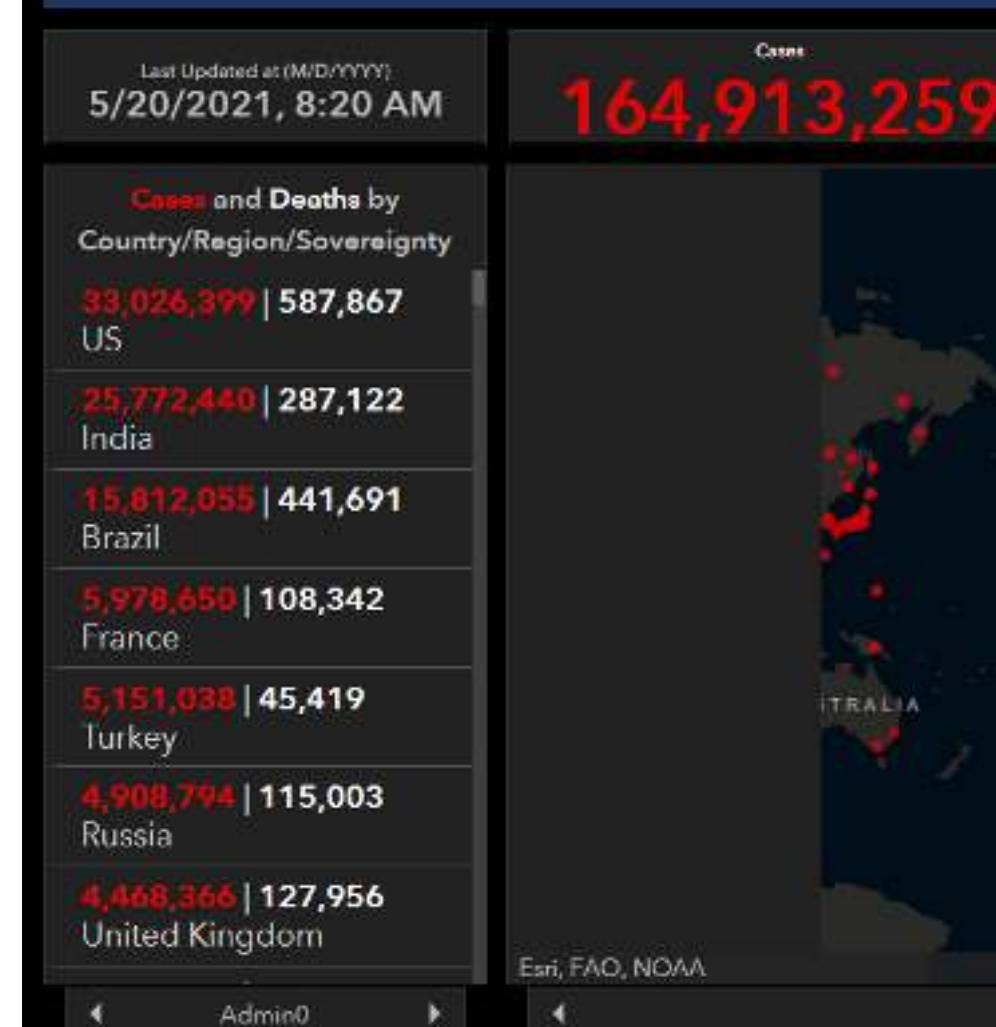


Selim BADUR, PhD  
Scientific Affairs & Public Health Director  
GlaxoSmithKline Vaccines - EM  
Wavre-Belgium

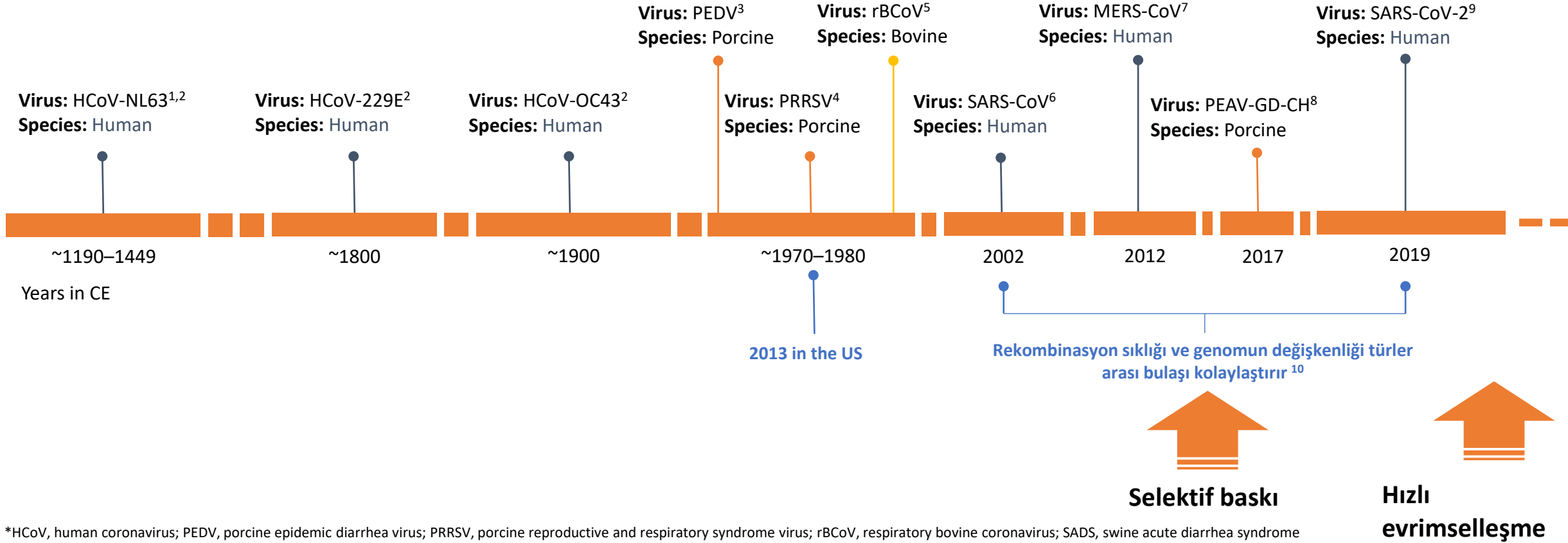
9. Türkiye EKMUD Uluslararası Bilimsel Platformu  
20-23 Mayıs 2021

# COVID-19 Konusunda Gelineen Nokta

- COVID-19 başlayalı > 15 ay oldu
- Yeni bir etken ile karşı karşıyayız
- Alışılagenin dışında özellikler saptanıyor
- Çok sayıda yayın var
  - PubMed'de: 135.878; medRxiv / bioRxiv'de: 16.068 yayın (20.05.2021)
- Çelişkili bulgular yayınlanmakta
- Bilinmeyenler...
- TR'de ve dünyada tartışılanlar...



# Coronavirus'lerin (CoV) evrimsel serüveni



\*HCoV, human coronavirus; PEDV, porcine epidemic diarrhea virus; PRRSV, porcine reproductive and respiratory syndrome virus; rBCoV, respiratory bovine coronavirus; SADS, swine acute diarrhea syndrome

1. Huynh J, et al. *J Virol* 2012;86:12816–25; 2. Forni D, et al. *Trends Microbiol* 2017;25:35–48; 3. Mole B. *Nature* 2013;499:388; 4. Paploski IAD, et al. *Front Microbiol* 2019;10:2486; 5. Storz J, et al. *J Clin Microbiol* 2000;38:3291–8; 6. Peiris JSM, et al. *Lancet* 2003;361:1319–25; 7. Zaki AM, et al. *N Eng J Med* 2013;367:1814–20; 8. Fu X, et al. *Infect Genetic Evolution* 2018;62:179–87; 9. Zhou P, et al. *Nature* 2020;579:270–3; 10. Latinne A, et al. *Nature* 2020;11:4235 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17687-3>

# Nedir bu *Coronavirus*'ler (CoVs)?

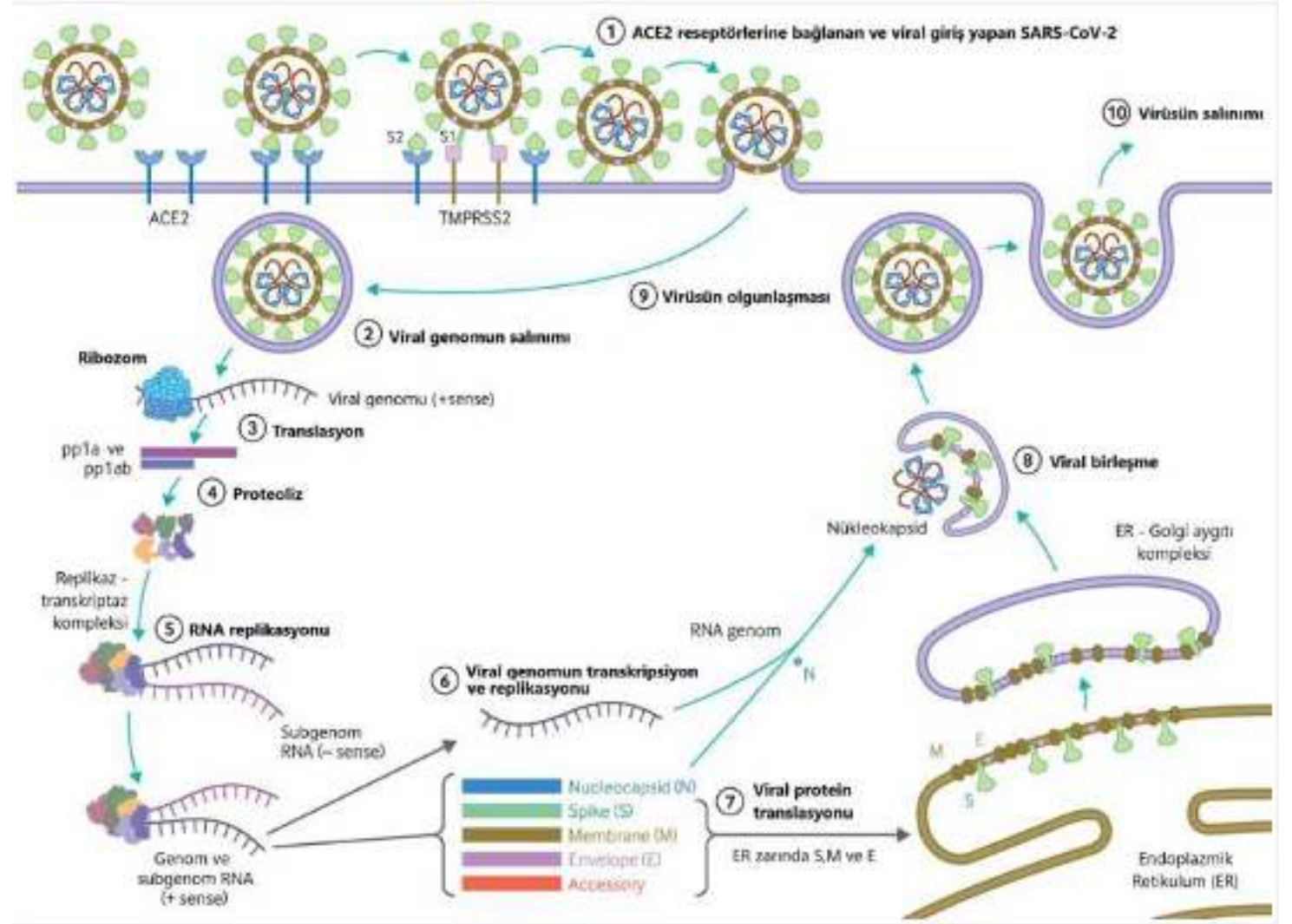
- YENİ BİR ETKEN DEĞİL: İnsanda, kanatlılarda ve diğer memelilerde bulunan geniş bir virüs ailesi <sup>1</sup>
- İnsanda<sup>1,2</sup>:
  - Hafif seyreden üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarına, ender olarak ağır /fülminan enfeksiyonlara yol açarlar (yeni doğanlarda, immün sistemi baskılanmışlarda):
    - HCoV OC43 (1960's)
    - HCoV NL63 (2004)
    - HCoV 229E (1960's)
    - HCoV HKU1 (2005)
  - Son olarak saptanan 2 etken ağır enfeksiyonlara yol açmıştır:
    - Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) (2003)
    - Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) (2012)



TGEV: Transmissible gastroenteritis virus (swine); BCoV: Bovine CoV; FCoV: Feline coronavirus

# Coronavirus'lerin yapısı

- CoV'ler major bazı proteinlere sahiptir<sup>1-4</sup>
  - Spike (S) proteini: Antikorların hedefi
  - Membran (M) proteini
  - Kılıf (Envelope, E) proteini
  - Nükleokapsid (N)
- Hücre yüzeyindeki *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2) reseptörüne bağlanır
- Bu reseptör vücudun bir çok bölgesinde, farklı organlarda bulunmaktadır



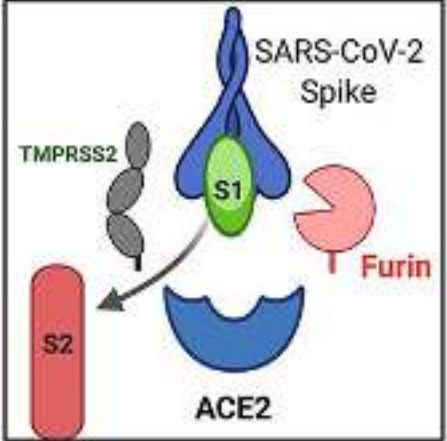
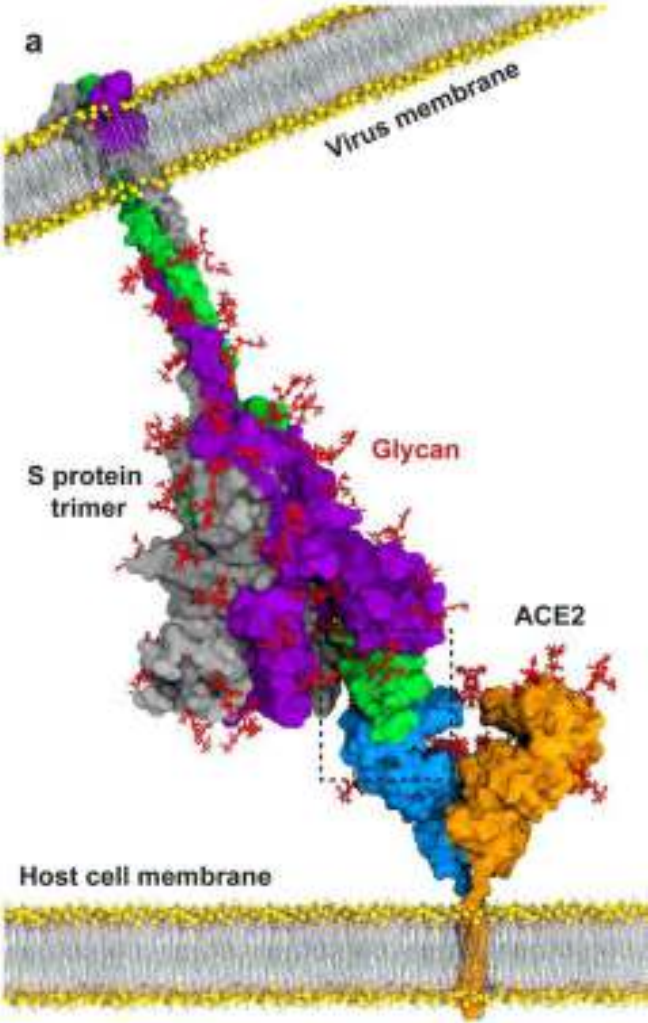
ssRNA: single-stranded RNA

# SARS-CoV-1 (SARS) ve SARS-CoV-2 (COVID-19) kıyaslaması

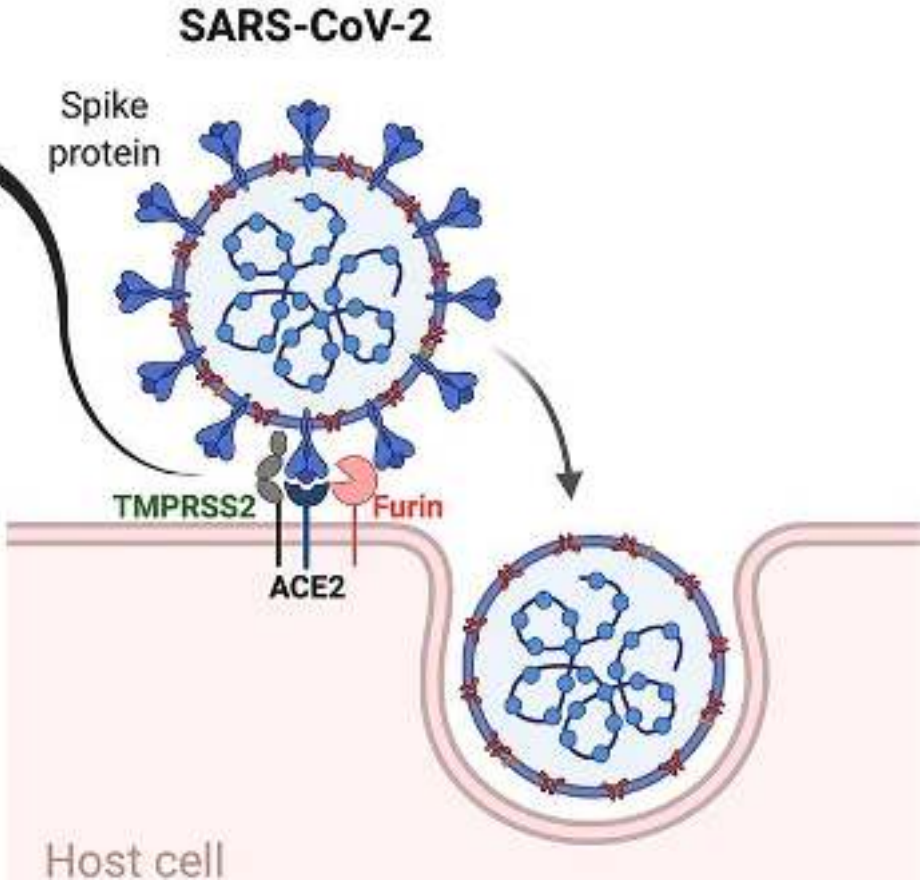
|                              | SARS-CoV-1 (SARS)   | SARS-CoV-2 (COVID19)   |
|------------------------------|---|--|
| <b>Virüs</b>                 | <i>Betacoronavirus cinsi</i> <sup>1-3</sup>                   | <i>Betacoronavirus cinsi</i><br>genetik yapı: %79 benzerlik <sup>1-3</sup>   |
| <b>Kaynak</b>                | Yarasa <sup>4</sup>   | Yarasa <sup>4</sup>  |
| <b>Ara konak</b>             | kedigiller <sup>4</sup>                                       | Pangolin <sup>4</sup>  |
| <b>Reseptör</b>              | ACE2 <sup>5-7</sup>   | ACE2<br><b>YÜKSEK AFİNİTE</b> <sup>5-7</sup>   |
| <b>Bulaşma</b>               | Damlacık enfeksiyonu +++ <sup>8</sup>                         | Damlacık enfeksiyonu +++ <sup>8</sup>  |
| <b>Virüs atılımı</b>         | Üst solunum yolları+++,<br>semptomlar başlayınca <sup>9</sup> | <b>ALT SOL YOLLARI +++</b> , <b>YÜKSEK VİRAL YÜK (1000x)</b> , <b>DAHA ERKEN (semptomlar başlamadan önceki 6. günde)</b> <sup>9,10</sup> |
| <b>Toplam olgu sayısı</b>    | <b>8098</b>   | <b>&gt; 164 milyon</b>   |
| <b>Etkilenen ülke sayısı</b> | <b>26</b>   | <b>213</b>   |
| <b>Olgu/ölüm oranı</b>       | <b>% 9,5</b>  | <b>% 5,3 (0-16,3)</b>  |

1. Cui J et al. Nat Rev Microbiol 2019; 17: 181-192; ; 2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of viruses. Nat Microbiol 2020; doi: 10.1038/s41564-020-0695-z 3. Wang H et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; doi: 10.1007/s10096-020-03899-4 4. Zhang T et al. Curr Biol. 2020;30(7):1346-1351 5. Wrapp D et al. Science 2020; 367(6483):1260-1263 6. Lu R et al. Lancet 2020; 395; 565-574 7. Tai W et al. Cell Mol Immunol. 2020 ;10.1038/s41423-020-0400-4 8. Wilder-Smith A et al. Lancet Infect Dis 2020; 20(5): e102-e107 9. Gandhi M et al. N Engl J Med 2020; DOI: 10.1056/NEJMe2009758 10. Wölfel R et al. Nature. 2020; doi: 10.1038/s41586-020-2196-x 11. Petrosillo N et al. Clin Microbiol Infect 2020; doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.026.

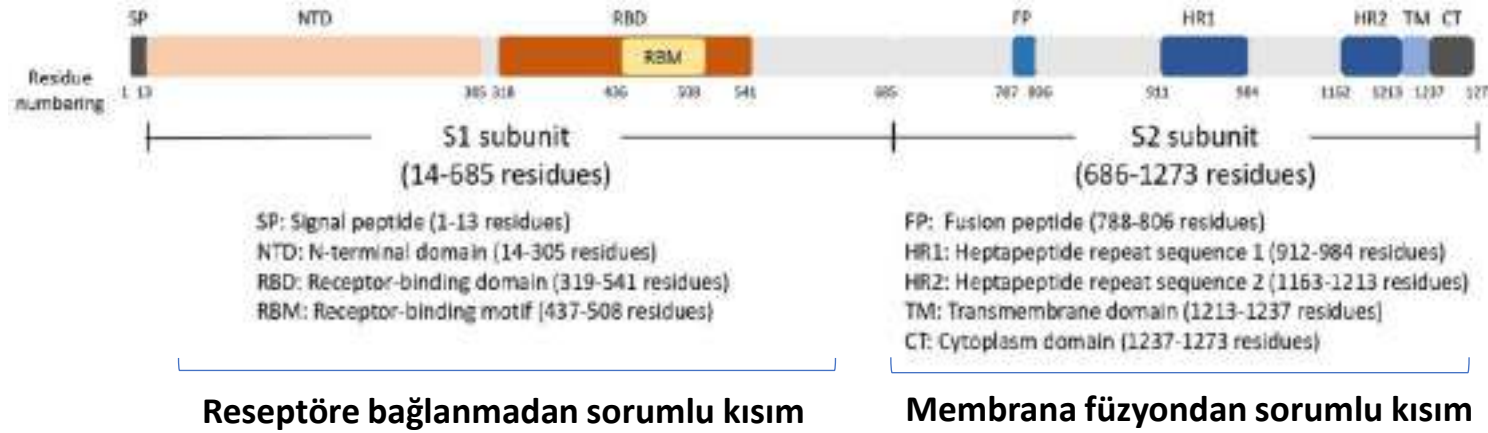
# SARS-CoV-2'nin hücreye tutunup girmesi



S1/S2 subunits cleavage by furin and SARS-CoV-2 genomes penetrate into the host cell

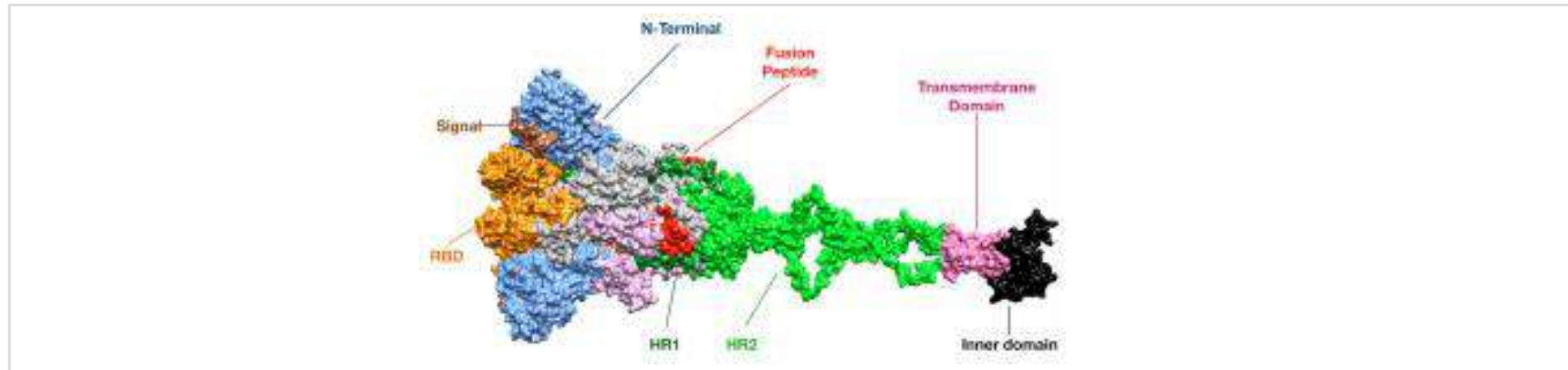


# SARS-CoV-2 Spike (S) proteini, S1 ve S2 alt-ünitelerine sahip trimerik transmembraner bir yapıdır: fürin ile kesilir, ancak bir arada kalır



**Spike proteinin:**

- S1 (1 - 450) alt-bölgesi: NTD ve RBD kısımlarını
- S2 (450 - 1208) alt-bölgesi: membrana füzyon kısmını taşır

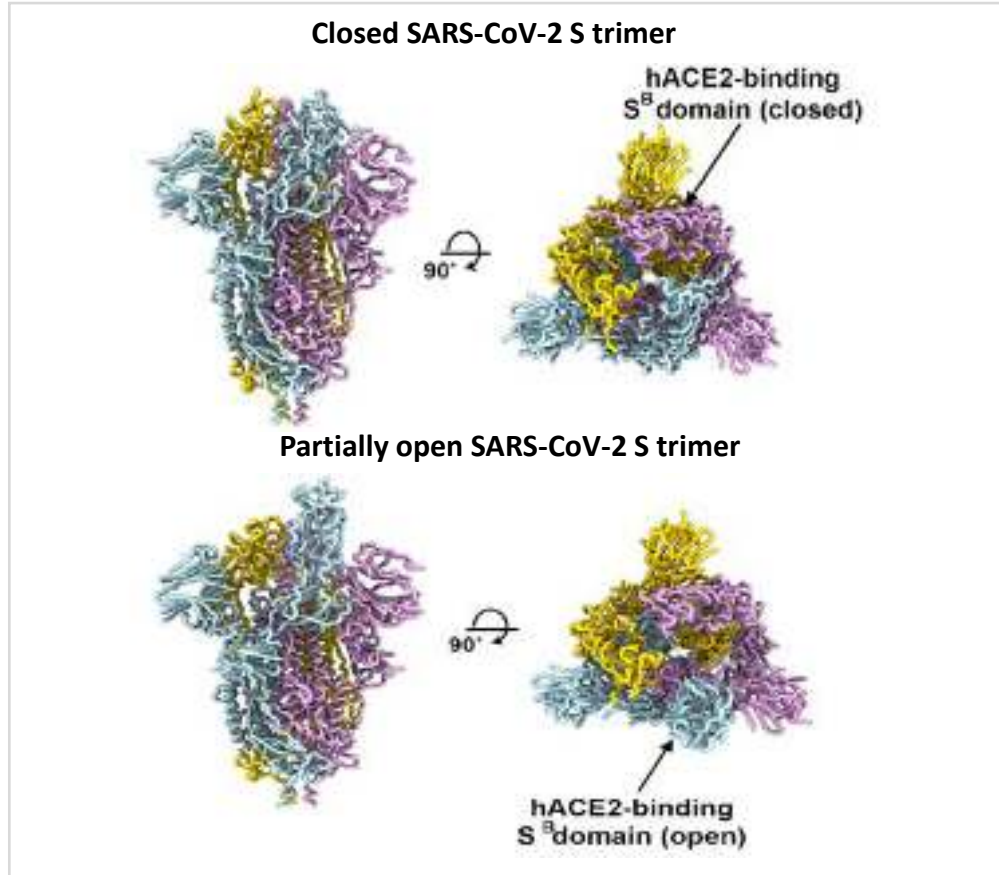


• CT, cytoplasm [inner] domain; fusion peptide; HR, heptapeptide repeat sequence; NTD, N-terminal domain; RBD, receptor binding domain; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TM, transmembrane;

• Figure (top) adapted with permission from Calcagnile M, et al. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.12.426365>; (bottom) reprinted with permission from Calcagnile M, et al. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.12.426365>



# SARS-CoV-2, Spike (S) proteini konformasyonu



S proteininin 3 monomeri bir araya gelerek, yüzeyde yer alan trimer yapısını oluştururlar<sup>1</sup>



S proteini metastabl, prefüzyon konformasyonundadır. Reseptöre bağlandıktan sonra yapısal değişime uğrayarak konak hücre membrane ile füzyona uğrar<sup>1,2</sup>



NTD ve RBD bölgeleri açık ya da kapalı konformasyonda bulunabilirler. RBD, kapalı konformasyon halinde örtülü-saklı biçimde bulunurken, açık şekli aldığı anda reseptöre bağlanmaya hazırdır. Açık konformasyon şekli ACE2'ye bağlanınca, S proteini post-füzyon aşamasına gelmiştir<sup>2</sup>

ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; hACE2, human ACE2; NTD, N-terminal domain; RBD, receptor binding domain; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

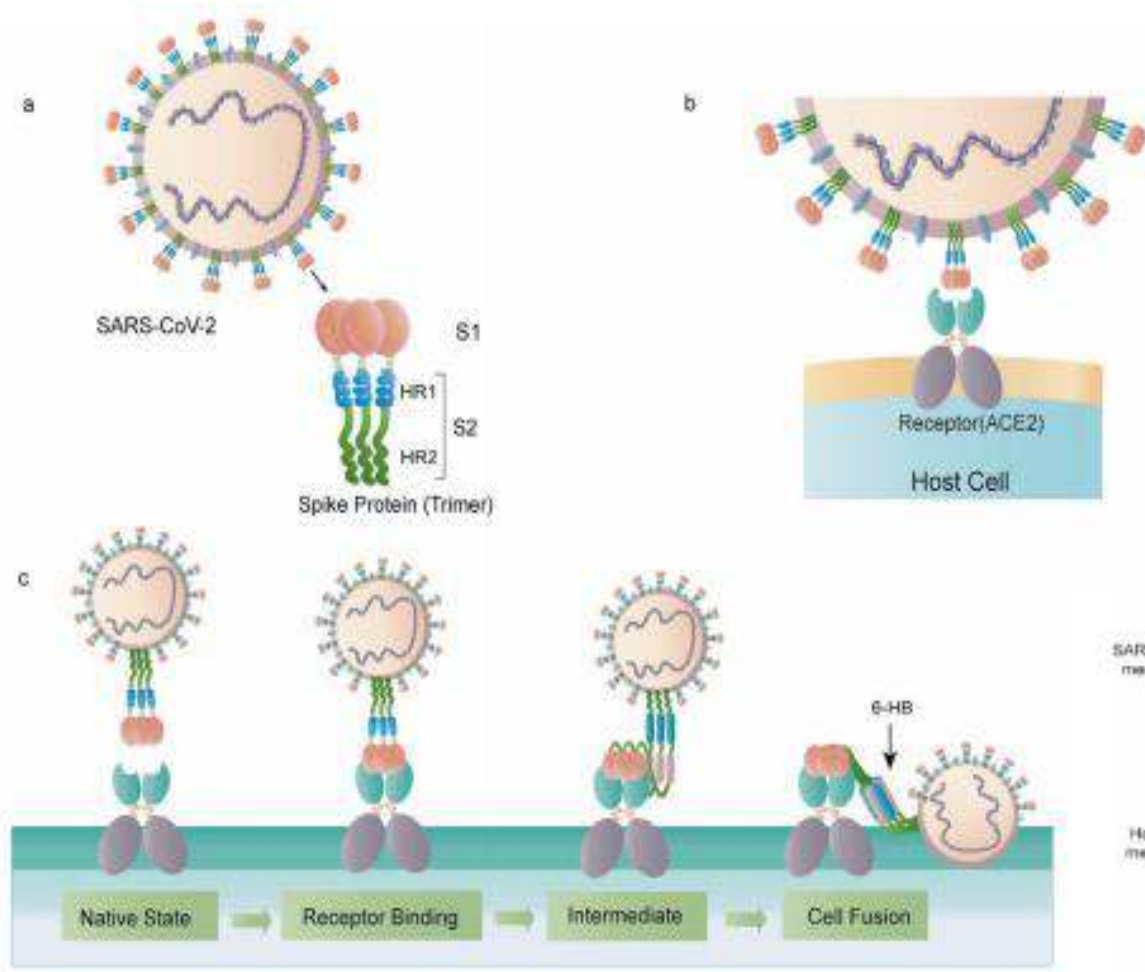
Figure: adapted with permission from 1. Walls AC, et al. *Cell* 2020;181:281–92

1. Huang Y, et al. *Acta Pharmacologica Sinica* 2020;41:1141–9; 2. Xiong X, et al. *Nature Structural Molecular Biol* 2020;27:934–41

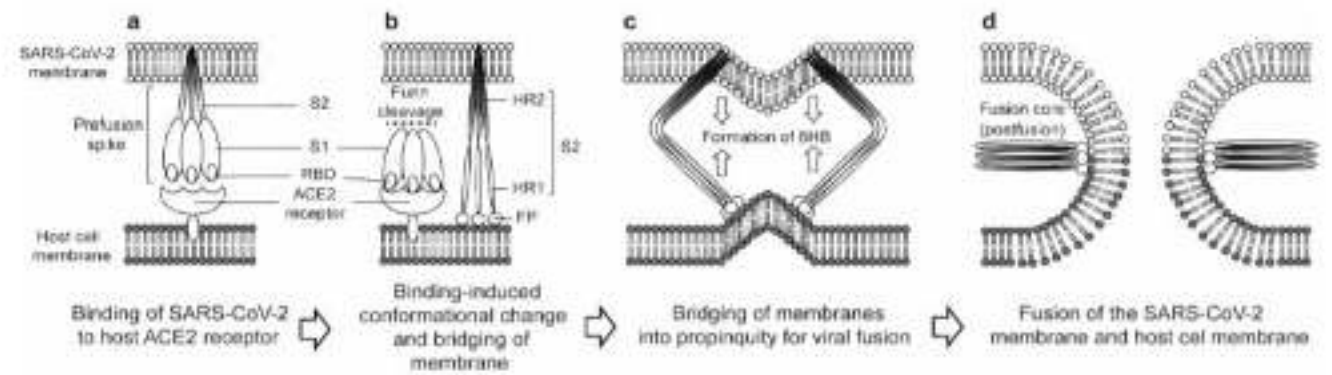
# SARS-CoV-2 Spike (S) proteinin 2 işlevi:

1- ACE2 reseptörüne bağlanmak + membrana füzyon

2- antikorlara bağlanma-nötralizasyon



SARS-CoV-2 Spike proteininin ACE2'ye bağlanması membrana füzyon sonrası enfekte hücrelere viral kapsidin girişini sağlayacak konformasyonel değişimi başlatır



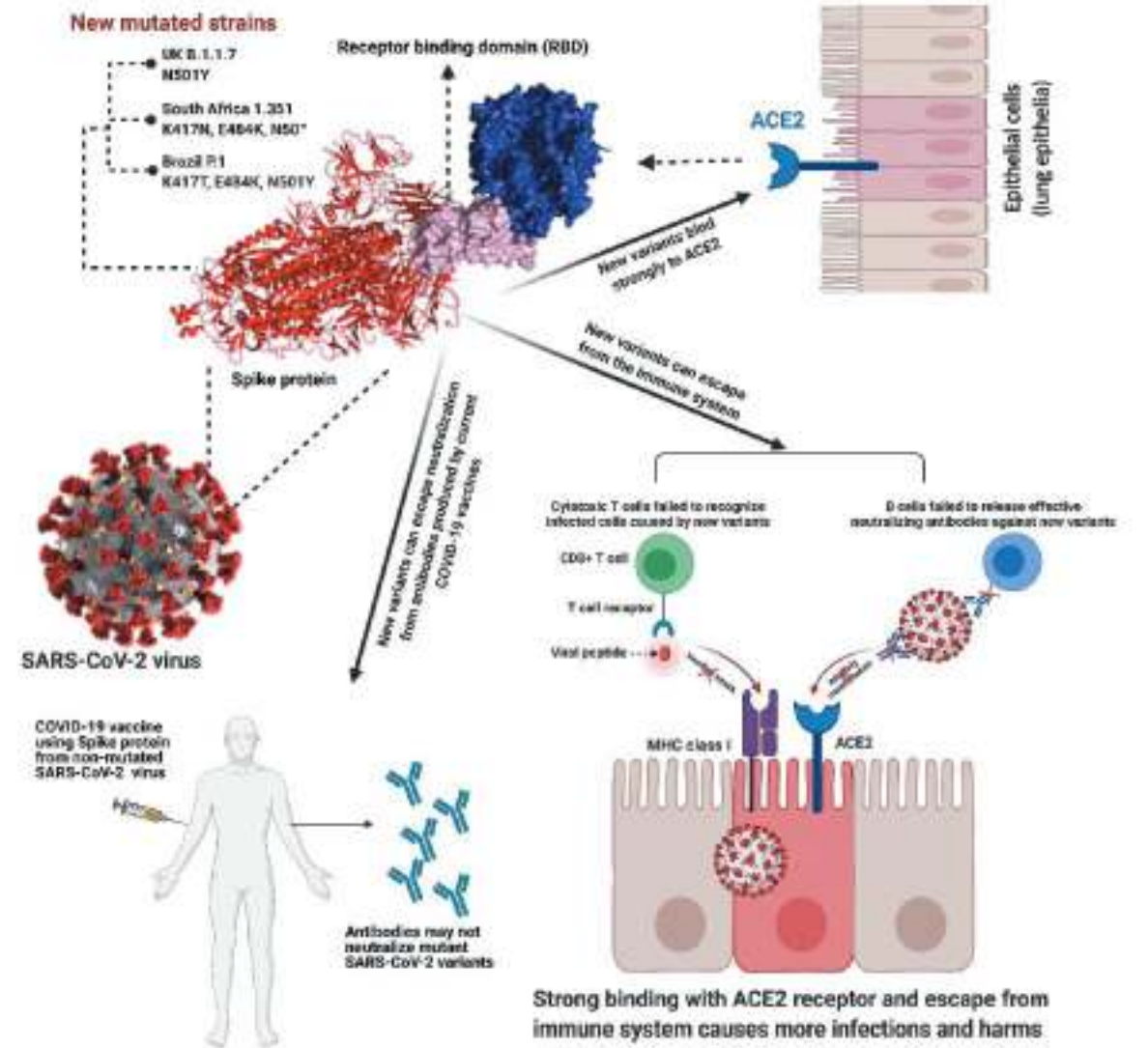
# Virüsler ve mutasyonlar

- Genetik farklılaşmanın izlenmesi, viral yayılımın ya da patojenisitenin artışını takibi açısından önemlidir<sup>1</sup>
- “Yaşamını sürdürebilmesi”, daha etkili-güçlü çoğalıp yayılması için virüsler sürekli “evrimleşirler”
- Virüsün zararı (ölümü ile sonlanma) ya da yararı (immün yanıtta kaçma, ya da farklı canlı türlerinin hücrelerine bağlanma) yönünde farklılaşma olabilir <sup>2,3</sup>
- Ancak genler kusursuz çalışmaz; hatalar ve bunları onarım mekanizmaları var <sup>4</sup>

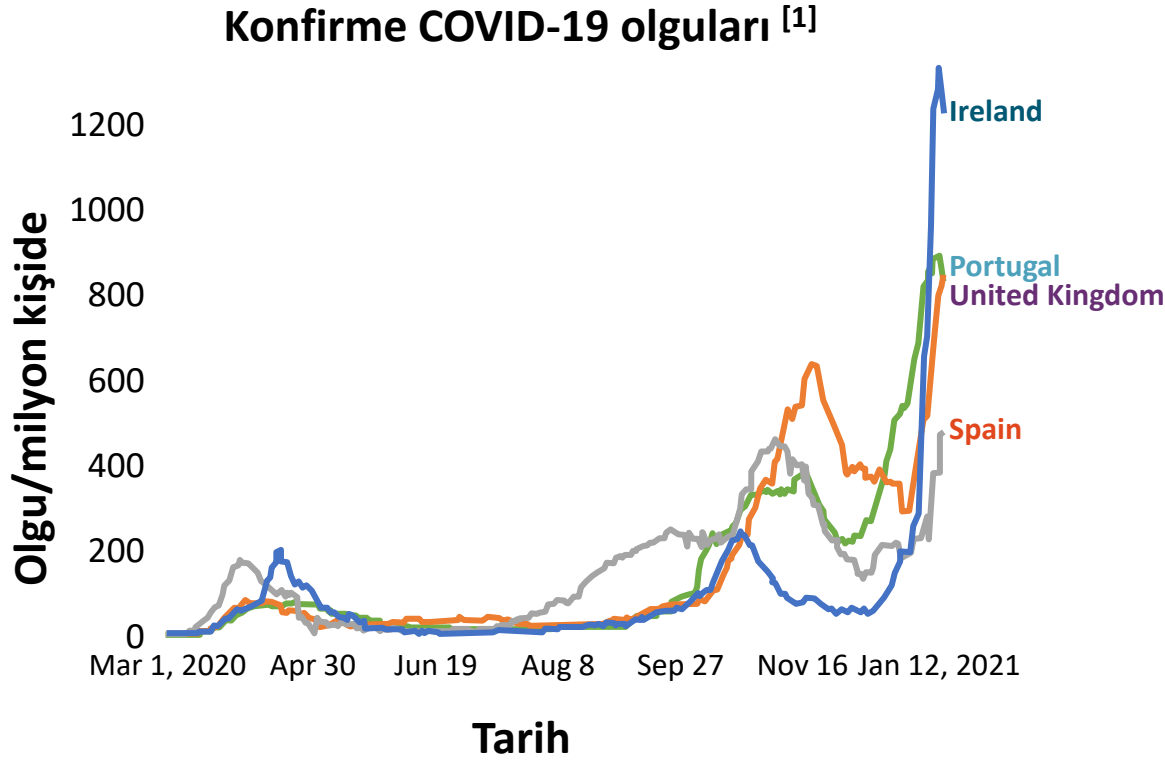


# Mutasyonların neden olabileceği sorunlar / etkiler

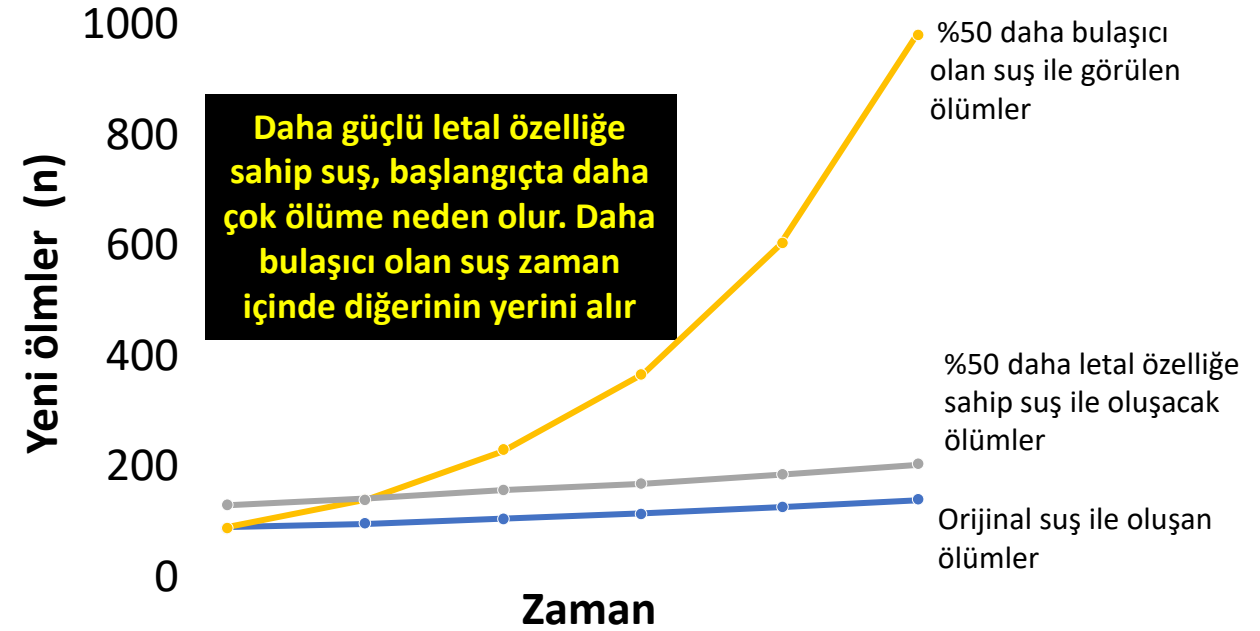
- Daha hızlı yayılım
- Daha hafif ya da ağır hastalık oluşturma
- Tanı testlerinden kaçış / saptanamama
- Mabs gibi bazı terapötik ajanlardan kaçış
- Aşının etkinliğinden kaçış
- Re-enfeksiyonlara neden olma



# Bulaşma gücü daha fazla olan varyantların yol açtıkları



## Üç farklı özellikteki suş için matematik modelleme \*[2]



\*Original strain assumes a fatality risk of 0.8% and that each infected person transmits to an average of 1.1 other people.

1. Our World Data. <https://ourworldindata.org/coronavirus#coronavirus-country-profiles>.

2. Kucharski. Council on Foreign Relations. <https://www.cfr.org/in-brief/how-dangerous-are-new-covid-19-strains>.

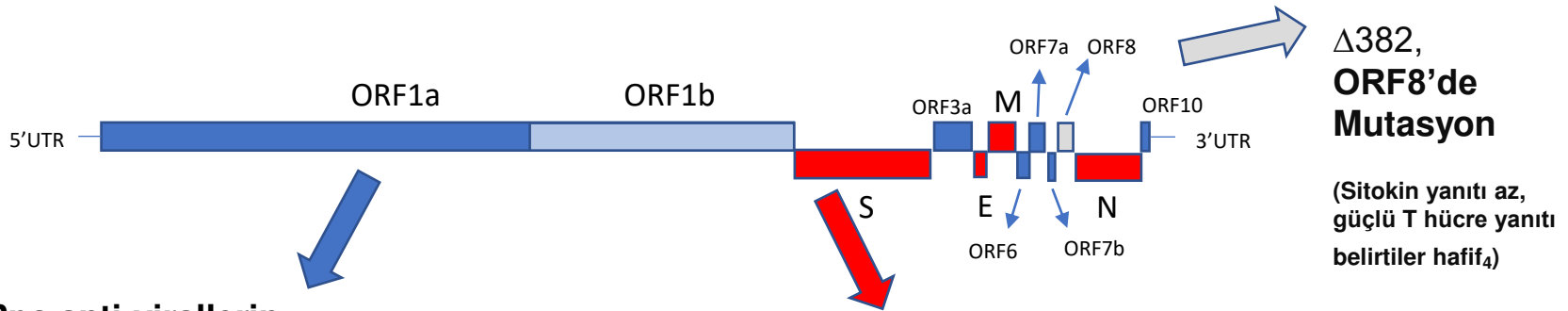
# Farklı virüslerde mutasyon sıklığı

The viral mutation rate in human infecting viruses.

| Class                        | Virus                       | Genome size (kb) | Average mutation rate |
|------------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------|
| ss (+) RNA                   | Human Rhinovirus 14         | 7.13             | $6.9 \times 10^{-5}$  |
|                              | Poliovirus 1                | 7.44             | $9.0 \times 10^{-5}$  |
|                              | Coxsackie B virus           | 7.4              | $4.76 \times 10^{-3}$ |
|                              | Human Norovirus G1          | 7.65             | $1.5 \times 10^{-4}$  |
|                              | Hepatitis C virus           | 9.65             | $3.8 \times 10^{-5}$  |
|                              | Zika virus                  | 10               | $6.76 \times 10^{-4}$ |
|                              | Dengue virus                | 10.7             | $7.17 \times 10^{-4}$ |
|                              | Human coronavirus 229E      | 27.3             | $3.28 \times 10^{-4}$ |
| ss (-) RNA                   | SARS coronavirus            | 29.7             | $2.80 \times 10^{-3}$ |
|                              | Vesicular stomatitis virus  | 11.2             | $3.7 \times 10^{-5}$  |
|                              | Rabies virus                | 11.9             | $3.97 \times 10^{-4}$ |
|                              | Influenza A virus           | 13.6             | $2.5 \times 10^{-5}$  |
|                              | Human Parapneumo virus      | 13.34            | $7.12 \times 10^{-4}$ |
|                              | Mumps Virus                 | 15.38            | $9.17 \times 10^{-4}$ |
|                              | Measles virus               | 15.9             | $3.5 \times 10^{-5}$  |
|                              | Respiratory Syncytial Virus | 15.19            | $2.31 \times 10^{-3}$ |
| ds RNA                       | CCHFV                       | 19.15            | $9.87 \times 10^{-5}$ |
|                              | Human rotavirus A           | 18.56            | $1.76 \times 10^{-3}$ |
| Retro (Reverse transcribing) | Human Hepatitis B Virus     | 3.22             | $3.21 \times 10^{-4}$ |
| ss DNA                       | Human T Cell Leukemia virus | 8.50             | $1.6 \times 10^{-5}$  |
|                              | HIV-1                       | 9.18             | $6.3 \times 10^{-5}$  |
|                              | Rous sarcoma virus          | 9.40             | $1.4 \times 10^{-4}$  |
|                              | Human Parvovirus_B19        | 5.59             | $1.55 \times 10^{-4}$ |
| ds DNA                       | JC Polyomavirus             | 5.13             | $1.7 \times 10^{-5}$  |
|                              | Human Adenovirus 5          | 35.9             | $1.31 \times 10^{-7}$ |
|                              | Herpes simplex virus type1  | 152              | $5.9 \times 10^{-8}$  |
|                              | Human cytomegalovirus       | 235              | $2.0 \times 10^{-7}$  |

# SARS-CoV-2 ve Mutasyonlar

- Bir RNA (30kb) virüsü: mutasyon olasılığı yüksek...ancak beklenenin aksine mutasyon sıklığı az..
- SARS-CoV-2'nin evrimsel hızı yaklaşık  $6 \times 10^{-4}$  nükleotit/genom/yıl olarak hesaplanmaktadır. Bu hız 30 kb büyüklüğünde bir genoma sahip olan SARS-CoV-2'de yılda yaklaşık 20 nükleotitlik bir farklılaşma olacağı anlamına gelmektedir
- Ayda ortalama "harf" değişimi: Influenza'nın  $\frac{1}{2}$  si, HIV'in  $\frac{1}{4}$  ü

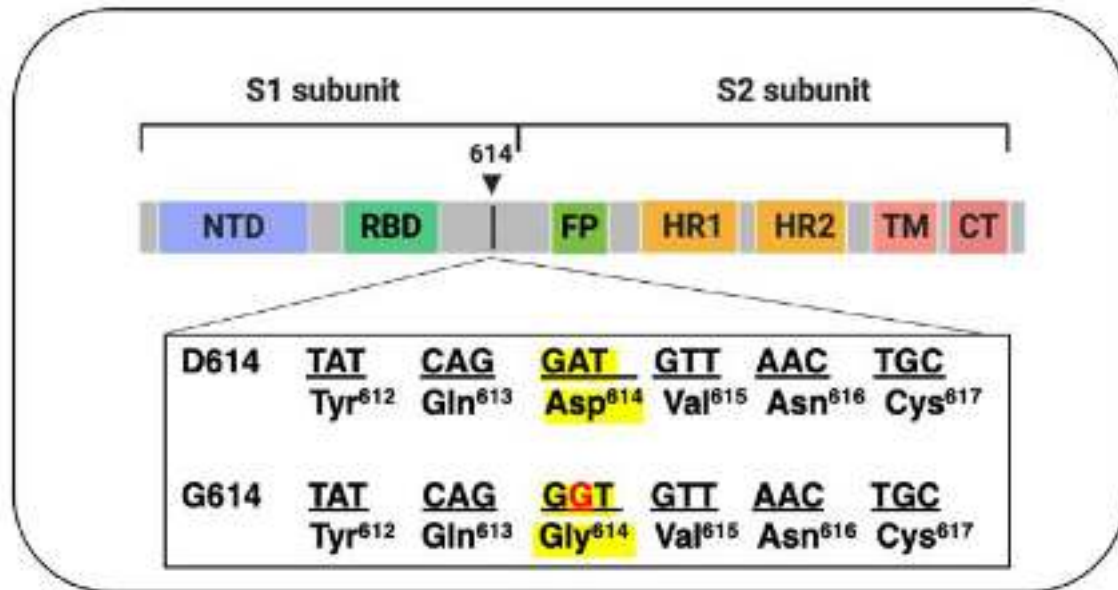


- **RdRps anti-virallerin geliştirilmesinde asıl hedef olan bölge** (Favipiravir, Remdesivir, Ribavirin..) <sup>2</sup>

- **D614G** mutasyonu bulaş ve daha ağır hastalık yapma özelliği: ? <sup>2,3</sup>

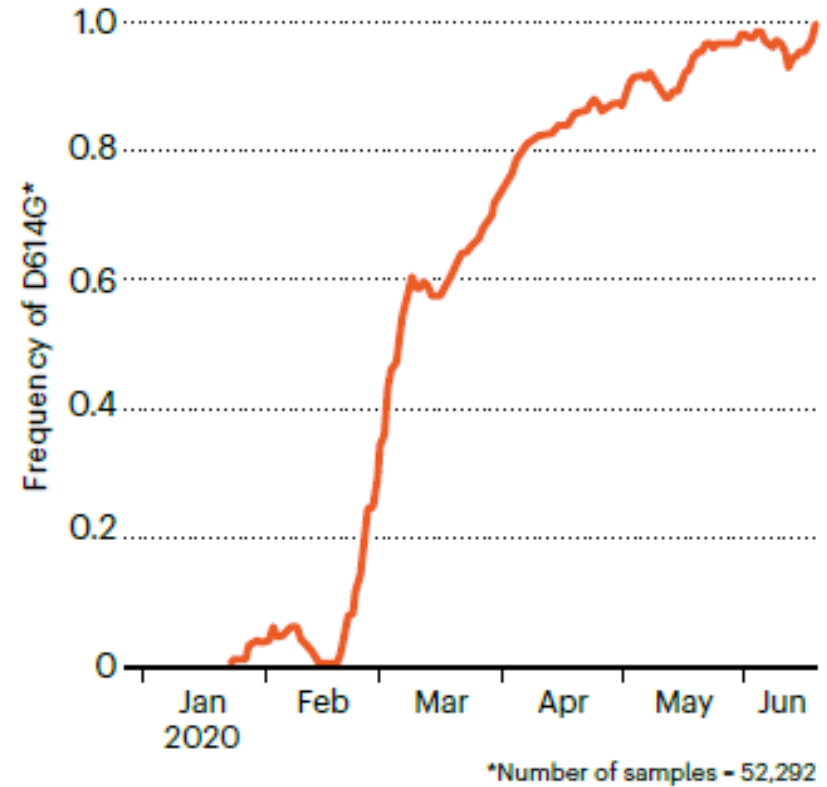
- SARS-CoV -2'de şimdiye dek saptanan mutasyonların hemen tamamı nötr ya da etkisiz (deleterious) özellikte olup, söz konusu olan amino asid değişimleri ilgili proteinin yapısında / işlevinde önemli farklılıklara yol açmaz <sup>2,3</sup>
- **Ancak durum Aralık 2020 de değişti !**

# Ağır olgularda D614G mutasyonu & bu mutantın yayılımı



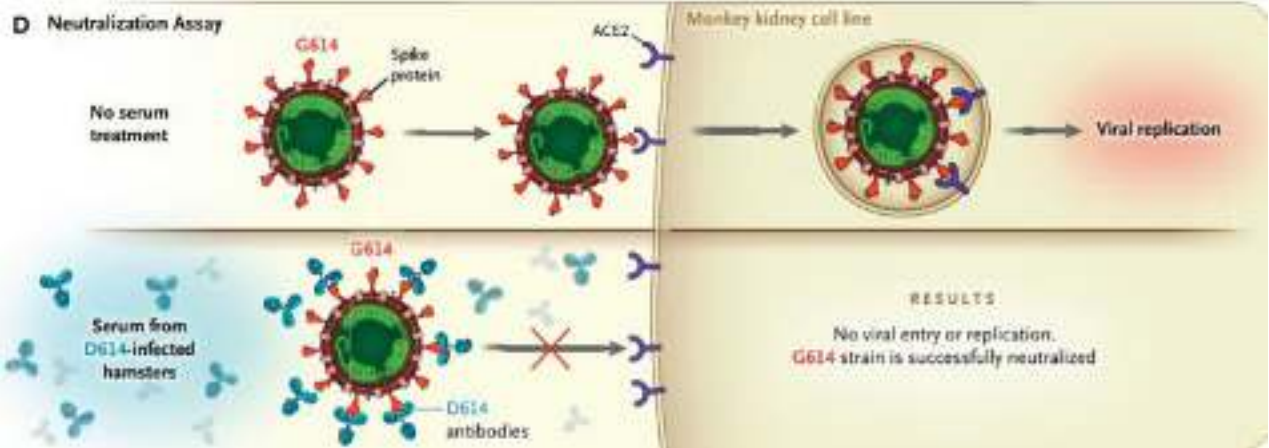
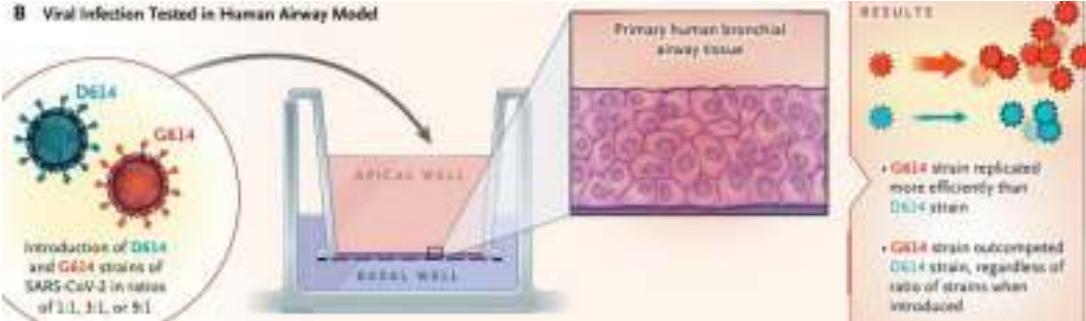
## GLOBAL SPREAD

By the end of June, the D614G mutation was found in almost all SARS-CoV-2 samples worldwide.





# D614G mutasyonuna sahip suşların bulaştırıcılık özelliği



# SARS-CoV-2'de saptanan ilk önemli Mutasyonlar

## • D614G (S protein):

- Çin'de ocak 2020 sonunda saptandı; süratle dünyada yayıldı (*selective advantage*)<sup>1,2</sup>
- D614G üst solunum yollarında viral yükün artışına ve **bulaş artışına neden olur**<sup>3</sup>
- Daha ağır hastalık ve mortalite artışına neden olduğuna dair bulgu yok<sup>2</sup>

## • N453Y (RBD / S protein):

- Hollanda ve Danimarka'da vizon çiftliklerinde, 2020-yaz başı saptandı<sup>1</sup>
- N453Y vizonlardaki ACE2 reseptörüne bağlanma oranında artışa yol açar<sup>1</sup>
- Vizondan-insana bulaş konusunda genetik bulgular saptandı<sup>4</sup>
- Vizon çiftliklerinde çalışanların % 68'inde SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtlandı<sup>4</sup>

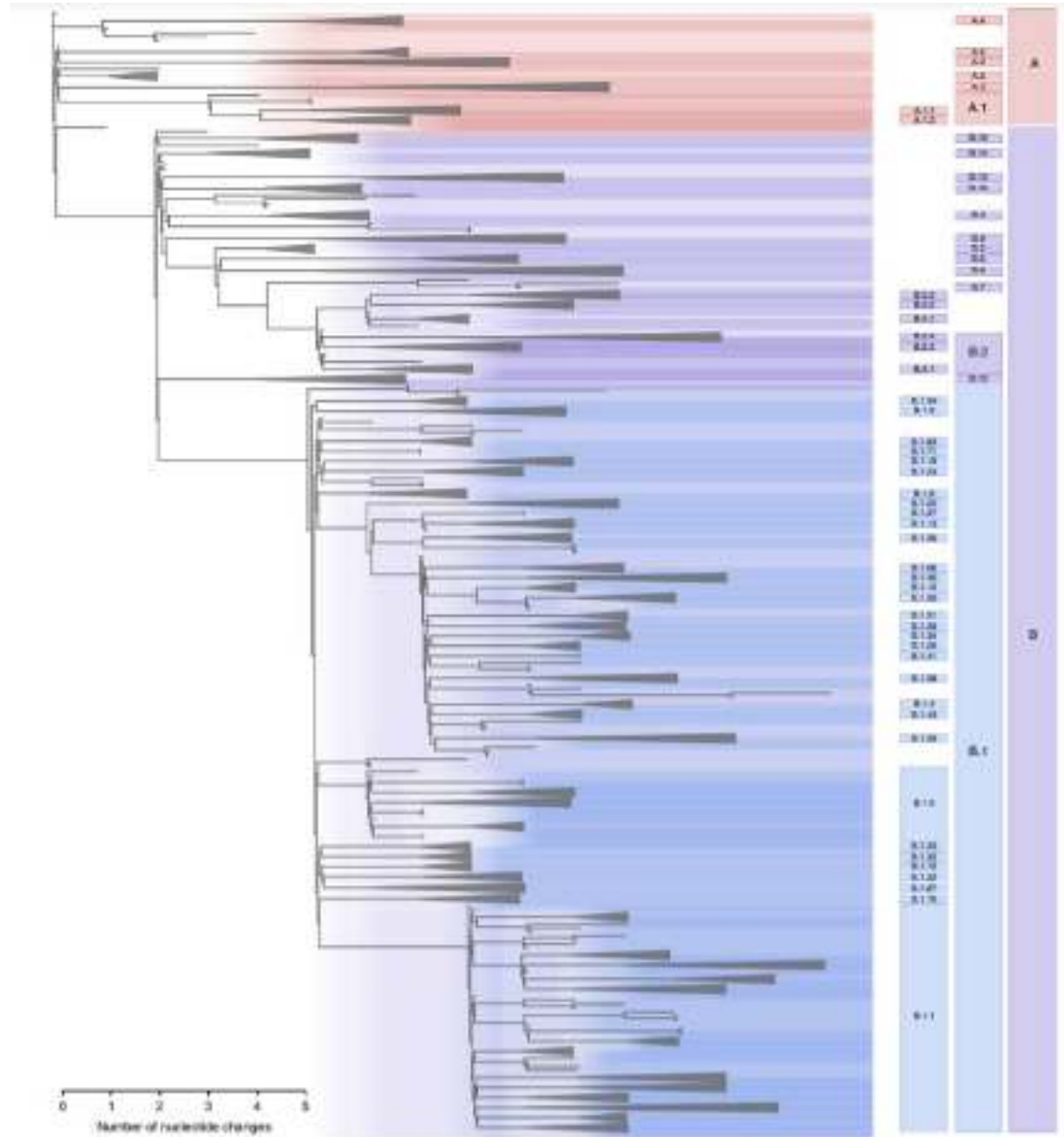
## • Q677H & Q677P (“cleavage site” bölgesine yakın):

- S:Q677H veya S:Q677P mutasyonuna sahip 7 farklı soy (lineages) Ağustos ve Kasım 2020 de saptandı<sup>5</sup>
- Bu mutasyonlar yayılmayı ve bulaşı kolaylaştırıcı özelliğe sahip olabilir<sup>5</sup>



1. Luring AS et al. JAMA 2021; doi:10.1001/jama.2020.27124 2. Volz E et al. Cell 2021; 184: 1–12 3. Plante JA et al. Nature 2020; <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3> 4. Oude Munnink et al. Science 2021; 371: 172–177 5. Hodcroft EB et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.21251658>

- GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) database (<http://gisaid.org>)
- 18 Mayıs 2020 tarihinde, filogenetik analizlere göre oluşturulan SARS-CoV-2 suşlarının isimlendirilmesi



**Fig. 1 |** Maximum likelihood phylogeny of globally sampled sequences of SARS-CoV-2 downloaded from the GISAID database on 18 May 2020. Five representative sequences are included from each of the defined lineages. The branch lineages defined by our proposed nomenclature system are highlighted.

## Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations

Report written by: Andrew Rambaut<sup>1</sup>, Nick Loman<sup>2</sup>, Oliver Pybus<sup>3</sup>, Wendy Barclay<sup>4</sup>, Jeff Barrett<sup>5</sup>, Alesandro Carabelli<sup>6</sup>, Tom Connor<sup>7</sup>, Tom Peacock<sup>4</sup>, David L Robertson<sup>8</sup>, Erik Volz<sup>4</sup>, on behalf of COVID-19 Genomics Consortium UK (CoG-UK)<sup>9</sup>.

## Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding

Tyler N. Starr,<sup>1,2</sup> Allison J. Greaney,<sup>1,2,3,5</sup> Sarah K. Hilton,<sup>1,2</sup> Daniel Ellis,<sup>4,5,6</sup> Katharine H.D. Crawford,<sup>1,2,3</sup> Adam S. Dingens,<sup>1</sup> Mary Jane Navarro,<sup>5</sup> John E. Bowen,<sup>5</sup> M. Alejandra Tortorici,<sup>5</sup> Alexandra C. Walls,<sup>5</sup> Neil P. King,<sup>4,5</sup> David Veeler,<sup>5</sup> and Jesse D. Bloom<sup>1,2,7,9,\*</sup>

## Coevolution, Dynamics and Allostery Conspire in Shaping Cooperative Binding and Signal Transmission of the SARS-CoV-2 Spike Protein with Human Angiotensin-Converting Enzyme 2

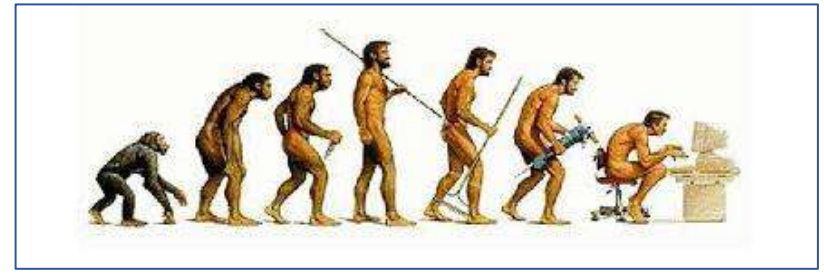
Gennady Verkhivker<sup>1,2</sup>

## Neutralising antibodies drive Spike mediated SARS-CoV-2 evasion

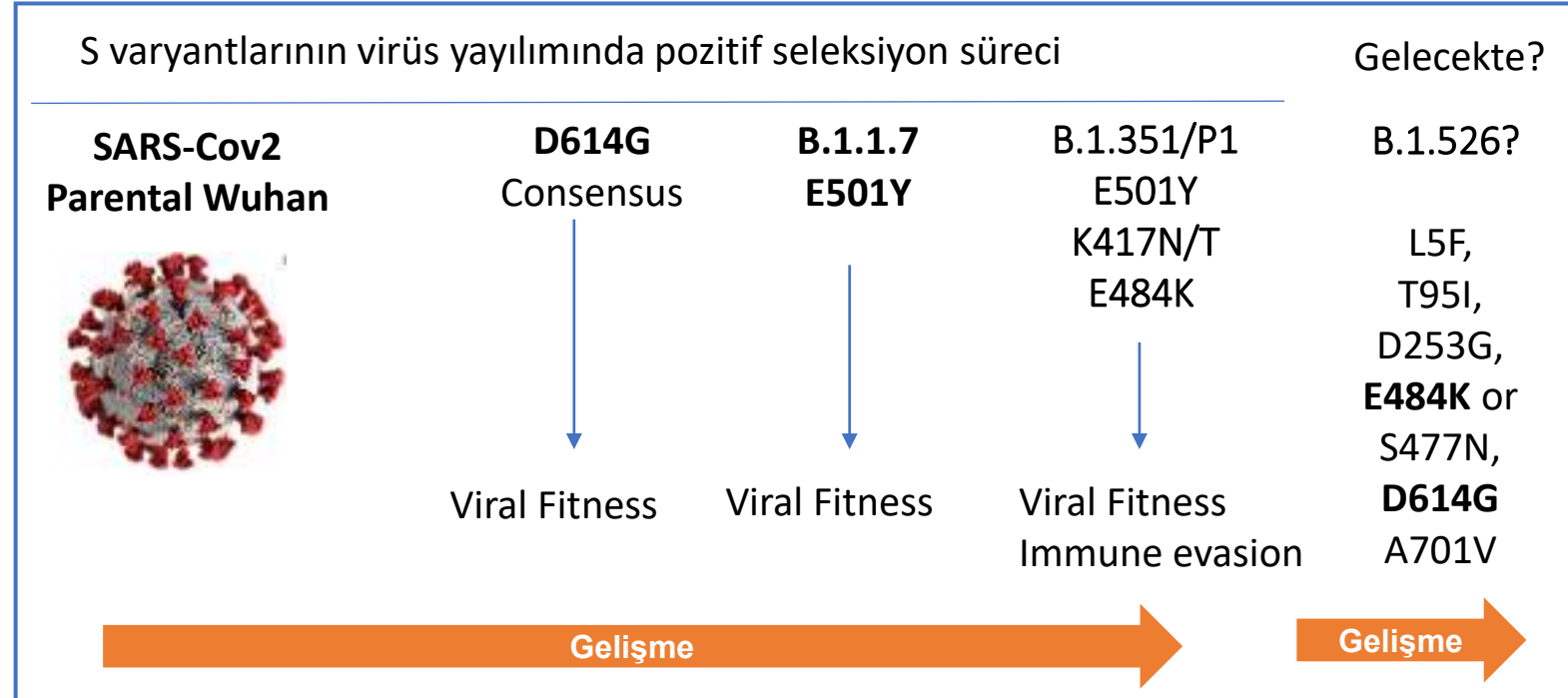
Steven A Kemp, Dami A Collier, Rawlings Datir, Salma Gayed, Aminu Jahun, Myra Hosmillo, Isabella ATM Ferreira, Chloe Rees-Spear, Petra Micochova, Ines Ushiro Lumb, David Roberts, Anita Chandra, Nigel Temperton, Katherine Sharrocks, Elizabeth Blane, John A Briggs, The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, The CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, Ken G Smith, John R Bradley, Chris Smith, Richard Goldstein, Ian G Goodfellow, Anna Smielewska, Jordan P Skittrall, Theo Gouliouris, Effrossyni Gkrania-Klotsas, Chris JR Illingworth, Laura E McCoy, Ravindra K Gupta

| gene    | nucleotide           | amino acid             |         |  |
|---------|----------------------|------------------------|---------|--|
| ORF1ab  | C3267T               | T1001I                 | ] NSP3  |  |
|         | C5388A               | A1708D                 |         |  |
|         | T6954C               | I2230T                 |         |  |
|         | 11288-11296 deletion | SGF 3675-3677 deletion |         |  |
| spike   | 21765-21770 deletion | HV 69-70 deletion      | ←       |  |
|         | 21991-21993 deletion | Y144 deletion          |         |  |
|         | A23063T              | N501Y                  | ←       |  |
|         | C23271A              | A570D                  |         |  |
|         | C23604A              | P681H                  | ←       |  |
|         | C23709T              | T716I                  |         |  |
|         | T24506G              | S982A                  |         |  |
|         | G24914C              | D1118H                 |         |  |
|         | Orf8                 | C27972T                | Q27stop |  |
|         |                      | G28048T                | R52I    |  |
| A28111G |                      | Y73C                   |         |  |
| N       | 28280 GAT->CTA       | D3L                    |         |  |
|         | C28977T              | S235F                  |         |  |





# Varyantların zaman içinde seleksiyonu



- **D614G** mutanı haziran 2020 den sonra küresel yayılım gösterdi
- **Mutasyonlar, sadece virüse bir avantaj sağladıklarında** (hızlı replikasyon, bulaşma hızının artması, immüniteden kaçış vb) **pozitif seleksiyona uğrarlar**



# 2021 yılına girerken SARS-CoV-2 varyantlarında durum

|   | <i>Variant of concern</i><br>(saptandığı ülke)   | Toplam mutasyon | S gen bölgesinde mutasyon          | İşlevsel açıdan olası sonuçlar  |
|---|--|-----------------|------------------------------------|---|
|  <p><b>D614G</b><br/>(China)</p> | <b>B.1.1.7</b><br>(United Kingdom)<br> | <b>18</b>       | <b>N501Y</b>                       | <ul style="list-style-type: none"><li>- Daha güçlü bulaş</li><li>- Antikora bağlanmada zayıflama, immün yanıtta kaçış</li></ul> |
|   | <b>B.1.351</b><br>(South Africa)<br>   | <b>8</b>        | <b>N501Y,<br/>E484K,<br/>K417N</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>- B.1.351 ve P.1 varyantları için aşının etkisinde azalma</li></ul>                       |
|   | <b>P.1</b><br>(Brazil)<br>           | <b>21</b>       | <b>N501Y,<br/>E484K</b>            |   |

# SARS-CoV-2'de Mutasyonlar (N501Y)

## • N501Y mutasyonu bulunan varyantlar:

- Varyant N501Y.V1 (*B.1.1.7 soyu*) Güneydoğu İngiltere de saptandı (~Eylül 2020) <sup>1</sup>
- Varyant N501Y.V2 (*B.1.351 soyu*) Güney Afrika'da saptandı (~Ekim2020) <sup>2</sup>
- Varyant P.1 (*B.1.1.248 soyu*) Brezilya'da saptandı (~Ocak 2021) <sup>3,4</sup>

## • Bu mutasyonların viral yük – bulaş gücü – ağır hastalık oluşturma özelliklerine etkileri :

- N501Y (RBD'de mutasyon) ACE2 reseptörüne yüksek affinite & viral yük<sup>1,5</sup>
- B.1.1.7 soyu % **43-90** (95%CI: 38-130%) oranında daha **yüksek bulaştırıcılık** yetisine sahiptir; hastaneye yatışlarda artışa neden olur (odds ratio: 1.6) ve yüksek mortalite nedenidir (mortality hazard ratio:1.6) <sup>6,7,8,9</sup>
- B.1.351 soyu %**50** (95% CI: 20-113%) oranında daha bulaşıcıdır; hastalık seyrine etkisi gösterilmemiştir <sup>7</sup>
- B.1.1.248 soyu: olası artmış bulaşdan sorumludur, ancak daha ağır hastalık yaptığına dair bulgu mevcut değildir <sup>7</sup>



RBD: Receptor Binding Domain

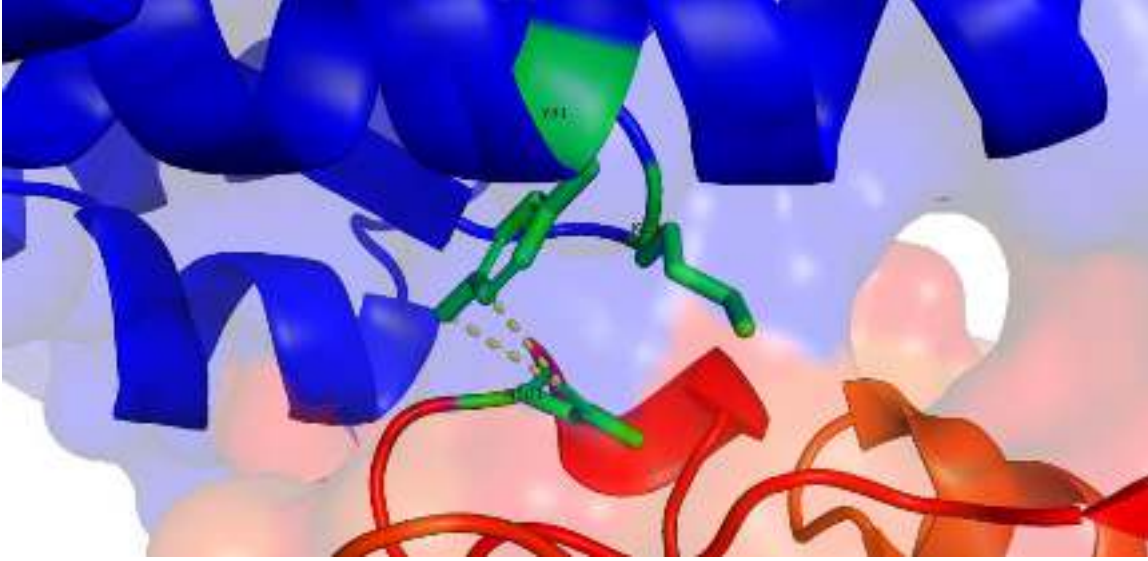
1. Luring AS et al. JAMA 2021; doi:10.1001/jama.2020.27124 2. Tegally H et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640> 3. Kupferschmidt K. Science 2021; doi:10.1126/science.abg6028  
4. Sabino EC et al. Lancet 2021; 397(10273): 452-455, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5) 5. Kidd M et al. J Infect Dis 2021; doi: 10.1093/infdis/jiab082 6. Davies NG et al. Science 2021; 10.1126/science.abg3055 7. ECDC. SARS-CoV-2 increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update; 15 February 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-covid-19-14th-update-15-feb-2021.pdf> (accessed 22 Feb 2021) 8. Challen R et al. BMJ 2021;372:n579; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n579> 9. Bager P et al.. Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3792894>

# Single point mutations can potentially enhance infectivity of SARS-CoV-2 revealed by *in silico* affinity maturation and SPR assay†

**Table1. Results of the binding affinity predicted by Rosetta Flex ddG and measured by SPR assay.**

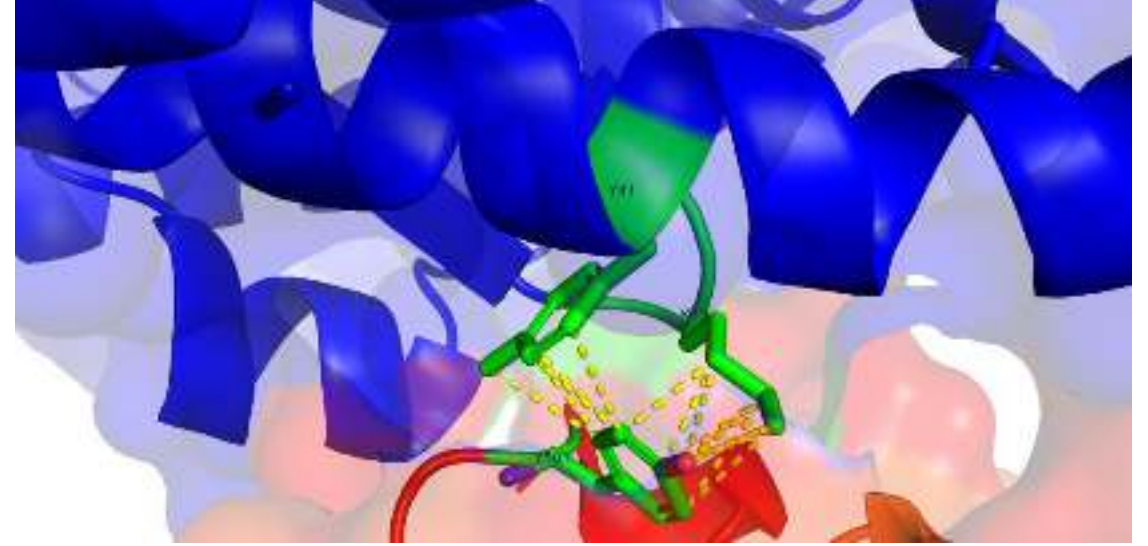
| Mutant | Flex ddG- $\Delta\Delta G_{\text{binding}}^a$ | SPR- $K_D^b$ | SPR- $\Delta\Delta G_{\text{binding}}^c$ |
|--------|---|--------------|--|
| WT     | 0.00  | 21.08±3.01   | 0.00                                     |
| Q498W  | -3.66±1.80                                    | 7.10         | -2.70                                    |
| Q498R  | -2.04±1.34                                    | 11.60        | -1.48                                    |
| T500W  | -1.90±0.56                                    | 21.80        | 0.08                                     |
| S477H  | -1.39±1.16                                    | 13.90        | -1.03                                    |
| Y505W  | -1.23±0.41                                    | 16.10        | -0.67                                    |
| T500R  | -1.21±1.38                                    | 12.20        | -1.36                                    |
| N501V  | -1.02±1.09                                    | 158.50       | 5.00                                     |
| Y489W  | -1.01±0.50                                    | 38.90        | 1.52                                     |
| Q493M  | -0.82±1.39                                    | 6.90         | -2.77                                    |





SARS-CoV-2, **Wuhan-Hu-1 suşu** Spike-RBD bölgesi ile ACE2 reseptörü bağlanması:  
(N501 aa ile ACE2 nin Y41 bölgesi arasında 3,5 angstromluk iki bağlanmadan oluşan köprü)

Predictions calculated with PyMOL.



SARS-CoV-2, **N501Y mutanı, (B.1.1.7 soyu)** Spike-RBD bölgesi ile ACE2 reseptörü bağlanması:  
(Y501 mutant aa ile ACE2 nin K353 bölgesi arasında hidrojen bağı ve Y41-K353 arasında bağlanmalar)

Predictions calculated with PyMOL.

# SARS-CoV-2'de Mutasyonlar (E484K)

- **E484** bölgesinde oluşacak mutasyonlar (Brezilya ve G. Afrika suşlarında olduğu gibi) konvalesan serumların nötralizasyon aktivitesini etkiler (10-kattan fazla azalma) <sup>1</sup>
- Brezilya'da bildirilen ve P.1. varyantı ile oluşan re-enfeksiyon olgusunda, var olan nötralizan antikordardan kaçış söz konusudur (**E484K** mutasyonu) <sup>2</sup>
- Varyantlar, doğal enfeksiyon ya da aşıların oluşturacakları hümorale bağışıklığa karşı kısmi direnç gösterirler; bu durum özellikle düşük titrede antikor olanlarda gözlenir<sup>3</sup>



# SARS-CoV-2 varyantlarında gözlenen S bölgesi mutasyonlarının önemi

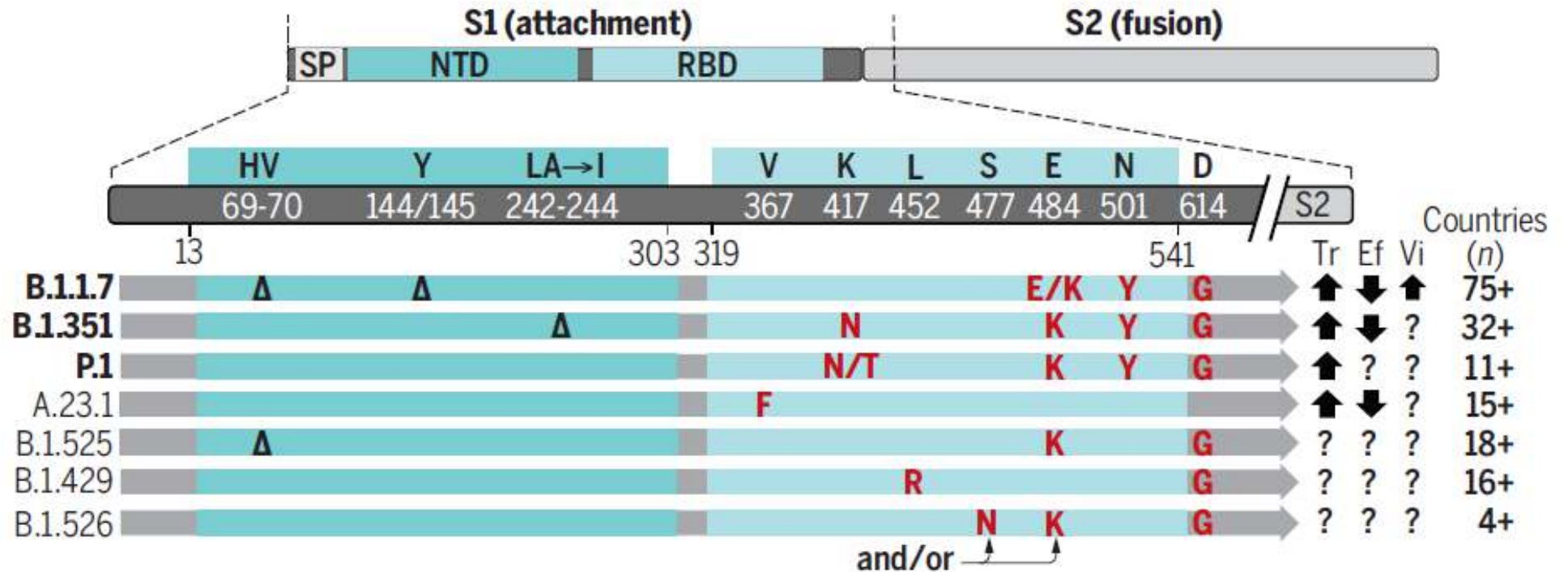
(Varyant içinde gözlenen diğer mutasyonlar varlığında)

| Mutasyon           | Etkileri  |
|--------------------|---|
| <b>D614G</b>       | Bulaşmada artış; mortalite / ağır hastalık: ?   |
| <b>K417N/T</b>     | mAbs ve konvalesan serumdan kaçış   |
| <b>501Y</b>        | ACE2 reseptörlerine affinite artışı; yüksek viral yük<br>Bulaşmada (% 40-70) ve patojenitede artış                              |
| <b>E484K</b>       | mAbs ve konvalesan serumdan kaçış   |
| <b>69-70 del.</b>  | Konformasyonel değişim: immüniteden kaçış, tanıda sorun   |
| <b>N453Y</b>       | Vizonlarda reseptöre bağlanmada artış; insanda etki: ?  |
| <b>Q677H/Q677P</b> | Bulaşmada ve yayılımda artış  |
| <b>P681H</b>       | S1/S2 füzin kırılma bölgesine yakın; virüsün hücreye girişini veya hücreler arası bulaşma & hücre içine girişi kolaylaştırma: ? |

# Spike (S) proteininde mutasyon ve delesyonlar

Yaygın olarak dolaşımda olan üç varyantın özellikleri:

- S1 alt-birimi, konak hücre reseptörünü tanımada rolü olan ve antikora bağlanma epitoplarına sahip NTD ve RBD içerir.
- S1- NTD bölgesinde DELESYONLAR; RBD bölgesinde SÜBSTİTÜSYONLAR:
  - \* bulaşma özelliğini (Tr)
  - \* aşı etkinliğini (Ef)
  - \* virülansı (Vi) etkiler



A, Ala; D, Asp; E, Glu; F, Phe; G, Gly; H, His; I, Ile; K, Lys; L, Leu; N, Asn; R, Arg; S, Ser; T, Thr; V, Val; Y, Tyr.

| Özellik                          | 20I/501Y.V1*  | 20H/501Y.V2**  | 20J/501Y.V3  |
|----------------------------------|---|--|--|
| Soy ismi (lineage)               | B.1.1.7   | B.1.351  | B.1.1.28   |
| Alternatif isim                  | VOC202012/01  | VOC202012/02   | P.1  |
| İlk bildirim                     | U.K (Eylül 2020)  | G. Africa (Ağustos 2020)   | Brezilya/Japonya (Ara. 2020)   |
| Spike geninde önemli mutasyonlar | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N501Y</b></li> <li>• <b>69/70 deletion</b></li> <li>• <b>144Y deletion</b></li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N501Y</b></li> <li>• <b>E484K</b></li> <li>• <b>K417N</b></li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N501Y</b></li> <li>• <b>E484G</b></li> <li>• <b>K417N</b></li> </ul>   |
| Spike geninde diğer mutasyonlar  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A570D</b></li> <li>• <b>P681H</b></li> <li>• <b>T716I</b></li> <li>• <b>S982A</b></li> <li>• <b>D1118H</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>L18F</b></li> <li>• <b>D80A</b></li> <li>• <b>D215G</b></li> <li>• <b>R246I</b></li> <li>• <b>A701V</b></li> <li>• <b>242/44 deletion</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>L18F</b></li> <li>• <b>T20N</b></li> <li>• <b>P26S</b></li> <li>• <b>D138Y</b></li> <li>• <b>R190S</b></li> <li>• <b>H655Y</b></li> <li>• <b>T1027I</b></li> </ul> |
| Bulaşma                          | Artış (36-75%)  | Artış (daha önceki suşlardan 1,5 misli)  | Artış  |
| Daha ağır hastalık               | Epidemiyolojik verilere göre mortalitede olası artış  | Hastanede mortalite oranlarında anlamlı farklılık yok  | Bildirilen etki yok  |

| Özellikler               | 20I/501Y.V1   | 20H/501Y.V2  | 20J/501Y.V3                                   |
|--------------------------|---|--|---|
| Nötralizasyon kapasitesi | Anlamli azalma; ancak yine de koruyuculuk sağlayacak nötralizasyon sınırının üzerinde | Azalma; re-enfeksiyon riski  | Azalma; az sayıda re-enfeksiyon bildirimi var |
| Aşılar olası etki        | MODERNA, PFIZER/BIONTECH, OXFORD/AZ aşıları için anlamli değişim yok                  | MODERNA & PFIZER/BIONTECH; nötralizasyon aktivitesinde azalma; ancak hastalıktan korunmada azalma bilinmiyor<br><br>NOVAVAX & J-J: Aşı etkisinde azalma<br><br>OXFORD/AZ : hafif/orta şiddette hastalığa karşı minimum aşı etkinliği | Olası azalma; inceleme sürüyor                |



| Lineage + additional mutations | Country first detected (community) | Spike mutations of interest |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| B.1.525                        | Nigeria                            | E484K, D614G, Q677H         |
| B.1.427/B.1.429                | USA                                | L452R, D614G                |
| P.3                            | The Philippines                    | E484K, N501Y, D614G         |
| B.1.616                        | France                             | V482A, D614G, H655Y, G669S  |
| B.1.617.1                      | India                              | L452R, E484Q, D614G         |
| B.1.617.2                      | India                              | L452R, T478K, D614G         |
| B.1.617.3                      | India                              | L452R, E484Q, D614G         |
| B.1.620                        | Unclear (b)                        | S477N, E484K, D614G         |
| B.1.621                        | Colombia                           | R346K, E484K, N501Y, D614G  |

| Lineage + additional mutations | Country first detected (community) | Spike mutations of interest       |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| B.1.214.2                      | Unclear (b)                        | Q414K, N450K, ins214TDR, D614G    |
| A.23.1+E484K                   | United Kingdom                     | E484K, Q613H                      |
| A.27                           | Unclear (b)                        | L452R, N501Y, H655Y               |
| A.28                           | Unclear (b)                        | E484K, N501T, H655Y               |
| C.16                           | Unclear (b)                        | L452R, D614G                      |
| C.37                           | Peru                               | L452Q, F480S, D614G               |
| B.1.351+P384L                  | South Africa                       | P384L, K417N, E484K, N501Y, D614G |
| B.1.351+E516Q                  | Unclear (b)                        | K417N, E484K, N501Y, E516Q, D614G |

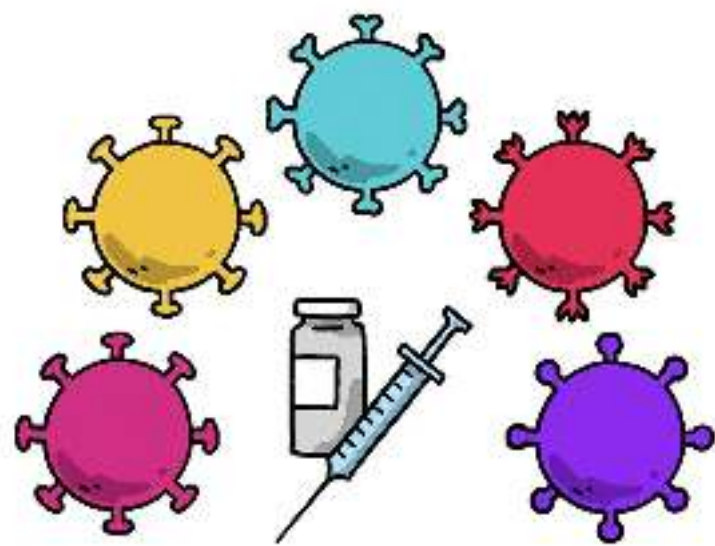
| Lineage + additional mutations | Country first detected (community) | Spike mutations of interest |
|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| B.1.1.7+L452R                  | United Kingdom                     | L452R, N501Y, D614G         |
| B.1.1.7+S494P                  | United Kingdom                     | S494P, N501Y, D614G         |
| C.36+L452R                     | Egypt                              | L452R, D614G                |
| AT.1                           | Russia                             | E484K, D614G                |
| B.1.526                        | USA                                | E484K, D614G                |
| B.1.526.1                      | USA                                | L452R, D614G                |
| B.1.526.2                      | USA                                | S477N, D614G                |
| B.1.1.318                      | Unclear (b)                        | E484K, D614G                |
| P.2                            | Brazil                             | E484K, D614G                |



## A cross-sectional overview of SARS-CoV-2 genome variations in Turkey

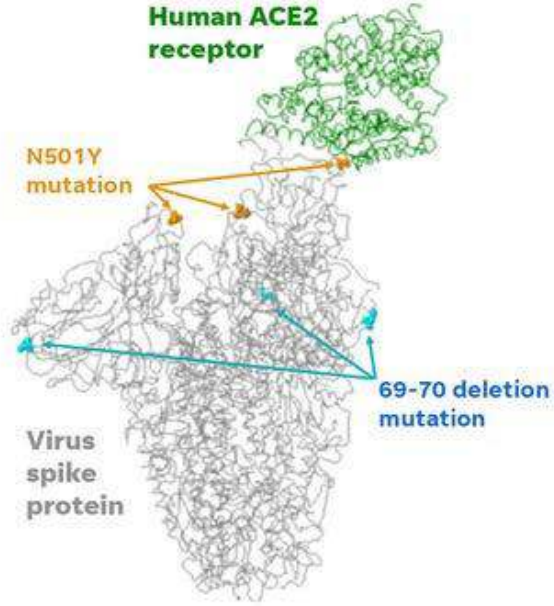
**Results:** 410 complete genomes and 206 S region sequences were included. Overall, 1200 distinct nucleotide variations were noted. Mean variation count was noted as 14.2 per genome and increased significantly during the course of the pandemic. The most frequent variations were identified as A23403G (D614G; 92.9%), C14408T (P323L, 92.2%), C3037T (89.8%), C241T (83.4%) and GGG28881AAC (RG203KR, 62.6%). The A23403G mutation was the most frequent variation in the S region sequences (99%). Majority of the genomes (%98.3) belonged in the SARS-CoV-2 haplogroup A. No evidence for recombination was identified in genomes representing sub-haplogroup branches. The variants of concern B.1.1.7, B.1.351 and P.1 were detected, with a statistically-significant time-associated increase in the variant B.1.1.7 prevalence.

| Variant      | Genome (n=410) |     | S region (n=206) |      | Total |
|--------------|----------------|-----|------------------|------|-------|
|              | <i>n</i>       | %   | <i>n</i>         | %    |       |
| B.1.1.7      | 31             | 7.6 | 145              | 70.4 | 176   |
| B.1.351      | 2              | 0.5 | 7                | 3.4  | 9     |
| P.1          | -              | -   | 1                | 0.5  | 1     |
| <i>Total</i> | 33             |     | 153              | -    | 186   |

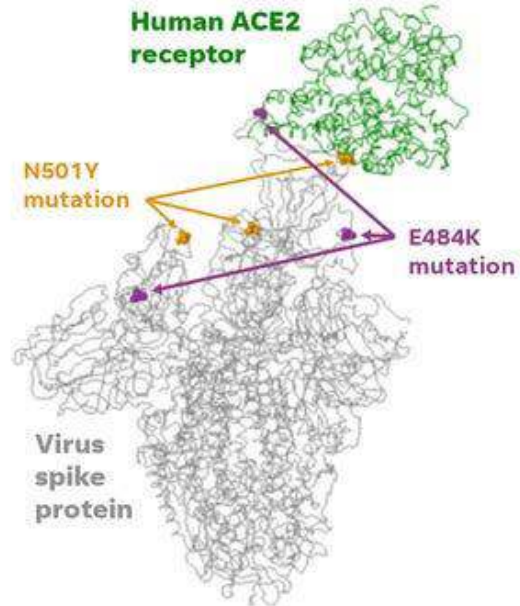


Virus variants and their  
effects on COVID-19 vaccines

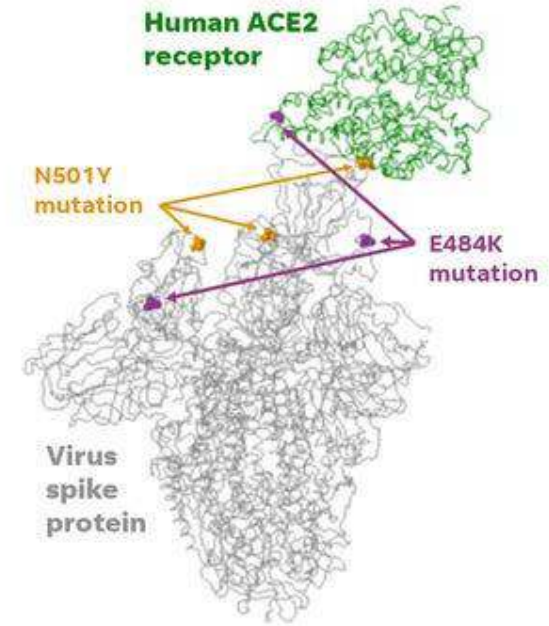
# Spike bölgesinde mutasyonlar ve nötralizasyon



İngiliz varyantı  
(B..1.1.7)



Brezilya varyantı  
(P.1)



G Afrika varyantı  
(B.1.351)

Nötralizasyon

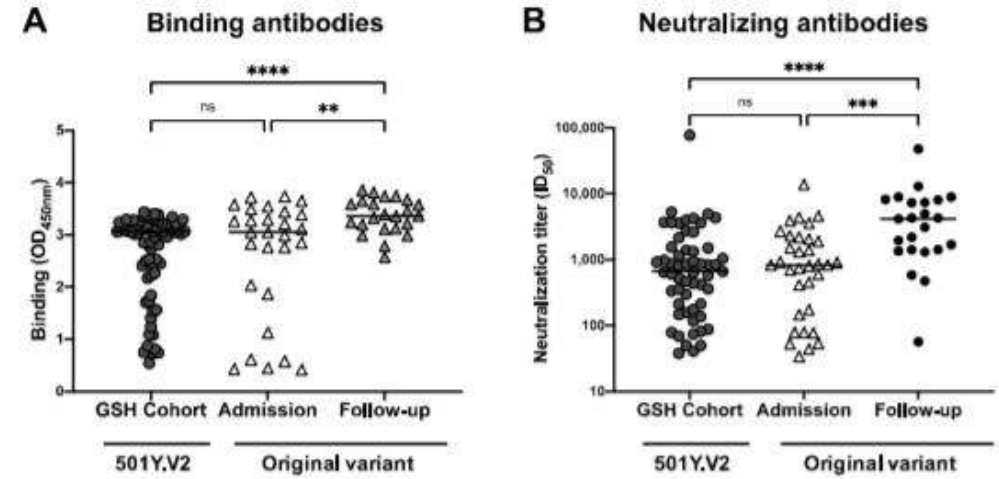
Nt düzeyi koruma  
düzeyinin üzerinde

Nt kapasitesi azalmış  
Az sayıda re-enfeksiyon

Nt kapasitesi azalmış  
Re-enfeksiyon olasılığı fazla

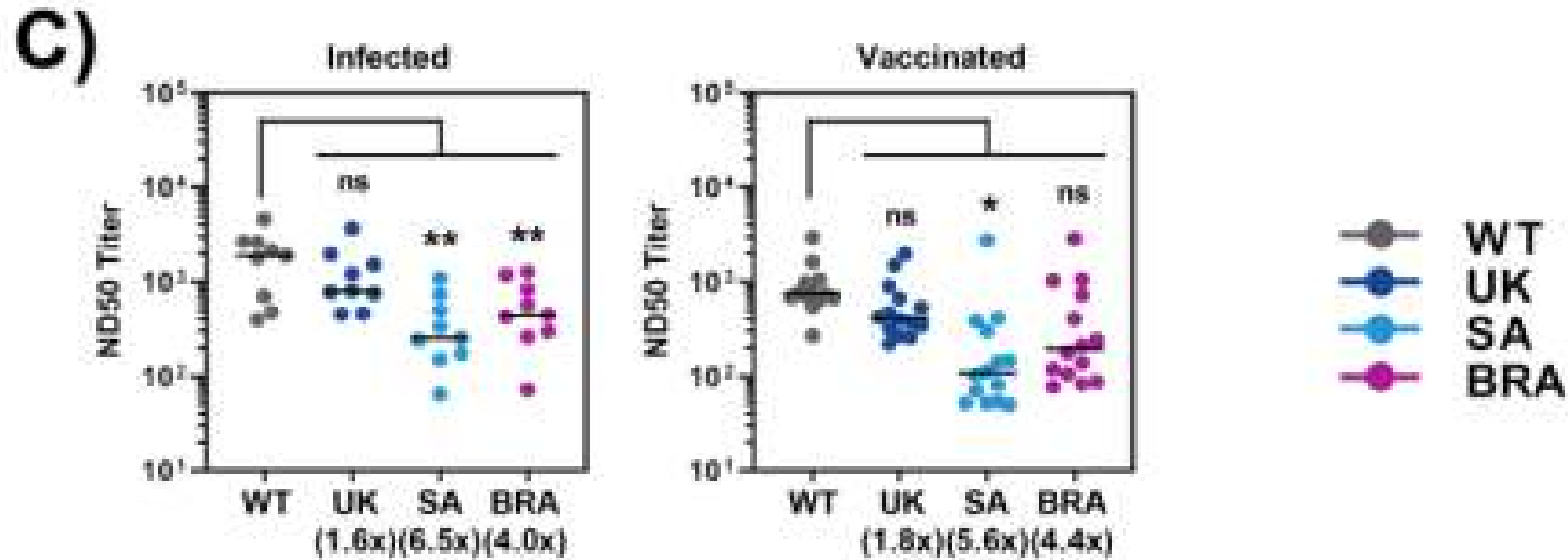
# Konvalesan dönem serumları ile varyantların etkileşimi

- 501Y.V2 varyantına karşı oluşmuş nötralizan antikolar, Wuhan suşu ile güçlü çapraz reaksiyon verir
- 501Y.V2 varyantına karşı oluşmuş antikolar, 501Y.V3 (Brezilya varyantı) suşlarını da nötralize eder
- Bu bulgular 501Y.V2 antikolarının diğer varyantlara karşı da etkili olduğunu ve bu tip için hazırlanacak aşının güçlü ve kapsamlı koruma sağlayacağını göstermektedir.



**Figure 1. 501Y.V2 elicits robust binding and neutralizing antibody responses.** Plasma samples from hospitalized individuals infected with either the 501Y.V2 variant (n=89) or the original variant (n=62) were tested for (A) Binding (OD<sub>450nm</sub>) to the sequence-matched SARS-CoV-2 spike antigen and (B) neutralizing activity (ID<sub>50</sub>) against SARS-CoV-2 pseudoviruses. Binding was assessed at a

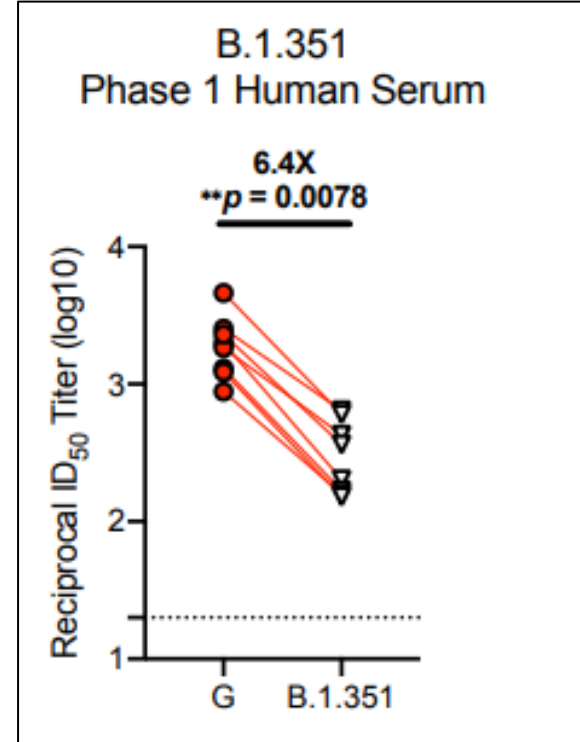
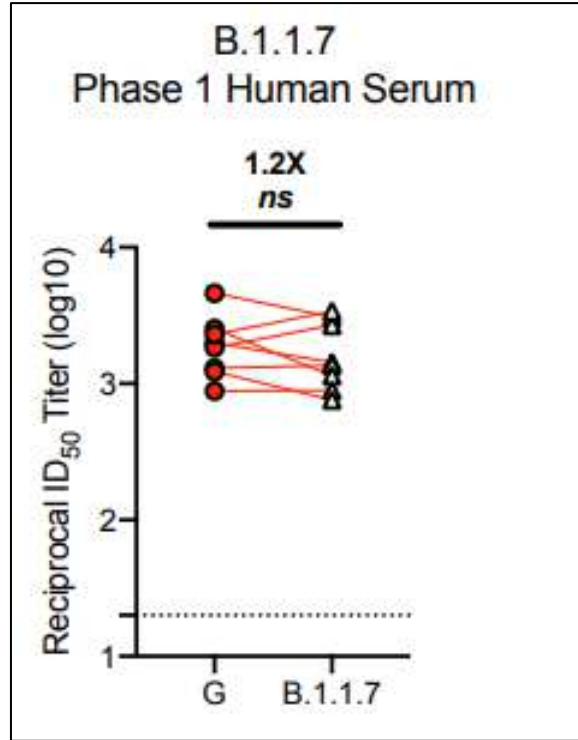
# Pfizer/BioNTech aşısı uygulanmış kişilerin serumları ve konvalesan dönem serumları, V2 ve V3 varyantlarına karşı azalmış (2/3) nötralizan özellik gösteriyor



**Figure 7. S proteins of SARS-CoV-2 variants from South Africa and Brazil show reduced neutralization sensitivity against convalescent plasma and serum from BNT162b2 vaccinated individuals**

(C) Serum dilutions 819 that lead to a 50% reduction in S protein-driven transduction (neutralization titer 50, NT50) were calculated for convalescent plasma (left) and vaccinee sera (right). Presented are the data derived 821 from panels A and B. The line indicates the median. WT = wildtype, GB = Great Britain, SA = South Africa, BRA = Brazil

# Moderna aşısı uygulanmış bireylerin serumları ile elde edilen nötralizasyon sonuçları



Neutralization of B.1.1.7 (UK) and B.1.351 (South Africa) SARS-CoV-2 pseudoviruses by serum from mRNA-1273-immunized Phase 1 participants (7 days post-boost).

- Neutralization measured by a recombinant VSVbased PsVN assay.
- Individual participants sera represented as dots with lines connecting the D614G and variant neutralization titers.

# J&J Ad26 CoV2 aşısının farklı coğrafyalarda etkinlik bulguları

**Table 22. Vaccine Efficacy of First Occurrence of Moderate to Severe/Critical and Severe/Critical COVID-19 Including Non-centrally Confirmed Cases With Onset at Least 14 or at Least 28 Days After Vaccination, by Country of Participation, Per-Protocol Set, Study 3001**

| Country Subgroup            | Onset at Least 14 Days            |                               |                         | Onset at Least 28 Days            |                               |                           |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                             | Ad26.COV2.S Cases (N) Person- yrs | Placebo Cases (N) Person- yrs | VE% <sup>a</sup> 95% CI | Ad26.COV2.S Cases (N) Person- yrs | Placebo Cases (N) Person- yrs | VE% <sup>a</sup> (95% CI) |
| <b>United States</b>        |                                   |                               |                         |                                   |                               |                           |
| Moderate to severe/critical | 51 (9119)<br>1414.0               | 196 (9086)<br>1391.3          | 74.4%<br>(65.0, 81.6)   | 32 (8958)<br>1403.4               | 112 (8835)<br>1375.6          | 72.0%<br>(58.2, 81.7)     |
| Severe/critical             | 4 (9119)<br>1417.2                | 18 (9086)<br>1404.8           | 78.0%<br>(33.1, 94.6)   | 1 (8958)<br>1405.2                | 7 (8835)<br>1382.2            | 85.9%<br>(-9.4, 99.7)     |
| <b>South Africa</b>         |                                   |                               |                         |                                   |                               |                           |
| Moderate to severe/critical | 43 (2473)<br>377.6                | 90 (2496)<br>379.2            | 52.0%<br>(30.3, 67.4)   | 23 (2449)<br>376.1                | 64 (2463)<br>376.9            | 64.0%<br>(41.2, 78.7)     |
| Severe/critical             | 8 (2473)<br>380.2                 | 30 (2496)<br>382.9            | 73.1%<br>(40.0, 89.4)   | 4 (2449)<br>377.0                 | 22 (2463)<br>379.0            | 81.7%<br>(46.2, 95.4)     |
| <b>Brazil</b>               |                                   |                               |                         |                                   |                               |                           |
| Moderate to severe/critical | 39 (3370)<br>555.7                | 114 (3355)<br>548.8           | 66.2%<br>(51.0, 77.1)   | 24 (3354)<br>554.8                | 74 (3312)<br>546.1            | 68.1%<br>(48.8, 80.7)     |
| Severe/critical             | 2 (3370)<br>558.9                 | 11 (3355)<br>556.8            | 81.9%<br>(17.0, 98.1)   | 1 (3354)<br>556.2                 | 8 (3312)<br>549.8             | 87.6%<br>(7.8, 99.7)      |

Source: Sponsor tables GEFPE09A, GEFPE09C, GEFBO05NC\_A, GEFBO05NC\_C  
N=Total number of participants at risk per category

# Günümüzde kullanımda olan Aşıların Varyantlara etkileri

| Aşı                        | Etkinlik   | Varyantlara etkinlik  |
|----------------------------|--|---|
| <b>Pfizer</b>              | %95 (CI 95%; 90.3-97.6) <sup>1</sup>   | <ul style="list-style-type: none"><li>Her 3 tipden yapay virüslere karşı in vitro deneylerde: nötralizan antikor titresi 0,81-1,46 kez az bulursa da, çapraz koruma var: varyantlar aşı etkinliğinde azalma / farklılaşma yaratmıyor <sup>2</sup></li></ul> |
| <b>Moderna</b>             | %94.1 (95% CI, 89.3-96.8%; P<0.001) <sup>3</sup>   | <ul style="list-style-type: none"><li>Aşılanmış kişi serumları ile gerçekleştirilen nötralizasyon testleri: V1' e karşı farklılık önemli oranda değil; V3'e karşı 6 kez azalma var; ancak koruma yine de oluyor<sup>4</sup></li></ul>                       |
| <b>AZ</b>                  | %82.4 (95%CI 62.7%-91.7%) >12 haftada <sup>5</sup><br>İlk dozdan sonra %76<br>(CI: 59% to 86%) | <ul style="list-style-type: none"><li>G. Afrika<sup>6</sup>: V2 ile oluşacak hafif-orta şiddetteki hastalığa karşı koruma çok düşük (%22)</li><li>İngiltere <sup>7</sup> : aşı etkinliğinde farklılık YOK (%70,4 vs %81,5)</li></ul>                        |
| <b>J&amp;J<sup>8</sup></b> | %66 (orta/ağır COVID-19)<br>Ağır olgulara karşı tüm<br>coğrafyalarda %85                       | <ul style="list-style-type: none"><li>G. Afrika suşuna karşı %52-57 etkinlik.</li><li>İngiliz varyantına karşı: %72</li><li>Diğer varyantlara karşı bilgi yok</li></ul>   |
| <b>Coronavac</b>           | %50,1- %>96  | <ul style="list-style-type: none"><li>Brezilya varyantı için tek dozda etkinlik %35,1<sup>9</sup></li></ul>   |

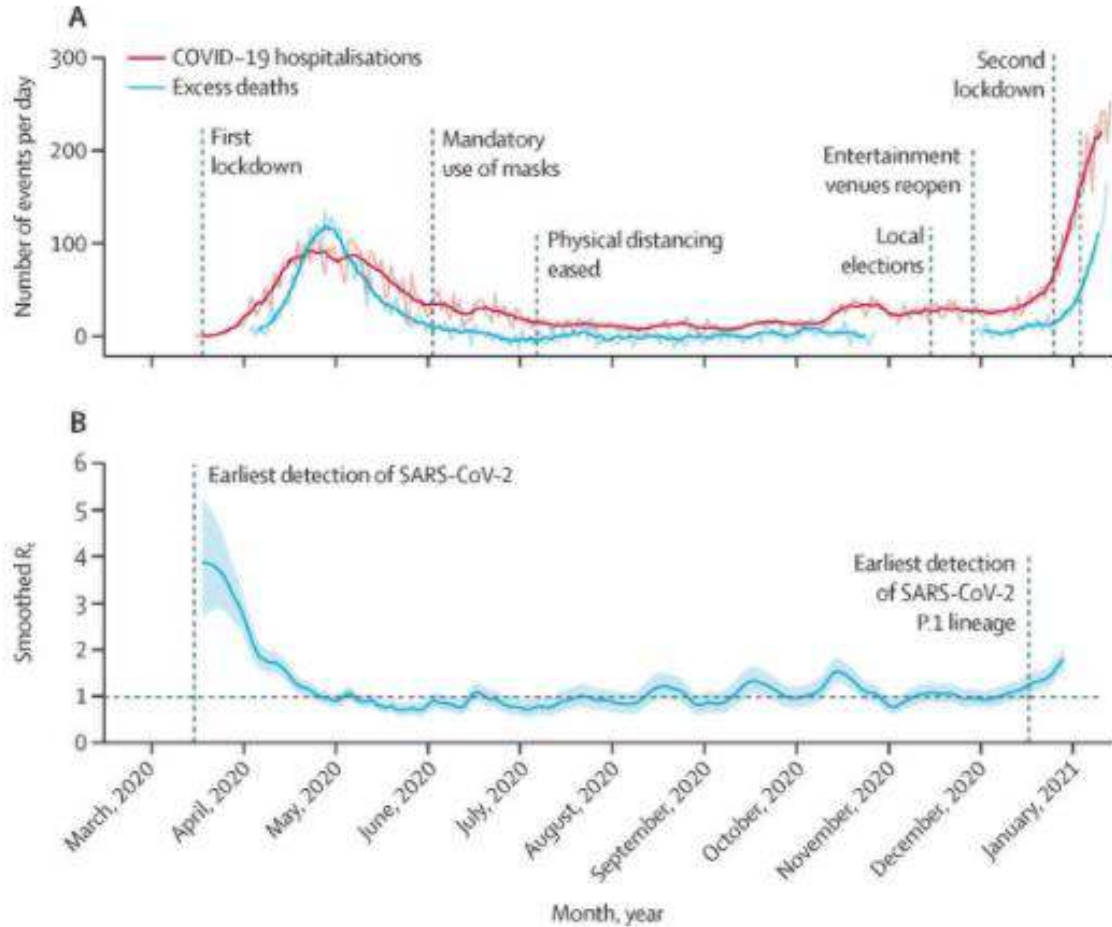


**CD8+ T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants**

Andrew D Redd<sup>1,2#</sup>, Alessandra Nardin<sup>3</sup>, Hassen Kared<sup>3</sup>, Evan M Bloch<sup>4</sup>, Andrew Pekosz<sup>5</sup>, Oliver Laeyendecker<sup>1,2</sup>, Brian Abel<sup>3</sup>, Michael Fehlings<sup>3</sup>, Thomas C Quinn<sup>1,2</sup> and Aaron AR Tobian<sup>4</sup>

- 1- Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
- 2- Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA
- 3- ImmunoScape Pte Ltd, Singapore
- 4- Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA
- 5- Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

# Manaus-Brezilya'da %76'lık seropozitifliğe rağmen SARS-CoV-2 olgularında yeniden artış...



## İsrail'de V2 ile re-enfeksiyon

Search

HAARETZ

### Two Recovered Israeli COVID Patients Reinfected With South African Strain

Health Ministry says 44 cases of the COVID strain have been found in Israel, and that patients had been in contact with 124 people

# Could mutations of SARS-CoV-2 suppress diagnostic detection?

Emerging SARS-CoV-2 strains (spike mutations)

|           |     |                        |           |
|-----------|-----|------------------------|-----------|
| Canonical | 60  | SNVTWFHAIHVSQTNGTKRFD  | 80        |
| ΔH69/V70  | 60  | SNVTWFHAI--SQTNGTKRFD  | 80        |
| Canonical | 780 | EVFAQVKQIYKTPPIKIPGCF  | 800       |
| D796H     | 780 | EVFAQVKQIYKTPPIKIPGRF  | 800       |
| Canonical | 600 | PGTMTSNQVAVLYQVNCYEV   | 620       |
| D614G     | 600 | PGTMTSNQVAVLYQVNCYEV   | 620       |
| Canonical | 490 | FPLQSYGFPQPTGCVGYQYTRV | 510 (RBD) |
| N501Y     | 490 | FPLQSYGFPQPTGCVGYQYTRV | 510       |

**B.1.1.7 (8 spike mutations)**

|            |      |                        |           |
|------------|------|------------------------|-----------|
| Canonical  | 60   | SNVTWFHAIHVSQTNGTKRFD  | 80        |
| ΔH69/V70   | 60   | SNVTWFHAI--SQTNGTKRFD  | 80        |
| Canonical  | 130  | VCEPQPCNDPFLGVVYHKRHK  | 150       |
| ΔY144/Y145 | 130  | VCEPQPCNDPFLGV--HKRHK  | 150       |
| Canonical  | 490  | FPLQSYGFPQPTGCVGYQYTRV | 510       |
| N501Y      | 490  | FPLQSYGFPQPTGCVGYQYTRV | 510 (RBD) |
| Canonical  | 560  | LPPQQPGRDIDDTTDAVRDPQ  | 580       |
| A570D      | 560  | LPPQQPGRDIDDTTDAVRDPQ  | 580       |
| Canonical  | 670  | ICASYQTQINSERRARVASQ   | 690       |
| P681H      | 670  | ICASYQTQINSERRARVASQ   | 690       |
| Canonical  | 710  | NSIAIDINPTISVTTTEILPVS | 730       |
| T716I      | 710  | NSIAIDINPTISVTTTEILPVS | 730       |
| Canonical  | 980  | ILRLDKVRAEVQIDRLITGR   | 1000      |
| S982A      | 980  | ILRLDKVRAEVQIDRLITGR   | 1000      |
| Canonical  | 1110 | YEPQIITTEITFVSGNCLVVI  | 1130      |
| D1118H     | 1110 | YEPQIITTEITFVSGNCLVVI  | 1130      |

Fig. 1 | Multiple sequence alignments of SARS-CoV-2 S protein. Relative portions of the sequence alignments of S are shown. The mutated positions in variants are highlighted in yellow.

## A new SARS-CoV-2 variant poorly detected by RT-PCR on nasopharyngeal samples, with high lethality

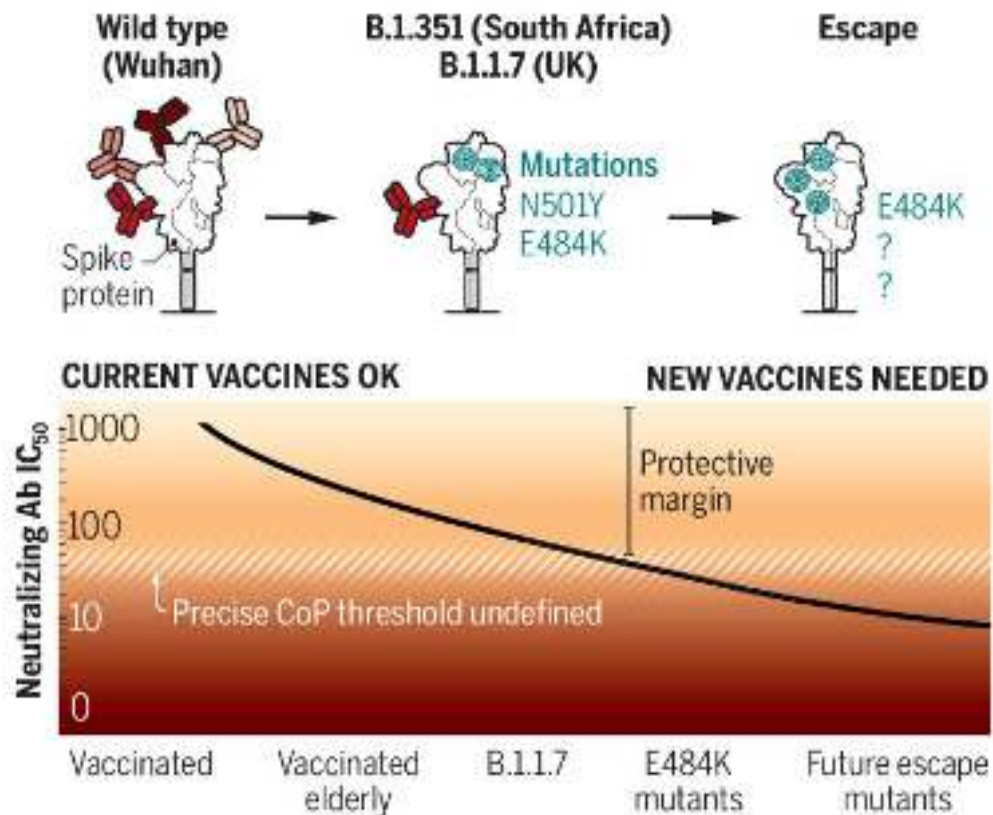
Pierre FILLATRE, M.D.<sup>1</sup>, Marie-José DUFOUR, M.D.<sup>2</sup>, Sylvie BEHILLIL P.D.<sup>3</sup>, Remi VATAN, M.D.<sup>4-5</sup>, Pascale

Interpretation: We report a nosocomial outbreak of COVID-19 cases related to a new variant, **B.1.616**, poorly detected by RT-PCR on nasopharyngeal samples, with high lethality:

- Half of patients died in less than a month, a much higher rate than the 16% mortality among other hospitalized COVID-19 patients
- The new variant is poorly detected, only 15% who had the B.1.616 variant tested (+) in standard nasopharyngeal swabs

## Vaccine-induced protection

Loss of neutralizing epitopes in the spike protein in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants could reduce protection induced by vaccination based on wild-type spike. Most vaccinated people develop neutralizing antibody (Ab) with an  $IC_{50}$  (half maximal inhibitory concentration) within the protective margin, although precise correlates of protection (CoP) are unknown. Variants with E484K mutations and future escape mutants may bring protection below this margin, prompting the need for new vaccines.



## Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation

Xianding Deng<sup>1,2&</sup>, Miguel A Garcia-Knight<sup>3&</sup>, Mir M. Khalid<sup>4,5&</sup>, Venice Servellita<sup>1,2&</sup>,

## Rapid Emergence and Epidemiologic Characteristics of the SARS-CoV-2 B.1.526 Variant — New York City, New York, January 1–April 5, 2021

MMWR May 14, 2021 / 70(19):474–476

On May 6, 2021, this report was posted online as an MMWR Early Release.

Carrie M. Thompson, PhD; Scott Hughes, PhD; Stephanie Ngai, MPH; Jennifer Baumgartner, MSPI; Jane C. Wang, MS; Emily McGowan, MPH; Catherine Demme, MPH; Elizabeth Luoma, MPH; Daniele Bertolino, MPH; Christine Hwang, MPH; Kelsey Keefer, MPH; Cybil Del Castillo; Melissa Hookins; Henry Lee, PhD; Andrea K. Boya, MPH; Jennifer L. Raveman, PhD; Anne D. Fine, MD (few author affiliations)

## N440K variant of SARS-CoV-2 has Higher Infectious Fitness

Dixit Tandel<sup>\*1</sup>, Divya Gupta<sup>\*#</sup>, Vishal Sah<sup>\*#1</sup> and Krishnan Harinivas Harshan<sup>\*#1</sup>

News / India

## N440K variant of COVID-19 15 times more lethal? Is it a reason for India to worry? Know here

A new variant, 'N440K', has been reported in the southern part of India, especially Andhra Pradesh. Scroll down to know about the new virus



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

Neil deGrasse Tyson

İlginize teşekkürler

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.