



INVITED REVIEW

Hayvan Coronavirusları, türler arası geçiş ve zoonotik potansiyelleri

Seval Bilge Dağalp^{1*}, İlker Şahinkesen¹, Ali Rıza Babaoğlu², Fırat Doğan³, Enes Arda Arslan⁴

¹Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

³Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara, Türkiye

Geliş:28.08.2020, Kabul: 12.10.2020

*dagalp@ankara.edu.tr

Animal coronaviruses, interspecies transmission and zoonotic potential

Eurasian J Vet Sci, 2020, Covid-19 Special Issue, 99-105

DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2020.293

Öz

Coronavirüsler (CoV) insan ve omurgalıların önemli patojenleri olarak bilinmektedir. Bu virüsler insan, hayvan, kuş, yaras, fare ve birçok yaban hayvanında solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları oluşturabilmektedir. İnsan CoV enfeksiyonları öncelikle üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemi etkilemektedir. Klinik semptomlar hafif soğuk algınlığı benzeri tablodan, daha şiddetli bronşit ve pnömoni gibi akciğer ilişkili formlara kadar değişmektedir. İki bin iki yılında SARS ve 2012'de MERS salgınlarından sonra CoV'ların hayvanlardan insanlara (zoonotik CoV'ler) bulaşma olasılığı kanıtlanmıştır. Aralık 2019'da ise Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını dünya çapında bir yayılım göstermiştir. Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bu virüs yeni tip Coronavirus 2019 (nCoV-19) olarak tanımlanmış ve Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu salgını küresel acil durum ilan ederek coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) olarak açıklamıştır. Bu salgında dünya genelinde her gün binlerce ağır hasta spesifik antiviral tedavi eksikliği ve klinik tedavi yetersizliği nedeniyle hayatını kaybetmektedir. CoV'lerin son yıllarda yüksek orandaki nükleotid değişimi ve rekombinasyonu büyük ölçüde popülasyon, kentleşme ve modern tarım ve hayvancılık uygulamaları gibi faktörler nedeniyle hızlanmaktadır. Bu faktörler, türler arası karışımı ve tür bariyerlerinin geçişini kolaylaştırmış ve CoV'lerin genomik rekombinasyonuna yol açmıştır. Viral zoonoz enfeksiyonları önlemenin etkili yolu, "tek sağlık" kavramını dikkate alarak doğal rezervuarlar ve insanlar arasındaki engelleri korumaktır.

Anahtar kelimeler: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, yaras, zoonoz

Abstract

Coronaviruses (CoV) are known to be important pathogens of humans and vertebrates. These viruses can cause respiratory, gastrointestinal and central nervous system infections in humans, animals, birds, bats, mice and many wild animals. Lung-related forms such as bronchitis and pneumonia are more severe than a mild cold-like clinical feature in humans. After the SARS epidemics in 2002 and MERS in 2012, the possibility of CoV transmission from animals to humans (zoonotic CoVs) has been proven. In December 2019, a pneumonia epidemic that started in Wuhan, China and whose cause is unknown, spread worldwide. In January 2020, this virus was identified as the new type of Coronavirus 2019 (nCoV-19) by the World Health Organization (WHO), and in February 2020, the World Health Organization (WHO) declared this epidemic a global emergency, and coronavirus disease 2019 (COVID-19) as explained. In this epidemic, thousands of seriously ill patients die every day due to the lack of specific antiviral treatment and inadequate clinical treatment. The high rate of nucleotide change and recombination of CoVs in recent years has been accelerating largely due to factors such as population, urbanization and modern agriculture and animal husbandry practices. These factors facilitated inter-species mixing and crossing species barriers and led to genomic recombination of CoVs. An effective way to prevent viral zoonotic infections is to protect barriers between natural reservoirs and human society, taking into account the concept of "one health".

Keywords: Bat, coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, zoonoz





Giriş

Coronavirüsler (CoV) insan ve omurgalıların önemli patojenleri olarak bilinmektedir. Bu virüsler insan, hayvan, kuş, yaras, fare ve birçok yaban hayvanında solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları oluşturabilmektedir. CoV'larda bulaşma genellikle doğum sonrası horizontal olarak damlacık ve yakın temas yolları ile olmakta ve vertikal bulaşma için herhangi bir kanıtın olmadığı bildirilmektedir (Williams ve Barker 2001).

Enfeksiyöz bronşit virüsü (IBV), canine respiratory coronavirus (CRCoV) ve fare hepatit virüsü (MHV) hariç diğer hayvan CoV enfeksiyonları tipik olarak gastrointestinal semptomlarla sonuçlanmaktadır. İnsan CoV enfeksiyonları öncelikle üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemi etkilemektedir. İnsanlarda hafif soğuk algınlığı benzeri klinik tablodan daha şiddetli bronşit ve pnömoni gibi akciğer ilişkili değişik formları görülmektedir (Fehr ve Perlman 2015, Su ve ark 2016). İlk insan CoV'u 1960'larda üst solunum sistemi problemleri hastadan alınan nazal sürüntü örneğinden izole edilmiş ve B814 olarak adlandırılmıştır. Aralık 2019'dan önce 6 farklı CoV suşunun insanları enfekte ettiği bilinmektedir. HCoV-229E, HCoV-OC43, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirusu (SARS-CoV), HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ve Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirusu (MERS-CoV) olarak belirlenmiştir. İki bin iki yılında SARS ve 2012'de MERS salgınlarından sonra CoV'ların hayvanlardan insanlara (zoonotik CoV'ler) bulaşma olasılığı kanıtlanmıştır (Chen ve ark 2014). Aralık 2019'da ise Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını dünya çapında bir yayılım göstermiştir. Çin'in en az 5 bağımsız laboratuvarı tarafından bu salgına yönelik yürütülen etiyolojik çalışmalar ve DNA

sekans analizi sonucunda, etkenin yeni tip CoV olduğu belirlenmiştir (Chen ve ark 2020). Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bu virüs yeni tip Coronavirus 2019 (nCoV-19) olarak tanımlanmış ve Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu salgını küresel acil durum ilan ederek, coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) olarak açıklamıştır. Aynı gün Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından, COVID-19'un etkeninin 2002-2003'deki SARS-CoV ile genetik ilişkili olduğu belirlenmiş, resmi olarak SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (ICTV 2020). SARS-CoV-2 enfeksiyonu pandemik olarak hala yayılmaya devam etmekte ve virüs halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit olmayı sürdürmektedir. Bu salgında dünya genelinde her gün binlerce ağır hasta spesifik antiviral tedavi eksikliği ve klinik tedavi yetersizliği nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Jin ve ark 2020).

Hayvan coronavirusları

CoV ve CoV- benzeri enfeksiyonlar ve subklinik enfeksiyonlar da dahil olmak üzere domuz, sığır, at, deve, kedi, köpek, kemirgen, kuş, yaras, tavşan, gelincik, vizon ve çok sayıda yaban türlerinde tanımlanmıştır (Maclachlan ve Dubovi 2017). Bu virüslerin, hayvancılıkta ve pet hayvanlarında ağır hastalıklara neden olması 20. yüzyılın son yarısında önemli araştırmalara yol açmıştır.

Hayvan CoV'lerin insanlarda bilinen herhangi bir zoonotik potansiyeli olduğu bilinmemektedir. CoV'lerin evcil ve yaban hayvan türleri arası bulaşma potansiyeli mümkündür (Williams ve Barker 2001). Bu virüsler farklı düzeylerde genetik ve anijenik ilişki ve çapraz tür bulaşması sergilemektedir.

Tablo 1. Coronavirusların sınıflandırılması

<i>Alfacoronavirus</i>	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Deltacoronavirus</i>	<i>Gammacoronavirus</i>
Canine coronavirus type I	Bovine coronavirus	Wigeon coronavirus HKU20	Avian coronavirus
Canine coronavirus type II	Equine coronavirus	Coronavirus HKU15	Avian coronavirus 9203
Feline coronavirus type I	Human coronavirus OC43	White-eye coronavirus HKU16	Duck coronavirus 2714
Feline coronavirus type II	Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus		
Transmissible gastroenteritis virus	Murine coronavirus		
Human coronavirus 229E	SARS-CoV		
Human coronavirus NL63	MERS-CoV		
	SARS-CoV-2		



Hayvan CoV'leri genellikle reseptör düzeyinde tür spesifik; yabani kedigiller ile evcil kediler, yaban köpekleri ile evcil köpekler gibi yakın ilişkili türler ve sığır ile gevik gibi daha az ilişkili türler arasında çapraz enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

Transmissible gastroenteritis virus (TGEV) ve domuz epidemik diyare virusu (PEDV) genç domuzlarda ciddi gastroenteritlere neden olarak yüksek morbidite ve mortalite oranları ile önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Fehr ve Perlman 2015, Hasöksüz ve ark 2020). Domuz CoV (TGEV), köpek ve kedi CoV'leri domuz, köpek ve kedi gibi heterolog konakçıda değişik hastalık tablosu ve çapraz enfeksiyonlara bağlı olarak çapraz korunmaya da neden olabilmektedir. Bu üç ilişkili CoV'ler, ana CoV'nin bir çeşit mutantları olarak görülmektedir (Knobler ve ark 2004).

Kedi enterik CoV'si (FCoV) evcil kedilerde yaygın olarak bulunan, fekal-oral yolla bulaşan, hafif veya asemptomatik enfeksiyona neden olan ve persiste enfeksiyon döneminde mutasyon sonucu yüksek patojeniteye sahip kedi enfeksiyöz peritonitis virus (FIPV) suşuna dönüşerek kedilerde öldürücü olan enfeksiyöz peritonitis hastalığına yol açmaktadır (Payne 2017). FCoV'ler antijeniteye bağlı olarak tip I ve tip II olmak üzere iki farklı serotipe ayrılmaktadır. Araştırmalar, Kedi-CoV tip-II'nin (FCoV-II), FCoV-I ile Köpek (Canine)-CoV tip-II (CCoV-II) arasında homolog rekombinasyon yoluyla ortaya çıktığını göstermektedir. Deneysel olarak FCoV-I ile enfekte olan kediden alınan serum, CCoV-II'yi nötralize edememekle birlikte, FCoV-I ile persiste enfekte kedilerin CCoV-II ile süperenfekte olabileceği gösterilmektedir. Bu sonuçlar FCoV-II'nin bağımsız olarak kedi vücudunda ortaya çıktığını ancak kediler arasında kolayca yayılmadığını da göstermektedir. Bu da patojenik CoV'lerin ortaya çıkması için rekombinasyon türü genetik değişimlerin sıklıkla meydana geldiğini ortaya koymaktadır (Terada ve ark 2014). FCoV ile enfekte olan çoğu yavru kedi virusu elimine edebilmekte ancak yaklaşık %15 oranında persiste olarak seyretmektedir. FIPV enfeksiyonu insanlardaki sarkoidoz hastalığına benzerlik gösteren ıslak ve kuru olmak üzere iki forma sahiptir. Makrofaj ve monositlere affinite gösteren bu virus, anormal sitokin ve/veya kemokin ekspresyonuna ve lenfopeniye neden olduğundan öldürücü hastalık tablosuna dönüşebilmektedir (Fehr ve Perlman 2015, Hasöksüz ve ark 2020). FIP'in erken belirtileri anoreksi, kilo kaybı, halsizlik ve dehidratasyon gibi non-spesifik belirtiler içermektedir. Bu hastalık farklı yaş gruplarında ortaya çıkabilmekte ancak bir yaşından küçük veya 10 yaşından büyük kedilerin hastalığa daha duyarlı olduğu görülmektedir.

Canine Enterik Coronavirus (CCoV) enfeksiyonu genel olarak köpeklerde yaygın olarak görülmektedir. Vahşi köpek, tilki, rakun ve kedilerde de benzer veya aynı Alfa-CoV'lar tanımlanmıştır. Canine CoV'nin neden olduğu intestinal hastalık bağırsak villuslarını kaplayan enterositlerin tahrip edilmesi

ile birlikte ishale neden olan diğer türlerdeki enterik CoV hastalığı ile benzerlik gösterir. İki bin üç yılında köpeklerde solunum sistemi hastalığı ile ilişkili yeni bir CoV tanımlanmıştır. Bu virus genetik olarak enterik CCoV'den farklıdır; enterik CCoV, *Alfa-CoV* genusunda yer alırken respiratorik CCoV'si genetik olarak sığır CoV (BCoV) ve HCoV-OC43'e benzerlik gösteren *Beta-CoV* genusunda yer almaktadır. Enterik CCoV'den farklı olarak respiratorik CCoV'si HE genine sahiptir (Maclachlan ve Dubovi 2017).

Yabani ruminantlarda bulunan CoV'ler antijenik olarak BCoV ile yakın ilişkili olmakta ve deneysel olarak buzağuları enfekte edebilmektedir (Majhdi ve ark 1997, Knobler ve ark 2004). CoV suşları arasında genetik benzerliğe (%97 > benzerlik) dayanarak, BCoV'sinin köpeklerde ve aynı zamanda insanlarda enfeksiyona neden olduğu düşünülmektedir (Erles ve ark 2003). BCoV'nin deneysel olarak memeli konakçılardan başka hindi gibi filogenetik olarak farklı türlerde hastalığa neden olabileceği görülmektedir (Ismail ve ark 2001). BCoV'sinin geniş konakçı spektrumunun nedeninin bilinmemesine rağmen, BCoV'nin taşıdığı hemaglutinin antijeni nedeniyle çeşitli hücre tiplerine bağlanabilme kapasitesini artırdığı düşünülmektedir (Knobler ve ark 2004). CoV'ler konak dışında labil olduğundan doğal ortam ortak kullanılmadığı takdirde türler arası bulaşma potansiyeli düşüktür (Williams ve Barker 2001). Han ve ark (2006), enterik HCoV'nin (HECV-4408) seronegatif buzağılarda enfeksiyon oluşturduğunu ve bu virusun buzağılarda spesifik antikor oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir.

Sığır CoV (BCoV), sığan CoV ve enfeksiyöz bronchitis virusu (IBV) hafif tablodan şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına kadar farklı klinik hastalıklara neden olmaktadır. BCoV gevik, karaca, deve ve çeşitli ruminantlarda enfeksiyona neden olarak sığır işletmelerinde önemli kayıplara yol açmaktadır (Perlman ve Netland 2009, Alekseev ve ark 2008). BCoV enfeksiyonu buzağılarda diyare, yetişkin sığırlarda kış dizanterisi (kanamalı diyare) ve besi sığırlarında farklı yaş gruplarında solunum sistemi hastalıkları gibi 3 farklı klinik tablo ile görülmektedir. BCoV'nin genetik ve/veya antijenik olarak ilişkili farklı suşları, solunum sistemi hastalığı olan köpeklerden, diyareli insanlardan ve sığırların kış dizanterisine benzer intestinal hastalığı olan vahşi ruminantlardan da izole edilmiştir.

Gamma-CoV genusunda yer alan IBV'nin bazı suşları tavuklarda ürogenital kanal enfeksiyonuna yol açmaktadır. Reprodüktif kanalın IBV ile enfekte olması yumurta üretimini önemli ölçüde azaltıp, her yıl yumurta üretim endüstrisinde önemli kayıplara neden olmaktadır (Fehr ve Perlman 2015, Perlman ve Netland 2009).

En çok çalışılan hayvan CoV'si farelerde solunum, enterik, hepatik ve nörolojik gibi çeşitli klinik tablolara neden olan fare hepatit virusudur (MHV). Bu virus, deneysel çalışmalar-





da farelerde genel bir karaciğer yangısı oluşturma özelliği nedeniyle "hepatit virus" adını almaktadır. MHV tipleri poliotropizmleri sayesinde in-vitro olarak çeşitli hücre tiplerinde kolayca çoğalabilmektedir. Bu nedenle MHV'nin doku kültürlerinde viral replikasyonun temellerini incelemek, CoV'lerin patogenezi ve immün yanıtını araştırmak, nörolojik hastalık ve hepatit için ideal bir model olarak kullanılması geniş kapsamlı şekilde bilimsel literatürün temelini oluşturmaktadır (Maclachlan ve Dubovi 2017, Payne 2017).

İnsan ve zoonotik coronavirüsler

İnsan coronavirüsleri (HCoV'leri), üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni ve bronşit gibi değişen şiddette birçok solunum sistemi hastalıkları ile ilişkili önemli bir CoV grubuna sahiptir. Günümüzde HCoV'ler yüksek oranda nükleotid değişim ve rekombinasyon özelliğine sahip olan çok hızlı değişen virüsler olarak bilinmektedir. Son yıllarda, HCoV'lerin değişimi popülasyon, kentleşme ve kümes hayvancılığı gibi faktörler nedeniyle hızlanmaktadır. Bu faktörler, türler arası karışım ve tür bariyerlerinin geçişini sağlamış ve CoV'lerin genomik rekombinasyonuna yol açmıştır (Lim ve ark 2016). Bugüne kadar HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 olarak 4 adet HCoV ve 3 adet zoonotik CoV tanımlanmaktadır. HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 enfeksiyonları dünya genelinde endemik olarak görülmekte, insan üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık 1/3'ünü kapsamaktadır (Corman ve ark 2018). Endemik olan insan CoV'leri solunum sistemi enfeksiyonlarının yanı sıra enterik ve sinirsel hastalıklara da neden olabilmektedir (Morfopoulou ve ark 2016). Bu virüsler yeni doğanlarda, yaşlılarda ve kronik hastalıkları olan insanlarda daha ciddi hastalıklara neden olmakta ve bu gruptaki insanlarda alt solunum yolu enfeksiyonu insidensi daha fazla görülmektedir (Van der Hoek 2007). Bu 4 virüsün önemli özelliği genetik değişime farklı tolerans göstermeleridir. HCoV-229E izolatları arasında minimum dizi farklılığı varken, HCoV-OC43 izolatları önemli oranda genetik değişkenlik göstermektedir (Fehr ve Perlman 2015). Bu özellik, muhtemelen HCoV-229E'nin fareleri enfekte etmek için tür bariyerini geçememesini açıklarken, HCoV-OC43 ve yakın ilişkili sığır CoV'si (BCoV) fareleri ve birkaç ruminant türünü enfekte edebilmektedir. Bazı araştırmalar HCoV'lerin özellikle HCoV-OC43'ün gastrointestinal hastalıklar ile ilişkili olduğunu da ortaya koymaktadır. CoV'ler insan gaita örneklerinde tespit edilebilmekte ve gastroenteritli çocuklarda HCoV-OC43'e karşı antikor gelişmektedir (Van der Hoek 2007).

HCoV ve zoonotik CoV'lerin yarasalar, fareler veya evcil hayvanlar gibi zoonotik bir kökeni olduğu bilinmektedir. Çok sayıda araştırma CoV'lerin yarasalarda patojenik olmadığını, genetik olarak çeşitlilik sergilediğini ve yarasalardan gelen HCoV'lerin evrimsel bir kökeni olduğunu desteklemektedir. Söz konusu virüslerin, çeşitliliğini ve genom özelliklerini be-

lirlemek için doğal konakçısı ve potansiyel zoonotik kaynaklarını açığa çıkarmak faydalı olacaktır (Corman ve ark 2018). HCoV ve zoonotik CoV'lerin zoonotik kökenlerini ve tür bariyerlerini kıran faktörleri izlemek ve araştırmak, gelecekte olası CoV'lerin yayılımlarının önlenmesinde ve böylece salgınların kontrolünde yadsınamaz bir öneme sahip olacaktır (Ye ve ark 2020).

Yarasaların, genomik sekans analizi sonucu otuz adet CoV için konakçı oldukları bilinmektedir (Phan 2020). Yarasaların bu denli fazla virusa rezervuar olması ve bu virüslerin yarasalara zarar vermemeleri iki hipotezle açıklanmıştır. Birinci hipotez; uçan tek memeli olan yarasaların yüksek ölçüde reaktif oksijen ürettiği, buna cevap olarak, oksidatif stresi azaltacak genlerin artan ekspresyonu ve sonuç olarak viral replikasyon ile patojenitenin azaldığıdır (Zang ve ark 2013, Reshi ve ark 2014). İkinci hipotez ise, yarasalarda sentezlenen interferon tiplerinin viral hastalıkları engellediği fakat düşük seviyede de olsa viral enfeksiyonun devam ettiği (Ahn ve ark 2016). Sonuç olarak yarasalar ile virüsler arasında kommensalist bir ilişki olduğu, başta CoV'lar olmak üzere çoğu virüsün yarasaya zarar vermeden çeşitli dokularında çoğalmaya devam ettiği düşünülmektedir.

SARS benzeri corona virüsüne (SL-CoV) 2005 yılında yine Wuhan şehrindeki mağaralarda yaşayan at nalı burunlu yarasalarda rastlanılmıştır. 2013 yılında ise, yarasa dışkıları inokule edilmiş VERO E6 hücrelerinde SARS benzeri virüsler olan RsSHC014 ve Rs3367 izole edilmiştir (Ge ve ark 2013). İzole edilen bu virüs insan ve misk kedisi SARS CoV ile genomik olarak %95 oranında benzer bulunmuştur. Bu SL-CoV'un S proteinini kullanarak hücrelere infiltre olduğu ve hücreye girişinde ACE2 reseptörlerini kullandığı belirlenmiştir. Bu çalışmaların sonucu olarak ise SARS CoV'un doğal konakçısının yarasalar olduğu, SL-CoV'ların ise arakonakçıya ihtiyaç duymadan insanları enfekte edebilme özelliğine sahip olduğu ortaya konmuştur (Yang ve ark 2015).

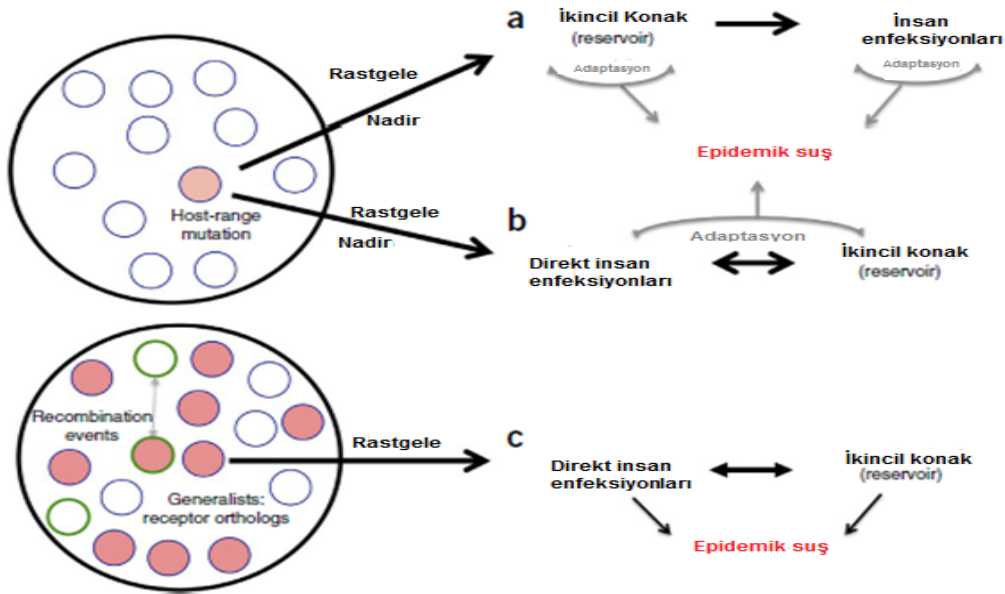
SARS-CoV, MERS-CoV ve yeni tanımlanan SARS-CoV-2 yüksek patojeniteye sahip olan şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonundan, akut solunum yolu darlığı sendromuna (ARDS) ve bazen akciğer dışı belirtilere kadar gelişen klinik tablo ve ölümlere neden olabilmektedir (Ye ve ark 2020). SARS-CoV epidemisine kadar HCoV'ler ile enfekte olmanın genellikle zararsız olduğu düşünülmüştür. İki bin iki yılında ortaya çıkan SARS salgını yaklaşık %10 fatalite oranı ile tarihinin en etkileyici salgını olarak kayda geçmiştir (Cheng ve ark 2007). MERS salgını SARS salgınından 10 yıl sonra Arap Yarımadası'nda persiste epidemik şekilde ve dünya genelinde sporadik yayılımı ile varlığını sürdürmektedir (Hilgenfeld ve Peiris 2013). Daha sonra 2019 yılında SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemisi alarm vermeye ve dünyayı etkisi altına almaya başlamıştır. Araştırmacılar, SARS-CoV veya SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların diğer CoV'lere bağlanabilen antikorlar (çapraz reaksiyon) ürettiğini, ancak hücre kültürü

çalışmalarında çapraz koruyucu bağışıklık sağlamadığını göstermektedir. Bu antikörlerin insanlarda çapraz koruma sağlayıp sağlamadığı hala belirsizliğini korumaktadır (Lv ve ark 2020).

SARS-CoV'un türler arası geçişi ile ilgili günümüze kadar üç ayrı hipotez geliştirilmiştir. İlk hipoteze göre SARS epidemisi sırasında misk kedilerinde sirküle olmakta olan CoV'lar ve insan SARS-CoV'u arasında bir bağlantının olduğu tespit edilmiştir (Peiris ve ark 2004). Bu bulgu baz alınarak, SARS CoV'un yarasalarda tespit edilen, CoV'lardan orijin aldığı daha sonra çeşitli rastgele mutasyonlarla türler arası bariyeri geçip misk kedilerini enfekte ettiği, reseptör bağlayıcı domindeki (RBD) değişimler sonucu ACE2 reseptörlerine bağlanabilir bir duruma geldiği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre insana ilk bulaş, Çin'deki canlı hayvan pazarlarındaki misk kedileri ile yakın temas sonucu, yeni suşun insana geçmesi şeklinde oluşmuştur. Bunun sonucu olarak, virüsün insanda geçirdiği adaptasyona bağlı olarak epidemik SARS-CoV ortaya çıkmıştır (Menachery ve ark 2015). Ancak ilk SARS-CoV suşları filogenetik olarak misk kedileri suşlarından daha çok yarasaya suşlarına benzer bulunmuştur (Graham ve ark 2013). Bundan dolayı ikinci hipotezde direkt yarasadan insana geçiş savunulmaktadır. Misk kedileri ise ikinci konakçı ve enfeksiyonun devamı için rezervuar olarak atfedilmektedir (Graham ve ark 2010). Her iki hipotezde de ikinci bir konakta spike adaptasyonunun gerekli olduğu anlaşılmaktadır. Çoğu mu-

tasyonun ise RBD'de görülmesi beklenmiştir. Böylece ACE2 reseptörlerine bağlanma kapasitesi arttığından dolayı enfeksiyon görülme oranı artacaktır. Her iki teori de, yarasaya CoV havuzlarının sınırlı olduğunu ve konakçılardaki mutasyonların hem rastgele hem de nadir olması nedeniyle, insanlarda gelecekte SARS benzeri epidemilerin oluşma olasılığının az olduğunu ortaya koymaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucu geliştirilen üçüncü bir hipotezde ise başka bir ara konakçıya ihtiyaç duyulmadan, sirküle olan yarasaya CoV havuzlarının, mutasyon veya adaptasyon olmaksızın insanları enfekte edebilen 'hazır' spike proteinlerine sahip olduğu şeklindedir (Menachery ve ark 2015) (Şekil 1).

SARS-CoV, yarasaya SARS ile ilişkili CoV'lerin (SARSr-CoVs) genetik rekombinasyonu sonucu ortaya çıkan bir CoV'dir (Cui ve ark 2019). Bu rekombinant virus, insanlarda SARS epidemisine neden olmadan önce konakçılara (yarasa, misk kedisi) adapte olmuştur (Song ve ark 2005). MERS-CoV muhtemelen en az 30 yıl önce yarasalardan tek hörgüçlü develere geçmiş ve o zamandan beri develerde yayılmaktadır (Muller ve ark 2014). Martina ve ark (2003) evcil kedilerin (*Felis domesticus*) ve gelinciklerin (*Mustela furo*) SARS-CoV enfeksiyonuna duyarlı olduğunu ve virüsü enfekte olmayan hayvanlara etkili bir şekilde bulaştırabileceklerini göstermektedir. Bu da iki farklı karnivorun bu virus ile kolayca enfekte olabilmesiyle ilgili yapılan bu gözlem, birçok hayvan türünün de bu virus için rezervuar olabileceğini göstermektedir. Evcil



Şekil 1. Coronavirüsler için savunulan hipotezler. SL-Coronavirus suşları yarasalarda sirküle olmakta olan quasi-species havuzlarından oluşmaktadır (Menachery ve ark 2015). Geleneksel SARS-CoV'un ortaya çıkış teorileri, mutant CoV'ların (kırmızı daire) rastgele ve nadir olarak türler arası geçişini savunur.

- a: İnsan harici bir konakçı progeni yarasaya virüsü ile enfekte olur ve adaptasyonun ardından, insana bulaşır, insandaki replikasyon sonucu epidemik suş oluşur.
b: Bulaşmanın yarasalar ve insanlar arasında bir ara konakçıya ihtiyaç duyulmadan gerçekleştiğini ileri sürer; daha sonra ikincil bir konakta oluşan yakın ilişkili bir CoV'la insan popülasyonunda bir seleksiyon meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak iki konakçıda da bir viral persistans ve adaptasyon şekillenir.
c: Kimerik SL virüslerinden elde edilen veriler, quasi-species havuzlarının mutasyonlara (kırmızı daireler) ihtiyaç duymadan insan hücrelerini enfekte edebilen çok sayıda virüsü barındırdığını savunmaktadır. Epideminin ortaya çıkması için, ikincil veya insan konakçılarda adaptasyonlar gerekebilse de, eğer SHC014 spike içeren virüsler, virulent bir CoV ile rekombine olursa direkt olarak insanlarda epidemiyeye neden olabilecek bir virus oluşabilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen veriler bu üç hipotezde de doğrulamaktadır.



kediler ve gelincikler deneysel olarak sadece SARS-CoV ile enfekte olmayıp aynı zamanda enfeksiyondan 2 gün sonra ve enfeksiyonu takiben 10-14 gün boyunca da SARS-CoV'yi farenden saçabildiği gösterilmiştir. SARS-CoV ile enfekte evcil kedilerde klinik belirti gözlenmezken, 6 yaban gelinciğinden üçünün halsiz ve birinin de enfeksiyonun 4. gününde öldüğü tespit edilmiştir. Bu bulgular SARS-COV'ye karşı yapılacak aşı ve ilaç çalışmalarında hayvan modeli olarak evcil kedilerin uygun olamayacağını ve evcil kedilerin SARS-CoV'nin rezervuarı olabileceğini de göstermektedir (Lun ve Qu 2004). Misk kedisinden elde edilen SARS-CoV'lerin genom dizinleri, insan SARS-CoV'lerinin genomu ile benzerlik göstermektedir. ORF8 geninin SARS epidemisi süresince hayvanlardan insanlara geçiş sırasında adaptasyon geçirdiği düşünülmektedir (Cui ve ark 2019, Chinese 2004).

Öneriler

Doğada birçok virusun uzun zamandan beri bulunduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu virüslere dahil olan CoV'ler de doğal konakçılarından insanlara ve diğer hayvanlara sürekli olarak yayılmaktadır. CoV'lerin son yıllarda yüksek orandaki nükleotid değişimi ve rekombinasyonu büyük ölçüde popülasyon, kentleşme ve modern tarım ve hayvancılık uygulamaları gibi faktörler nedeniyle hızlanmaktadır. Bu faktörler, türler arası karışımı ve tür bariyerlerinin geçişini kolaylaştırmış ve CoV'lerin genomik rekombinasyonuna yol açmıştır. Son yirmi yılda insan ve hayvanlarda SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV ile birlikte SARS-CoV-2 salgını CoV'lerin neden olduğu ve dördüncü yeni olarak ortaya çıkan zoonotik salgın olarak tanımlanmaktadır. SARS-CoV-2'nin S proteini yarasa SARS-CoV ve bilinmeyen *Beta-CoV*'nin karışımı ile oluştuğu ve SARS-CoV-2 Wuhan suşundaki S proteininin homolog rekombinasyon türü değişime uğradığı tespit edilmiştir. SARS-CoV'nin, yarasa SARS ile ilişkili CoV'lerin (SARSr-CoVs) genetik rekombinasyonu sonucu ortaya çıkan bir CoV olduğu belirlenmiştir. SARS ve etiyolojik ajanı ile ilgili hızla artan bilgiler, sensitivitesi yüksek tanı testleri ve halk sağlığı yetkilileri tarafından geliştirilmiş sürveyans sistemleri, CoV'lerin gelecekteki insan sağlığına yönelik tehdidini karşı iyi bir kontrol mekanizması oluşturmuştur. Sonuç olarak, viral zoonoz enfeksiyonları önlemenin etkili yolu, "tek sağlık" kavramını dikkate alarak doğal rezervuarlar ve insan toplumu arasındaki engelleri korumaktır. Bununla birlikte, yarasa kökenli CoV'lerde genom yapısından ve doğal seleksiyondan kaynaklı potansiyel bulaşma ve enfeksiyon riskini de göz önünde bulundurmamak gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğ-

rudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Ahn M, Cui J, Irving AT, Wang LF, 2016. Unique loss of the PYHIN gene family in bats amongst mammals: implications for inflammasome sensing. *Sci rep*, 6(1), 1-7.
- Alekseev KP, Vlasova AN, Jung K, Hasoksuz M, et al., 2008. Bovine-like coronaviruses isolated from four species of captive wild ruminants are homologous to bovine coronavirus, based on complete genomic sequences. *J Vir*, 82 (24), 12422-12431.
- Chen L, Liu B, Yang J, Jin QD, 2014. BatVir: The database of bat-associated viruses. *Database*, 2014.
- Chen Y, Liu Q, Guo D, 2020. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*, 92(4), 418-423.
- Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY, 2007. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*, 20 (4), 660-694.
- Chinese SMEC, 2004. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science*, 303, 1666-1669.
- Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C, 2018. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Advance in Virus Research*, 100, 163-188.
- Cui J, Li F, Shi ZL, 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Rev Mic*, 17(3), 181-192.
- Erles K, Toomey C, Brooks HW, Brownlie J, 2003. Detection of a group 2 coronavirus in dogs with canine infectious respiratory disease. *Virology*, 310(2), 216-223.
- Fehr AR, Perlman S, 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23.
- Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, et al., 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nat*, 503 (7477), 535-538.
- Graham RL, Baric RS, 2010. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Vir*, 84(7), 3134-3146.
- Graham RL, Donaldson EF, Baric RS, 2013. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev. Mic*, 11(12), 836-848.
- Han MG, Cheon DS, Zhang X, Saif LJ, 2006. Cross-Protection against a Human Enteric Coronavirus and a Virulent Bovine Enteric Coronavirus in Gnotobiotic Calves. *J Vir*, 80(24), 12350-12356.
- Hasöksüz M, Kılıç S, Saraç F, 2020. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*, 50, 549-556.





- Hilgenfeld R, Peiris M, 2013. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Res*, 100, 286-95.
- ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses), 2020. Coronavirusidae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Mic*, 5, 536-544.
- Ismail MM, Cho KO, Ward LA, Saif LJ, et al., 2001. Experimental bovine coronavirus in turkey poults and young chickens. *Avian Dis.*, 45(1), 157-63.
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, et al., 2020. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
- Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Mack A, et al., 2004. Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak - Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US), 2004.
- Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX, 2016. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*, 26 (4) 1-28,
- Lv H, Wu NC, Tsang OTY, et al., 2020. Cross-reactive Antibody Response between SARSCoV-2 and SARS-CoV Infections. *Cell Reports*, 31, 107725.
- Maclachlan NJ, Dubovi EJ, 2017. Fenner's Veterinary Virology, Part II: Veterinary and Zoonotic Viruses, 5th Edition, United States, Academic Press, 435-461.
- Majhdi F, Minocha HC, Kapil S, 1997. Isolation and characterization of a coronavirus from elk calves with diarrhea. *J.Clin.Microbiol*, 35(11), 2937-2942.
- Martina BE, Haagmans BL, Kuiken T, Fouchier RA, et al. 2003. SARS virus infection of cats and ferrets. *Nat*, 425, 915
- Menachery VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, 2015. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat med*, 21(12), 1508-1513.
- Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, et al., 2016. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N.Engl. J.Med*, 375, 497-498.
- Muller MA, Corman VM, Jores J, Meyer B, et al., 2014. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983-1997. *Emerg Infect Dis*, 20(12), 2093.
- Payne S, 2017. *Viruses: From understanding to investigation*. Chapter 17: Family Coronaviridae, Elsevier Inc. All rights reserved. Academic Press.
- Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY, 2004. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*, 10(12), 88-97.
- Perlman S, Netland J, 2009. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 7, 439-450.
- Phan T, 2020. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infec Gen and Evol*, 79, 104211.
- Reshi ML, Su YC, Hong JR, 2014. RNA viruses: ROS-mediated cell death. *Int Jour of cell Bio*, 2014.
- Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, et al., 2005. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *PNAS*, 102(7), 2430-2435.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, et al., 2016. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*, 24(6), 490-502.
- Terada Y, Matsui N, Noguchi K, Kuwata R, 2014. Emergence of Pathogenic Coronaviruses in Cats by Homologous Recombination between Feline and Canine Coronaviruses. *PLoS One*, 9(9) 1-13.
- Van Der Hoek L, 2007. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther*, 12(4), 651-658.
- Williams ES, Barker IK, 2001. *Infectious Diseases of Wild Mammals*. Chapter 13; Coronaviral Infections, Third Edition, Iowa State University Press.
- Yang Y, Ye F, Zhu N, Wang W, Deng Y, et al., 2015. Middle East respiratory syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits type I interferon production through both cytoplasmic and nuclear targets. *Sci rep*, 5, 17554.
- Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, et al., 2020. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*, 16(10), 1686-1697.

Yazar Katkıları

- Fikir/Kavram: Seval Bilge Dağal, İlker Şahinkesen, Ali Rıza Babaoğlu,
 Tasarım: Seval Bilge Dağal, İlker Şahinkesen, Ali Rıza Babaoğlu, Fırat Doğan
 Denetleme/Danışmanlık: Seval Bilge Dağal,
 Veri Toplama ve/veya İşleme: Ali Rıza Babaoğlu, Seval Bilge Dağal, İlker Şahinkesen, Enes Arda Arslan
 Analiz ve/veya Yorum: Seval Bilge Dağal, İlker Şahinkesen, Ali Rıza Babaoğlu, Enes Arda Arslan
 Kaynak Taraması: Seval Bilge Dağal, İlker Şahinkesen, Ali Rıza Babaoğlu, Enes Arda Arslan
 Makalenin Yazımı: Ali Rıza Babaoğlu, Seval Bilge Dağal, Fırat Doğan
 Eleştirel İnceleme: Seval Bilge Dağal, Fırat Doğan

CITE THIS ARTICLE: Bilge Dağal S, Şahinkesen İ, Babaoğlu AR, Doğan F, Arslan EA, 2020. Hayvan koronavirüsleri, türler arası geçiş ve zoonotik potansiyelleri. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 99-105

