



Enterovirus-A71 ve Enterovirus-D68 Güncel Veriler

Uzm. Dr. Elif AGÜLOĞLU-BALİ

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi

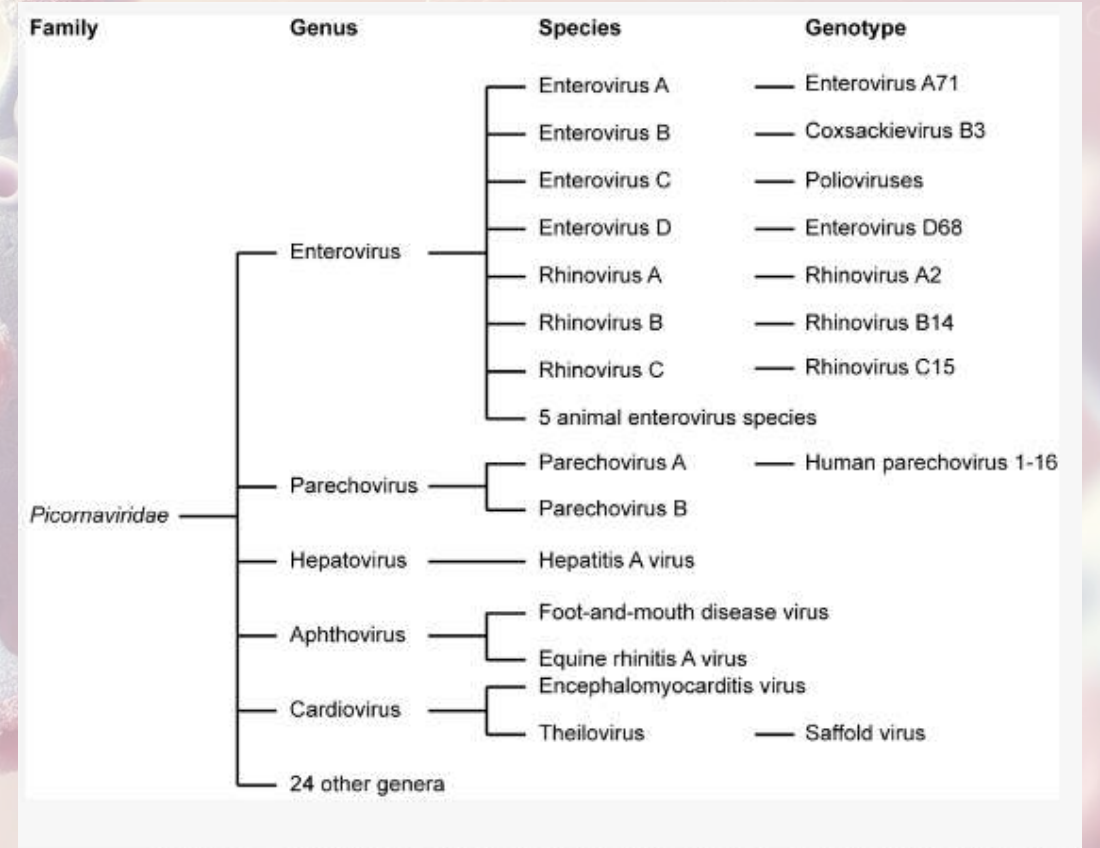
Saha Epidemiyolojisi Programı

Sunum Planı

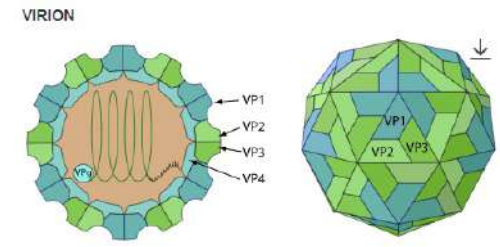
- Enterovirus genel özellikleri
- EV-D68 mikrobiyolojik özellikleri, epidemiyolojisi, neden olduğu klinik tablolar
- EV-D68 güncel tedavisi, tedavi ve aşı çalışmaları
- EV-A71 mikrobiyolojik özellikleri, epidemiyolojisi, neden olduğu klinik tablolar
- EV-A71 güncel tedavisi, tedavi ve aşı çalışmaları
- Korunma önlemleri

Genel Bilgiler

- Enteroviruslar, Picornaviridae ailesi içinde yer alan *Enterovirus* genusunda yer almaktadır.
- Enteroviruslar başlangıçta; biyolojik aktivite, hastalık ilişkileri, antijenisiteye dayalı olarak;
 - *polioviruslar, coxsackie A, coxsackie B, echoviruslar* ve numaralandırılmış *enteroviruslar*
- Enteroviruslar artık, VP1 kapsid proteininin RNA bölgesindeki benzerliklere dayalı olarak A'dan D'ye kadar dört türe ayrılmaktadır.



Genel Bilgiler



- Enteroviruslar, yaklaşık 27 nm boyutlarında, zarf içermeyen virionlardır; her biri dört proteinden (VP1'den VP4'e) oluşan 60 alt birimden meydana gelen ikozahedral bir kapside sahiptir.
 - Bu kapsid, doğrusal, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA genomunu çevreler.
- Virusun translasyon ürünü tek bir poliproteindir.
 - yapısal proteinler VP1-VP4 , RNA polimeraz, proteazlar ve diğer yapısal olmayan proteinler
- Enteroviruslar, geniş bir pH aralığında infektivitesini koruyan, nispeten aside dirençli viruslardır.
 - Eter ve alkole dirençlidirler, ancak 50°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda inaktive olurlar.

Genel Bilgiler

- Enterovirus infeksiyonları her yaş grubunda görülse de, bir yaşından küçük bebeklerde infekte olma riski birkaç kat daha fazla
 - Erkek cinsiyet >> kadın cinsiyet
- Doğrudan veya dolaylı oral temasla, dışkı veya solunum yollarından atılan viruslarla bulaşma
- Enteroviruslar için bilinen bir hayvan rezervuarı yoktur
 - nötr pH, nem ve düşük sıcaklık gibi çevresel koşullarda, organik materyal içinde aylarca aktivitesini sürdürebilir.
 - Havuzlardan izole edilmiştir, ancak klorlanmış suda yüzmenin bulaşma riskiyle ilişkilendirildiğine dair bir kanıt yoktur.

Wilfert CM. *J Infect Dis* 1975. doi: 10.1093/infdis/131.1.75.PMID: 1167369.

Jartti, M. *J Biomed Sci* 2024. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01058-x>

Enterovirus D-68 (EV-D68)

- Enterovirus ailesinin D grubunda yer alan EV-D68, biyolojik olarak enteroviruslar arasında benzersizdir.
 - Rhinoviruslara benzer şekilde, 37°C'ye kıyasla 33°C'de en iyi şekilde aktifleşir.
 - Çoğu enterovirusun aksine, hem sıcaklığa hem de aside duyarlıdır.
 - solunum yollarında gastrointestinal sisteme göre daha fazla infeksiyon
 - Üst solunum yolu epiteline bağlanma, sialik asit reseptörleriyle gerçekleşir.
 - ICAM-5 reseptörü de EV-D68 patogenevizinden sorumlu reseptördür.
 - Nöroinvazyon?

EV-D68

Epidemiyoloji

- EV-D68 ilk olarak 1962 yılında dört çocuğun alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir.
 - CDC'nin 1970-2005 yılları arasında ABD'de 26 EV-D68 olgusu belirlenmiş; tüm enterovirus infeksiyonlarının %0.1'i
- 2014 yılında ABD'de EV-D68 salgını
 - Kanada'da da ciddi solunum yolu hastalığı geçiren 268 olguda EV-D68
 - Hollanda, Almanya, Danimarka, İsveç, İspanya, İtalya ve Fransa'nın yanı sıra Şili ve Brezilya dahil olmak üzere birçok Avrupa ülkesinden EV-D68 tespitinin arttığına dair raporlar

EV-D68

Epidemiyoloji

- ABD'de 2014 salgınından sonra Avrupa başta olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinden EV-D68 vakaları görülmüştür.
 - Slovenya, İspanya, Senegal
- Ohio'da yapılan bir çalışma 2022 yılında 44 çocukta EV-D68 tespit edilmiştir.

Cao RG. *J Clin Virol* 2023. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105618.

Berginc N. *J Med Virol* 2024. doi: 10.1002/jmv.29827. PMID: 39056240.

Mengual-Chuliá B. *J Med Virol*. 2024. doi: 10.1002/jmv.29810. PMID: 39049549.

Jallow MM. *Emerg Infect Dis* 2024. doi: 10.3201/eid3008.240410. PMID: 39043450; PMCID: PMC11286061.

EV-D68

Patogenez

- EV-D68'in 6 kladı (A1, A2, B1, B2, B3, C ve D) tanımlanmış,
 - B1 kladı, 2014 Kuzey Amerika salgınında rol oynamıştır.
- EV-D68'in son on yılda dünya çapında yayılmasının, virusun genetik evrimiyle ilgili olduğu düşünülmektedir.
 - Hollanda'daki EV-D68 suşlarının filogenetik analizleri, 2010 yılında çeşitlilikte hızlı bir genişleme olduğunu göstermiştir.

EV-D68

Patogenez

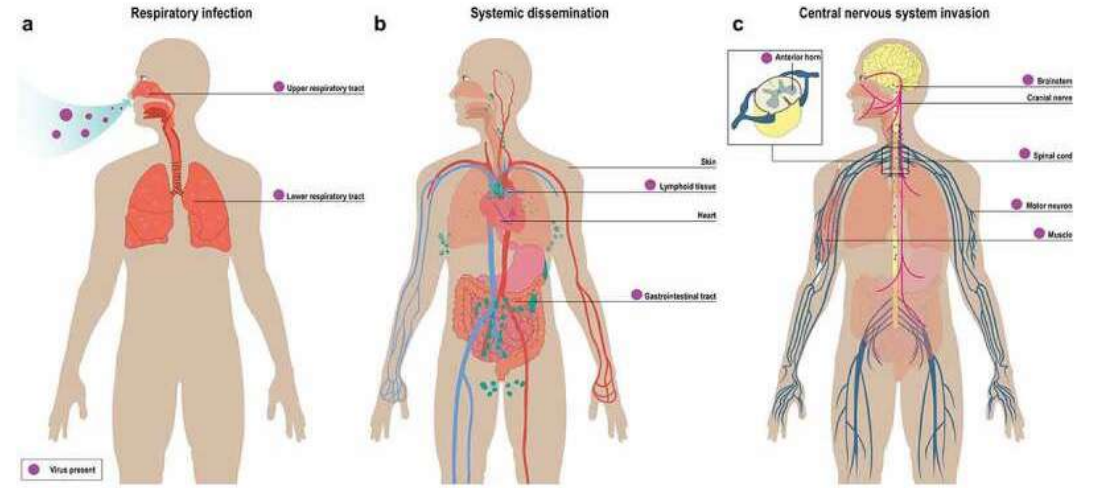
- Nörovirülans potansiyelinin de nispeten yakın zamanda gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.
 - Filogenetik analizde, 2014 AFP/AFM salgını ile ilişkili 11 EV-D68 izolatu, yaklaşık 4.5 yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilen B1 kladına ait
 - B1 kladındaki polimorfizmler nöropatojenik EV-D70 veya polioviruslarda da bulunmuştur.
 - Benzer aminoasit dizilimleri
- 2014 salgınından elde edilen EV-D68 suşları ile infekte edilen farelerde, ön boynuzlarda motor nöron kaybı ile birlikte flask paralizi gösterilmiş; ancak, daha önceki suşlarla yapılan infeksiyonlarda gözlemlenmemiştir.

EV-D68

Klinik Tablolar

- EV-D68'in neden olduğu hastalık spektrumu asemptomatik durumdan akut alt solunum yolu infeksiyonuna kadar geniş bir yelpazede değişiklik gösterir.
 - Rhinoviruslara kıyasla çok daha fazla nefes darlığı
 - Nazal konjesyon (%100), öksürük (%92.9) nefes darlığı (%78.6), wheezing (%57.1) cough (92.9%)
 - Medyan hastalık süresi 20 gün (11-24)
 - Hastane yatışları
 - Nadiren nörolojik semptomlar ile ölüm

Figure 1.



Hypothetical model of pathogenesis of EV-D68 infection based on findings from EV-D68 infected patients and experimental *in vivo* a

EV-D68

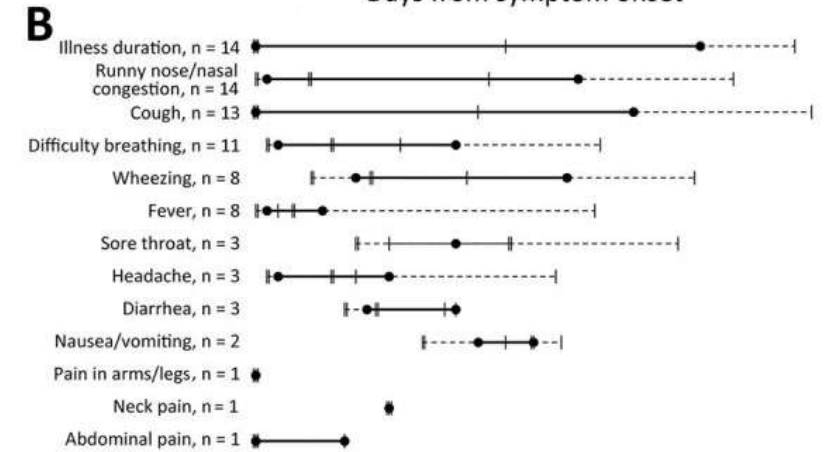
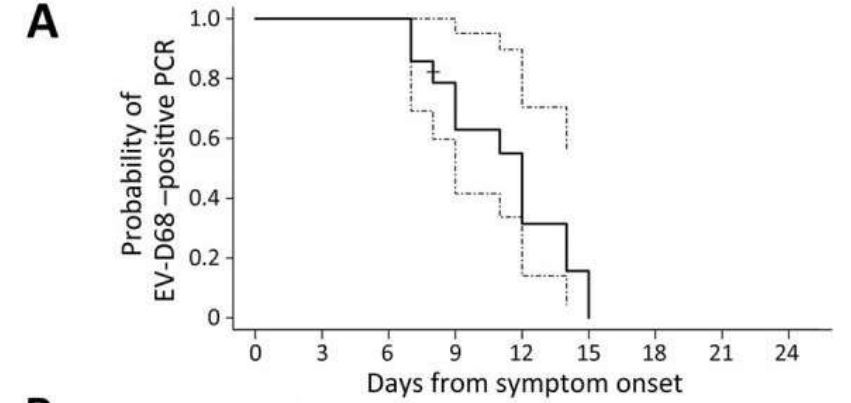
Klinik Tablolar

- Epidemiyolojik veriler ve patofizyoloji alışmaları, EV-D68'in nörolojik bir hastalık olan AFM ve AFP ile ilişkisini desteklemektedir.
 - 2014 yılında ABD'deki salgın sırasında, AFM olan ocuklarda EV-D68'e bağlı ÜSYE olasılığı diğer ÜSYE etkenlerine göre 10.3 kat daha yüksek bulunmuş
 - EV-D68 ile ilişkili AFP/AFM vakalarının yaklaşık %90'ında solunum yolu infeksiyonu veya ateşli prodromal dönem
 - Prodromal hastalık ile ekstremitelere zayıflığının başlangıcı arasındaki medyan süre 5 gündür

EV-D68

Tanı

- Kan, BOS, perikardiyal sıvı, gözyaşı sıvısı veya doku örneklerinde RT-PCR kullanılarak virus tespiti, tanı koydurucudur.
- Solunum sekresyonlarında enterovirus tespiti genellikle akut enfeksiyonu işaret eder
 - Önceki bir enfeksiyon? İmmünosupresyon?
 - Hastalık semptomlarını takiben 12 gün (7-15 gün) viral atılım
- Dışkıda pozitif RT-PCR testi destekleyici nitelikte olsa da kesin tanı koydurmaz,
 - Taşıyıcılık
 - OPV kullanılan ülkelerde hem hücre kültüründe hem de PCR testlerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.
- BOS'da EV-D68'in tespiti nadiren bildirilmiştir.
- Belirli bir serotiple enfeksiyondan şüphelenilmediği sürece akut enteroviral hastalıkların tanısında seroloji kullanılmaz.
 - dört kat veya daha fazla antikor titre artışı gösterilerek retrospektif tanı



Pozo F. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1741.
Selvaraju SB. *J Clin Microbiol* 2013;51:452.
Pozzetto B. *J Clin Microbiol* 1989;27:705

Sooksawadi Na. *Virulence* 2021;12(1):2060-2072.

EV-D68

Tanı

- Enterovirus tanısında yeni geliştirilen damlacık dijital PCR testi (ddPCR) belirli bir numunedeki mutlak kopya sayısını doğrudan ölçmekte
- Daha hassas ölçüm daha doğru sonuç
- Düşük çapraz reaksiyon
 - Maliyet? Her merkezde ulaşılamıyor olması?

EV-D68

Tedavi

- Şu anda EV-D68 infeksiyonlarına yönelik spesifik bir antiviral tedavi bulunmamakta olup, çalışmalar devam etmektedir.

- Kapsid inhibitörleri
- Hücre Yüzeyi Sialik Asit Reseptör İnhibitörleri
- 2A proteaz inhibitörleri
- 3C proteaz inhibitörleri
- 2C inhibitörleri
- İnternal Ribosome Entry Site (IRES) İnhibitörleri
- 3D polimeraz inhibitörleri
- Konak hücreyi hedefleyen antiviraller

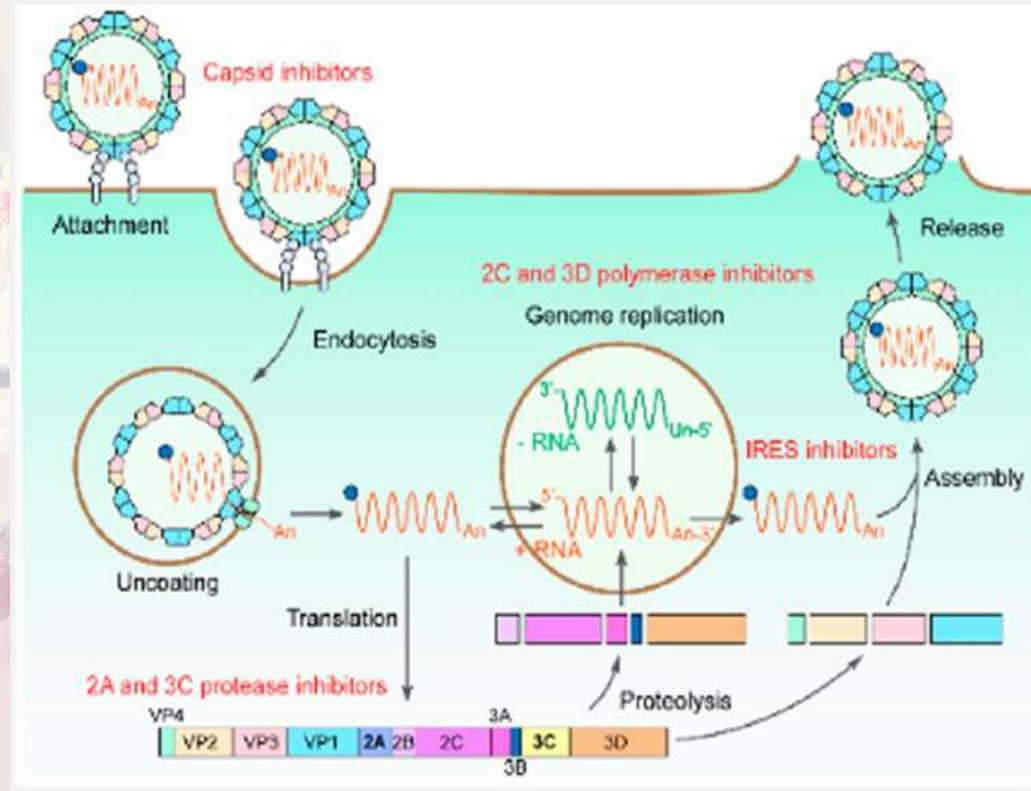


Table 1. Antiviral Activity of Selected Compounds on the In Vitro Replication of EV-D68 Viruses

inhibitor	EV-D68 potency
Capsid and Entry Inhibitors	
pleconaril (1)	EC ₅₀ = 0.081–0.83 μM ²⁴ EC ₅₀ = 0.38–6.11 μM ²⁷ EC ₅₀ = 0.13 μM ²⁸
vapendavir (2)	EC ₅₀ = 2.4–9.6 μM ²⁶ EC ₅₀ = 7–13 μM ²⁸
pirodavir (3)	EC ₅₀ = 2.4–9.6 μM ²⁶ EC ₅₀ = 7–13 μM ²⁸
pocapavir (4)	EC ₅₀ > 10 μM ²⁷
R856932 (5)	EC ₅₀ = 0.46–4.39 μM ²⁹
OBR-S-340 (6)	not tested ²⁸
7	EC ₅₀ > 296 μM ²⁹
DAS181	EC ₅₀ = 0.0012–0.114 μM ²⁷
suramin (8)	no inhibition ⁴³
2C Inhibitors	
guanidine (16)	EC ₅₀ = 80–91 μM ²⁸ EC ₅₀ = 219.4 μM ⁴⁶
fluoxetine (17)	(s)-fluoxetine, EC ₅₀ = 0.67 μM ²⁷ (r)-fluoxetine, not active ²⁷
pirindole mesylate (18)	EC ₅₀ = 9.24 μM ¹⁸ EC ₅₀ = 8.4 μM ⁴⁶
fomoterol (19)	EC ₅₀ > 10 μM ²⁷ EC ₅₀ = 0.51 μM ¹⁸ EC ₅₀ = 24.7 μM ⁴⁶
zuclopenthixol (20)	not tested
dibucaine (21)	EC ₅₀ = 3.03 μM ¹⁸ EC ₅₀ = 5.3 μM ⁴⁶
2A Protease Inhibitors	
telaprevir (9)	EC ₅₀ = 0.4–1.9 μM ⁴⁰
3C Protease Inhibitors	
rupintrivir (10)	EC ₅₀ = 0.0019–0.0030 μM ²⁶ EC ₅₀ = 0.0015–0.0046 μM ²⁷ EC ₅₀ = 0.0022–0.0046 μM ²⁸
AG7404 (11)	EC ₅₀ = 0.0035–0.027 μM ²⁷ EC ₅₀ = 0.04 μM ⁴¹
IRES Inhibitors	
emetine (27)	EC ₅₀ = 0.0187 μM ⁴²
3D Polymerase Inhibitors	
FNC (34)	EC ₅₀ = 1.548 nM ⁴⁴
GPC-N114 (38)	EC ₅₀ = 1.44 μM ⁴⁵
Host-Targeting Antivirals	
enviroxime (40)	EC ₅₀ = 0.19–0.45 μM ²⁶ EC ₅₀ = 0.27–0.31 μM ²⁸
itraconazole (41)	EC ₅₀ = 0.32 μM ²⁹ EC ₅₀ > 10 μM ²⁷

Etki Mekanizması	Molekül İsimleri	Güçlü Yönleri	Kullanımı Kısıtlayıcı Yönleri	Yeni İlaç Geliştirme Stratejilerine Katkısı
Kapsid yapısı inhibisyonu	Pleconaril, R856932, SG85, vapendavir, pirodavir ve pocapavir	İn vitro çalışmalarda EV-D68 üzerinde inhibisyon	VP1-V81A mutasyonu, VP1- A129V mutasyonu	VP1 kapsid proteini, EV-D68'e karşı antiviral ilaç geliştirme açısından onaylanmış bir hedeftir.
Sialik asit reseptör inhibisyonu	DAS181, Suramin	Güçlü antiviral etkinlik	ICAM-5 reseptörlerinin de patogeneze etkisi, nörotropizme etkisiz, antiviral etki spesifik değil	ICAM-5 reseptörlerinin ileri incelenmesine olanak sağlamıştır.
2A proteaz inhibisyonu	Telapravir	Güçlü antiviral etkinlik	Ciddi deri reaksiyonları, pediatrik popülasyonda kullanımı sınırlı	2A proteazı için yeni inhibitörlerinin belirlenmesine olanak sağlayacaktır.
2C inhibitörleri	Guanidin, Fluoksetin, Pirlindole mesilat Formoterol, Zuclopenthixol ve Dibucaine	Virus replikasyonunun birden fazla aşamasını etkileyen bir inhibisyon	Çalışmalar in-vitro aşamalarda	2C proteininin yapısının belirlenmesi yeni moleküllerin keşfini sağlayabilir.

Etki Mekanizması	Molekül İsimleri	Güçlü Yönleri	Kullanımı Kısıtlayıcı Yönleri	Yeni İlaç Geliştirme Stratejilerine Katkısı
3C ve 3CL Proteaz İnhibisyonu	Rupintrivir, DC07090, GC376, Bileşik 15 (α -ketoamid)	Geniş antiviral etkinlik	İn vitro ya da modelleme çalışmalarıyla sınırlı, seçici olmayan moleküller konak 3C proteazlarıyla reaksiyona girebilir	3C proteazları, birçok virus ailesinde daha iyi korunmuştur ve geniş spektrumlu antiviral inhibitörler geliştirilmesi mümkündür
IRES üzerinden inhibisyon	Emetine , Idarubisin ve Apigenin	Sub-mikromolar düzeyde bile etkili, %100 mortalite düşürme potansiyeli	EV-A71 üzerinde denenmiş, EV-D68 verisi yok	EV-A71 enfeksiyon modellerinde güçlü antiviral etkinlik EV-D68 için ümit vericidir.
3D polimeraz inhibisyonu	Ribavirin, Favipiravir NITD008, Gemcitabine, Azvudine, GPC-N114	Yüksek etkinlik, ilaç direncine karşı yüksek genetik bariyer ve geniş spektrumlu antiviral aktivite	Bağışıklık baskılayıcı etkiler ve sitotoksosite gibi hedef dışı yan etkiler	Hayvan modellerinde mortalite azaltıcı etkisi insan çalışmaları için kaynak oluşturabilir
Konak Proteinleri ve Replikasyon Organellerinin İnhibisyonu	Enviroxime, Itrakonazol, OSW-1	Geniş spektrumlu, güçlü antiviral etki	Toksisite	İn-vitro çalışma sonuçları hayvan çalışmaları için kaynak oluşturabilir

EV-D68

Tedavi

- *Andrographis paniculata* bitkisinden elde edilen andrographolide (ADO) adlı aktif bileşik,
 - RNA replikasyonu ve protein sentezi inhibisyonu
 - Düşük toksisite
- Metil- β -siklodekstrin'in (M β CD), lipid raflarını bozarak EV-D68'e spesifik inhibisyonu
- Yaban mersininin aktif bileşeni pterostilben (Pte) ve ana metaboliti pinostilbeninin (Pin)
 - viral RNA replikasyonu ve protein sentezi inhibisyonu,
 - düşük toksisite
- Çinko tuzu,
 - EV-D68 RNA replikasyon, protein sentezi ve infeksiyöz virion üretimi inhibisyonu,
 - düşük toksisite
- Clinical trials'de Faz 1 spesifik monoklonal antikor çalışması

Liu S. *Front Microbiol* 2021. doi: 10.3389/fmicb.2021.748546.

Wang D. *Front Microbiol* 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.02407.

Jiang Y. *Antiviral Res* 2020. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104752.

Yang Q. *Front Immunol* 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1118933.

Aşılar

- Enterovirus aşısı geliştirme sürecinde toplamda 8 farklı teknoloji kullanılmıştır.
 - Şimdiye kadar üretilen 12 aşısı, inaktif virus aşısıdır.
- İnsanları infekte eden enterovirus sayısı fazla, bu virüslere karşı oluşan antikorlar arasında çapraz reaktivite düşük
 - multivalan aşısı formülasyonları!

Vaccine technology	Antigen	Pros	Cons
Inactive virus	Whole virus	Efficient activation of immunity [158]	Expensive to produce. Risk of insufficient inactivation of the virus
Weakened virus	Mutated virus or recombined with another weakened virus	Efficient mucosal, humoral and T-cell responses [174]	Risk of reversion back to virulent form and causing new epidemics [175]. Not recommended for risk groups
Virus-like particle (VLP)	VP1-4 co-expressed with 3CD	Cost-effective, safe, retains virus structure [172, 176]	Immunogenicity may need to be enhanced with adjuvants [177]
Recombinant protein / subunit / peptide	VP1-4/subunits/ peptides from VP1-4	Safe, easy to produce [178]	Low immunogenicity, cost-efficiency varies
Vector	VP1-4	Efficient immunogen [179]	Pre-existing immunity for the vector [180]
DNA	VP1	Quick and easy to produce [181]	Efficient administration method is needed, risk of genome integration
mRNA	VP1-4 and 3CD	Quick and easy to produce, high neutralizing antibody titres [182]	Short immune response, low mucosal immunity
Exosome	VP1	Efficient T-cell and cytotoxic T-cell response [183]	Limited availability of studies about these vaccines, low production rate

EV-D68

Aşı

EV-D68

- zarfsız RNA virusu
- hızlı evrimleşiyor
- çabuk bulaşıyor

İnaktif virus aşıları:

- β -propiolakton ya da formalinle inaktive edilmiş EV-D68 aşısı
- Fare modellerinde güçlü bir bağışıklık yanıtı elde edilmiş

Ağustos 2024'de yayınlanan bir çalışmada, klinik aşamada olan bir RNA aşısı platformu kullanılarak EV-D68'e karşı güçlü nötralize edici antikor tepkileri elde edilmiş, multivalan aşı kompozisyonlarına veri sağlanmış

Warner NL. *Sci Transl Med* 2024. doi: 10.1126/scitranslmed.adi1625.

Raychoudhuri A. *Virus Res* 2021. doi: 10.1016/j.virusres.2021.198528.

Krug PW. *Sci Adv* 2023. doi: 10.1126/sciadv.adg6076.

EV-D68

Aşı

- Çeşitli hücrelerde üretilen virus benzeri proteinler (VLP)'ler aşı antijeni olarak kullanılmış:
 - Böcek hücreleri, *Pichia pastoris* mayasında üretilen proteinlerle oluşturulan aşılar
 - Fareler üzerinde yapılan deneylerde, güçlü antikor yanıtı görülmüş, antikorlar fare yavrularına pasif olarak aktarıncaya koruyucu etki göstermiş
 - B3 alt türü için geliştirilen bir VLP aşısı, farelerde antikor yanıtı görüldükten sonra Adjuplex adjuvanıyla desteklenmiş.
 - İnsan dışı primatlara bu B3 VLP ve Adjuplex formülüyle aşı yapıldığında, hem B3 hem de diğer alt türlere karşı güçlü nötralize edici antikorlar üretilmiş.
- VLP aşılarında kullanılan aşı suşu ve adjuvan seçimi önemli

Zhang C. *Viruses* 2018. doi: 10.3390/v10020058.

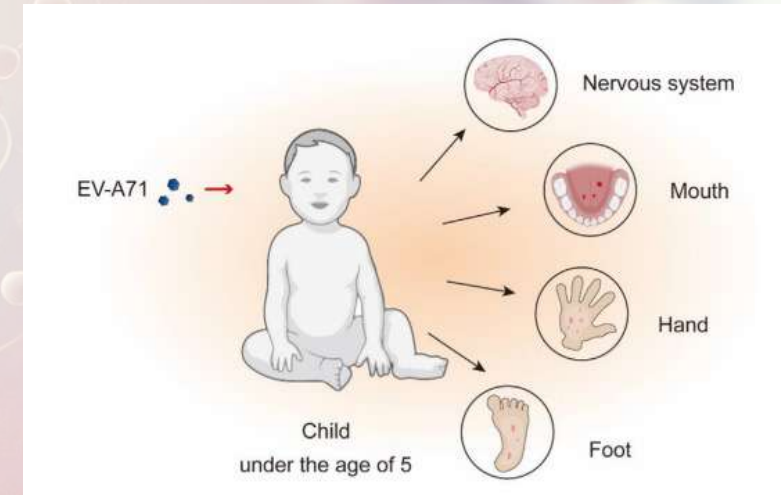
Zhang C. *Emerg Microbes Infect* 2018. doi: 10.1038/s41426-017-0005-x.

Dai W. *Vaccine* 2018. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.057

EV-A71



- EV-A71 Enterovirus ailesinin A grubu içinde sınıflandırılır ve el, ayak ve ağız hastalığının (HFMD) başlıca etkeni olarak kabul edilir.
- HFMD ateş, ağız içi yaralar (özellikle yanak mukozası ve dilde) ve avuç içi ile ayak tabanında papuloveziküler döküntüler ile karakterizedir.
 - 5 yaş altı çocuklarda daha yaygın infeksiyon yapar.
- Asit duyarlıdır, bu da gastrointestinal sistemde daha az infeksiyona yol açmasına neden olur.



EV-A71

- Genellikle kendiliğinden iyileşen ılımlı hastalık görülür.
- Şiddetli vakalarda menenjit, ensefalit ve poliomyelit benzeri felç gibi nörolojik komplikasyonlar
 - Bazı vakalarda ölüm görülebilmektedir.
 - Şiddetli hastalık insidansı: 100.000 vakada yaklaşık 8.3'tür.
- Nörolojik komplikasyonlar, özellikle Asya'daki HFMD salgınlarında hastaneye yatırılan çocukların %10-30'unda gözlemlenmiştir.
- MSS hastalığı olan çoğu çocukta HFMD veya herpangina belirtileri bulunurken, küçük bir oranda izole MSS hastalığı da görülmektedir.

EV-A71

Epidemiyoloji

EV-A71, 1969 yılında Kaliforniya'da 9 aylık ensefalit geçiren bir bebekten izole edilmiştir.

- 1975 yılında Bulgaristan ve 1978 yılında Macaristan'da meydana gelen salgınlar, yüksek oranda AFP/AFM ve ölümlerle dikkat çekmiştir.
 - 1975 Bulgaristan Salgını: 705 olgu
 - 1978 Macaristan Salgını: 323 olgu

EV-A71

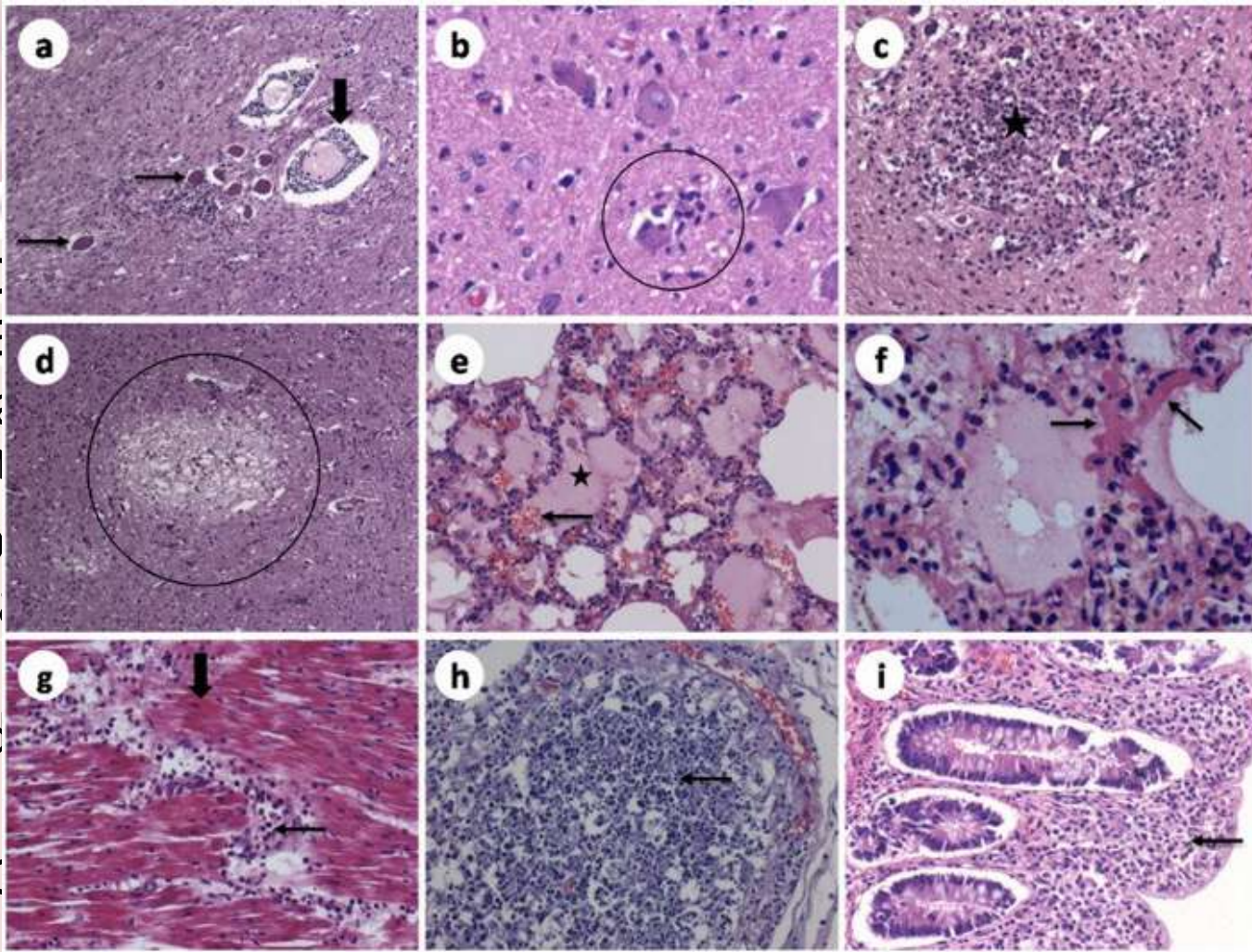
Epidemiyoloji

- Asya'daki Büyük Salgınlar
 - 1997, Malezya: 3 ay içinde 2628 HFMD vakası ve 34 ölüm
 - 1998, Tayvan: 129.106 HFMD veya herpangina vakası, 405 ağır vaka ve 71 ölüm.
 - Ölenlerin %91'i 5 yaşın altı çocuklar
 - 2008-2012, Çin: 7 milyondan fazla HFMD vakası; 267.942 laboratuvar onaylı vaka ve 2457 ölüm (ölümlerin %93'ünde EV-A71 tespit edilmiştir).
- Malezya, Japonya ve Tayvan'dan yapılan çalışmalar, EV-A71 salgınlarının her 2-3 yılda bir meydana geldiğini göstermektedir.

EV-A71

Patogenez

- EV-A71, fekal oral ve solunum yoluyla dolaylı temasla bulaşır.
 - İnfeksiyonu taşıyan kişilerde 3 ay kadar varlığını sürdürebilir.
- EV-A71, gastroenterit ve menenjit gibi semptomlara neden olur.
 - nöronlar da etkilenir ve nöron reseptörü
- Virus, sinirler kılcal bariyeri üzerindeki reseptörleri kullanarak beyin dokusuna girer.



Pathologic findings in EV-A71 encephalomyelitis. (a) Perivascular cuffing (broad arrow) and neuronal necrosis (red neurons) (thin arrows) in the pons. (b) Neuronophagia (circle) manifested as a dying neuron being phagocytosed by the surrounding microglial macrophages in the pons. (c) Microglial nodule (asterisk) manifested as proliferation and aggregation of microglia in the medulla oblongata. (d) Encephalomalacia (circle) manifested as liquefactive necrosis in the cervical spinal cord. (e) Pulmonary edema (arrow) and focal pulmonary hemorrhage (asterisk) manifested as edema fluid and erythrocyte accumulation in the alveolar space in the lung. (f) Hyaline membrane formation (arrows) manifested as eosinophilic membranoid substance in the alveolar wall. (g) Inflammatory cell infiltration (thin arrow) associated with myocardial contraction band necrosis (broad arrow) in the left ventricle of the heart. (h) Germinal center necrosis (arrow) manifested as necrotic debris of lymphoid tissue in the mesenteric lymph node. (i) Inflammatory cell infiltration in the mucous membrane of the ileum (arrow) (H&E staining; a, d, i, $\times 100$; b, f, $\times 400$; c, e, g, h, $\times 200$)

doğrudan ya da

dışkıdaysa 3 aya

eki spesifik
luk ve ince

CRAB2 ve PSGL-1

ya da kan beyin

nekroz, mikroglial

EV-A71

Patogenez

- EV-A71 için virölans belirleyicileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır.
 - Ölümcül ve ılımlı seyirli vakalardaki EV-A71 suşları arasında anlamlı nükleotid dizi farklılıkları gösterilememiş
- Sarawak, Malezya'da B5 suşlarına kıyasla B4 suşlarıyla daha yüksek oranda MSS hastalığı görülmesi;
 - konak faktörleri? koinfeksiyonlar?
- VP1 gen bölgesi ve 2A proteaz değişiklikleri nörotropizm ilişkisi?

EV-A71

Patogenez

- Asya popülasyonlarında HLA-A33, %17-33 oranında daha yüksek prevalansa sahip;EV-A71 infeksiyonları Asya'da Batı ülkelerine kıyasla daha sık
- HLA-A2 , EV-A71 ile ilişkili kardiyopulmoner yetmezlik riskinin artışıyla bağlantılı
- CCL2 genindeki polimorfizmin, Çin popülasyonunda EV-A71 ensefaliti riskinin artışıyla ilişkili olduğu bulunmuş
- Doğal ve adaptif bağışıklık özellikleri
 - IL-6 ve monosit kemotaktik protein 1 genleri, inflamasyon yanıtını etkileyerek EV-A71 infeksiyonu şiddeti ve riskini değiştirebilir

EV-A71

Tanı

- Mikrobiyolojik tanı, esas olarak virusun hücre kültüründe izole edilmesine veya PCR ile tespit edilmesine dayanır.
- EV-A71'in BOS, kan, idrar veya veziküler sıvıda tespit edilmesi, orofarinks veya dışkı gibi steril olmayan bölgelerden tespit edilmesine göre daha değerli
- BOS'tan virus elde edilme oranı düşüktür
 - Nörolojik hastalık vakalarının %30'undan azında virus tespit edilmiştir.
 - Tespit oranları klinik sendroma göre değişiklik gösterebilir
 - Ensefalit vakalarının tamamında, diğer nörolojik sendromlara sahip vakaların sadece %14'ünde
 - BOS'da virus gösterilememesi tanıyı dışlatmaz

EV-A71

Tedavi

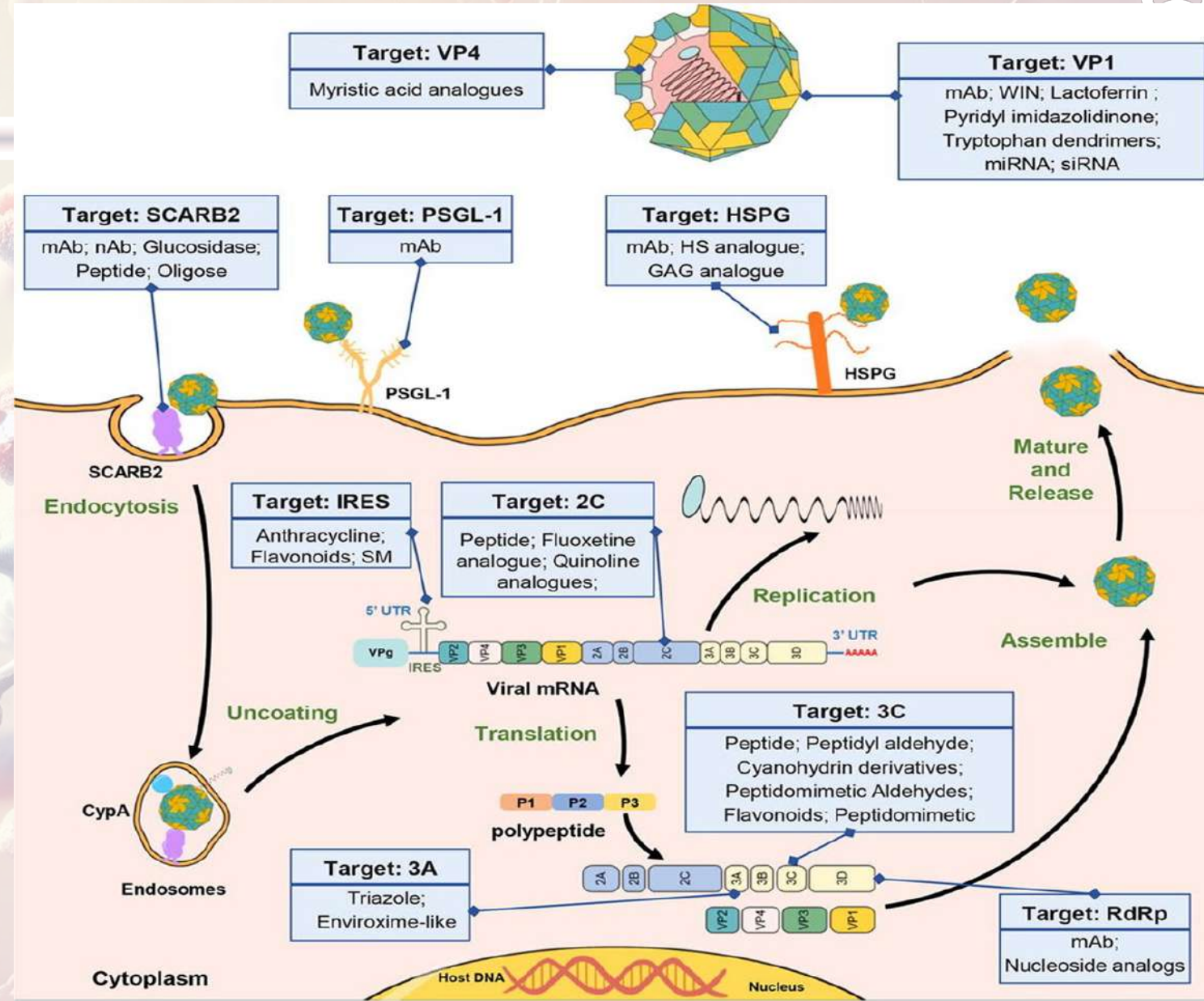
- Şu anda EV-A71 infeksiyonu için spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır, pek çok antiviral çalışması devam etmektedir.
- Genel destekleyici tedavi, polioviruslar ve EV-D68 ile benzerdir.
 - Birkaç retrospektif karşılaştırmalı çalışma,
 - İVİG'nin erken uygulandığında, ciddi EV-A71 infeksiyonlarında otonom sinir sistemi disfonksiyonu ve ölüm riskini azaltmada faydalı olabileceğini öne sürmektedir.
- WHO, aseptik menenjit dışında otonom sinir sistemi disfonksiyonu veya SSS hastalığı belirtileri olan HFMD vakalarında da İVİG kullanımını önermektedir.
 - Kardiyopulmoner yetmezliği olan hastalar için daha önce verilmediyse İVİG düşünülmelidir
 - Beyin sapı ensefaliti ve pulmoner ödemi olan çocuklarda İVİG uygulanmasından sonra proinflamatuvar sitokin seviyelerinde önemli azalmalar gözlemlenmiştir

EV-A71

Tedavi

EV-A71 tedavi hedef mekanizmaları

- Virusun hedef hücreye girişinin inhibisyonu
- Viral translyasyon inhibisyonu
- Viral poliprotein işlenmesinin inhibisyonu
- Virus replikasyonunun inhibisyonu
- Virion oluşumu ve virusun konak hücreden ayrılmasının inhibisyonu
- Konak hücre üzerine etkili tedaviler
- Diğer mekanizmalar



Hedef etki mekanizması	Molekül isimleri	Kullanımı Kısıtlayıcı Yönleri
Virusun reseptörlere bağlanmasının inhibisyonu (SCARB2 ve PSGL-1 üzerinden)	Suramin , NF449, LJ04, Melittin , Arg-Gly-Asp-Ser, SP40 ve L-SP40 (mAb), JL2, A9, D6 (mAb), Sophoridin ve brilliant black BN (E151), D5, C4 (mAb), heparan sülfat	Suramin ve Melittin dışındaki ilaçlar için herhangi bir klinik deneme bilgisi mevcut değildir ve güvenlikleri daha fazla araştırma gerektirmekte
Endositoz ve kapsid açılımının inhibisyonu	Klorpromazin, Dynasore, Sığır ve insan laktoferrini, rosmarinik asit, NLD-22, Cyp A inhibitörü bileşik 11, Vapendavir, WIN 51711, Pleconaril	VP-1 mutasyonlarından etkilenme riski
Virusun translasyonunun inhibisyonu	Magnezyum lithospermat B (MLB), Kinin, Kaempferol,	Sadece virusun değil aynı zamanda ökaryotik promotör aktivitesini de etkileyebilir
Konak hücre üzerinden etki; IFN yanıtını indükleyerek, bağışıklık yanıtını arttırarak, apoptoz arttırarak	Resveratrol, PMM-034, SCB Sulu Ekstraktı, LL-37, 9k ve 9m, Rekombinant İnsan IFN-a1b , Aloemodin, All-trans-retinoik asit, Anisosid B4, GS-9620 , Andrographis paniculata (Chuanxinlian)	İnflamatuar etkinin artması istenmeyen etkileri arttırabilir

Hedef etki mekanizması	Molekül isimleri	Kullanımı Kısıtlayıcı Yönleri
Virus poliproteinlerinin işlenmesinin inhibisyonu: 2A,2B,2C,3A,3B,3C,3D üzerinden	LVLQTM, CW-33, 4,4'-Diisotiyosiyano-2,2'-stilbenedisülfonik asit, N-(2-metilfenil)metiladenozin ve N6-benziladenozin, AN-12-H5, İtrakonazol ve GW5074, BPR-3P0128, NK-1.9k, NK-1.8k', Kuersetin , NITD008, AG7088,Rupintuvir	Viral spektrum dardır ve direnç geliştirme riski yüksektir, çoğu hücresel düzeyde sınırlı kalmış ve henüz klinik olarak doğrulanmamıştır.
Virus replikasyonunun inhibisyonu	Ribavirin,Gemsitabin ,Apigenin,Gramin türevleri, Remdesivir ,İnterferonlar, Minosiklin,MAPK inhibitörleri , PI3K/Akt inhibitörleri, Ubikuitin-Proteazom Sistemi inhibitörleri, GS-5734	Direnç gelişimi riski, sitotoksisite
Virion oluşumu ve virusun konak hücreden ayrılmasının inhibisyonu	17-Allyamino-17-demethoxygeldanamycin , Retro-2cycl ve Retro-2.1, 2-Hidroksimiristik asit, Anti-FLIP peptid, LY-55, geldanamycin	Direnç gelişim riski

EV-A71

Tedavi

- Cordyceps mantarı aktif bileşigi kordicepinin;
 - infekte olmuş Vero hücrelerinde viral yükü önemli ölçüde azaltmış
 - EV-A71'e bağlı sitotoksiteyi, doz bağımlı inhibe etmiş
- Doksisisiklin;
 - EV-A71 ve EV-D68 üzerinde antiviral etkili, in vitro replikasyon inhibisyonu
 - EV-A71'in hücreye girişini takiben iki saat sonra uygulandığında inhibitör etkilerin %89'a kadar ulaştığı gösterilmiş
- Antiviral etkili doğal ürünlerin replikasyonu engelleyerek sitopatik etkiyi azalttığı ve çeşitli yollarla etkili oldukları belirtilmekte
 - Raoulic asidi, Ursolik asit, Glycyrrhizik asit, Corilagin, Hanımeli (Lonicera japonica)
 - Bu ürünler herhangi bir klinik çalışmaya tabii değil

Lee Y. *Viruses* 2024. <https://doi.org/10.3390/v16030352>.

Chi F. *Virus Res* 2024. doi: 10.1016/j.virusres.2024.199388.

Wang S. *J Adv Res* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.03.007>

EV-A71

Aşı

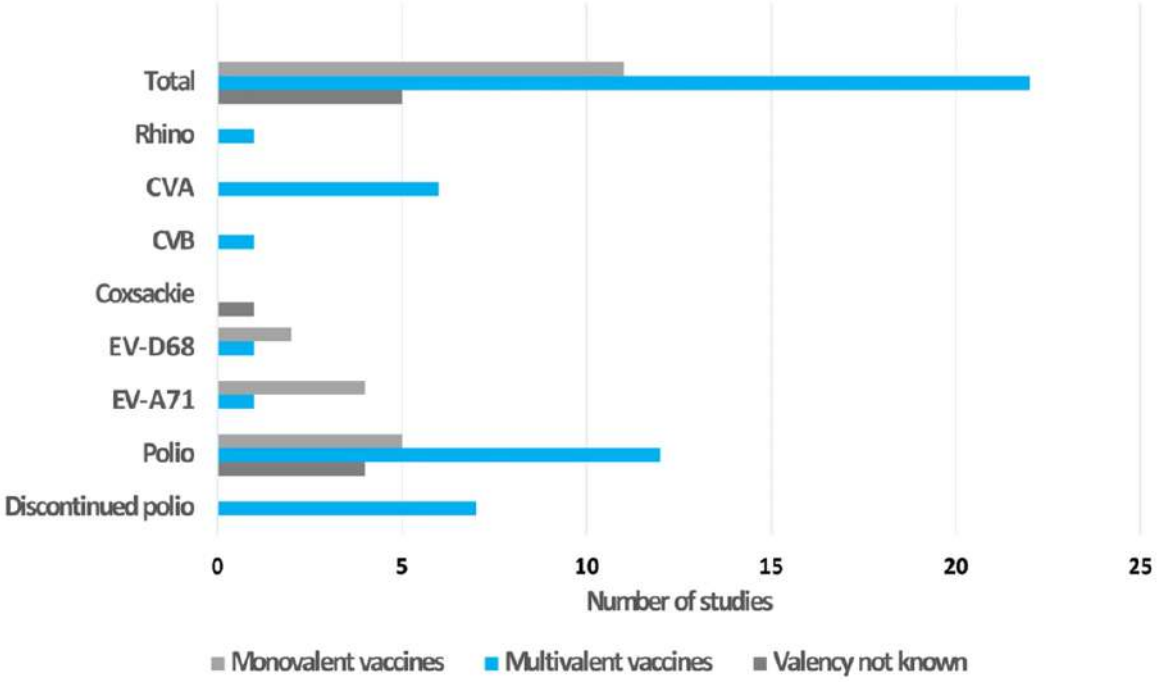
- 2015 ve 2016 yılları arasında Çin'de üç inaktive virus aşısı ve alüminyum adjuvanlı EV-A71 aşısı piyasaya sürülmüştür.
 - *Sinovac EV71 Inactivated Vaccine*
 - *IMB EV71 Inactivated Vaccine*
 - *Innovax EV71 Vaccine*
 - *Kunming Institute of Medical Biology EV71 Vaccine*
- 6-35 aylık bebeklerde 2 doz intramüsküler olarak uygulanmakta, iyi bir güvenlik profili ve immünojenite göstermekte
- Mevcut aşuların iki dozdan sonra etkinliği %90'ın üzerinde olup, iki yıllık takip süresince de bu seviyede kalmış
- 2022 yılında Tayland'da ilk EV-A71 aşısı ruhsat almıştır.

EV-A71

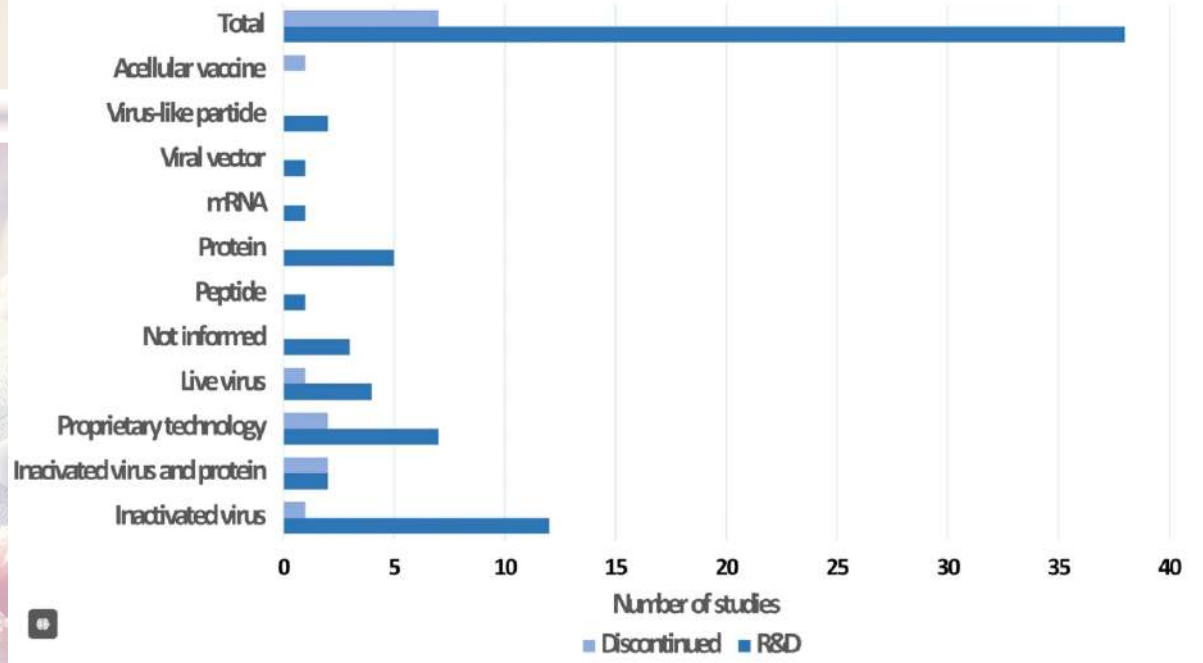
Aşı

- EV-A71 aşıları, EV-A71 alt genotipleri arasında çapraz koruma sağlayan inaktive edilmiş tam virus aşıları
 - henüz Asya dışında düzenleyici onay yok
 - aşı üretimi, kalite kontrol ve standardizasyon konusunda küresel uyum sağlanması gerekmektedir
- Mevcut EV-A71 aşıları, Çin'de en yaygın dolaşan alt genotip olan C4'ü hedeflemekte;
- B4 ve B5 genotiplerini içeren aday aşılar başka bölgelerde geliştirilmekte, henüz lisanslama aşamasına gelmemiştir.
 - Zayıflatılmış canlı virüs aşıları, VLP aşıları, inaktif virus aşıları

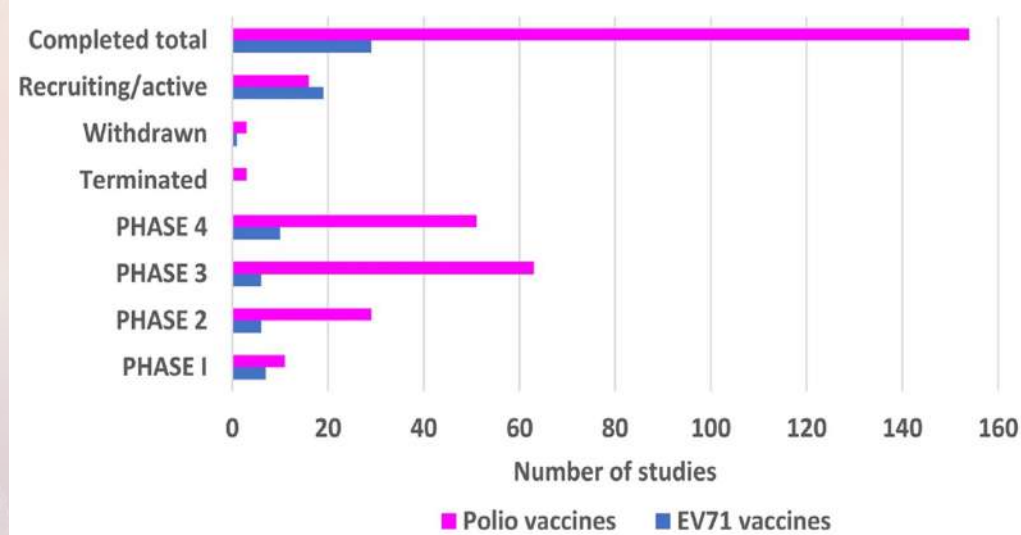
A Preclinical trials



B Enterovirus vaccine technologies in preclinical trials



Clinical trials



EV-D68 ve EV-A71

Aşı

- Daha önceki çalışmalarda, poliovirusa karşı oluşturulan antikor yanıtının birçok enterovirus tipine karşı etkili olabileceği öne sürülmüş.
 - Ancak bu etki bilimsel çalışmalarla gösterilememiştir.
 - inaktive polio ya da VLP enterovirus aşıları EV-D68/EV-A71'e karşı korumuyor.
- Multivalan yaklaşımı gerekli!

EV-D68 ve EV-A71

Aşı

Formalinle inaktif edilen EV-A71 ve EV-D68 viruslarını içeren bir bivalent antijen

+

PS-G adjuvanı



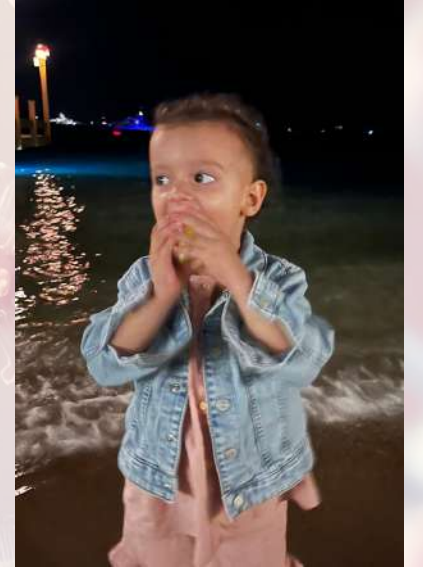
Intranazal aşı



- Farelerin serumlarında, burun yıkama sıvılarında, tükürüklerinde, BAL sıvılarında ve dışkılarında önemli düzeyde EV-A71- ve EV-D68-spesifik IgG ve IgA titreleri
 - Bu antikolar, farklı EV-D68 ve EV-A71 alt genotiplerine karşı da çapraz nötralizasyon sağlamıştır.

Korunma

- Hijyen önlemleri temel bir korunma yöntemidir.
 - Ellerin sık sık sabun ve su ile yıkanması, infekte yüzeylerin düzenli olarak temizlenmesi, hijyenik olmayan ortamlardan kaçınmak
- Alkol bazlı el dezenfektanları enteroviruslara karşı optimum etkiye sahip olmayabilir.
 - Zarfsız virus!
- Hastanede yatan hastalarda, sıkı temas önlemleri
 - Salgın durumlarında, şüpheli vakalarda infeksiyonun yayılmasını önlemek için standart, temas ve damlacık önlemleri önerilmiştir.
- Hamile kadınlara, perinatal komplikasyonlar ve yenidoğanda hastalık riski nedeniyle şüpheli kişilerle temastan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.



Korunma

- Aseptik menenjit, ensefalit, HFMD, AFM veya AFP semptomlarıyla başvuran tüm hastalardan enterovirus tespiti ve karakterizasyonu için dışkı ve solunum örnekleri almayı teşvik etmelidir.
 - Solunum yolu hastalıklarında örnekler kritik öneme sahiptir.
- Polio sörveyansı yanı sıra non-polio enterovirus infeksiyonlarının da sörveyansının yapılmasının uygulanabilirliği ve faydaları araştırılmalı ve tartışılmalıdır.

Teşekkürler

