



TIBBİ DENEYSEL UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
Medical Experimental Application and
Research Center

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY
LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ VE UYGULAMALARI DERGİSİ
JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND PRACTICES

Fare Hepatit Virusu (MHV) Üzerine Bir Derleme

Hakan AYDIN^{1a}✉

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.

ORCID: 0000-0003-2200-1744^a,

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
26.07.2021	08.03.2022	28.03.2022

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Aydın H: Fare Hepatit Virusu (MHV) Üzerine Bir Derleme. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 2(1): 42-48, 2022.

Öz: Deneysel amaçlı yetiştirilen fareler, enflamasyon, immunité ve enfeksiyonları araştırmanın yanı sıra, yeni tanısıl, önleyici ve terapötik yaklaşımlar geliştirmek için de mükemmel bir model görevi görür. Deney hayvanı üretim laboratuvarlarında, sağlıklı deney faresi popülasyonu oluşturmak ve idamesini sağlamak en önemli temel prensiptir. Fare coronavirusu diğer adıyla murine coronavirus/murine hepatitis virus (MHV) deneysel amaçla yetiştirilen laboratuvar farelerinin en önemli patojenlerindedir. Coronaviridae ailesinde, betacoronavirus genusunda yer alan MHV, pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir. Zarflı bir virus olmakla birlikte 26-32 kilobaz nükleotid büyüklüğüyle en büyük genoma sahip viruslar arasında yer almaktadır. MHV, virulan suşlar; MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S ve daha az virulan suşlar; MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y, MHV-RI, MHV-S ve MHV-Nu olarak iki farklı grupta incelenmektedir. MHV; konakçı immün yanıtına, yaşına, konağa giriş yoluna, virusun genotipine bağlı olarak farklı hastalıklarla seyretmektedir. Bu hastalık tabloları arasında; hepatit, enterit ve nörolojik bozukluklar yer almaktadır. Özellikle asemptomatik saçıcılar olan bağışıklığı iyi gelişmiş yetişkin fareler, sürü içerisinde virusun saçılımında önemli rol oynamaktadır. Laboratuvar hayvanlarının korunmasında düzenli aralıklarda MHV kontrolü yapılması önem taşımaktadır. MHV, ayrıca insan coronavirus enfeksiyonlarının araştırılması açısından da model olarak kullanılan viral etkenler arasında yer almaktadır. Özellikle son yıllarda ortaya çıkan SARS-CoV salgını ve SARS-CoV-2 pandemisinde başvuru önemli bir virus modeli olarak üzerinde çalışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Coronavirus, deney hayvanı, fare, murine hepatitis virus.

A Review on Mouse Hepatitis Virus (MHV)

Abstract: Experimentally bred mice serve as an excellent model for studies on inflammation, immunity, and infections, and to develop new diagnostic, preventive, and therapeutic approaches. In experimental animal production laboratories, the most important basic principle is to establish and maintain a healthy experimental mouse population. Mouse coronavirus, also known as murine coronavirus (MHV), is one of the most important pathogens that cause infections in laboratory mice reared for experimental purposes. MHV, in the family Coronaviridae, in the betacoronavirus genus, has a positive polarity RNA genome. Although it is an enveloped virus, it is among the viruses with the largest genome with a nucleotide size of 26-32 kilobases. MHV, virulent strains MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S, and less virulent strains MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y, MHV-RI, MHV-S, and MHV-Nu are examined in two different groups. MHV, It progresses with different disease tables depending on the host immune response, age, route of entry to the host, and genotype of the virus. These infections includes hepatitis, enteritis, and neurological disorders. In particular, adult mice with well-developed immunity, which are asymptomatic scatterers, play an important role in the shedding of the virus in the herd. It is important to carry out MHV control at regular intervals in the protection of laboratory animals. MHV is also among the viral agents used as a model for the investigation of human coronavirus infections. It is being studied as an important virus model, which is used especially in the SARS-CoV epidemic and SARS-CoV-2 pandemic that has emerged in recent years.

Keywords: Coronavirus, laboratory animals, mice, murine hepatitis virus.

✉ Hakan Aydın

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.
e-posta: hakanayd@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Viral enfeksiyonlar tarih boyunca canlılar için çok büyük sorunlar oluşturmuştur. Sadece insanları değil hücre yapısına sahip tüm canlıları enfekte edebilen sub-mikroskopik varlıklar olan virüsler, yüzlerce farklı tipi ve konakçı spektrumu ile dünyanın her yerinde ekonomik ve can kayıplarına sebep olmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan coronavirus (CoV) salgınları insanlık tarihine geçecek bir yıkımla seyretmiştir. 2002-2003 yılları arasında ortaya çıkan, “Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirusu” (SARS-CoV), 2012 yılında ortaya çıkan “Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirusu” (MERS-CoV) ve son olarak 2019 yılında ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirusu-2” (SARS-CoV-2) bunun en iyi örneklerini oluşturmaktadır. Viral hastalıkların tedavisinde anti-viral ilaçların henüz yeterince bulunmaması, mevcut anti-virallerin ise virüsler için geniş spektrumlu bir etkiye sahip olmaması sebebiyle virüslerle mücadelede en önemli silahı aşılar oluşturmaktadır (Atlı ve ark., 2020; Aydın & Timurkan, 2020; Yesilbag & Aytoğu, 2020). Geçmişten günümüze kadar çok farklı metotlarla üretilen aşılar aktif olarak insan ve hayvan sağlığı amacıyla kullanılmaktadır. Aşıların üretiminde ve üretilen aşıların etkinlik kontrollünde sıklıkla başvurulan deney hayvanı uygulamaları bu sürecin en önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan deney hayvanları arasında rat, fare ve tavşanlar yer almaktadır. Deney hayvanı immunizasyonu, kabul edilebilir yan etkileri ve oluşacak antikorların yeterli düzeye ulaşması, aday aşıların bir sonraki aşamaya kabulü için gerekli koşulu oluşturmaktadır. Bu aşamada kullanılan deney hayvanlarının sağlık durumları, deneysel uygulamalara zarar vermemesi açısından optimum düzeyde olmalıdır. Hayvan deneyleri amacıyla sıklıkla kullanılan fare, yalnızca enflamasyon, immunité ve enfeksiyonları araştırmak için değil, aynı zamanda yeni tanısall, önleyici ve terapötik yaklaşımlar geliştirmek için de mükemmel bir model olarak hizmet etmektedir. Deney hayvanlarının viral hastalıkları, bu hayvanların yetiştirildiği laboratuvarlar ve üzerinde çalışılan

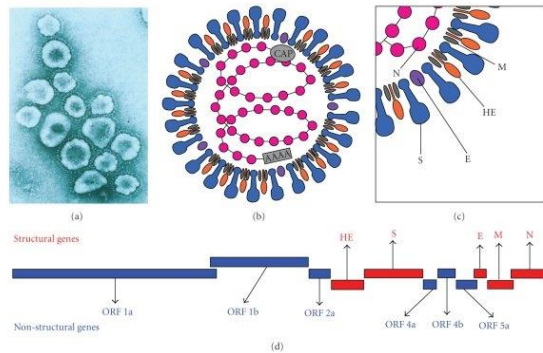
deneysel araştırmalar açısından zaman zaman büyük sorunlara yol açabilmektedir. İnsanlarda olduğu gibi, CoV’ler deney hayvanlarında da şiddetli enfeksiyona sebep olabilmekte ve tüm koloninin yok olmasıyla sonuçlanabilmektedir. Bunun en iyi örneklerinden birisini CoV’lar içerisinde sınıflandırılan fare hepatit virusu (Murine Coronavirus / Mouse Hepatitis Virus) oluşturmaktadır (Garcia, 2021; Homberger, 1997).

Bu derleme, araştırma merkezlerinde yer alan fare kolonilerinin en önemli patojenlerinden biri olan MHV kaynaklı enfeksiyonlara dikkat çekmek ve biyolojisi hakkında bilgi sağlamak amacıyla hazırlanmıştır.

Coronaviruslar

CoV’ler küresel, yüzeyleri çıkıntılı ve taca benzeyen şekli dolayısıyla corona ismini almıştır. Zarlı bir virus olan CoV’ler, helikal simetriye ve 26-32 kilobaz büyüklüğünde pozitif polariteli oldukça büyük bir genoma sahiptirler. Pozitif polariteli RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahip olan coronavirusların çıplak genomları enfeksiyöz özelliğe sahiptir (Homberger, 1997). Coronavirusun genomu dört yapısal protein içerir, bunlar; genomun 3 'ucunda kodlanan başak (S), zar (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteininden oluşur (Şekil 1). S proteini, virusun konakçı hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasına aracılık ederek füzyona ve ardından hücre içine girişini sağlar. M proteini en bol bulunan proteindir ve viral zarfın şeklini almasında görev alır. E proteini, yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Bu protein viral birleşmeye ve tomurcuklanmaya katılır. N proteini ise viral RNA genomuna bağlanan ve aynı zamanda viral birleşme ve tomurcuklanma ile ilişkili olan proteindir. Coronavirusların çoğalması, hücresele reseptöre bağlanma (epitop/paratop bağlantısı) ve hücreye girişle başlar. Virusun konakçı hücre reseptörüyle birleşmesi, S proteini (epitop) ile hücre reseptörü (paratop) arasındaki etkileşimlerle başlatılır (Saltık ve ark., 2020; Aydın & Timurkan, 2020; Homberger, 1997). Reseptör bağlanmasının ardından virus, S proteininin bir proteaz enzimi tarafından bölünmesi ve ardından viral ve hücresele

membranların füzyonu yoluyla konakçı hücre sitoplazmasına girer. Bunun ardından, erken dönem proteinlerinin sentezi olarak isimlendirilen replikaz enzimlerinin virion genomik RNA'sından okunması ve ardından konakçı ribozomundan sentezlenmesi sağlanmaktadır. Bir sonraki adımda, replikasyon ve subgenomik RNA sentezi ve takiben, virusun kapsülle çevrilmesi meydana gelir. Tüm bu aşamaların ardından olgun virusun oluşumu ve saçılımı ile viral yaşam siklusu son bulmaktadır. Hücre dışına saçılım, virionların veziküller içinde hücre yüzeyine taşınması ve ekzositoz ile salınması ile gerçekleşmektedir. Nidavirales takımının bir üyesi olan CoV'ler, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içerisinde sınıflandırılırlar. Genetik ve antijenik farklılıklar temelinde, alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus ve deltacoronavirus olmak üzere dört grupta sınıflandırılmaktadırlar (Malik, 2020). Alfacoronavirus grubu içerisinde canine coronavirus, feline coronavirus, insan CoV-229E ve insan CoV-NL63; betacoronavirus grubu içerisinde bovine coronavirus, MHV, insan CoV-OC43, insan CoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2, ve MERS-CoV; gammacoronavirus ve deltacoronavirus grupları içerisinde ise kanatlı ve balık CoV'ları yer almaktadır. Ayrıca laboratuvar hayvanlarında viral hepatitise sebep olan MHV, betacoronavirus genusunun bir üyesidir (Aydın & Timurkan, 2020; Homberger, 1997).



Şekil 1. MHV genom ve yapısal görünümü (Das Sarma, 2010).

Figure 1. MHV genome and structural view (Das Sarma, 2010).

Fare Hepatit/Corona Virusu (MHV)

MHV'nin konakçı aralığı tam olarak tanımlanamamış olsa da doğal konak faredir. Virus, dünya çapında vahşi ve laboratuvar fare popülasyonlarında bulunabilir. Hamster, sıçan ve pamuk sıçanları deneysel olarak enfekte olabilir ancak diğer hayvanlara virusu bulaştırmaz. Farelerin coronavirusu olan MHV, dünya genelinde yaygın olarak gözlenen bir patojen olmakla birlikte konvansiyonel yetiştiriciliği yapılan deney hayvanı kolonilerinin çok önem bir patojendir. Rodentler içerisinde yer alan küçük memelilerden olan mus musculus türü MHV'nin ana rezervuarıdır (Homberger, 1997). MHV'nin ilk tespiti 1947 yılında yapılmış olup, bu tarihten sonraki çalışmalar derinleştirilmiştir. MHV'nin ilk izolasyonundan günümüze kadar mus musculus türünde enfeksiyon oluşturan, organ ve doku tropizmi farklılıkları gösteren birçok farklı suşu tanımlanmıştır. Bunlar virulan suşlar olarak tanımlanan MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S ile daha az virulan suşlar olan MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y, MHV-RI, MHV-S ve MHV-Nu suşlarından oluşmaktadır (Garcia ve ark., 2021; Homberger, 1997; Körner ve ark., 2020). MHV suşlarında çeşitliliğin fazla olmasının en büyük sebebi CoV'ların tabiatından gelen yüksek mutasyonel faktörlerden kaynaklanmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığı için geliştirilecek biyolojik ürünler, aşılar, ilaçlar, gıda katkı maddeleri, kozmetik ürünlerin yanı sıra bilimsel amaçlı gerçekleştirilen araştırmalar için deney hayvanlarının kullanımı zorunluluk haline gelmiştir. Günümüz dünyasında hemen hemen her üniversitede deney hayvanları araştırma merkezleri yer almaktadır. Araştırma merkezleri laboratuvarlarında ortaya çıkacak bakteriyel, paraziter ve viral enfeksiyonlar araştırma merkezlerinin işleyişini bozmakla birlikte deneysel çalışmalarını da olumsuz etkilemektedir. Bu enfeksiyonlardan biri de MHV kaynaklı ortaya çıkan viral enfeksiyondur. MHV salgınlarında fare kolonilerinin tamamının itlafı ve yeni bir koloni oluşturma zorunluluğu ile karşı karşıya kalınmaktadır (Homberger, 1997).

MHV enfeksiyonunda virüsün suşuna ve vücuda giriş yoluna bağlı olarak fare kolonilerinde çeşitli hastalıklara neden olabilir. Bu enfeksiyonlar arasında solunum sistemi enfeksiyonu, sindirim sistemi enfeksiyonu, karaciğer enfeksiyonu ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları gelmektedir. Bu sistemlerin etkilenmesi sonucu ortaya ensefalit, multiple skleroz, hepatit, solunum sendromu ve demiyelinizan hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Farelerde çeşitli sistemleri etkileyerek farklı hastalık tablolarına yol açan MHV, insan coronavirusları ile olan yakınlığından ötürü coronavirus kaynaklı ortaya çıkan salgınların araştırılması için model imkânı sağlamaktadır (Bender & Weiss, 2010; Cowley & Weiss, 2010; Homberger, 1997).

Buna en iyi örnek, dünyayı kasıp kavuran Covid-19 pandemisine sebep olan SARS-CoV-2 ile MHV'nin aynı genusta yer almasından dolayı, SARS-CoV-2'nin biyolojisi ve patogenezi üzerine yapılacak çalışmalarda prototip model olarak kullanılması olarak gösterilebilir. Bilim dünyası için fırsat doğurmaktadır (Bender & Weiss, 2010; Garcia ve ark., 2021; Homberger, 1997).

Tropizm

MHV'nin farklı birçok izolatu olması sebebiyle, sınıflandırılmasında doku tropizmi önem taşımaktadır. MHV suşları genel olarak hepatitis, diyare ve ensefalomyelitis tablolarından sorumlu tutulmuşlardır. MHV suşları organ tropizmine göre değerlendirildiğinde ise multisistemik (politropik-virulan); MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM (MHV-4), MHV-A59, MHV-S suşları ile, lokal (enterotropik-az virulan); MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y, MHV-Nu ve MHV-RI suşları olmak üzere iki grup biyotip içerisinde gruplandırılmaktadır (Körner ve ark., 2020). Enterotropik suşlar genellikle bağırsak mukozasıyla sınırlı kalmakta ve diğer dokulara affinite göstermemektedir. Erişkin farelerde akut ve sınırlı enfeksiyonlar şeklinde genellikle asemptomatik seyrederken, özellikle yeni doğanlarda şiddetli seyrederek ölümlerle sonuçlanmaktadır. Etken oral ve nazal yollar ile bulaşmaktadır. Üst solunum yolunda ilk replikasyonunu tamamlayan virus, viremi

ile dolaşım sistemi, lenfatik sistem ve olfaktoryal sinirler yoluyla organlara taşınmaktadır. Bu organlar içerisinde karaciğer, lenfatik organlar ve bağırsaklar yer almaktadır. Organ affinitelerinden dolayı MHV suşları hepatotropik-nörotropik (politropik) ve enterotropik olarak gruplandırılmaktadırlar (Homberger, 1997). Günümüzde sıklıkla enterotropik MHV suşuna rastlanmaktadır. Enterotropik MHV suşları daha bulaşıcı olmasına rağmen multisistemik suşlar şiddetli enfeksiyonlarla sonuçlanmaktadır (Das Sarma, 2010; Homberger, 1997). MHV'nin neden olduğu enfeksiyonun neticesi, MHV'nin suşuna, farenin yaşı ve türüne bağlı olmak üzere değişmektedir. MHV'nin suşları arasında patojenik özelliklerde farklılık gösterir. MHV-2 suşları tamamen hepatotropik iken, JHM, MHV-4 nörotropiktir. MHV-A59 ve MHV3 ise hem hepatotropik hem de nörotropik karakter sergilemektedir (Cowley & Weiss, 2010; Das Sarma, 2010). MHV'nin nörotropik suşlarının (A59 ve JHM gibi) intrakranial ve intranasal olarak farelere inokulasyonu sonucunda merkezi sinir sisteminde enfeksiyon oluşurken, farklı bir yolla deneysel enfeksiyonunda merkezi sinir sistemi enfeksiyonu oluşturmamaktadır. Bu durumun sebebi, bağışıklık durumu iyi olan farelerde virüsün beyine ulaşamaması ile açıklanmaktadır (Perlman ve ark., 1989).

Bulaş

Enterotropik MHV (MHV-D, MHV-DVIM, MHV-Y ve MHV-RI) kaynaklı doğal enfeksiyonlarda bulaşmanın oral yol ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Oral yolla alınan virus genellikle bağırsakla sınırlı kalmakla birlikte gaita ile saçılmaktadır. Bazı durumlarda dalak ve karaciğere de saçılabilmektedir. Multisistemik-politropik MHV suşları (MHV-1, MHV-2, MHV-3, MHV-JHM, MHV-A59, MHV-S), başlangıçta nazal yol ile girerek solunum ve koku alma epitelinde çoğalır, ardından viremi ile akciğer, karaciğer, kemik iliği, beyin, lenfoid doku ve üreme organlarına yayılır (Barthold, 1997; Barthold & Smith, 1983; Barthold & Smith, 1984, 1987, 2007; Körner ve ark., 2020; Perlman ve ark., 1989). Vücuda alınan MHV oldukça bulaşıcıdır ve kolayca kafesler arasında temas, toz, kontamine

suluk/yemlik ve fomitler yoluyla iletilir. Özellikle personel aracılığıyla virusun yayılımı daha etkili olmaktadır. MHV sonucu akut gelişen enfeksiyonun ardından virus gaita ile dışarıya atılır ve bu sayede 30 güne kadar enfeksiyözitesini koruyan MHV, kafesler arasında yayılmaktadır. Laboratuvar hayvanları birimlerinde yabancı fare mücadelesinin iyi yapılamaması da yabancı hayat kaynaklı bulaşa yol açmaktadır. Araştırma laboratuvarlarında MHV enfeksiyonundan korunabilmek için eğitilmiş personel, sistematik yabancı fare mücadelesi, dışarıdan sürüye katılacak asemptomatik taşıyıcı farelerin tespiti ve iyi bir sanitasyon şarttır. Sürünün düzenli olarak MHV yönünden serolojik kontrollerinin yapılması ve sürüye yeni katılacak hayvanların seronegatif olması önem taşımaktadır. Enterotropik MHV suşlarının teşhisinde gaita uygun materyaldir. Polotropik suşların teşhisinde ise kan, beyin, karaciğer vb. dokular kullanılmaktadır. MHV'nin teşhisinde klinik belirtiler önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra immunhistokimya, monoklonal antikor, komplement fikzasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, floresan antikor (IFA), ELISA ve moleküler (PCR) yöntemlerle kesin teşhis yapılabilmektedir. MHV'nin tür ayırımında Sanger sekanslama ve yeni nesil sekanslama yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Gelişen bioinformatik sistemler sayesinde virusun suşu ve filogenetik yeri günümüz şartlarında kolaylıkla belirlenebilmektedir (Barthold & Smith, 2007; Homberger, 1997).

Patogenezi

Solunum/sindirim yoluyla vücuda giren virus, S proteininin konak hücre zarı yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanması yoluyla konakçı hücreye girer. İntrakraniyal deneysel enfeksiyonlarda meningoensefalitis, demiyelinizasyon ve axonal dejenerasyonlar gözlenmektedir. Buna bağlı olarak arka bacakların felci şekillenmektedir. MHV-A59 ve MHV-JHM beyin ve spinal kord da demiyelinizasyona sebep olurken, MHV-3 yalnızca vaskülitis ile sonuçlanmaktadır (Das Sarma, 2010). Enterotropik MHV suşlarında klinik belirtiler yine virus ve konakçıya bağlı olarak değişmektedir. Erişkin farelerde klinik belirtiler daha hafifken, özellikle 1

haftalıktan küçük yavrularda ishal ve virusun virulansına bağlı olarak %100' kadar mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bununla birlikte farelerde kannibalizm de dikkat çeken klinik belirtiler arasında yer almaktadır. Erişkin fareler klinik belirtiler göstermeksizin hastalığı taşıyabilmektedirler. Klinik olarak enfekte yenidoğanların genel nekropsisi bulguları içerisinde dehidrasyon, halsizlik ve boş mide dikkat çeker. Bağırsaklar şişkin ve sulu içerikle doludur. Virusun suşuna bağlı olarak karaciğerde nekrotik odaklar görülebilir. Asemptomatik hayvanlarda hiçbir büyük değişiklik görülmeyebilir. Yeni doğanlarda bağırsağın mikroskopik incelemesinde müköz membranlar ve dokularda dejenerasyonlar yer almaktadır (Homberger, 1997).

İnsan Coronavirus Enfeksiyonlarında MHV'nin Model Olarak Kullanımı

MHV, Beta CoV genusu içerisinde yer alan insan CoV'ları ile büyük benzerlik göstermektedir. Bu sebeple CoV salgınlarının biyolojisinin aydınlatılmasında MHV'nin model olarak kullanılması öne sürülmüştür. İnsanlarda hafif solunum semptomları ile enfeksiyona sebep olan 229E, NL63, HKU1 ve OC43 uzun zamandır bilinen CoV kaynaklı hastalıklar arasında yer almaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 salgınları ise tüm insanlığı büyük bir tehditle karşı karşıya getirmiştir. 2020 yılında pandemi olarak ilan edilen SARS-CoV-2 salgını hala can almaya devam ederken bilim dünyası bu salgınla nasıl başa çıkılacağı konusunda arayışlarını devam ettirmektedir. Halihazırda spesifik bir tedavisinin bulunmaması ve semptomatik tedavilerin yetersiz kalması bilim dünyasını yeni arayışlara sürüklemektedir. Yaklaşık elli yıldır tanımlanan ve üzerinde birçok çalışma yapılan MHV, SARS-CoV-2 ile aynı genusta yer alması sebebiyle bazı ipuçlarını bilim dünyasına kazandıracığı düşünülmektedir. Bu sebeple MHV, insanlaştırılmış fare modellerinde bir prototip olarak kullanılarak SARS-CoV-2'nin patogenezi ve biyolojisinin aydınlatılmasında umut vaat etmektedir (Körner ve ark., 2020).

SONUÇ

Deney hayvanları bilimsel çalışmalar için kullanılan prototip hayvanlardır. İnsan ve hayvan sağlığı için milyonlarca bilimsel çalışmada yer alarak adeta bir kahraman gibi görev üstlenerek nihai sonuçların elde edilmesinde çeşitli deneylerde yer almaktadırlar. Dolayısıyla bilimsel çalışmalarda en sağlıklı sonucun elde edilmesi için en sağlıklı laboratuvar şartları ve sürü popülasyonu önem taşımaktadır. Laboratuvar hayvanlarının yetiştirildiği birimlerde en büyük sorunlardan birisi MHV kaynaklı enfeksiyonun deney hayvanlarına bulaşmasıdır. MHV suşları arasında zayıf virulan (MHV-1, MHV-S, MHV-Y ve MHV-Nu gibi) ve yüksek virulan (MHV-2, MHV-3 ve MHV-A59 gibi) suşlar yer almakta ve solunum, sindirim ve merkezi sinir sistemini etkileyerek bazen asemptomatik bazen ise ölümcül bir tabloyla seyretmektedir. Enfeksiyonunun oluşturduğu tablo, virusun suşu, vücuda giriş yolu, virusun genetik karakteri, konağın yaş ve bağışıklık durumuna göre çeşitlilik göstermektedir. Özellikle bağışıklığı iyi olan erişkinlerde klinik tablonun şekillenmemesi sürü içerisinde enfeksiyonun kolay saçılımı açısından risk taşımaktadır. Deney hayvanı üretimi yapan araştırma laboratuvarlarının MHV ve benzeri enfeksiyon ajanları yönünden sürekli kontrollerinin yapılması deneysel araştırmaların sağlıklı yürütülebilmesi açısından zorunluluk taşımaktadır. Öte taraftan MHV bazı çalışmalar için özellikle başvuru viral etkenler arasında yer almaktadır. CoV kaynaklı insan enfeksiyonlarının (229E, NL63, HKU1, OC43, SARS, MERS ve SARS-CoV-2 gibi) araştırılması için model olarak kullanımı son yıllarda ön plana çıkmıştır. İnsan CoV enfeksiyonlarının biyolojisi, patogenezi, immunitesi ve mücadele yöntemlerinin belirlenmesinde rol model olarak son yıllarda sıklıkla kullanılan patojenlerden biri olarak dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, literatürde MHV üzerine yapılmış sınırlı çalışma yer almaktadır. Bu sebeple hem laboratuvar hayvanlarının MHV kaynaklı enfeksiyonlardan korunması amacıyla hem de MHV'nin model olarak deneysel olarak kullanımı amacıyla daha fazla çalışmanın yapılması önem taşımaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Aydın, H., Timurkan, M.Ö., 2020. Transmission and replication dynamics of SARS CoV-2. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 17-22.
2. Atli, K., Saltik, H.S., Yildirim, Y., 2020. Impact of weather conditions and global warming on COVID-19 outbreak. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 118-121.
3. Barthold, S.W., 1997. Mouse hepatitis virus infection, intestine, mouse, *Digestive System*. Springer, pp. 379-384.
4. Barthold, S.W., Smith, A., 1983. Mouse hepatitis virus S in weanling Swiss mice following intranasal inoculation. *Lab Anim Sci* 33, 355-360.
5. Barthold, S.W., Smith, A.L., 1984. Mouse hepatitis virus strain—related patterns of tissue tropism in suckling mice. *Arch Virol* 81, 103-112.
6. Barthold, S.W., Smith, A.L., 1987. Response of genetically susceptible and resistant mice to intranasal inoculation with mouse hepatitis virus JHM. *Virus Res* 7, 225-239.
7. Barthold, S.W., Smith, A.L., 2007. Mouse hepatitis virus, *The Mouse in Biomedical Research*. Elsevier, pp. 141-178.
8. Bender, S.J., Weiss, S.R., 2010. Pathogenesis of murine coronavirus in the central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol* 5, 336-354.
9. Cowley, T.J., Weiss, S.R., 2010. Murine coronavirus neuropathogenesis: determinants of virulence. *J Neurovirol* 16, 427-434.
10. Das Sarma, J., 2010. A mechanism of virus-induced demyelination. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2010, 109239.
11. Garcia, A.B., de Moraes, A.P., Rodrigues, D.M., Gilioli, R., de Oliveira-Filho, E.F., Durães-Carvalho, R., Arns, C.W., 2021. Coding-Complete Genome Sequence of Murine Hepatitis Virus Strain 3 from Brazil. *Microbiol Resour Announc* 10, e00248-21.
12. Homberger, F.R., 1997. Enterotropic mouse

- hepatitis virus. *Lab Anim* 31, 97-115.
13. Körner, R.W., Majjouti, M., Alcazar, M.A.A., Mahabir, E., 2020. Of mice and men: the coronavirus MHV and mouse models as a translational approach to understand SARS-CoV-2. *Viruses* 12, 880.
 14. Malik, Y.A., 2020. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian J Pathol* 42, 3-11.
 15. Perlman, S., Jacobsen, G., Afifi, A., 1989. Spread of a neurotropic murine coronavirus into the CNS via the trigeminal and olfactory nerves. *Virology* 170, 556-560.
 16. Saltik, H.S., Atli, K., Kale, M., 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): pathogenesis and virus-host interactions. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 59-64.
 17. Yeşilbağ K, Aytoğu G, 2020. Coronavirus host divergence and novel coronavirus (Sars-CoV-2) outbreak. *Clin Exp Ocul Trauma Infect*, 2, 1-9.