

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL



KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

KKKA Patogenezi ve Güncel Aşı Çalışmaları

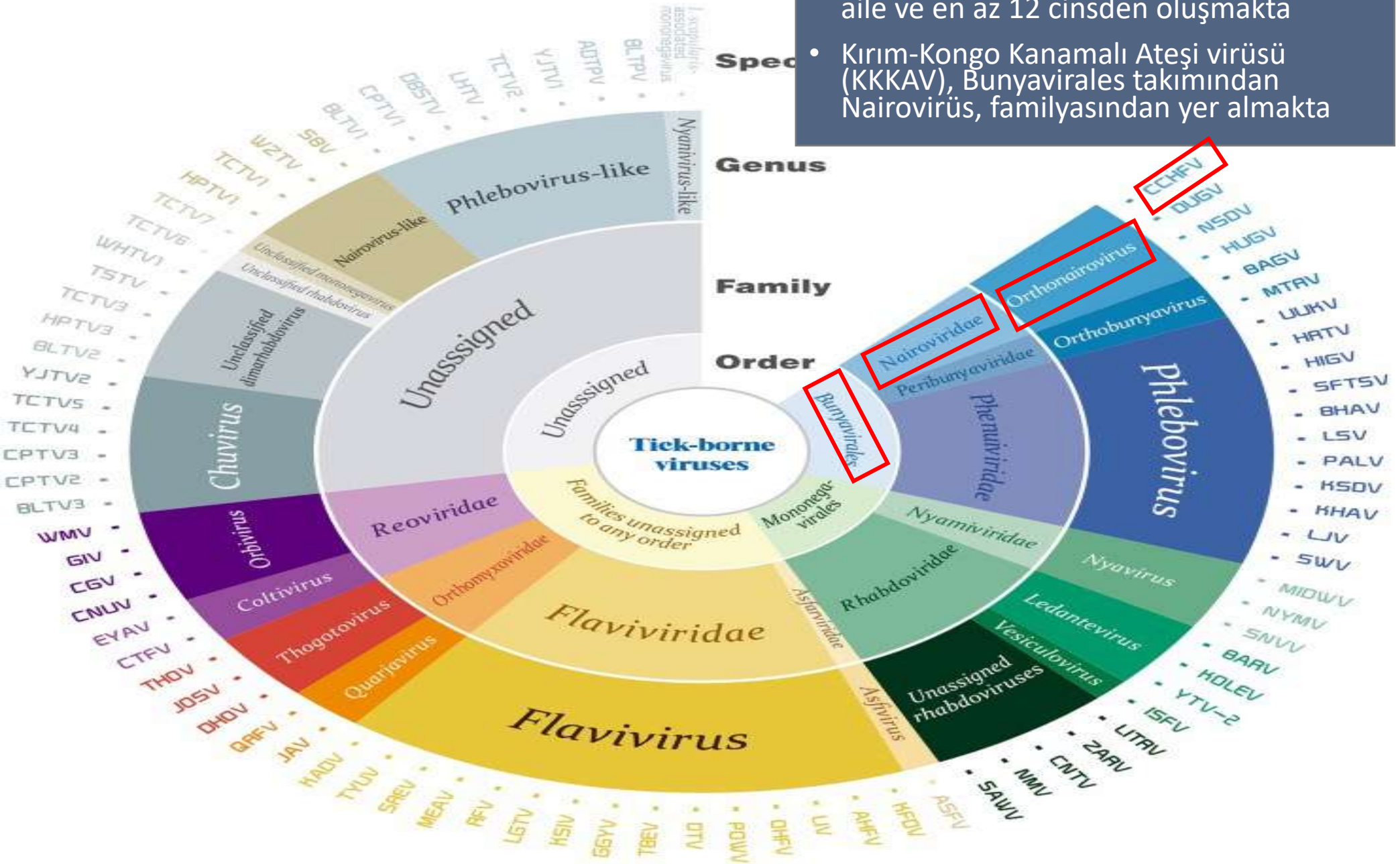
DOÇ. DR ÖZLEM AKDOĞAN
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

- Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), keneler ile bulaşan ateş ve kanama ile seyreden zoonotik bir hastalık



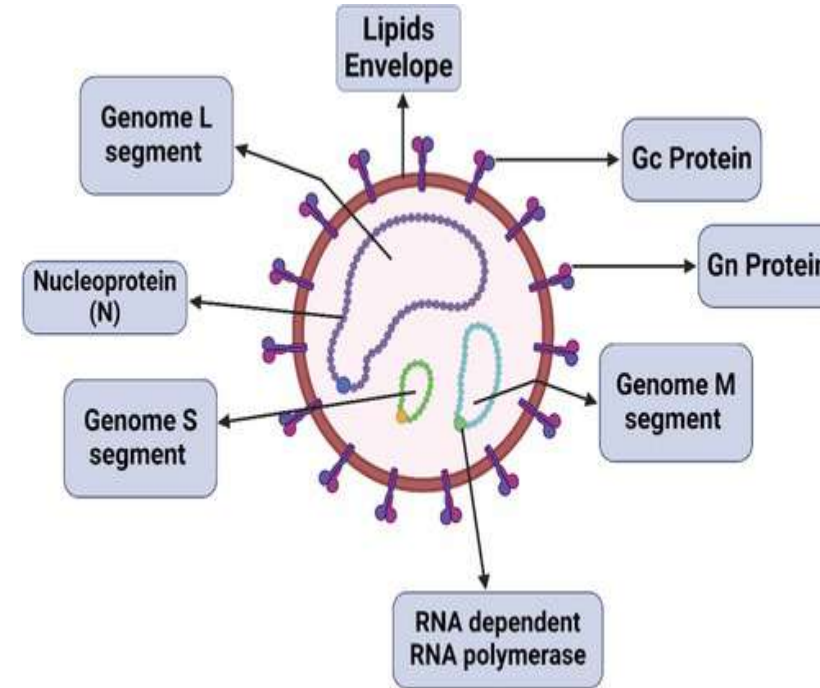
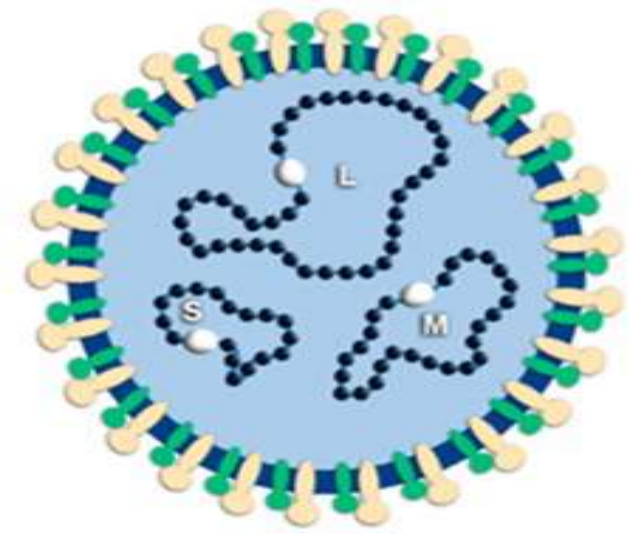
Kene kaynaklı virüslerin sınıflandırılması

- Kene kaynaklı virüsler iki takım, dokuz aile ve en az 12 cinsden oluşmakta
- Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü (KKKAV), Bunyavirales takımından Nairovirüs, familyasından yer almaktadır



KKKA VİRÜSÜ (KKKAV)

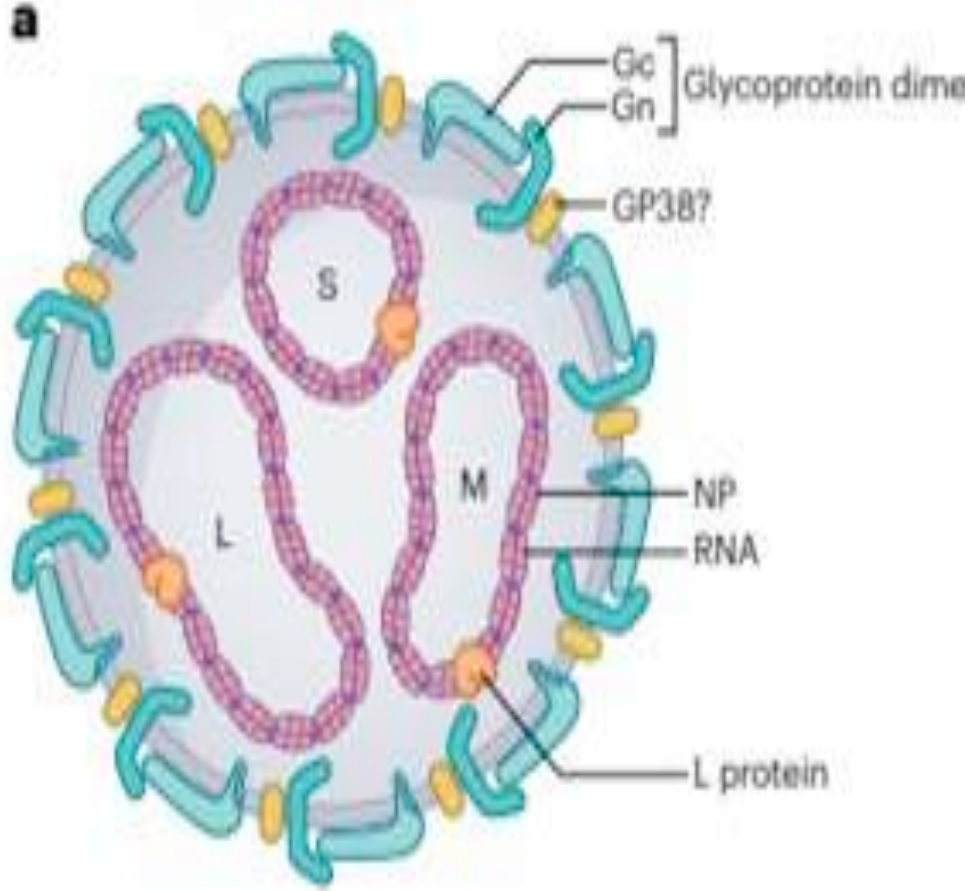
- 80-120 nm çapa sahip
- Zarflı, negatif-polariteli ve tek-iplikçikli bir RNA virüsü
- Genomu üç segmentli
- L-büyük, M-orta, S-küçük



Frank MG, Weaver G, Raabe V et al. Crimean Congo-Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians—Virology, Pathogenesis, and Pathology. Emerging Infectious Diseases.2024;30 (5):847-853.

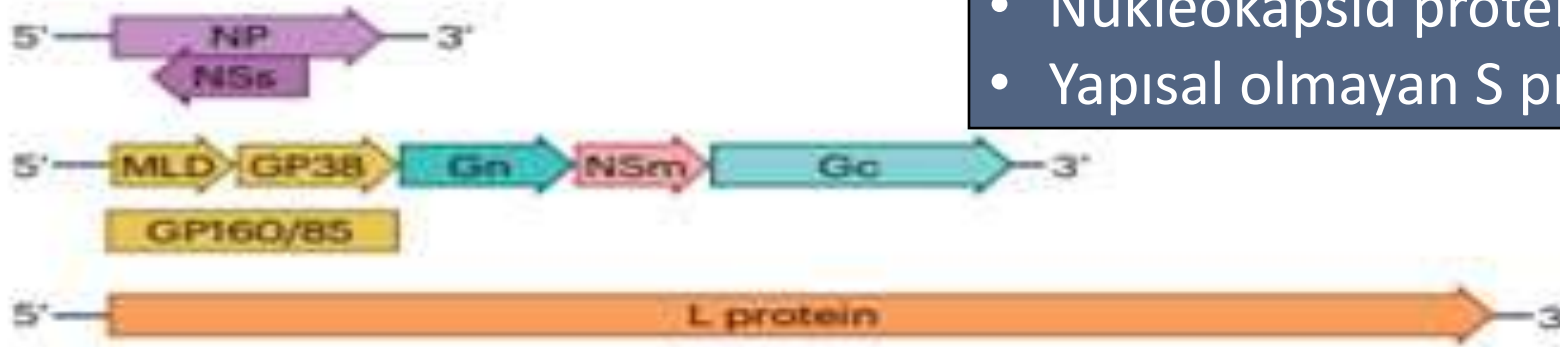
Mishra AK, Hellert J, Freitas N, et al. Structural basis of synergistic neutralization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by human antibodies. Science. 2022;375:104-9

KKKAV



- Viral genomlar, viral nükleoprotein (NP) ile kaplanmış ve L proteini ile bağlanmıştır
- Virion, glikoprotein Gn-Gc ve GP38 ile kaplıdır
 - Viral girişten sorumlu
- Her bir RNA segmenti ile birlikte virüse ait RNA bağımlı RNA polimeraz (RbRp) paketlenmiştir

KKKAV'nin üç genomik segmenti; küçük (S)



- Nükleokapsid proteini (NP)
- Yapısal olmayan S proteini (NSs)

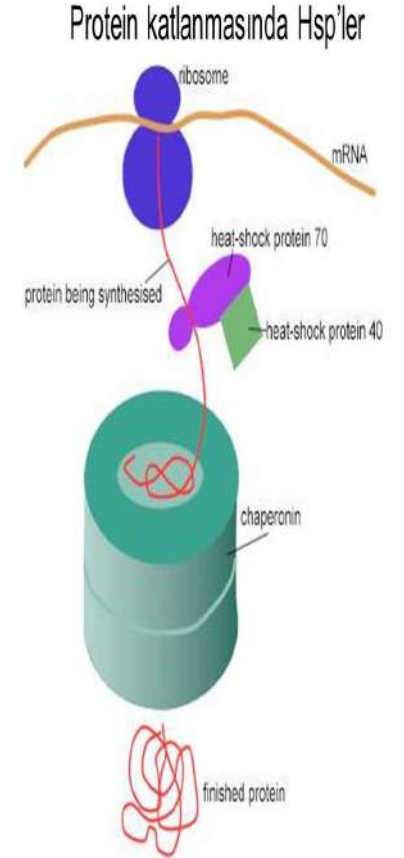
S segmenti

- Viral NP'yi NSs ile birlikte zıt yönlü okuyarak kodlar
- NP ve NSs'ler konak hücre apoptozunu düzenler
- KKKAV yaşam döngüsü için de önemli olduğunu düşünülmekte
- Ribonükleoprotein (RNP) komplekslerini oluşturur
- Viral replikasyonu, transkripsiyonu ve birleşmede görev alan endonükleaz aktivitesi oluşturur

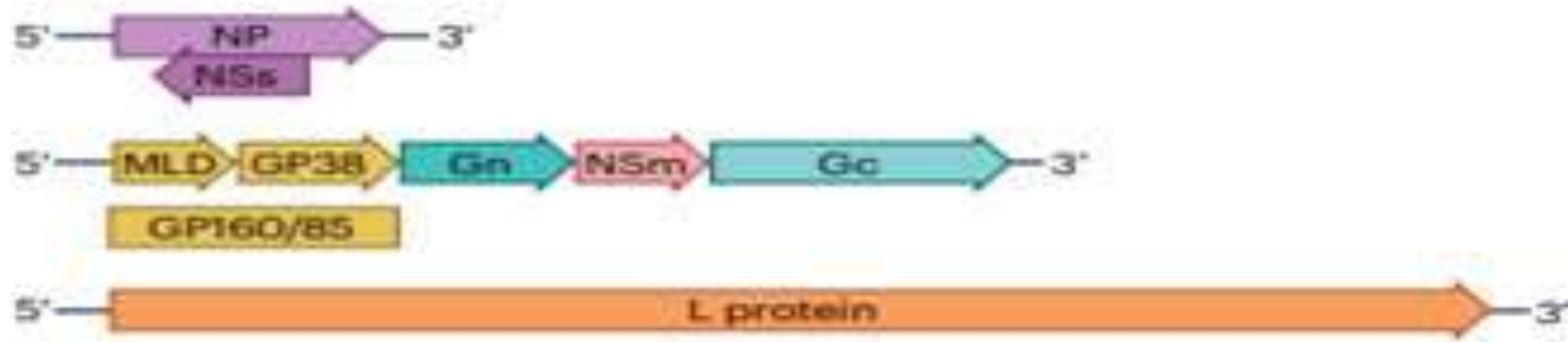
- Nükleokapsid proteini (NP)
- Yapısal olmayan S proteini (NSs)

NP

- Replikasyonu sırasında konak hücresel şaperon ısı şoku proteini 70 (HSP70) ailesi ve sitoskeleton bileşeni aktin, virüsün çoğalma yeteneğini etkilemek için KKKAV NP ile etkileşime girmekte



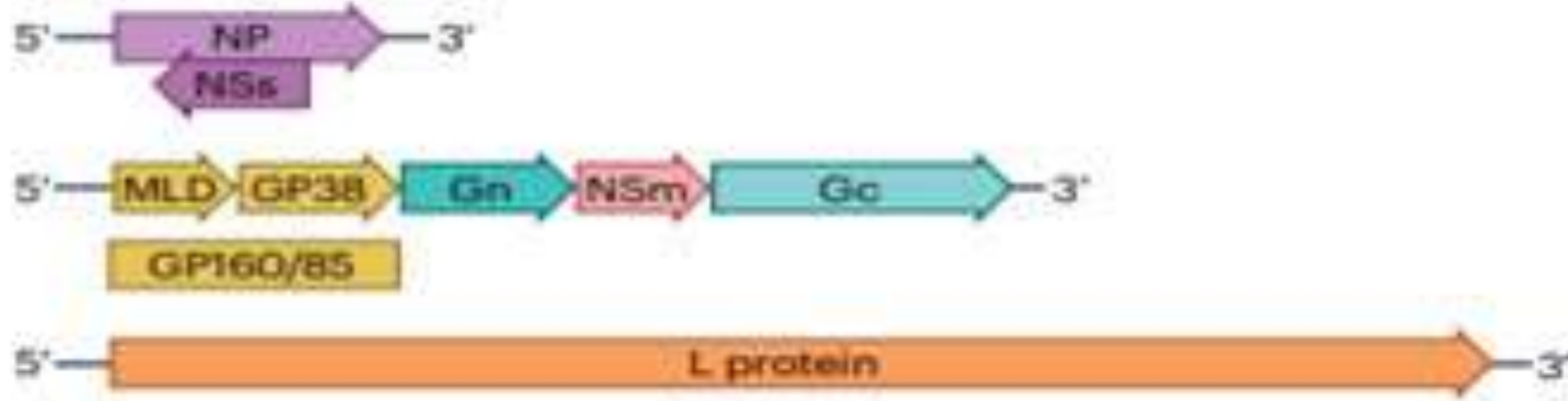
KKKAV'nin üç genomik segmenti; orta (M)



M segmenti

- Daha karmaşık
- Viral glikoprotein öncüsünü (GPC) kodlar
- Konak proteazları tarafından işlenerek
 - GP160/85 üreten mukus benzeri alan (MLD) ve GP38
 - Gn ve Gc glikoproteinleri
 - Yapısal olmayan proteinler (NSm) üretilir

KKKAV'nin üç genomik segmenti; büyük (L)



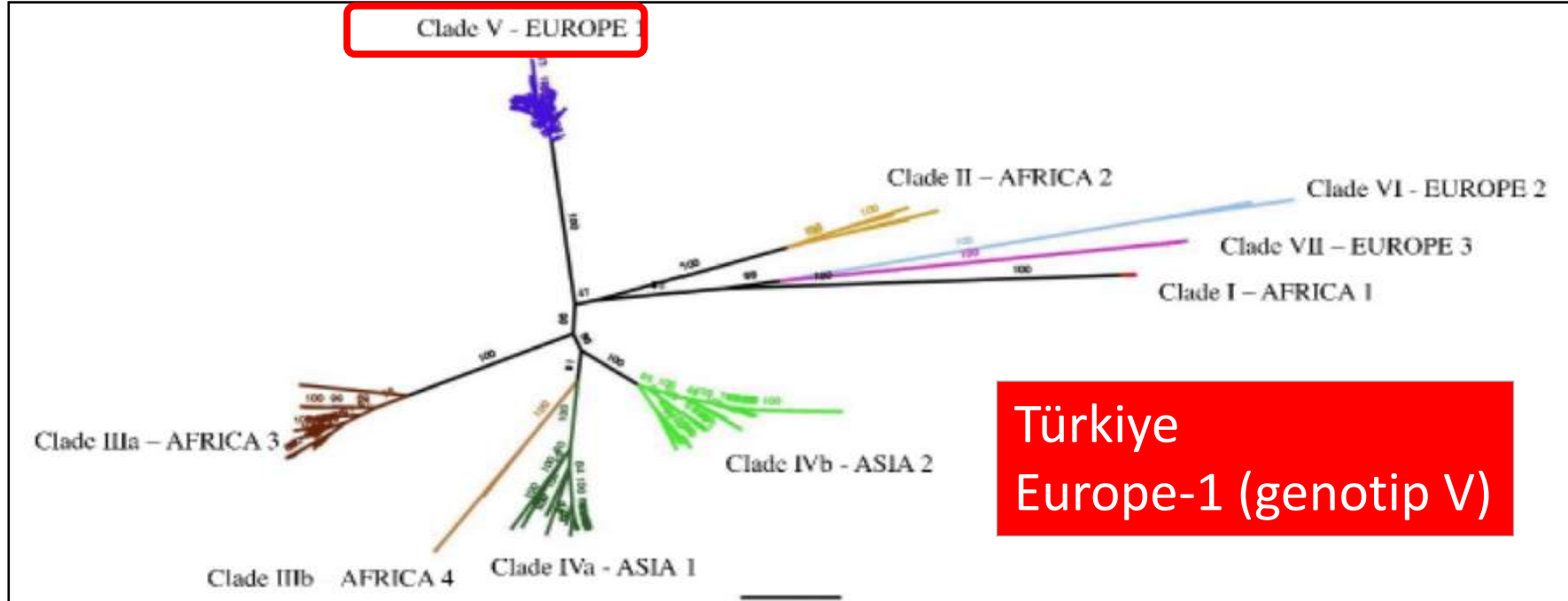
L segmenti

- Bunyavirüsler için alışılmadık derecede büyük
- Kodlanan protein
 - Viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (**RdRP**)
 - Over tümörü benzeri proteazı (**OTU**) içerir

GENETİK ÇEŞİTLİLİK

- KKKAV genetik varyasyonları fazla olan bir virüs
- Genomunun replikasyonu hataya açıktır ve antijenik kaymaya yol açabilmekte
 - S segmentinde %20
 - M segmentinde %31
 - L segmentinde %22 dizi farklılığı

KKKAV-GENOTİP



S gen segmentinin coğrafi kökenine ve filogenetik analizlerine göre genotipler

Asya 1 ve 2

Avrupa 1, 2 ve 3

Afrika 1, 2, 3 ve 4

Research article

Open Access

The first clinical case due to AP92 like strain of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus and a field survey

Kenan Midilli¹, Ayşen Gargılı², Onder Ergonul*³, Murat Elevation⁴, Sevgi Ergin¹, Nesrin Turan⁵, Gönül Şengöz⁶, Recep Ozturk⁷ and Mehmet Bakar⁸

Avrupa 2 grubunda yer alan ve Yunanistan'da tespit edilmiş

AP92 suşu ile yakın ilişkili virüsün de ülkemizde olduğu tespit edilmiştir

KKKA-EPİDEMİYOLOJİ

- >56 ülkede olmak üzere Avrupa, Asya ve Afrika'da endemik
- Yaklaşık 3 milyar kişi risk altında
- Her yıl 10.000 – 15.000 kişide enfeksiyon

Ancak daha kesin rakamları belirlemek zor

Vakaların %88'inin subklinik

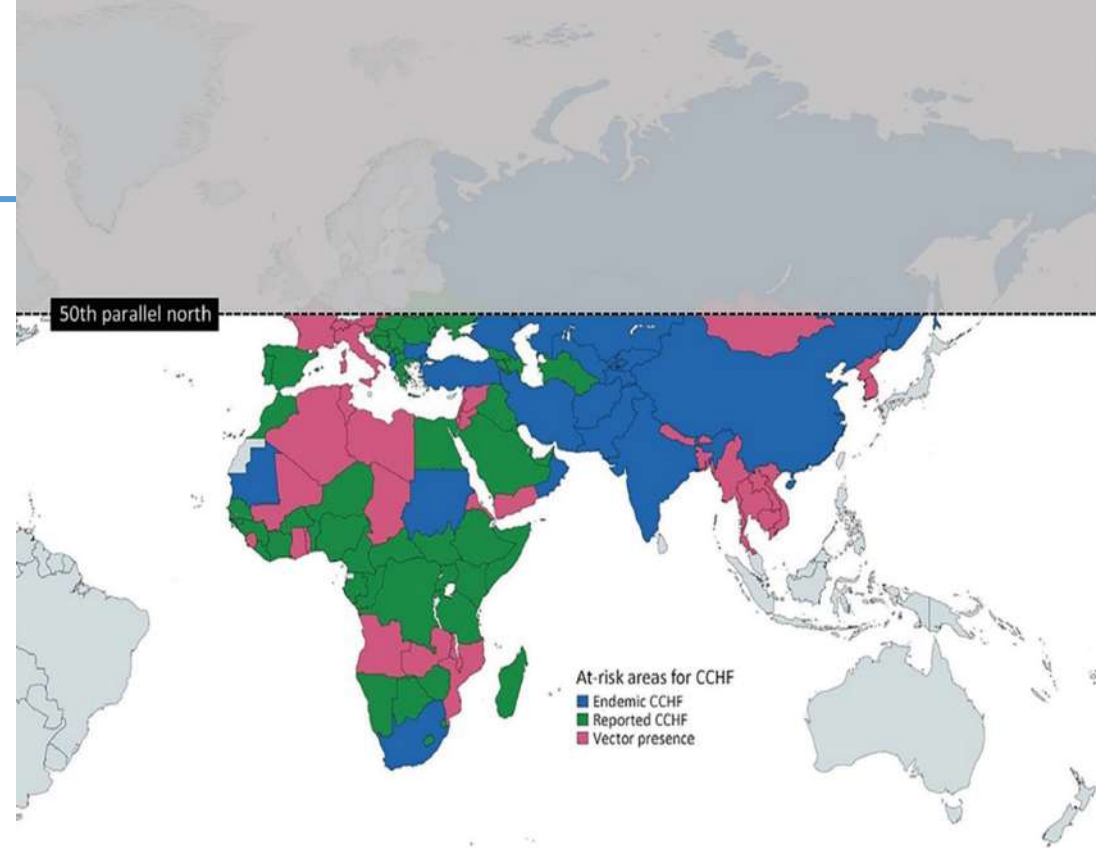
Hastalığın tanınmıyor olması

Sınırlı laboratuvar test kapasitesine sahip

yerlerde meydana gelmesi

Vaka tanımı endemik bölgeler arasında

standardize edilmemiş olması



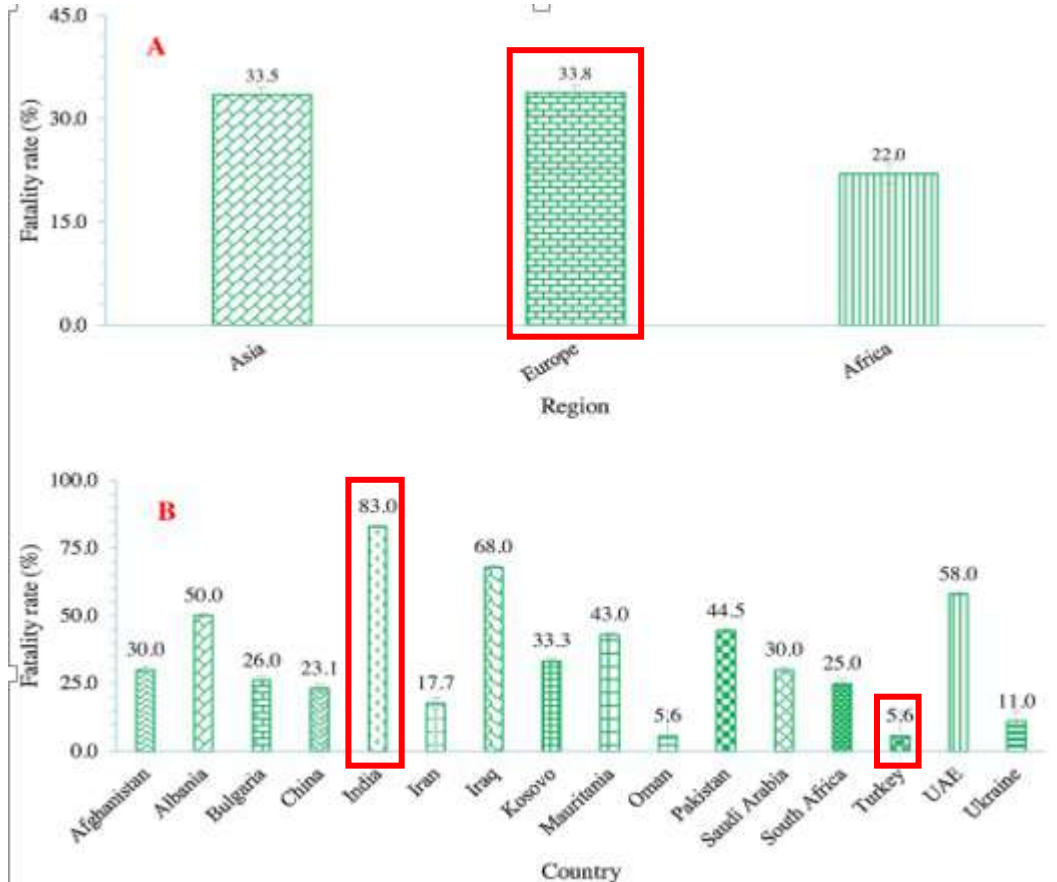


Review

New aspects about Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) cases and associated fatality trends: A global systematic review and meta-analysis

Hassan Nasirian

Department of Medical Entomology and Vector Control, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran



- Fatalite oranı en düşük olan ülke Türkiye (%5,6) ve Umman (%5,6)
- En yüksek olan ülke ise %83 ile Hindistan
- Fatalite oranının en yüksek olduğu yıl ise 2013

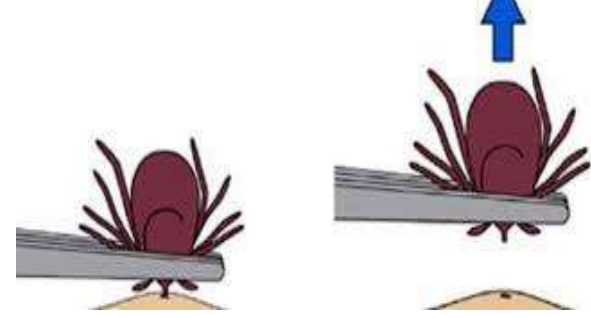
KKKA salgınların küresel yayılma riski neden artıyor ?



DSÖ, KKKA'yı salgın potansiyeli olan en yaygın yedi bulaşıcı hastalıktan biri

Virüsün İnsanlara Bulaşması

- Hyalomma cinsi kenelerin tutunması ile
- Kene ile temas (kenenin ezilmesi)
- Viremik dönemde hayvanların doku ve salgılarına temas ile
- Akut hastalık dönemindeki insanların kan ve vücut sıvıları ile
- Anneden bebeğe (vertikal bulaş)
- Laboratuvardan direkt temas ile



VEKTÖR-KENELER

KKKAV dünyada en az 35 kene (32 sert ve 3 yumuşak)

H. marginatum

Amblyomma variegatum

Haemaphysalis punctata

H. anatolicum

H. truncatum

R. bursa

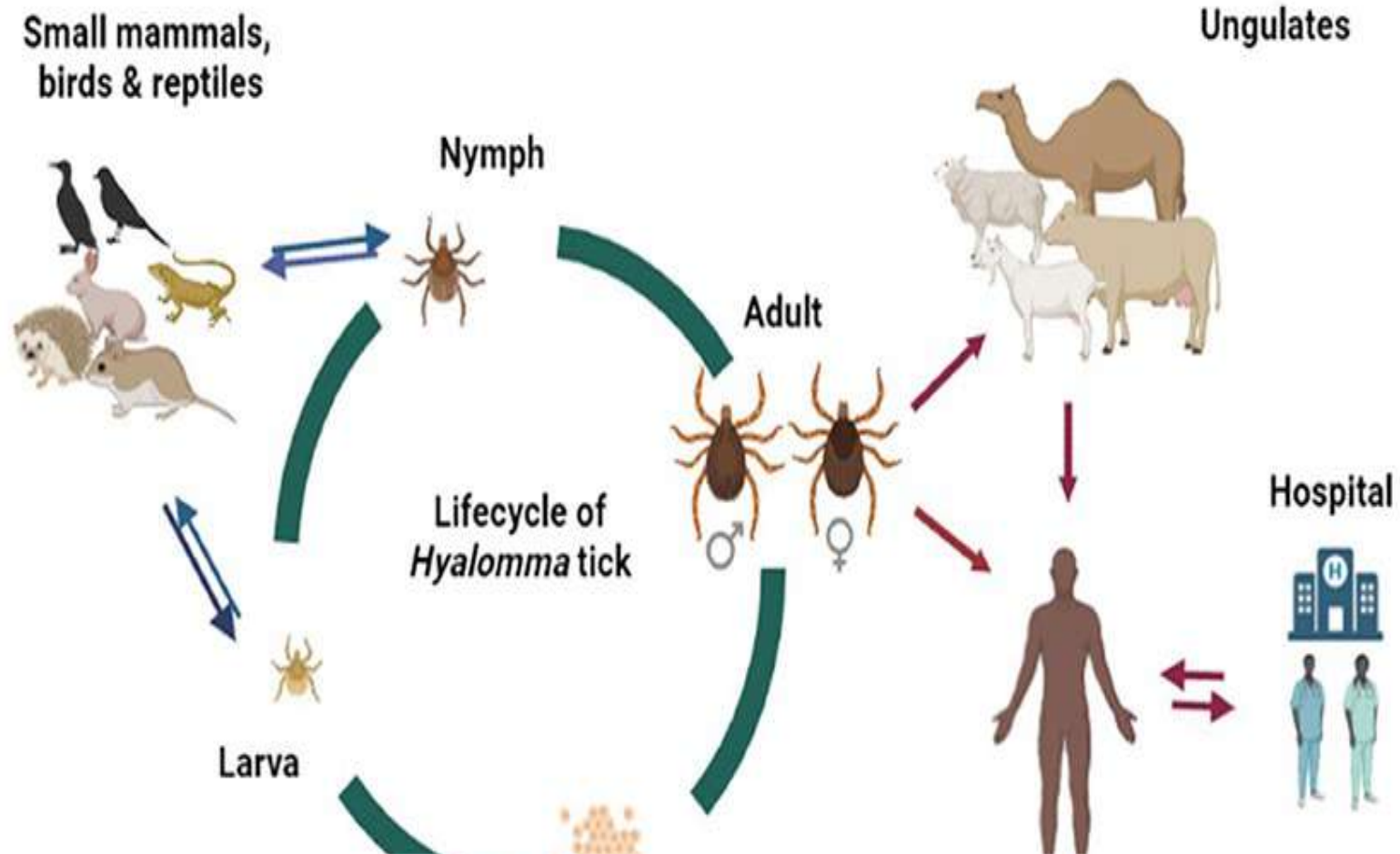
KKKAV taşıyan keneler

*****Esas vektör *H. marginatum***

Türkiye'de ise;

Ixodidae ailesinde altı soyda 39 ve Argasidae ailesinde üç soyda sekiz olmak üzere toplam 47 kene türü rapor edilmiş

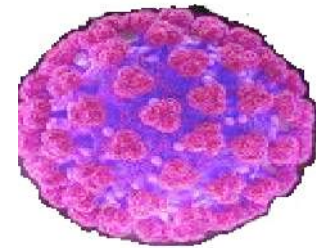
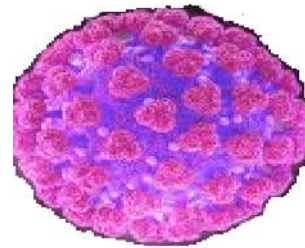
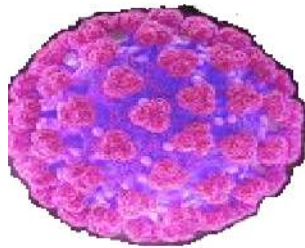
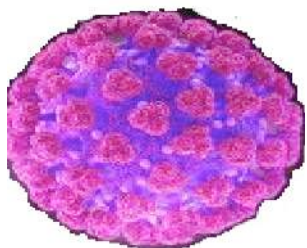
VEKTÖR-KENELER



- Kene-hayvan-kene döngüsü asemptomatik olduğundan hayvan KKKAV enfeksiyonlarının tespit edilmesi zordur
- Yalnızca insanlarda semptomatik hastalık yapmaktadır

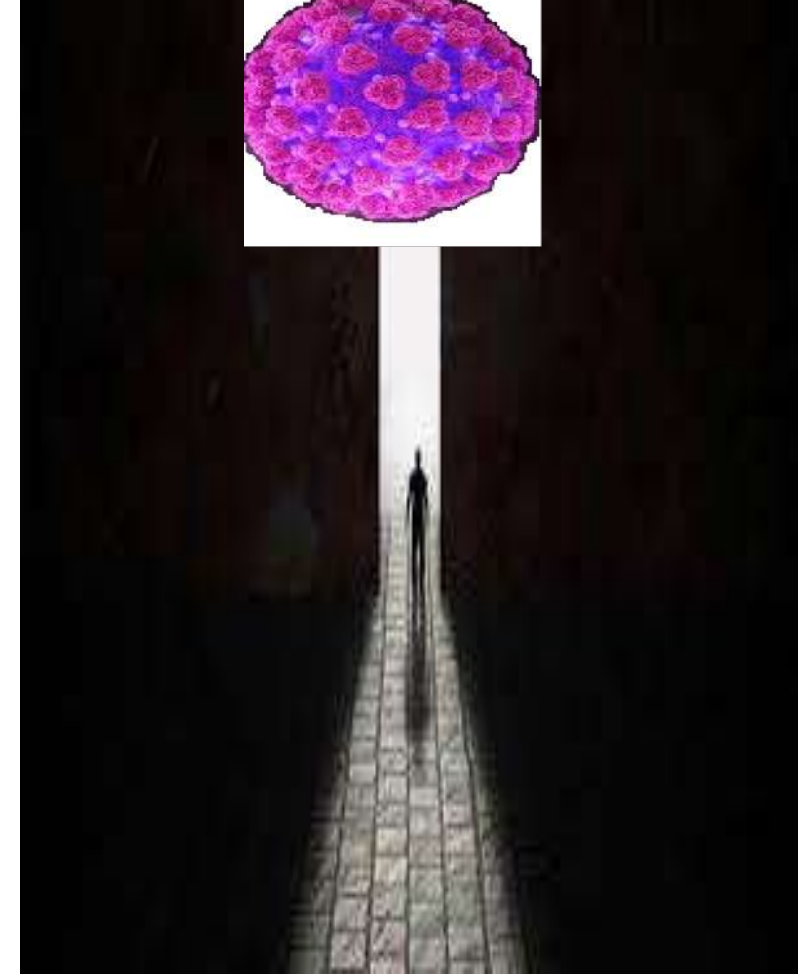
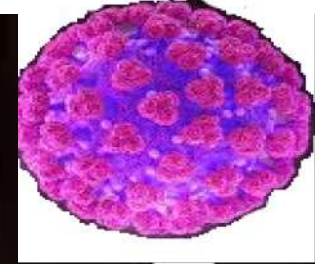


PATOGENEZ



PATOGENEZ 1

Patogenez ve immüno-biyoloji henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, birden fazla süreç viral giriş, replikasyon ve patolojik hasara katkıda bulunmakta





Review Article

Asian Pacific Journal of Tropical Medicine

journal homepage: www.apjtm.org

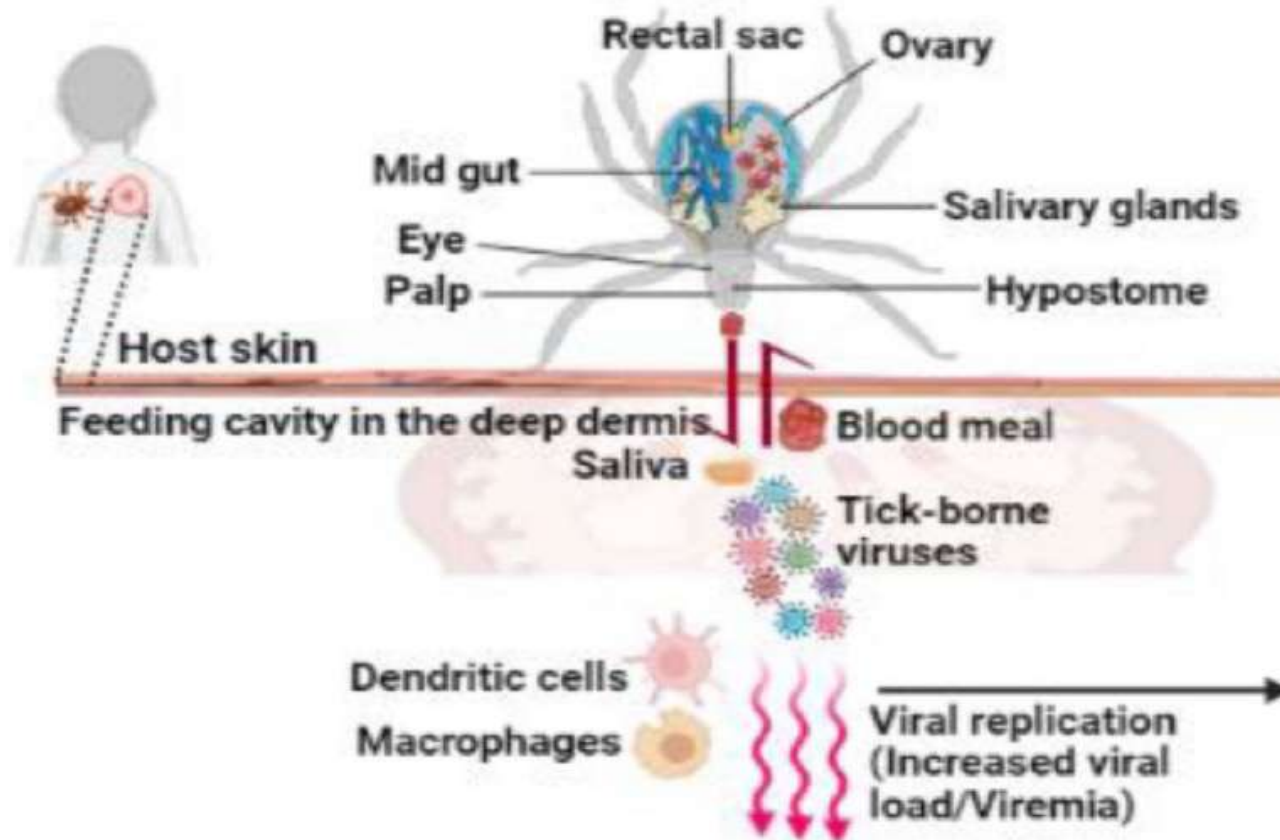


doi: 10.4103/1995–7645.280221

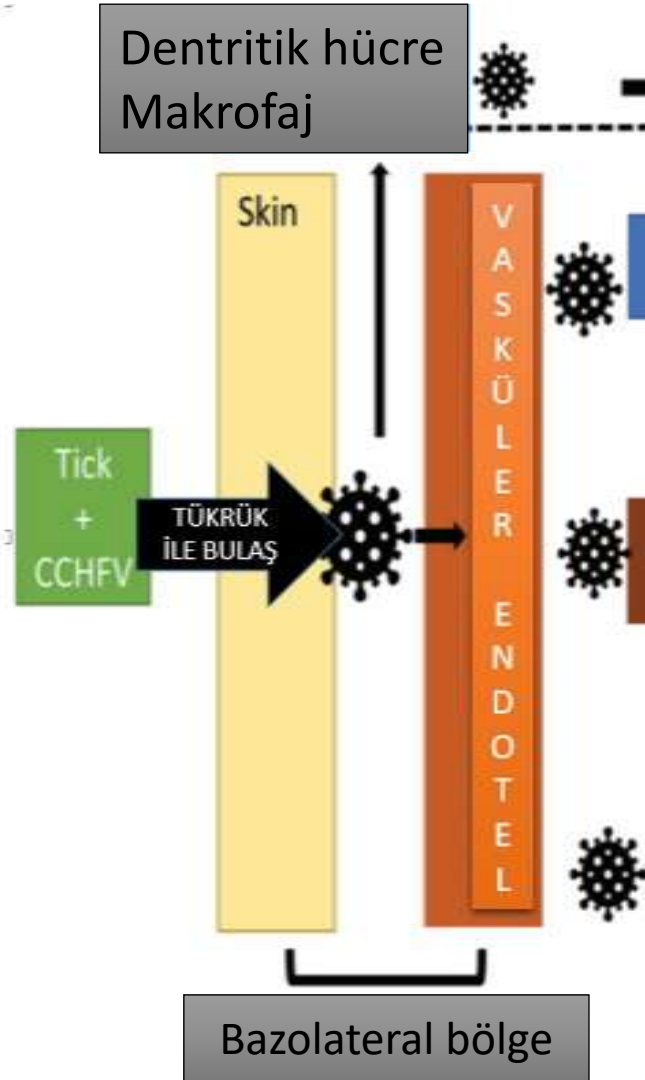
Impact Factor: 1.77

Crimean–Congo hemorrhagic fever: etiology, diagnosis, management and potential alternative therapy

Mohammad Saleem¹, Muiz Tanvir², Muhammad Furqan Akhtar³, Ammara Saleem²



PATOGENEZ 3



- KKKAV enfekte keneden bulaştıktan sonra epitelden cildin bazolateral bölmesine geçer
 - Endotel hücrelerini (yerel kılcaldamarlarının ve küçük kan damarlarının)
 - Dendritik hücreleri
 - Makrofajları enfekte eder

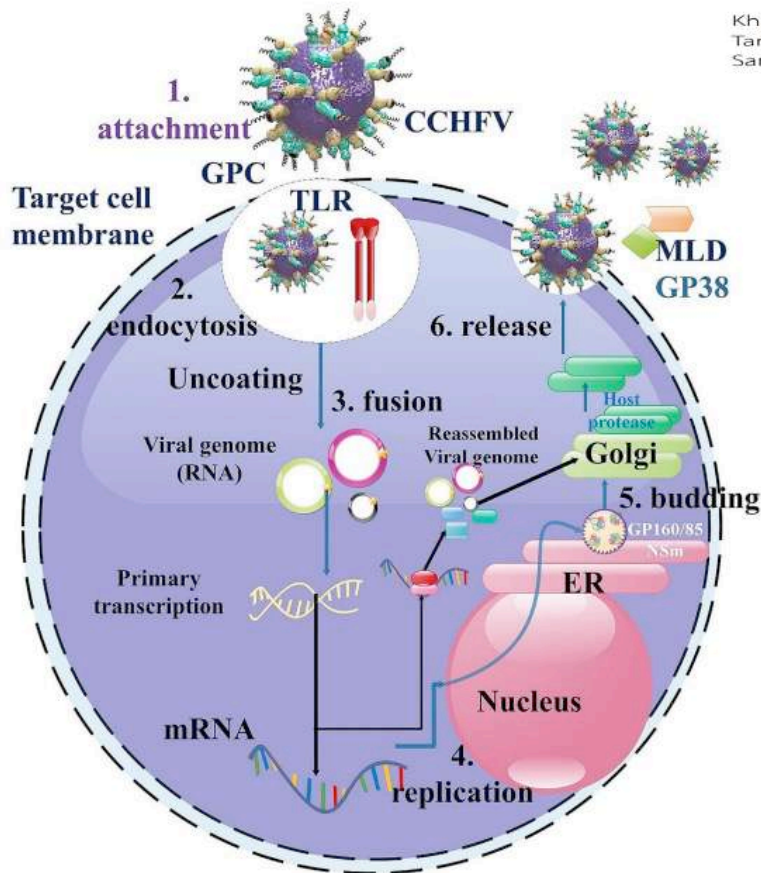
PATOGENEZ 4

REVIEW

Open Access

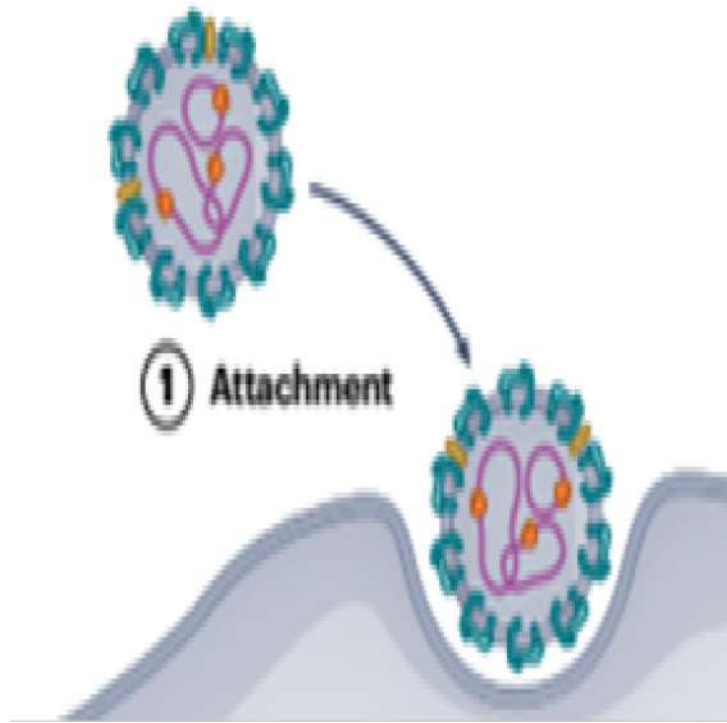
Recent Advances in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Detection, Treatment, and Vaccination: Overview of Current Status and Challenges

Khurshheed Muzammil¹, Saba Rayyani², Ahmed Abbas Sahib³, Omid Gholizadeh⁴, Hayder Naji Sameer⁵, Tareq Jwad Kazem⁶, Haneen Badran Mohammed⁷, Hesam Ghafouri Kalajahi⁸, Rahadian Zainul^{9*} and Saman Yasamineh^{10*}



Virüs yaşam döngüsü, birçok virüslerde olduğu gibi giriş, biyosentez, birleşme ve salınım dahil olmak üzere çok sayıda benzer adımlara sahiptir

PATOGENEZ 5



Viral giriş

- Viral zarf proteininin Gc bileşeni
- Konak hücre reseptörü olan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün (LDLR) bağlanır
- Klathrin aracılı endositoz yoluyla hücreye alınır

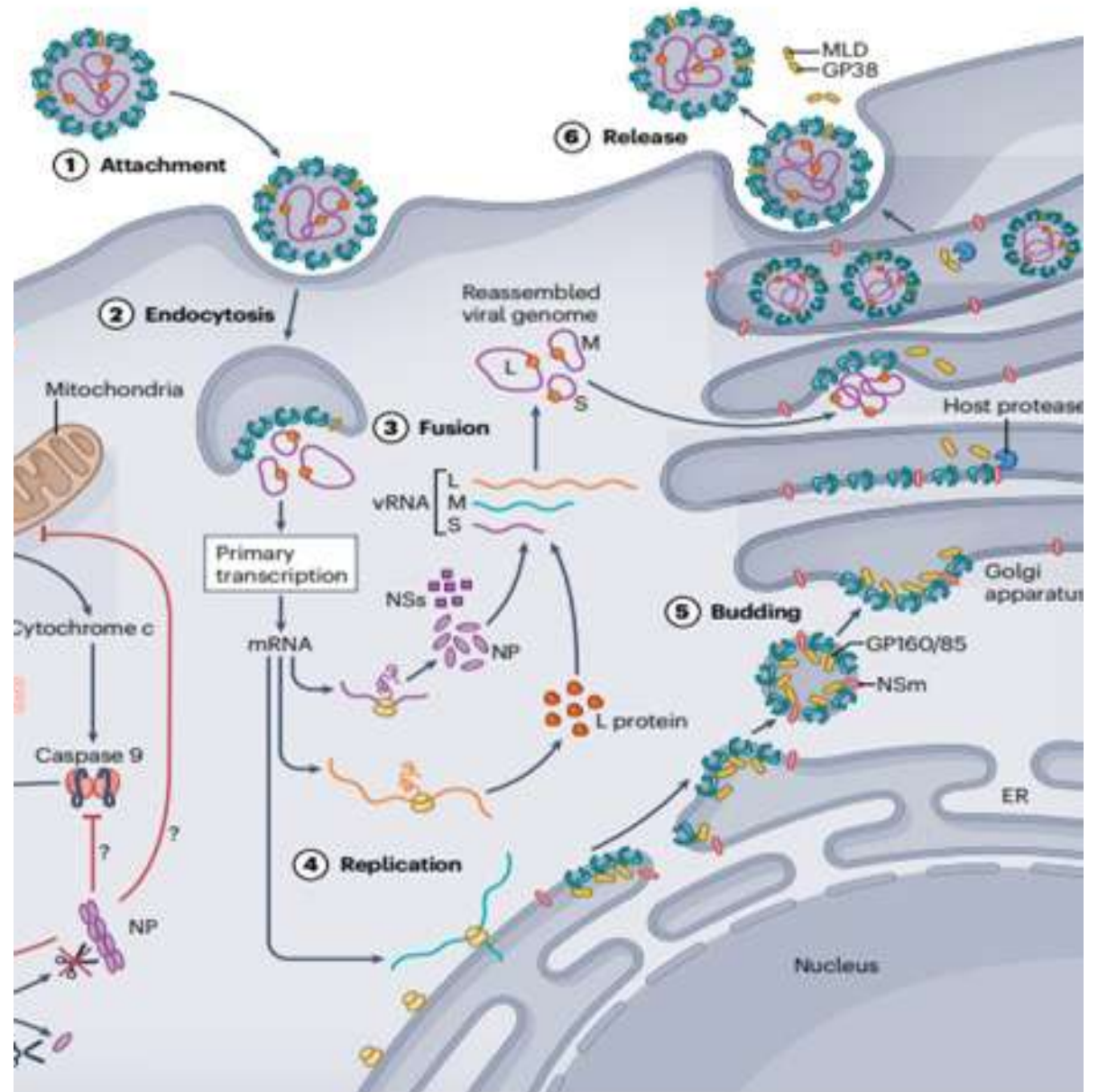
Frank MG, 2024

Hawman, D. Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023

Xu ZS, et al. LDLR is an entry receptor for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Cell Res.* 2024

PATOGENEZ 6

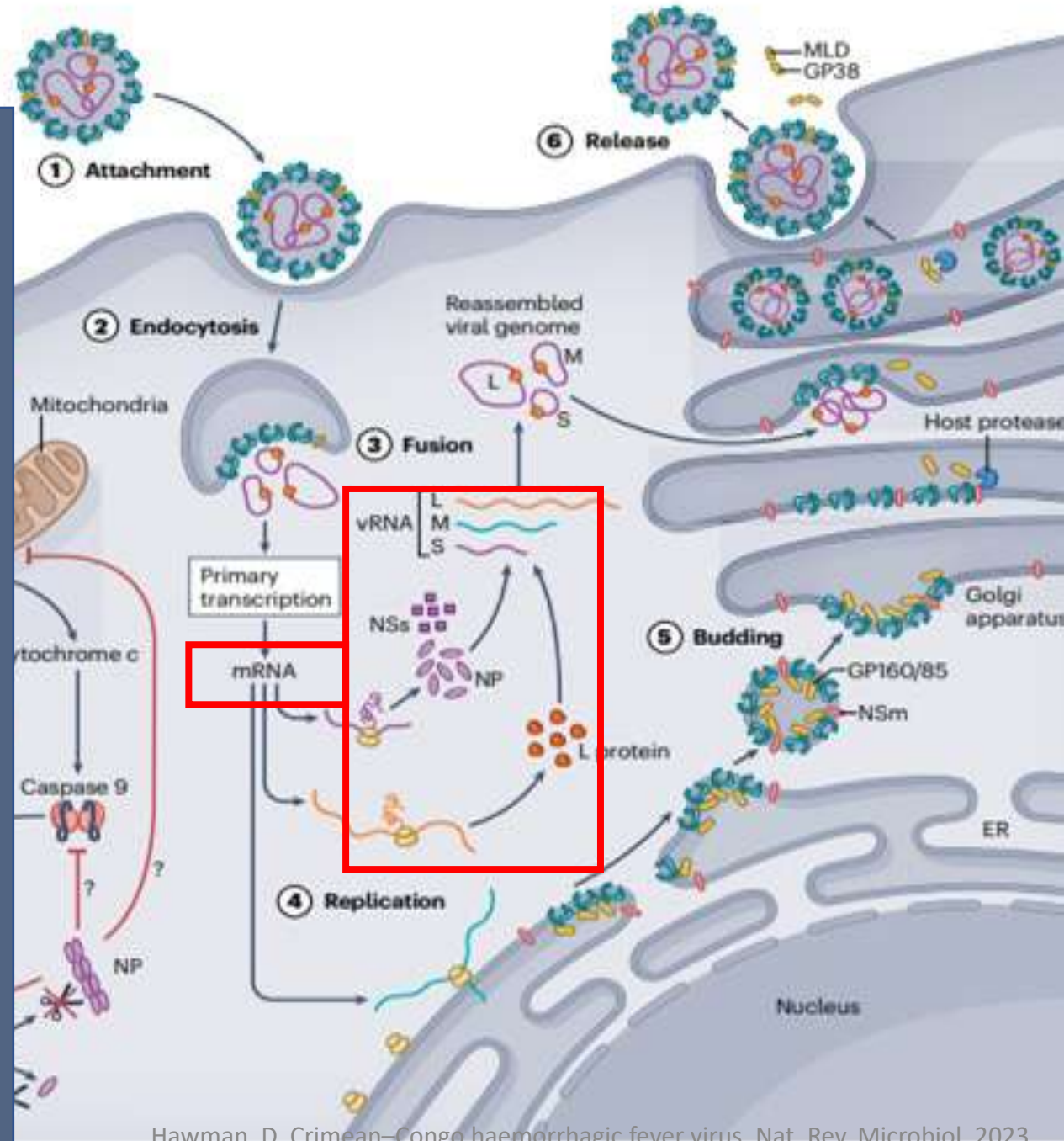
1. Bağlanma
2. Endositoz
3. Füzyon



PATOGENEZ 7

4. Çoğalma

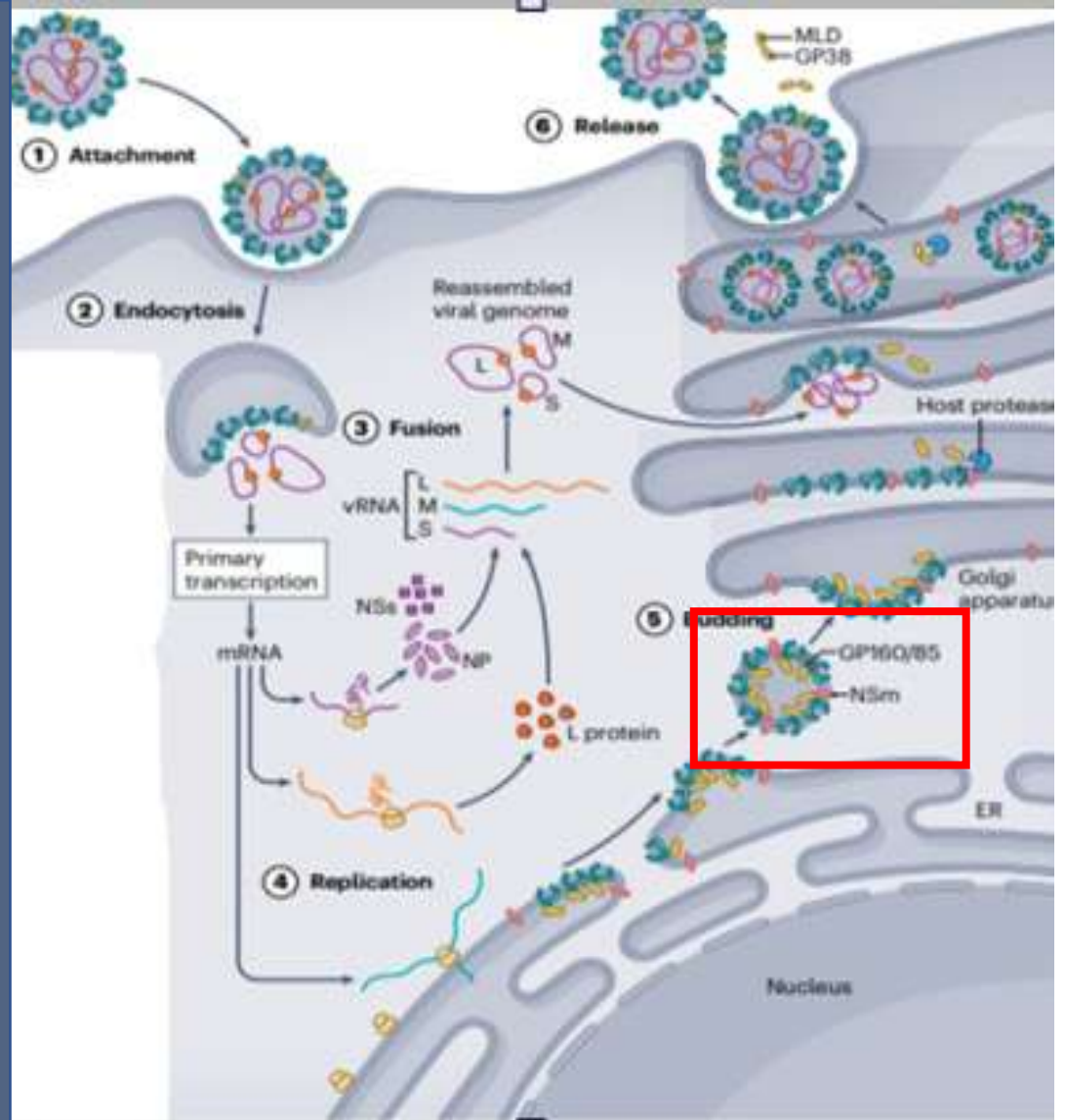
- Sitoplazmaya girdikten sonra, viral genomlar RdRP tarafından negatif sarmallı viral RNA'yı kullanarak pozitif sarmallı mRNA'ya dönüştürülür ve viral proteinlerin translasyonunu başlatır
- Bu proteinler replikasyonu başlatmak için NP ve L proteini ile kaplanmış yeni viral genomlar üretmek üzere koordine olurlar



PATOGENEZ 8

5. Tomurcuklanma

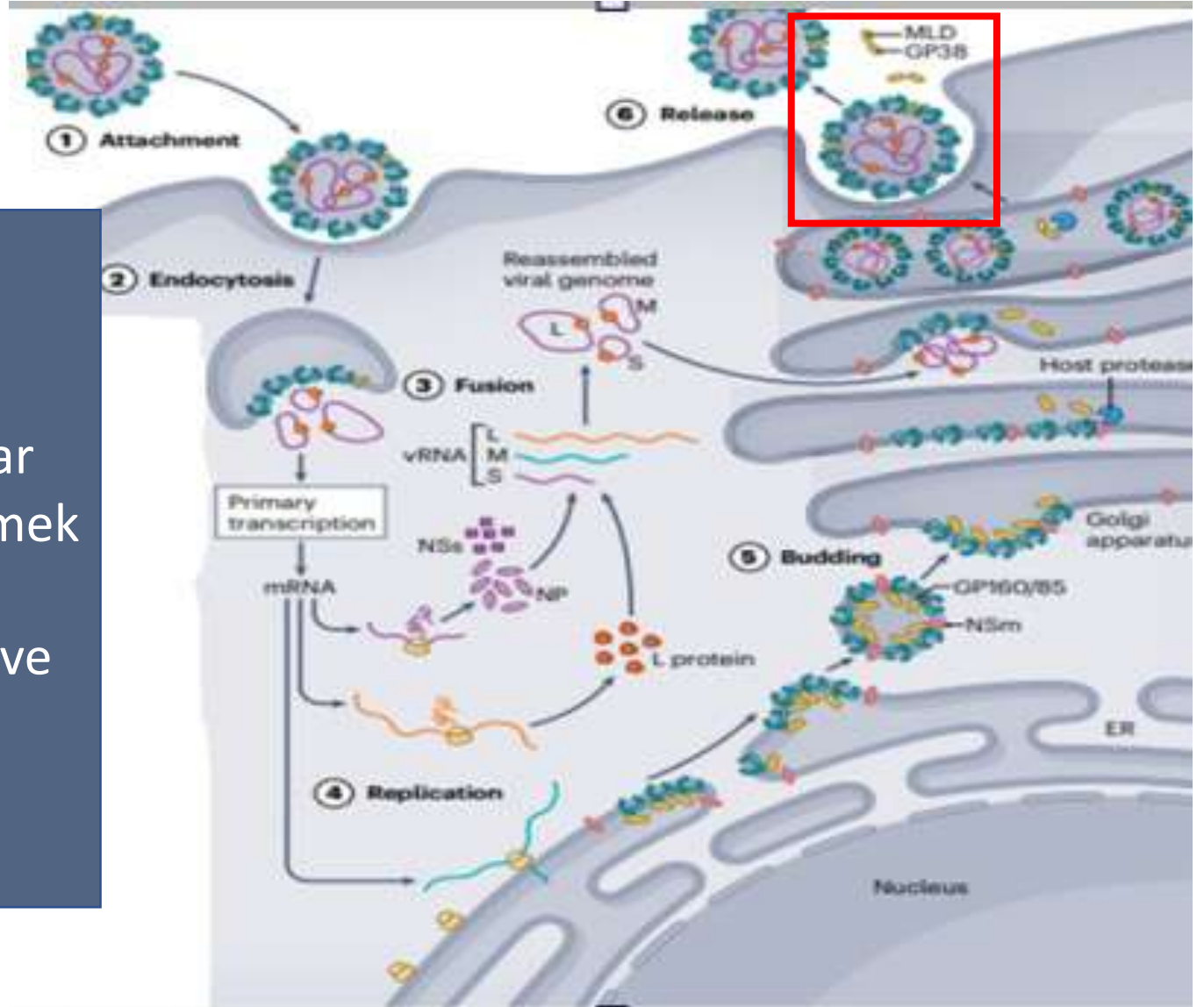
- GPC, endoplazmik retikulumda (ER) ve Golgi aygıtına taşınırken, yardımcı proteinler GP160, GP85, MLD, NSm ve GP38 ile birlikte olgun glikoproteinleri üretmek için proteolitik olarak işlenir
- GPC'nin proteolitik işlenmesi, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtında furin benzeri ve SKI-1 proteazları aracılığıyla gerçekleşir
- Yeni üretilen genomlar, zarflı parçacıklara paketlenir ve virüs, salgılama yoluyla Golgi aygıtına tomurcuklanır



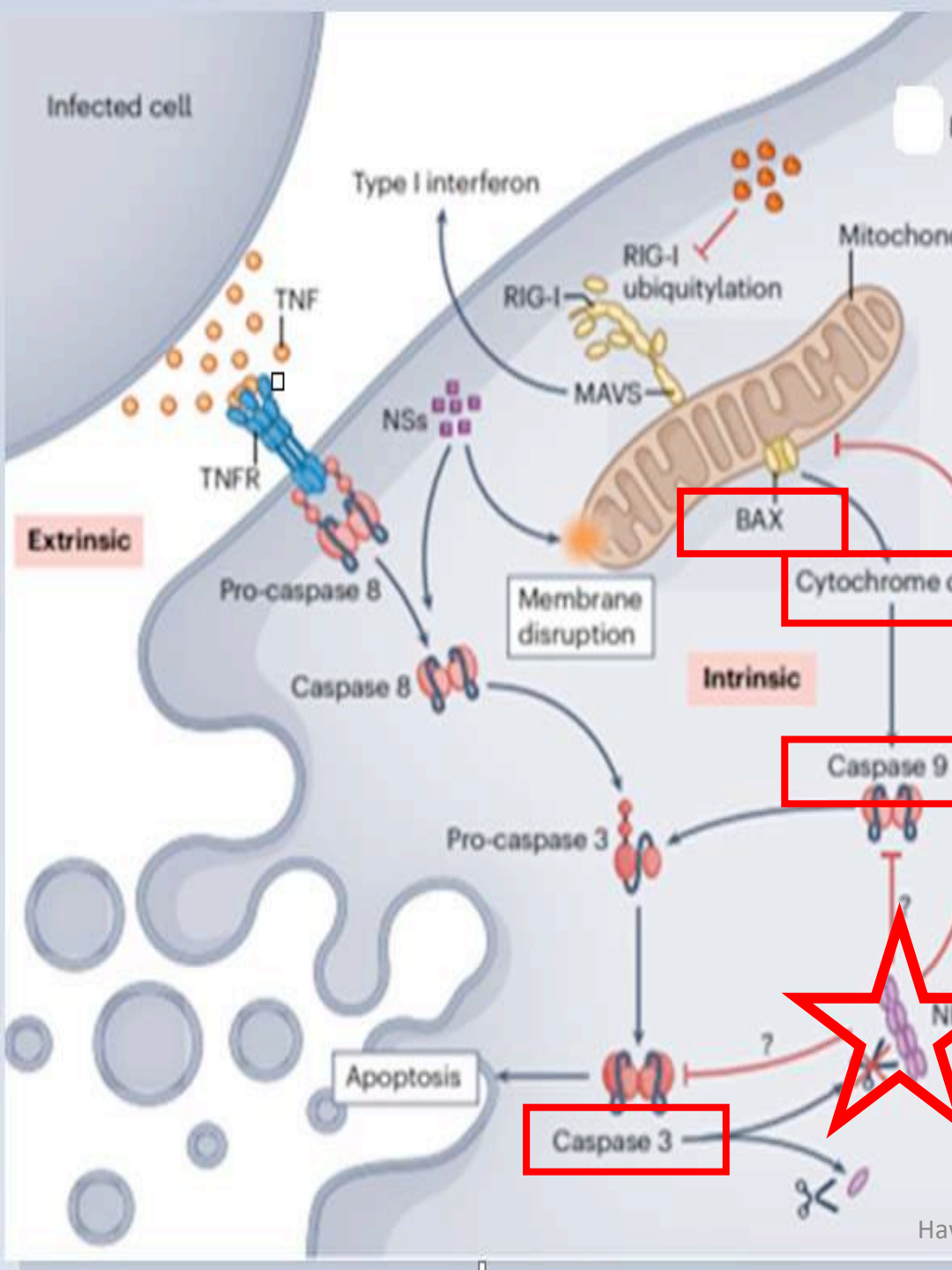
PATOGENEZ 9

6. Salınma

- Daha sonra yeni virionlar ek hücreleri enfekte etmek üzere ekzositoz yoluyla salınır, GP160/85, MLD ve GP38 ile hücre dışına salınır



PATOGENEZ 10

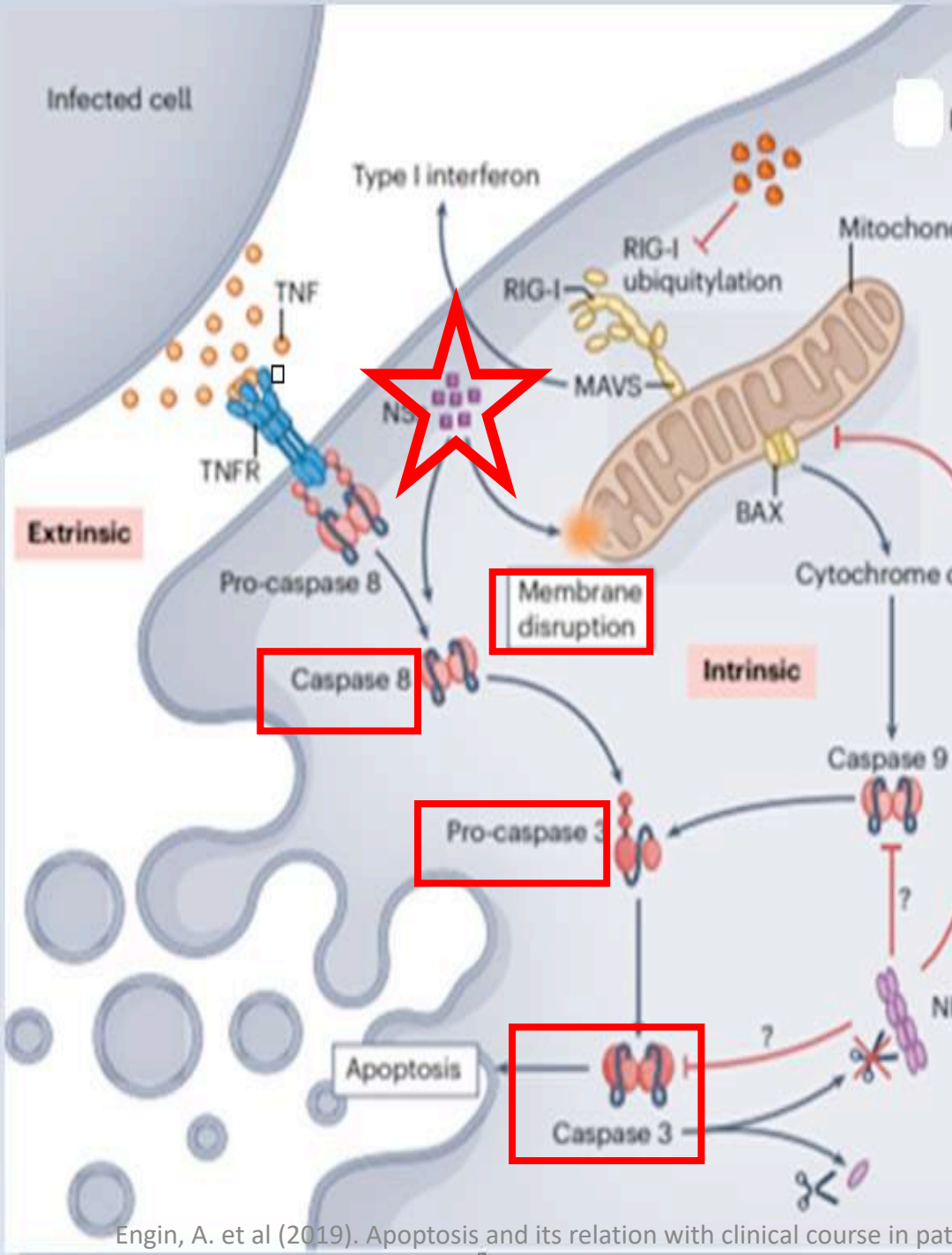


- **KKKAV NP**; İntresik apoptozis yolunu bloke eder
 - Kaspaz 3
 - Kaspaz 9 aktivasyonunu ve
 - BAX ile tetiklenen Mitokondriden sitokrom c salınımını
- ↓
- apoptozis indüksiyonunu baskılar

PATOGENEZ 11

KKKAV NSs

- Mitokondriyal membran potansiyeline bozar ve kaspaz 8/3'yi aktive ederek ve poli ADP-riboz polimerazı parçalayarak ekstrinsik apoptozu indükler

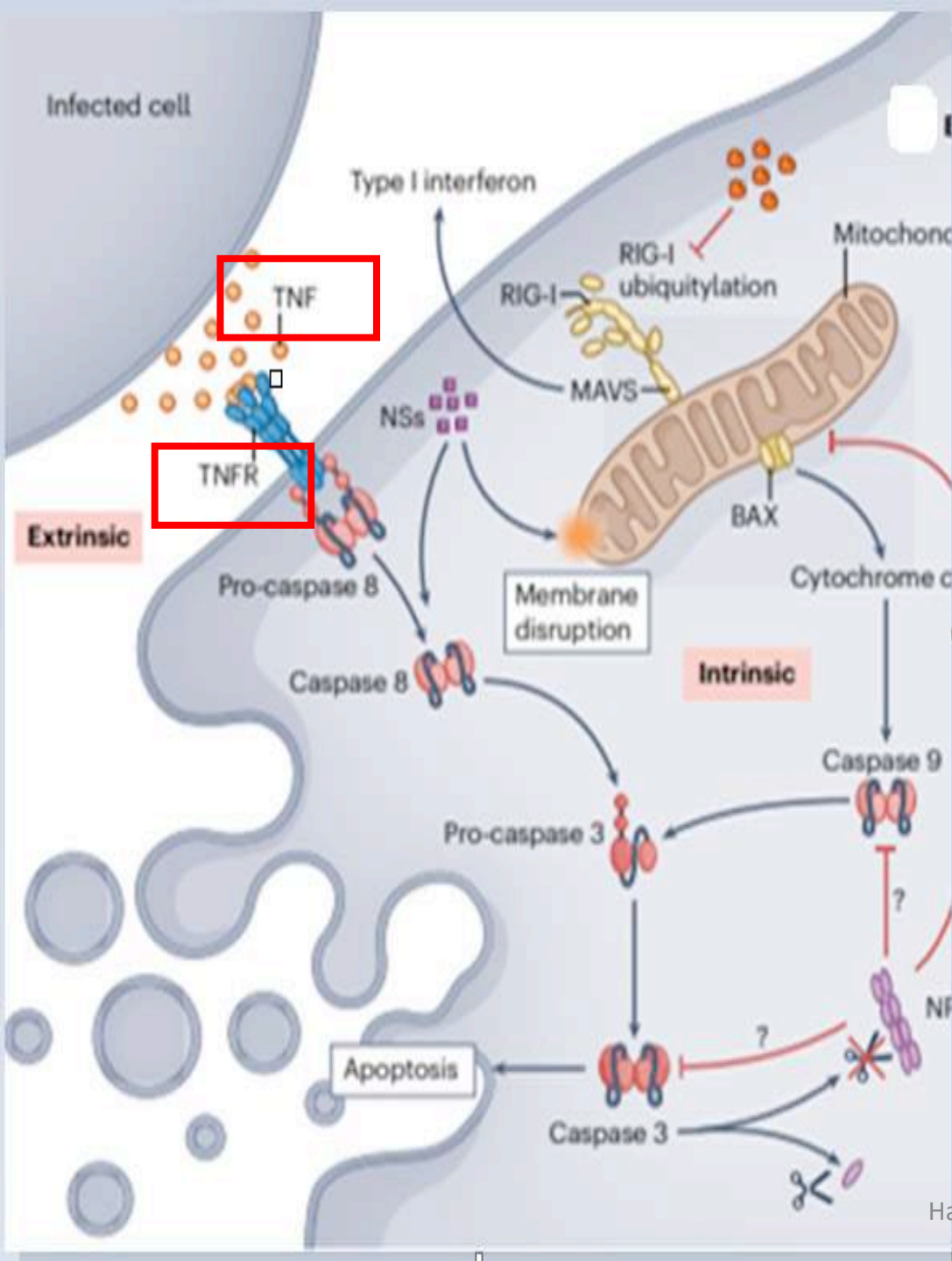


Hawman, D. Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023

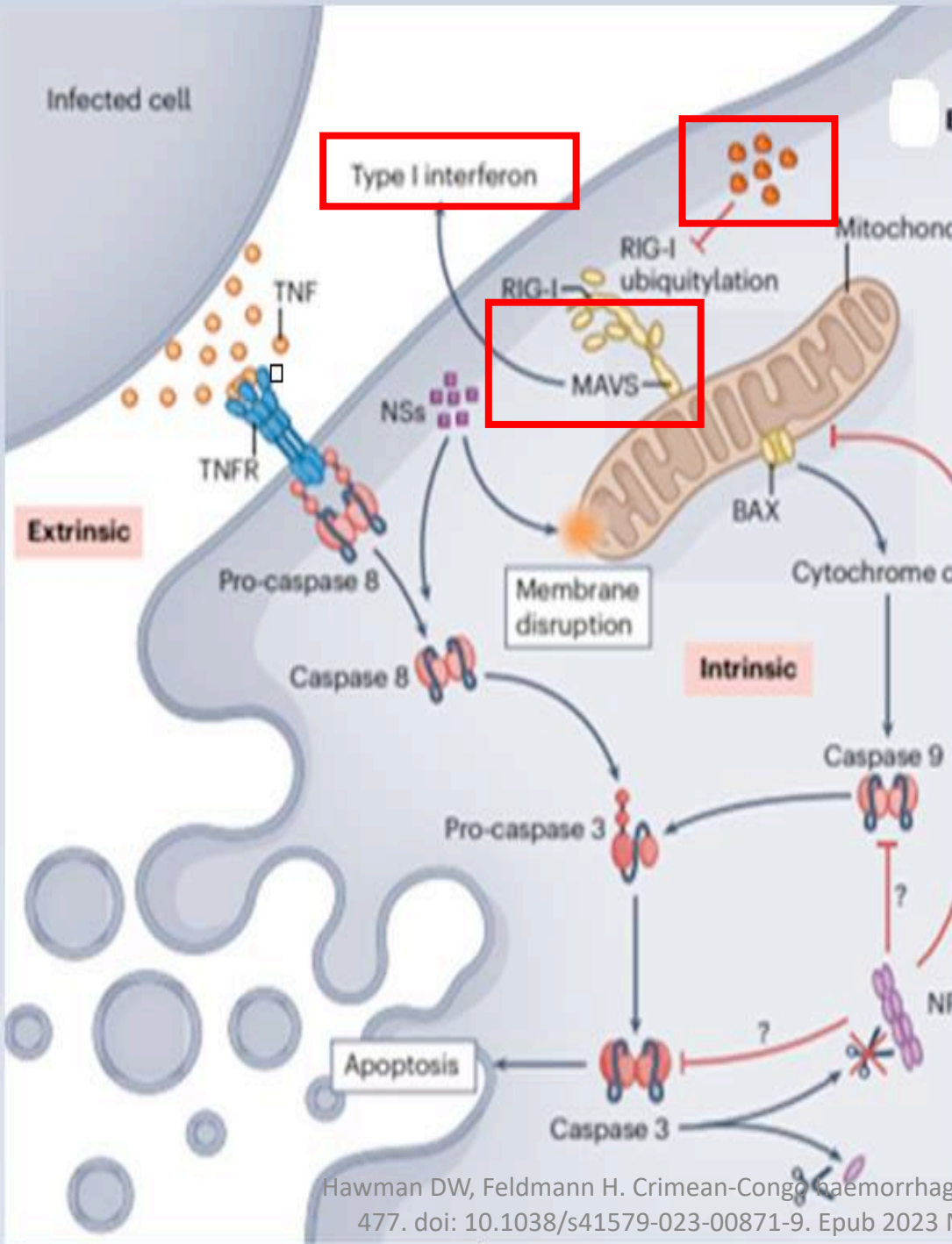
Engin, A. et al (2019). Apoptosis and its relation with clinical course in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Journal of Medical Virology*,.

PATOGENEZ 12

- KKKAV ayrıca tümör nekroz faktörü (TNF) ve TNF reseptörü yolu üretimi yoluyla apoptozu da uyarmakta

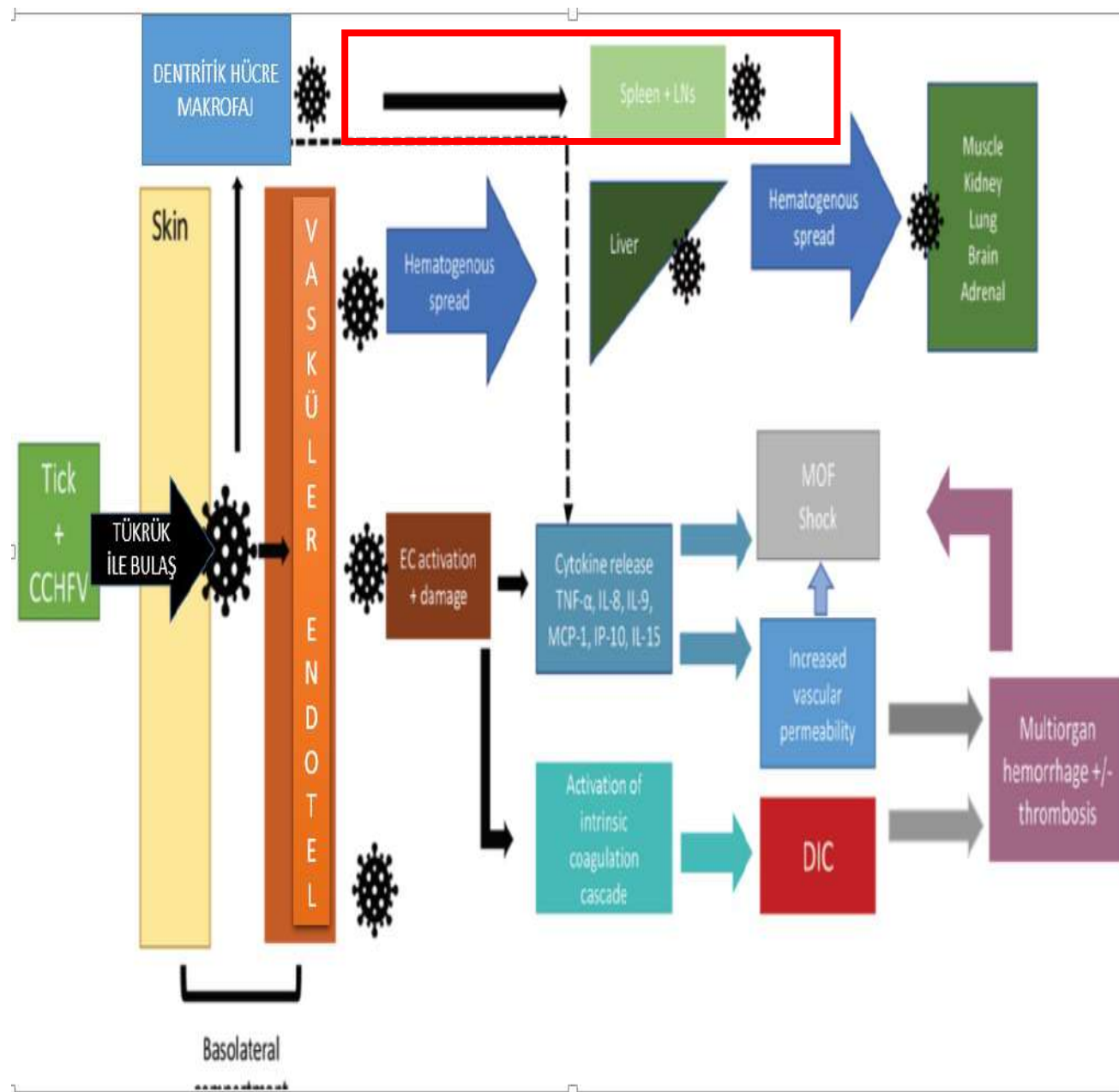


PATOGENEZ 13



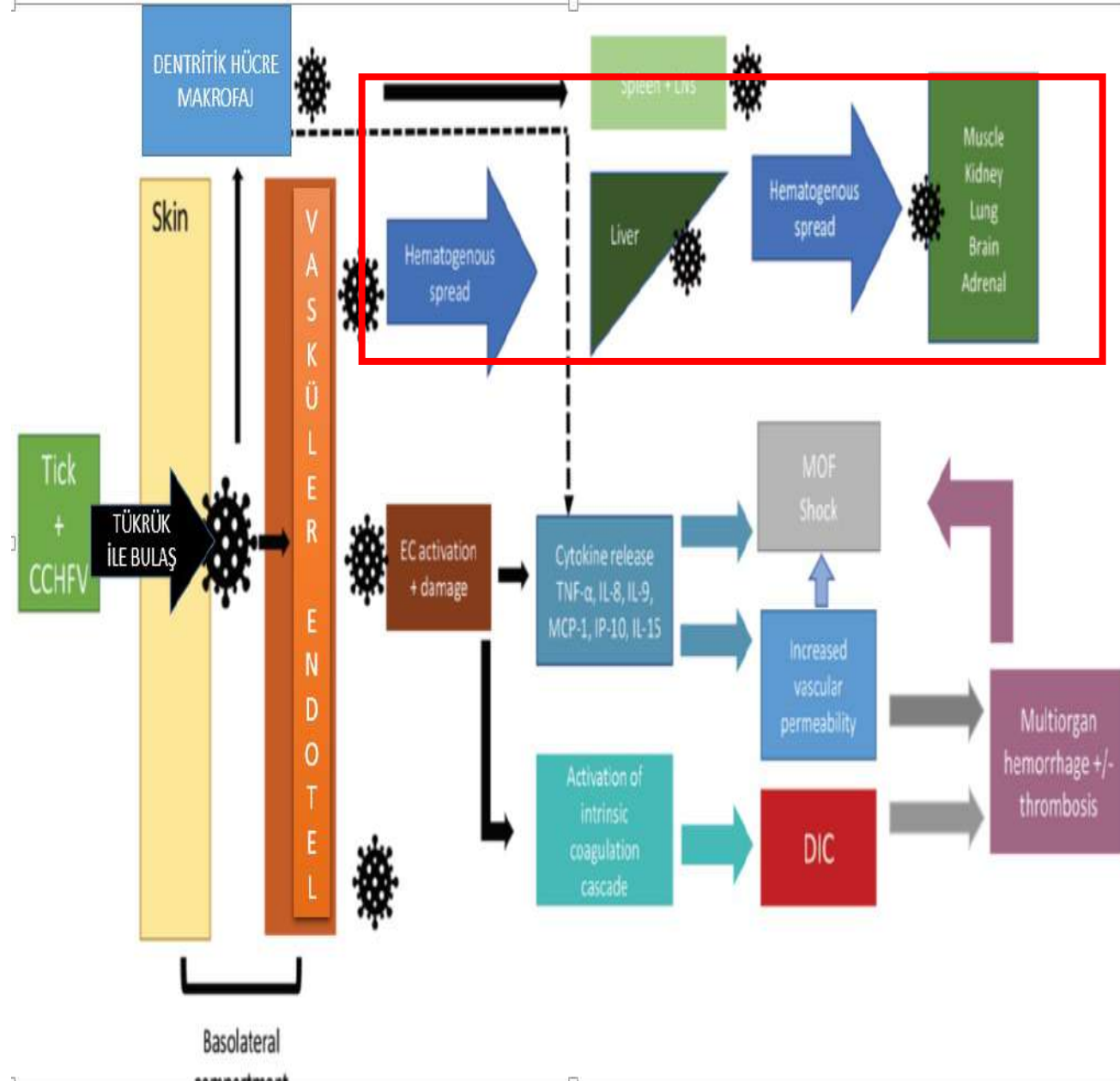
- **RIG-I**; KKKAV'ye karşı tip I interferon yanıtını (IFN- α/β) başlatmakta
- IFN'lerin ve interferonla uyarılan genlerin (ISG'ler) üretimine yol açar
- KKKAV L segmentinde OTU alanı, deubiquitilasyon fonksiyonu yoluyla tip I interferon yanıtının RIG-I'e bağlı başlatılmasını engeller

PATOGENEZ 14



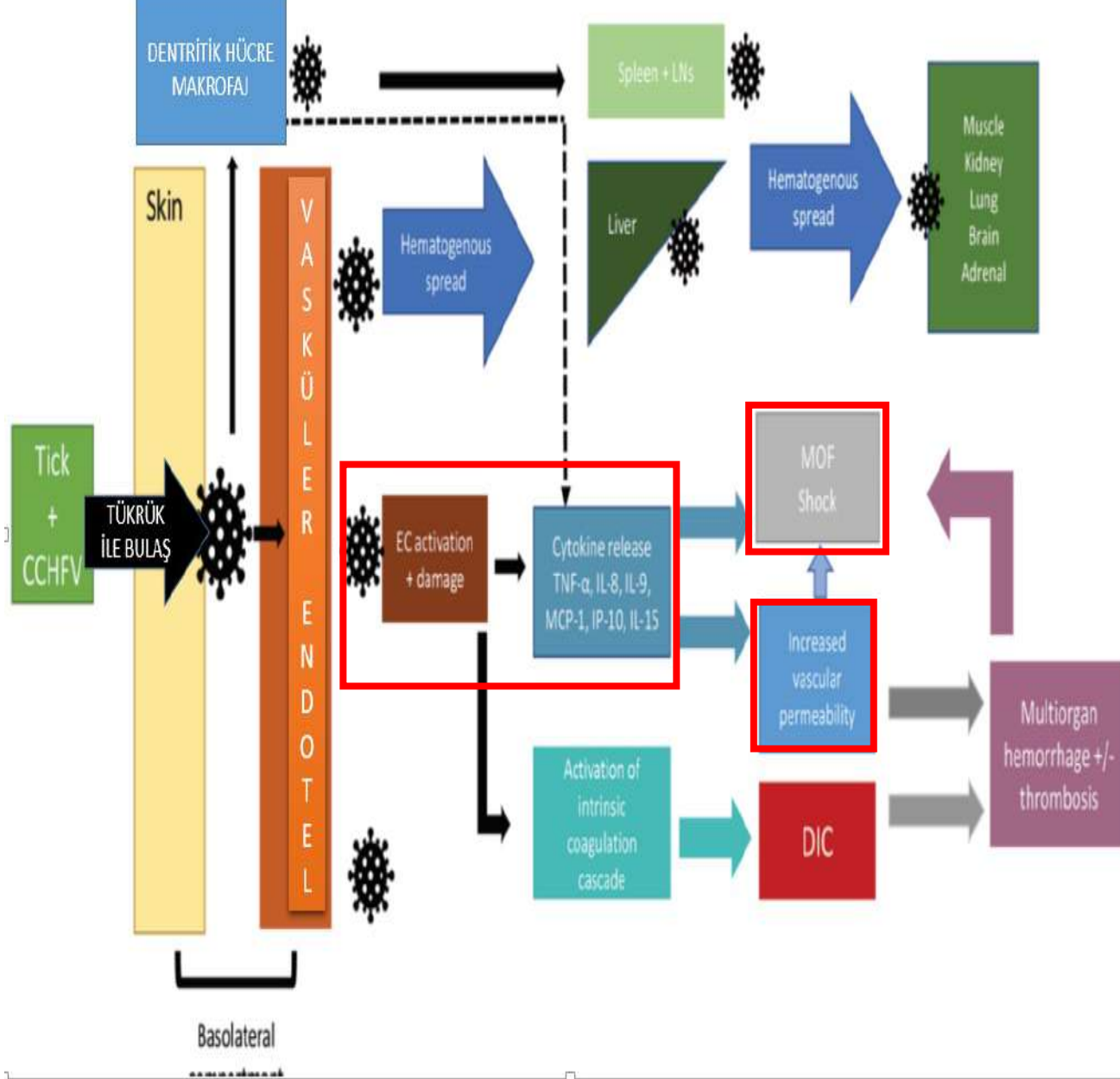
- Dentritik hücrelerin ve makrofajların enfekte edilip uyarılması ile parankimal hücrelerin (dalak ve lenf nodları) enfeksiyonu gelişir
- Konakçı lenfositler enfekte olmaz ancak altta yatan hastalık nedeniyle büyük oranda yok edilmekte

PATOGENEZ 15



- KKKAV; endotel hücrelerinde ilk giriş ve çoğalmadan sonra hematojen olarak yayılır
- Birden fazla organda potansiyel enfeksiyona yol açar:
 - ✓ Karaciğer
 - ✓ Kas
 - ✓ Akciğerler
 - ✓ Beyin
 - ✓ Dalak
 - ✓ Böbrekler
 - ✓ Böbrek üstü bezleri ...

PATOGENEZ 16



- KKKAV enfeksiyonu Vasküler endotelial hasar sonucu immün aracılı hasara yol açabilen proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına da yol açmakta

PATOGENEZ 17

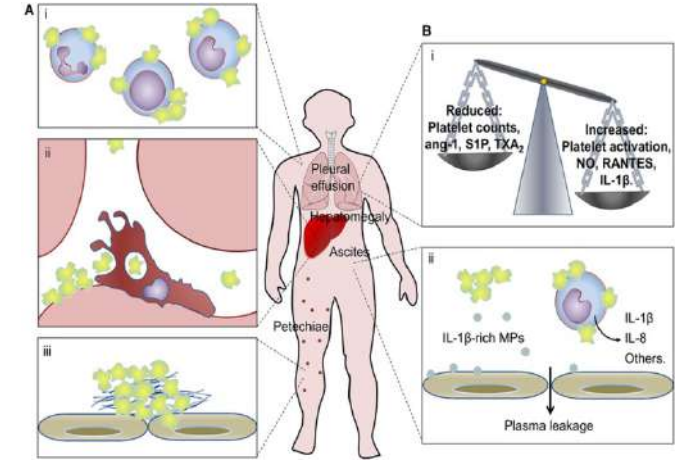
Evaluation of Serum Levels of Interleukin (IL)-6, IL-10, and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Onder Ergonul,¹ Semra Tuncbilek,² Nurcan Baykam,¹ Aysel Celikbas,¹ and Basak Dokuzoguz¹

¹Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara Numune Education and Research Hospital, and ²GENOM Laboratories, Ankara, Turkey

infection is one of the important public health issues in Turkey, because of its high case fatality rate.

During viral hemorrhagic fevers, inflammatory processes are key elements of the immune response, and the release of proinflammatory cytokines—in particular, of interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)- α —have been suggested to be related to the disease course [6, 7]. However, studies of cytokines with respect to CCHF are lacking, and they are needed to achieve a better understanding of the pathogenesis of the disease caused by CCHFV infection [8]. To define the possible role that inflammatory responses play in the control of the



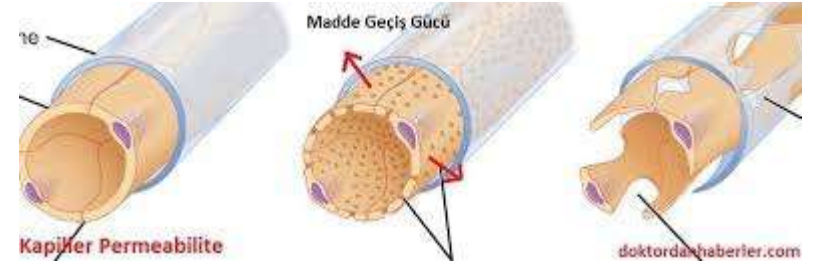
- KKKA'nin akut fazı sırasında birçok sitokin salınır
- Hastalığın ilerlemesinde anahtar oyuncular IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 ile TNF- α ve IL-8 artar.

KKKAV Enfeksiyonu

- Hem apoptozis gibi doğrudan hücresel hasar
- Hem de indirekt çözünür yapışma moleküllerinin
 - E-selectin
 - VCAM 1 (vasküler hücre yapışma molekülü 1)
 - ICAM 1 (hücre içi yapışma molekülü 1) ve
 - Vazoaktif molekülleri artırarak

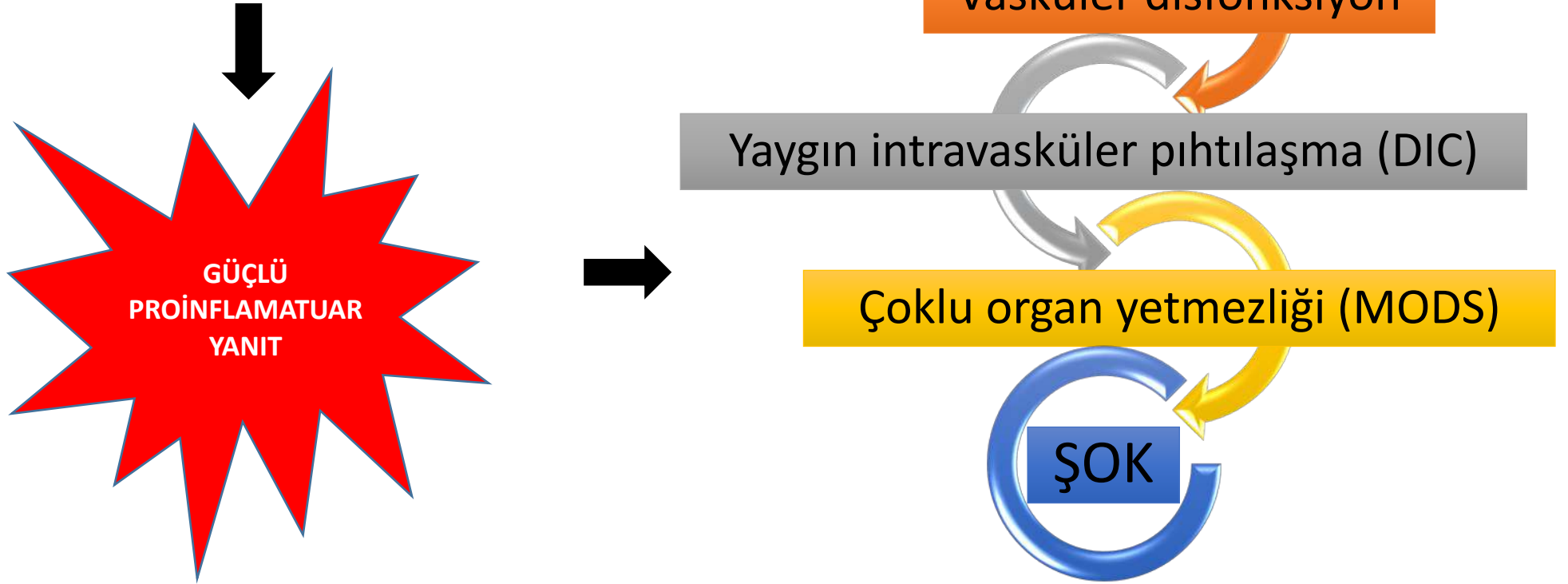


VASKÜLER GEÇİRGENLİK ARTAR



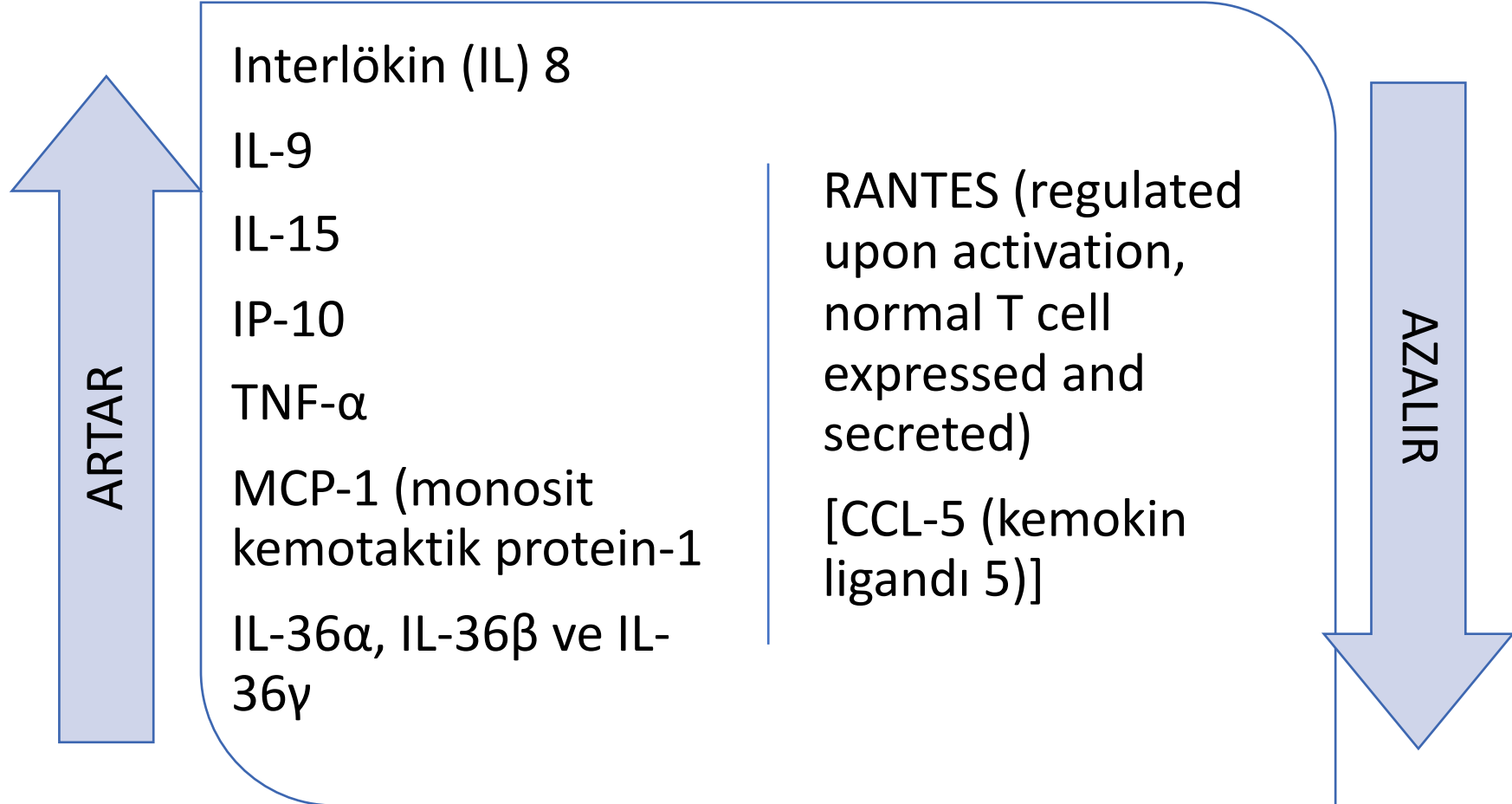
PATOGENEZ 18

KKKAV enfeksiyonunda şiddetli vakalarda görülen klinik



PATOGENEZ 19

Şiddetli olgularda güçlü proinflamatuvar yanıt



PATOGENEZ 20

- Konakta TNF- α ve IL-6'nin artışa karşı koymak için çalışan birkaç sitokin vardır
- TNF süper ailesinin (TNFSF) üç üyesi
 - Fas ligandı (FasL)
 - LIGHT ve TNF benzeri molekül 1 A (TL1A)
 - Çözünür tuzak reseptörü tuzak reseptörü-3'e (**DcR3**)

Sınırlı tedavi seçenekleri olan KKKA'da, hastalığın erken dönemlerinde görülen yüksek DcR3, antiviral ilaçlara ek olarak yeni immünomodülatör tedavilerin test edilmesini sağlayabilir

PATOGENEZ 21



Virus Research
Volume 250, 2 May 2018, Pages 1-6



The role of T_{reg} population in pathogenesis of Crimean Congo hemorrhagic fever

Umut Gazi^a, Derya Yapar^b, Djursun Karasartova^c, Ayşe Semra Gureser^c, Ozlem Akdogan^b,
Ozgur Unal^d, Nurcan Baykam^b   Aysegul Taylan Ozkan^{a, c}

- Treg hücrelerinin (düzenleyici T hücreleri) KKKAV patogenezindeki rolü
- KKKA olgularında T reg (düzenleyici T hücre) düzeylerini araştıran çalışmada kontrol grubuna göre daha az T-reg ilişkili supresif aktivite saptanmış

PATOGENEZ 22

Tropical Biomedicine 39(4): 587-591 (2022)
<https://doi.org/10.47665/tb.39.4.016>



RESEARCH ARTICLE

Reduced phosphorylated Foxp3 levels in Crimean Congo haemorrhagic fever

Gazi, U.^{1*}, Baykam, N.², Karasartova, D.³, Tosun, O.⁴, Akdogan, O.², Yapar, D.², Sensoz, S.⁵, Celikbas, A.K.², Semra-Gureser, A.³, Taylan-Ozkan, A.⁶

- Foxp3 proteininin (Treg hücrelerinin ana düzenleyicisi) fosforilasyon seviyeleri araştırılmış
- KKKA hastalarında fosforlanmış Foxp3'ün önemli ölçüde daha düşük ekspresyon seviyeleri bildirilmekte
- Foxp3 defosforilasyonu ve KKKA patogenezi arasında olası bir ilişki olduğunu gösterilmekte

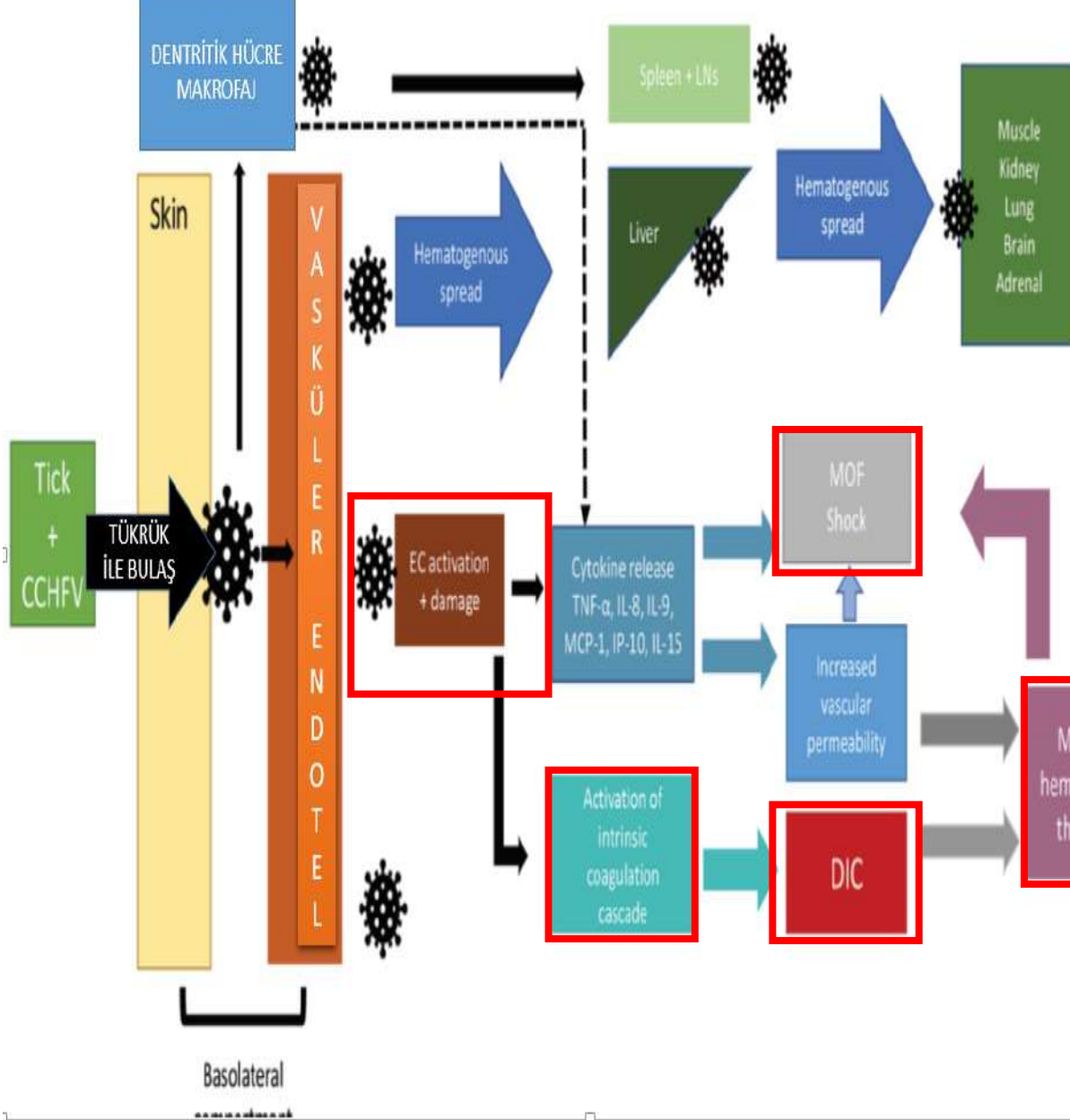
PATOGENEZ 23

Unraveling the Pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Novel Approach via Non-Targeted Metabolomics by NMR Spectroscopy

Çağdaş Dağ¹, Oktay Göcenler¹, Kerem Kahraman¹, Derya Yapar², Yaren Kahraman¹, Cengizhan Büyükdag¹, Gülen Esken³, Serena Ozabrahamyan⁴, Tayfun Barlas³, Yüksel Karadağ², Aysel Kocagül Çelikbaş², Fusun Can³, Nurcan Baykam², Mert Kuşkucu³, and Önder Onder Ergönül³

- KKKA hastalarında meydana gelen metabolik değişikliklere ilişkin yeni bakış açısı sunan omik çalışması
- Saptanan metabolitler arasında en yaygın olanlar
 - **S-Adenosil-L-homosistein**
 - **Karnosin**
- Bu metabolitlerin KKKAV patogenezindeki rollerinin ve terapötik hedef olarak potansiyellerinin daha fazla araştırılmasını gerektirmekte

PATOGENEZ 24



- Vasküler endotelial hasar; trombosit agregasyonunu ve degranülasyonu intrinsik pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna yol açar
- Hemostatik yetmezlik
- Buna bağlı olarak hastalarda hemorajik bulgular ortaya çıkmakta
- Ciddi vakalarda yaygın intravasküler pıhtılaşma ile sonuçlanır

PATOGENEZ 25

Received: 20 April 2020 | Revised: 22 September 2020 | Accepted: 13 October 2020

DOI: 10.1002/jmv.26606

RESEARCH ARTICLE

JOURNAL OF
MEDICAL VIROLOGY WILEY

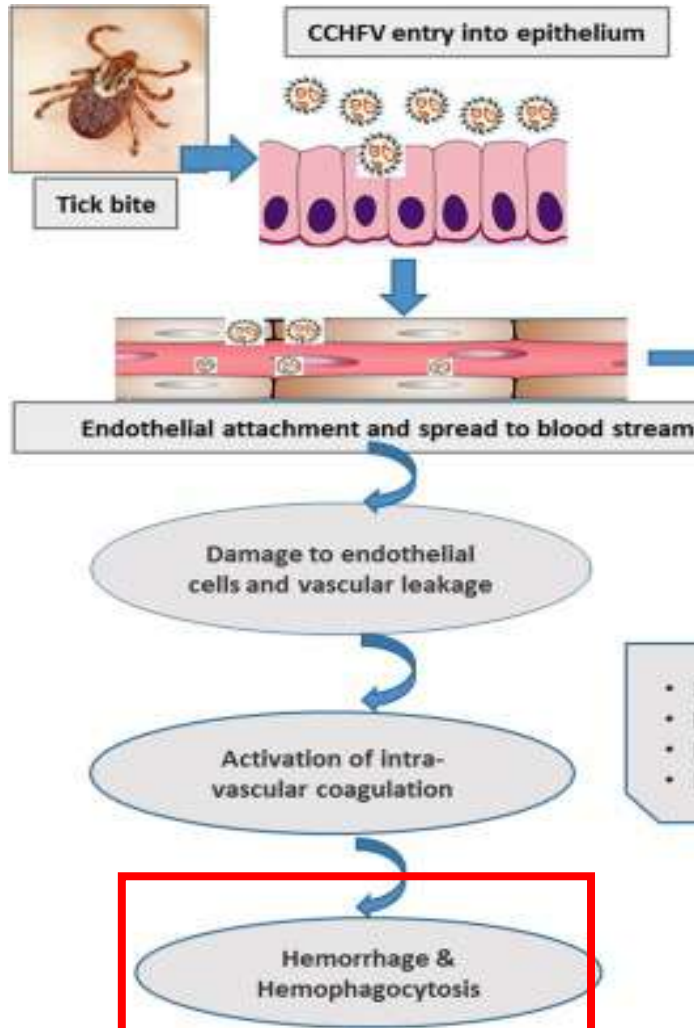
Investigation of NEAT1, IFNG-AS1, and NRIR expression in Crimean–Congo hemorrhagic fever

Burcu Bayyurt¹ | Mehmet Bakir² | Aynur Engin² | Caner Oksuz² |
Serdal Arslan¹

NEAT1; Nuclear paraspeckle assembly transcript 1
IFNG-AS1; Interferon (IFN) gamma antisense RNA 1
NRIR; Negative regulator of IFN response

- NEAT1 ve IFNG-AS1 ekspresyonu aşağı regüle edildiği gösterilmekte
- Sonuç olarak NRIR'nin KKKA patogenezinde ve KKKA tedavisinin hedefinde önemli olabileceğini göstermekte

PATOGENEZ 26



Journal of Medical Microbiology (2007), 56, 1126–1128 DOI: 10.1099/jmm.0.46910-0

Case Report

Haemophagocytosis in a patient with Crimean–Congo haemorrhagic fever

Atahan Cagatay,¹ Mahir Kapmaz,¹ Asli Karadeniz,¹ Seniha Basaran,¹ Mustafa Yenerel,² Selim Yavuz,² Kenan Midilli,³ Halit Ozsut,¹ Haluk Eraksoy¹ and Semra Calangu¹

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey
²Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey
³Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Correspondence: Atahan Cagatay, atayon@yahoo.com

WILEY InterScience®

Crimean-Congo hemorrhagic fever: Five patients with hemophagocytic syndrome

Nuriye Tasdelen Fisgin,^{1*} Tunc Fisgin,² Esra Tanyel,¹ Levent Doganci,¹ Necla Tulek,¹ Nil Guler,³ and Feride Duru²

Three pediatric and two adult Turkish patients with Crimean Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) induced hemophagocytic syndrome (HPS) were admitted to Ondokuz Mayıs University Hospital, which is in the Middle Black Sea Region of Turkey. All of them had remarkable hemophagocytosis in the bone marrow with severe bleeding symptoms along with the other known clinical and laboratory findings of CCHF. We would like to present these patients and to discuss the pathophysiology and the effect of acquired HPS on the severity of the disease. *Am. J. Hematol.* 83:73–76, 2008. © 2007 Wiley-Liss, Inc.



Asian Pacific Journal of Tropical Medicine

journal homepage: www.apjtm.org

doi: 10.4103/1995-7645.280221

Impact Factor: 1.77

Crimean–Congo hemorrhagic fever: etiology, diagnosis, management and potential alternative therapy

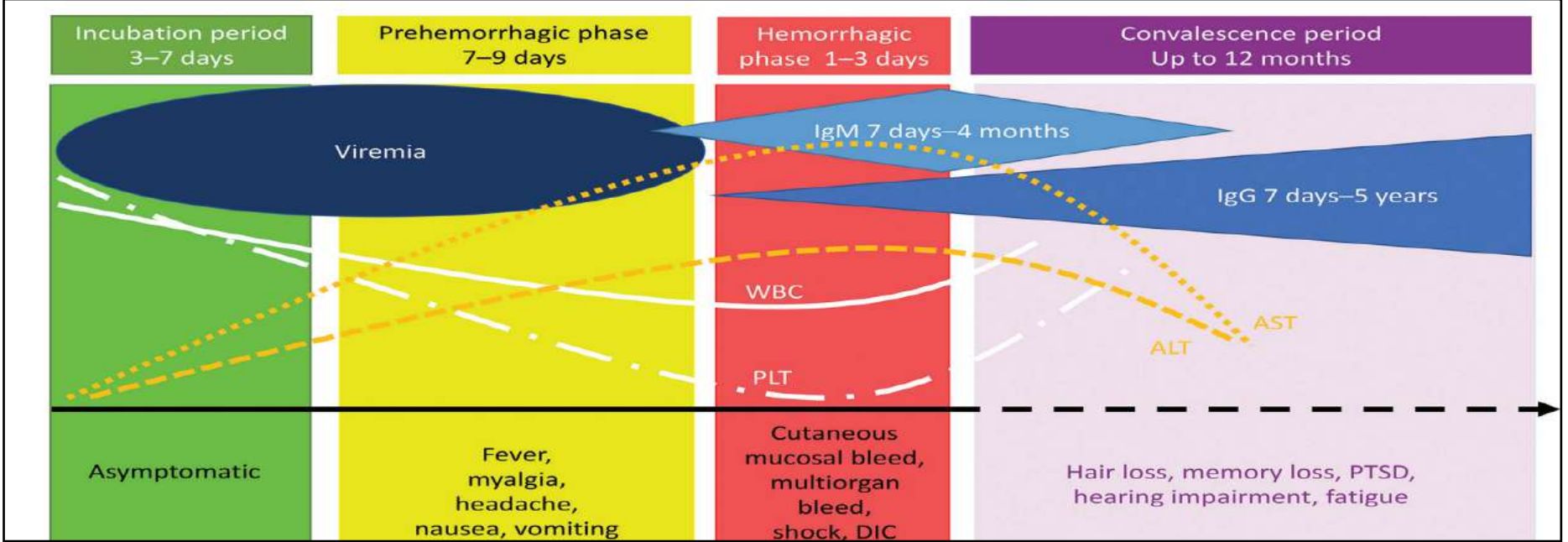
Mohammad Saleem¹*, Muir Tavir², Muhammad Fuzair Akhtar³, Anwarul Saleem⁴



Virüsle ilişkili hemofagositik sendromun

- Bu sendromun en önemli özelliği karaciğer, lenf düğümleri ve kemik iliğinde gelişen hemofagositoz
- Anormal sitokin aktivitesi ve üretimi sonucu gelişir
- Sitopeni, ateş, hepatomegali, laktat dehidrogenaz, trigliserid ve ferritin düzeylerinin yükselmesiyle karakterize

KLİNİK 1



- İnsanlarda KKA, asemptomatik ve hafif klinik bulgulardan, ciddi ve bazen ölümcül seyreden tablolara kadar değişkenlik gösterebilir.
- Hastalığın bu değişken semptomları dört fazda karşımıza çıkar;
 - ✓ İnkübasyon
 - ✓ Prehemorajik
 - ✓ Hemorajik
 - ✓ Konvalesan faz

KLİNİK 2



- Semptomlar non-spesifik
- Ani başlangıçlı yüksek ateş, üşüme, titreme, kırgınlık, yorgunluk, yaygın myalji, baş ağrısı, bulantı-kusma, ishal, sırt ve karın ağrısı, sklerada konjesyon, **konjonktivit** yüz, boyun ve göğüste **hiperemi** , somnolans, ajitasyon



- Kanamalar; mukoza ve ciltte



- Hipotansiyon, taşikardi veya bradikardi, polinörit, solunum sıkıntıları, ağız kuruluğu, görme ve işitme bozuklukları, saç dökülmesi ve hafıza kaybı

KKKA-LABORATUVAR BULGULARI

Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2020; 13(4): 143–151

143



Review Article

Asian Pacific Journal of Tropical Medicine

journal homepage: www.apjtm.org



doi: 10.4103/1995–7645.280221

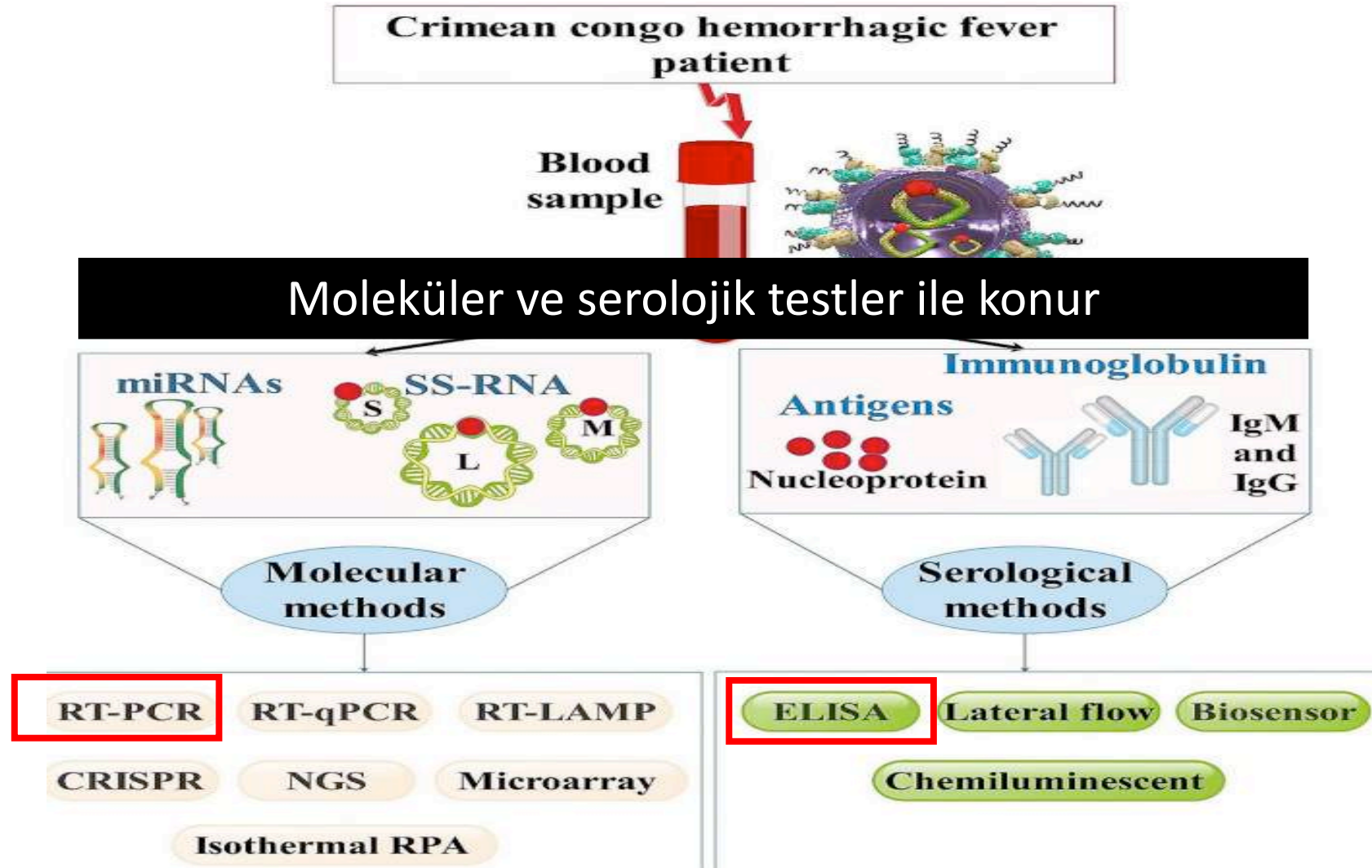
Impact Factor: 1.77

Crimean–Congo hemorrhagic fever: etiology, diagnosis, management and potential alternative therapy

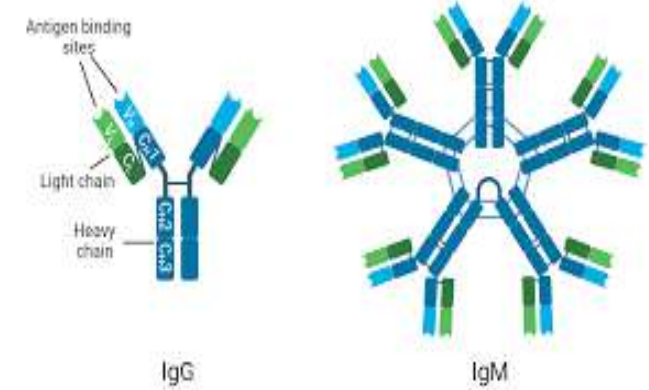
Mohammad Saleem^{1✉}, Muiz Tanvir², Muhammad Furqan Akhtar^{3✉}, Ammara Saleem²

- Hepatositlerin yıkımı, ALT, AST, CK, LDH gibi karaciğer enzimlerinde artış
- Lökositlerin lizisi, miyeloperoksidaz ekspresyonundaki anormal bir artış nedeniyle meydana gelir
- Trombositopeni ve plazma fibrinojen faktörü azalır
- Benzer şekilde, fibrin yıkım ürünleri, protrombin ve kısmi tromboplastin zamanı seviyeleri de artmakta olup bu da kanama süresinin arttığını göstermekte

KKKA-TANI



KKKA



IgM süresi: 7 gün- 4 ay...
IgG süresi : 7 gün – 5 yıl ...

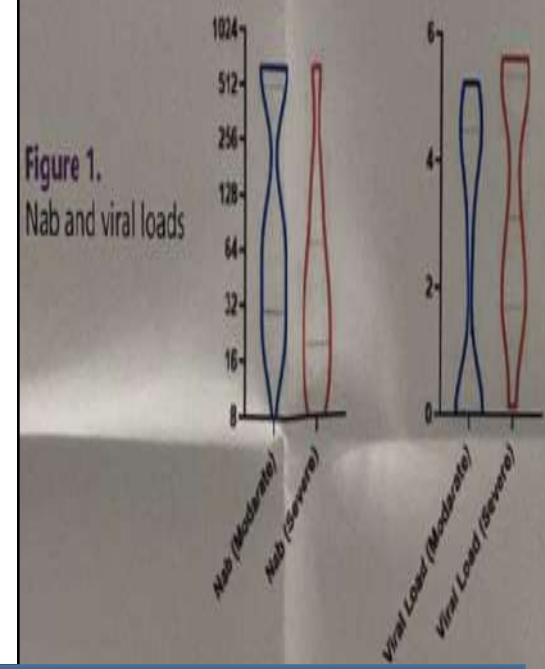
- Semptomların başlamasından 2-3 gün sonra KKKAV-IgM
- KKKAV-IgG antikoru 7-10 gün sonrası gelişip yıllarca pozitif kalmakta
- Nötralize edici antikoru (NAbs) genellikle hastalığın 10. gününde ortaya çıkar. Bunlar genellikle KKKAV' dan kurtulmuşlarda düşük seviyelerde bulunur, ancak KKKAV'nın ölümcül vakalarında tespit edilemez

Evaluation of Viral Load and Neutralizing Antibody Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Patients

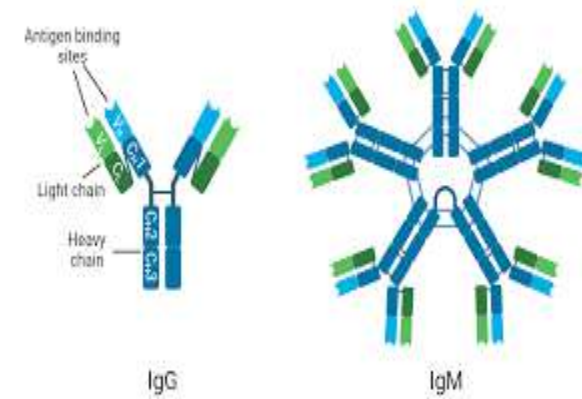
M.A. Kuşkuçcu 1, A.K. Çelikbaş 2, S. Yalçın 1, T. Barlas 1, N. Baykam 2, F. Can 1, Ö. Ergönül 1.
1Koç University, School of Medicine, KUISCID - Istanbul (Turkey) - Istanbul (Turkey) - Istanbul (Turkey) - Istanbul (Turkey), 2Hitit University, School of Medicine - Çorum (Turkey) - Çorum (Turkey)

KKKA HASTALARINDA VİRAL YÜK VE NÖTRALİZE EDİCİ ANTİKOR SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

- İyileşen 24 KKKA vakasında viral yük, ciddiyet ve nötralizan antikor yanıtı (NAT)
- Nötralizan antikor (NAb) 1/10 'nun altın kalan sonuçlar negatif kabul edildi
- Hastaların 12'si ağır seyirli, 12'si ılımlı klinik seyirli idi
- Viral yük ılımlı hastalarda 24.700, ciddi seyirli vakalarda 111.500
- NAT ılımlı hastalarda 1/30, ciddi seyirli vakalarda 1/20



- Ciddi vakalar NAb yanıtının az ve viral yük fazla olması ile korele bulundu
- NAb; Ölümcül KKKA enfeksiyonların korunmasında rol oynayabileceği düşünüldü



- IgM ve IgG yanıtları azalan viremi ile ilişkilidir
- Antikor yanıtı daha iyi klinik sonuçlar ile ilişkili
- Ancak antikorların enfeksiyonu kontrol etmedeki rolü henüz net değil
- Şiddetli vakalarda minimal humoral bağışıklık yanıtı olduğu
- Sağ kalan vakalarda humoral ve hücresel bağışıklığın geliştiği bildirilmekte

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA SERUM İgG VARLIĞININ TESPİT EDİLMESİ

DR. GÜLCAN KAPLAN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

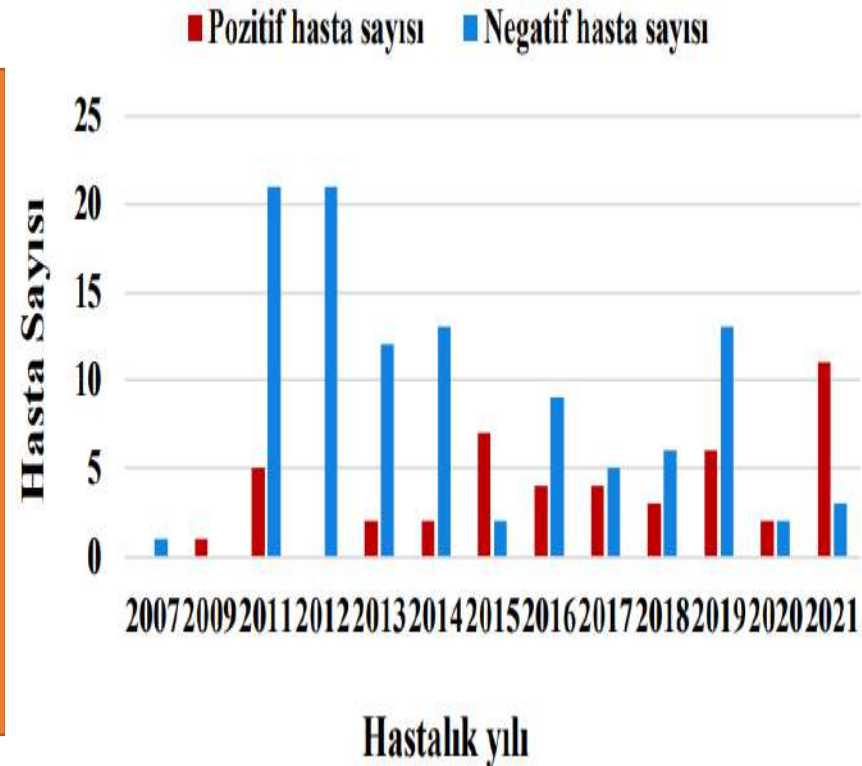
TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. DERYA YAPAR

- 2011-2021 yılları arasında KKKA hastalığı tanısı ile tedavi görüp şifa ile taburcu olan 153 kişi + (2009 - 2007 yıllarına ait 2 kişi)

SONUÇLAR

- 47 (%30,3) kişide KKKA İgG antikoru pozitif bulundu.
- Hastalığı geçirdikten sonraki süre 7 yıldan kısa ise pozitiflik oranının yüksek olduğu belirlendi.
- KKKA İgG'nin varlığının ortalama 7 yıl civarında kaldığı yönündedir



Bugüne kadar bildirilen yeniden insan enfeksiyonu belgelenmemiştir

KKKAV ile enfekte olmuş primatlarda antikor titrelerinin ve nötralize edici aktivitenin hastalığın şiddeti veya sonuçlarıyla korelasyon göstermediği vurgulamakta

HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER

- Şiddetli karaciğer tutulumu olan hastalarda santral ve portal venlerde **trombüs** oluşumu
- Karaciğerin immünohistokimyal incelemelerde mononükleer portal **inflamasyon** ve **kanama** ile karakterize **nekroz** ile Kupffer hücreleri, hepatik endotel hücreleri ve hepatositlerin enfeksiyonu
- Kemik iliğinde klinik önemi belirsiz **hemofagositoz**

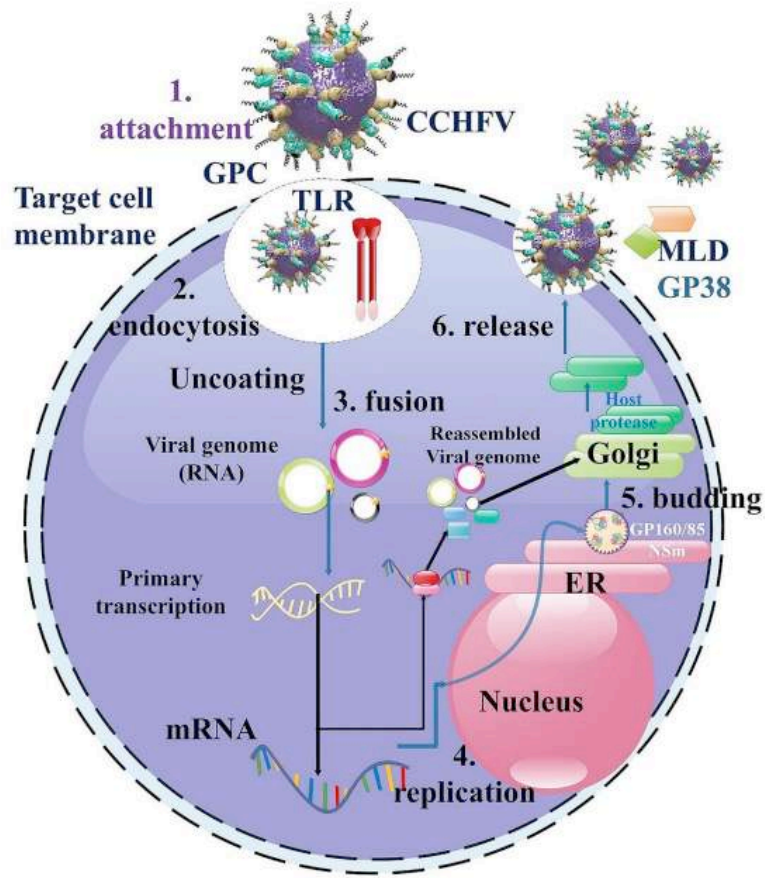
İmmünfloresan

- ✓ Viral antijen odakları nekrozun ciddiyeti ile orantısız
- ✓ Bu durum doğrudan **viral sitopatik etki** dışında hasar mekanizmaları olduğunu göstermekte

KKKAH Tedavisi

Destekleyici Tedavi	Antiviral tedavi	İmmünoterapi
Sıvı-elektrolit tedavisi TDP Trombosit replasmanı Kriyopresipitat Therapeutic plasma Exchange (TPE) Solunum desteği	Ribavirin Favipiravir 2'-deoxy-2' –fluorositidin Ovarian tümör like Spesifik Tedavisi Yok! Klorokin Klorpromazin	İntravenöz immunoglobulin (IVIG) Monoklonal antikorlar Sitokin tedavisi Metilprednizolon /deksametazon

FDA onaylı tedavi yöntemleri bulunmamakta
Hastalığı önlemek ve tedavi etmek için kullanılan antiviral ajanlar
hala tartışmalı veya deneyseldir



RdRp ve OTU proteazı

İlaç tasarımı için önemli hedefler olduğundan, KKKA vakasında test edilen antivirallerin çoğu bu iki proteini hedef

REVIEW

Open Access



Recent Advances in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Detection, Treatment, and Vaccination: Overview of Current Status and Challenges

Khurshheed Muzammil¹, Saba Rayyani², Ahmed Abbas Sahib³, Omid Gholizadeh⁴, Hayder Naji Sameer⁵, Tareq Jwad Kazem⁶, Haneen Badran Mohammed⁷, Hesam Ghafouri Kalajahi⁸, Rahadian Zainul^{9*} and Saman Yasamineh^{10*}

- LDLR'nin KKKAV giriş reseptörü
- LDLR'yi farmakolojik olarak hedeflemenin KKKAV'yi tedavi etmenin ve önlemenin bir yolu
- LDLR'nin KKKAV giriş reseptörü ve ya gözünü LDLR'nin füzyon proteini, KKKAV enfeksiyonunu engellemekte
- Ek olarak, KKKAV parçacıklarının Apolipoprotein E (ApoE)'de içermekte
- Bu bulgu da gelecekte KKKAV tedavisinin oluşturulmasında önemli yere sahip olacağı düşündürmekte

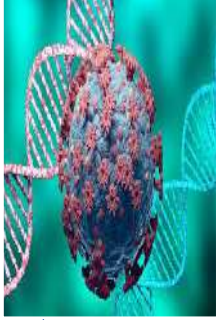
KKKAV için savunma mekanizmaları



IFN düzenleyici faktör 3'ün (IRF-3) aktivasyonunu engelleme



ISG (interferon uyarı genleri)15'in viral proteinlerin modifikasyonları
ISG15 proteini antiviral etkili



MAVS eksikliği
->Sitokin aktivitesinde önemli bir azalmaya neden olmakta



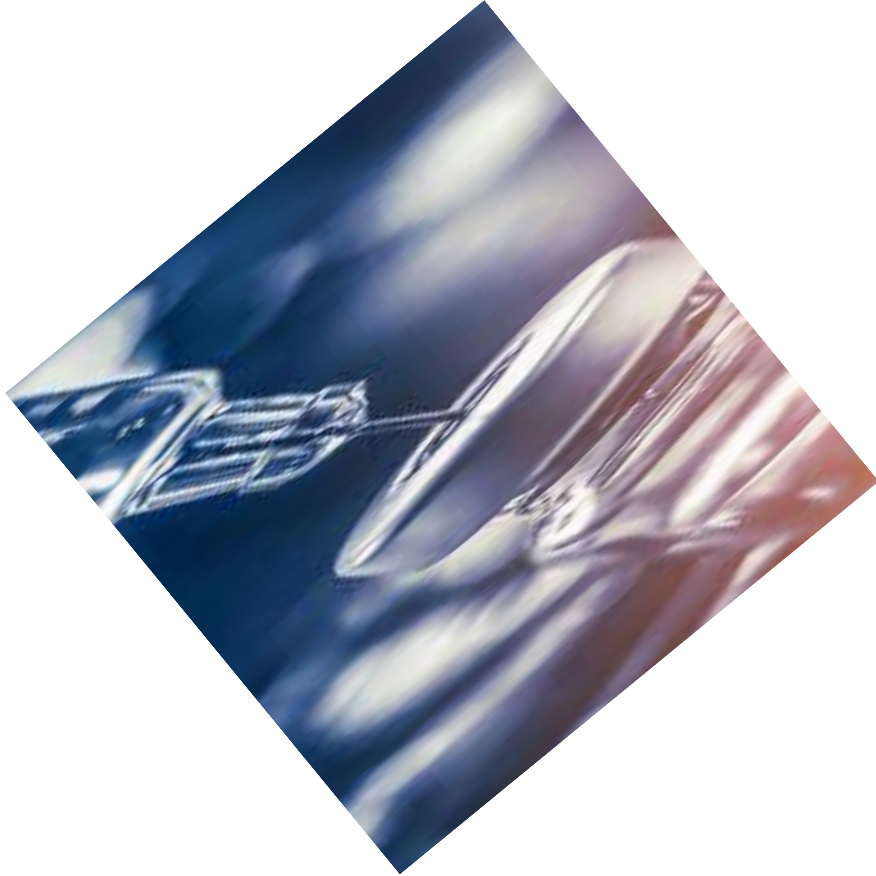
NSs proteininin apoptozu bloke etmesi



TNF- α reseptör sinyalleme eksikliği (TNFAR eksikliği)



RNA interferansı (RNAi)/
siRNA'lar
->antiviral etkili



CCHF Vaccine



KKKAV'ne KARŞI AŞI ÇALIŞMALARI

- Şu anda dünyada KKKAV için lisanslı bir aşı mevcut değil



Cynomolgus Makak

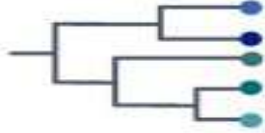


Rhesus Makak



Macaca Mulatta

GÜNCEL KISITLILIKLAR



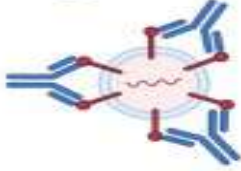
• Virüsün genetik çeşitliliği



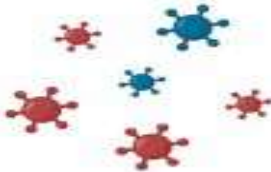
• Duyarlı hayvan modellerinin eksikliği



• Belirli koruyucu epitopların eksik anlaşılması



• Aşı koruması ile nötralize edici antikor seviyeleri arasındaki belirsizlik



• Heterolog çalışmaların azlığı



• Dünya çapında disiplinlerarası araştırma konsorsiyumunun eksikliği



Cynomolgus Makak



Review

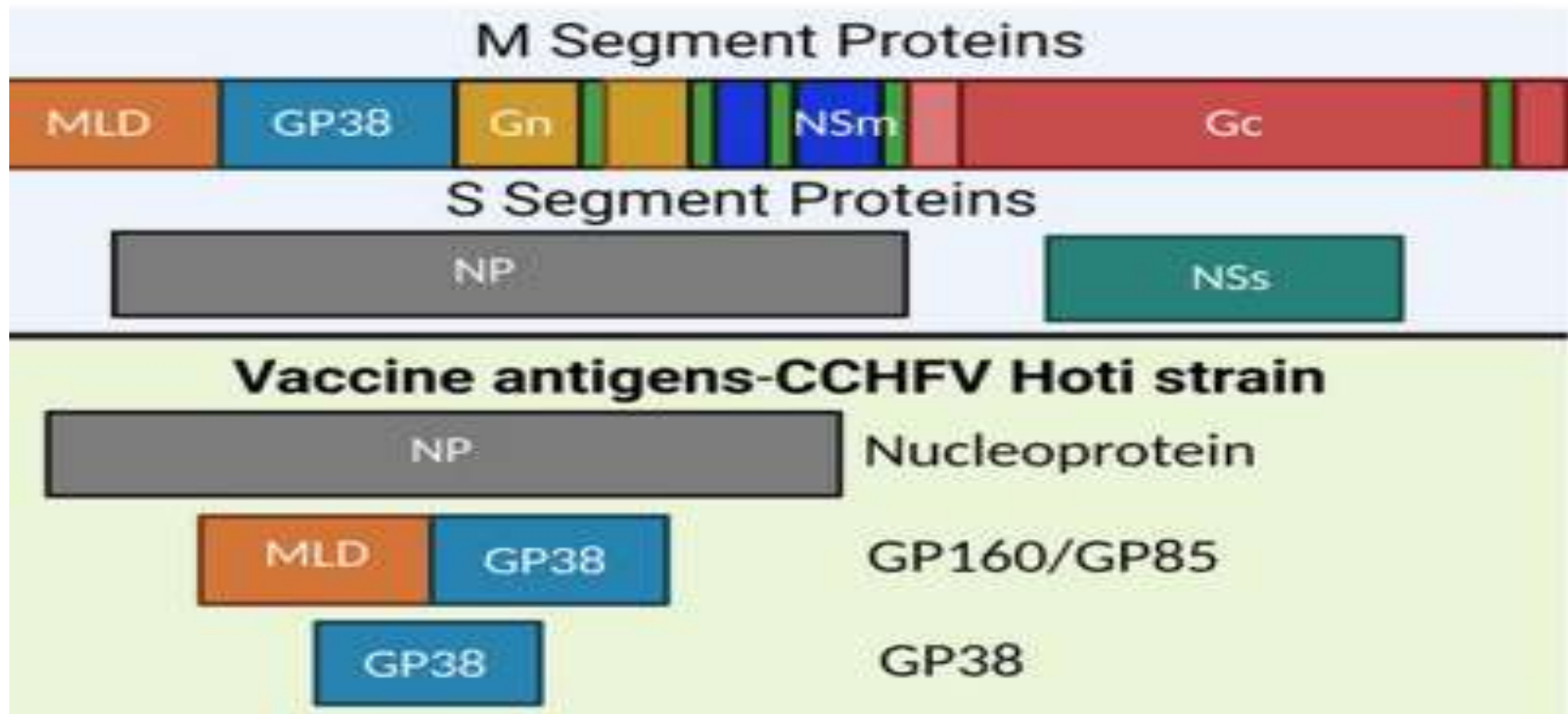
Crimean–Congo Hemorrhagic Fever Virus: Progress in Vaccine Development

Aykut Ozdarendeli ^{1,2}

¹ Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Erciyes University, 38039 Kayseri, Türkiye; aozdarendeli@erciyes.edu.tr

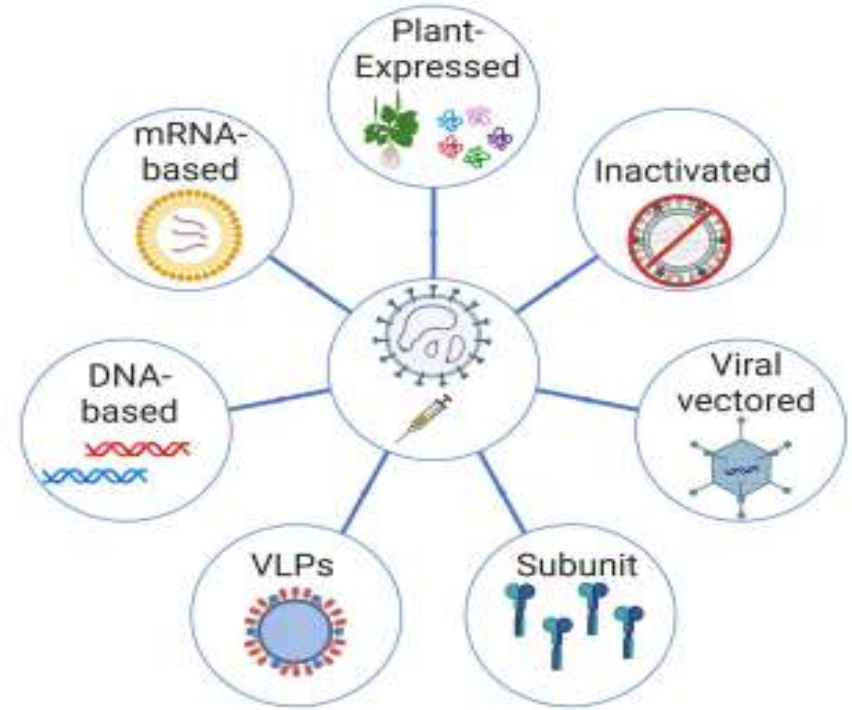
² Vaccine Research, Development and Application Centre (ERAGEM), Erciyes University,

- Biyoteknolojideki son gelişmeler ve **interferon eksikliği olan fareler ve Cynomolgus makakları** da dahil olmak üzere hayvan modellerinin kullanılması, bu konudaki çalışmaları önemli ölçüde ilerletmiştir
- Etkili prelinik çalışmalar mevcut ancak henüz insanlar üzerinde test edilmemiştir



Aşı geliştirme çalışmaları NP, GP160/GP85 ve GP38 antijenleri üzerine odaklanmaktadır

- İnaktif Aşılar
- Gen tabanlı aşı platformları (DNA veya mRNA)
- Subunit Aşılar
- Virüs Benzeri Parçacıklar (VLP)
- Virüs Replikon Partikül (VRP) Aşısı
- Viral Vektör Aşıları
 - Rekombinant adenovirüsü 5 vektörlü aşı (AdHu5)
 - Rekombinant Veziküler stomatit virüsü tabanlı aşı(rVSV)
 - Modifiye edilmiş vaccinia Ankara (MVA) tabanlı aşı



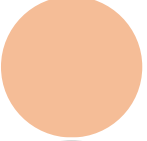

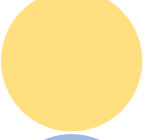
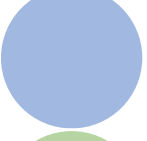

KKKA aşı çalışmalarının çoğunda, kenelerden izole edilen ve insan virölansı belirsiz olan suş kullanmakta



Prototip IbAr10200 KKKAV

Az bir kısmında Ank-2 strain 100LD50

Aşının etkinliğini değerlendirmede

-  Spesifik antikor yanıtı
-  Nötralizan antikor yanıtı
-  T hücre immün yanıtı
-  KKKAV challenge
-  Hayatta kalma yüzdesi

İnaktif Aşılar

Inaktif Aşılar

Vaccine Design Platforms	Strain Name and Types of Antigen	Animal Models	Doses and Vaccination Strategies	Specific Antibody Response	Neutralizing Antibody Response	T Cell Immune Response	CCHFV Challenge	Survival Rate %
	Whole CCHFV from mouse brain	NE	Several thousand people took repeated vaccination.	NE	Yes	NE	NE	NE
	Bulgarian V42/81 strain; CCHFV whole antigen from mouse brain	NE	One group received a single dose, while the second group received four doses.	Yes	Yes	Yes	NE	NE
Inactivated vaccines	Turkey-Kelkit06 strain; CCHFV whole antigen from cell culture (Vero-E6)	IFNAR ^{-/-} mice and BALB/c mice with transiently immune suppressed by mAb-5A3	IFNAR ^{-/-} mice: Administered (IP) at doses 5 µg, 20 µg, and 40 µg of inactivated vaccine on days 0, 21, and 42. BALB/c mice: Administered (IP) at doses 5 µg, 10 µg, and 20 µg of inactivated vaccine on days 0, 14, and 27.	Yes	Yes	Yes	Turkey-Kelkit06 strain; 1000FFU (IFNAR ^{-/-}) and 100FFU (Balb/C)	80% protected (IFNAR ^{-/-}), 100% protected (Balb/C)



RESEARCH ARTICLE

Evaluation of the cell culture based and the mouse brain derived inactivated vaccines against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in transiently immune-suppressed (IS) mouse model

Shaikh Terkis Islam Pavel^{1,2}, Hazel Yetiskin^{1,2}, Ahmet Kalkan³, Aykut Ozdarendeli^{1,2*}

1 Department of Microbiology, Medical Faculty, Erciyes University, Kayseri, Turkey, 2 Vaccine Research, Development and Application Center, Erciyes University, Kayseri, Turkey, 3 Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Faculty, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

* aozdarendeli@erciyes.edu.tr, aozdarendeli@gmail.com



Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2011; 43: 225-229

informa
healthcare

SHORT COMMUNICATION

The Bulgarian vaccine Crimean-Congo haemorrhagic fever virus strain

ANNA PAPA¹, EVANGELIA PAPADIMITRIOU¹ & IVA CHRISTOVA²

From the ¹Department of Microbiology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, and ²National Centre of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, Bulgaria

- Vahşi tip farelerde IFN-I sinyallemesini engellemek için MAb-5A3'ün kullanıldığı geçici bağışıklık baskılanmış (IS) fare modelini kullanıldı
- KKKAV'ye karşı **hücre kültürü tabanlı** ve fare beyninden türetilen inaktif aşılardan bağışıklık tepkisini ve etkinliğini değerlendirildi
- IS fare KKKAV modelinde fare beyninden ve hücre kültüründen üretilen aşılardan immünolojik tepkisinin ve etkinliğinin ilk değerlendirmesi

- Yeni doğmuş bir **kemirgenin beyninden** türetilen bir aşı kullanılmakta
- V42/81 suşu kullanılmış
- V42/81 suşunun tam M segment dizisi çıkarıldı.
- M-RNA segmenti bağışıklık tepkisinde önemli bir rol oynadığından, V42/81 suşunun tam uzunluktaki **M segment dizisi** karakterize edilmiş
- **Hücre kültüründen üretilen aşılamanın T hücresi tepkilerini ve KKKAV'ye özgü Ab'yi indüklemeye daha etkili olduğu kanıtlanmıştır.**
- Bu çalışma, IS fare CCHFV modelinde fare beyini ve hücre kültüründen üretilen aşılardan immünolojik tepkisi ve etkinliğinin ilk değerlendirmesi



- **Hücre kültüründen türetilen inaktif aşı (CCVax) ile fare beyininden türetilen aşı (MBVax) formülasyonlarının gelişimini, immünojenitesini ve bağışıklık tepki süreleri karşılaştırılmakta**
- Kelkit06 KKA virüs suşu hem emziren farelerde hem de Vero E6 hücrelerinde çoğaltılmış ve sakaroz gradyanı ile saflaştırılmıştır
- **CCVax aşısı, MBVax 'a göre aşılanmış farelerde doza bağlı olarak daha güçlü ve sağlam bağışıklık oluşturmaktadır**

Research article

Development of a protective inactivated vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever infection

Arifin Berber^{a,b,c,d,*}, Nurettin Çanakoglu^{c,d,e,f}, Şükrü Tonbak^d, Aykut Ozdarendeli^{c,f}

Vaccine 30 (2012) 6225–6229



- **İnaktif Bulgar aşısı**
- Tek KKKAV aşı enjeksiyonundan sonra sağlıklı bireylerde **hücresel ve humoral bağışıklık yanıtı** değerlendirildi
- Aşılanan bireylerde, IFN- γ ELISpot testi ile güçlü T hücreleri aktivitesi gözlemlendi
- Dört doz aşılamadan sonra 10 kat daha yüksek bağışıklık yanıtı elde edildi
- **KKA'ya karşı nötralize edici aktiviteye sahip antikorlar elde etmek için tekrarlanan dozlar gerekmektedir**

Short communication

Healthy individuals' immune response to the Bulgarian Crimean-Congo hemorrhagic fever virus vaccine

Mehrdad Mousavi-Jazi^{a,*}, Helen Karlberg^{a,b}, Anna Papa^c, Iva Christova^d, Ali Mirazimi^{a,b,e,*}

^a Swedish Institute for Communicable Disease Control, Stockholm, Sweden

^b Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

^c Aristotle University of Thessaloniki, Medical School, Thessaloniki, Greece


^d National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, Bulgaria

^e Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden

- KKKA hastalığına karşı **ilk aşı** Sovyet bilim adamı Chumakov tarafından geliştirilmiş
- Yavru fare beyrinde amplifiye edilen KKKA Virüsü, kloroform ile **inaktif** hale getirilip aşı olarak hazırlanmış
- O dönemde Sovyet Rusya'da ve daha sonra da Bulgaristan'da kullanılmış
- 1974'ten beri Bulgaristan'da lisanslı
- Bulgaristan'da kullanımından bu yana KKKA insidansının azaldığına dair iddialar
- Ancak bu aşı, gerek temiz üretilmemesi gerekse de aşılama verilerinin iyi tutulamaması nedeniyle Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından lisans alamamıştır



DNA Aşıları

Vaccine Design Platforms	Strain Name and Types of Antigen	Animal Models	Doses and Vaccination Strategies	Specific Antibody Response	Neutralizing Antibody Response	T Cell Immune Response	CCHFV Challenge	Survival Rate %
	IbAr10200 strain; GPC	BALB/c mice	Administered (gene gun) at dose 2.5 µg of the vaccine from each CCHFV + RVFV + HTNV + TBEV as total 10 µg, alone or combined at weeks 0, 4, and 8.	NE	Yes	NE	NE	NE
 DNA vaccines	IbAr10200 strain; Ubiquitin linked version of Gn, Gc, and NP	IFNAR ^{-/-} mice	Administered (ID) at dose 15 µg of the vaccine three times with 4 weeks interval between first and second dose and 3 weeks interval between second and third dose.	Yes	Yes	Yes	IbAr10200 strain; 400FFU	100% protected
	IbAr10200 strain; GPC	IFNAR ^{-/-} mice and C57BL/6 mice with transiently immune suppressed by mAb-5A3	Administered (IM) at dose 25 µg of GPC at weeks 0, 3, and 6.	Yes	Yes	NE	IbAr10200 strain; 100PFU	Protective efficacy 70% for IFNAR ^{-/-} mice and 60% for transiently immune suppressed mice
	IbAr10200 strain; GPC from	C57BL/6 mice with transiently immune suppressed by mAb-5A3	Administered (IM) at dose 50 µg of GPC at weeks 0, 3, and 6.	Yes	NE	Yes	IbAr10200 and Afg09-2990 strains; 100PFU	100% protected against IbAr10200, 80% protected against Afg09-2990

CCHF is a severe viral infection that poses a significant threat to public health. The

DNA Aşıları

Vaccine Design Platforms	Strain Name and Types of Antigen	Animal Models	Doses and Vaccination Strategies	Specific Antibody Response	Neutralizing Antibody Response	T Cell Immune Response	CCHFV Challenge	Survival Rate %
	Ank-2 strain; NP with CD24	BALB/c for immunological responses and IFNAR ^{-/-} mice for challenge studies	Administered (IM) at dose 50 µg of pV-N13 and 40 µg of pV-N13 with 10 µg of CD24 on days 0 and 14.	Yes	NE	Yes	Ank-2 strain; 1000 TCID ₅₀	100% protected
	IbAr10200 strain; NP, N terminal Gn, and C terminal Gc fused with LAMP1 to generate three candidate vaccines	Human MHC (HLA-A11/DR1)	Administered (IM) at dose 70 µg pVAX-LAMP1-NP, 70 µg pVAX-LAMP1-Gn, 70 µg pVAX-LAMP1-Gc, at weeks 0, 3, and 6.	Yes	Yes	Yes	IbAr10200 strain; 100 TCID ₅₀ CCHFV tecVLPS	Instead of measuring survival percentages, NanoLuc activities measured, NP had the lowest levels of NanoLuc activities in their liver, spleen, and kidney
	Hoti strain; Ubiquitin fused with GPC and NP	Cynomolgus macaque	Administered (IM) at dose 1 mg of pNP +1 mg of pGPC on days 0, 21, and 42.	Yes	Poor neutralization activity	Yes	Hoti strain; 1 × 10 ⁵ TCID ₅₀	Survival percentage was not assessed due to the non-uniform lethality of CCHFV in this animal model

CCHF is a severe viral infection that poses a significant threat to public health. The

mRNA Aşıları

Vaccine Design Platforms	Strain Name and Types of Antigen	Animal Models	Doses and Vaccination Strategies	Specific Antibody Response	Neutralizing Antibody Response	T Cell Immune Response	CCHFV Challenge	Survival Rate %
	Ank-2 strain; NP	C57BL/6 mice for immunogenicity and IFNAR ^{-/-} mice for challenge studies	Administered (IM) at dose 25 µg of NP at weeks 0 and 2.	Yes	No	Yes	Ank-2 strain; 100LD ₅₀	Double dose immunized group showed 100% protection
mRNA vaccines	IbAr10200 strain; NP, Gn and Gc	IFNAR ^{-/-} mice	Administered (ID) at doses 10 µg of NP, 10 µg of Gn, 10 µg of Gc, and 20 µg of NP + Gn + Gc at weeks 0 and 3.	Yes	Yes	Yes	IbAr10200 strain; 400FFU	100% protected



Subunit Aşılar

Vaccine Design Platforms	Strain Name and Types of Antigen	Animal Models	Doses and Vaccination Strategies	Specific Antibody Response	Neutralizing Antibody Response	T Cell Immune Response	CCHFV Challenge	Survival Rate %
Subunit vaccines	IbAr10200 strain; CCHFV Gn and Gc ectodomain	STAT1 knockout mice	Administered (IP) at doses 1.4 µg, 7.5 µg, and 15 µg of Gn and Gc on days 0 and 21.	NE	Yes	NE	IbAr10200 strain; 100PFU	Not protected
	IbAr10200 strain; extracellular region of Gn (eGn), extracellular region of Gc with truncation of C terminal (eGc), neutralizing antibody region of Gc (NAB)	BALB/c mice	Administered (SC) at doses 1 µg, 5 µg, and 20 µg of surface display protein of G-GP with eGn, eGc, at weeks 0, 3, 6, and 9.	Yes	Yes	Yes	NE	NE
	Chinese Xinjiang strain HANM18; Gn and NP from CCHFV expressed in baculovirus expression system as rvAc-Gn, rvAc-NP and rvAc-Gn-NP	BALB/c mice	10 ⁷ PFU, on days 0, 14, and 28.	Yes	NE	Yes	NE	NE
	CCHFV Iranian strain; Gn and Gc expressed in transgenic tobacco leaves	BALB/c mice	Feeding (leaves) at dose 10 µg of Gc/Gn at weeks 0, 1, 2, and 3. Feeding (roots) at dose 10 µg of Gc/Gn at weeks 0, 1, 2, 3.	Yes	NE	NE	NE	NE

-CCHF is a severe viral infection that poses a significant threat to public health. The

Virüs Benzeri Replikon Parçacıkları (VRP) Aşıları

Vaccine Design Platforms	Strain Name and Types of Antigen	Animal Models	Doses and Vaccination Strategies	Specific Antibody Response	Neutralizing Antibody Response	T Cell Immune Response	CCHFV Challenge	Survival Rate %
Viral-like replicon particles (VRP) vaccines	Oman 98 strain; NP, GPC, and L segment	IFNAR ^{-/-} mice	Administered (SC) at dose 10 ⁵ TCID ₅₀ or 10 ³ TCID ₅₀ of VRPs, single vaccination.	Yes	NE	NE	IbAr1020 strain; 100 TCID ₅₀	Low dose showed 77% protection and high dose showed 100% protection
	Oman 98 strain; NP, GPC, and L segment	IFNAR ^{-/-} mice	Administered (SC) at dose 1 × 10 ⁵ TCID ₅₀ VRRs, single vaccination.	NE	NE	NE	Oman 98 strain; 100 TCID ₅₀	100% protected
	Hoti strain; Gn and Gc	BALB/c mice	Administered (SC) at dose 10 ⁶ particles at weeks 0, 2, and 5.	Yes	Yes	NE	NE	NE
	SPU 187/90 strain; NP	NIH-III Heterozygous mice strain	Administered (IM) at dose 100 µg of NP on days 0, 21, and 42. Administered (IM) at dose 50 µg of NP + 50 µg Poly (IC) on days 0, 21, and 42.	Yes	NE	Yes	NE	NE
	Hoti strain; NP and GPC	C57BL/6 mice with transiently immune suppressed by mAb-5A3	Administered (IM) at dose 2.5 µg of NP, 2.5 µ GPC, and 5 µg of NP + GPC on days 0 and 28.	Yes	Poor neutralization activity	Yes	UG3010; 100TCID ₅₀	100% protected for NP and NP + GPC, 37.5% protected for GPC

Nükleik Asit Aşıları (DNA Bazlı ve RNA Bazlı Aşılar)

Spesifik antijen kodlayan DNA ve mRNA sekanslarının hücre içine girerek immün cevap oluşturmasını sağlayan aşılardır

<https://doi.org/10.1038/s41541-024-00887-z>

A replicating RNA vaccine confers protection in a rhesus macaque model of Crimean-Congo hemorrhagic fever

Check for updates

David W. Hawman¹, Shanna S. Leventhal¹, Kimberly Meade-White¹, Amit Khandhar², Justin Murray¹, Jamie Lovaglio³, Carl Shaia⁴, Greg Saturday⁵, Troy Hinkley⁶, Jesse Erasmus⁷ & Heinz Feldmann¹

- Araştırma sonuçları, **primatlarda RNA aşısını** çoğaltmasının birincil güçlendirme aşılamasından **sonra immünogenitesini ve koruyucu faydalarını göstermekte** ve ayrıca rhesus makaklarını kullanarak bir KKKA modeli sunmakta

Check for updates

A CCHFV DNA vaccine protects against heterologous challenge and establishes GP38 as immunorelevant in mice

John J. Suschak¹, Joseph W. Golden², Collin J. Fitzpatrick³, Charles J. Shoemaker², Catherine V. Badger¹, Annie S. Schmaljohn^{3,4} and Aura R. Garrison¹

- Bu araştırmanın bulguları, **M-segment DNA aşılarının** oluşturduğu KKKA'nin koruyucu bağışıklığını örneklendirmenin yanı sıra **GP38'in bağışıklıkla ilişkisini** vurgulamakta



HHS Public Access

Author manuscript

Nat Microbiol. Author manuscript; available in PMC 2021 May 30.

Published in final edited form as:

Nat Microbiol. 2021 February ; 6(2): 187–195. doi:10.1038/s41564-020-00815-6.

A DNA-based vaccine protects against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus disease in a *Cynomolgus macaque* model

David W. Hawman¹, Gustaf Ahlén^{2,*}, K. Sofia Appelberg^{3,*}, Kimberly Meade-White¹, Patrick W. Hanley¹, Dana Scott¹, Vanessa Montell², Stephanie Devignot⁴, Atsushi Okumura¹, Friedemann Weber⁴, Heinz Feldmann^{1,#}, Matti Sällberg^{2,#}, Ali Mirazimi^{2,3,5,#,*}

- **DNA tabanlı bir aşı, *Cynomolgus* makaklarına in vivo elektroporasyon destekli uygulama yoluyla uygulandı**
- KKKAV'ye karşı kapsamlı koruma sağladığını ve optimum aşı aracılı korumanın **hem humoral hem de hücresel bağışıklık** tarafından sağlandığını göstermekte

Molecular Therapy

Original Article



Accelerated DNA vaccine regimen provides protection against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus challenge in a macaque model

David W. Hawman¹, Kimberly Meade-White¹, Shanna Leventhal¹, Sofia Appelberg⁴, Gustaf Ahlén³, Egin Nikouyan³, Chad Clancy³, Brian Smith³, Patrick Hanley³, Jamie Lovaglio³, Ali Mirazimi^{3,4,5,6}, Matti Sällberg³, Heinz Feldmann^{1,6}

- ***Sinomolgus* makaklarında plazmid ifadeli KKKAV nükleoprotein (NP) ve glikoprotein öncüsü (GPC) antijenlerinin sırasıyla öncelikli olarak humoral ve hücresel bağışıklığı ortaya çıkarmakta**



- İyi bilinen bir IFN-I antikor blokaj fare modeli (IS) ve KKKAV M-segment glikoprotein öncüsünü kodlayan DNA tabanlı bir aşı
- **KKKAV'ye karşı korumada hücresel bağışıklığın önemli rolünü göstermekte**

Induced protection from a CCHFV-M DNA vaccine requires CD8⁺ T cells

Joseph W. Golden^{a,*}, Collin J. Fitzpatrick^b, John J. Suschak^b, Tamara L. Clements^c, Keersten Plicks^c, Mariano Sanchez-Lockhart^b, Aura R. Garrison^{a,*}



Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Protect IFNAR^{-/-} Mice against Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection

Sofia Appelberg,^a Lijo John,^b Norbert Pardi,^c Ákos Végvári,^d Sándor Bereczky,^a Gustaf Ahlén,^e Vanessa Monteil,^a Samir Abdurahman,^a Flora Mikaeloff,^a Mitchell Beattie,^f Ying Tam,^f Matti Sällberg,^g Ujjwal Neogi,^a Drew Weissman,^c Mirazimi^{h,i,j,k}

- **KKKAV nükleoproteini (N) veya glikoproteinleri (GcGn) kodlayan nükleozid modifiye mRNA-lipit nanopartikülleri (mRNALNP) ile aşılanmanın IFNAR2/2 farelerini ölümcül KKKAV enfeksiyonuna karşı %100 koruma göstermekte**



Article

Immunological Analysis of a CCHFV mRNA Vaccine Candidate in Mouse Models

Touraj Aligholipour Farzani¹, Katalin Földes¹, Koray Ergünay², Hakan Gurdal³,
^liye Bastug⁴ and Aykut Ozkul^{1,5,*}

- Mevcut araştırma, KKKAV'nin Ank-2 suşunun optimize edilmemiş küçük **(S) segmentini** ifade eden, herhangi bir koruyucu kaplaması olmayan yeni bir **mRNA aşısının** oluşturulmasını içermekte
- Fare modeli
- %100 koruma oranına ulaştı



Computers in Biology and Medicine

Volume 140, January 2022, 105098



Immunoinformatics guided modeling of CCHF_GN728, an mRNA-based universal vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

Sazzad Shahrear, Abul Bashar Mir Md Khademul Islam

- KKKAV için KKKA_ **GN728** adı verilen evrensel bir **mRNA tabanlı** çoklu epitop aşı
- Toll benzeri reseptörlerle tutarlı ve sağlam etkileşimler gösterdi

Viral Vektörlü Aşılar

Antijeni kodlayan genlerin replikasyon yeteneği ortadan kaldırılmış bir virüse eklenmesi yolu ile geliştirilen aşılar




Rekombinant adenovirüsü 5 vektörlü aşı (AdHu5)

Rekombinant Veziküler stomatit virüsü tabanlı aşı (rVSV)

Modifiye edilmiş vaccinia Ankara (MVA) tabanlı aşı

Viral Vektör Bazlı Aşılar

Vaccine Design Platforms	Strain Name and Types of Antigen	Animal Models	Doses and Vaccination Strategies	Specific Antibody Response	Neutralizing Antibody Response	T Cell Immune Response	CCHFV Challenge	Survival Rate %
Viral vector-based vaccines	IbAr10200 strain; GPC expressed in modified vaccinia virus Ankara	IFNAR ^{-/-} mice	Administered (IM) at dose 10 ⁷ PFU at weeks 0 and 2.	Yes	NE	Yes	IbAr10200 strain; 200TCID ₅₀	100% protected
	IbAr10200 strain; NP expressed in modified vaccinia virus Ankara	IFNAR ^{-/-} mice	Administered (IM) at dose 10 ⁷ PFU by IM two times at weeks 0 and 2.	Yes	NE%	Yes	IbAr10200 strain; 200TCID ₅₀	Not protected
	IbAr10200 strain; NP expressed in Adenovirus type 5	IFNAR ^{-/-} mice	Administered (IM) 1.25 × 10 ⁷ PFU for first dose at day 0. Administered (IN) 1 × 10 ⁸ PFU for second dose at day 28.	Yes	NE	NE	IbAr10200 strain; 1000LD ₅₀	78% protected
	Ank-2 strain; NP expressed in Bovine Herpesvirus Type 4 (BoHV-4)	BALB/c mice for serological assay and IFNAR ^{-/-} mice for challenge studies	Administered (IP) at dose 100 TCID ₅₀ at weeks 0 and 2.	Yes	No	Yes	Ank-2 strain 100LD ₅₀	100% protected
	 IbAr10200 strain; GPC expressed in ChAdOx2 (Chimpanzee Adenovirus)	BALB/c mice for immunogenicity and IFNAR ^{-/-} mice for challenge studies	Administered (IM) at dose 5 × 10 ⁷ infectious unit (IU) on days 0 and 14.	Yes	Yes	Yes	IbAr10200 strain; 200PFU	100% protected
IbAr10200 strain; GPC was expressed in Vesicular Stomatitis Virus expression system	STAT1 knock out mice	Administered (IP) at dose 10 ⁷ PFU on days 0 and 21.	Yes	Yes	NE	Turkey2004 strain; 50PFU	100% protected	
The CCHFV Nigeria IbAr10200 strain; CCHFV GPC was expressed by modified vaccinia virus ankara	IFNAR ^{-/-} mice	10 ⁷ plaque-forming units were immunized (IM) two times at two week intervals.	Passively transferred the IgG and check the survival rate	NE	CD3+ T cells passively transferred and check the survival rate	IbAr10200; 200TCID ₅₀	Conferred 100% protection	

A Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) viral vaccine expressing nucleoprotein is immunogenic but fails to confer protection against lethal disease

SD Dowall^a, KR Buttigieg, SJD Findlay-Wilson, E Rayner, G Pearson, A Miloszevska, VA Graham, MW Carroll, and R Hewson

^aPublic Health England, Porton Down, Salisbury, Wiltshire, UK

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, nucleoprotein, protection, vaccine

- **Modifiye Vaccinia virüsü Ankara (MVA) tabanlı Poxviral vektörlü aşılar, KKKAV M segmenti de dahil olmak üzere önemli genleri taşır**
- **MVA-NP aşı adayı farelerde antijene özgü immünojenite göstermiştir ancak korumada başarısız**

RESEARCH ARTICLE

Nucleocapsid protein-based vaccine provides protection in mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus challenge

Marko Zivcec^{1,2a}, David Safronetz^{1,2b}, Dana P. Scott³, Shelly Robertson², Heinz Feldmann^{1,2*}

- **Vektör kaynaklı aşı; insan adenovirüs tip 5 (Ad) ve KKKAV nükleokapsid proteinini (N) 'yi (Ad-N)**
- **KKKAV N (Ad-N) taşıyan Ad tabanlı vektör aşı**
- **Humoral bağışıklık yanıtı elde edildi**
- **İmmünokompromize ve duyarlı fare modelinde KKKAV'nin ölümcül etkisine karşı sınırlı koruyucu etkinlik**

Adenoviral vectored vaccination protects against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever disease in a lethal challenge model

Jack E. Saunders,^{abc} Ciaran Gilbride,^{cd} Stuart Dowall,^e Susan Morris,^g Marta Ulaszevska,^h Alexandra J. Spencer,^e Emma Rayner,^e Victoria A. Graham,^e Emma Kennedy,^e Kelly Thomas,^e Roger Hewson,^e Sarah C. Gilbert,^e Sandra Belj-Rammerstorfer,^{gh,ij} and Teresa Lambie^{kl}



- **KKKAV'den GPC'yi kodlayan şempanze adenoviral vektörlü aşının (ChAdOx2 CCHF) prelinik değerlendirme**
- **Ölümcül etkisine karşı %100 koruma**
- **Farelerde humoral ve hücrel bağışıklık yanıtı**

OPEN

Vesicular Stomatitis Virus-Based Vaccine Protects Mice against Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Sergio E. Rodriguez^{1,2}, Robert W. Cross^{1,2}, Karla A. Fenton^{1,2}, Dennis A. Bente^{1,2}, Chad E. Mire^{1,2} & Thomas W. Geisbert^{1,2}

- KKKAV GPC'yi kodlayan replikasyon yeteneğine sahip **rekombinant veziküler stomatit virüsleri rVSV vektörü** kullanıldı
- Yalnızca KKKAV-GP ifade eden bir rVSV, KKKA enfeksiyonlarına karşı replikasyon yeteneğine sahip T_hc yanıtı olmayan bir aşı platformu olarak **işlev görme potansiyeline sahip**

Received: 6 December 2018

Accepted: 1 May 2019

Published: 23 May 2019

Emerging Microbes & Infections
2019, VOL. 8
<https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1601030>



LETTER

OPEN ACCESS Check for updates

Single-dose replicon particle vaccine provides complete protection against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice

Florine E. M. Scholte^a, Jessica R. Spengler^a, Stephen R. Welch^a, Jessica R. Harmon^a, JoAnn D. Coleman-McCray^a, Brendan T. Freitas^b, Markus H. Kainulainen^a, Scott D. Pegan^b, Stuart T. Nichol^a, Éric Bergeron^a and Christina F. Spiropoulou^a

^aViral Special Pathogens Branch, Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA; ^bDepartment of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, University of Georgia, Athens, USA

- Burada KKKA **virüs benzeri replikon partikül (VRP) aşısı**
- KKKA VRP'lerinin, KKKAV'nin halk sağlığına yönelik riskini azaltabilecek potansiyel **olarak etkili bir aşılama olduğu**

KKKA'ye Karşı Multiepitop Aşısı



Towards the first multi-epitope recombinant vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A computer-aided vaccine design approach



Mokhtar Nosrati, Mandana Behbahani, Hassan Mohabatkar^a

^aDepartment of Biotechnology, Faculty of Advanced Sciences and Technologies, University of Isfahan, Isfahan, Iran

... et al. BMC Medicine (2023) 21:36
<https://doi.org/10.1186/s12916-023-02750-9>

BMC Medicine

RESEARCH ARTICLE

Open Access

In silico formulation of a next-generation multi-epitope vaccine for use as a prophylactic candidate against Crimean-Congo hemorrhagic fever



Rahat Alam^{1,2†}, Abdus Samad^{1,2†}, Foyshal Ahammad^{2,3†}, Suza Mohammad Nur⁴, Ahad Amer Alsaiani⁵, Raihan Rahman Imon^{1,2}, Md. Enamul Kabir Talukder^{1,2}, Zulkar Nain⁶, Md. Mashiar Rahman¹, ...
[†]Shan Mohammad^{3†} and Tomasz M. Karpinski^{7*}

Saudi Journal of Biological Sciences 29 (2022) 2372–2388

Contents lists available at ScienceDirect

Saudi Journal of Biological Sciences

journal homepage: www.sciencedirect.com



Original article

Development of multivalent vaccine targeting M segment of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) using immunoinformatic approaches



Maaza Sana^a, Aneela Javed^{a,*}, Syed Babar Jamal^b, Muhammad Junaid^c, Muhammad Faheem^{b,c}

^aUsta-Ul-Rahman School of Applied Biosciences, National University of Science and Technology, Sector H-12, Islamabad, Pakistan

^bDepartment of Biological Sciences, National University of Medical Sciences, Alaf Majid Rd, Rawalpindi, Punjab 46000, Pakistan

^cMedicine Laboratory, Rehman Medical Institute Haveliabad, Behawalpur 329, 35000, Pakistan

- İlk çok epitopluk rekombinant aşısı
- KKKA virüsünün Gc ve Gn'den B hücresi ve T hücresi bağlanması için doğrusal epitopluk elde edildi
- Hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklık yanıtını indüklemekte

- KKKAV'nin glikoprotein, nükleoprotein ve RNA bağımlı RNA polimerazı, immünodominant T ve B hücre epitopluk içermekte
- Aşısı adaylarının hedeflenen bağışıklık reseptörüne karşı güçlü bir stabilite gösterdiğini göstermekte

- KKKA virüsünün (KKKA) yedi genotipi için de etkili olan ilk çoklu epitop alt birim aşısı geliştirildi
- Hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklık yanıtlarını yeterince tetikleyebileceğini gösterildi



Convalescent human plasma candidate reference materials protect against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (CCHFV) challenge in an A129 mouse model

- Yedi iyileşen hastadan toplanan plazma, bağlayıcı antikor ve nötralizasyon analizleri kullanılarak karakterize edilmekte
- Elde edilen plazma A129 farelerine intraperitoneal olarak uygulandıktan 24 saat sonra KKKAV (suş IbAr10200) intradermal olarak uygulandı
- İyileşenlerde, daha uzun sağ kalım ve azalmış klinik skor ile karakterize kısmi koruyucu yanıt elde edilmekte

İyileşen insan plazması aday referans materyalleri, A129 fare modelinde Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKA) mücadelesine karşı koruma sağlamakta

<https://doi.org/10.1038/s41541-024-00931-y>

Crimean Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein and GP38 subunit vaccine combination prevents morbidity in mice

Check for updates

Elif Karaaslan^{1,2}, Teresa E. Sorvillo¹, Florine E. M. Scholte¹, Troy Justin O'Neal¹, Stephen R. Welch¹, Katherine A. Davies^{1,3}, JoAnn D. Coleman-McCray¹, Jessica R. Harmon¹, Jana M. Ritter⁴, Scott D. Pegan², Joel M. Montgomery¹, Jessica R. Spengler¹, Christina F. Spiropoulou¹ & Éric Bergeron^{1,5} ✉

- Fareler KKKAV;
 - Nükleoproteini (NP)

Rekombinant KKKAV NP tek başına %100 sağkalım sağlayan umut verici bir aşı adaydır

- Yüksek oranda glikozlanmış MLD ilişkili rekombinant NP, GP38 ve GP38 formlarının (GP85 ve GP160) humoral ve hücreyel bağışıklık tepkilerini ve koruyucu etkinliğini ve NP + GP38 kombinasyonunu değerlendirildi

Assessment of the Immunogenicity and Protective Aspects of a DNA Vaccine Targeting Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus Glycoprotein Gc

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü Glikoprotein Gc'yi Hedef Alan Bir DNA Aşısının Bağışıklık ve Koruyuculuk Sağlama Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Sahin, E., Cihan, A. Ç., Aligholipour, T., Foldes, K., Engin, E. D., & Özkul, A.

- Türkiye kökenli bir KKKA virüsü (**Ank2**) izolatının immünojenik zarf glikoproteini Gc'sini hedef alan **DNA tabanlı bir vektör aracılı aşı** üretildi
- IFN α / β R-/- reseptör nakavt fareleri
- Aşılanmış farelerde hem antiviral Th1 hem de B hücresi aktive edici Th2 bağışıklık tepkilerini önemli ölçüde indüklemekte
- Ancak, ölümcül etkisine karşı korumada başarısız

KKKA AŞILAMA ÇALIŞMALARINDA YAŞANAN SIKINTILAR

Özellikle repRNA, mRNA ve DNA'ya dayalı aşılarda, aşılamadan sonra tespit edilebilir nötralize edici antikor yanıtında yetersizlik

KKKAV'de oluşan mutasyonlar nedeniyle dış zarf proteinlerine karşı geliştirilen aşılarda zamanla koruyuculuk kaybolmakta

Subunit ve VLP tabanlı aşılar yüksek düzeyde nötralize edici antikor yanıtı elde edilmekte ancak hayatta kalma yüzdeleri başarısız

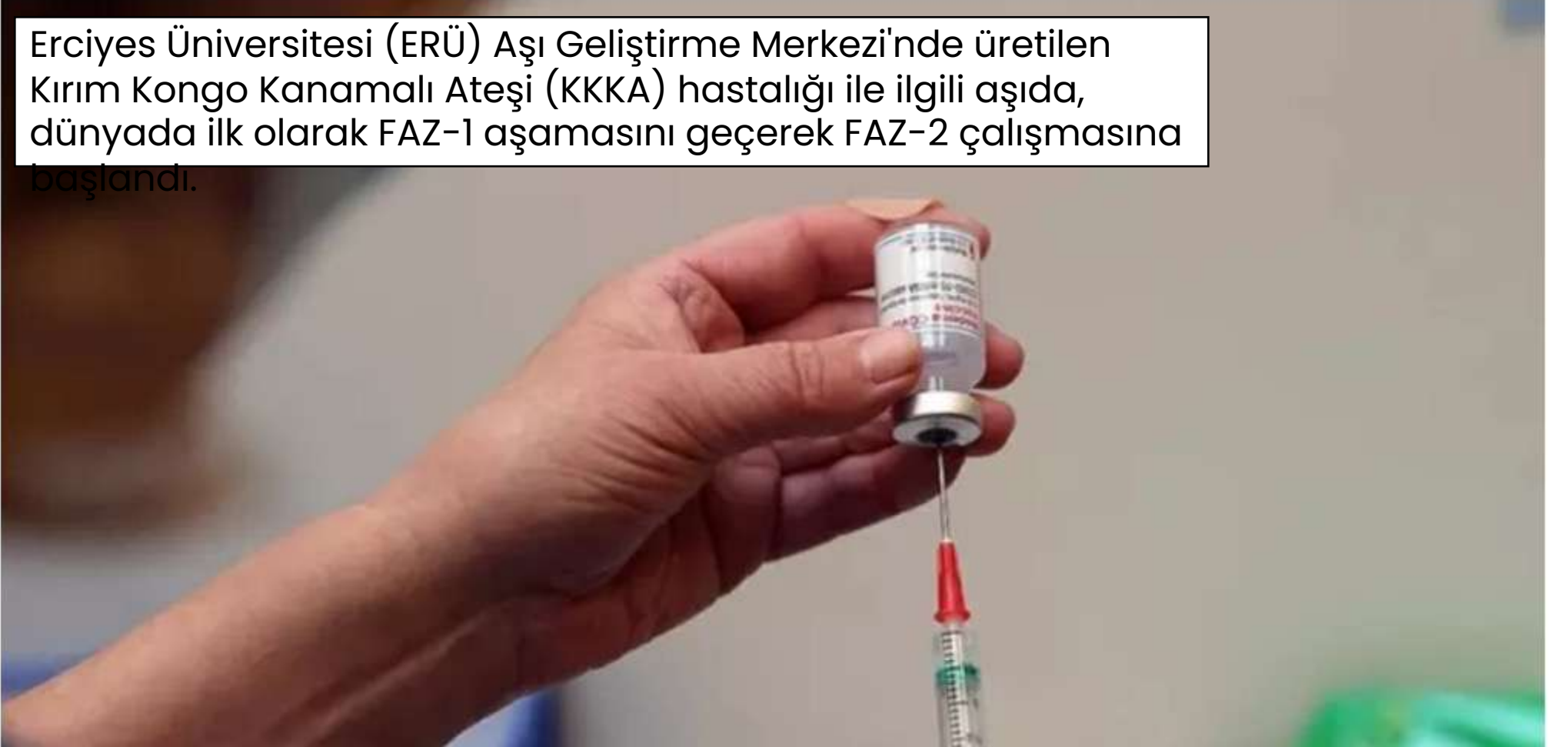
KKKAV için çok sayıda koruyucu epitop mevcut ancak, spesifik koruyucu epitopların tanımlanması oldukça zor

Dünyada ilk olarak KKKA aşısının FAZ-1 çalışması tamamlandı

IHA - Temmuz 09, 2024 12:31 | Son Güncelleme Tarihi: Temmuz 09, 2024 12:31



Erciyes Üniversitesi (ERÜ) Aşı Geliştirme Merkezi'nde üretilen Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığı ile ilgili aşıda, dünyada ilk olarak FAZ-1 aşamasını geçerek FAZ-2 çalışmasına başlandı.



Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Aşısı Geliştirilmesi

↑ > Başarı Hikayeleri

Başlangıç ve Bitiş Tarihi : 01 Aralık 2016-31 Aralık 2022

Koordinatör : İsveç Halk Sağlığı Kurumu (İsveç)

Bütçe : 6 Milyon Avro

Türk Ortaklar : Cumhuriyet Üniversitesi, Kafkas Üniversitesi

Desteklediği Program ve Alan : Sağlık





GRANTS & FUNDING

NIH Central Resource for Grants and Funding Information

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Mohammad M. Sajadi, MD

Academic Title:

Professor

Primary Appointment:

Medicine

Additional Title:

Associate Professor of Medicine, Division of Clinical Care and Research, Institute of Human Virology

Prof. Dr. Nurcan Baykam

Hitit Üniversitesi - Rektörlük - Tıp
Fakültesi - Dahili Tıp Bilimleri Bölümü -
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kırım Kongo Kanamalı Ateşinde Geniş Spektrumlu Koruyucu
Monoklonal Antikorların İzolasyonu

SONUÇ

- KKKA enfeksiyonu için geniş bir coğrafi alan ve büyük popülasyonlara rağmen, KKKA patogenezinin konakçı ve viral belirleyicileri konusunda hala çok şey keşfedilmeyi beklemekte
- Hastalığın yayılması, yüksek ölüm oranı ve onaylı bir aşının olmaması KKKA'yı küresel sağlık için bir tehdit haline getirmekte



SONUÇ

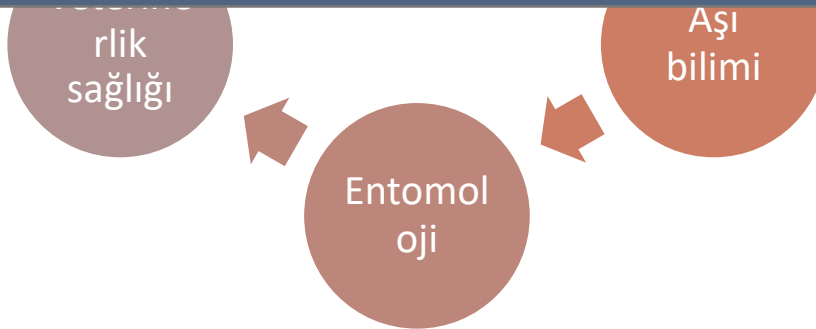
- Patogenez ve immünobiyoloji henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da ve boşlukları doldurmak için araştırmalar yapılması gerekmektedir
- Buda tanı, tedavi ve önlemlerinin geliştirilmesini hızlandıracaktır



Endemik bölgelerde KKKA hastalığının önlenmesi için



ORTAK İŞBİRLİKÇİ ÇALIŞMALARA ÜLKEMİZİN VE DÜNYANIN HALA İHTİYACI VAR





KENEM

KURUM KURUM İZLEME ÇALIŞMALARI
Uygulama ve Araştırma Merkezi



KOÇ ÜNİVERSİTESİ



KUI SCİD

KOÇ ÜNİVERSİTESİ - İİBANK
İZLEME VE ARAŞTIRMA MERKEZİ



KKKA KONSORSİYUMU



TEŞEKKÜR EDERİM...