

9.

ULUSAL ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMASI SİMPOZYUMU

22-23 KASIM 2024
CROWNE PLAZA | ANKARA



EBÇG

KLİMİK DERNEĞİ ERİŞKİN
BAĞIŞIKLAMASI ÇALIŞMA GRUBU



Güncel ve Gelecekteki Olası Salgınlar ve Bağışıklama Kanamalı Ateşler

Prof. Dr. İlkey KARAOĞLAN
Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Enfeksiyon Hast.
ve Kl. Mik. AD



World Health
Organization

Eastern Mediterranean Region

Öncelikli hastalıklar



Bulaşıcı hastalıklar

**Ebola virüsü
hastalığı**



Bulaşıcı hastalıklar

Lassa ateşi



Bulaşıcı hastalıklar

**Kırım-Kongo
kanamalı ateşi**



Bulaşıcı hastalıklar

**Orta Doğu
solunum
sendromu
koronavirüsü
(MERS-CoV)**



Bulaşıcı hastalıklar

**Nipah virüsü
enfeksiyonu**



Bulaşıcı hastalıklar

Rift vadisi ateşi



Diğer

**Zika virüsü
hastalığı**



Bulaşıcı hastalıklar

**Koronavirüs
hastalığı
(COVID-19)**

Viral hemorajik ateşler (VHA) dünya çapında giderek artan bir endişe

Son 20 yılda Doğu Akdeniz, >12' den fazla ülkede büyük salgınlar/sporadik

Aşılar veya antivirallerin olmaması

Yüksek vaka ölüm oranlarına sahip büyük salgınların ortaya çıkmasıyla ilişkilidir, istisna sarı hummadır.



World Health
Organization

Eastern Mediterranean Region

- DSÖ aracı, salgın potansiyeli
- Şu anda öncelikli hastalıklar şunlardır:
- COVID-19
- Kırım-Kongo kanamalı ateşi
- Ebola virüsü hastalığı ve Marburg virüsü hastalığı
- Lassa ateşi
- Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)
- Nipah ve henipaviral hastalıklar
- Rift Vadisi ateşi
- Zika



World Health
Organization

Eastern Mediterranean Region



Viral hemorajik ateşler, kas ve eklem ağrısı, ateş, myalji ile seyreden hafif olgulardan

Kanama-şok ile karakterize şiddetli yaşamı tehdit eden ölümcül hastalıkların yelpazesini içerir.

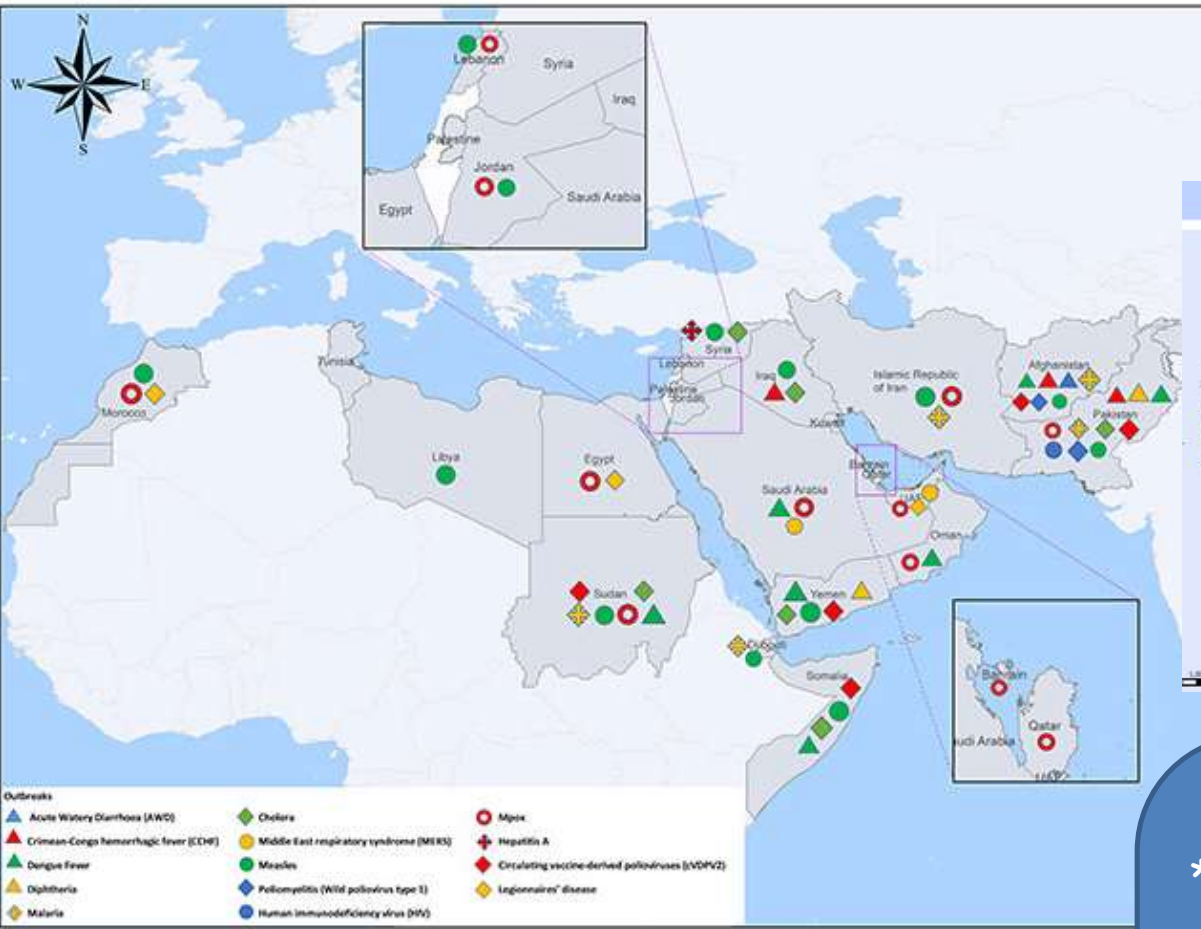
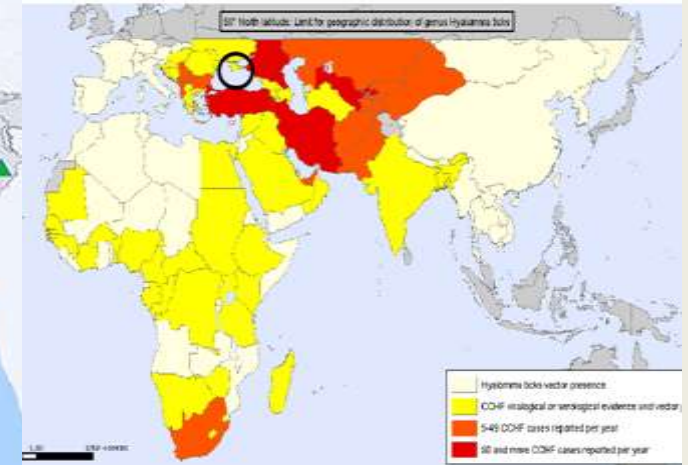
Doğu Akdeniz Bölgesi'nde başlıca viral hemorajik ateş hastalıkları

Sarı humma,
Rift Vadisi ateşi,
Dang humması,
Kırım-Kongo hemorajik ateşi ve
Ebola virüsü hastalığıdır.

Current outbreaks in the WHO Eastern Mediterranean Region (last updated on 27 January 2024)

Countries	Diseases	Cumulative figures			Event date
		Cases	Deaths	CFR%	
Afghanistan	Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF)	1264	114	9.02%	January-23
Iraq	Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF)	2219	145	6.53%	January-23
Pakistan*	Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF)	109	30	27.52%	January-23
Pakistan*	Dengue Fever	24352	0	0.00%	May-23
Oman*	Dengue Fever	2016	0	0.00%	January-23
Sudan	Dengue Fever	10412	66	0.63%	January-23
Yemen	Dengue Fever	951	1	0.11%	January-24
Afghanistan	Dengue Fever	1700	1	0.06%	January-23
Somalia*	Dengue Fever	755	1	0.13%	September-23
Saudi Arabia*	Dengue Fever	2259	0	0.00%	March-23

Geographic distribution of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever



*Erken laboratuvar tanısının olmaması, geç tespit,
*Sağlık tesislerinde yetersiz enfeksiyon kontrol uygulamaları
*Zayıf vektör kontrol programları

..... hemorajik ateş salgınlarının uzamasına neden olabilir.

Viral hemorajik ateşlerin bulaşma yolu

- Semptomatik hastalarla, vücut sıvılarıyla, doğrudan temas
- Hastane ortamında yetersiz enfeksiyon kontrolü
(Kırım-Kongo kanamalı ateşi, Lassa, Ebola)
- Hayvan kesim uygulamaları, enfekte hayvandan çiğ et veya pastörize edilmemiş süt tüketimi
(Kırım-Kongo kanamalı ateşi, Rift Vadisi ateşi)
- Kemirgenlerle temas, kemirgen dışkıyla kirlenmiş malzemelerin solunması, temas edilmesi
(Lassa)
- Sivrisinek ısırıkları
- (Rift Vadisi ateşi, Dang humması)
- Keneler
(Kırım-Kongo kanamalı ateşi).

Dang Ateşi

- Dang humması, enfekte sivrisineklerin (çoğunlukla *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* sivrisinekleri) ısırmasıyla insanlara bulaşır

Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı dang humması riski altında

Her yıl yaklaşık 100-400 milyon enfeksiyon mg

Tropikal ve subtropikal iklimlerde

- Birçoğu asemptomatik fakat ciddi vakalar-ölüm
- Kontrolü vektör kontrolüne
- Özel bir tedavi yoktur ve erken teşhis ve tıbbi bakıma erişim şiddetli dang hummasının ölüm



Dang Ateşi

- Afrika, Amerika, Doğu Akdeniz, Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik Bölgelerindeki 100'den fazla ülkede endemiktir.
- Asya küresel hastalık yükünün yaklaşık %70
- Dang humması Avrupa, Doğu Akdeniz ve Güney Amerika'da yeni bölgelere yayılıyor.
- 2023 WHO Amerika Bölgesi 4,5 milyon vaka ve 2300 ölüm bildirdi.
- Asya'da : Bangladeş (321.000), Malezya (111.400), Tayland (150.000) ve Vietnam (369.000).

Dang Ateşi

- Serotiplerden biriyle geçirilen enfeksiyondan iyileşme, bu enfeksiyona karşı ömür boyu bağışıklık sağlar
- Çapraz bağışıklık kısımidir
- Aşı (QDenga) bazı ülkelerde onaylandı ve lisanlandı.
- Yüksek bulaş ortamlarında yalnızca 6 ila 16 yaş grubu için nerilmekt
- 3 ay arayla 2 doz

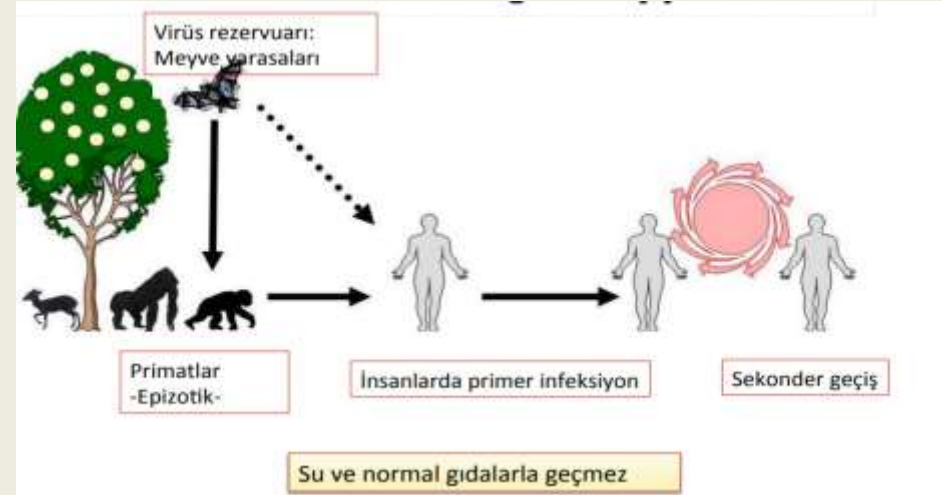
Dang Ateşi

- Qdenga

- Bu ilaç Avrupa Birliği'nde kullanım için yetkilendirilmiştir
- Dang humması tetravalan aşısı (canlı, zayıflatılmış)
- Dang humması virüsünün serotipleri (çeşitleri) 1, 2, 3 ve 4'ü içerir.

EBOLA

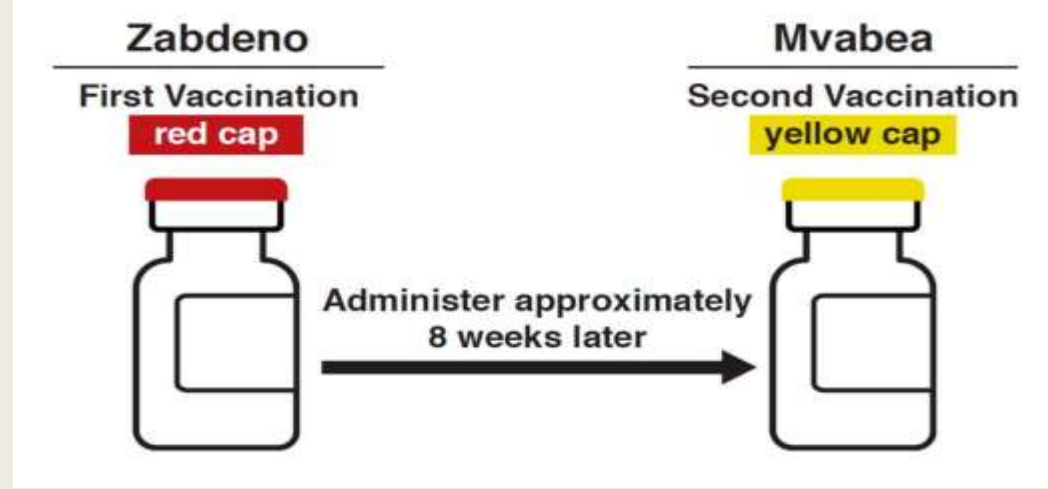
- Ebola virüsü hastalığı (EVD), tedavi edilmezse insanlarda sıklıkla ölümcül bir hastalık
- *Ebolavirüs*, *Marburgvirus* cinslerini de içeren *Filoviridae* virüs ailesinin bir cinsidir
- 5 Ebola türünü içerir: Zaire, Bundibugyo, Sudan, Reston ve Tai Forest.
- Virüs vahşi hayvanlardan insanlara bulaşır
- Enfekte kişilerin kanı, salgıları, organları veya diğer vücut sıvılarıyla ve bu sıvılarla kirlenmiş yüzeyler ve malzemelerle (yatak, giysi) doğrudan temas yoluyla



- Geçmiş salgınlarda ölüm oranları %25 ile %90
- Virüs ilk olarak 1976'da, şu anda Güney Sudan olan yerde ve hastalığın adını aldığı Ebola Nehri yakınlarındaki Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde eş zamanlı iki salgında ortaya çıktı.
- Zaire türünün neden olduğu Sierra Leone, Liberya ve Gine'deki 2014-2016 salgını, 28.000'den fazla vaka ve 11.000'den fazla ölümün olduğu Ebola salgınıydı (WHO).



EBOLA AŞI



- Ervebo, Kasım 2019'da EMA,DSÖ,FDA tarafından lisanslandı
- Burundi, Orta Afrika Cumhuriyeti, Kongo Demokratik Cumhuriyeti, Gana, Gine, Ruanda, Uganda ve Zambiya da aşıyı onayladı
- Mayıs 2020'de 1 yaş ve üzeri bireylere yönelik Zabdeno (Ad26.ZEBOV) ve Mvabea (MVA-BN-Filo) 2 doz halinde
- Aşı 2 dozda verilir: Zabdeno önce uygulanır ve Mvabea yaklaşık 8 hafta sonra ikinci doz olarak verilir. Bu nedenle bu profilaktik 2 doz rejimi, acil korumanın gerekli olduğu bir salgın yanıtı için uygun değildir.
- İkinci dozun uygulanmasından bu yana 4 aydan fazla zaman geçtiyse Zabdeno hatırlatma aşısı düşünülmelidir.

- Zabdeno/Mvabea ebola aşısı
- Zabdeno, ebola virüsünün Mayinga varyantının glikoproteinini eksprese eden insan adenovirüs serotip 26'dan türetilmiştir.
- Mvabea, modifiye edilmiş bir vaccinia Ankara vektörü, bir tür çiçek virüsüdür. Her iki doz da replike olmayan vektörlerdir ve birkaç Ebola virüsü proteininin genetik kodunu taşır.
- Aralık 2019'da rVSV-ZEBOV Kikwit 1995 Zaire Ebola virüsünden alınan gen ile tasarlanmış veziküler stomatit virüsünden (VSV) oluşan rekombinat aşıdır.
- 2022 yılı itibarıyla yalnızca Zaire ebolavirüsüne karşı aşı Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan ilk aşı

- Ervebo aşısı, gebe ve emziren kadınlar hariç, 18 yaş üstü erişkinlerde kullanılır.
- Ancak, 2018-2020 yıllarında Kongo Demokratik Cumhuriyeti'ndeki Ituri, Kuzey Kivu ve Güney Kivu'da meydana gelen salgın sırasında, aşı, 6 aylıktan büyük çocuklarda ve hamile ve emziren kadınlarda şefkatli kullanım klinik protokolü kapsamında
- Zabdeno ve Mvabea aşı rejimi 1 yaş üstü bireylerde bağışıklama için endikedir.

RIFT VADİSİ ATEŞİ



- İnsana enfekte hayvanların kanı,organlarıyla temas ve enfekte hayvan çığ sütü içmek veya enfekte sivrisinek ısırması
- İnsandan insana bulaş ∅
- Afrika dan enfekte hayvan ticaretinin ardından 2000 yılında RVF Suudi Arabistan ve Yemen'e yayıldı ve hastalığın Afrika kıtası dışında Asya ve Avrupa'nın diğer bölgelerine de yayılabileceği endişesini doğurdu.
- Bölgedeki sonraki salgınlar arasında 2003'te Mısır ve 2007-2008'de Sudan yer aldı.
- Hem modifiye canlı zayıflatılmış virüs hem de inaktif virüs aşıları veterinerlik kullanımında,

- İnsanlarda RVF'nin şiddetli formu
- **2016, Nijer Cumhuriyeti:** 28 ölüm 105 vaka
- **2012 Moritanya Cumhuriyeti:** 18 ölüm 36 vaka
- **2010, Güney Afrika Cumhuriyeti:** 237 doğrulanmış RVF vakası bildirdi; bunların 26'sı ölümcül
- **2008-2009, Madagaskar:** 7 ölüm 236 şüpheli vaka
- **2008, Madagaskar:** 19 ölüm , toplam 476 şüpheli RVF vaka
- **2007, Sudan:** Sudan'da 230 ölüm de dahil olmak üzere toplam 738 vaka
- **2006, Kenya, Somali ve Tanzanya:** 234 ölüm dahil olmak üzere toplam 684 vaka bildirildi.
- Somali'de 51 ölüm dahil olmak üzere toplam 114 vaka
- Tanzanya'da 109 ölüm dahil olmak üzere toplam 264 vaka
- **2003, Mısır:** 27 ölüm de dahil olmak üzere 148 vaka
- **2000, Suudi Arabistan ve Yemen:** Suudi Arabistan 516 vaka ve 87 ölüm , Yemen 121 ölüm de dahil olmak üzere 1087 şüpheli vaka

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

- *Hyalomma marginatum* (Esas vektör)
- *Amblyomma variegatum*
- *Haemaphysalis punctata*
- *H. anatolicum*
- *H. truncatum*
- *H. impeltatum*
- *R. bursa*

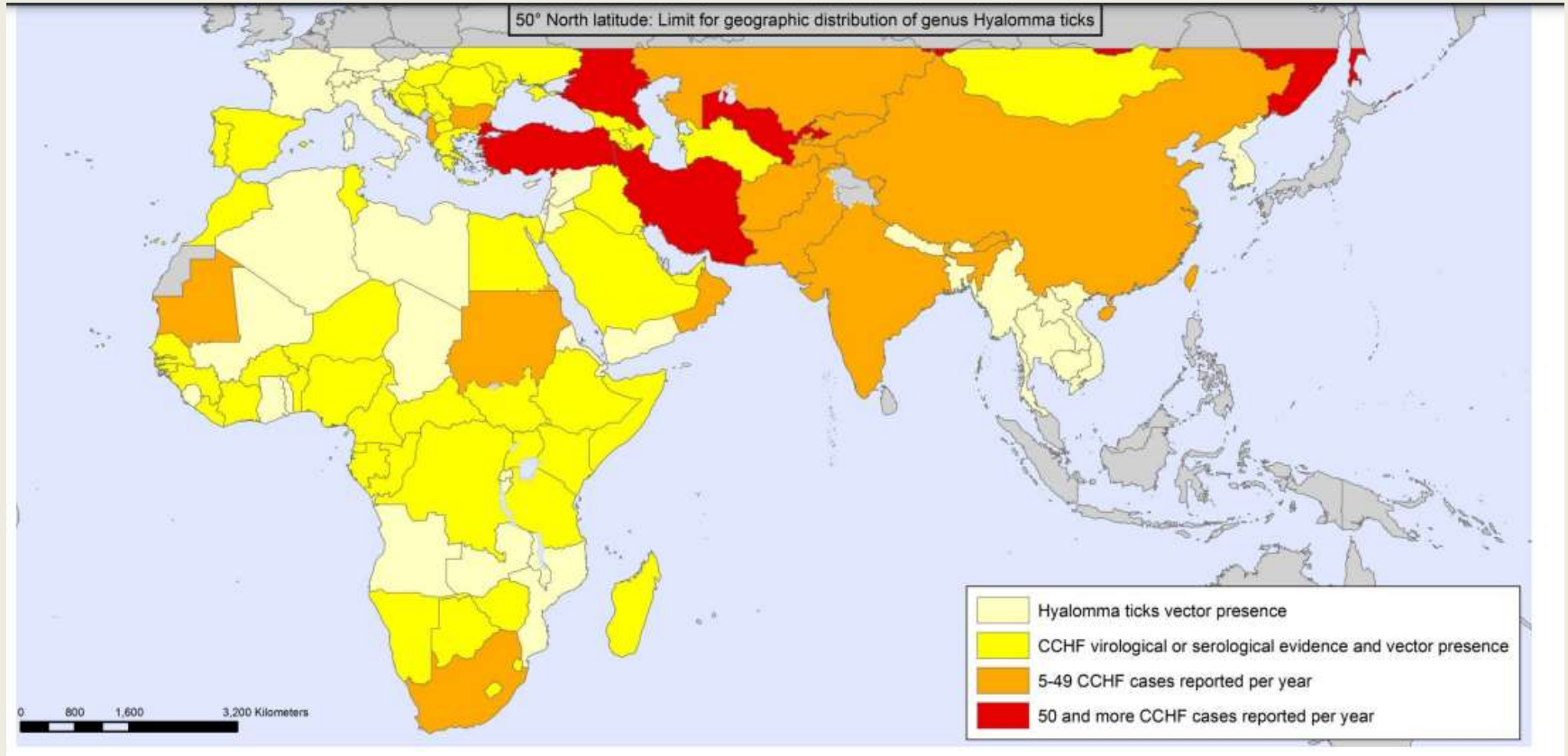
KKKAV taşıyan
keneler

Hyalomma cinsi kenelerin tutunması ile
(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

KKKA

- İnsanları etkileyen en yaygın kene kaynaklı viral hastalıktır.
- Hastalık, Afrika, Asya, Orta Doğu ve Güney Avrupa dahil olmak üzere gelişmekte olan dünyanın birçok bölgesinde yaşamı tehdit etmektedir.
- Hızla artan hastalık yaygınlığıyla uyumlu olarak, çeşitli aşı stratejileri geliştirilmektedir.
- Çok sayıda potansiyel aşı adayı olmasına rağmen, henüz onaylanmış bir aşı bulunmamaktadır.

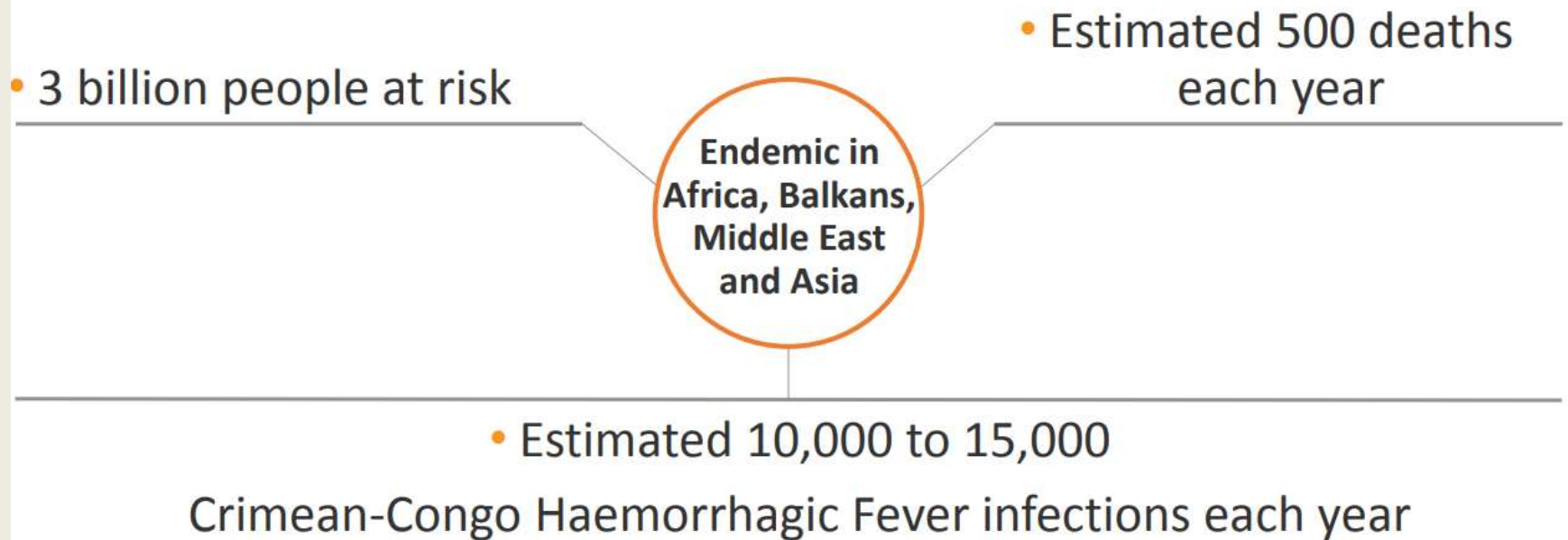
DSÖ,KKKA COĞRAFİK DAĞILIMI





World Health
Organization

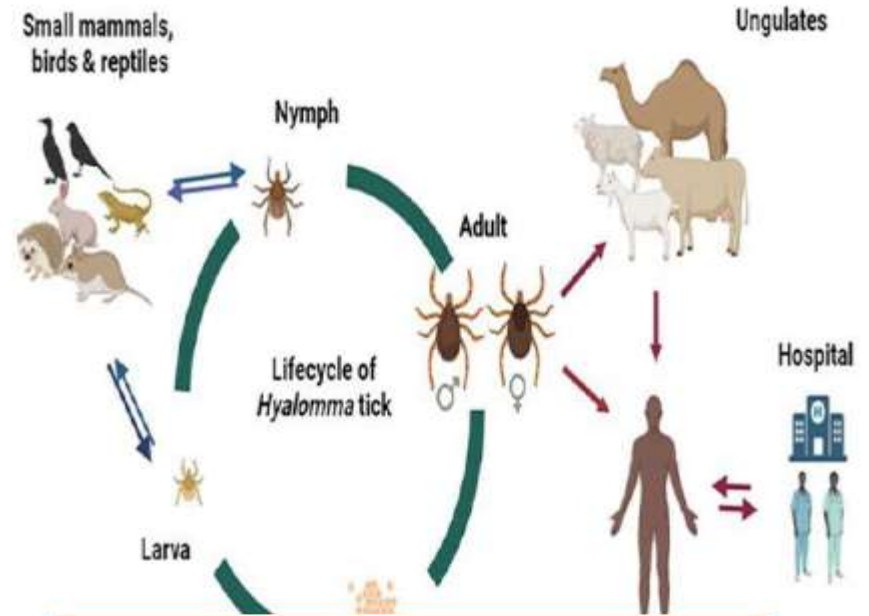
Burden of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever



VEKTÖR-KENELER

WHO

Keneler toprak bitki örtüsünde yaşar ve çoğunlukla bitkilere tırmanarak ve yerde yürüyerek hareket eder. Bacaklarındaki kancaları kullanarak geçen bir hayvana veya insan konakçıya tutunurlar



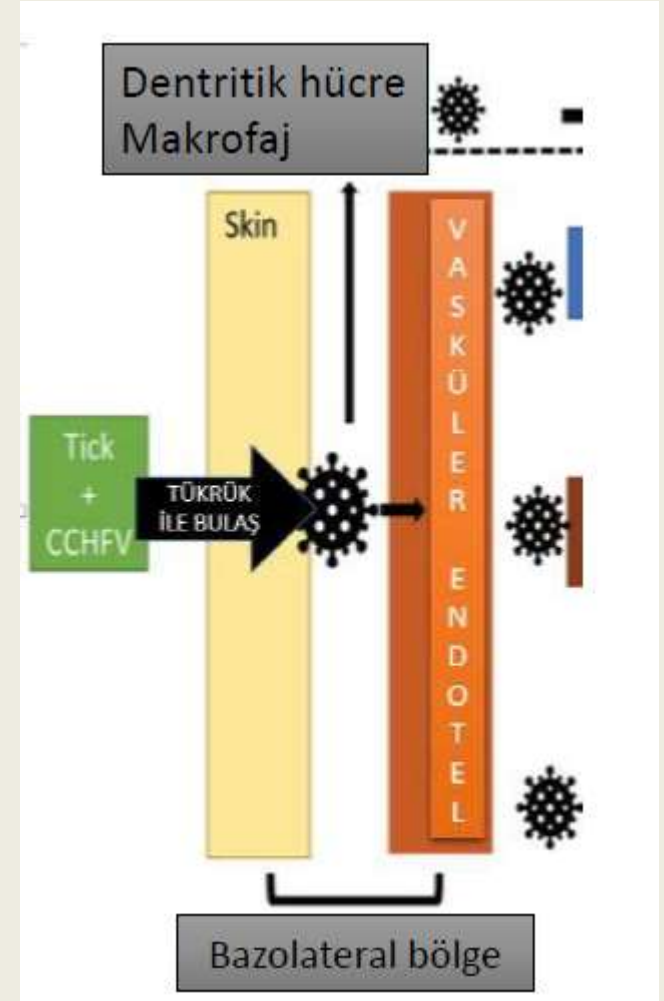
- Kene-hayvan-kene döngüsü asemptomatik olduğundan hayvan KKKAV enfeksiyonlarının tespit edilmesi zordur
- Yalnızca insanlarda semptomatik hastalık yapmaktadır

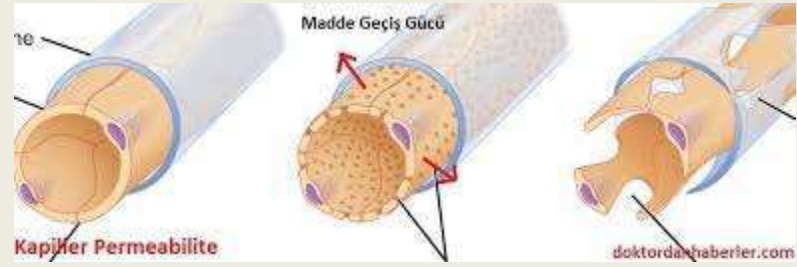


Image courtesy of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

Kene hem ana vektör hem rezervuar
Virüs kenelerde larva- nimf-olgunluğa
Virüsün çoğunlukla koyun, keçi ve sığır gibi omurgalıları
içeren kene-omurgalı-kene döngüsü sırasında yayılır

- KKKAV enfekte keneden bulaştıktan sonra
- Epitelden cildin bazolateral bölgesine geçer
- Endotel hücrelerini Dendritik hücreleri
- Makrofajları enfekte eder





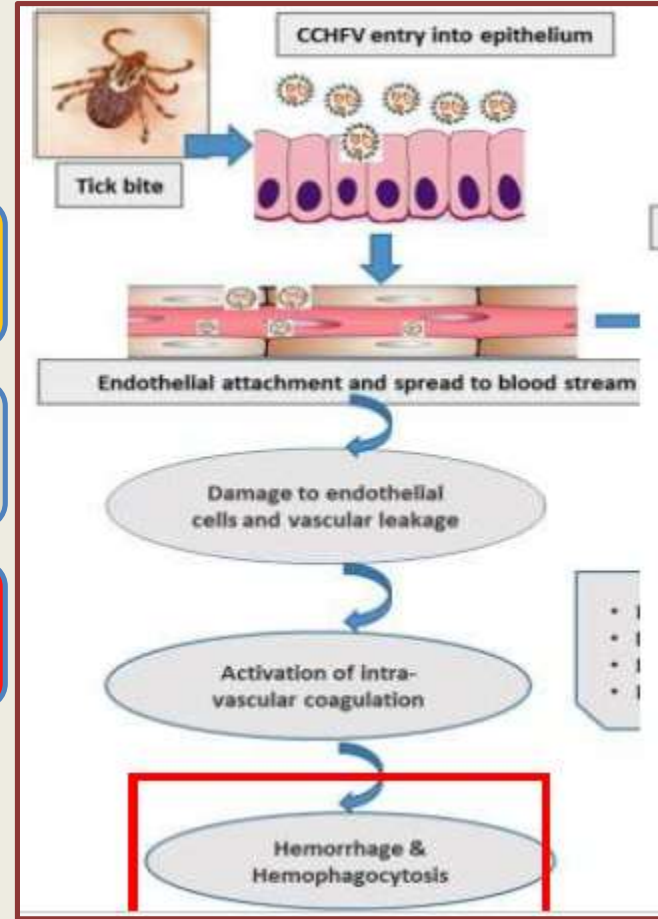
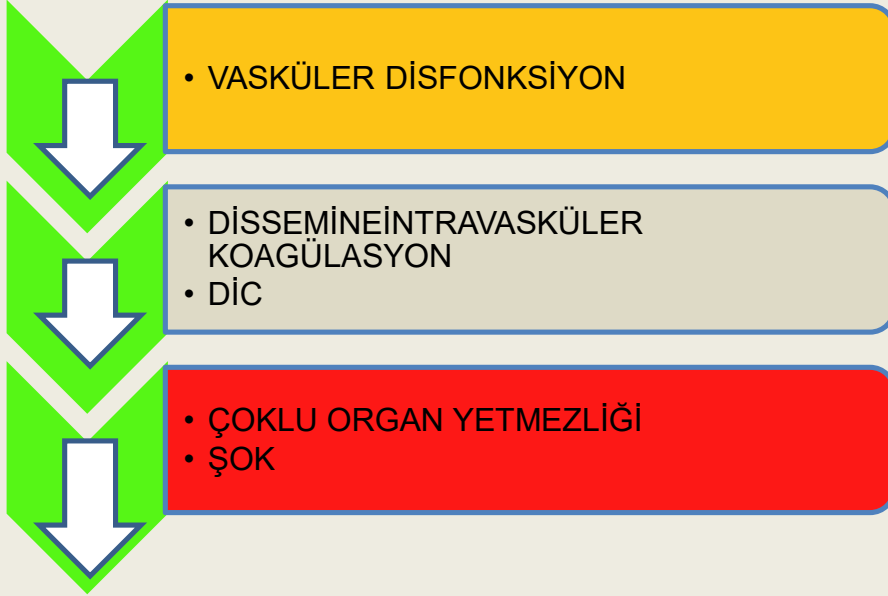
- Hem apoptozis gibi doğrudan hücresel hasar
- Hem de indirekt çözümlü yapışma moleküller
- E-selectin
- VCAM 1 (vasküler hücre yapışma molekülü 1)
- ICAM 1 (hücre içi yapışma molekülü 1) ve
- Vazoaktif molekülleri artırarak

**VASKÜLER
GEÇİRGENLİK
ARTAR**

**Şiddetli vakalarda
görülen klinik**



**GÜÇLÜ
PROİNFLAMATUAR
YANIT**



Hastalığı önlemek ve tedavi etmek için kullanılan antiviral ajanlar tartışmalı veya deneyseldir

Destekleyici Tedavi

- TDP, Trombosit replasmanı, Kriyopresipitat, Therapeutic plasma, Exchange (TPE), Solunum desteği

Antiviral Tedavi

- Ribavirin
- Favipiravir
- 2'-deoxy-2' - fluorositidin
- Overian tumor-like deubikuitinaz (OTU)
- Klorokin
- Klorpromazin

İmmünoterapi

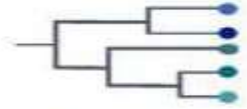
- İntravenoz immunoglobulin
- (IVIG)
- Monoklonal antikorlar
- Sitokin tedavisi
- Metilprednizolon
- /deksametazon

FDA onaylı tedavi yöntemleri
bulunmamakta

KKKAV'ne KARŞI AŞI ÇALIŞMALARI

- Şu anda dünyada KKKAV için lisanslı bir aşı mevcut değil

GÜNCELKISITLILIKLAR



- 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

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

Küreselleşme

Göçmen
kuşlar

İklim
değişiklikleri

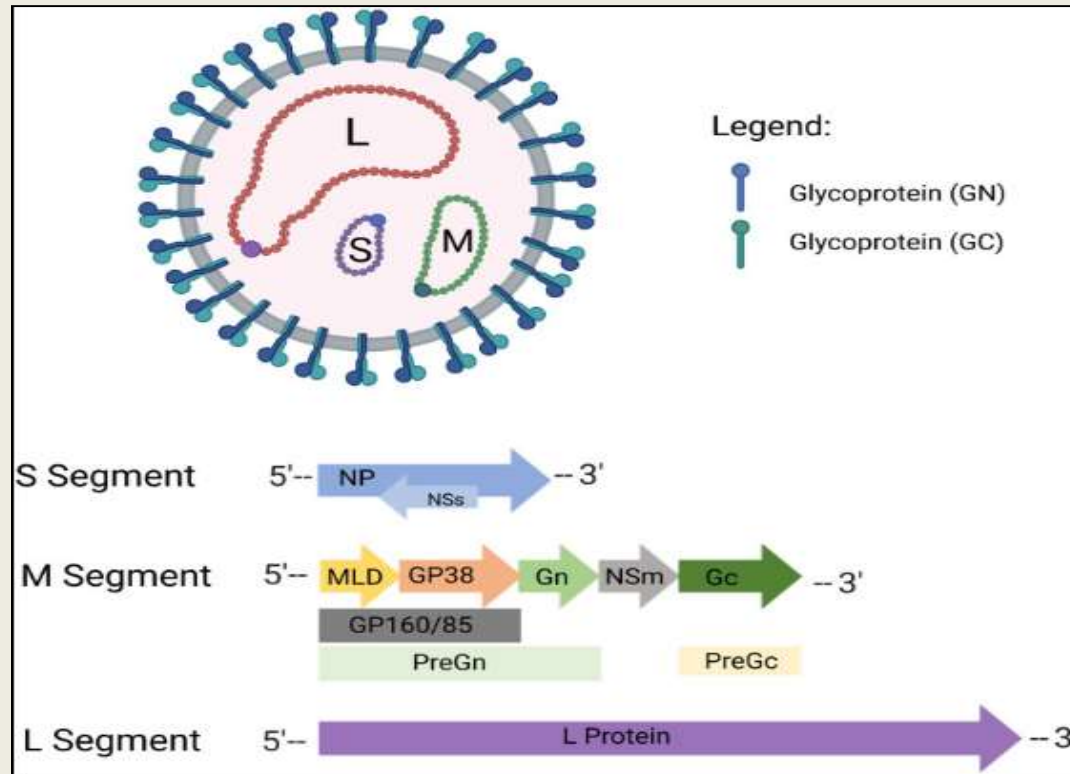
Plansız
kentleşme

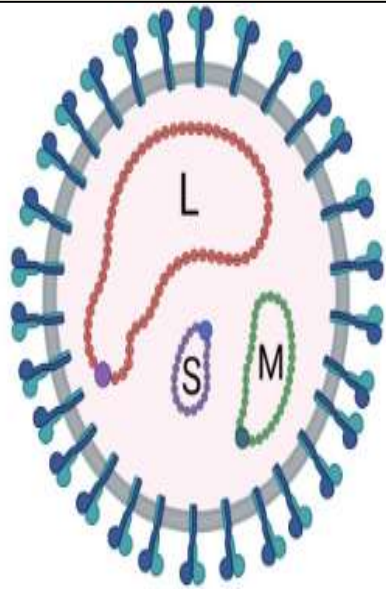
Uluslararası
yer
değişiklikleri



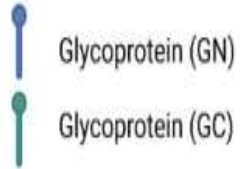
Bunya viradea takımı, *Orthonairovirus* cinsi, *Nairoviridae* ailesine ait negatif yönlü zarflı bir RNA virüsü.

Küçük (S), orta (M) ve büyük (L) segmentler sırasıyla yaklaşık 1,6, 5,4 ve 12,1 kb olan KKKA genomu



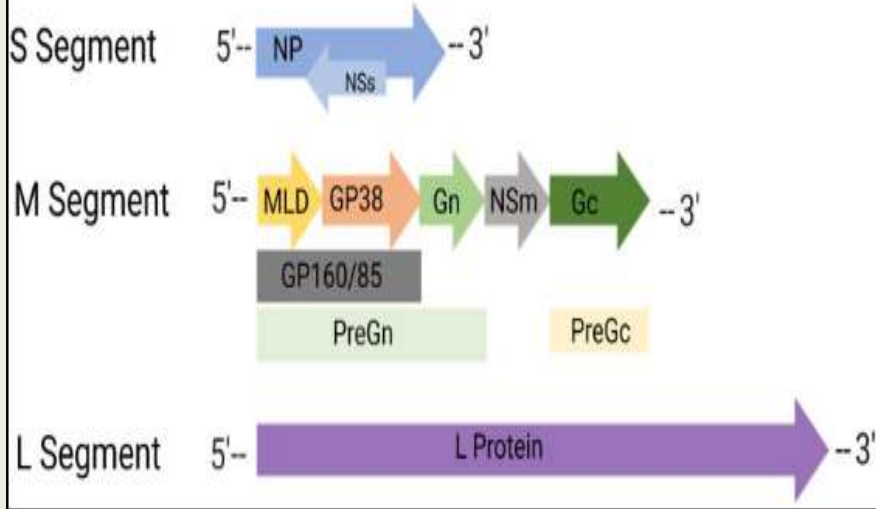


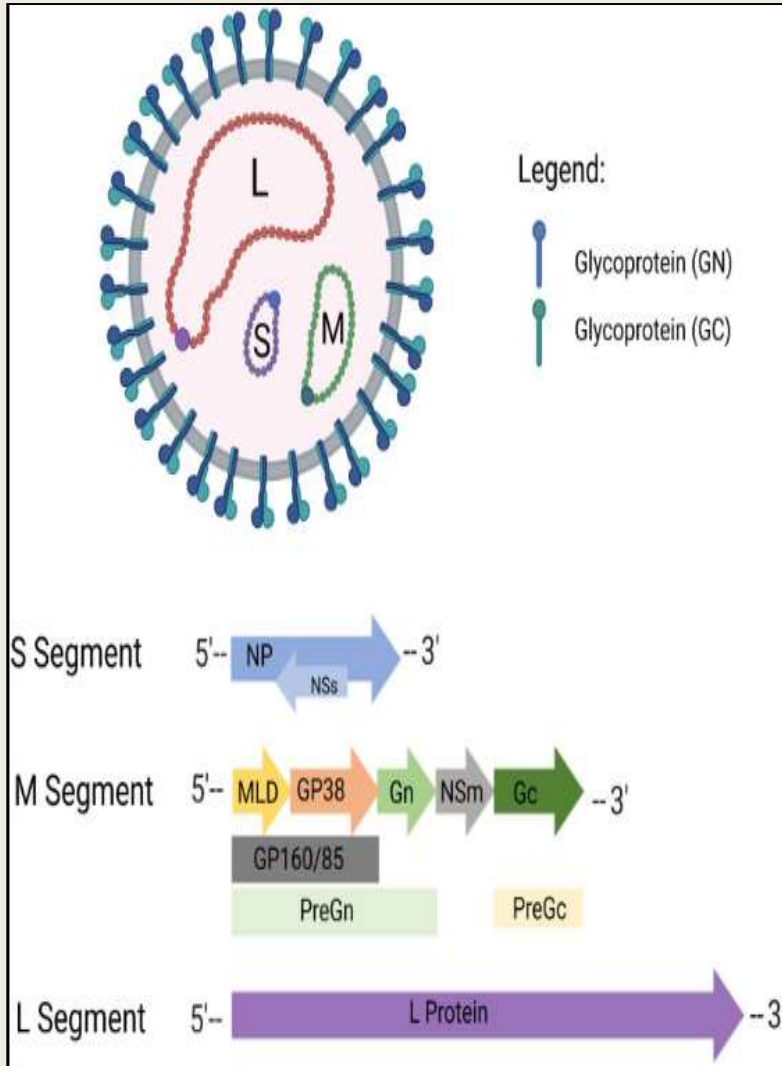
Legend:



CCHFV, üç genomik parçadan oluşur - küçük (S), orta (M) ve büyük (L).

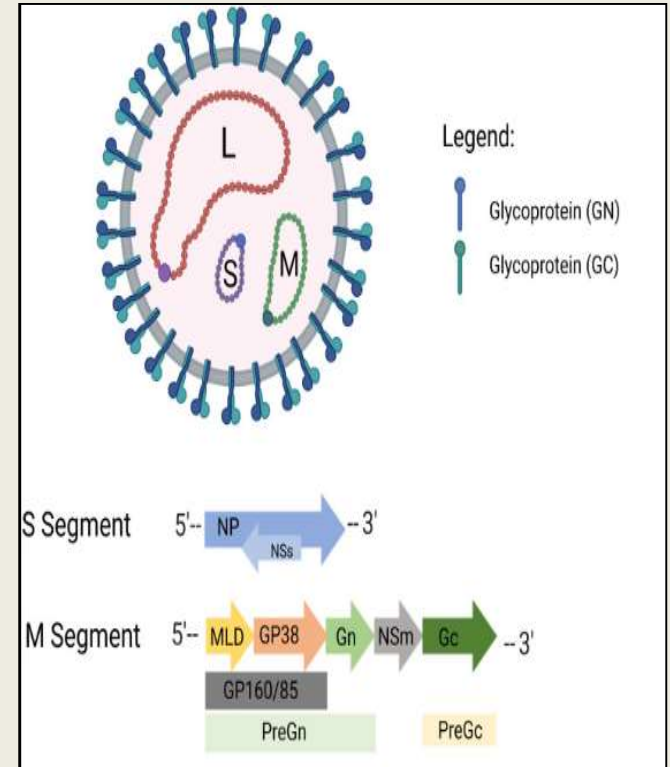
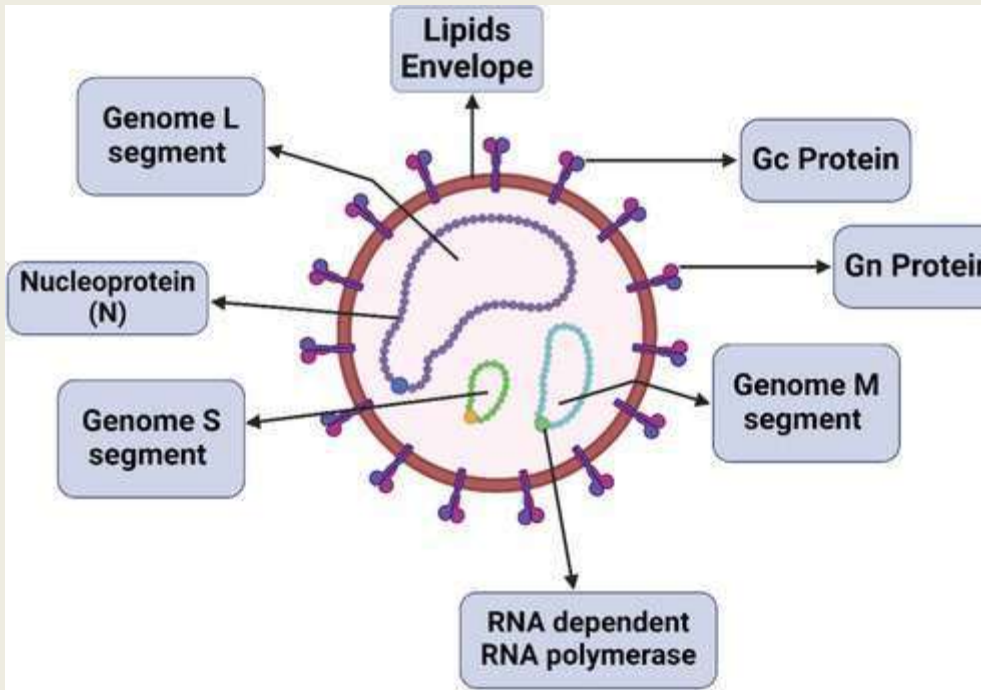
S parçasında, viral nükleoprotein (NP) küçük yapısal olmayan proteinler (NS'ler).



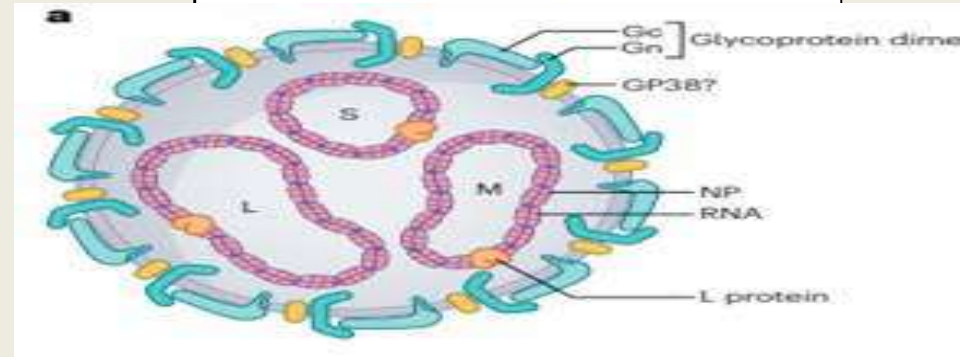


M parçası, GP160/85 alanları, mukus benzeri alanlar (MLD) ve GP38'in konak proteazları tarafından işlenen bir glikoprotein öncüsünü (GPC) kodlar.

CCHFV L parçası, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazını (RdRP) içerir



CCHFV'nin nükleoproteinleri ve glikoproteinleri, öncelikle aşı geliştirme çalışmalarında potansiyel antijenler olarak kullanılır.



- CCHFV birçok hayvan türünü enfekte edebilse de, bu enfeksiyonlar asemptomatiktir.
- İnsanlar ve yenidoğan fareler dışında CCHFV enfeksiyonuna doğal olarak duyarlı başka hayvanların olmaması, CCHFV araştırmaları için uygun hayvan modelleri geliştirmede zorluk yaratmıştır



OPEN ACCESS

EDITED BY

Ingo Drexler,
Heinrich Heine University, Germany

REVIEWED BY

Stuart Dowall,
Public Health England, United Kingdom
Dmitriy Shcherbakov,
Altai State University, Russia

*CORRESPONDENCE

Günseli Bayram Akçapınar
 gunseli.akcapinar@acibadem.edu.tr

RECEIVED 12 June 2023

ACCEPTED 22 August 2023

PUBLISHED 11 September 2023

CITATION

Ahata B and Akçapınar GB (2023) CCHFV vaccine development, current challenges, limitations, and future directions. *Front. Immunol.* 14:1238882. doi: 10.3389/fimmu.2023.1238882

CCHFV vaccine development, current challenges, limitations, and future directions

Büşra Ahata^{1,2} and Günseli Bayram Akçapınar^{1*}

¹Department of Medical Biotechnology, Institute of Health Sciences, Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, İstanbul, Türkiye. ²Health Institutes of Turkey, İstanbul, Türkiye.


Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is the most prevalent tick-borne viral disease affecting humans. The disease is life-threatening in many regions of the developing world, including Africa, Asia, the Middle East, and Southern Europe. In line with the rapidly increasing disease prevalence, various vaccine strategies are under development. Despite a large number of potential vaccine candidates, there are no approved vaccines as of yet. This paper presents a detailed comparative analysis of current efforts to develop vaccines against CCHFV, limitations associated with current efforts, and future research directions.

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

İnaktif aşular

- Her ne kadar Şu anda küresel olarak tanınan bir CCHFV aşısı mevcut olmasa da, Ulusal Bulaşıcı ve Parazitik Hastalıklar Merkezi'nden (BulBio-NCIPD Ltd.)
- Bulgar aşısı olarak adlandırılan inaktif bir aşı,
- Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı'ndan onay almadan 1974'ten beri Bulgaristan'da kullanılmaktadır
- **Bulgar aşısı, 58°C'de ısıtma ve kloroformla inaktif hale getirilen CCHFV/ enfekte farelerin beyin dokusundan elde edilir.**
- **Deri altına uygulanır ve yüksek risk gruplarına ait \geq 16 yaşındaki bireylerde birden fazla takviye dozu gerektirir**

- Araştırmalar, inaktif Bulgar aşısıyla aşılanan bireylerin CCHFV'ye karşı gcl T hücreleri sergilediğini göstermiş
- Fakat, birden fazla doz (dört doz) alan deney grupları, yalnızca bir doz alanlara kıyasla önemli lde daha yüksek seviyelerde interferon salgılayan efektör T hücreleri ve IgG antikor

 Gclendirme aşılarına rağmen, aşılanan bireylerde nötralize edici antikor seviyeleri yetersizdir

- Bulgaristan'da 1974 ile 1996 arasında bildirilen KKKA vakalarının sayısında 1105'ten 279'a önemli bir düşüş yaşandı
- 1996'dan sonra her yıl 20'den az vaka bildirildi.
- Ancak, bu düşüşün, aşının etkinliğinden bağımsız olarak KKKA'nın epidemiyolojisi ve ekolojisindeki değişikliklere
- KKKA konusunda artan farkındalık
- Kene maruziyetinin azalmasından kaynaklanan davranış değişikliklerine atfedilebileceği unutulmamalıdır

RESEARCH ARTICLE

Immunization of Knock-Out α/β Interferon Receptor Mice against High Lethal Dose of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus with a Cell Culture Based Vaccine

Nurettin Canakoglu^{1,2}, Engin Berber^{2,3}, Sukru Tonbak², Mustafa Ertek⁴, Ibrahim Sozdutmaz³, Munir Aktas⁵, Ahmet Kalkan⁶, Aykut Ozdarendeli^{1,2*}

1 Department of Microbiology, Medical Faculty, Erciyes University, Kayseri, Turkey, **2** Department of Virology, College of Veterinary Medicine, Firat University, Elazig, Turkey, **3** Department of Virology, College of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey, **4** Refik Saydam National Public Health Agency, Ankara, Turkey, **5** Department of Parasitology, College of Veterinary Medicine, Firat University, Elazig, Turkey, **6** Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Faculty, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

* ozdarendeli@erciyes.edu.tr, ozdarendeli@hotmail.com



- 2015 yılında yayınlanan çalışmada, CCHFV Turkey-Kelkit06 suşu Vero-E6 hücrelerinde kültüre edilmiş,
- Saflaştırılmış ve daha sonra bir CCHFV preparatı geliştirmek için formalin kullanılarak inaktive edilmiştir.

- Aşı, adjuvan olarak alüminyum(alum) ile formüle edildi ve üç farklı dozda (5, 20 ve 40 μg) tip I interferon reseptör eksikliği olan farelere intraperitoneal olarak uygulandı,
- 5 μg doz alan grubun in vitro en düşük nötralize edici antikor titresi seviyelerini gösterdi
- Antikor titresindeki artışın doza bağlı olduğunu ortaya koydu.
- Nötralize edici antikor seviyelerindeki farklılıklara rağmen, farelerinin 20 μg ve 40 μg doz gruplarında benzer sağkalım oranları (%80) gözlemlendi

RESEARCH ARTICLE

Immunization of Knock-Out α/β Interferon Receptor Mice against High Lethal Dose of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus with a Cell Culture Based Vaccine

Nurettin Canakoglu^{1,2}, Engin Berber^{2,3}, Sukru Tonbak², Mustafa Ertek⁴, Ibrahim Sozdutmaz³, Munir Aktas⁵, Ahmet Kalkan⁶, Aykut Ozdarendeli^{1,2*}

1 Department of Microbiology, Medical Faculty, Erciyes University, Kayseri, Turkey, **2** Department of Virology, College of Veterinary Medicine, Firat University, Elazig, Turkey, **3** Department of Virology, College of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey, **4** Refik Saydam National Public Health Agency, Ankara, Turkey, **5** Department of Parasitology, College of Veterinary Medicine, Firat University, Elazig, Turkey, **6** Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Faculty, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

* ozdarendeli@erciyes.edu.tr, ozdarendeli@hotmail.com



hücre kültürü tabanlı aşının gerçekten de nötralize edici antikörleri indükleyebileceğini gösterdi.



Research article

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

Engin Berber^{a,b,c,d,*}, Nurettin Çanakoğlu^{c,d,e,f}, Şükrü Tonbak^d, Aykut Ozdarendeli^{c,f}^a Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, College of Veterinary Medicine, The University of Tennessee, Knoxville, TN, 37996, USA^b Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri, 38280 Turkey^c Vaccine Research, Development and Application Center, Erciyes University, Kayseri, 38280 Turkey^d Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Firat University, Elazığ, 23119, Turkey^e Muğla Sıtkı Kocman University, Milas Faculty of Veterinary Science, Department of Virology, Muğla, 48200, Turkey^f Department of Microbiology, Medical Faculty, Erciyes University, Kayseri, 38280, Turkey

ARTICLE INFO

Keywords:

Crimean–Congo hemorrhagic fever virus

Bunyavirus

Hemorrhagic fever

ABSTRACT

Crimean–Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an emerging zoonotic infectious disease caused by Crimean–Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV). The first clinical CCHF infection was described in 1944 in the Crimean Peninsula, exclusively in humans, with case-fatality rates exceeding 30%. The increasing number of cases, high mortality rate, and lack of effective therapies make CCHF a serious threat to public health and a potential bio-

- Kelkit06 CCHFV virüs suşunu yetiştirmek için hem fareler hem de Vero-E6 hücreleri kullanıldı (biri hücre kültüründen, diğeri fare beyinlerinden üretiliyor)
- Aşı adayları daha sonra saflaştırıldı ve formalinle inaktive edildi.
- Altı grup BALB/c faresine iki tip aşı adayının 5, 10 ve 20 µg'lık intraperitoneal yol dozları uygulandı:



Research article

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

Engin Berber^{a,b,c,d,*}, Nurettin Çanakoğlu^{c,d,e,f}, Şükrü Tonbak^d, Aykut Ozdarendeli^{e,f}^a Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, College of Veterinary Medicine, The University of Tennessee, Knoxville, TN, 37996, USA^b Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri, 38280 Turkey^c Vaccine Research, Development and Application Center, Erciyes University, Kayseri, 38280 Turkey^d Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Fırat University, Elazığ, 23119, Turkey^e Muğla Sıtkı Kocman University, Milas Faculty of Veterinary Science, Department of Virology, Muğla, 48200, Turkey^f Department of Microbiology, Medical Faculty, Erciyes University, Kayseri, 38280, Turkey

ARTICLE INFO

Keywords:

Crimean–Congo hemorrhagic fever virus

Bunyavirus

Hemorrhagic fever

ABSTRACT

Crimean–Congo hemorrhagic fever (CCHF) is an emerging zoonotic infectious disease caused by Crimean–Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV). The first clinical CCHF infection was described in 1944 in the Crimean Peninsula, exclusively in humans, with case-fatality rates exceeding 30%. The increasing number of cases, high mortality rates, and lack of effective therapies make CCHF a serious threat to public health and a potential bio-

- Başıklamadan 1 yıla kadar yapılan karşılaştırmalı analiz, hücre kültüründen elde edilen aşı adayının, fare beyninden elde edilen aşıya kıyasla önemli ölçüde daha yüksek nötralize edici antikor seviyeleri ürettiğini ortaya koydu
- Sonuç olarak, hücre kültüründen elde edilen aşı adayının, potansiyel olarak daha güçlü bir koruyucu tepkiyi tetikleyebildiği belirlendi.

Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection
---------------	---------------	--------------	-------------------------	----------------	---------------------------	-----------------	-----------	------------

Inactivated Vaccines	Whole Virus, Cell culture derived CCHFV Turkey-Kelkit06 strain Alum adjuvanted	BALB/c	Intraperitoneal, 5 µg vaccine 3 doses, 3-week intervals	Yes	Yes	NT	NT	NT
			Intraperitoneal, 10 µg vaccine 3 doses, 3-week intervals	Yes	Yes			
			Intraperitoneal, 20 µg vaccine 3 doses, 3-week intervals	Yes	Yes			
	Whole Virus, mouse brain derived CCHFV Turkey-Kelkit06 strain	BALB/c	Intraperitoneal, 5 µg vaccine 3 doses, 3-week intervals	Yes	Yes	NT	NT	NT
			Intraperitoneal, 10 µg vaccine 3 doses, 3-week intervals	Yes	Yes			

Bitki orjinli aşılar

- Bitki bazlı rekombinant üretim platformları, CCHFV'den elde edilen Gn ve Gc glikoproteinleri transgenik bitkilerden elde edilir
- Bu çalışma, özellikle CCHFV bağlamında, genetiği değiştirilmiş bitkilerden elde edilen yenilebilir materyallerle hayvanları bağışıklamanın uygulanabilirliğini göstermiştir.

Clin Vaccine Immunol (2011) 18:2031–7. doi: 10.1128/CVI.05352-11

J vaccine (2017) 35:6015–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.031

Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection
Plant-Expressed Vaccines	Gn and Gc (Iranian strain)	BALB/c	Feeding leaves (GnGc), 10 µg 5 doses, 1-week intervals	Yes	NT	NT	NT	NT
			Feeding roots (GnGc), 10 µg 5 doses, 1-week intervals	Yes				
			4 doses of Feeding leaves (GnGc), 10 µg 1 dose injected 5µg Gn/Gc 5 doses, 1-week intervals	Yes				
			4 doses of Feeding roots (GnGc), 10 µg 1 dose injected 5µg Gn/Gc	Yes				

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

Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development

A. Volz, G. Sutter¹

German Center for Infection Research (DZIF), Institute for Infectious Diseases and Zoonoses, LMU
University of Munich, Munich, Germany

¹Corresponding author: e-mail address: gerd.sutter@lmu.de

Contents

- *Hem in vitro hem de in vivo olarak humoral ve hücresel bağışıklığı uyarma ve rekombinant genlerin yüksek düzeyde ekspresyonunu konak hücrede destekleme kapasitesi nedeniyle, poksvirüs ailesinden **Modifiye Vaccinia Virüsü Ankara (MVA)**, viral vektör aşılarında taşıyıcı vektör olarak sıklıkla kullanılır*

A Novel Vaccine against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Protects 100% of Animals against Lethal Challenge in a Mouse Model

Karen R. Buttigieg, Stuart D. Dowall, Stephen Findlay-Wilson, Aleksandra Miloszewska, Emma Rayner, Roger Hewson*, Miles W. Carroll

Microbiology Services Research, Public Health England, Porton Down, Wiltshire, United Kingdom

Abstract

Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) is a severe tick-borne disease, endemic in many countries in Africa, the Middle East, Eastern Europe and Asia. Between 15–70% of reported cases are fatal. There is no approved vaccine available, and preclinical protection *in vivo* by an experimental vaccine has not been demonstrated previously. In the present study, the attenuated poxvirus vector, Modified Vaccinia virus Ankara, was used to develop a recombinant candidate vaccine expressing the CCHF virus glycoproteins. Cellular and humoral immunogenicity was confirmed in two mouse strains, including type I interferon receptor knockout mice, which are susceptible to CCHF disease. This vaccine protected all recipient animals from lethal disease in a challenge model adapted to represent infection via a tick bite. Histopathology and viral load analysis of protected animals confirmed that they had been exposed to challenge virus, even though they did not exhibit clinical signs. This is the first demonstration of efficacy of a CCHF vaccine.

Citation: Buttigieg KR, Dowall SD, Findlay-Wilson S, Miloszewska A, Rayner E, et al. (2014) A Novel Vaccine against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Protects

- MVA (Modifiye Vaccinia Virüsü Ankara) ilk viral vektör aşısı için taşıyıcı vektör olarak kullanılmış ve CCHFV M segmentinden tam glikoproteinini ekspresyonunu sağlamıştır
- CCHFV hastalığına duyarlı üç tip interferon reseptör knockout faresi (IFNAR $\alpha/\beta/\gamma R^{-/-}$) hayvan çalışmasında intramüsküler olarak uygulanmış ve doğal kene ısırıklarını simüle etmek için intradermal kullanılmış
- CCHFV'ye karşı kapsamlı hücresel ve humoral bağışıklık gösterilmiş şiddetli hastalığa karşı koruma sağlamıştır.
- Sağ kalan hayvanlarda herhangi bir klinik semptom göstermemiş fakat histolojik olarak ve viral yük çalışmaları virüse maruz kaldıklarını ortaya koydu

Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection
Adenovirus Vectored Vaccines	GPC CCHFV IbAr10200 strain	BALB/c	Intramuscular, 5×10^7 IU ChAd-GPC Single dose	Yes	Yes	Yes	NT	NT
			Intramuscular, 5×10^7 IU ChAd-GPC 2 doses, 2 weeks intervals	Yes	Yes	Yes		
			Intramuscular, 5×10^7 IU ChAd-GPC day 0 10^7 pfu MVA-GPC day 28	Yes	Yes	Yes		
		IFN α / β R ^{-/-}	Intramuscular, 5×10^7 IU ChAd-GPC Single dose	Yes	Yes	Yes	200 ffu CCHFV IbAr 10200 strain, intradermal, day 28	100%
			Intramuscular, 5×10^7 IU ChAd-GPC 2 doses, 2 weeks intervals	Yes	Yes	Yes	200 ffu CCHFV IbAr 10200 strain, intradermal, day 28	100%
			Intramuscular, 5×10^7 IU ChAd-GPC day 0 10^7 pfu MVA-GPC day 28	Yes	Yes	Yes	200 ffu CCHFV IbAr 10200 strain, intradermal, day 28	100%

Protective effects of a Modified Vaccinia Ankara-based vaccine candidate against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever virus require both cellular and humoral responses

Stuart D. Dowall*, Victoria A. Graham, Emma Rayner, Laura Hunter, Robert Watson, Irene Taylor, Antony Rule, Miles W. Carroll, Roger Hewson

Public Health England, Porton Down, Salisbury, Wiltshire, United Kingdom

* stuart.dowall@phe.gov.uk

- MVA-GP ile prime-boost aşılamanın hem humoral hem de hücresel bağışıklık ürettiği gösterildi
- Fakat hangi bağışıklık kolunun koruyucu etkide daha etkili olduğunu belirlemek için yürütülen bu çalışmada,
- Aşılanmış farelerden hem serum hem de CD3+ T lenfositleri alan hayvanlar, serum veya CD3+ T lenfositleri alan hayvanlarla karşılaştırıldı.
- Ölüm süresinde önemli bir iyileşme gözlemlendi.
- Ancak, CD3+ T lenfositlerinin kendi başlarına koruyucu etki sağlayamadığı gözlemlendi

A Novel Vaccine against Crimean-Congo Fever Protects 100% of Animals against in a Mouse Model

Karen R. Buttigieg, Stuart D. Dowall, Stephen Findlay-Wilson, Aleksandra Roger Hewson*, Miles W. Carroll

Microbiology Services Research, Public Health England, Porton Down, Wiltshire, United Kingdom

Abstract

Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) is a severe tick-borne disease, endemic in East, Eastern Europe and Asia. Between 15–70% of reported cases are fatal. There is preclinical protection *in vivo* by an experimental vaccine has not been demonstrated attenuated poxvirus vector, Modified Vaccinia virus Ankara, was used to develop expressing the CCHF virus glycoproteins. Cellular and humoral immunogenicity including type I interferon receptor knockout mice, which are susceptible to CCHF recipient animals from lethal disease in a challenge model adapted to represent infective viral load analysis of protected animals confirmed that they had been exposed to challenge clinical signs. This is the first demonstration of efficacy of a CCHF vaccine.

Citation: Buttigieg KR, Dowall SD, Findlay-Wilson S, Mironowicz A, Rayner E, et al. (2014) A Novel Vaccine against 100% of Animals against Lethal Challenge in a Mouse Model. *PLoS ONE* 9(4): e91316. doi:10.1371/journal.pone.0091316

Editor: James P. Stewart, University of Liverpool, United Kingdom

Received: November 01, 2013 **Accepted:** February 01, 2014 **Published:** March 12, 2014

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

Jack E. Saunders,^{1,2,3,4*} Ciaran Gilbride,^{1,2*} Stuart Dowall,¹ Susan Morris,¹ Marta Ulaszewska,¹ Alexandra J. Spencer,² Emma Rayner,² Victoria A. Graham,² Emma Kennedy,² Kelly Thomas,² Roger Hewson,² Sarah C. Gilbert,² Sandra Belj-Rammerstorfer,^{1,2,3,4} and Teresa Lamb,^{1,2,3,4}

¹The Jenner Institute, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

²Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, UK

³UK Health Security Agency (UKHSA), Porton Down, Salisbury, Wiltshire, UK

⁴Chinese Academy of Medical Science (CAMS) Oxford Institute, University of Oxford, Oxford, UK

Summary

Background The tick-borne bunyavirus, Crimean-Congo Haemorrhagic Fever virus (CCHFV), can cause severe febrile illness in humans and has a wide geographic range that continues to expand due to tick migration. Currently, there are no licensed vaccines against CCHFV for widespread usage.

Methods In this study, we describe the preclinical assessment of a chimpanzee adenoviral vectored vaccine (ChAdOx2 CCHF) which encodes the glycoprotein precursor (GPC) from CCHFV.

Findings We demonstrate here that vaccination with ChAdOx2 CCHF induces both a humoral and cellular immune response in mice and 100% protection in a lethal CCHF challenge model. Delivery of the adenoviral vaccine in a heterologous vaccine regimen with a Modified Vaccinia Ankara vaccine (MVA CCHF) induces the highest levels of CCHFV-specific cell-mediated and antibody responses in mice. Histopathological examination and viral load analysis of the tissues of ChAdOx2 CCHF immunised mice reveals an absence of both microscopic changes and viral antigen associated with CCHF infection, further demonstrating protection against disease.

Interpretation There is the continued need for an effective vaccine against CCHFV to protect humans from lethal haemorrhagic disease. Our findings support further development of the ChAd platform expressing the CCHFV GPC to seek an effective vaccine against CCHFV.

Funding This research was supported by funding from the Biotechnology and Biological Sciences Research Council (UKRI-BBSRC) [BB/R019991/1 and BB/T008784/1].



eBioMedicine
2023;9(0): 104523
Published Online xxx
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104523

www.thelancet.com Vol 90 April, 2023

- CCHFV GPC ekspresyonlu adenoviral vektör aşısının (ChAdOx2 CCHFV) tek başına veya MVA CCHFV aşısı ile kombinasyon immünogenitesi ve koruyucu etkinliği değerlendirildi
- İmmünokompetan BALB/c ve immün yetersiz A129 farelerinin bu aşı adaylarının çeşitli kombinasyonlarıyla aşılmasının ardından güçlü antikör tepkileri ve interferon-gama (IFN- γ) aracılı hücresel bağışıklık ortaya çıktı.
- ChAdOx2 CCHFV'nin tek doz olarak veya MVA CCHFV aşısıyla homolog veya heterolog prime-boost bağışıklama rejimlerinin ardından uygulandığı A129 öldürücü fare modelinde CCHFV'ye karşı tam koruma sağlandı.

Bununla birlikte, heterolog prime-boost bağışıklama, çalışmadaki diğer bağışıklama rejimlerine kıyasla yüksek düzeyde koruma sağladı

OPEN

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

Received: 6 December 2018
Accepted: 1 May 2019
Published online: 23 May 2019

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}

Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV), a tick-borne bunyavirus, can cause a life-threatening hemorrhagic syndrome in humans but not in its animal host. The virus is widely distributed throughout southeastern Europe, the Middle East, Africa, and Asia. Disease management has proven difficult and there are no broadly licensed vaccines or therapeutics. Recombinant vesicular stomatitis viruses (rVSV) expressing foreign glycoproteins (GP) have shown promise as experimental vaccines for several viral hemorrhagic fevers. Here, we developed and assessed a replication competent rVSV vector expressing the CCHFV glycoprotein precursor (GPC), which encodes CCHFV structural glycoproteins. This construct drives strong expression of CCHFV-GP, *in vitro*. Using these vectors, we vaccinated STAT-1 knock-out

- İlk kez rVSV kullanılmış.
- Sinyal Transdüseri ve Transkripsiyon Aktivatörü 1 eksik farelerin (STAT1^{-/-}) tek doz rVSV-GP ile intraperitoneal aşılmasının ardından, STAT1^{-/-} fareler klinik bir CCHFV suşu verilmiş
- rVSV-GP aşıları fareler tam koruma sağlanmış ve hayatta kalan farelerde anti-CCHFV-GP IgG titreleri ve nötralize edici antikolar tespit edildi

Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection
Bovine Herpesvirus Vectored Vaccines	NP CCHF Ank-2 strain	BALB/c	Intraperitoneal, 100 TCID ₅₀ BoHV4-NP 2 doses, 2 weeks intervals	Yes	No	Yes	NT	NT
		IFNAR ^{-/-}	Intraperitoneal, 100 TCID ₅₀ BoHV4-NP 2 doses, 2 weeks intervals	Yes	No	Yes	1000 TCID ₅₀ CCHFV Ank-2 strain, intraperitoneal, day 28	100%
Vesicular Stomatitis Virus Vectored Vaccines	GPC CCHF IbAr10200 strain	STAT-1 ^{-/-}	Intraperitoneal, 10 ⁷ pfu VSV-GPC Single dose	Yes	Yes	NT	50 pfu CCHFV Turkey200406546 strain intraperitoneal, day 35	100%
			Intraperitoneal, 10 ⁷ pfu VSV-GPC 2 doses, 2 weeks intervals	Yes	Yes	NT	50 pfu CCHFV Turkey200406546 strain intraperitoneal, day 35	100%

type I interferon receptordeficient (IFNAR^{-/-}) mice
BALB/c, bir dizi yaygın alt türün türetildiği lab albino fare türüdür

Sinyal Transdüseri ve Transkripsiyon Aktivatörü 1 eksik farelerin (STAT1^{-/-})

Subunit Aşılar

- Organizmanın spesifik antijenik bileşenlerinden oluşur
- Rekombinant DNA teknolojileri kullanılarak oluşturulabilir.
- CCHFV'ye karşı alt birim aşı geliştirme üzerine yakın zamanda yapılan bir çalışmada, CCHFV'nin yapısal glikoproteinleri: eGN, eGC kullanıldı.

<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^{1,2}, JoAnn D. Coleman-McCray¹, Jessica R. Harmon¹, Jana M. Ritter², Scott D. Pegan², Joel M. Montgomery¹, Jessica R. Spengler¹, Christina F. Spiropoulou¹ & Éric Bergeron^{1,2}

Immunizing mice with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) nucleoprotein (NP), glycoprotein precursor (GPC) or with the GP38 domain of GPC, can be protective when the proteins

NP

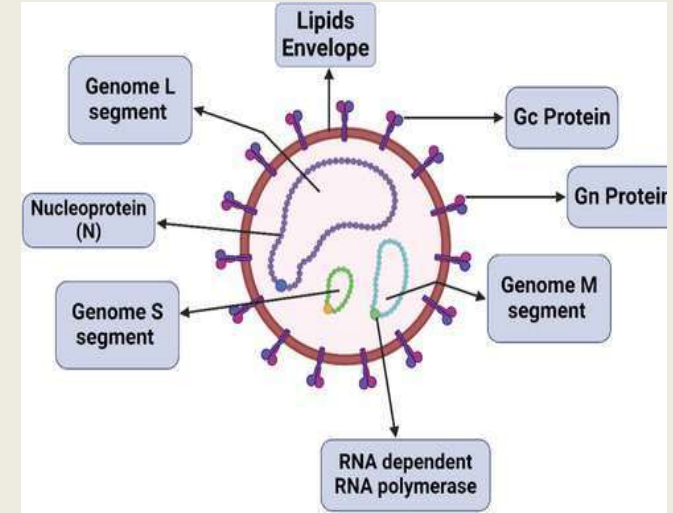
- Rekombinant CCHFV NP tek başına %100 sağ kalım ile ilişkili bir aşı adayı
- (MLD) alanla ilişkili rekombinant NP, GP38 ve GP38 formlarının (GP85 ve GP160) humoral ve hücrel bağışıklık tepkilerini ve koruyucu etkinliğini ve ayrıca NP + GP38 kombinasyonunu
- Rekombinant CCHFV NP tek başına heterolog mücadeleye karşı %100 sağkalım sağlayan umut verici bir aşı adayıdır. Dahası, GP38'in dahil edilmesi, hayatta kalan hayvanlarda morbiditeyi azaltarak alt birim aşı etkinliğini daha da artırdığı için düşünülmelidir

Virüs benzeri replikon parçacıkları Aşıları (VRP)

- Virüs benzeri parçacıklar (VLP'ler), gerçek virüslerin boyutuna ve şekline benzeyen bir araya getirilmiş viral yapısal proteinler oluşturan ikosahedral veya çubuk şeklindeki nano ölçekli varlıklardır.
- Genetik materyalden yoksundur.
- Diğer alt birim aşılarla karşılaştırıldığında, VLP'lerin birçok doğal avantajı vardır.
- Bağışıklık sistemi hücreleri ve molekülleri tarafından hızla tanınabilen patojenle ilişkili yapısal desenlere benzerler
- Recombivax HB® (Merck & Co) Engerix-B® (GlaxoSmithKline) and against Hepatitis B virus, Gardasil® (Merck & Co) and Cervarix® (GlaxoSmithKline) against HPV tarafından onay almış

Virüs benzeri replikon parçacıkları Aşıları

- Deri altı aşılama, yüksek/düşük dozda uygulandı.
- Düşük doz aşılanan farelerin yalnızca %50'si anti-NP antikoru geliştirdi ve %90'ı anti-Gc antikoru geliştirdi;
- Yüksek doz VRP verilen fareler hem NP hem de Gc'ye karşı önemli düzeyde IgG antikoru geliştirdi ve klinik semptom görülmedi
- Negatif kontrol grubundaki tüm fareler CCHFV hastalığının klinik semptomlarını gösterdi.



Virüs benzerireplikon parçacıkları Aşıları

Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection
Virus-like replicon particles	Gn, Gc, and NP CCHF IbAr10200 strain	IFNAR ^{-/-}	Intraperitoneal 10 ⁶ VLPs/mouse 3 doses- day 0, 28, and 49	Yes	Yes	Yes	400 FFU CCHFV IbAr 10200 strain Intraperitoneal, day 91	40%
	L - CCHF IbAr10200 strain NP - CCHF IbAr10200 strain	IFNAR ^{-/-}	Subcutaneous 10 ⁵ TCID ₅₀ Single dose	Yes	NT	NT	100 TCID ₅₀ CCHFV IbAr 10200 strain Subcutaneous, day 32	100%
	GPC- CCHF Oman-1998 strain	IFNAR ^{-/-}	Subcutaneous 10 ³ TCID ₅₀ Single dose				100 TCID ₅₀ CCHFV IbAr 10200 strain Subcutaneous, day 32	78%
	L - CCHF IbAr10200 strain NP - CCHF IbAr10200 strain GPC- CCHF Oman-1998 strain	IFNAR ^{-/-}	Subcutaneous 10 ⁵ TCID ₅₀ Single dose	Yes	NT	NT	100 TCID ₅₀ CCHFV IbAr 10200 strain Subcutaneous, day 28	100%

DNA aşıları

- 1990'lar
- Temel işlevsel konsept, belirli viral antijenlerin veya proteinlerin ekspresyonu için gereken gen bölgesini içeren plazmidlerin uygulanmasına dayanır
- Plazmidle birlikte eksprese edilen antijenler, hücreye girdikten sonra hücrelerin yüzeyinde sunulur humoral , hücresel bağışıklık tepkilerini indükler

Science (1990) 247:1465–68. doi:10.1126/science.1690918

Intervirology (1999) 42:117–24. doi: 10.1159/000024971

Curr Opin Biotechnol (1997) 8:635–40. doi: 10.1016/S0958-1669(97)80041-9

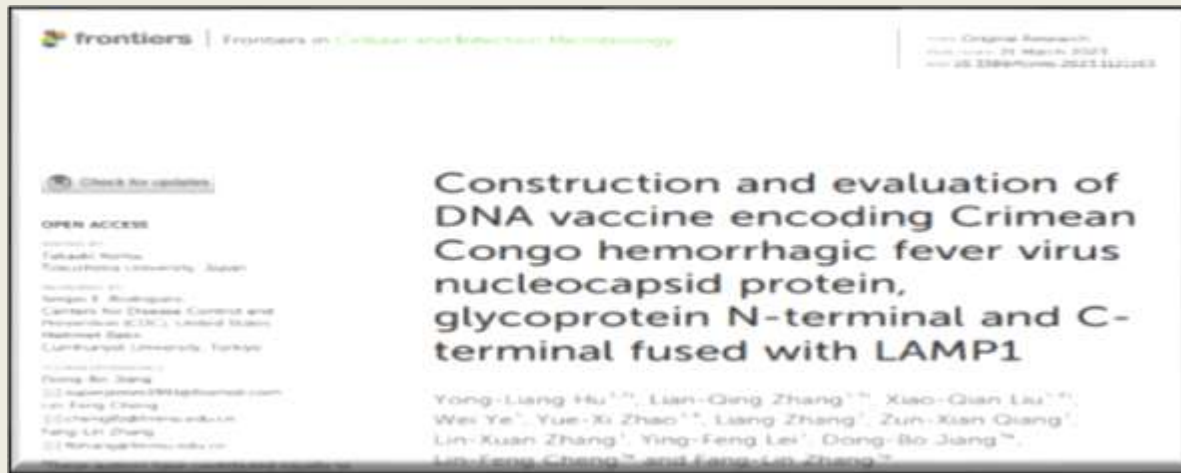
San Diego (ABD): Elsevier (2014). s. 491–508. doi: 10.1016/B978-0-12-416002-6.00026-2

- Aşıları hücrelere ulaştırmayla ilişkili zorluklar,
- Konak genomuna entegrasyon teorik olasılığı !
- Ancak, küresel araştırmalar bu sınırlamaları ele almış
- Hindistan'daki DNA tabanlı bir COVID-19 aşısı olan ZyCoV-D'ye verilen son Acil Kullanım Yetkilendirmesi, DNA tabanlı aşı teknolojilerinin ilerlemesinde önemli bir dönüm noktasını

Life Sci (2021) 267:118919. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118919
Acta Biomater (2018) 80:31–47. doi:
10.1016/j.actbio.2018.08.033
Nat Biotechnol (2021) 39:1479–85. doi: 10.1038/d41587-021-
00023-5

DNA aşılıarı

Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection
	NP + GPC CCHFV Hoti strain	Cynomolgus Macaque	Electroporation 1 mg CCHFV-NP + 1 mg CCHFV-GPC 3 doses, 3 weeks interval	Yes	No	Yes	100,000 TCID ₅₀ CCHFV Hoti strain intravenous day 63	NP + GPC improves clinical scores
	GPC CCHFV IbAr10200 LAMP1 genetic adjuvanted	HLA-A11/ DR1 transgenic mice	Intramuscular 70 µg pVAX-LAMP1- CCHFV-Gc 3 doses, 3 weeks interval	Yes	Yes	Yes	100 TCID ₅₀ CCHFV tecVLPs intraperitoneal day 63	Yes
	NP CCHFV IbAr10200 LAMP1 genetic adjuvanted		Intramuscular 70 µg pVAX-LAMP1- CCHFV-NP 3 doses, 3 weeks interval	Yes	Yes	Yes	100 TCID ₅₀ CCHFV tecVLPs intraperitoneal day 63	No



- S segmentini hedeflemenin CCHFV'ye karşı aşı geliştirmek için uygunluğu kanıtlanmıştır.
- 2023 yılında yayınlanan bir Çin araştırmasında, CCHFV IbAr10200 suşunun nükleokapsid proteini (NP), glikoprotein N-terminal (Gn) ve C-terminal (Gc) proteinlerinin ayrı ayrı Lizozom ilişkili membran proteini 1 (LAMP1) ile birleştirilmesiyle üç ayrı DNA tabanlı aşı oluşturuldu
- CCHFV transkripsiyonu ve giriş yetkin virüs benzeri partiküller (tecVLP'ler), **meydan okuma deneylerindeki** sağlam virüs yerine mevcut çalışmada kullanıldı ve CCHFV aşısı geliştirme üzerine önceki çalışmaların aksine, hayvan çalışmalarında HLA-A11/DR1 transgenik fareler kullanıldı.
- Enfeksiyonuna karşı en güçlü korumayı sağladı pratik ve etkili bir aşı adayı olabilir

mRNA aşıları

- Belirli bir patojene karşı bağışıklık tepkisini uyarmak için mRNA aşıları, hedef patojenin antijeninin translasyonunu kolaylaştıran bileşenler içerir.
- *In vitro* transkripsiyonlu (IVT) mRNA'nın doğal mRNA'ya benzemesi
- CCHFV Ank-2 suşu S segmenti, bir mRNA yapısına yerleştirildi.
- mRNA aşılarının aksine, taşıyıcı bir mekanizma kullanılmadı
- mRNA-S segment yapısı, 2 ayrı fare modelinde değerlendirildi
C57BL/6 ve IFNAR α / β / γ R^{-/-} fareler
- Anti-nükleokapsid IgG1 ve IgG2a antikörlerinin, hem tek doz hem de güçlendirici doz gruplarında mRNA aşılmasıyla önemli ölçüde üretildiği bildirilmiş

Nat Rev Drug Discov (2021) 20:817–38. doi: 10.1038/s41573-021-00283-5

Infect Drug Resist (2021) 14:5271–85. doi: 10.2147/IDR.S341694

Vaccines (2019) 7:115. doi: 10.3390/vaccines7030115

Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection	Reference
mRNA-based Vaccines	NP CCHF Ank-2 strain	C57BL/6	Intramuscular, 25 µg mRNA-NP Single dose	Yes	No	Yes	NT	NT	(34)
			Intramuscular, 25 µg mRNA-NP 2 doses, 2 weeks interval	Yes	No	Yes	NT	NT	
		IFN α / β R ^{-/-}	Intramuscular, 25 µg mRNA-NP Single dose	Yes	No	Yes	1000 TCID ₅₀ CCHFV Ank-2 strain Intraperitoneal, day 28	50%	
			Intramuscular, 25 µg mRNA-NP 2 doses, 2 weeks interval	Yes	No	Yes	1000 TCID ₅₀ CCHFV Ank-2 strain Intraperitoneal, day 42	100%	

- CCHFV IbAr10200 suşunun glikoproteinleri (Gc ve Gn) veya NP'si kullanılarak iki alternatif mRNA-LNP yapısı oluşturuldu.
-
- Bağışıklık normal ve baskılanmış farelere verildi
- İkinci aşılardan beş hafta sonra tüm hayvanlara öldürücü dozda CCHFV IbAr10200 uygulandı.
- Aşılanan IFNAR ^{-/-} fareler ölmedi ancak bağışıklık geliştirmede

Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection
mRNA-based Vaccines	Gn and Gc CCHFV IbAr10200 strain	IFNAR ^{-/-}	Intradermal, 25 µg mRNA-NP 2 doses, 3 weeks interval	No	Yes	Yes	400 FFU CCHFV IbAr 10200 strain Intraperitoneal, day 56	100%
	NP CCHFV IbAr10200 strain		Intradermal, 25 µg mRNA-NP 2 doses, 3 weeks interval	Yes	No	Yes	400 FFU CCHFV IbAr 10200 strain Intraperitoneal, day 56	100%
	Gn, Gc, + NP CCHFV IbAr10200 strain		Intradermal, 25 µg mRNA-NP	Yes	Yes	Yes	400 FFU CCHFV IbAr 10200 strain Intraperitoneal, day 56	100%
			2 doses, 3 weeks interval					

SONUÇ

- Duyarlı hayva modellerinin olmaması



- CCHFV duyarlı tek omurgalı konak (neonatal fareler) bağışık yanıt tepkisi olmaması semptomları gizlerken



- Bağışıklık sistemleri zayıflamış fareler üzerinde aşı geliştirme çalışmaları, aşının insanlardaki etkinliğini doğru bir şekilde gösteremedi, DNA tabanlı bir aşı çalışması ortaya koymuş oldu



- Gn ve Gc glikoproteinleri, esas olarak virüs parçacıklarının yüzeyinde nötralize edici antikolar için, genellikle CCHFV aşısı için tercih edilen antijenler oldu

SONUÇ

- Birçok aşının klinik öncesi değerlendirmesinde, meydan okuma çalışmalarında yalnızca homolog suşların kullanılmasından diğer suşlara karşı koruyuculuk düzeyi bilinmezlerimiz




- NP'yi kodlayan CCHFV'nin S segmenti suşlar arasında nispeten daha korunmuştur; daha güçlü koruma sağladığı gösterilmiştir



- mRNA ve DNA temelli aşılar önemli koruma gösterilmiş ancak tespit edilebilir düzeyde nötralizan antikor oluşmamış

SONUÇ

- VLP tabanlı aşılar, yüksek düzeyde nötralize edici antikor indüklemelerine rağmen, ölümcül dozlarda maruz kalan fareleri korumada başarısız
- 
- Bu veriler toplu olarak, humoral bağışıklığın önemli olmasına rağmen, nötralize edici antikorların CCHFV'ye karşı aşı aracılı koruma için ne gerekli ne de yeterli olduğunu göstermektedir.



teşekkür ederim

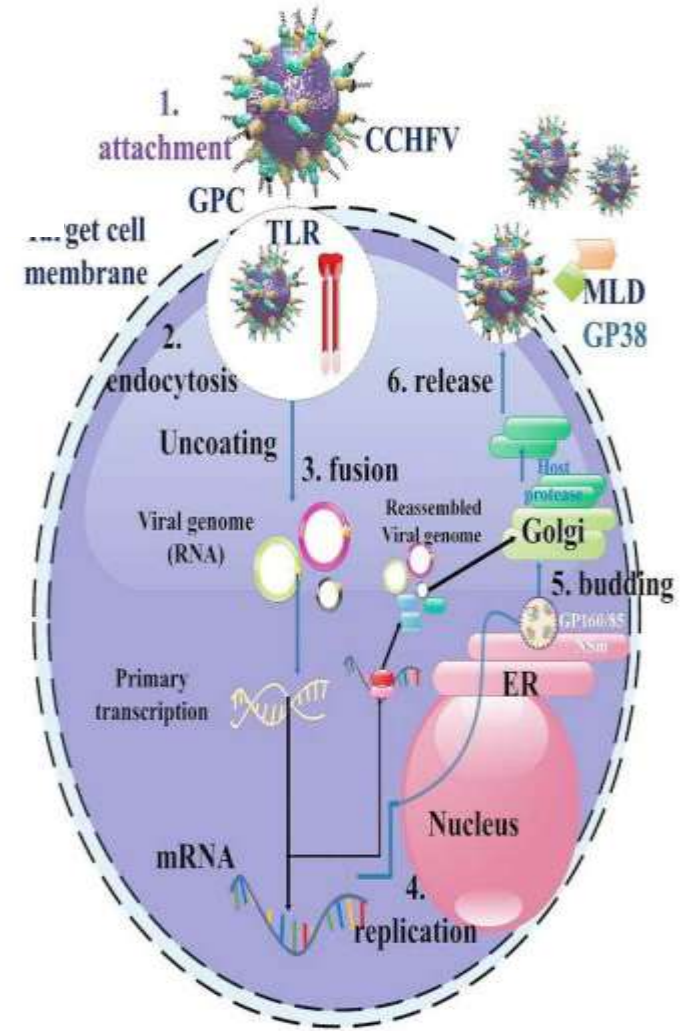
REVIEW

Open Access

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

Khursheed Muzammil¹, Saba Rayyani², Ahmed Abbas Sahib³, Omid Gholizadeh⁴, Hayder Naji Sameer⁵, Tareq Jwad Kazem⁶, Haneen Badran Mohammed⁷, Hesam Ghafouri Kalajahi⁸, Rahadian Zainul⁹ and Saman Yasamineh^{10*}

- Patogenez ve immunobiyoloji henüz tam anlaşılmamış
- Giriş, biyosentez, birleşme ve salınım dahil olmak üzere çok sayıda benzer adımlar sahiptir



DNA tabanlı aşı

- 2006 yılında IbaR 10200 CCHFV suşunun GPC'sini eksprese etmek için CCHFV DNA tabanlı aşı tek başına
- Hantaan, GPC kodlayan Rift Vadisi ateş virüsleri
- Premembran ve zarf genlerini kodlayan ensefalit virüsleri için diğer DNA tabanlı aşı yapılarıyla birlikte
- Üç kez uygulanma
- Aşılanan BALB/c farelerinin yalnızca %50'si, CCHFV DNA aşısı veya diğer aşı yapılarıyla birlikte in vitro nötralize edici antikorlar geliştirdi

- Venezüella At Ensefaliti Virüsü ve katyonik bir nanotaşıyıcı ile CCHFV NP ve GPC kopyalayan bir RNA aşısı oluşturdu.
- Bağışıklanmış fareler üzerinde yapılan heterolog bir araştırması, NP ifade eden aşının sağlam ancak nötralize etmeyen antikolar üretetek tam hastalık koruması sağlayabileceğini ortaya koydu.
-

Bitki orjinli aşılar

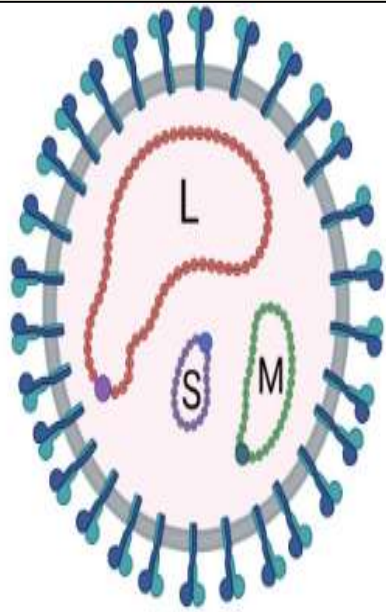
- Genetiği değiştirilmiş bitkiler
- Son 30 yıldır biyofarmasötik üretim için entegre bir platform oldu
- Hem geçici hem de kloroplast sistemlerine sahip dönüştürülmüş bitkiler rekombinant proteinler üretmek için bitki hücrelerini konak hücre olarak kullanma teknikleri
- Basit biyoreaktörlerin kullanımı, karmaşık proteinlerin (multimerik veya glikozlanmış) verimli sentezi ve büyük miktarlarda biyolojik olarak aktif protein üretme kapasitesine imkan verdi

Virüs benzeri replikon parçacıkları Aşısı

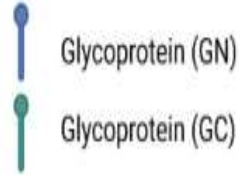
- VLP tabanlı aşuların kullanımıyla ilgili çözülmemiş birkaç endişe
- Üretim teknikleri daha karmaşık
- Viral genomdan yoksun oldukları için, VLP'ler, genellikle alt birim aşularından daha kararlı
- Üretim ve saflaştırma prosedürlerinde kararsızlığa karşı hassas
- Bu aşular yeni teknolojiler kullandığından, düzenleyici onay prosedürleri ve ilgili yönergeler farklı
- Aşuların güvenliğini ve etkinliğini doğrulamak için daha fazla analiz ve değerlendirme gereklidir.
- Bunlara rağmen, VLP tabanlı aşuların kullanımı artmaktadır

Bitki orjinli aşılar

- Bu çalışmayla uyumlu olarak, aynı araştırma ekibi *Gn/Gc* genlerini içeren yeni bir bitki için optimize edilmiş gen kaseti tasarladı.
- Yüzey antijenite ve *Gn* ve *Gc* glikoproteinlerinin N-glikozilasyon bölgeleri gibi parametreleri değerlendirmek için biyoenformatik araçlar kullanıldı
- Çalışma yayınında, bitki kaynaklı *Gn/Gc* proteininin farelerde yüksek düzeyde anti-CCHFV glikoprotein IgG antikoru ortaya çıkardığından bahsedilmesine rağmen, bu bulguların immünolojik çalışmanın ayrıntıları eksik

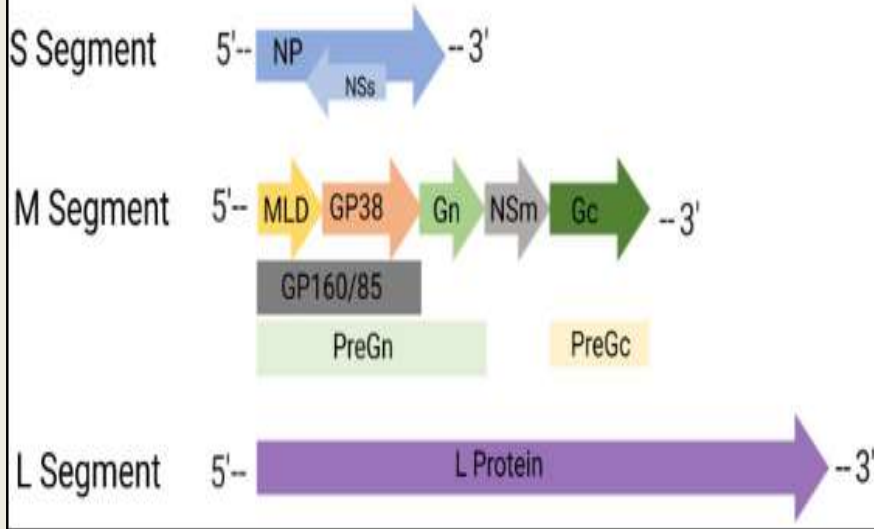


Legend:



Her segment, viral yaşam döngüsü boyunca viral montaj, replikasyon, kapsülleme, bağışıklık kaçıışı ve taşımada yer alan yapısal proteinler için genetik bilgi içerir.

Bu yapısal proteinler, yani nükleoproteinler (NP), glikoprotein öncülleri (GPC) ve RNA polimeraz, poliprotein-ribonükleoprotein kompleksinin bir parçasıdır



Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection
Inactivated vaccine	Whole Virus, mouse brain derived CCHFV Turkey-Kelkit06 strain Alum adjuvanted	BALB/c	Intraperitoneal, 5 µg vaccine 3 doses, 3-week intervals	Yes	Yes	NT	NT	NT
			Intraperitoneal, 10 µg vaccine 3 doses, 3-week intervals	Yes	Yes			
			Intraperitoneal, 20 µg vaccine 3 doses, 3-week intervals	Yes	Yes			

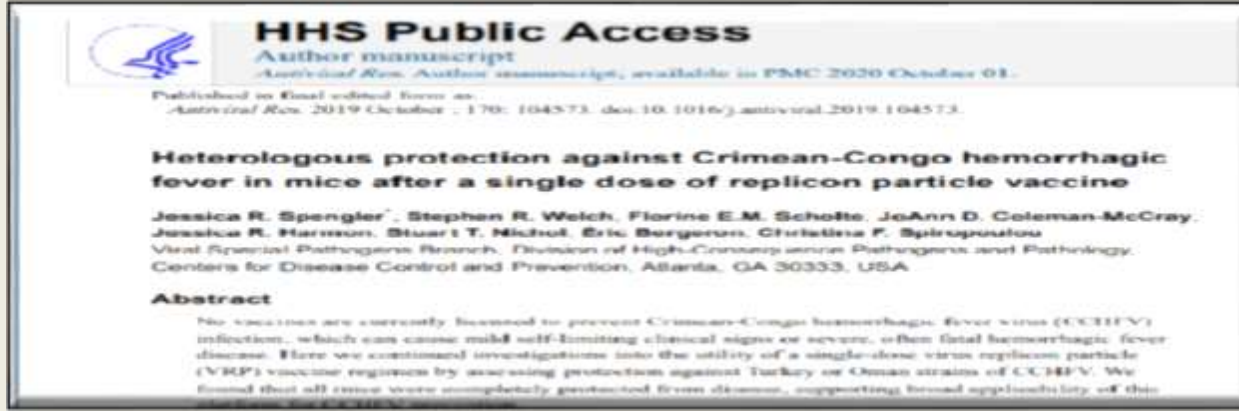
Bitki orjinli aşılar

-
- Gn/Gc glikoproteininin (GenBank erişim numarası: HM537014) ifadesi transgenik bitkilerin tüylü köklerinde ve yapraklarında belirlenmiş (*Western blotting ve spesifik Enzim Bağlantılı İmmünoSorbent Testi (ELISA) ile analiz edilmiştir*)

Bitki orjinli aşular

Vaccine Types	CCHFV Antigen	Animal Model	Administration of doses	IgG Antibodies	Neutralization Antibodies	T cell response	Challenge	Protection	Reference
Plant-Expressed Vaccines	Gn and Gc (Iranian strain)	BALB/c	Feeding leaves (GnGc), 10 µg 5 doses, 1-week intervals	Yes	NT	NT	NT	NT	(14)
			Feeding roots (GnGc), 10 µg 5 doses, 1-week intervals	Yes					
			4 doses of Feeding leaves (GnGc), 10 µg 1 dose injected 5µg Gn/Gc 5 doses, 1-week intervals	Yes					
			4 doses of Feeding roots (GnGc), 10 µg 1 dose injected 5µg Gn/Gc 5 doses, 1-week intervals	Yes					
	Gn and Gc (Iranian strain) with complete/incomplete Freund's adjuvant	BALB/c	Subcutaneously, 5 µg Gn/Gc 2 doses, 2-week intervals	Yes	NT	NT	NT	NT	(15)
			Subcutaneously, 10 µg Gn/Gc 2 doses, 2-week intervals	Yes					
Subcutaneously, 15 µg Gn/Gc 2 doses, 2-week intervals			Yes						

Virüs benzeri replikon parçacıkları Aşıları



- Bu sonuçlar, bu VRP aşı adayının tek bir dozunun, bağışıklık sistemi baskılanmış IFNAR^{-/-} farelerde güvenli ve etkiliydi
- VRP aşısının gelecekteki uygulama potansiyelini daha fazla değerlendirmek için, farklı CCHFV suşlarına karşı koruyucu etkisi değerlendirildi.
- Challenge çalışmasında, CCHFV IbAr 10200, CCHFV-Turkey ve CCHFVOman-97 suşları deri altına enjekte edildi.
- Çalışmanın sonuçları, IFNAR^{-/-} farelerin tek bir doz VRP aşılmasının ardından hastalıktan heterolog olarak korunduğunu göstermiştir