



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
Cumhuriyet'in İlk Üniversitesi

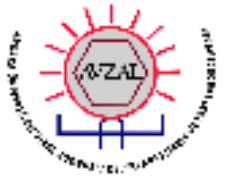
# **KKKA: Aşı Gerçek mi yoksa mit (myth) mi?**

Aykut Özkul

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Viroloji Anabilim Dalı

Viral Zoonozlar İleri Araştırmalar ve Tanı Laboratuvarı - AVZAL



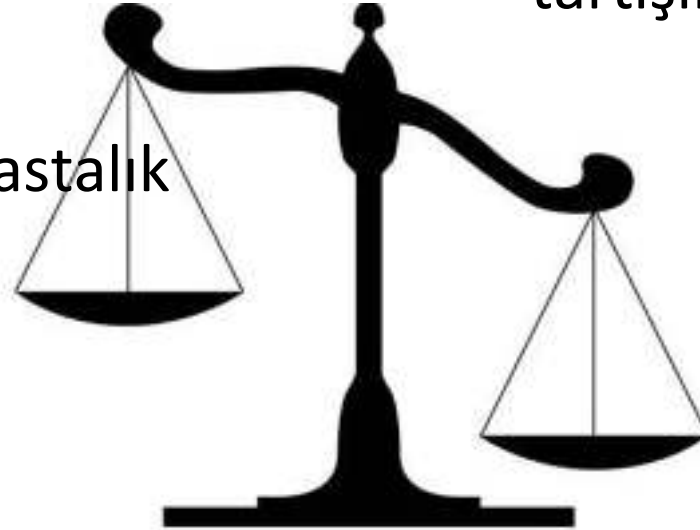
# Gerçek vs Myth

## Gerçek mi?

- Bilinmeyenlere rağmen tanımlanmış klinik/epidemiyoloji
- Bulaş yolu
- Tedavisi yok
- İhtiyaç var
- Önemi gittikçe artan bir hastalık

## Mit (myth) mi?

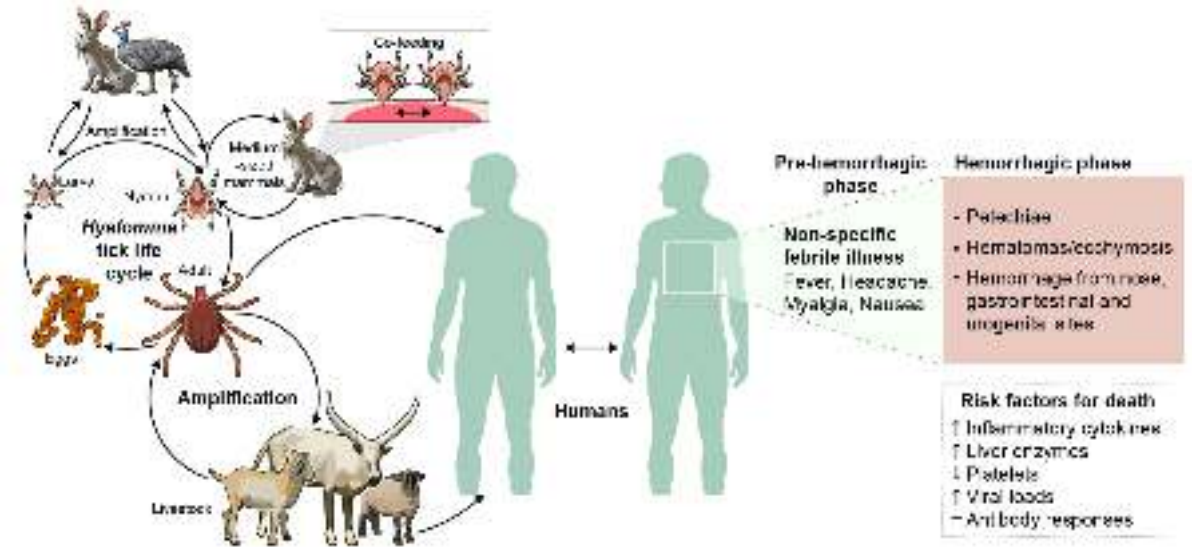
- Bilinmeyenler çok
- Üretim teknolojisi
- Hayvan modeli
- Vektör sistemler – etkinlikleri hala tartışılıyor



# Klinik/Epidemiyolojik süreç çok iyi tanımlandı

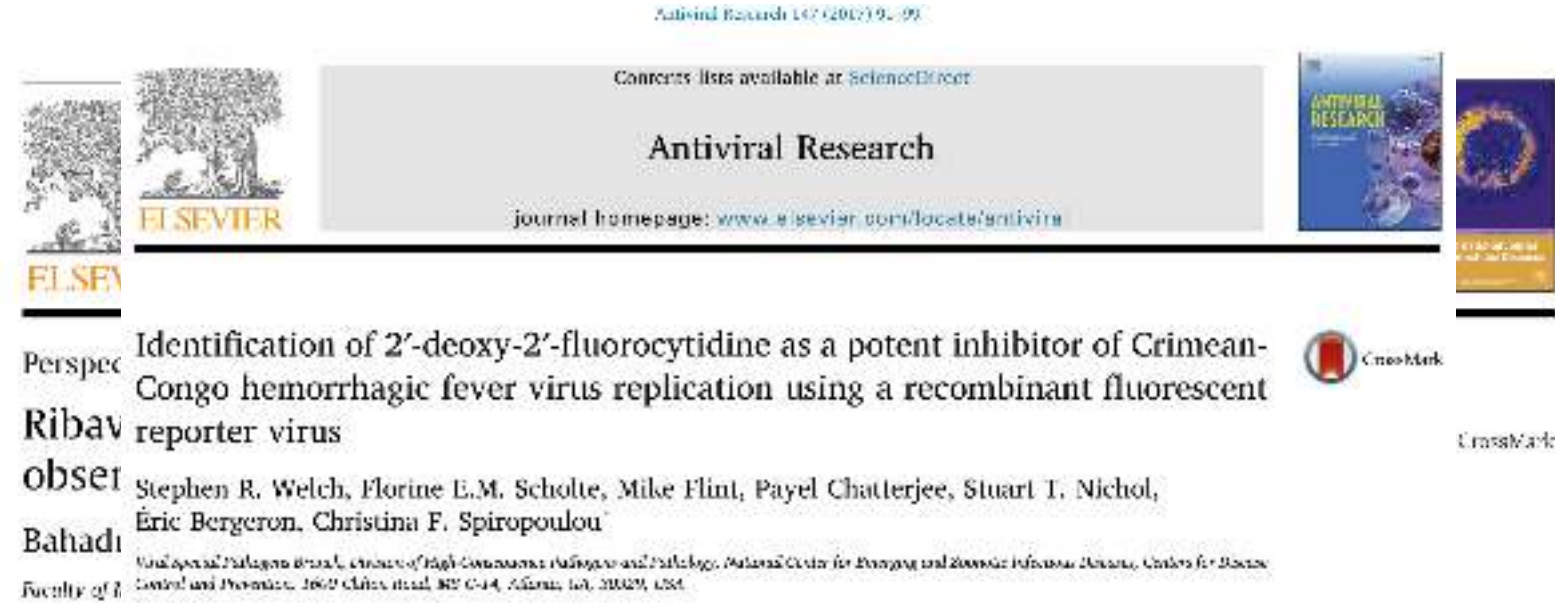
- Konu ile ilgili olarak 2002 yılından bu tarafa alana sağlanan çok ciddi klinik ve epidemiyolojik bilgi var.

- Demografik özellikler,
- Semptomatoloji
- Kene surveyansları (kene türleri)
- Endemik bölge/şehir tanımlamaları
- Etiyolojik detaylar,
- Virus filogenetiği



# Spesifik Tedavisi Yok!

- Ribavirin
  - Etkin
  - Şarta bağlı etkin
  - Etkisiz
- Favipiravir (T-705)
- Chloroquine, chlorpromazine
- Yeni Ajanlar
  - 2-deoksi-2-florositidin
  - Subtilisin kexin isozyme-1/site-1 protease (SKI-1/S1P)



# İhtiyaç var!

## RİSK GRUPLARI

- Endemik bölge sakinleri,
- Silahlı Kuvvetler,
- Tarım alanı çalışanları,
- Orman işçileri,
- Veteriner hekim ve
- Doktor, Hemşire ve diğer Sağlık çalışanları

International Journal of Infectious Diseases (2007) 11, 48–51



<http://intl.elsevierhealth.com/journals/ijid>

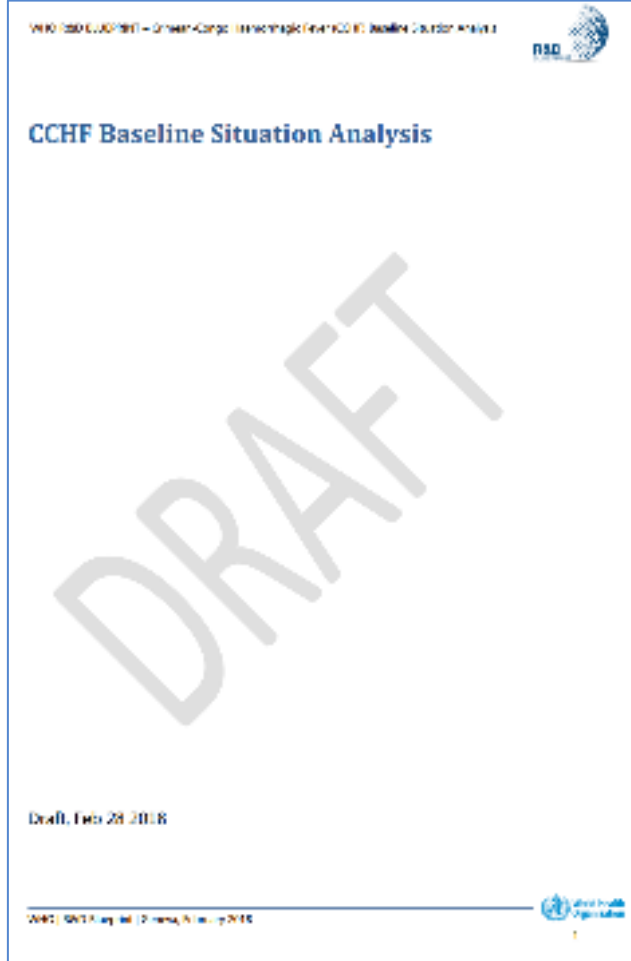
## The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region

Onder Ergonul <sup>a,\*</sup>, Herve Zeller <sup>b</sup>, Aysel Celikbas <sup>a</sup>, Basak Dokuzoguz <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Infectious Diseases, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>b</sup> The Pasteur Institute, Lyon, France

# Önemi gün geçtikçe artıyor-WHO



## Introduction

In 2014, at the start of the Ebola epidemic in west Africa, there were no proven preventive or therapeutic products for Ebola virus disease (EVD) and research efforts had stalled at the preclinical level. During the EVD outbreak, significant progress was made with accelerated preclinical development and implementation of clinical trials (Rojek and Horby 2017). Intense research effort and targeted funding throughout the EVD outbreak demonstrated that it is possible to accelerate R&D during emergencies and that it is feasible to safely and effectively implement research interventions in affected countries. It also highlighted the imperative to advance R&D preparedness and effective collaboration frameworks ahead of any new epidemic.

Therefore, to prevent a similar tragedy from occurring in the event of a future outbreak caused by another severe infectious pathogen, the WHO has developed its WHO R&D Blueprint for Action to Prevent Epidemics (WHO 2016c) initiative. This is a global strategy and preparedness plan to address highly infectious diseases and strengthen the emergency response that can be brought to patients during epidemics by fast-tracking the availability of effective medical technologies (diagnostic tests, vaccines and medicines). The Blueprint focuses on severe emerging diseases with potential to generate a public health emergency and for which insufficient or no prophylactic and curative solutions exist, due to market failure or lack of scientific knowledge. The Blueprint of 2016 identified eleven diseases as in urgent need of R&D attention; 10 of the pathogens on this the priority list were endorsed in 2017 (WHO 2017) and again in 2018 (WHO 2018).

# Önemi gün geçtikçe artıyor - EU

- Bugüne kadar ki en büyük aşı araştırmaları platformu.
  - İsveç, Karolinska Enstitüsü, liderliğinde EU lider ülkeleri, UK, Türkiye, Tacikistan, USA
  - Hedef
    - Her türlü İnsan aşısı
    - Hayvan
  - **Toplam Bütçesi →6 M €**
- <http://www.cchfvaccine.eu/>



# CRIMEAN CONGO HEMORRHAGIC FEVER VIRUS

[CLICK HERE TO SEE MORE](#)

## WELCOME TO THE OFFICIAL CCHFVACCINE WEBSITE

We hope that you can find here all information you need about our H2020 supported programme CCHFVaccine, aiming at increasing European capacity to control the situation of Crimean Congo Hemorrhagic fever disease on a global basis by developing and deliver a vaccine.

[CONTACT US FOR ANY ADDITIONAL QUESTION](#)



# Kısıtlı Hayvan Modeli

**Table 1. Animal models of Crimean–Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV).**

Mice	Cynomolgus macaques
<ul style="list-style-type: none"><li>• Type I interferon-deficient mice<ul style="list-style-type: none"><li>• Either genetic knock out or antibody blockade</li><li>• Develop viremia, inflammatory immune responses, liver failure and rapid-onset terminal disease</li><li>• Multiple CCHFV strains can be used.</li><li>• Valuable for studying therapeutic interventions against CCHFV</li><li>• Limited for studying host immune responses to CCHFV owing to innate immune deficiencies and death prior to adaptive immune responses</li></ul></li><li>• Humanized mice<ul style="list-style-type: none"><li>• Mice engrafted with human CD34<sup>+</sup> hematopoietic stem cells</li><li>• Develop a neurological-type disease</li><li>• Strain-specific virulence observed</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adult, immunocompetent macaques infected with CCHFV strain Hoti</li><li>• Exhibit a spectrum of disease outcomes from asymptomatic to severe, lethal disease</li><li>• Develop viremia, inflammatory immune responses, elevated liver enzymes, and increased clotting times</li><li>• Major sites of viral replication are liver and spleen</li><li>• Valuable pre-clinical model for therapeutic interventions against CCHFV</li><li>• Can be used to study host and viral determinants of disease outcome</li></ul>

Hawman & Feldman, 2018

# İdeal KKKA Aşısının Özellikleri

- Humoral ve selüler yanıtı uyarmalı
- Antijen orijinaline uygun ifade edilmeli
- Makul fiyatlı olmalı
- Üretimi kolay olmalı
- Termostabil olmalı
- Güvenli olmalı
- Az dozda yeterli bağışıklık olmalı



# İdeal KKKA Aşısının Özellikleri

- Humoral ve selüler yanıtı uyarmalı
- Antijen orijinaline uygun ifade edilmeli
- Makul fiyatlı olmalı
- Üretimi kolay olmalı
- Termostabil olmalı
- Güvenli olmalı
- Az dozda yeterli bağışıklık olmalı
- Yapılan çalışmalar adaptif sistemin hem hücresel ve ham de sıvısal kanadını uyarabilen aşuların gerçek koruma sağlayacağını göstermektedir.

# İdeal KKKA Aşısının Özellikleri

- Humoral ve selüler yanıtı uyarmalı
- Antijen orijinaline uygun ifade edilmeli
- Makul fiyatlı olmalı
- Üretimi kolay olmalı
- Termostabil olmalı
- Güvenli olmalı
- Az dozda yeterli bağışıklık olmalı
- Bağışıklık sistemine sunulan antijenin doğada orjinal ifade edildiği şekilde arzu edilir. Bu özellikle lineer ve lineer olmayan epitope tanınması için önemlidir.

# İdeal KKKA Aşısının Özellikleri

- Humoral ve selüler yanıtı uyarmalı
- Antijen orijinaline uygun ifade edilmeli
- Makul fiyatlı olmalı
- Üretimi kolay olmalı
- Termostabil olmalı
- Güvenli olmalı
- Az dozda yeterli bağışıklık olmalı
- Özellikle halk sağlığı harcamalarının sınırlı olduğu bölgelerde üretilen aşının maliyeti önem arz etmektedir.

# İdeal KKKA Aşısının Özellikleri

- Humoral ve selüler yanıtı uyarmalı
- Antijen orijinaline uygun ifade edilmeli
- Makul fiyatlı olmalı
- Üretimi kolay olmalı
- Termostabil olmalı
- Güvenli olmalı
- Az dozda yeterli bağışıklık olmalı
- Aşı risk altındaki popülasyonlara ihtiyaç anında süratle ve yüksek miktarda üretilebilmelidir.
- Hastalığın özellikle sıcak iklimli bölgelerde görüldüğü gerçeğinden hareketle, uygulama alanlarına nakilde soğuk zincire çok ihtiyaç duyulmamalı



# İdeal KKKA Aşısının Özellikleri

- Humoral ve selüler yanıtı uyarmalı
- Antijen orijinaline uygun ifade edilmeli
- Makul fiyatlı olmalı
- Üretimi kolay olmalı
- Termostabil olmalı
- Güvenli olmalı
- Az dozda yeterli bağışıklık olmalı
- Mevcut güvenlik (safety) mevzuatına uygun aşı üretim teknolojileri ile üretildiğinde klinik testler ve ruhsatlanma süreci kısa olacaktır.
- Etkin bağışıklık kazanımı için tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyulmamalıdır.

# Geçmişten Günümüze Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Aşı Denemeleri

Aşı Tip	İçerik	Bağışıklık		Prelinik Koruyuculuk	Güvenlik	Üretim Kolaylığı	Kaynak
		Antikor	T-hücre				
İnaktif Virüs (Beyin)	Virüs	+	+	?	?	X	
İnaktif Virüs (HK)	Virüs	+	TE	80%	?	X	Canakoglu ve ark, 2015
MVA	M Segment	+	+	100%	+	+	Buttigieg ve ark, 2014
	S Segment	+	+	TE	+	+	Dowall ve ark, 2016
Adenovirüs	M Segment	+	+	TE	+	+	Sahib, 2010
	S Segment	+	+	80%	+	+	Zivcec ve ark, 2018
DNA Aşısı	M Segment	+	TE	TE	+	+	Spik ve ark, 2006
	Gn, Gc, NP	+	+	100%	+	+	Hinkula ve ark, 2017
Protein Aşısı	Gn GP	+	TE	X	?	+	Kortekaas ve ark, 2015
	Gc GP	+	TE	X	?	+	
VLP	Gn, Gc, NP	+	+	40%	+	+	Hinkula ve ark, 2017
Transjenik Bitki	GP	+	TE	TE	?	+	Ghiasi ve ark, 2011

+: Tespit edildi

?: Belirsiz

X: Tespit edilmedi

TE: Test edilmesi

# 1003-Öncelikli Alanlar Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı



**Çağrı Başlığı: Viral, Bakteriyel Patojen ve Parazitlere Karşı Aşı Geliştirilmesi**  
**Çağrı Dönemi: SBo101**

**Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığına Karşı  
Profilaktik ve İmmunoterapötik Biyolojik  
Madde Üretimi**

# Vektör Platform'lar

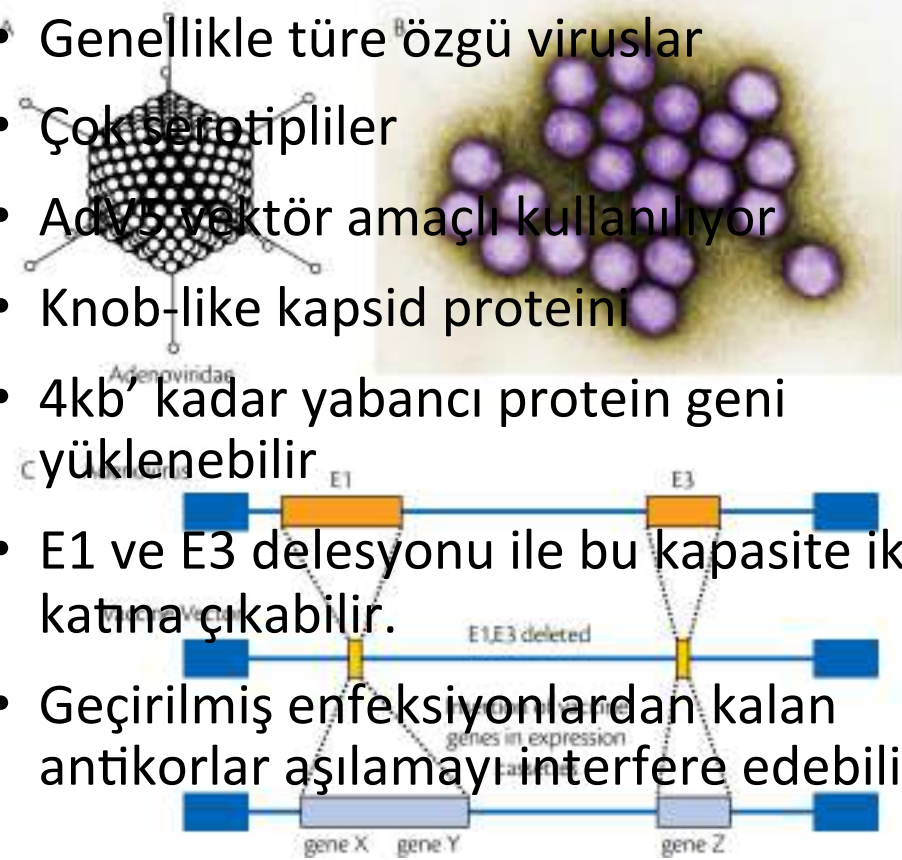
- Adenovirus – CCHFV-N
- BHV-4 – CCHFV-N
- MVA – CCHFV-N



# Vektör Platform'lar

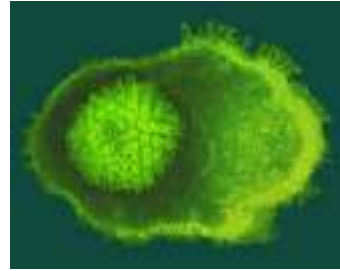
- Adenovirus – CCHFV-N
- BHV-4 – CCHFV-N
- MVA – CCHFV-N

- Genellikle türe özgü viruslar
- Çok serotipliler
- AdV5 vektör amaçlı kullanılıyor
- Knob-like kapsid proteinini
- 4kb' kadar yabancı protein geni yüklenebilir
- E1 ve E3 delesiyonu ile bu kapasite iki katına çıkabilir.
- Geçirilmiş enfeksiyonlardan kalan antikörler aşılamaı interfere edebilir.



# Vektör Platform'lar

- Adenovirus – CCHFV-N
- **BHV-4 – CCHFV-N**
- MVA – CCHFV-N



- BHV-4'ün in vivo insanlara bulaşma potansiyeli belirsizdir ve virüs manipülasyonu için uluslararası biyogüvenlik düzenlemeleri Biyogüvenlik seviyesi (BSL) 2 grubunda kategorize edilmiştir (Gillet ve ark, 2005).
- İki ana referans suş, DN599 (Amerikan suşu) ve Movar (Avrupa suşu) karakterize edilmiştir (Lin ve ark, 2007). BHV4, hücre kültüründe kolay yayılımı, diğer gama herpesvirüslerine göre nispeten basit genom, hedef gen yerleştirme için büyük kapasite, hayvan modelinin bulunabilirliği (tavşan) ve belgelenmiş hücre transformasyonunun olmaması nedeniyle yeni bir herpesviral vektör olarak araştırılmıştır (Donofrio ve ark, 2007 ).
- Son zamanlarda aşı geliştirme ve kanser tedavisi deneylerinde bir vektör olarak dikkat çekmiştir (Redaelli ve ark, 2010). EVD aşı adayı geliştirildi.



# Vektör Platform'lar

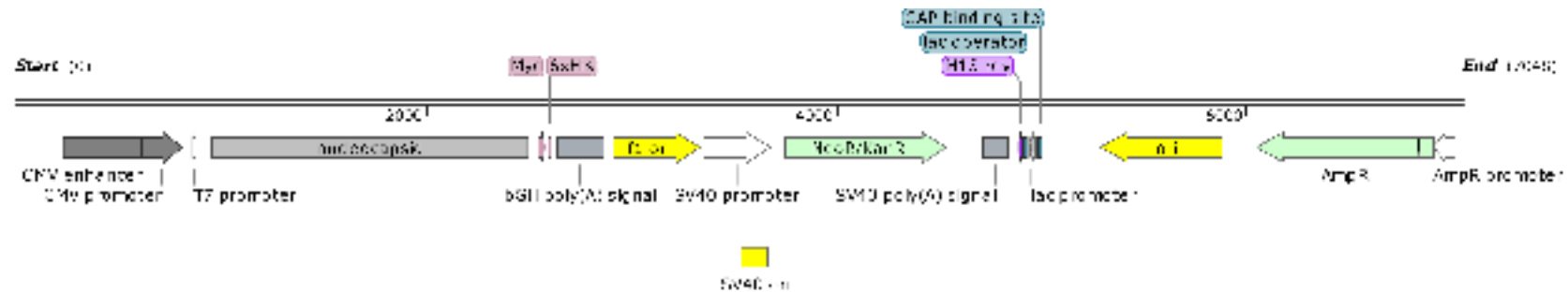
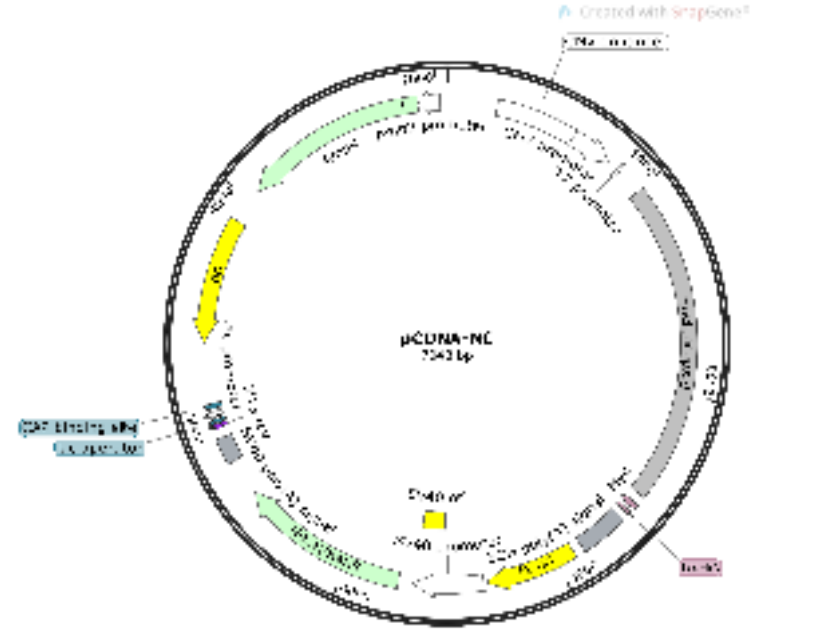
- Adenovirus – CCHFV-N
- BHV-4 – CCHFV-N
- MVA – CCHFV-N

- Yüksek immunojenite,
- Vaccinia virusu 570 ETY pasajı ile elde ediliyor.
- Özellikle Veteriner Sağlıkta yoğun kullanılıyor.
- Promotor problem var.
- Konak spektrumu dar.
- Önceki çiçek aşıları bağışıklamayı interfere edebilir.
- İnsan sağlığında kullanım için iyi bir aday.



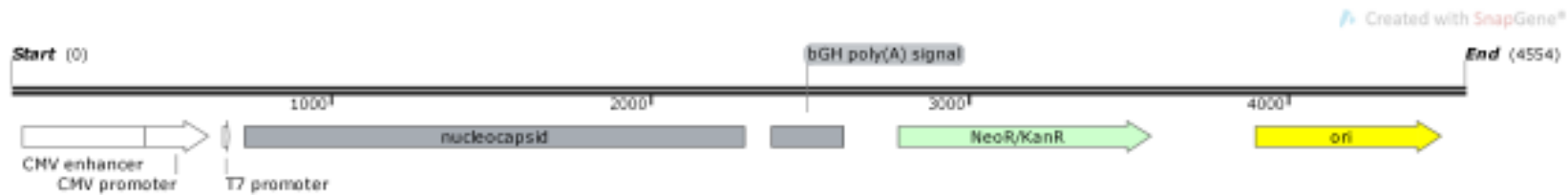
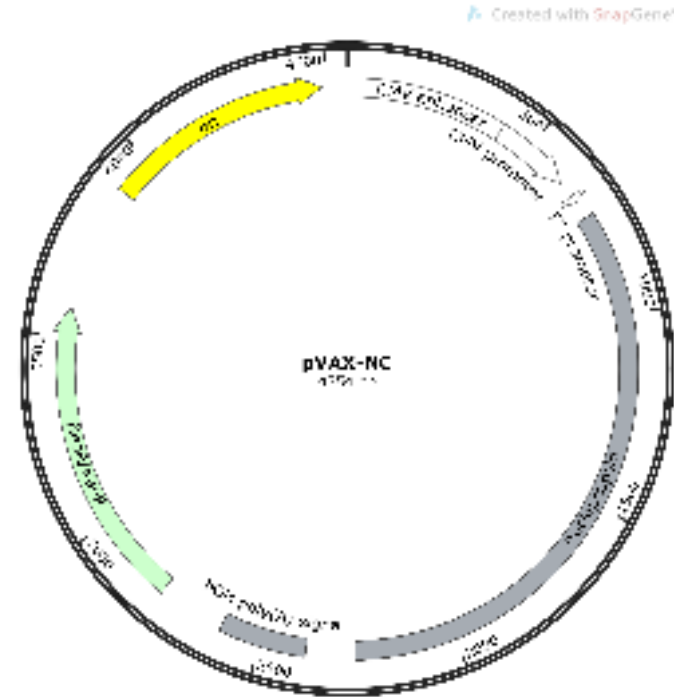
# DNA Platform'ları

- pcDNA3.1. – CCHFV-N
- pVax – CCHFV-N



# DNA Platform'ları

- pcDNA3.1. – CCHFV-N
- pVax – CCHFV-N



# Etkinlik Denemeleri

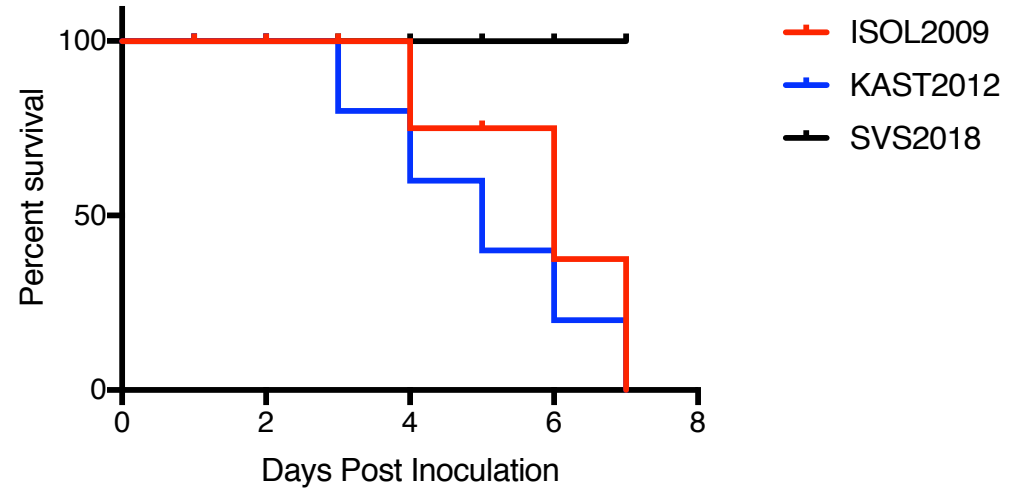
- IFNAR-/- Fareler (Marshall, UK) kullanıyoruz.
- Tüm izolatların enfektivite testleri yapılıyor.
- İzolatlar arası farklar var.
- İmmunolojik parametrelere C57 aşılamalarından sonra tekrar bakılıyor.
- IFNAR DNA aşısıyla 14 gün arayla 2 doz aşı aldı ve challenge'a başlandı.



3 dpi

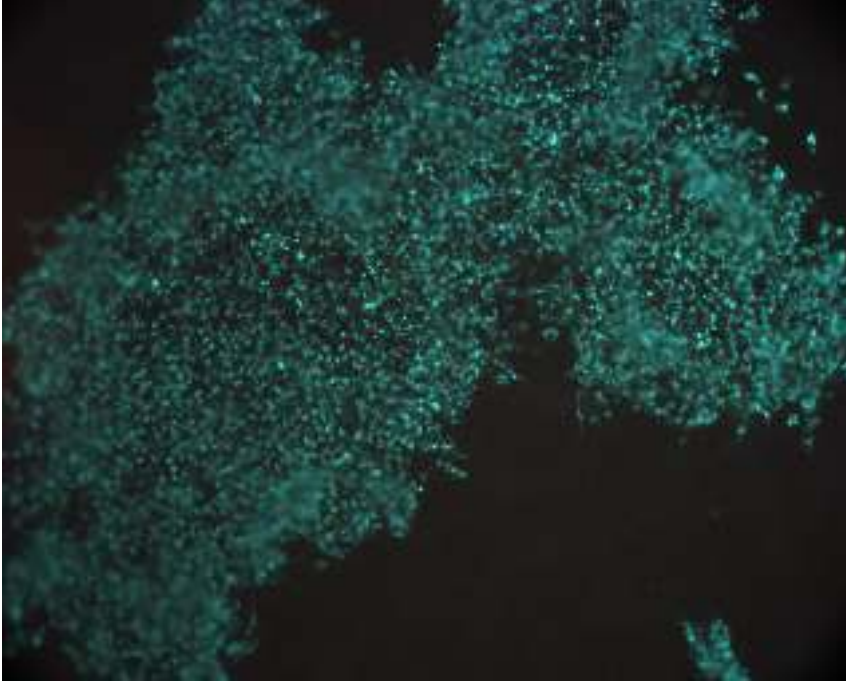


5 dpi



# GERÇEK MYTH





**Teşekkür ederim**

1N73LL1G3NCE  
15 7H3  
4B1L17Y  
70 4D4P7 70  
CH4NG3.  
-573PH3N H4WK1NG