

# Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virusu

Aykut ÖZKUL

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
Viroloji Anabilim Dalı



# İçerik

- Tarihçe
- Sınıflandırma
- Virion Yapısı
- Genom
- Kültivasyon
- Replikasyon
- Genetik Stabilite
  - Nükleotid
  - Aminoasit



# Tarihçe-1

- 12. yüzyılda bugünkü Tacikistan sınırları içinde tanımlanmıştır.
- Değişik vücut sekret ve ekskretlerinde kan varlığı ile tanımlanmış,
- Kargalarda her zaman varlığı bildirilen bit veya kenelerle ilişkilendirilmiştir.



Hoogstraal, 1979



# Tarihçe-2

- Uzun yıllar Özbekistan'da bugünkü patolojileri tanımlar şekilde yerel isimlerle adlandırılmıştır;
  - *khungribta* (kan emen),
  - *khunymuny* (burun kanaması)
  - *karakhalak* (kara ölüm)



Chumakov ve ark., 1976; Hoogstraal, 1979



# Tarihçe-3

## Kırım Kanamalı Ateş Virusü (KKAV)

- KKA ilk kez 1944-1945 yıllarında Kırım'da ki savaş sırasında yaklaşık 200 Sovyet askerinin enfekte olduğu dönemde klinik olarak tanımlanmıştır (Chumakov ve ark., 1945-1947)
- KKAV izolasyonu için ilk kez yavru fareler kullanılmış ve Drostov (izole edilen hastanın adı) suşu izole edilebilmiştir (Butenko ve ark., 1968; Chumakov ve ark., 1968).



# Tarihçe-4

## Kongovirus

- Uganda ve Kongo'da hasta insanlardan izole edilen Kongo virusun (Simpson ve ark., 1967; Woodall ve ark., 1967) KKA virusa antijenik olarak çok yakın olduğunu ortaya konulmuştur (Casals, 1969; Chumakov ve ark., 1969).
- Her iki virusun aynı virus olduğu ortaya konulduktan sonra öncelikle **KKA-Kongo virus** olarak isimlendirilmiş, daha sonraları ise **KKKA virusu** olarak son şeklini almıştır (Hoogstraal, 1979).



# Sınıflandırma

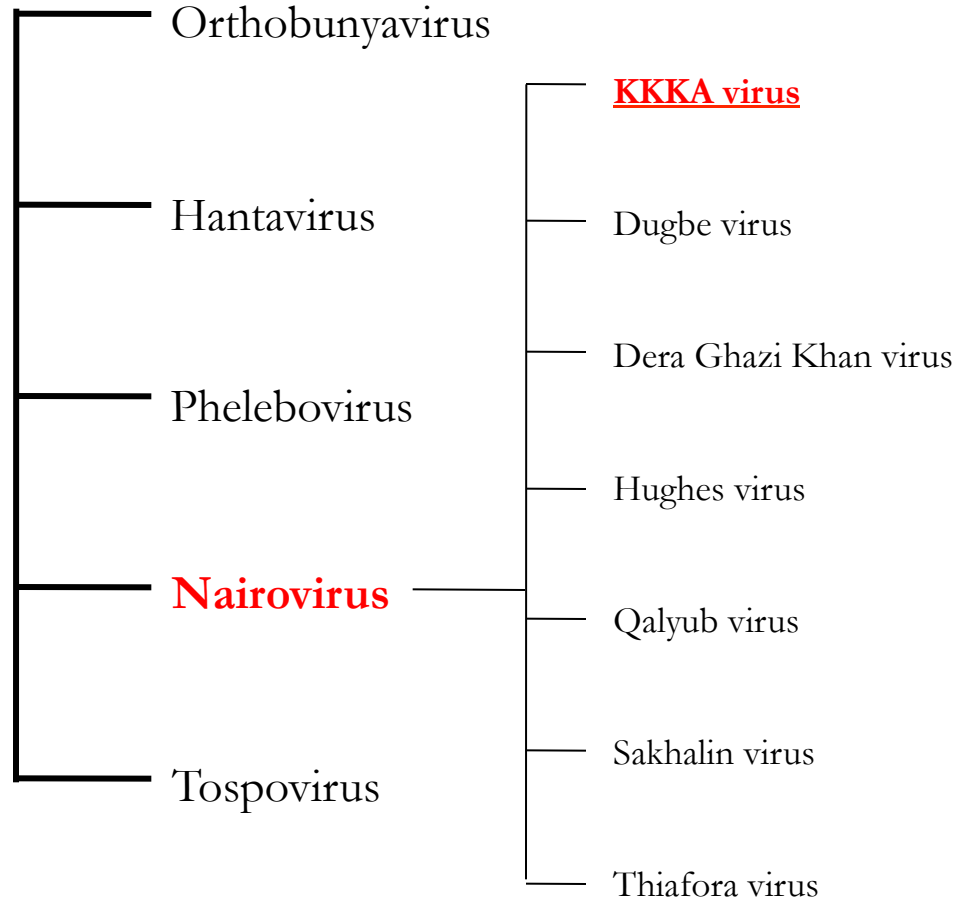
- KKKA virusu, *Bunyaviridae* adı verilen büyük (-) polariteli RNA virusları ailesinde yer almaktadır.
- Bu ailede bulunan 300'den fazla virus 5 ayrı grupta toplanmıştır.



# Sınıflandırma-2

ICTVdB 8. rapora (2006) göre;

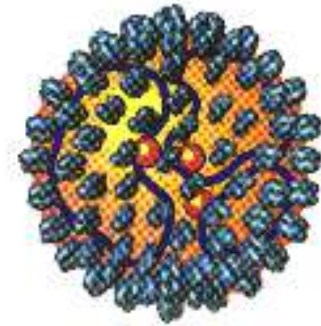
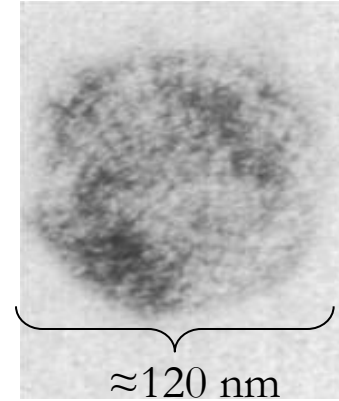
## BUNYAVİRİDAE



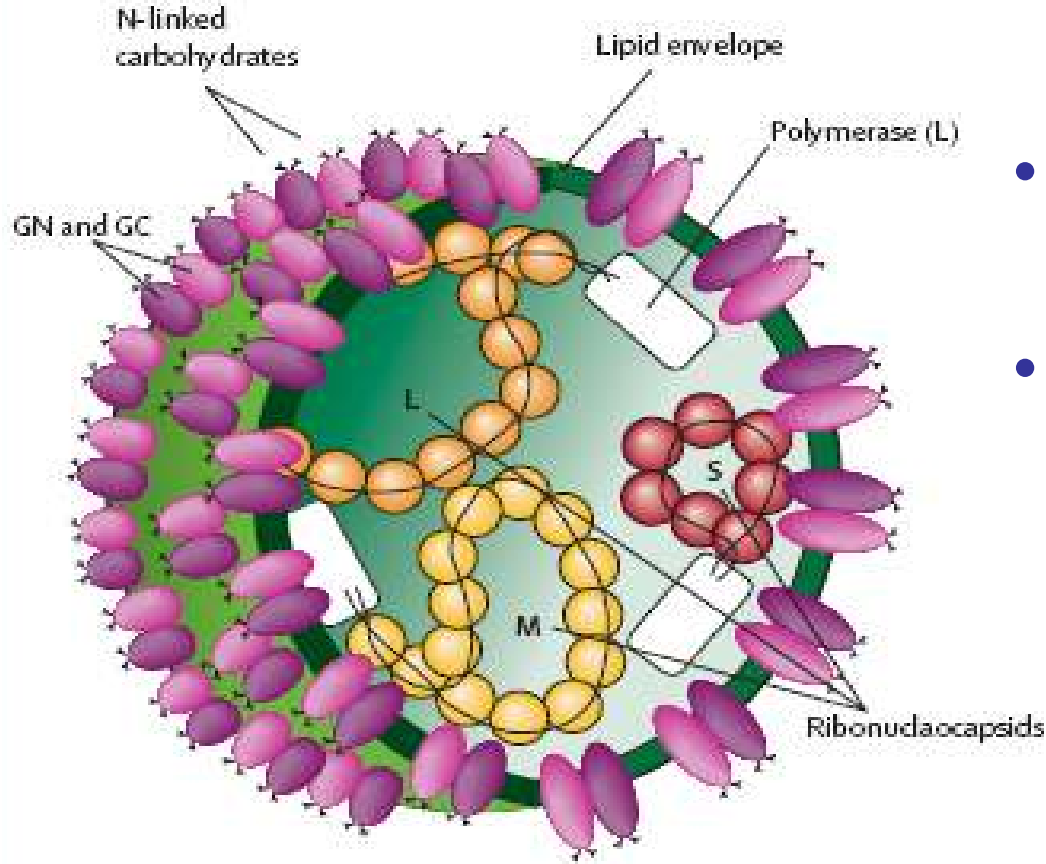


# Virion Yapısı-1

- Helikal simetridir,
- Yaklaşık 80-120 nm çaplı partiküller,
- Flanetöz nükleokapsitler 200-3000 nm uzunluk ve 2-3 nm kalınlıkta
- Kimyasal bileşimi;
  - RNA → %2
  - Protein → %58
  - Yağ → %33
  - KHO → %7
- Yoğunluğu
  - 1,16-1,18 g/cm<sup>3</sup> (sukroz)
  - 1,20-1,21 g/cm<sup>3</sup> (CsCl<sub>2</sub>)



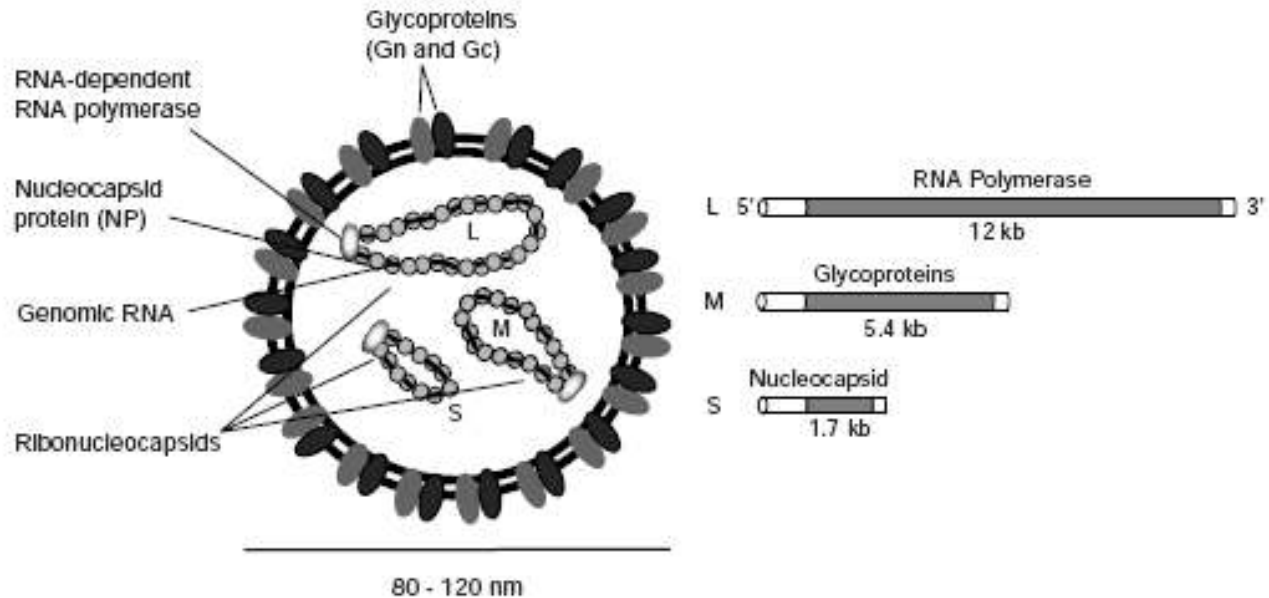
# Virion Yapısı-2



- Hücre orijinli ve 5-7 nm kalınlıkta zarf ile çevrili.
- Zarf üzerinde ise virus tarafından kodlanan 8-10 nm uzunlukta glikoprotein çıkıntılar mevcut

# Genom-1

Virus, 3 segmentli ve negatif polariteli tek iplikçikli RNA genomuna sahiptir.



# vRNA Segment yapısı

NCR

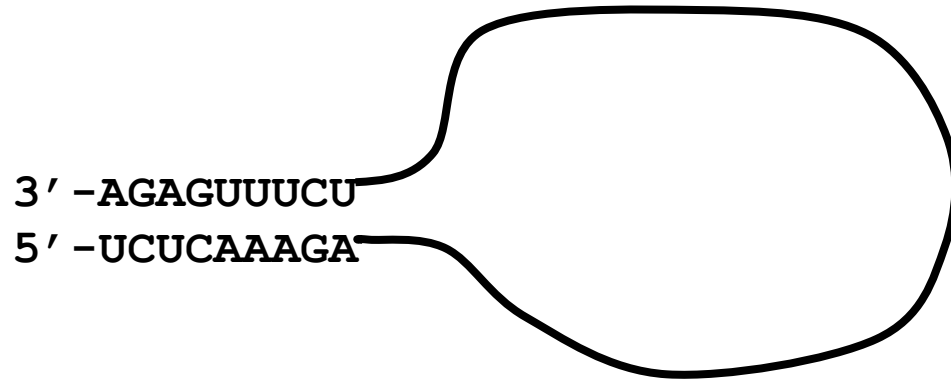
NCR

3' -AGAGUUUCU

AGAAACUCU-5'

3' -AGAGUUUCU

5' -UCUCAAGA



# Genom-2

- L (Large) Segment



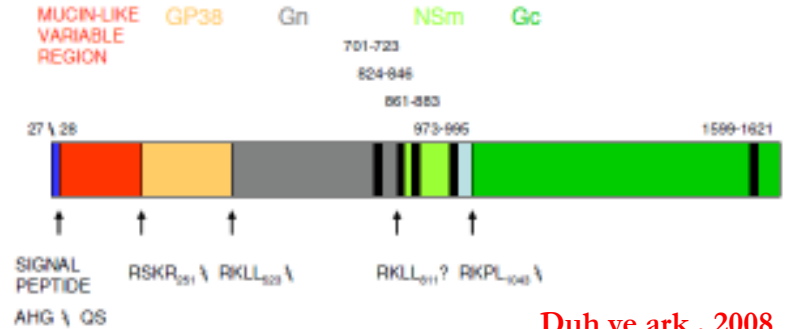
- Yaklaşık 12 kb uzunluktadır. Bu büyüklük diğer Bunyavirus'lara oranla yaklaşık 2 kat daha fazladır. Bu durum sadece Nairovirus'lara özeldir.
- Viral RNA-bağlı RNA polimerazı kodlar.

Duh ve ark., 2008

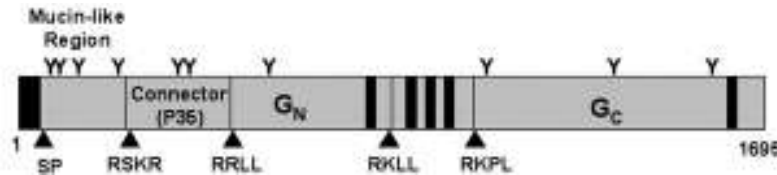


# Genom-3

- M (Medium) Segment



- Orta büyüklükteki RNA segmenti olup yaklaşık 5.4 kb uzunluktadır.
- İki önemli glikoproteini (Gc ve Gn) kodlar. Bunlar virus zarfında çıkıntı benzeri yapılardır ve konak hücreye tutunma ve hücre içine girişi sağlarlar.



Bertolotti-Ciarlet ve ark., 2005;



# Genom-4

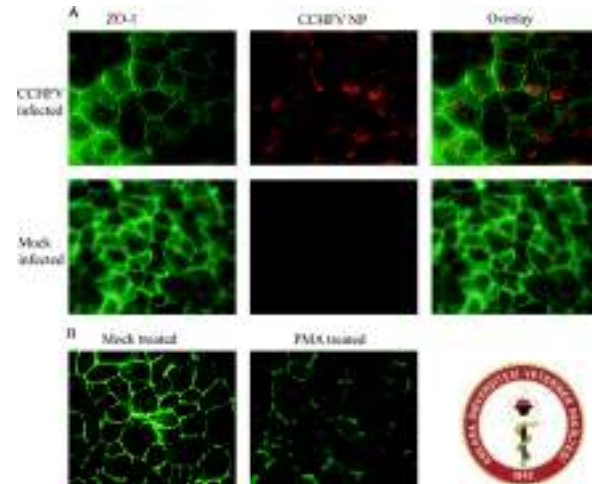
- S (Small) Segment

- Yaklaşık 1.7 kb uzunluktadır. En küçük segmenttir.
- Yapısal protein olan nükleokapsit proteinini (NP) kodlar. Bu protein RNA segmentleri ile kompleks yaparak RNA'yı korur. Ayrıca;
  - Virus polimerazı ile birlikte replikasyon ve viral transkripsiyonda da görev alır.



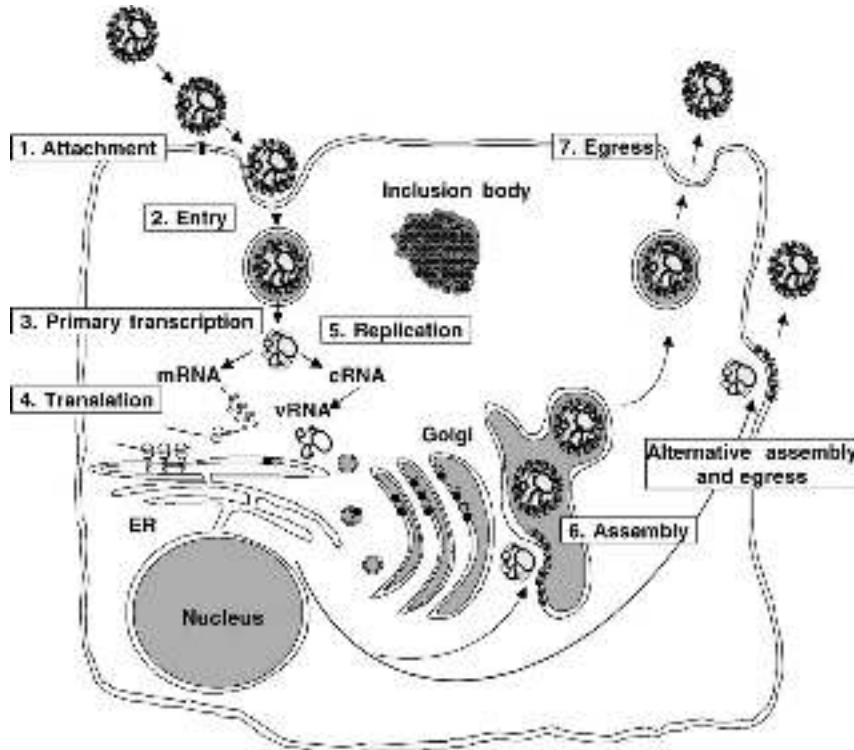
# Kültivasyon

- KKKAV bir BSL-4 patojendir
- US ve bazı EU ülkelerinde **BSL-3(+)** da da çalışılmaktadır.
- **İn vivo** kültivasyon
  - Yavru fare i.c. inokulasyon
- **İn vitro** kültivasyon
  - Vero E6
  - Vero
  - BHK-21
  - MDCK





# Replikasyon



Schmaljohn ve Hooper, 2001

1. Tutunma, viral proteinlerin ve konakçı reseptörlerinin bir interaksiyonla aracılık etmesi,
2. Reseptör aracılığıyla endositozla giriş,
3. Kapsid soyulması, endosomal membranlarla viral membranların füzyonu ile endositik veziküllerin asidifikasyonu sonucu,
4. Konakçı hücrede türeyen primerler ve virionla ilişkili polimeraz kullanılan genom kalıplarından viral komplementer mRNA türlerinin erken transkripsiyonu
5. L, M ve S mRNA'ların transkripsiyonu
  - M segment poliproteininin kotranslasyonel parçalanması
  - ER'deki Gc ve Gn'nin dimerizasyonu
6. Membranla ilişkili RNA replikasyonu
  - subgenomik mRNA için kalıp, vRNA veya çift anlamlı genler için kalıp vazifesi gören cRNA'nın sentezi ve kapsitle çevrilmesi
  - genom replikasyonu
7. Morfogenez
  - gelişen kısımlardaki N'nin yerinin belirlenmesi
  - dimerleşen Gn ve Gc'nin golgiye taşınması
  - glikozilasyon
  - modifiye edilmiş konakçı membranlarının elde edilmesi (genellikle golgi sisternasında gelişenler tarafından)
8. Plazma membranı ile virus içeren sitoplazmik veziküllerin füzyonu ve olgun virionların salınması
  - daha seyrek olarak, bazı hücre tiplerindeki virusların, doğrudan konakçı hücresinin plazma membranından tomurcuklandığı gözlenmiştir



# Replikasyon – 2

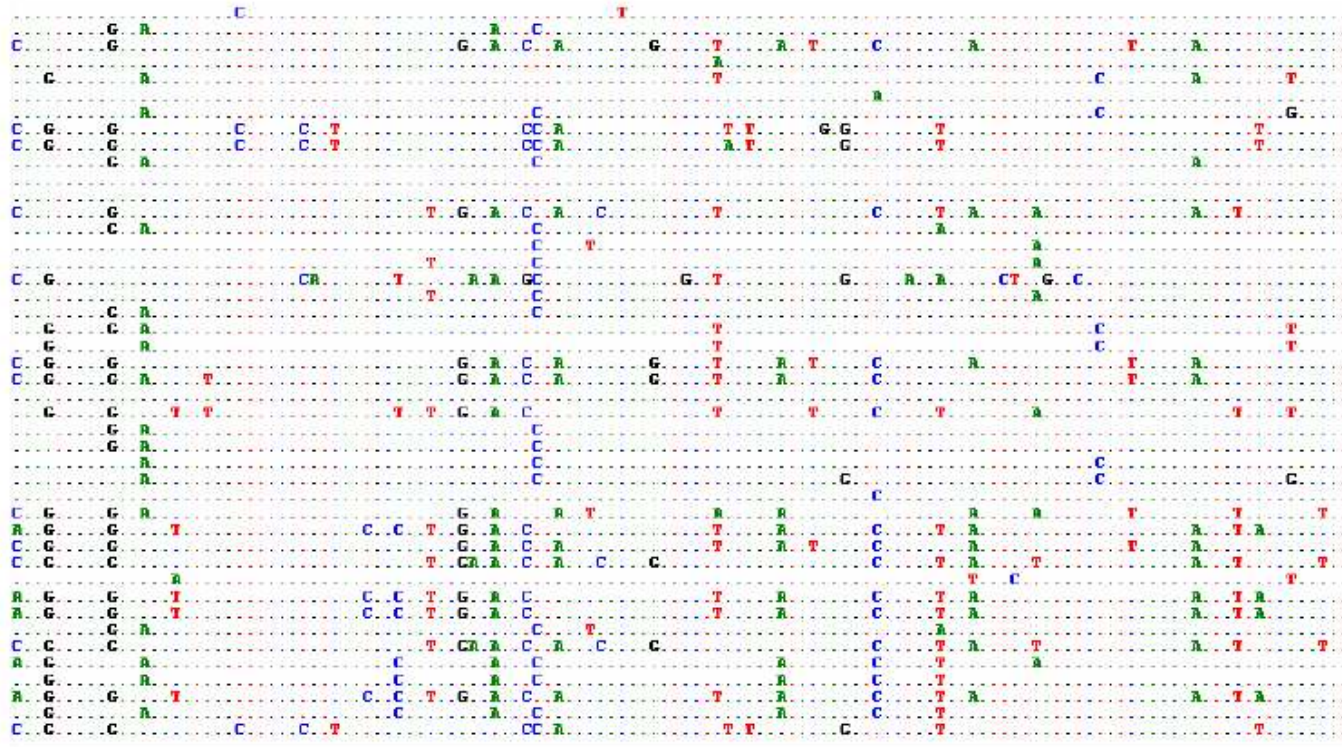
## KKKAV Farkları

- Bir başka bunyavirus olan Hantavirus'lar İntegrin'leri kullanmasına karşın, şu ana kadar KKKAV için bir hücre yüzey reseptörü bildirilmemiştir.
- Hücre içine giriş viral glikoproteinlerin birbirleriyle olan etkileşimi sonrasında ve muhtemelen chaladrin aracılı olarak meydana gelmektedir.
- Bu yıl yeni bir NS protein (NSm) tanımlanmış, ancak fonksiyonel analizi henüz bitirilememiştir.
- Virusun epitel hücrelere giriş ve terkediş yeri hücrelerin bazolateral bölgeleridir.



# Genetik Stabilitete?

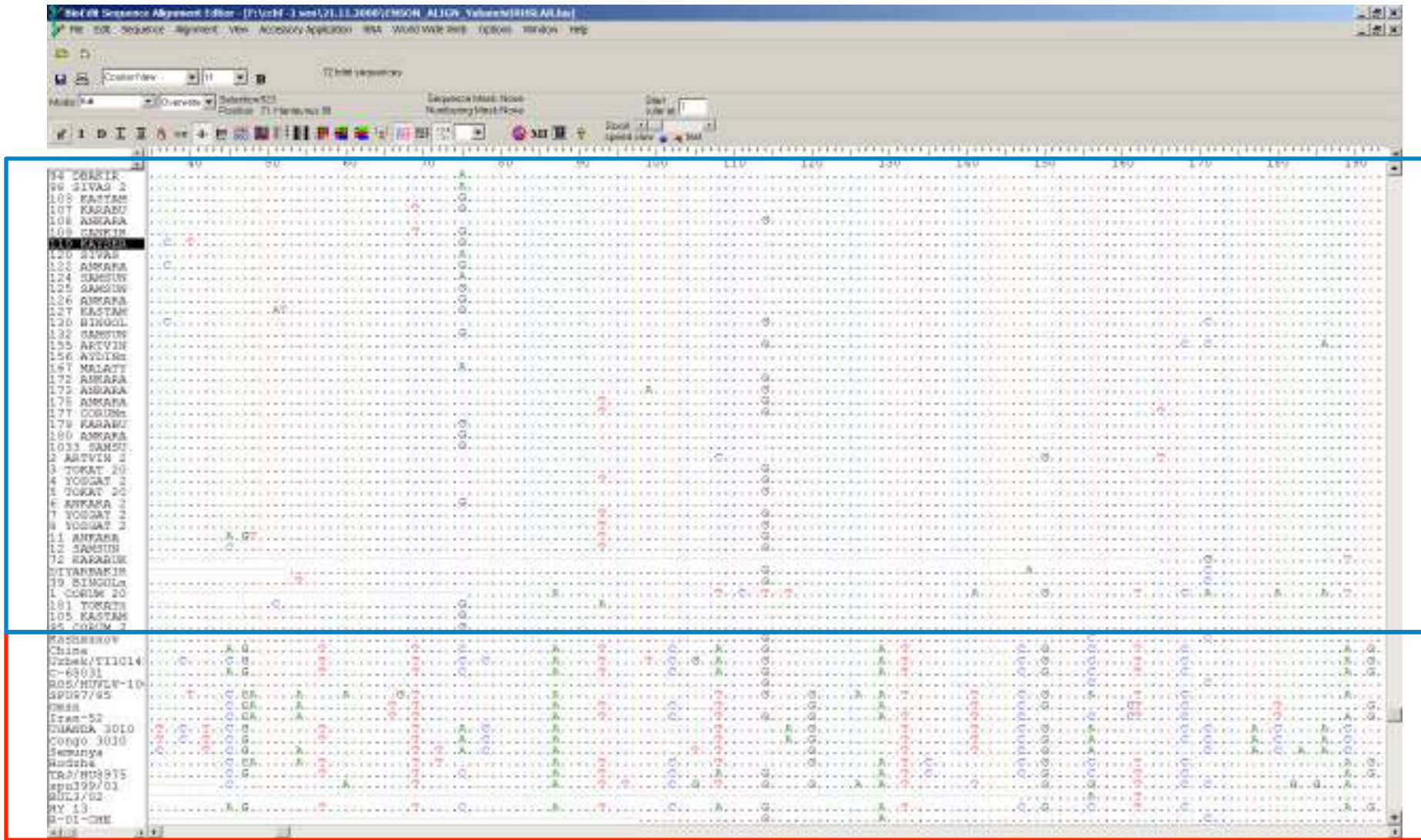
**CCHFV – a highly variable virus:  
Problem for designing real-time PCR**



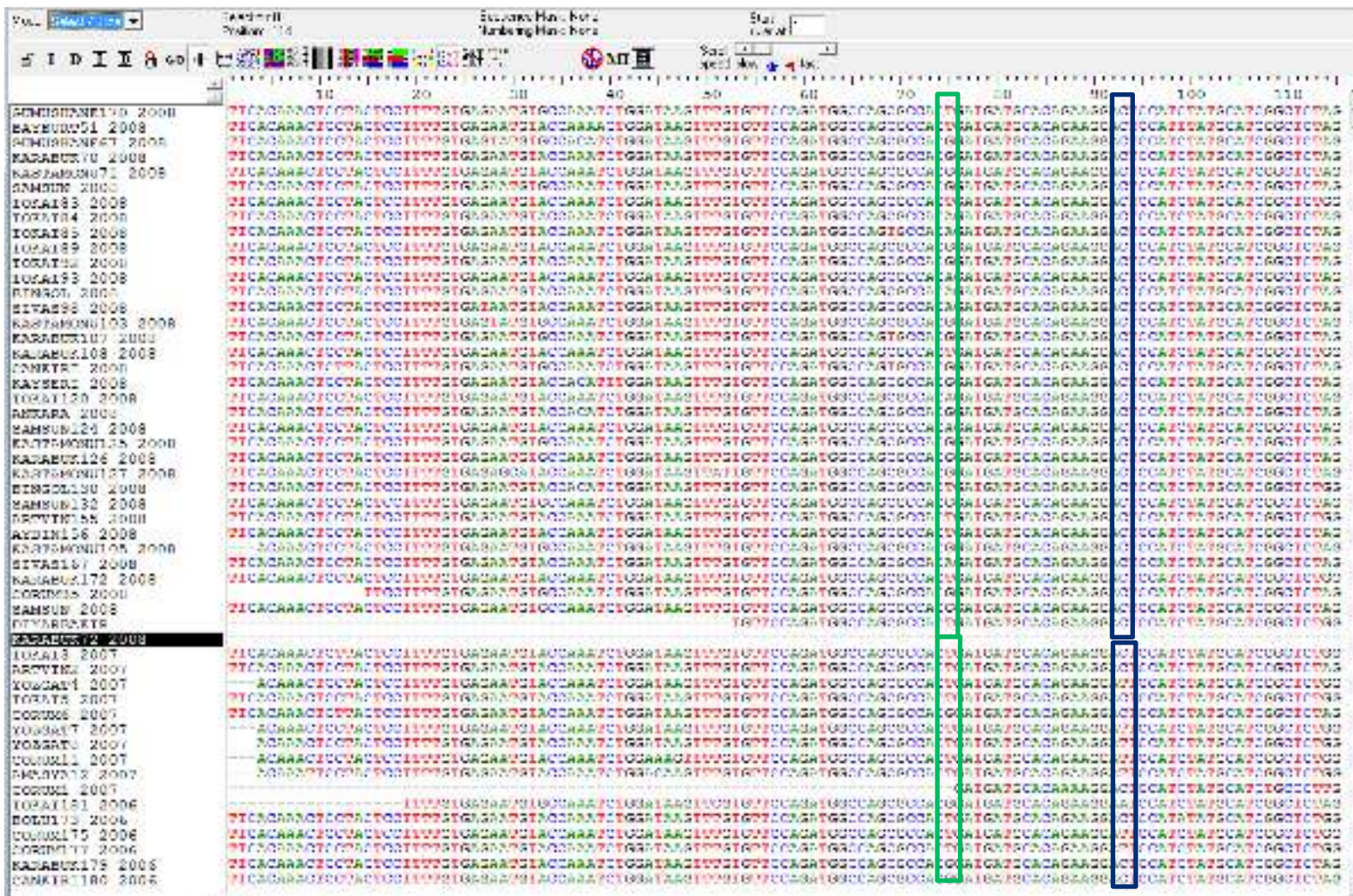
Günther, S, 2007



# Genetik Stabilite?



# Nükleotid Farklılıkları-1





# Protein Yapı



# SONUÇ

- Oldukça basit bir virus,
- Uygun konakta yüksek prodüktiviteli replikasyona sahip,
- In vitro kültivasyonu zahmetli,
- Mutasyonlara yüksek oranda açık;
- S segmenti açısından tanısal değeri/önemi olan değişimler,
  - İmmünite ve/veya virulans faktörleri yönünden halen bilinmezleri mevcut!



Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü (RSHE) Başkanlığı  
RSHE Viroloji Laboratuvarı  
GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD  
AÜVF Viroloji ABD

**Teşekkür Ederim!**