

Covid-19 Salgını İçin Aşı Çalışmaları İncelemesi^{1*}

Zeynep YALNIZ

İstanbul Aydın Üniversitesi, Türkiye

zyalniz@stu.aydin.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-8297-6917>

Özer AKGÜL

İstanbul Aydın Üniversitesi, Türkiye

ozerakgul@aydin.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-3802-3270>

ÖZ

Beta-koronavirüs grubunda yer alan yeni SARS-CoV-2'nin 2019'da Wuhan'da ortaya çıktığına inanılmakta ve virüsün tür engelini aşarak, insandan insana bulaş yeteneği kazandığı düşünülmektedir. Beta-koronavirüsler türler arasında sıçramış ve son yirmi yılda SARS CoV (2002-03), MERS-CoV (2012) ve SARS-CoV-2 (2019'dan bugüne) olmak üzere üç zoonotik salgına neden olmuştur. Koronavirüs ailesinde önceki yıllara ait veriler ve SARS-CoV-2'ye ilişkin güncel bilgiler, zoonotik bulaş olaylarının gelecekte de meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, salgının yayılım hızını azaltmak amacıyla aşı çalışmalarının durumu hakkında yapılan araştırmaların güncel derlemesini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, aşı, pandemi

Review of Vaccine Studies for Covid-19 Pandemia

ABSTRACT

The new SARS-CoV-2, which is in the beta-coronavirus group, is believed to have emerged in Wuhan in 2019, and the virus is thought to have gained the ability to transmit from person to person by overcoming the species barrier. Beta-coronaviruses have spread across species and have caused three zoonotic outbreaks in the past two decades: SARS CoV (2002-03), MERS-CoV (2012) and SARS-CoV-2 (2019 to date). Data from previous years in the coronavirus family and current information about SARS-CoV-2 suggest that zoonotic transmission events may occur in the future. This study was conducted in order to reveal the current review of the researches about the status of vaccine studies in order to reduce the spread rate of the epidemic.

Keywords: Covid-19, vaccine, pandemic

^{1*} Makale Geliş Tarihi: 29.12.2020 - Makale Kabul Tarihi: 09.01.2021

DOI: 10.17932/IAU.ASD.2015.007/asd_v07i2001

GİRİŞ

Mevcut COVID-19 salgını, uluslararası bilim topluluğunu, SARS-CoV-2'yi kontrol etmek için terapötikler ve aşılardan cevaplar bulmaya çağırmıştır. Çoğunlukla SARS-CoV ve bir dereceye kadar MERS hakkında yayınlanan araştırmalar, bu yeni koronavirüse yönelik aşılama stratejileri hakkında dersler vermiştir (Ahn vd., 2020). Bu, SARS-CoV-2'nin konakçı hücrede SARS-CoV ile aynı reseptörü, yani insan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2'yi (ACE2) kullandığı ve genetik olarak SARS-CoV'ye yaklaşık %79 benzer olduğu gerçeğini ortaya koymuştur. COVID-19 aşılardan konusundaki çabalar çok erken başlamış olsa da başlangıçta Çin'de yeni koronavirüs salgını, ortaya çıkar çıkmaz ve daha sonra hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edildikten sonra dünya çapında değerlendirmeye alınmıştır (Ahn, Sohn, Lee, 2020). Ancak çok iyimser tahminlere göre Eylül 2020'den önce etkili bir COVID-19 aşısı olamayacağı bildirilmiş ve Aralık 2020 itibarıyla da birçok firma faz-3 çalışmalarını devam ettirdiğini açıklamıştır. Bunun nedeni, başarılı bir COVID-19 aşısının hedef aşı popülasyonu, 60 yaşın üzerindeki yüksek riskli bireyleri, özellikle kronik komorbid rahatsızlığı olanları, ön saflarda bulunan sağlık çalışanlarını ve dahil olanları içerdiğinden, dikkatli bir etkinlik ve olumsuz reaktivite doğrulanması gerektirmesidir (URL-1). SARS-CoV-2 için değerlendirmeler altında olan, virüs vektörlü aşılardan, protein alt birim aşılardan, genetik aşılardan ve pasif aşılamaya için monoklonal antikorlar olmak üzere çeşitli aşı geliştirme platformları mevcuttur. Her biri ayrı faydalara ve engellere sahiptir. İspanyol gribinden sonraki son 100 yılda muhtemelen en yıkıcı olan COVID-19 salgını, koruyucu bağışıklık ve patogeneze önemli bir rol oynayan istenmeyen bağışıklık güçlenmesini azaltmak, güvenlik ve yeterlilik için birden fazla yaklaşımın hızlı bir şekilde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (URL-2).

Kasım 2019'da ortaya çıkmasından bu yana, DSÖ ve ülke idarelerinin, enfeksiyonu kontrol altına almak için özenli çabalarına rağmen, esasen bu virüsün oldukça bulaşıcı doğası nedeniyle dünya çapında bir çok ülke ve bölgeye yayılmıştır (URL-3). Oldukça bulaşıcı bir virüs olan SARS-CoV-2, aerosollerinin solunması, doğrudan insan teması ve fomitler yoluyla yayılma eğilimindedir (URL-4). Sosyal mesafe, kişisel hijyen, alkol bazlı el dezenfektanları (%61-80) kullanarak sık el yıkama veya sanitasyon ve yüzeylerin dezenfeksiyonu bireyleri enfekte olmaktan koruyabilecek bazı adımlardır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre bulaşıcı olmayan hastalıklarla (eşlik eden hastalıklar) yaşayan insanlar, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ağır hastalığa yatkındır. Virüsün kuluçka süresi, ortalama 5,1 gün olacak şekilde 2-14 gün arasında değişmektedir. Belirtiler arasında ateş, kuru öksürük, yorgunluk, nefes darlığı, titreme, kas ağrısı, baş ağrısı, mide rahatsızlıkları ve kilo kaybı yer alır. Bazı hastaların akciğer bilgisayarlı tomografi taramalarında bilateral buzlu cam görüntüleri olabilir. Akciğer biyopsi örneklerinin histolojik incelemeleri, hücresel fibromiksoid eksüdatlarla bilateral olarak dağınık bir alveolar hasar olduğunu göstermiştir. Hem karaciğerde hem de kalp örneklerinde

birkaç interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltrasyon gözlenmiştir. Bununla birlikte, enfekte hastaların büyük bir popülasyonunun semptomu yoktur veya hafif olduğu bildirilmiştir (URL-5).

SARS-CoV-2; Genel Yapısı ve Replikasyonu

Yapısal olarak koronavirüsler, yüzeylerinde S proteininden oluşan karakteristik çıkıntılara sahip pleomorfik, zarflı virüslerdir. Bu virüsler, nükleokapsid (N) proteini oluşturan sarmal nükleokapsidler ile kompleks oluşturulmuş pozitif bir ssRNA genomu ile donatılmıştır. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'nin genetik olarak karşılaştırılmasında, esas olarak NSP genlerinde kümelenmiş toplam 380 amino asit içerisinde %79 benzerlik saptanmıştır. Bu gen kümelerinin dışında, bağışıklığın dominant olduğu S proteininde 27 amino asit kümesi varken NSP3 ve NSP2'de 102 ve 61 amino asit kümesi belirlenmiştir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2, hücreye girmek için ortak bir konak reseptörü olan ACE2'yi bağlar. Ancak SARS-CoV-2, reseptörü SARS-CoV'den daha yüksek bir afinite ile bağlar. MERS-CoV, tamamen farklı bir reseptör olan Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) kullanır ve virüs, SARS-CoV-2 ile, ikisinin sekans analizine göre, yaklaşık %50 benzerlikle uzaktan da olsa ilişkilidir (Arora, 2020).

SARS-CoV-2 viral genomu en az 10 açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) içerir. ORF'nin bir kısmı olan ORF1/ab, 16 yapısal olmayan proteini (NSP) kodlar. NSP'ler, virüs için gerekli olan genom replikasyon, konakçı mRNA'nın bölünmesini indüklemeye, membranın yeniden düzenlenmesi, otofagozomun oluşturulması, NSP poliproteininin bölünmesi, kapama, kuyruk oluşturma, metilasyon, RNA dubleksinin çözülmesi gibi çeşitli işlevleri yerine getirir. Kalan ORF bölümü ise spike çıkıntı glikoproteini (S), nükleokapsid proteini (N), zarf proteini (E) ve zar proteini (M) olmak üzere dört yapısal protein kodlar. SARS-CoV-2, hedef hücreyi çıkıntı glikoprotein (S-Protein) yoluyla yakalamak için insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullanır. Koronavirüslerin, konakçı bağışıklık hücrelerini atlatmak için konformasyonel maskeleyen ve S-proteinin glikan korumasını kullandığı düşünülmektedir.

E proteini (viroporinler olarak adlandırılır), viral replikasyon döngüsünde montaj, salınım, patogeneze vb. içeren sayısız fonksiyonda yer alır. E proteini, konakçı hücre membranlarında bağlantıyı kolaylaştıran en az bir trans-membran alanı (TMD) içerir. Bu nedenle, E proteini farmasötik bir hedef olarak kullanılabilir.

M proteini, virüs partikülünde en çok eksprese edilen proreindir. Temel yapısal proteinlerle etkileşime girerek SARS-CoV-2'nin replikasyon ve transkripsiyonunda çok önemli işlev görür. M ve N proteininin bağlanması, N proteini ve RNA kompleksini stabilize eder. SARS-CoV durumunda, M proteininin konakçı hücrede apoptoz sürecini de indükler.

SARS-CoV-2, S-proteini aracılığıyla, (ACE2) Hücresel Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 reseptörüne bağlanarak konak hücrede replikasyonu başlatır. Konak

hücreye virüsün girişiyle ilk olarak genomik RNA kalıp olarak kullanılır. Böylece yapısal olmayan proteinlerin kodlanması sağlanır. Bu proteinler yapısal proteinlerin kodlanmasında görev yapan replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturur. Yapısal proteinler ise endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğine girerek pozitif iplikçikli genomik RNA ile nükleoprotein kompleks oluşturur. Oluşan virionlar enfekte hücreden ekzositoz ile diğer hücrelere taşınır.

Aşı Stratejileri

Beta-koronavirüsler, türler arasında sıçramış ve son yirmi yılda SARS CoV (2002-03), MERS-CoV (2012) ve SARS-CoV-2 (2019'dan bugüne) olmak üzere üç zoonotik salgına neden olmuştur. Birçok SARS ile ilişkili CoV (Şiddetli Akut Solunum Sendromu ile ilgili Koronavirüsler) dâhil olmak üzere yarasalarda çok sayıda koronavirüs varlığı ve koronavirüslerin tür engellerini aşarak insanlara ara sıra geçişi, zoonotik bulaş olaylarının gelecekte de meydana gelebileceğini düşündürmektedir.

Salgını önlemek için COVID-19'a karşı aşuların geliştirilmesinde pek çok çaba gösterilmiştir ve gelişmekte olan aşı adaylarının çoğu SARS-CoV-2'nin S-proteinini hedeflemektedir (Walls vd., 2020). 2 Temmuz 2020 itibariyle, dünya çapındaki SARS-CoV-2 aşı araştırmaları, 135'i klinik öncesi veya Faz 1 aşamasında olan toplamda 158 aşı adayını içermektedir. İnaktive edilmiş veya zayıflatılmış virüs, protein alt birim, virüs benzeri partikül (VLP), viral vektör (replikasyon yapan ve replikasyon yapmayan), DNA, RNA, nanopartiküller teknoloji kullanılarak elde edilen aşular öne çıkmaktadır. Ancak tüm aşuların birbirinden farklı avantaj ve dezavantaja sahip olduğu unutulmaması gereken bir gerçektir. Aşular ile ilgili uzun vadeli veya akut yan etki profilleri ile başarı/etkinlik oranlarını görmek için ileri çalışmalara ve daha fazla olgu sayısına halen ihtiyaç bulunmaktadır. Kullanılan aşının temel mekanizmalarındaki farklılığın yanı sıra, immünojeniteyi artırmak için GSK (AS03), Novartis (MF-59), Dynavax (CpG 1018) vb. gibi kuruluşların hazırladıkları aşılarda çeşitli adjuvanlar kullanılmaktadır (URL-6).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun pandemi olarak kabul edildiği tarihten itibaren, dünyanın dört bir yanındaki bilim insanları, ilaçları yeniden kullanmak, aşular geliştirmek ve bu pandeminin ilerlemesini engelleyecek cihazlar geliştirmek için hem ilaç şirketleri hem de tıbbi girişimlerle yenilikçi bağlantılar kurmak amacıyla el ele vermektedir. Çeşitli platformlara dayanan çok sayıda COVID-19 aşı adayı hâlihazırda tespit edilmiştir. Aşı geliştirme süreci 4 farklı aşamaya sahip yoğun emek verilen bir süreçtir. Bununla birlikte, yeterli veri elde edildiğinde izin, inceleme ve onay basamaklarının hızlandırıldığı mekanizmalar gündeme gelmiştir. Aşı geliştirme için yeni teknolojilerin kullanılması, bir aşının güvenliği ve etkinliği için kapsamlı testler gerektirmektedir. Bilimsel topluluğun, koronavirüs aşularının büyük ölçekli üretimi ve yönetimi için çeşitli süreçler ve

kapasiteler oluşturmaları gerekmektedir. Wellcome Trust, Avrupa Komisyonu, Bill ve Melinda Gates Vakfı ve sekiz ülke tarafından finanse edilen uluslararası bir sivil toplum örgütü olan Salgın Hazırlık İnovasyonu Koalisyonu (CEPI), pandemilerin gelişimini önlemek amacıyla yapılan çeşitli çalışmaları desteklemektedir.

Novavax, Sichuan Clover Biopharmaceuticals, iBio ve University of Queensland gibi farmasötik devler, rekombinant S glikoprotein aşılarının klinik öncesi aşamasındadır. S glikoproteini hedefleyen viral vektör bazlı aşılardan bazıları Oxford Üniversitesi ve CanSino Biologics tarafından geliştirilmektedir. Inovio ve Applied DNA Sciences gibi şirketler şu anda SARS-CoV₂'ye karşı DNA bazlı aşı adaylarını geliştirmektedir. Bu aşı adaylarından bazıları insan kullanımına hazır olmaktan uzak olsa da içlerinde önde gelen adaylar bulunmaktadır.

Onay alarak kullanıma sunulan COVID-19 aşıları; RNA temelli virüs aşısı (Moderna) mRNA-1273, inaktif virüs aşısı (Sinovac), viral vektör aşısı (AstraZenaca/Oxford) ChAdOx1, RNA temelli virüs aşısı (Pfizer/Biontech) BNT162b2 aşılardır. Moderna ve Aşı Araştırma Merkezi, mRNA tabanlı bir aşı adayını birlikte geliştirmektedir. Burada mRNA, lipid nanopartiküller içinde kapsüllenirken Codagenix, Hindistan Serum Enstitüsü ile iş birliği içinde canlı zayıflatılmış viral aşı geliştirmeye odaklanmıştır. mRNA-1273 (Moderna) aşısının Faz 1 çalışmalarında da tüm katılımcılarda SARS-CoV-2'ye karşı immün yanıtları indüklediği tespit edilmiştir. Faz 3 çalışmalarında ise Covid-19 hastalığını önlemede %94,1 etkinlik göstermiştir. Piyasa ismi CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Pekin, Çin) olan aşı inaktif bir aşıdır. Faz 1 ve 2 çalışmaları sonunda olumsuz reaksiyonların çoğu hafif saptanmış olup en yaygın semptom, enjeksiyon bölgesinde ağrı olarak bulunmuştur. Faz 3 çalışmalarının net sonuçları henüz açıklanmamıştır. (AstraZenaca/Oxford) ChAdOx1 aşısının üç ülkede (Faz 1/2; İngiltere, Faz 2/3; İngiltere, Faz 3; Brezilya ve Faz 1/2; Güney Afrika) yapılan etkililiğinin ve güvenliğinin araştırıldığı kontrollü çalışmada semptomatik COVID-19'a karşı etkili olduğu bulunmuştur. BioNTech ile Pfizer'ın birlikte geliştirdiği mRNA bazlı aşı olan BNT162b2 aşısının Faz 3 çalışmaları sonucunda iki dozluk bir BNT162b2 uygulamanın, COVID-19'a %95 etkili olduğu tespit edilmiştir.

Akademik kuruluşlar pandemiye kısa sürede sınırlamak için aşılardan ve tedavilerden yararlanmaktadır. SARS-CoV-2 hayvan modellerini geliştirmektedir. Çalışmaların temel amacı; bu pandemiye sona erdirmek için uygun bir bağışıklık tepkisine neden olabilecek güvenli ve etkili bir COVID-19 aşısı geliştirmektir.

SONUÇ

Koronavirüs aşılarının geliştirilmesini, üretilmesini ve stoklanmasını desteklemek için uluslararası finansman mekanizmalarını belirlemek evrensel önceliktir. Aşı karşıtlığı, hızla devam eden aşı geliştirme çalışmalarının önündeki en büyük engel olarak varlığını korumaktadır. Pandemilerin, virüsün geçireceği kendi için dezavantajlı bir mutasyon veya geliştirilecek etkin bir aşı politikası ile bitebileceği ve aşı karşıtlığının bilimsel hiçbir temelinin olmadığı unutulmaması gereken kritik bir gerçektir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

YAZAR KATKILARI

Zeynep Yalnız: Kaynak tarama, Makalenin yazımı

Özer Akgül: Fikir / Kavram, Eleştirel inceleme

KAYNAKLAR

Ahn, J.Y., Sohn, Y., Lee, S. H., Cho, Y., Hyun, J. H., Baek, Y. J., Jeong, S. J., Kim, J. H., Ku, N.S., Yeom, J. S., Roh, J., Ahn, M. Y., Chin, B. S., Kim, Y. S., Lee, H., Yong, D., Kim, H. O., Kim, S., Choi, J. Y. (2020). Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35 (14, April)doi: 10.3346/jkms.2020.35.e149.

Ahn, J. Y., Sohn, Y., Lee, S. H. (2020). Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* doi: 10.3346/jkms.2020.35.e149.

Anon. (2020). Countries where COVID-19 has spread. www.worldometers.info. [Online] Dec, 25, 2020. [Cited: Dec, 25, 2020.] <https://www.worldometers.info/coronavirus/countries-where-coronavirus-has-spread/>.

Anon. (2020). Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/>. [Online] Johns Hopkins University. [Cited: Dec, 25, 2020.] <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. [Google Scholar]

Anon. (2020). COVID-19 Treatment and Vaccine Tracker. <https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tb1EzPQS5fnc0FHfYR/viweymxOAtNvo7yH?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z> <https://airtable.com/>. Milken Institute.

(2020). A randomized, double-blind, placebo parallel-controlled phase I/II clinical trial for inactivated Novel Coronavirus Pneumonia vaccine (Vero cells) <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52227>

Arora, Kajal, Rastogi, Ruchir. Multi-Antigenic Virus-like Particle of SARS CoV-

- 2 produced in *Saccharomyces cerevisiae* as a vaccine candidate. *Gurugram*: s.n. bioRxiv. 2020;(May 19) doi: 10.1101/2020.05.18.099234.
- Aydođan, S., Dinç, B. (2020). Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Açısından Sars-Cov-2. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2020; 14(suppl):18-25.
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., et al. (2020). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine [published online ahead of print, 2020 Dec 30]. *N Engl J Med*.2020;NEJMoa2035389.
- (CDC), Centers for Disease Control and Prevention. CDC; 2020. How COVID-19 Spreads. [Online]2020. [Cited: Dec, 25, 2020.] https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Ftransmission.html.
- CDC Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)- Symptoms of Covid-19. Centres for Disease Control and Prevention. 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- Dhama, K., Sharun, K., Tiwari, R., Dadar, M., Malik, Y.S., Singh, K.P., Chaicumpa, W. (2020). COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*.doi: 10.1080/21645515.2020.1735227.
- Jackson, L. A., Anderson, E. J, Roupael, N. G, et al. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2–Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-31.
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
- Vorse, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., et al. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9; 397(10269): 99–111.
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A.T., Vessler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020:281–292.
- Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., et al. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov 17:S1473.

ELEKTRONİK KAYNAKLAR

URL-1:<https://www.worldometers.info/coronavirus/countries-where-coronavirus-has-spread/>

Erişim: 24.12.2020.

URL-2:<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Erişim: 24.12.2020.

URL-3:<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>

Erişim: 25.12.2020.

URL-4:<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>

Erişim: 24.12.2020.

URL5:<https://airtable.com/shrSAi6t5WFwqo3GM/tblEzPQS5fnc0FHYP/viweymxOAtNvo7yH?blocks=bipZFzhJ7wHPv7x9z>

Erişim: 24.12.2020.

URL-6:<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52227>

Erişim: 24.12.2020.