

SARS-CoV-2 Aşı Çalışmaları SARS-CoV-2 Vaccine Researches

Semra GÜNGÖR¹, Emel ÖRÜN²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Liv Hospital, Ankara

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. Hastalık etkeni tanımlandıktan sonra etken, 'Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs 2' (SARS-CoV-2), yol açtığı hastalık "Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)" olarak isimlendirilmiştir. Vaka sayıları hızla artarak tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir. SARS-CoV-2 büyük, pozitif polariteli, tek zincirli, zarflı, polimorfik bir RNA virüsüdür. Spike (S) proteini virüsün en değişken bölgesi olup, konak hücrede anjiotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanma, membran füzyonu, konak hücre tropizminin belirlenmesini sağlar ve konak spesifitesi, hastalığın yayılımı ve insan nötralizan antikor gelişimi ile ilişkilidir. Yüzeysel glikoproteinleri aşı geliştirmede en önemli hedeflerdir. Yeni coronavirusun tüm dünyada salgına sebep olması, hızlı yayılması, mortalite oranının yüksek olması, tam etkin tedavinin henüz olmaması nedeni ile tedavilerden daha uygun maliyetli ve küresel sağlığın korunması için aşının ivedilikle bulunma çalışmalarını tetiklemiştir. DSÖ'nün açıklamasına göre 2 Haziran 2020 tarihi itibarı ile klinik aşamada (faz 1, 2 ve 2/3 aşamalarında) 10, prelinik aşamada 123 SARS-CoV-2 aşı adayı bulunmaktadır. Aşı geliştirmedeki amaç hastalığın şiddetini, virüsün bulaşımı ve gelecekteki hastalık yükünü azaltmaktır. Daha önce yapılan diğer koronavirüs aşı çalışmaları SARS-CoV-2 aşı çalışmalarına aşı geliştirme sürecinde öncü ve zaman kazandırıcı olması beklenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs hastalığı-19, ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu-korona virüs-2, aşı geliştirme, klinik araştırmalar

ABSTRACT

On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) China Country Office reported pneumonia cases of unknown etiology in Wuhan, China, Hubei Province. After the virus agent was identified, the agent of the disease was named as "Severe acute respiratory failure syndrome corona virus 2" (SARS-CoV-2), the name of the disease caused by Corona virus disease 2019 (COVID-19). The number of cases increased rapidly and spread all over the world and was declared as a pandemic by WHO on March 11, 2020. SARS-CoV-2 is a big, positive-sense, single chain, enveloped, polymorphic RNA virus. Spike (S) protein, the most variable region of the virus, allows binding to the host cell angiotensin converting enzyme-2 receptor, membrane fusion, determination of host cell tropism and associated with host specificity, spreading and human neutralizing antibody development. Surface glycoproteins are the most important target in vaccine development.

Since the new coronavirus caused epidemic worldwide, spread rapidly, has high mortality rate, and not yet found a fully effective treatment, it has triggered the efforts to find vaccine more cost-effectively than the treatments and to protect global health. According to the WHO statement, as of June 2, 2020, there are 10 candidates for SARS-CoV-2 vaccine at the clinical stage (phase 1, 2, 2/3 stage) and 123 in the preclinical stage. The aim of vaccine development is to reduce the severity of the disease, transmission of the virus and the burden of future disease. Other previous coronavirus vaccine studies are expected to be pioneering and time-saving for SARS-CoV-2 vaccine studies in the vaccine development process.

Keywords: Corona virus disease 2019, severe acute respiratory failure syndrome-corona virus 2, vaccine development, clinical researches

Cite this article as: Güngör S, Örün E. SARS-CoV-2 Aşı Çalışmaları. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:42-47.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirim yapılmıştır. Vaka sayıları hızla artarak tüm dünyaya yayılmış ve yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmıştır.¹ 7 Ocak 2020'de hastalık etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Korona virus

(2019-nCoV) olduğu bildirilmiştir. Hastalık etkeni, 'Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs 2' (SARS-CoV-2), yol açtığı hastalığın adı "Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19)" olarak isimlendirilmiştir.² Etkenin genetik sekansı 11 Şubat 2020'de belirlenmiştir.³ DSÖ 30 Ocak 2020'de COVID-19 salgını "uluslararası boyutta halk sağlığı acil

durumu” olduğunu duyurmuş ardından Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakaların görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020’de pandemi ilan etmiştir.^{4,5} Haziran 2, 2020 itibari ile SARS-CoV-2 tüm dünyada 6.194.533 insanı enfekte etmiş ve dünya üzerinde 376.320 kişinin ölümüne sebep olmuştur.⁶

Koronavirüslerin virolojik yapısı ve özellikleri

Koronavirüs ailesi letovirinae ve orthocoronavirinae olmak üzere 2 alt gruptan oluşur. Ortokoronavirüsler alfa, beta, gama ve delta tiplerini içerir. Koronavirüsler sık görülen insan patojenleri olup 2 tip alfa (*229E and NL63*) ve 2 tip beta korona virüs (*OC43 and HKU1*) insanlarda soğuk algınlığı yapar. İnsanlar için daha patojenik olan korona virüsler (SARS-CoV, MERS-CoV ve şimdiki SARS-CoV-2) beta koronavirüsdür. SARS-CoV-2 beta korona virüs tip 2b alt grubunda yer almaktadır.⁷

SARS-CoV-2 büyük (30+kb), pozitif polariteli, tek zincirli, zarflı, polimorfik bir RNA virusüdür. Genetik materyalini çevreleyen protein kılıf dışında glikoprotein yapısında spike denen uzantılarla kaplıdır. RNA, genomun yaklaşık üçte ikisi tarafından kodlanan replikaz ekspresyonunu sağlayan bir 5’ şapka ve 3’ poli kuyruk yapısından oluşur. Genomun diğer üçte birlik kısmı yapısal ve yardımcı proteinleri kodlar. Replikaz 2 poliprotein (pp1a ve pp1ab) olarak eksprese edilir ve bunlar 16 adet yapısal olmayan proteini oluşturur. Bu yapısal olmayan proteinler konak hücre içindeki replikaz-transkriptaz kompleksinde toplanıp anti-sense genom, yeni viral genom ve mRNA olarak görev yapan subgenomik RNA’yı üretir. Sonrasında yapısal proteinler olan spike (S) proteini, matrix (M) proteini, zarf proteini (E) üretilir, endoplazmik retikuluma gönderilir ve endoplazmik retikulum-golgi ara kompartmanında salgısal aşamaya girer. RNA genomu nükleoprotein ile birleşir ve virüs partikülleri oluşur. Viriyonlar hücre yüzeyine taşınır ve egzozitoza uğrar.

S proteini SARS-CoV’un en değişken bölgesi olup konak hücrede anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanma, membran füzyonu ve konak hücre tropizminin belirlenmesini sağlar ve konak spesifitesi, hastalığın yayılımı ve insan nötralizan antikor gelişimi ile ilişkilidir.⁸ *S proteini* hücre-kaynaklı proteaz tarafından S1 ve S2 olarak ayrılır. S1 bölgesi NTD (N terminal domain) ve reseptör bağlanma domaininden (RBD) oluşup reseptör bağlanmasından sorumludur. S2 bölgesi hücre zarı füzyonundan sorumludur ve konak transmembran serin proteazı-2 (TMPRSS-2) tarafından aktive olur.⁹ *M proteini* viriyonun şekillenmesi, virüs salınımı, nükleokapsid proteininin stabilizasyonu, nükleokapsid-RNA kompleksi oluşumu ve devamının sağlanması ve IFN-beta yolağının aktivasyonunu sağlar. *E proteini* viral parçaların biraraya getirilmesi ve virüs salınımını sağlar. *N proteini* ise viriyonun şekillenmesi, virüs salınımı ve IFN antagonisti olan hemaglütinin esteraz proteinin sialik asit içeren reseptörlere tutunmasını sağlar. Konak hücrede üretilen SARS-CoV-2 viriyonları enfeksiyon döngüsünü devam ettirmek üzere konak hücreden egzozitoz yoluyla çevreye salınır.

Antijen sunan hücrelerle karşılaşan virüs antijenleri sitokin salınımını uyararak proenflamatuvar yanıtı tetikler.¹⁰

Aşının Önemi ve Aşamalar

SARS-CoV-2 tüm dünyada salgına sebep olması, hızlı yayılması, mortalite oranının yüksek olması, tam etkin tedavinin henüz olmaması ve küresel sağlığın korunması için ivedilikle tedavilerden daha uygun maliyetli bir aşının bulunma çalışmalarına hız verilmiştir. Tüm dünyada aşı geliştirme çabaları tüm hızıyla sürdürülmektedir.^{11,12}

Aşı geliştirmede öncelikle keşif ve klinik öncesi çalışmalarda laboratuvar ve hayvan deneyleri ile virüs ve antijenler tanımlanmakta, aşı konsepti oluşturulmakta, hücre kültürleri ve hayvanlarda aşı etkinliği ve güvenirligi değerlendirilmektedir. Bu aşamadan sonra klinik çalışmalar başlamakta ve dört fazda yapılmaktadır. Faz 1’de güvenirlilik verilerinin toplanması, doz aralığının saptanması, tolerans ve farmakokinetik özelliklerin incelenmesi, bir seri dereceli olarak artan tek doz uygulamalar ile sağlıklı gönüllülerde (5-50 kişi) yapılmaktadır. Faz 2’de aşı etkinliği, yan etki profili, doz cevap verileri hedef 25-1000 gönüllüden toplanmakta, faz 3’de klinik etkinlik ve yan etkiler daha geniş hasta popülasyonunda (100-10.000 kişi) çok merkezli, çok uluslu, randomize ve çift kör değerlendirilmektedir. Faz 3’den sonra aşı onayı için başvurulabilmekte ve aşı lisansı alınabilmektedir. Faz 4’de aşı olarak uygulama sonrası, klinik ve pazarlama izlem çalışmaları, yüzbinlerce gönüllüde uzun süreli güvenirlilik, yan etki, ekonomik ve yaşam kalitesi verileri toplanmaktadır.¹³ Aşı geliştirme ve üretimi çok uzun bir süreç olup genellikle 10-15 yıl sürebilmektedir. SARS-CoV-2 aşısı daha önce yürütülen diğer koronavirüs (SARS ve MERS) aşı çalışmaları için yapılan çaba ve araştırmalar sayesinde daha kısa sürede üretilmesi planlanmakta olup her bir klinik aşamanın birkaç yıl yerine birkaç ayda yapılması planlanmaktadır.¹⁴

Etkili Aşı Oluşturma

Aşı geliştirmedeki amaç hastalığın şiddetini, virüsün bulaşını, ve gelecekteki enfeksiyonları engellemektir. Yüzey glikoproteinleri aşı geliştirmede en önemli hedeflerdir. Korona virüs enfeksiyonlarında S proteinine karşı oluşan antikorların etkinliği birçok hayvan deneyinde gösterilmiştir.¹⁵ Aşı üretiminde esas hedef S proteinine özellikle de füzyon öncesi formuna karşı etkili bir humoral immün yanıt oluşturmaktır. MERS CoV aşı çalışmalarında S proteinini en iyi füzyon öncesi antijenik formda tutabilmek için S proteinine 2 mutasyon uygulanmış ve oluşan S-2P hem RBD hem de RBD-olmayan bağlanma antikorlarını oluşturabilmiştir.¹⁶ Aynı stratejinin SARS-CoV-2 S proteininde de etkili olduğu görülmüştür.¹⁷

Çalışmalar intranazal uygulanan bir rekombinant RBD aşının intramüsküler veya subkütan uygulamaya göre daha fazla mukozal IgA oluşturabileceğini göstermiştir. Ancak mukozal antikorların sistemik IgG yanıtına göre daha kısa etkinlik

süresi olduğu ve etkisinin 6 ay sonra kaybolduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte koronavirüs enfeksiyonu sonrası doğal bağışıklığın 3-6 yıl arası oluşabildiği bildirilmiştir.¹⁸ Farelerde virüse özgü T hücrelerinin konak yaşamını desteklediği ve akciğer virüs titrelerini düşürdüğü gösterilmiştir. N proteinin aşısının intranasal uygulanması ile hava yolundaki CD4+ hafıza T hücrelerinin havayolundaki yanıtı artmış ve bu hücrelerin salgıladığı IFN-gamma doğuştan gelen immün yanıtı tetiklemiş ve CD8+ hazırlanması ve göçünü düzenlemiştir. B ve T hücre yanıtları arasındaki denge ve uzun sürelilik koronavirüs enfeksiyonlarından korunmada altın standart olduğu düşünülmektedir.¹⁹

Aşı Geliştirmedeki Zorluklar

S proteini koruyucu bağışıklıkta esas belirleyicidir. Diğer füzyon proteinleri gibi S proteini füzyon öncesi ve sonrası belirgin yapısal değişikliklere uğrayarak farklı antijenik epitoplara sunar. Antikorlar her 2 formuna bağlansa da füzyon sonrası formunu nötralize edemeyebilir.²⁰ Özellikle S proteininin RBD kısmını hedef alan antikorlar ve aşılarda virüsü daha iyi nötralize etmektedir.²¹ Yüksek seçici baskı ve trofizim belirleyicileri nedeniyle S proteini SARS-CoV-2'nin en değişken bölgesidir. Örneğin SARS-CoV ve MERS-CoV'un S proteinleri sadece %44 sekans özdeşliği gösterir.²² S proteinleri arasındaki farklılıkların büyük kısmı S1 bölgesinden kaynaklanır. RBD farklılığı nedeni ile hücreye girmek için SARS-CoV ACE2 reseptörünü, MERS-CoV ise dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) enzimini kullanır.²³ S proteinleri arasındaki farklılık mevcut koronavirüs ve yeni koronavirüs antikorları ve aşılarda çapraz koruyuculuğuna engel olmaktadır. Çalışmalar koronavirüsün çok çeşitli olduğunu, S proteininin çok değişken olduğunu ve virüsün adaptasyona ihtiyaç duymadan insan hücrelerinde çoğaldığını göstermiştir.²⁴

Güncel Aşı Stratejileri

Rekombinant subunit aşılarda

SARS-CoV-2 aşısı için çeşitli aşı platformları geliştirilmekte ve çeşitli teknolojiler kullanılmaktadır (Tablo. 1). Rekombinant subunit aşılarda güvenli olduğu ve immün sistemi canlı virüs olmadan uyardığı, T hücre yanıtını ve nötralizan antikor titresini yükselttiği gösterilmiştir.²⁵ Clover Biyofarmatik firması prelinik olarak memeli hücresinde rekombinant trimerik viral S proteini üretmişler ve bu antijene özgül nötralizan antikorları tam iyileşmiş COVID-19 hastalarında saptamışlardır. İmmün yanıtı artırmak için GlaxoSmithKline'nın adjuvan sistemini kullanmaktadırlar.²⁶ Queensland Üniversitesi moleküler klemp kullanarak transformatif teknoloji ile subunit aşılarda üretmektedir. Moleküler klemp bir polipeptid olup S proteinini stabilize eder, doğru antijenin tanınmasını ve daha güçlü immün yanıtın uyarılmasını sağlar. Adjuvan olarak GSK'nın adjuvan sistemi kullanılmaktadır.²⁷

DNA aşılarda

DNA aşılarda antijen kodlayan plazmidlerin elektroporasyon ile direkt enjeksiyonu ile adjuvan eklenerek geniş bir immün yanıt oluşturur.²⁸ Inovio, Pekin Advaccine Biyoteknoloji ile birlikte bir DNA aşısı (INO-4800) için prelinik çalışmalarda başlamıştır.²⁹

mRNA aşılarda

Yeni geliştirilen teknolojiler kullanılmaktadır. Genom entegrasyonu gerektirmez, immün yanıtı uyarır, geliştirilmesi ve üretimi hızlıdır.³⁰ Moderna, Amerikan Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü ile birlikte hücre kültüründe, gelişimi hızlandıran ve aşı etkinliğini artıran silikon içinde üretilen aşı çalışmalarında faz 2 de bulunmakta olup Temmuz 2020'de faz 3 aşamasına geçmeyi planlamaktadır. Faz 1 aşama sonuçları aşının genel olarak güvenli ve iyi tolare edilebilir olduğunu ve viral replikasyonu azalttığını göstermiştir.^{31,32}

Canlı Attenüe aşılarda

Canlı attenüe aşılarda doğal enfeksiyonu en iyi taklit eden ve en güçlü T ve B hücre yanıtı oluşturan aşılarda olup farelerde tek doz intranasal uygulama ile koruyucu dozun 6 katı düzeyde antikor yanıtı ulaşılmıştır. Canlı attenüe aşılarda hazırlanması uzun sürmekte ve güvenlik açısından risk oluşturmaktadır.³³

Virüs benzeri partiküller içeren ve nanopartikül aşılarda

Virüsler gibi multivalan bağlanma gösterirken güvenlik riski oluşturmaz. S proteini oluşturmak için fare hepatit virüsü ve influenza matrix 1 kullanılır.³⁴

Replike olan ve olmayan viral vektör aşılarda

Replike olan viral vektörler adenovirüs, kızamıkçık, çiçek ve veziküler stomatit virüsü olup bunlar insanlar için patojen olmayıp virulansı nötralize eden genetik olarak modifiye bir genom taşırlar. Protein/subunit antijeni için gereken kodlama sekansı genoma en iyi ekspresyon kurulumu ve paketleme için eklenir. Bu yolla hem doğuştan hem de kazanılmış immün yanıt oluşturulur. Replike olması nedeni ile çok daha düşük dozlar yeterli olmaktadır. Antijen sunan hücreleri uyardığı için hayat boyu immunité planlanmaktadır.³⁵

Replike olmayan viral vektörler adenovirüsün replike olmasını sağlayan genleri silinip yerine antijenik protein kodlayan gen konularak üretilir. En popüler olanı Modifiye Ankara Virüs Aşısı (MVA) bir doğal attenüe suçüçeği virüsüdür. Kültürde üretilen tavuk hücrelerinde replikasyon yeteneğini yitiren MVA büyük genler taşıy ve virulans riski taşımaz.³⁶

DSÖ'nün açıklamasına göre 2 Haziran 2020 tarihi itibarı ile klinik aşamada 10, prelinik aşamada 123 SARS-CoV-2 aşısı adayı belirtilmiştir (Tablo. 1). Klinik aşamada olan aşılarda faz 1, 2 ve 2/3 aşamalarında.³⁷ Aşı geliştirme çalışmalarının %72'si özel/endüstriyel geliştiriciler tarafından, geri kalanı akademik, kamu sektörü ve diğer kar amacı gütmeyen kuruluşlar tarafından yürütülmektedir³⁸ (Tablo 2).

Tablo 1. Aşı Üretim Platformlarına ve SARS-CoV-2 Aşı Teknolojilerine Genel Bakış

Platform	Hedef	Avantajlar	Dezavantajlar
RNA aşılı	S protein	Enkesiyöz virüsün tutulmasına gerek yok İmmünojenik Hızlı üretim	Reaktojenik
DNA aşılı	S protein	Enkesiyöz virüsün tutulmasına gerek yok Çoğaltmak kolay Ucuz, hızlı üretim Yüksek ısı direnci SARS-CoV-1 için insanda denendi	İyi immün yanıt için özel cihazlara ihtiyaç var
Rekombinant protein aşılı	S protein	Enkesiyöz virüsün tutulmasına gerek yok İmmünojenisiteyi uyarmak için adjuvanlar kullanılabilir	Küresel üretim kapasitesi kısıtlı Antijen ve/veya epitop bütünlüğü onaylanmalı
Viral vektör bazı aşılı	S protein	Enkesiyöz virüsün tutulmasına gerek yok Çok iyi prelinik ve klinik verilere ihtiyaç var	Vektör immünitesi aşı etkinliği ters yönde etkileyebilir
Canlı atenue aşılı	Tüm viriyon	Birçok lisanslı insan aşısında kullanılan mevcut altyapı kullanılabilir	Genom boyutu büyük olması nedeniyle enfeksiyöz klonları üretmek zaman alır
İnaktive aşılı	Tüm viriyon	Birçok lisanslı insan aşısında kullanılan mevcut altyapı kullanılabilir Adjuvanlar kullanılabilir	Büyük miktarlarda enkesiyöz virüsün tutulması gerekli Antijen ve/veya epitop bütünlüğü onaylanmalı

Oxford Üniversitesi'nin Astra Zeneca işbirliği ile geliştirdiği aşı (ChAdOx1) replike olmayan viral vektör aşısı olup, şempanzelerde enfeksiyon yapan adenovirüs genetik olarak değiştirilip kullanılmıştır. Tek doz aşılama ile Rhesus makaklarında hümorale ve hücresele immünite yanıtı alınmış, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve solunum yollarında viral yük belirgin oranda azalmış ve pnömoni görülmemiş ve bir yan etki görülmemiştir.³⁹ Faz 1 çalışmaları Nisan 2020 de başlayıp binden fazla kişide yapılmış, faz 2 çalışmaları 10.260 5-12 yaş arası çocuk ve 56 yaş üstü yetişkine uygulanmış, faz 3 çalışmalarında da 18 yaş üstü büyük bir popülasyona uygulanması planlanmıştır. Faz 2 ve faz 3 aşamalarında yetişkin gruba randomize olarak kontrol karşılaştırması için bir veya 2 doz lisanslı MenACWY aşının yapılması planlanmıştır.⁴⁰

CanSino Biyoteknoloji' nin Çin'in Wuhan kentinde yürüttüğü Ad5 vektörlü SARS-CoV-2 aşı çalışmaları sonucuna göre aşı etkinlik, tolerabilite ve immünojenite sonuçları 22 Mayıs 2020 tarihinde yayınlanmıştır. Doz arttırmalı, tek merkezli, açık uçlu ve randomize olmayan faz 1 çalışmaları 18 ve 60 yaş aralığında yetişkinlere intramusküler olarak uygulanmış. Yedinci gün yan etki, 28. gün güvenlik değerlendirmesi yapılmış. Etkinlik değerlendirmesi için spesifik ve nötralizan antikor ve T hücre yanıtı ölçümü yapılmış. 16 ve 27 Mart 2020 arası 108 katılımcının üçte birine düşük, üçte birine orta diğer üçte birine yüksek doz aşı uygulanmış. Uygulamanın 7. günü enjeksiyon yeri ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, ateş gibi hafif orta seviyede yan etkiler görülmüş. Uygulamanın 28. günü önemli bir yan etki görülmemiş. Aşı uygulamasının 14. günü antikor ve nötralizan

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Bildirdiği Klinik Aşamada olan SARS-Cov-2 Aşı Adayları (2 Haziran 2020 tarihi itibarı ile)

Platform	Aday Aşı Tipi	Geliştirici	Aşama
Replike olmayan viral vektör	Adenovirus Tip 5 Vector	CanSino /Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü	Faz 2, ChiCTR2000031781 Faz 1, ChiCTR2000030906
RNA	LNP enkapsule mRNA	Moderna /NIAID	Faz 2, NCT04405076 Faz 1, NCT04283461
İnaktive	İnaktive	Wuhan Biyoteknoloji Enstitüsü /Sinopharm	Faz 1/2, ChiCTR2000031809
İnaktive	İnaktive	Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü/Sinopharm	Faz 1/2, ChiCTR2000032459
İnaktive	İnaktive +alum	Sinovac	Faz 1/2 NCT04383574 Faz 1/2NCT04352608
Replike olmayan viral vektör	ChAdOx1	Oxford Üniversitesi/AstraZeneca	Faz 2b/3, 2020-001228-32 Faz 1/2, 2020-001072-15
RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Faz 1/2, 2020-001038-36 NCT04368728
DNA	Elektroporasyon ile DNA plazmid aşı	Inovio	Faz 1, NCT04336410
Protein Subunit	Rekombinant glikoprotein nanopartikül aşı (adjuvant Matrix M)	Novavax	Faz 1/2, NCT04368988
İnaktive	İnaktive	Medikal Biyoloji Enstitüsü, Çin Medikal Bilimler Akademisi	Faz 1

antikor sayıları artarak 28. gün tepe seviyeye varmıştır. Spesifik T hücre yanıtları 14. gün tepe düzeye ulaşmıştır. Bulgular Ad5 vektörlü COVID-19 aşısının ileri araştırmayı hakettiğini göstermiştir. Bu aşının faz 2 çalışmaları (düşük veya orta doz) Çin ve Kanada'da başlamıştır.⁴¹ Zamanla immün yanıtın devam edip etmeyeceği ve değişen korona virüslere etkili olup olmayacağı merak konusudur. Yaş gibi bazı faktörlerin aşı yanıtını etkilediği, yaşlılarda suboptimal yanıt alındığı saptanmıştır. Ad5 vektörüne karşı önceden olan bağışıklık, virüsün endemik olduğu popülasyonlarda aşı etkinliğini sınırlandırabilir. Birçok ülkede bildirilen yüksek seroprevalans (yaklaşık % 30-80), diğer enfeksiyonlar (Ebola virus, HIV gibi) için vektör tabanlı aşı geliştirmede önemli zorluklar ortaya çıkarmıştır. Daha az görülen bir serotip veya primat adenovirüs kullanımı, adjuvanlar, yüksek doz uygulamalar veya diğer aşı platformlarının (replike olmayan aşılardan gibi) buna engel olup olmayacağı bilinmemektedir. Diğer bir endişe daha önce SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireylerde antikor-bağımlı artış (nötralize olmayan antikorlar ve Fc γ -reseptörleri) ve artmış hücrel immünopatolojiler (yardımcı-T-2 veya yardımcı-T-17 hücreleri gibi). Bu olumsuzluklar dışında immünojenik ve tolere edilebilen bu aşı adayı umut vaat etmektedir. Aşı adaylarının iyi yürütülen ve küresel olarak koordine edilen yatırımlara ihtiyacı vardır.⁴²

BCG aşısı ve eğitilmiş immünite

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çoğu bireyde hafif-orta şiddette geçirilirken bir kısım bireyde, özellikle de eşlik eden hastalığı olan yaşlılarda ağır pnömoni ve hastalığa yol açması virüs karşıtı konak savunma mekanizmasında bir kusurunu düşündürmektedir. Doğuştan gelen immün yanıtın bazı aşılardan (BCG, oral polio ve kızamık gibi) uzun süreli artırılması (eğitilmiş immünite) doğuştan gelen immün hücrelerin epigenetik, transkripsiyonel ve fonksiyonel programlama yoluyla enfeksiyonlara karşı heterolog koruma sağlamaktadır. Eğitilmiş immünite yaklaşımları ile SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının şiddetinin azaltılabileceği ve hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına yol göstereceği düşünülmektedir. Rutin aşılama programında BCG aşısının olduğu ülkelerde mortalite ve morbiditenin daha az olduğu ileri sürülmüştür. BCG aşısı dışında yeni rekombinan tüberküloz aşısı (VPM1002), kızamıkçık ve oral polio aşısı da benzer etki oluşturmaktadır. Eğitilmiş immünitenin etkisi kısa sürelidir. Spesifik SARS-CoV-2 aşısının oluşturulması daha etkili ve önemli olmakla birlikte eğitilmiş immünite spesifik aşı üretilene kadar hastalığın şiddeti ve yayılımının azalmasında faydalı olacağı düşünülmektedir.^{43,44}

Evrensel Aşı

Bir hastalığa karşı aşı geliştirilmesi uzun bir süre aldığı için (en hızlandırılmış süre: 12-18 ay) pandemi ve salgınların kontrol altına alınmasında aşı çalışmalarında başka arayışlara gidilmiştir. GlaxoSmithKline tarafından üretilen Ebola Zaire virüs aşısı adenovirüs vektörlü HIV aşısı kullanılarak

yaşlanmıştır.⁴⁵ Benzer şekilde Pastör Enstitüsü kızamıkçık virüs vektörünü Ebola Zika ve Lassa ateşi aşılarını hazırlamak için kullanmıştır.⁴⁶ Daha önceki diğer koronavirüs aşı çalışmaları şimdiki aşı çalışmalarına yol gösterici olmaktadır. Bu bilgiler ışığında hızlı gelişen salgınlarda spesifik aşı bulunana ve etkinlik/güvenlik çalışmaları sonuçlanana kadar ortak epitopa karşı üretilen bir universal aşı umut vadetmektedir.

Kaynaklar

1. Wuhan Municipal Health Commission (2019) Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
2. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-22. 11 February 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?fvrsn=fb6d49b1_2
3. Fontanet A. COVID-19: What we have learnt as of 20 February 2020 by Arnaud Fontanet, Institute Pasteur.
4. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-11.31 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?fvrsn=de7c0f7_4
5. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-open-ing-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-March-2020>
6. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-134. 2 June 2020.
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Version 2. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
9. Hoffmann M, Kleine H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Wang Q, Zhang Y, Wu L. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020 Apr 7. pii: S0092-8674(20)30338-X. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
11. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. 2019. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol.* 2019;10:594. doi: 10.3389/fimmu.2019.00594. ECollection 2019.
12. Andre F E. 2001. The future of vaccines, immunisation concepts and practice. *Vaccine* 19: 2206-2209.
13. Violaine S. Mitchell, Nalini M. Philipose, and Jay P. Sanford. Stages of Vaccine Development. *The Children's Vaccine Initiative: Achieving the Vision.* 1993;6:109-127
14. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. *Infect Dis Ther.* 2020; 9(2): 255-274. doi: 10.1007/s40121-020-00300
15. Zhao J, Perera RAPM, Kayali G, Meyerholz D, Perlman S, Peiris M. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for middle east respiratory syndrome. *J. Virol.* 2015;89:6117-6120. doi: 10.1128/JVI.00446-415.
16. Pallesen J, Wang N, Corbett KS, Wrapp D, Kirchdoerfer RN, Turner HL et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017;114, E7348-E7357. doi: 10.1073/pnas.1707304114.
17. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;1263, 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
18. Ma C, Li Y, Wang L, Zhao G, Tao X, Tseng C. Intranasal vaccination with recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein induces much stronger local mucosal immune responses than subcutaneous immunization: implication for designing novel mucosal MERS vaccines. *Vaccine.* 2014;32:2100-2108. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.004.
19. Zhao J, Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice ? *J. Virol.* 2010;84, 9318-9325. doi:10.1128/JVI.01049-1010.

20. Tang XC, Agnihothram SS, Jiao Y, Stanhope J, Graham RL, Peterson EC et al. Identification of human neutralizing antibodies against MERSCoV and their role in virus adaptive evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014;111:E2018-26. doi: 10.1073/pnas.1402074111.
21. Zhu Z, Chakraborti S, He Y, Roberts A, Sheahan, T, Xiao X et al. Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104, 12123-12128. doi:10.1073/pnas.0701000104.
22. Kandeel M . Bioinformatics analysis of the recent MERS-CoV with special reference to the virus-encoded Spike protein. *Mol. Enzymol. Drug Targets.*2018;01,1-10. doi: 10.21767/2572-5475.10001.
23. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.*2013; 495, 251-254. doi: 10.1038/nature 12005.
24. Luo CM, Wang N, Yang XL, Liu HZ, Zhang W, Li B et al. Discovery of novel bat coronaviruses in south china that use the same receptor as middle east respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2018;92:e00116-18. doi:10.1128/JVI.00116-118.
25. Bisht H, Roberts A, Vogel L, Subbarao K, Moss B. Neutralizing antibody and protective immunity to SARS coronavirus infection of mice induced by a soluble recombinant polypeptide containing an N-terminal segment of the spike glycoprotein. *Virology.* 2005; 334: 160-165.
26. Clover Biopharmaceuticals vaccines programs. Available from <http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=42>. Accessed 28 Feb. 2020.
27. 'Significant step' in COVID-19 vaccine quest Available from 2020/02/significantstep%E2%80%99-covid-19-vaccine-quest. Accessed 28 Feb. 2020.
28. Sardesai NY, Weiner DB. Electroporation delivery of DNA vaccines: prospects for success. *Curr. Opin. Immunol.* 2011;23: 421-429.
29. Mukherjee R. Global efforts on vaccine for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci.*2020;45:68. doi: 10.1007/s12038-020-00040-7
30. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018;17: 261-279.
31. mRNA platform: Enabling Drug Discovery & Development Available from <https://www.modernatx.com/mrna-technology/mrna-platform-enabling-drug-discovery-development>. Accessed 28 Feb. 2020.
32. Moderna Announces Positive Interim Phase 1 Data for its mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus. May 18, 2020.
33. Almázán F, Dediego ML, Sola I, Zuñiga S, Nieto-torres JL, Marquez-jurado S et al. A Vaccine candidate east respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *Mbio.*2013; 4, 1-11. doi: 10.1128/mBio.00650-13.
34. Lokugamage K G, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, Watts DM, Wyde PR, Wang N et al. Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV. *Vaccine* 26. 2008;797-808. doi:1016/j.vaccine.2007.11.092.
35. Zuniga A, Wang Z, Liniger M, Hangartner L, Caballero M et al. Attenuated measles virus as a vaccine vector. *Vaccine.* 2007;25 2974-298.
36. Kennedy JS and Greenberg RN 2009 IMVAMUNE: modified vaccinia Ankara strain as an attenuated smallpox vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 8 13-24.
37. World Health Organization (2020). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 2 June 2020.
38. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2020; 9(5):305-306. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
39. Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *BioRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>
40. Oxford University. 22 May 2020. doi:<http://www.ox.ac.uk/news/2020-05-22-oxford-covid-19-vaccine-begin-phase-iii-human-trials>.
41. Zhu F, Li Y, Guan X, Hou L, Wang W, Li J et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-scalation open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20)31208-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
42. Lee N, McGeer A. The starting line for COVID-19 vaccine development *Lancet.* May 28, 2020. doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)31239-3
43. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, Crevel RV, Frank L. van de Veerdonk FL, Bonten M. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell.* S0092-8674(20)30507-9. doi.org/10.1016/j.cell.2020. 04.042
44. Kumar J, Meena J. Demystifying BCG Vaccine and COVID-19 Relationship. *Indian Pediatr.* 2020;S097475591600168.
45. GSK 2016 Update on GSK's response to the Zika virus disease outbreak. *gsk.com*
46. WHO 2020 DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. *who.int* March 20.