



COVID-19 Aşıları: Tünelin Ucundaki Işık

COVID-19 Vaccines: Light at the end of the Tunnel

Alpay Azap¹ 

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Unfortunately, extensive utilization of standard preventive (face mask- distance- hygiene-air conditioning) and restrictive measures is nowhere near to control COVID-19 outbreak. Started with the fall, more than 600,000 new cases a day worldwide, increased the need for an effective vaccine. Research since the very start of the outbreak to develop a potent vaccine against SARS-CoV-2 is about to reach its initial goals. Many types of vaccines are currently under development, including inactivated, live-attenuated, nucleic acid-based, virus-like particle, replicating/non-replicating viral vector vaccines. Among the 54 candidates of different technologies in clinical trials, 13 have reached the last stage of Phase III upon November 2020. Another 87 candidates are being tested in preclinical studies. This is the fastest in human history to develop a vaccine against an infectious disease. As for the potency of the vaccines expected soon to be available, questions still exist mainly due to uncertainties related to the immune response against SARS-CoV-2 and the recurring mutations in the virus.

This review will focus on the advantages and disadvantages of the vaccines in development after a brief summary of the immune response against SARS-CoV-2.

Key words: COVID -19, SARS-CoV-2, outbreak, vaccines

ÖZET

Covid-19 salgınının kontrol altına alınabilmesi için standart önlemlerin (maske-mesafe-temizlik-havalandırma) yaygın şekilde uygulanması ve kısıtlama tedbirlerinin hayata geçirilmesi ne yazık ki yeterli olamamaktadır. Sonbaharla birlikte her gün dünya genelinde 600.000'den fazla yeni olgu bildirilirken etkili aşıya olan ihtiyaç giderek daha da artmaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı etkili aşıların geliştirilmesi için salgının ilk ayında başlayan çalışmalar meyvelerini vermeye başlamıştır. İnaktive virüs aşıları, canlı virüs aşıları, rekombinan viral taşıyıcı içeren aşılar, nükleik asit temelli aşılar, protein alt-ünite aşıları ve virüs benzeri parçacık içeren çok sayıda aşı geliştirilme aşamasındadır. Kasım 2020 itibariyle farklı teknolojilere sahip 54 aşı klinik çalışma aşamalarında olup bunlardan 13'ü son aşama olan Faz III aşamasındadır. Öte yandan 87 aşıyla ilgili klinik öncesi çalışmalar da devam etmektedir. İnsanoğlu bir enfeksiyon etkenine karşı tarihte hiç olmadığı kadar hızlı bir şekilde aşı üretmektedir. SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık yanıtının tam olarak anlaşılmasını ve virüsün mutasyona uğraması nedeniyle kullanıma girmesi beklenen aşıların ne kadar etkili olacağına dair soru işaretleri bulunmaktadır. Bu derlemede SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık yanıtı kısaca özetlendikten sonra geliştirilme aşamasındaki aşıların avantaj ve dezavantajları üzerinde durulacaktır.

Anahtar kelimeler: COVID -19, SARS-CoV-2, pandemi, aşılar

Giriş

Kasım ayı ortası itibariyle dünya geneline yayılmış 50 milyonu aşkın vaka ve 1,5 milyona ulaşan ölüm sayıları ile insan hayatını ve toplumsal yaşantıyı tehdit eden Covid-19 hastalığı insanlığın son yüzyılda yaşadığı en ciddi salgın hastalık olarak değerlendirilmektedir¹. Bulaşmayı engellemek için getirilen standart önlemler (maske-mesafe-temizlik-havalandırma) ve kısıtlama tedbirleri ne yazık ki Covid-19 salgınının kontrol altına alınabilmesi için yeterli olamamaktadır. Sonbaharla birlikte her gün dünya genelinde 600.000'den fazla yeni olgu bildirilirken salgının kontrol altına alınabilmesi için etkili aşıya olan ihtiyaç giderek daha da artmaktadır. Aşı çalışmaları büyük bir hızla devam ederken aşılarla ilgili olarak umut vadeden bulguların yanı sıra soru işaretleri de belirlemektedir². Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi aşıyla elde edilmeye çalışılan enfeksiyona karşı gelişen bağışık yanıtın bir taklididir. Bunun için o enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın yapısının çok iyi tanımlanması, bu yapının bağışıklık sistemi ile etkileşimi ve gelişen bağışık yanıtın özelliklerinin iyi bilinmesi gereklidir. Covid-19'a neden olan SARS-CoV-2'nin yapısal özellikleri önemli ölçüde anlaşılmıştır³.



Ancak bağışıklık sistemi ile etkileşimi ve bunun sonuçları ile ilgili hala bilinmeyen çok nokta söz konusudur⁴. Aşı, immünplazma ve sentetik antikolar gibi korunma ve tedavi yaklaşımlarının yapılabilmesi için bu noktaların aydınlatılması gereklidir.

Bu derlemede SARS-CoV-2'ye karşı oluşan bağışıklıkla ilgili önemli noktalar özetlendikten sonra gündemdeki Covid-19 aşları, teknolojik özellikleri ve avantaj ve dezavantajları ele alınacaktır.

SARS-CoV-2'ye Karşı Bağışıklık Yanıtı

Koronavirüsler bilinen en büyük genoma sahip RNA virüsleridir^{3,4}. Çok geniş bir konak spektrumuna sahip olan koronavirüslerin bir üyesi olan SARS-CoV-2, diğer beta-koravirüsler gibi karmaşık olup yapısal proteinler, yapısal proteinler, viral düzenleyiciler ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan 29.903 nükleotitten oluşan tek iplikçikli segmentsiz RNA'ya sahiptir³. Virüsün doku tropizmini belirleyen S (spike) proteini, konakçı hücrelere tutunma ve invazyon için gereklidir ve 1255 aminoasitten oluşan trimerik bir membran glikoproteinidir⁴. S proteini 180 kDa ağırlıkta olup S1 ve S2 adı verilen iki alt üniteden oluşur. S1 alt ünitesinde yer alan "reseptöre bağlanan alan" (receptor binding domain), kısaca RBD, virüsün ACE-2 reseptörlerine bağlanmasını sağlayan esas bölge olup bu özelliği nedeniyle tedavi ve korunmada hedefte olan yapıdır⁵. RBD'ye karşı oluşan antikoların virüsü nötralize edebildiği gösterilmiştir⁶. Ancak SARS-CoV-2'ye karşı yanıt sadece antikolarla sınırlı olmayıp hücresel bağışıklığın da rolü olduğu düşünülmektedir.

Salgısal (humoral) bağışıklık

SARS-CoV-2'ye karşı salgısal bağışıklık yanıtı yüzey glikoproteinleri hedef alan antikolarla gerçekleşmektedir. Bu yüzey proteinlerinden en önemlisi S-glikoproteini (özellikle RBD bölgesi) olmakla beraber, nükleokapsid proteini de bağışık yanıt için önemlidir. İn vitro nötralizasyon testlerinde aşı veya hastalık sonrası gelişen antikolar içinde anti-S glikoprotein ve anti-RBD'nin viral klirens ve nötralizasyonu sağladığı gösterilmiştir⁶. Hastalığı geçiren kişilerin serumlarında yüksek düzeyde IgM, IgA ve IgG tespit edilmiş olması bu antikoların hastalıktan korunmada önemli olduğuna işaret etmektedir. Aslında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna antikor yanıtının kinetiği SARS-CoV-1'e karşı gelişen antikor kinetiğine benzemektedir⁷. Hastalığın ilk haftası içinde S-glikoproteinine karşı oluşan IgA yükselmeye başlayıp 20-22. günlerde tepe yapmakta, IgM ise 10-12 günlerde tepe yaptıktan sonra genellikle 18. gün civarında azalarak kaybolmaktadır. IgG tip antikolar ise 3. hafta civarında en yüksek düzeye ulaşır 8. Haftada azalmaya başlamaktadır⁷. Hastalığı hafif geçiren kişilerde oluşan antikoların düzeyi daha düşük olup daha kısa süre içerisinde kaybolmaktadır⁸. Yapılan bir çalışmada hastalığı asemptomatik geçiren kişilerin %40'ında, semptomatik geçirenlerin ise %13'ünde enfeksiyondan sonraki 2-3 ay içinde IgG'nin kaybolduğu gösterilmiştir⁹. Oluşan antikoların kısa sürede azalarak kaybolduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte İzlanda'dan yapılan bir çalışmada IgG tipi antikoların 4 ay boyunca azalmadan devam ettiği gösterilmiştir¹⁰. Oluşan antikoların kısa süreli olduğu mevsimsel insan koronavirüslerle gerçekleşen enfeksiyonlarda da gösterilmiştir. Koronavirüsler 229E, NL63 ve OC43 ile re-enfeksiyonlar bildirilmiştir^{2,5}. Covid-19 geçiren kişilerden de tekrar enfekte olanlar bildirilmektedir¹¹. SARS-CoV-2 ile re-enfeksiyonda antikoların azalmasının yanı sıra farklı genotipte virüslerle karşılaşılması belirleyici olsa da bu durum yine de aşların etkisinin uzun süreli olamayacağına bir işaret olarak kabul edilebilir^{11,12}.

Hücresel Bağışıklık

SARS-CoV-2 ile enfekte az sayıda olguda yapılan çalışmalar, CD38+, HLA-DR+ T hücrelerin (CD4+ ve CD8+) semptomların 7-10. günlerinde arttığını ve 20. Gün civarında normale döndüğünü göstermiştir¹³⁻¹⁴. S-proteine spesifik aktive olmuş CD38+ T hücreler Covid-19 olgularının büyük kısmında (%83) gösterilmiştir¹³. İlginç olarak daha önce SARS-CoV-2 ile karşılaşmamış kişilerde de belli oranda S-proteine yanıt veren CD4+ ve CD8+ T lenfositler tespit edilmiştir. Bunun mevsimsel koronavirüs enfeksiyonlarıyla çapraz dirençten kaynaklanabileceği düşünülmektedir¹⁵. Covid-19 geçiren 203 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada virüs spesifik T lenfositlerin akut enfeksiyon sırasında sitotoksik etki gösterdikleri, konvelesan dönemdeki hastalarda ise hafıza lenfositlerin hakim olduğu ve poliklonal özellik taşıdıkları bulunmuştur¹⁶. Bu çalışmada ilginç olarak ölçülebilir düzeyde antikor bulunmayan kişilerde de hücresel yanıtın bulunduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde bir başka çalışmada da spesifik antikor tespit edilemeyen bazı hastalarda hafıza T-hücre yanıtının geliştiği bildirilmiştir¹⁷. Bu bulgular Covid-19'dan korunmada hücresel yanıtın da önemli

olduğuna işaret etmektedir. Dolayısıyla aşılarda hücrel yanıt oluşturma yetenekleri de başarılarında belirleyici olacaktır. İdeal aşının hem nötralizan antikor oluşturmaya hem de Th1 yanıtı veren hücrel bağışıklık elemanlarını aktive etmesi beklenmektedir.

Covid-19 Aşıları

SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirilmesi için çalışmalar daha salgının ilk ayında başlamıştır. Kasım 2020 itibarıyla farklı teknolojilere sahip 54 aşı klinik çalışma aşamalarında olup bunlardan 13'ü son aşama olan Faz III aşamasındadır. Öte yandan 87 aşıyla ilgili klinik öncesi çalışmalar da devam etmektedir. Çalışmaları devam eden Covid-19 aşılarının büyük çoğunluğunun antijenik hedefi hücreleri enfekte etmede önemli rolü olan S (spike) glikoproteini ve özellikle bu proteinin RBD bölgesidir¹⁸. Ancak antijen olarak N proteini, M proteini, yapısal olmayan proteinler (nsp) ve diğer proteinleri kullanan aşılar da bulunmaktadır. Aşıları teknolojik özelliklerine göre inaktive virüs aşıları, canlı virüs aşıları, rekombinan viral taşıyıcı içeren aşılar, nükleik asit temelli aşılar, protein alt-ünite aşıları ve virüs benzeri parçacık içeren çok sayıda aşı geliştirilme aşamasındadır.

Zayıflatılmış (atenüe) canlı aşılar

Bugün itibarıyla klinik öncesi aşamada denenmekte olan üç canlı zayıflatılmış aşı bulunmaktadır. Bu aşıların bağışıklık sistemini turnike benzeri reseptörler (toll-like receptors: TLRs) üzerinden güçlü şekilde uyarmaları potansiyelleri bulunmaktadır. Hem B lenfositler hem de CD4 ve CD8 T lenfositlerin yüzeyinde bulunan TLR3, TLR7, TLR 8 ve TLR9 aracılığıyla humoral ve hücrel yanıt oluşmasını sağlayabilirler. Nazal sprey olarak uygulandığında mukozal yanıt sağlaması da beklenen bu aşılar için virüs soğuğa adapte virüslerden, ters genetik yoldan veya karışım (reassortment) yolu ile elde edilebilir. Örneğin Hong Kong'da geliştirilen böyle bir aşıda canlı influenza aşısında kullanılan influenza virüsüne rekombinasyon ile SARS-CoV-2 S-proteininin RBD bölgesi entegre edilmiştir. Benzer şekilde rekombinan kızamık virüsü, maymun çiçeği virüsü veya başka virüslerin kullanımı da söz konusu olabilmektedir. Ancak bu aşılardaki zayıflatılmış virüslerin çoğalma sırasında mutasyona uğramaları, yapılarını değiştirmeleri, virüslarının artması gibi riskler etkililik ve güvenlik açısından dezavantaj yaratmaktadır¹⁹.

İnaktif Virüs Aşıları

Bu aşılar zayıflatılmış canlı aşılarla kıyasla daha kararlı (stabil), daha güvenli aşılardır. İnaktif grip aşıları da 75 yıldır benzer bir teknoloji ile üretildiğinden bilinen bir teknoloji ile nispeten daha kolay üretilmeleri mümkündür. SARS-CoV-1 salgınında denenmiş olmaları ve immünojenitlerinin adjuvanlarla artırılabilir olması diğer avantajlarından^{18,19}. Ölü de olsa tam virüs içerdiği için çok sayıda antijen barındırır. Bu durum bir avantaj olduğu gibi önemsiz antijenlerin immün yanıtı bozmasına da neden olabilir¹⁸. Bağışıklığın devamını sağlamak için rapel dozların uygulanması gerekir. Bir diğer dezavantajı ise üretimi için çok sayıda canlı virüsün üretilmesinin ve bunların immünojenik özelliklerinin bozulmadan inaktive edilmesinin gerekmesidir. Çin'de üretilen iki farklı inaktive aşı (Synovac ve Synopharm aşıları) faz III aşamasını tamamlamak üzeredir. Synovac'ın ürettiği aşı Brezilya ve Endonezya ile birlikte Fransa ve Türkiye'de de denenmektedir. Faz I ve Faz II çalışmalarda toplam 742 gönüllüde iki doz olarak kas içine uygulanan aşının 14 gün arayla uygulanması durumunda deneklerin %92.4'ünde, 28 gün arayla uygulanması durumunda %97.4'ünde RBD'ye karşı antikor geliştirdiği gösterilmiştir²⁰. Sinopharm firması ise iki ayrı inaktive tam virüs aşısı geliştirmiş olup Faz III çalışmalarını yürütmektedir. Yayımlanan Faz I ve II sonuçlarına göre iki hafta arayla kas içine uygulanan adjuvanlı inaktive tam virüs aşısı yüksek düzeyde nötralizan antikor oluşturmuş ve ciddi yan etkiye rastlanmamıştır²¹.

Nükleik Asit Aşıları

DNA aşıları ve mRNA aşıları son yılların popüler yeni aşı teknolojileridir. Bu aşılar insan hücrelerine girip bağışıklık sağlanması istenen virüse ait proteinlerin sentezlenmesini sağlarlar¹⁸. SARS-CoV-2 söz konusu olduğunda S protein sentezlenmesini sağlayan nükleik asit aşıları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlar içerisinde mRNA aşıları Covid-19'a yönelik aşı yarışında en önde gelen aşılar dandır.

mRNA Aşıları: S protein üretimini sağlayan mRNA aşılarında, hücre içine girişi sağlamak için S proteini kodlayan mRNA lipid nanopartikül kılıf içine yerleştirilir. Kas içine aşının enjekte edilmesiyle birlikte miyositler lipid nanopartikülleri endositoz ile içlerine alırlar. Hücre içine giren mRNA sitoplazmaya salınır ve hücre S protein sentezler. Hücreden dışarı salgılanan S proteinler antijenik uyarı ile hem salgısal (B hücre yanıtı) hem de hücrel (sitotoksik T hücre yanıtı) bağışıklık yanıtının oluşmasını sağlarlar²². Burada basitçe anlatılan çalışma mekanizması aslında çok sayıda cevaplama zor soruyu barındırır. Örneğin ideal düzeyde IgG yanıtı üretilmesi için her bir SARS-CoV-2 hücresi (virion) başına düşen S protein miktarının belli bir oranda olması gereklidir. Tam virüste doğal olarak belli olan bu oranı mRNA ile miyositlere S protein sentezleterek yakalamak ne kadar mümkün olabilecektir? Eğer ortamda gereğinden fazla S protein olursa IgG'ler tarafından bağlanamayan S proteinler ACE-2 reseptörlerine bağlanacak ve IgG'lerin etkisi yetersiz kalacaktır²². İkincisi S proteinin ACE-2 reseptörlerine etkili şekilde bağlanması S proteinin karmaşık konfigürasyonu sayesinde gerçekleşmektedir. Dolayısıyla dolaşmakta olan SARS-CoV-2 suşlarının S proteininde gerçekleşecek mutasyonlar mRNA aşısının sağladığı antikörlerin etkisiz hale gelmesine neden olabilecektir²².

Biyomühendislik uygulamaları sayesinde hızlı ve ucuza üretilibilmeleri mRNA aşılarının en önemli avantajıdır¹⁸. Hem salgısal hem hücrel bağışıklık yanıtını tetiklerler. Ayrıca canlı zayıflatılmış aşılar veya daha az olasılıkla inaktive aşılar (üretim hataları nedeniyle) söz konusu olan aşıya bağlı enfeksiyon riski mRNA aşıları için söz konusu değildir. Bir diğer avantajları biyo mühendislik sayesinde mRNA'nın stabilitesi ve translasyon kapasitesi artırılarak güçlü bir bağışıklık yanıtı sağlanabilmesidir²².

mRNA aşılarından öne çıkanlar Pfizer ile sonradan ortaklık yapan BioNTech firmasının geliştirdiği nano partikül teknolojili, modifiye nükleozid içeren BNT162b1 ve BNT162b2 aşılarıdır. Bir dizi mRNA aşısı içinden bu iki aşığı seçen araştırmacılar FazI ve FazII çalışmada BNT162b2'nin, BNT162b1 kadar nötralizan antikör oluşturduğunu ve S proteini ve RBD bölgesine karşı daha güçlü CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı oluşturduğunu, üstelik daha düşük yan etki profiline sahip olduğunu gösterdiklerinden FazIII çalışmayı BNT162b2 ile yapma kararı almışlardır¹⁸. Bu aşının FazIII çalışması tamamlanmış olup sonuçları şirket yöneticileri tarafından çok başarılı oldukları yönünde bilgilerle medyada paylaşılmış ancak henüz bilimsel ortamda yayımlanmamıştır. Aşının -80 derecede saklanmak zorunda olması, bir kere çözüldükten sonra 5 gün +4 °C'de saklanabilecek olması aşının yaygın dağıtımının zor olacağına işaret etmektedir.

FazIII çalışması tamamlanmak üzere olan bir diğer mRNA aşısı Moderna firması ile ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün işbirliği ile geliştirilen mRNA-1273 aşısıdır. Bu aşı da lipid nanopartiküller içine gizlenmiş S-proteini kodlayan mRNA içermektedir. FazI çalışma sonucunda hastalığı geçiren kişilerdekine benzer miktarda antikör üretimini sağladığı gösterilen aşının lokal yan etkileri dışında önemli yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Aşı CD4+ T lenfositler üzerinden hücrel bağışıklık sağlamakta CD8+ T hücreler bağışıklığa katılmamaktadır²³. Bu aşının diğer mRNA aşısı BNT162b2'ye göre avantajlı olduğu taraf -80°C'ye ihtiyaç duyulmaması -20°C'de saklanabilmesidir.

DNA Aşıları

Kanser, alerjik hastalıklar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde ve enfeksiyonların engellenmesinde son 20 yılda çok çalışılan aşılar. DNA aşıları, mRNA'dakine benzer bir prensiple kas hücreleri, keratinositler ve enjeksiyon bölgesindeki antijen sunan hücrelerin hedeflenen antijenik yapıya (bakteri, virüs, kanser hücresi vb) benzer proteinleri sentezlemek üzere plazmid DNA ile enfekte edilmesi yoluyla etki gösterirler. Böylelikle enfekte olan hücreler sürekli olarak antijen üretirler ve hem salgısal hem hücrel bağışıklık sisteminin buna yanıt geliştirmesini sağlarlar²⁴. Çok miktarda ve hızlı üretilmesi, dış ortam koşullarına çok dayanıklı olması, soğuk zincir gerektirmemesi en önemli avantajlarıdır. Ancak oluşan bağışıklık yanıtının düşük düzeyde olması, insan hücre genomuna yabancı DNA'nın entegre ediliyor olmasının getirebileceği riskler ve kendi kendisine antikör üretebilmesi DNA aşılarıyla ilgili problemleri noktalar¹⁹. Kasım 2020 itibarıyla Güney Kore kaynaklı bir firma tarafından SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilmiş bir DNA aşısı FazI aşamasındadır²⁵.

Viral Vektör Aşıları

Son yıllarda rekombinan viroloji konusundaki gelişmeler sayesinde pek çok virüsün replikasyonu ve patogenezi ayrıntılı bir şekilde ortaya konmuştur. Bu sayede protein ekspresyonu ve aşılama için fırsatlar yaratmıştır. Viral vektör aşılarının en büyük avantajları taşıyıcı virüs sayesinde gerçek bir viral enfeksiyondakine benzer şekilde doğal bağışıklık sisteminin tüm parçalarının aktive olmasını sağlamalarıdır²⁶. Viral taşıyıcı (vektör) aşılarda bir diğer avantajı, yan etkileri ve üretim teknolojisindeki ayrıntıları belirleyen faktörün yeni ortaya çıkan ve henüz yeterince bilinmeyen patojen değil taşıyıcı virüsün özellikleri olmasıdır. Böylece yeni ortaya çıkan bir patojenin daha tüm özellikleri bilinmeden ona karşı aşı çalışmasına güvenle başlanabilmektedir²⁶. Taşıyıcı olarak replike olabilen (zayıflatılmış) ve olmayan (inaktive) farklı virüsler kullanılabilir. Replike olabilen viral taşıyıcılar içinde en çok kullanılanı Veziküler Stomatit Virüsü (VSV)'dir. İnsanlarda patojen olmaması ve güçlü hücrel ve salgısal bağışıklık sağlaması yanında farklı virüslere ait glikoproteinlerin rekombinasyon ile kolayca dahil edilebilmesi nedeniyle çok tercih edilir²⁶. Replike olamayan taşıyıcı virüslerin başında rekombinan adenovirüsler gelmektedir. Ancak adenovirüsler insanlarda sık enfeksiyona neden olan virüsler olduğu için adenovirüs aşılarının antikor oluşturma yeteneği düşüktür. Ancak bu sorun, maymun adenovirüslerin adapte edilerek taşıyıcı virüs olarak kullanılmasıyla aşılmıştır²⁷. Günümüzde koronavirüs dahil olmak üzere pek çok önem kazanan veya yeni ortaya çıkan virüse karşı bu taşıyıcı platformlarla aşı üretilmeye çalışılmaktadır. Bir diğer çoğalamayan taşıyıcı virüs, modifiye Ankara virüsüdür (modifiye vaksinya virüs Ankara-MVA). MVA, büyük gen parçalarını taşıyabilmesi, ısıya dayanıklı olduğu için lojistiğinin kolay olması ve ucuza, kolay üretilmesi gibi avantajları sayesinde çok tercih edilmektedir. Ebola, Zikavirüs, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü, Chikungunya aşıları için MVA öne çıkmaktadır²⁶.

SARS-CoV-2'ye karşı üretim aşamalarında olan çok sayıda aşı S genini taşıyan taşıyıcı virüs platformlarını kullanmaktadır. Bu aşılardan faz III aşamasında olanlar tabloda belirtilmiştir. Faz I ve II çalışmalar sonucunda bu aşılarda yan etkilerinin düşük, nötralizan antikor oluşturma yeteneklerinin yüksek olduğu bildirilmiş olup etkileri konusunda en sağlıklı bilgiyi verecek olan Faz III çalışmalar devam etmektedir. Taşıyıcı vektör platformları kullanan aşılarda önemli avantajı -80 veya -20 °C'de saklanmak zorunda olmamalarıdır. Bu aşılarda 2-8 °C'de saklanabilmektedir.

Alt Ünite Aşıları ve Virüs Benzeri Parçacıklar

Virüs proteinlerinin veya viral yapıların enjeksiyonu ile antikor oluşturan aşılardır. Virüsün belli bir kısmının enjekte edilmesi nedeniyle koruyuculukları sınırlı olabilmektedir. Üstelik bazı durumlarda dengesiz bağışıklık yanıtı oluşabilmektedir²⁸. SARS-CoV-2'ye karşı S proteininin RBD bölgesinin bir kısmını (319-545. Aminoasitler) Baculovirüs platformunda üreterek kullanan alt ünite aşılarda klinik deneme aşamalarına gelmiştir²⁵.

Virüs benzeri parçacık içeren aşılarda viral kapsid proteinlerinden bazılarını içeren protein yapısında aşılardır. Genetik materyal içermemeleri nedeniyle daha güvenli kabul edilen bu aşılarda antijenik proteini yoğun miktarda içermeleri sayesinde güçlü bağışıklık yanıtı üretmektedir. Günümüzde çok sayıda ekip SARS-CoV-2'ye karşı virüs parçacıkları içeren alt ünite aşılarını geliştirmek üzere çalışmaktadır²⁵.

Sonuç

İnsanlık tarihinde hiç olmadığı kadar hızlı bir şekilde çok sayıda bilim insanı SARS-CoV2'ye karşı aşı geliştirmek için çalışmaktadır. Farklı teknolojileri, farklı antijenleri, farklı yöntemleri kullanan 141 aşı klinik öncesi ve klinik aşamada denenmektedir. Ancak henüz Faz III sonuçları belli olup insanlarda yaygın kullanım için ruhsatlandırılmış bir aşı bulunmamaktadır. Ocak 2021'de ilk etkili aşılarda ruhsat alması beklense de bu aşılarda çok miktarda üretilip yaygın bir şekilde dağıtılması aylar sürecektir. Yeterli sayıda aşının üretilip dünyaya dağıtılması da yeterli olmayacaktır. Aşının ulaştığı ülkelerde öncelikle hangi grupların aşılanacağı başka bir etik ve teknik sorun olarak önümüzde durmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün GAVI (Küresel Aşı İttifakı) ve CEPI (Epidemik Hazırlık için Yenilikler Koalisyonu) isimli sivil toplum kuruluşları ile bir araya gelerek oluşturduğu COVAX isimli örgüt Covid-19 aşılarının dünyaya adil ve etkili bir şekilde dağıtılabilmesi için çalışmalar yürütmektedir. Bu çalışmalar yolunda giderse Dünya nüfusunun %40'ının 2021 yılı sonuna kadar aşılanmış olacağı tahmin edilmektedir.

Kitlesel aşılanmanın salgının kontrolünde çok faydası olacağı kesin olmakla birlikte hastalığı sorun olmaktan tamamen çıkartması beklenmemelidir. Aşıların bireysel korumada ne kadar etkili olacağı, hastalığı ağır geçiren kişileri ne ölçüde koruyabileceği, oluşan bağışıklığın derecesi ve ne kadar süreceği konusunda ciddi belirsizlikler söz konusudur. Covid-19, insan koronavirüs hastalığı olarak insanlar arasında dolaşmaya devam edecek ve ancak etkili bir tedavisinin bulunması ile sosyal bir sorun olmaktan çıkıp mevsimsel bir solunum yolu enfeksiyonu olarak varlığını sürdürecektir.

Tablo 1. 12 Kasım itibarıyla FazIII aşamadaki aşılar

Üretici	Aşı Tipi	Doz Sayısı	Doz aralığı (gün)
Astra-Zeneca, Oxford Üniversitesi- İngiltere	Şempanze adenovirüs (ChAdOx1/AXD1222)	2	0 ve 28
Moderna, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) -ABD	RNA (mRNA-1273)	2	0 ve 28
Pfizer, BioNTech Almanya-ABD	RNA (BNT162b1 ve BNT162b2)	2	0 ve 28
Janssen İlaç (Johnson & Johnson) ABD	Adenovirüs serotip 26 vektör (Ad26.COV2.S)	1 2	0 0 ve 56
Gamaleya Ulusal Araştırma Merkezi, Tıp Bilimleri Askeri Akademisi Rusya	Adenovirüs serotip 5 vektör ve serotip 26 vektör (Sputnik V)	2	0 ve 21
CanSino Biyoloji, Tıp Bilimleri Askeri Akademisi-Çin	Adenovirüs serotip 5 vektör (Ad5CoV)	1	0
Sinovac Biyoteknoloji - Çin	İnaktive virüs (CoronaVac)	2	0 ve 14
Sinopharm, Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü - Çin	İnaktive virüs	2	0 ve 21
Sinopharm, Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü -Çin	İnaktive virüs (BBIBP-CorV)	2	0 ve 21
Bharat Biyoteknoloji-Hindistan	İnaktive	2	0 ve 28
Novavax-ABD	Protein alt ünit (SARS CoV-2 glikoprotein + Matrix M)	2	0 ve 21

Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü Haftalık Epidemiyolojik Raporu, 17 Kasım 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update--17-november-2020>.
2. Poland GA. Tortoises, hares, and vaccines: A cautionary note for SARS-CoV-2 vaccine development. *Vaccine*. 2020;38:4219–4220.
3. Asghari A, Naseri M, Safari H, Saboory E, Parsamanesh N. The Novel Insight of SARS-CoV-2 Molecular Biology and Pathogenesis and Therapeutic Options. *DNA Cell Biol*. 2020;39:1741-1753
4. Varghese PM, Tsolaki AG, Yasmin H, Shastri A, Ferluga J, Vatish M et al. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*, 2020;225:152008.
5. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates *Lancet* 2020; 396: 1595–606.
6. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VC et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1478–88.
7. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020;52:971–77.e3
8. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliot J, Hofman C, Hausner MA et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1085–87.
9. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26:1200–04.
10. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383:1724-1734.
11. Lee JS, Kim SY, Kim TS, Hong KH, Ryoo NH, Lee J et al. Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection After Recovery from Mild Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Nov 21;ciaa1421 (baskıda).

12. Carillo J, Izquierdo-Useros N, Avila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity Biochemical and Biophysical Research Communications, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.108> (baskıda).
13. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181:1489–501.e15
14. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020;584:457–62.
15. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F et al. SARS-CoV-2 reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020;587(7833):270–274.
16. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183:158–168.e14
17. Velay A, Wendling JM, Nazon C, Partisani M, Sibilja J, Candon S et al. Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 induces cellular immune response without seroconversion. *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20132449>
18. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5:237.
19. Kaur AP, Gupta V. Covid-19 Vaccine:A comprehensive status report. *Virus Research*. 2020;288:198114
20. Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, Li CG, Kan B, Hu YL et al. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216>.
21. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA* 2020;324: 951–60.
22. Wang F, Kream RM, Stefano BG. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit* 2020;26:e924700.
23. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383:1920–1931.
24. Hobernik D, Bros M. DNA-Vaccines-How far from Clinical Use. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19:3605.
25. World Health Organization, Draft Landscape of COVID-19 candidate vaccines. 12 Nov 2020 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
26. Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clinical & Experimental Immunology* 2019;196:157–166.
27. Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*. 2012; 7:e40385.
28. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*, 2020: 586(7830):572–77. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8>.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Alpay Azap
 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
 Anabilim Dalı
 Ankara, Turkey
 e-mail: azap@medicine.ankara.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 13.11.2020

Kabul tarihi/Accepted: 27.11.2020