

8.

Bölüm

SARS-COV2 AŞI ÇALIŞMALARI

Eşe BAŞBULUT¹

1. Dünyada aşı çalışmaları ne aşamada?
2. Türkiye’de aşı çalışmaları hangi aşamada?
3. Aşı ne zaman, nasıl çözüm olacak?
4. Aşı geliştirilmesinde ki zorluklar nelerdir?
5. Aşı geliştirilmesi sonrası bizi neler bekliyor?

GİRİŞ

Dünyada devam eden COVID-19 pandemisinin sürdürülebilir şekilde önlenmesinin yolu; hızlı bir şekilde geliştirilecek olan etkili ve güvenli aşilar ile nüfusun çoğunluğunu aşilamaktır (1). Geçmiş yıllarda şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsüne (MERS-CoV) karşı aşı geliştirmeye yönelik çalışmalar klinik faz aşamasına kadar ilerlese de Kasım 2020 tarihi itibari ile halen insanlar için lisanslı herhangi bir koronavirüs aşısı bulunmamaktadır (2,3,4,5,6). Normalde herhangi bir yeni aşı geliştirme süreci 10–15 yıl sürmekte iken pandemi durumunda, klinik denemeler de dahil olmak üzere tüm aşı geliştirme süreci kısalabilir (7).

Yeni bir aşı geliştirmek prelinik, klinik gibi çeşitli süreçlerinden dolayı oldukça zorlu ve zahmetli, çoğu aşı adaylarının prelinik veya klinik aşamalarda başarısız olmasından dolayı riskli ve maliyetli (8) ve ayrıca aşı geliştirilirken yeni geliştirilen ilaçların aksine çok sayıda sağlıklı insana uygulandığından dolayı da karmaşıktır (9).

¹ Uzm. Dr. Eşe BAŞBULUT, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü esesla@yahoo.com

Bir pandemi söz konusu olduğundan aşılarda tüm dünyaya yetecek kadar büyük miktarlarda üretilmesi gerekmektedir (12). Bazı aşılarda 2 doz yapılması durumunda yeterli bağışıklık sağlayacağı da göz önünde bulundurulduğunda tüm insanlar için aşılarda erişilebilir olup olmayacağı henüz daha net değildir (44).

Milyonlarca dozluk aşının üretildikten sonra depolama ve stok yönetim süreci, sıcaklık kontrolleri ve lojistiği çok iyi planlanmalıdır (8).

COVID-19 enfeksiyonunun risk grupları olan ve hastalığın şiddetli geçtiği 65 yaş üzeri, diabetes mellitis, malinite gibi immün sistemin zayıf olduğu kişilerde aşılarda etkinliği daha az olabilir (45).

Virüsün mutasyon geçirerek aşırı etkisiz hale getirmesi henüz bilinmezliğini korumaktadır. Virüsün sık mutasyona uğraması durumunda yeni oluşan mutant suşlara karşı aşılarda yeniden geliştirilmesi söz konusu olabilir (45).

SONUÇ

SARS ve MERS salgınlarındaki bilgi birikimi, aşı geliştirme ve gen teknolojilerindeki hızlı gelişmeler sonucu birkaç ay içinde faz III çalışmaları sonuçlanan aşılarda eşzamanlı pazarlanması beklenmektedir (7). COVID-19 aşısı pandemi sürecinde tüm dünyada umut vaat etse de aşılarda ruhsatlandırılmasının ne zaman olacağı ve tüm dünyaya yetecek kadar aşı üretiminin ne kadar süreceği belirsizliğini koruduğundan bu süreçte pandemi ile savaşmak için temas, fiziksel mesafe ve maske kullanımına dikkat etmeliyiz.

KAYNAKLAR

1. Bao L, Deng W, Gao H et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *BioRxiv* 2020 Preprint. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>
2. Koch T, Dahlke C, Fathi A et al. Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an openlabel, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2020 July;20(7):827-838. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30248-6.
3. Folegatti P M, Bittaye M, Flaxman A et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2020 Jul;20(7):827-838. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30248-6.
4. Martin J E, Louder M K, Holman L A et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine* 2008 Nov;26(50):6338-43. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.026.
5. Modjarrad K, Roberts C C, Mills K T et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(9), 1013-1022. 2019 Sep;19(9):1013-1022. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30266-X.

6. Lin J T, Zhang J S, Su N et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antiviral Therapy* 2007;12(7):1107-13.
7. Douglas RG, Samant VB. (2013) The vaccine industry. In: Plotkins SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccine*. (s:33-43) 6th ed. China: Saunders Elsevier
8. Douglas, R. G., & Samant, V. B. (2018). The vaccine industry. S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit (Eds.), *Vaccines* (s: 37-44) 5th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia
9. Calina D, Sarkar C, Arsene AL et al. Recent advances, approaches and challenges in targeting pathways for potential COVID-19 vaccines development. *Immunol Res*. 2020 Oct 1:1-10. doi: 10.1007/s12026-020-09154-4.
10. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):516-527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
11. Le Thanh T, Andreadakis Z, Kumar A et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 May;19(5):305-6. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
12. WHO 2020 (15/11/2020 tarihinde [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(COVID-19\)-vaccine-access-and-allocation](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(COVID-19)-vaccine-access-and-allocation) adresinden ulaşılmıştır)
13. Dutta AK. Vaccine Against COVID-19 Disease - Present Status of Development. *Indian J Pediatr*. 2020 Oct;87(10):810-816. doi: 10.1007/s12098-020-03475-w.
14. Struck MM. Vaccine R&D success rates and development times. *Nat Biotechnol*. 1996 May;14(5):591-3. doi: 10.1038/nbt0596-591.
15. Okyay P. COVID-19 Aşı çalışmaları. (15/11/2020 tarihinde https://www.ttb.org.tr/kutuphane/COVID19-rapor_6/COVID19-rapor_6_Part_24.pdf adresinden ulaşılmıştır)
16. De Mattia F, Chapsal JM, Descamps J et al. The consistency approach for quality control of vaccines- a strategy to improve quality control and implement 3Rs. *Biologicals*. 2011 Jan;39(1):59-65. doi: 10.1016/j.biologicals.2010.12.001.
17. Yong CY, Ong HK, Yeap SK et al. Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front Microbiol*. 2019 Aug 2;10:1781. doi: 10.3389/fmicb.2019.01781.
18. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Dec;11(12):836-48. doi: 10.1038/nrmicro3143.
19. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
20. Pallesen J, Wang N, Corbett KS et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):E7348-E7357. doi: 10.1073/pnas.1707304114.
21. Wu F, Zhao S, Yu B et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
22. WHO 2020 (15/11/2020 tarihinde [file:///C:/Users/Hp/Downloads/novel-coronavirus-landscape-COVID-191cf012d2866d4102b9430ef02369d152%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/Hp/Downloads/novel-coronavirus-landscape-COVID-191cf012d2866d4102b9430ef02369d152%20(3).pdf) adresinden ulaşılmıştır)
23. Chaudhry SN, Hazafa A, Mumtaz M et al. New insights on possible vaccine development against SARS-CoV-2. *Life Sci*. 2020 Nov 1; 260:118421. doi: 10.1016/j.

- lfs.2020.118421.
24. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Aug 26;111(34):12283-7. doi: 10.1073/pnas.1400472111.
 25. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020 Oct;20(10):615-632. doi: 10.1038/s41577-020-00434-6.
 26. M.G. Sanal, R.C. Duby, An oral live attenuated vaccine strategy against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2/2019-nCoV), *Research Ideas Outcomes* 6 (2020) e53767.
 27. Tao Y, Shi M, Chommanard C et al. Surveillance of Bat Coronaviruses in Kenya Identifies Relatives of Human Coronaviruses NL63 and 229E and Their Recombination History. *J Virol*. 2017 Feb 14;91(5): e01953-16. doi: 10.1128/JVI.01953-16.
 28. Pandey SC, Pande V, Sati D, Upreti S, Samant M. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sci*. 2020 Sep 1; 256:117956. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117956.
 29. Bolles M, Deming D, Long K et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol*. 2011 Dec;85(23):12201-15. doi: 10.1128/JVI.06048-11.
 30. Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T et al. Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine. *J Virol*. 2014 Aug;88(15):8597-614. doi: 10.1128/JVI.00983-14.
 31. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020 Oct 15;288:198114. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198114.
 32. Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci*. 2020;45(1):68. doi: 10.1007/s12038-020-00040-7.
 33. Afkhami S, Yao Y, Xing Z. Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016 Apr 27; 3:16030. doi: 10.1038/mtm.2016.30.
 34. Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology*. 2018 Jan;153(1):1-9. doi: 10.1111/imm.12829.
 35. Draper SJ, Heeney JL. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Jan;8(1):62-73. doi: 10.1038/nrmicro2240.
 36. Xiang Z, Li Y, Cun A, et al. Chimpanzee adenovirus antibodies in humans, sub-Saharan Africa. *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1596-9. doi: 10.3201/eid1210.060078.
 37. Maruggi G, Zhang C, Li J et al. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther*. 2019 Apr 10;27(4):757-772. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020.
 38. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243.
 39. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE et al. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018 Sep 19;9:1963. doi: 10.3389/fimmu.2018.01963.
 40. Li W, Joshi MD, Singhania S et al. Peptide Vaccine: Progress and Challenges. *Vaccines* (Basel). 2014 Jul 2;2(3):515-36. doi: 10.3390/vaccines2030515.
 41. Chung YH, Beiss V, Fiering SN et al. COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano*. 2020 Oct 27;14(10):12522-12537. doi: 10.1021/acsnano.0c07197.

42. WHO 2020 (25/11/2020 tarihinde file:///C:/Users/Hp/Downloads/novel-coronavirus-landscape-COVID-19-(7)%20(1).pdf adresinden ulaşılmıştır)
43. Koirala A, Joo YJ, Khatami A et al. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr Respir Rev.* 2020 Sep;35:43-49. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.010.
44. Alvarez-Pasquín MJ, Heijbel H, Yarwood J et al. VACSATC (vaccine safety: attitudes, training and communication): why such a project? *Euro Surveill.* 2009 Apr 23;14(16):19181.
45. Topçu, İ., & Nasuhbeyoğlu, N. Gen Düzenleme Teknolojileri Bağlamında COVID-19 Aşı Çalışmaları ve Etik Sorunlar. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 25(3), 274-284.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aşı sonrası istenmeyen etkiler (ASİE) genelgesi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2009