

Art Arda Gelen Aşı Müjdeleri

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

COVID-19 vakaları dünya çapında hızla artıyor ve bazı ülkeler, virüsün yayılmasını engellemek için ciddi kısıtlamalara geri dönüyor. Aşı geliştirme yarışı ise tüm hızla devam ediyor. 9 Kasım itibarıyla dünya çapında toplamda 50 milyondan fazla insan enfekte olmuş ve 1,2 milyondan fazla insan COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmişken ABD’li ilaç üreticisi Pfizer ve Alman ortağı BioNTech deneysel COVID-19 aşısı BNT162b2’nin faz III klinik denemesinden bazı olumlu sonuçları bir basın bülteniyle yayınladı. Faz III bir aşının veya ilacın hem güvenli hem de etkili olup olmadığını test etmenin son aşaması olarak görülüyor. Aslında faz III deneme aşamasındaki tek aşı BNT162b2 olmasa da denemenin boyutu, dikkatli tasarımı ve ümit verici sonuçları dünya çapında bir coşku yarattı. Bu açıklamadan 7 gün sonra ABD biyoteknoloji şirketi Moderna’dan gelen haberle bu coşkuya bir yenisi eklendi. Moderna da üzerinde çalıştıkları aşının Faz III denemelerinin sonucunda %94,5 koruma sağladığını duyurdu. Ancak duyurular ve açıklamalar bununla da kalmadı. 18 Kasım’da Pfizer ve BioNTech yaptıkları açıklamada geliştirdikleri aşıyla ilgili merak edilen ve endişe duyulan bazı soruların cevaplarına yer verdi.



Yeni bir aşı geliştirmek normalde yıllar alır. Ancak Pfizer'ın ve BioNTech'in aşı adayı, bilim insanlarının SARS-CoV-2'nin genom dizisini yayınlamasından yalnızca aylar sonra klinik testlere başladı. Pfizer başkanı Dr. Albert Bourla dünyanın dört bir yanındaki insanlara bu küresel sağlık krizine son verilmesinde yardımcı olacak, son derece ihtiyaç duyulan bu atılımı yapmaya bir adım daha yaklaştıklarını söylüyor. Denemede şimdiye kadar 43.000'den fazla kişiye aşı ya da plasebo uygulandı. Bu katılımcılardan 38.955'i, üç hafta arayla iki enjeksiyondan oluşan aşı dozunu tamamladı. Deneme sırasında, daha önce COVID-19 olmayan gönüllülere, iki doz aşı veya plasebo verildi. Sonra doktorlar COVID-19'a kimin yakalandığını görmek için bekledi. Katılımcıların ikinci doz aşığı almasından yedi gün sonra veriler analiz edildiğinde denemede toplam 94 kişinin koronavirüs ile enfekte olduğu doğrulandı. Bağımsız bir komite daha sonra vakaların yaklaşık %90'ının plasebo grubunda olduğunu tespit etti. Yüzde 90 etkinlik iddiası, neredeyse tüm bu vakaların plasebo alan gönüllüler arasında olduğu ve aşı olan yalnızca birkaç kişinin hastalandığı anlamına geliyor. Yale Üniversitesinden immünolog Akiko Iwasaki, bunun gerçekten muhteşem bir oran olduğunu söylüyor.

Ancak bu sonuçlardan yola çıkan bazı bilim insanları aşı hakkındaki bazı endişelerini dile getirdi. Örneğin aşının 65 yaş ve üstü yetişkinlerde etkili olup olmadığını bilmediği ve katılımcıların yaş profiliyle ilgi-



li ayrıntıların verilmediği öne sürüldü. İlk açıklamalarından 9 gün sonra Pfizer ve BioNTech bazı bilim insanlarının akıllarındaki soru işaretlerini giderecek açıklamayı yaptı. Bu açıklamada geliştirdikleri aşının tüm yaş gruplarında %95, 65 yaş üstü yetişkinlerde ise %94 etkili olduğunu, Faz III denemesinin ilk tam sonuç grubundan elde edilen yeni verilere göre, denemeye katılanlar arasındaki 162 COVID-19 vakasından sadece 8'inin aşılardan grupta olduğunu duyurdular. Şirketler, alt grup analizleri her zaman daha fazla belirsizliğe sahip olsa da aşının ikinci dozundan 7 gün sonra ölçülen etkililiğinin farklı ırk ve etnik gruplarda aynı olduğunu ve aşılardanların %3,7'sinin enjek-

siyonlardan sonra yorgunluk bildirmesine rağmen, ciddi bir yan etkinin ortaya çıkmadığını rapor etti. Pfizer-BioNTech denemesi, iki yıl daha koronavirüs aşısının güvenliği ve etkinliği hakkında veri toplamaya devam edecek. Bir ön çalışma, COVID-19'dan kurtulan kişilerin çoğunun vücutlarında enfeksiyondan altı aydan daha uzun bir süre sonra hâlâ koronavirüse özgü bağışıklık hücrelerinin bulunduğunu öne sürüyor. Bu çalışmayı yürüten araştırmacılar, koronavirüse özgü T hücrelerinin seviyelerinin altı ayda yalnızca biraz azaldığını, B hücreleri adı verilen ve antikor üreten diğer bağışıklık hücrelerinin ise enfeksiyondan bir ila altı ay sonra gerçekten arttığını buldu.



Pfizer ve BioNTech basın açıklamasında 2020'de dünya çapında 50 milyona yakın, 2021'de ise 1,3 milyar doz aşı üretmeyi umduklarını belirtti. Herkesi aşılama için yaklaşık 14 milyar doz gerekiyor. Diğer yandan, ülkeler aşı temin etmek için yarışa girdiler bile. BioNTech'in kurucusu ve CEO'su Uğur Şahin, gerekli onayları aldıktan sonra aşının dağıtımında adil bir yaklaşım kullanacaklarını söyledi.

Sonuçların daha önce virüs bulaşmış kişileri kapsamaması hâlâ bir dezavantaj olarak görülüyor. Bazı bilim insanlarına göre aşı hastalığı geçirmiş kişilere de yapılmalı ki onlar üzerindeki etkisi de anlaşılmalı. Şirketler bununla ilgili verilere sahip olduklarını ve denemelere devam ederken bu konudaki araştırmaların da süreceğini söylüyor.

Uzmanlar, Pfizer COVID-19 aşısının yaygın kullanım için onaylanması hâlinde bazı lojistik sorunların ortaya çıkabileceği kaygılarını da dile getiriyor. Soğuk saklama gerektiren birçok aşının yaklaşık 4 °C veya biraz daha düşük sıcaklıkta tutulması gerekiyor ancak BNT162b2 aşısının -70 °C'de saklanması gerektiği öne sürülüyor. Bu durum da aşının taşınması ve depolanması sırasında soğuk zincir sorunu çıkma ihtimalini gündeme getiriyor.

İkinci Müjde Moderna'dan

Moderna'nın 30.000 kişilik aşı denemesini izleyen bağımsız bir kurul, 15 Kasım'da toplanıp şirkete ve ABD hükümeti sağlık yetkililerine, aşılanan gruptan 5 kişide, plasebo aşısı alan gruptansa 90 kişide doğrulanmış COVID-19 vakası geliştiğini bildirdi.

Şirket 16 Kasım'da yaptığı basın açıklamasında, bunun geliştirdikleri mRNA-1273 isimli aşının %94,5'lik bir etkinliğe sahip olduğu anlamına geldiğini duyurdu. Basın açıklama-

sına göre ön analiz, değerlendirilen tüm alt gruplar arasında geniş ölçüde tutarlı bir güvenlik ve etkinlik profili sergiliyor. Bu, aşının yaşlılar ile diyabet ve kalp hastalığı gibi kronik sağlık problemlerine sahip kişilerde de eşit derecede iyi çalıştığı anlamına geliyor. Ancak aşının korunması, dayanıklılığı, güvenlikleri, ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) bunları onaylamak için ne talep edeceği ve milyarlarca olmasa bile yüz milyonlarca dozu hızla üretip dağıtmanın zorluğu başta olmak üzere bu aşıyla ilgili de pek çok soru var.

Önceki daha küçük çaptaki araştırmalar mRNA aşılarının bağışıklık tepkilerini tetikleyebileceğini ve önemli güvenlik sorunları olmadığını göstermiş olsa da iki aşı denemesi de insanları bir patojenden gerçekten koruyabileceklerini gösteren ilk deneyler olarak değerlendiriliyor. Her iki aşı da ABD Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü (NIAID) Aşı Araştırma Merkezinden Barney Graham liderliğindeki bir araştırma ekibi tarafından tasarlanan SARS-CoV-2 yüzey proteinini kodlayan bir mRNA parçasına dayanıyor.

Her iki aşığı da iki doz yaptırmak gerekiyor ki bu da aslında WHO için "ideal olmayan" bir durum. Bir doz yapılması gereken aşılar, kişilerin ikinci dozu yaptırmamaları riski göz önünde bulundurulduğunda iki dozluk aşılar tercih ediliyor.

	Pfizer-BioNTech COVID-19 Aşısı	Moderna COVID-19 Aşısı
Tipi	mRNA	mRNA
Gerekli doz	21 gün arayla 2 enjeksiyon	4 hafta arayla 2 enjeksiyon
Etkinliği	%95	%95
Depolama	-75 °C	6 aya kadar -20 °C

Moderna, yıl sonuna kadar ABD için yaklaşık 20 milyon, gelecek yıl ise 500 milyon ila 1 milyar doz aşı üretmeyi umuyor. Pfizer ve BioNTech'in aşısı 30 µg mRNA kullanırken Moderna'nın aşısı 100 µg mRNA içeriyor. Her iki aşı da birkaç hafta arayla iki doz uygulama gerektiriyor. Aralarındaki en temel bir fark ise Pfizer ve BioNTech'in aşı adayının -70 °C'de, Moderna'nın aşı adayının ise -20 °C'de saklanması.

lojisinde nispeten daha yeni bir tür olan hedef virüsün tamamı yerine küçük bir parçasını içeren aşılardır. Aşılar, güvenli ve etkili olup olmadıklarının, herhangi bir yan etkilerinin bulunup bulunmadığının ve hangi doz seviyelerinin uygun olduğunun kontrol edildiği çok sayıda testten geçer. Aslında bir aşının kullanılması ve ticari olarak temin edilebilir hâle gelmesi genellikle yıl alır.

Pfizer- BioNTech ve Moderna'nın aşıları, virüsün genetik materyali olan mRNA'yı içeriyor. Bu durumda aşı yapıldığında mRNA, hücrede, virüsün konakçı hücrelere bağlanmasına ve girmesine yardımcı olan diken proteinini yapmak için genetik talimatları uygular. Bu hücreler daha sonra diken proteinin kopyalarını oluşturur, bö-

lece bağışıklık sistemi virüsü tanıyabilir. Aşılanan bir kişi daha sonra virüsle gerçekten karşılaşsa, vücudu virüsle savaşmak için antikorlar ve diğer bağışıklık hücreleri göndermeye hazırlanır. Aşı, hücreleri enfekte edebilecek herhangi bir bulaşıcı virüs içermez. Pfizer-BioNTech ve Moderna mevcut denemelerinde hiçbir ciddi güvenlik endişesinin görülmediğini belirtiyor. Ancak aşılar daha önce hiç onaylanmamış yeni ve büyük ölçüde denenmemiş bir stratejiden yararlanıyor. Yani zayıflatılmış virüs veya viral proteinler yerine bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2'nin yüzey proteinini kodlayan mRNA'yı içeriyor. Bu oldukça yeni bir strateji, ayrıca şimdiye kadar mRNA'dan yapılan hiçbir ilaç yaygın insan kullanımı için onaylanmamış. Bu yüzden bazı uzmanlara göre aşılar güvenilir denilse de sürprizler olabilir. Herhangi bir sürprizle karşılaşmamak için şirketler, denemeye katılanların ikinci doz aşı yapıldıktan sonra iki yıl süreyle izleneceğini söylüyor.

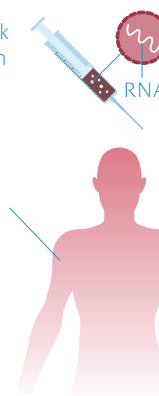
Onlar mRNA Aşısı

Aşılar, vücudumuzu bir virüs tarafından enfekte olduğumuzu düşünmeye ikna ederek çalışır. Vücudumuz bir bağışıklık tepkisi oluşturur ve bu bağışıklık sisteminde, gelecekte virüsle savaşmamızı sağlayacak uzun süreli hafızayı oluşturur. Virüsler ve bağışıklık sistemi karmaşık şekillerde etkileşir, bu nedenle etkili bir aşı geliştirmek için birçok farklı yaklaşım vardır.

En yaygın iki tür, öldürülmüş ancak yine de bağışıklık sistemini harekete geçirecek zararsız virüs içeren etkisizleştirilmiş aşılar yani virülan (hastalık yapıcı) olmayan aşılardır. Diğer aşı türü ise aşı tekno-

RNA Aşısı Nasıl Çalışır?

- 1** RNA aşısı virüsün genetik kodunu taşıyan RNA'yı içerir.
- 2** Hastaya aşı enjekte edildiğinde hücrelere girer ve onlara koronavirüs başak proteinini üretmesini söyler.
- 3** Bu, bağışıklık sisteminin antikor üretmesine ve enfekte olmuş hücreleri yok etmeye hazır T hücrelerini etkinleştirmesine neden olur.
- 4** Aşı olan kişi COVID-19'a yakalanırsa, antikorlar ve T hücreleri otomatik olarak virüse savaşmak için harekete geçer.





Resmi Onaylar

Aşıların COVID-19'u önlemede %90'dan fazla etkili olduğu bulunsa da bazı bilim insanlarına göre bu gelişme hayatın hemen normale dönebileceği anlamına gelmiyor. Şimdi sırada aşının kullanılabilmesi için gerekli olan acil durum onaylarının alınması var. Bunun için şirketlerin FDA'ya veya örneğin aşının İngiltere'de kullanımı için, İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumuna (MHRA) başvurması gerekiyor.

Dünya Ekonomik Forumuna göre, aşı onayı almak genellikle bir ila iki yıl sürüyor. Ancak FDA, süreci kısaltmasa da hızlandıracağını açıkladı. FDA direktörü Stephen Hahn 29 Eylül'de yaptığı açıklamada, güvenlik ve etkinlik konusundaki katı beklentilerini karşılamayan herhangi bir

COVID-19 aşısının izinleri alamayacağı ve onaylanmayacağını vurguladı. Ancak diğer yandan FDA, acil bir durumda kanıtlanmamış ilaçlara geçici onay verebilen acil kullanım izni (EUA) denilen bir prosedüre sahip. FDA acil kullanım izni başvurusu için katılımcıların yarısının son dozu aldıktan sonra ilacın güvenliğine ilişkin en az iki aylık veriye sahip olunmasını şart koşuyor. FDA, herhangi bir COVID-19 aşısıyla ilgili EUA talebini gözden geçirmek için bağımsız aşı danışma komitesini toplayacağını ve ilk toplantının 9 Aralık'ta gerçekleşebileceğini açıkladı. Ayrıca WHO'nun da acil durum kullanım listeleme kriterleri adı verilen bir acil durum kullanım süreci var.

Gerekli tüm izinler alındıktan sonra da aşilar ile ilgili değerlendirmeler devam edecek. Pfizer ve BioNTech, FDA'ya acil kullanım izni talebinde bulundu ve aşının deneme dışındaki kişilerde kullanılabilmesini sağlayacaklarını belirtti. Oxford Üniversitesi Jenner Enstitüsünden, Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca tarafından geliştirilen SARS-CoV-2 aday aşısının klinik denemelerinde çalışan Susanne Hodgson, faz IV denemeleri olarak adlandırılan bu süreçte klinik araştırmalarda tespit edilemeyecek kadar nadir ancak aşığı yaygın kulla-

num için uygunsuz hâle getirecek kadar ciddi yan etkilerin takip edildiğini ve bazı yan etkilerin tespit edilmesinin aylar hatta yıllar alabildiğini söylüyor.

Kasım 2020 bilim için de insanlık için de önemli bir ay, belki de bilim için inanılmaz bir dönüm noktası olarak tarihe geçmiş olabilir. Eğer her şey yolunda giderse bu gelişmeler dünyanın COVID-19 krizinden potansiyel bir çıkış yolu anlamına gelir. Bazı endişeler olsa da genel fikir aşı denemelerinin sonuçlarının son derece ümit verici olduğu. Ancak koronavirüsü ortadan kaldırmanın yolunun muhtemelen uzun ve zor olacağı gerçeğini bilim insanları akıllarından çıkarmıyor. Aşıların virüse karşı koruma potansiyelini belirlemenin yanı sıra kaliteli bir bağışıklık sağlayıp sağlamadığının, örneğin tetanoz veya mevsimsel grip aşılarında olduğu gibi tekrar tekrar uygulanması gerekip gerekmediğinin de bilinmesi gerektiği düşünülüyor. En azından bu başarılar diğer aşı adayları konusundaki iyimserliği de artırıyor.

NOT: Ülkemizde ve dünyada devam eden diğer aşı araştırmalarına ve gelişmelerine önümüzdeki aylarda detaylı olarak yer vereceğiz. ■

Kaynaklar

<https://www.sciencefocus.com/news/everything-you-need-to-know-about-the-pfizer-coronavirus-vaccine/>
<https://www.sciencefocus.com/news/pfizer-covid-19-vaccine-is-90-per-cent-effective-study-suggests/>
<https://www.newscientist.com/article/2259306-pfizer-covid-19-vaccine-is-it-the-breakthrough-weve-been-hoping-for/>
<https://www.sciencenews.org/article/coronavirus-covid-19-vaccine-pfizer-effective-early-trial-data>
<https://www.scientificamerican.com/article/pfizers-early-results-bode-well-for-a-covid-vaccine-approval-this-year/>
<https://www.sciencemag.org/news/2020/11/just-beautiful-another-covid-19-vaccine-newcomer-moderna-succeeds-large-scale-trial>