

Evrensel Grip Aşısına Giden Yaratıcı Yollar

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

New England Journal of Medicine'da yayımlanan bir çalışmaya göre 2015-2016 sezonunda grip aşısı yaptıranların sadece yarısı gripten korunabildi. ABD Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi'nin verilerine göre 2014-2015 sezonunda grip aşısının koruyabildiklerinin oranı ise %19.



Grip her yıl dünyada yetişkinlerin %10'unu, çocuklarsa %20-%30'unu etkiliyor. Özellikle yüksek risk altında olan bebeklerde ve yaşlılarda da binlerce ölüm sözkonusu oluyor. Son yıllarda gripten en iyi korunma yolu olarak akla ilk grip aşısı yaptırmak geliyor. Ancak aşının grip mevsimi başlamadan önce üretilmesi gerekiyor. Ayrıca bir sonraki yıl gribe neden olacak suşu mümkün olduğunca doğru tahmin etmek ve aşığı o suşa karşı üretmek büyük önem taşıyor. Suş bilim insanları tarafından mümkün olduğunca doğru tahmin edilmeye çalışılsa da grip aşları, virüs suşlarının antijenik özelliklerinin yıldan

yıla değişmesi nedeniyle bazen yeterince koruyucu olmayabiliyor. Araştırmacılar bu problemi çözümlenmenin yolunun bir önceki yılın suşunda gerçekleşecek tüm değişikliklere rağmen koruyucu etkisini uzun süre sürdürecektir evrensel bir aşı geliştirmekten geçtiğini düşünüyor. Bu nedenle de son yıllarda bu konuda yapılan tüm araştırmalar grip virüsünün çok çeşitli suş ve alt tiplerine karşı koruma sağlayan evrensel bir aşı geliştirmeye odaklanmış. Böylece aşılarda mevsimsel olarak yeniden formüle edilmesine gerek kalmayacak ve salgına neden olma potansiyeline sahip suşlara karşı da daha etkin bir korunma sağlanabilecek.

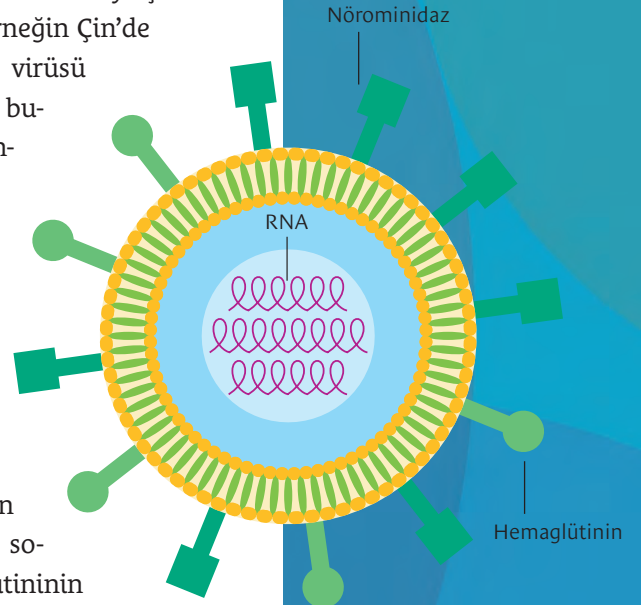
Sürekli Değişim : Her Yıl Başka Suş

Hayli kararlı olan kızamık ya da kabakulak virüslerinin tersine grip virüsünün antijen yapısı çok hızlı değişiyor. Bir yılda dünyada bir kaç farklı suş yayılabileceği gibi, onlarca farklı suş görülmesi de muhtemel. Çünkü her yıl her suş mutasyona uğruyor ve antijen yapılarında vücudun bağışıklık sisteminin fark edemeyeceği değişiklikler oluyor. Yıllarca süren araştırmaların ardından şimdi bilim insanları virüsün yıldan yıla değişmeyen bölümlerine odaklanarak geliştirdikleri stratejilerle birden fazla mevsimde koruyuculuğunu sürdürebilecek aşılardan üretileceğini söylüyor.

Atlanta, Emory Aşı Merkezi Müdür Yardımcısı Walter Orenstein dünyadaki aşı geliştiren tüm laboratuvarların tek amacının şu ana kadar üretilmiş grip aşılardan daha çok koruyucu aşı üretmek olduğunu belirtiyor. Bunun için uygulanan bir kaç yaklaşım var. Örneğin bir araştırma grubu yayılması muhtemel bir virüs suşunda meydana gelecek tüm olası mutasyonları tahmin ederek bir çeşit süper aşı yapmaya çalışıyor.

Araştırmacılar grip virüsünü yüzeyinde lollipop şekerine benzeyen yapıların bulunduğu bir topa benzetiyor. Yuvarlak yapının içinde sıkıştırılmış gibi duran nükleik asit virüsün kendi kopyasını yapmak için gerekli olan genetik materyali yani RNA'sı. Dışarı doğru çıkıntı yapmış lollipop şekerine benzer yapılar ise hemaglütinin ve nörominidaz denilen iki protein çeşidi. On sekiz tür hemaglütinin, 11 tür nörominidaz var. Her grip virüsü bu proteinlerin kombinasyonuna göre adlandırılıyor. Şu an dünyada yayılmış olan güncel türler H1N1 ve H3N2.

Hemaglütininin görevi enfeksiyon başlatmak üzere insan hücrelerine bağlanmak, nörominidazın ise enfeksiyon başladığında virüsün yayılmasını sağlamak. Enfeksiyon oluştuktan sonra bağışıklık sisteminin ürettiği antikorların hedefi hemaglütininin baş bölümü iken grip tedavisi sırasında kullanılan ilaçların hedefi nörominidaz. İnsanda grip salgınına neden olan grip virüsü tip A ve tip B olmak üzere ikiye, A tipi virüsler de grup 1 ve grup 2 olmak üzere iki gruba ayrılıyor. A tipi grip virüsü aşılardan üzerine çalışan bilim insanları için en zor virüs tipi. Çünkü tüm dünyaya yayılıp kuşlara, domuzlara ve insanlara bulaşabiliyor. Kuşlara ve domuzlara bulaşan tür normalde insanlara kolay kolay bulaşamaz, fakat virüs sürekli mutasyona uğradığı için diğer virüslerle karşılıklı gen değişimi oluyor. Bazen bu genetik değişiklikler kuştan ya da domuzdan insana geçebilecek yeni bir virüs türünün ortaya çıkmasına neden oluyor. Örneğin Çin'de 2013'te H7N9 türü virüsü 1500'den fazla kişiye bulaştı. Virüs kişiyi enfekte ettiğinde virüsün hemaglütinin bölümü bağışıklık sistemini harekete geçiriyor ve bağışıklık sistemi antikor üretmeye başlıyor. Ancak her yıl virüste meydana gelen genetik mutasyonlar sonucundaki hemaglütininin antijenik yapısında oluşan değişiklikler virüsü bir öncekinden farklı bir virüse dönüştürüyor. Bu değişiklik nedeniyle de bağışıklık sistemi bu yeni virüs türünü tanıyamıyor. İşte bu yüzden her yıl yeni bir grip aşısı geliştirmek gerekiyor.





Geleneksel yöntemlerle geliştirilmiş aşilar bağışıklık sisteminin hemaglutininin baş bölümüne karşı antikor üretmesini sağlar. Ancak baş bölümü değişime uğradığında aşı işe yaramıyor.

Araştırmacılar hemaglutininin sap bölümününün baş bölümüne göre daha kararlı olduğundan bağışıklık sisteminin sap bölümüne tepki göstermesini sağlayacak aşilar geliştirmeye çalışıyor. Böylece bağışıklık sisteminin daha kararlı olan hemaglutininin sap bölümüne karşı antikor üretmesini sağlamak mümkün olacak ve hemaglutininin baş bölümü değişikliğe uğrasa bile aşı koruyucu etkisini sürdürebilecek.

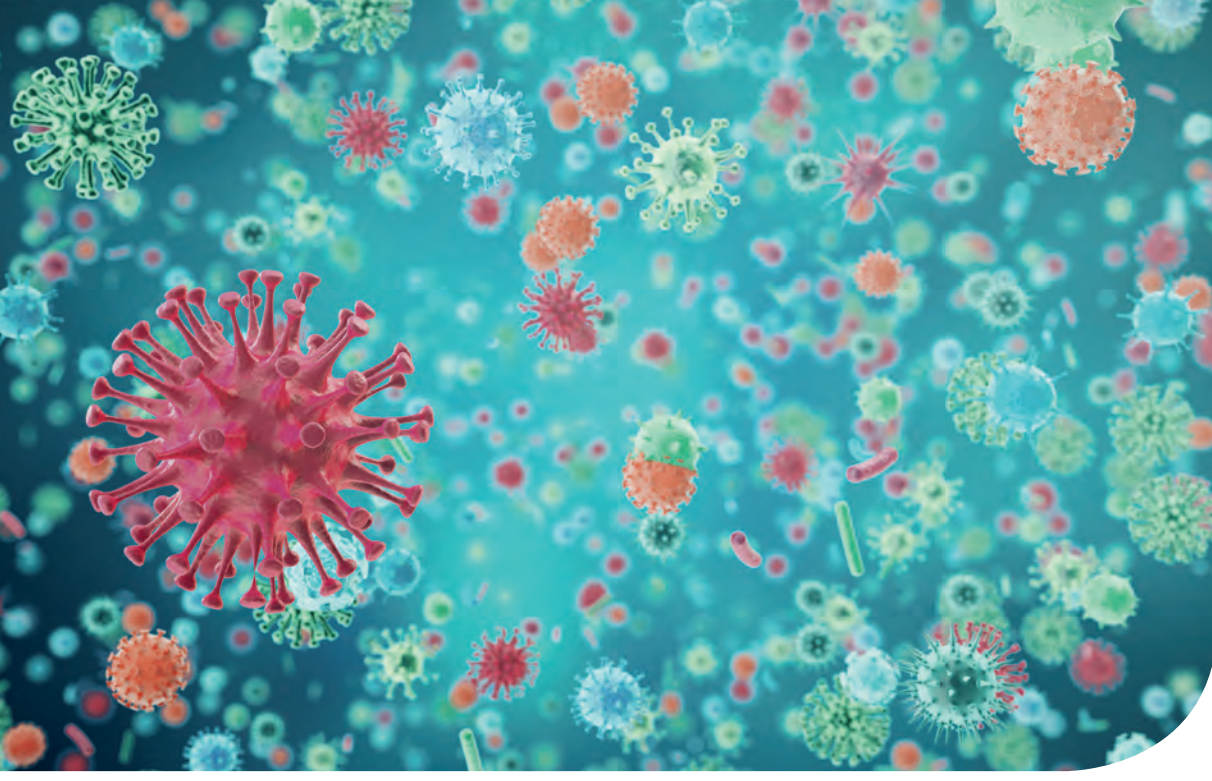
Bazen kuşlardaki ve domuzlardaki virüslerde o kadar büyük genetik değişiklikler oluyor ki virüsün antijenik yapısı tamamen değişiyor. Bağışıklık sistemi bu değişiklikleri algılayıp yeterli savunmayı yapamadığında küresel salgınlar ortaya çıkıyor. Örneğin 1918'deki grip salgınında bu tür ciddi genetik değişiklikler nedeniyle yaklaşık 50 milyon kişinin öldüğü tahmin ediliyor. 2009'da görülen virüs domuzdan insana bulaştığı için domuz gribi olarak adlandırılan salgının ise dünya genelinde 148.000-249.000 arasında ölüme neden olduğu tahmin ediliyor.



Başsız Bir Hemaglutininin İşe Yarar mı?

Bilim insanları hemaglutininin sap bölümününün, baş bölümü kadar yıldan yıla değişime eğilimli olmadığını biliyordu. Bu koşullarda kuramsal olarak sap bölümüne karşı evrensel bir grip aşısı geliştirmek iyi bir fikir olarak görünebilir. Ancak normal bir grip mevsiminde, bağışıklık sisteminin hemaglutininin sap bölümüne karşı antikor üretme eğilimi yok. ABD Ulusal Alerji ve Enfeksiyon

Hastalıkları Enstitüsü'nden immünolog Adrian McDermott bağışıklık sisteminin öncelikle hemaglutinin proteininin baş bölümünü algıladığını ve bunun nedenini de tam olarak bilmediklerini belirtiyor. Ancak 2011'de *Journal of Experimental Medicine* dergisinde yayımlanan çalışmada antikorların domuz gribi virüsüne beklenmedik şekilde tepki gösterdiği belirtildi: Domuz gribi olan kişilerin bağışıklık sistemi hemaglutininin sap bölgesini algılayan antikorlar üretmişti. 2012'de *Frontiers in Immunology* dergisinde Kanada'dan bilim insanları farelere hemaglutininin sap kısmını algılayabilen antikorlar enjekte etti. Fareler sadece öldürücü dozlardaki grip virüsünden korunmakla kalmadı, aynı zamanda baş bölümünü tanıyan antikorların olmaması nedeniyle bu korunma uzun süre devam etti. Böylece bağışıklık sisteminin "dikkatini dağıtacak" bir baş bölgesi olmadığında, bağışıklık sisteminin sap bölgesiyle mücadeleye girebileceği fikri ortaya çıktı. Peki sonra? Araştırmacılar bu sefer de "Bağışıklık sisteminin sap bölümüne karşı antikor üretmesini sağlayacak bir aşı geliştirilebilir mi?" sorusuyla baş başa kaldı. Son bir kaç yıldır McDermott ve başka bilim insanları baş bölümü olmayan sadece sap bölümü olan hemaglutinin içeren aşilar üretmeye çalışıyordu. Böylece bağışıklık sisteminin sap bölümünü tanıyacağını ve ne kadar çok mevsimsel mutasyon olursa olsun vücudun bu sap bölümüne karşı antikor üreteceğini ve gribe karşı koruma sağlayabileceklerini umut ediyorlardı.



Virüsün Üç Proteinini

Ancak araştırma ekipleri bir süre sonra baş bölümü olmadan sadece sap bölümü olan hemagglütinin elde etmenin o kadar kolay olmadığını gördü. Baş bölümü olmadan sap bölümünü kararlı hale getirmek hayli zordu, çünkü sapı oluşturan moleküller birbirinden ayrılma eğilimi gösteriyordu. Ardından birbirinden bağımsız çalışan iki araştırma grubu 2015'te sapı tek parça halinde tutabildiklerini açıkladı. Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü'ndeki bilim insanları sapları ferritin proteinine bağlayarak bir arada tutmayı başardıklarını söyledi. *Nature Medicine* dergisinde yayımlanan çalışmada ferritine bağlanmış sap içeren aşı kuş gribi olan farelere ve dağ gelinciklerine yapıldığında grip belirtileri görüldü ancak kuş gribi ölüme neden olmadı. Oysa aşlanmayan fareler ve gelincikler öldü.

Leiden'deki Janssen İmmunoprofilaksi Merkezi'nden (Hollanda) ve Scripps Araştırma Enstitüsü'nden (ABD) araştırmacıların yer aldığı ikinci ekip ise sapın en üst bölümünde bir dizi genetik mutasyon yaparak sap moleküllerinin bir arada kalmasını sağladı. *Science* dergisinde yayımladıkları çalışmada bu şekilde geliştirdikleri aşının yapıldığı maymunlarda grip belirtilerinin azaldığını tespit etti.

Evrensel aşı geliştirmek için denenen başka bir yaklaşımda ise odak noktası hemagglütininin başı gibi, mutasyona meyilli olmayan fakat normal koşullarda bağışıklık sisteminden kaçabilen proteinlerdi. Bu proteinler bağışıklık sisteminin T hücreleri tarafından algılanabilir hale getirilebilirse, bağışıklık sistemini harekete geçirmek mümkün olabilir. T hücreleri antikor üretmiyor ancak daha önce karşılaştıkları yabancı maddeyi tekrar karşılaştığında tanıyor yani yabancı molekülü bir şekilde hafızasında tutuyor. Bu nedenle de bir enfeksiyon fark ettiğinde enfeksiyona neden olan virüsü yok ediyor. Bu çalışma 1990'larda İsrail'in Rehovot kentindeki Weizmann Enstitüsü araştırmacılarının virüsün yıldan yıla değişmeyen bölümlerini tespit etmesiyle başladı. Araştırma ekibi üç proteinde kararlı bölgeler buldu: Hemagglütinin, virüs zarındaki bir protein, bir de virüsün çekirdeğinde bir protein. 2003'te bir ilaç firmasının insanlarda denemek için geliştirdiği aşıda bağışıklık sisteminin tanıyabildiği bu üç protein bulunuyordu. Bugüne kadar 700 gönüllü altı denemeye katıldı ve gönüllülerin pek çoğunda uzun süre devam eden bağışıklık yanıtı tespit edildi. *Vaccine* dergisinde 2017'nin Şubat ayında yayımladıkları çalışmalarında araştırmacılar 2011'de aşı yapılmış yaşlı gönüllülerde üç yıl sonra da aşının yeni virüs türlerine karşı koruyucu etkisinin sürdüğünü belirtti.

Diğer Yaklaşımında Hedef Büyük

Athens, ABD, Georgia Üniversitesi'nden mikrobiyolog Ted Ross ve meslektaşları farklı bir yaklaşımla aşı geliştirme çalışmalarını sürdürüyor. Araştırma ekibi geliştirilen aşı ile virüsün tek bir bölümünü hedeflemek yerine daha büyük bir hedefe odaklanmayı amaçlamış. COBRA adını verdikleri teknikle birden fazla grip virüsü suşunun genetik dizilimlerini kullanarak mutasyonları tespit eden ekip böylece belirli bir grip virüs türünde meydana gelebilecek olası tüm mutasyonları ortaya çıkardı. Ross ve meslektaşları geçen yıl *Journal of Virology* dergisinde yayımladıkları makalede H1N1 virüsünün son 100 yılda görülen tüm suşlarının

temsil edildiği ve COBRA tekniği kullanılarak geliştirdikleri aşığı tanıttı. Aşının daha önce hiç H1N1 virüsü ile karşılaşmamış fareleri H1N1 virüsünün suşlarının neden olacağı enfeksiyonlara karşı koruduğu ortaya çıktı. Ross farklı hemaglütinin türlerini bir araya getirerek tek bir hemaglütinin molekülünde topladıklarını ve bu hemaglütinin molekülünü içeren aşılardan H1N1 virüsünün herhangi bir suşuna karşı koruyucu olduğunu belirtiyor. Çalışma aşı üreten bir firma olan Sanofi Pasteur'ün dikkatini çekti. Şimdi aşı klinik deneme aşamasında.

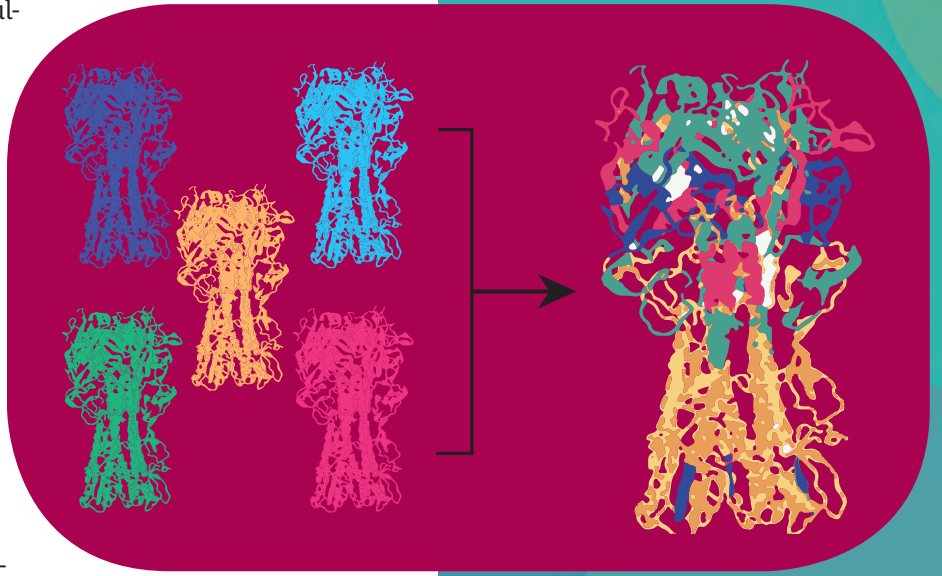
Ross ve ekibi aynı stratejiyi dünyada yaygın olarak görülen başka baskın H3N2 suşlarına karşı aşı geliştirmek için de kullanıyor. Bilim insanları bu araştırmalarının virüsün tüm suşlarına karşı koruma sağlayacak evrensel bir grip aşısı geliştirmek için çok daha kapsamlı bir çalışmanın parçası olduğunu söyleyerek tam anlamıyla evrensel bir grip aşısı üretmek için daha pek çok atılması gereken adım olduğunu belirtiyor. ■

Kaynak

<https://medicalxpress.com/news/2016-03-uga-sanofi-pasteur-vaccine-h1n1.html>

<https://www.sciencenews.org/article/universal-flu-shot-may-be-nearing-reality>

<http://news.uga.edu/releases/article/uga-sanofi-pasteur-new-vaccine-h1n1-influenza-0316/>



Evrensel aşı geliştirmek için uygulanan yaklaşımlardan biri de hemaglütinindeki bilinen tüm mutasyonları içeren bir molekül tasarlamak.

Şekilde beş hemaglütininin protein diziliminin bir molekülde toplanması gösteriliyor. COBRA tekniği ile binlerce olasılık bularak bir molekül ortaya çıkarmak mümkün.