

# Adenoviral vektör tabanlı COVID-19 aşıları

## Prof. Dr. Hakan Akbulut



1964 yılında Sivas-Suşehri'nde doğdu. İlkokulu Süşehri'nde, ortaokulu Samsun'da, lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1988 yılında mezun oldu. 1988-1993 yılları arasında İç hastalıkları uzmanlık eğitimini Ankara SSK Dışkapı Hastanesinde tamamladı. Tıbbi Onkoloji yan dal uzmanlık eğitimini 1993-1995 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde tamamladı. 1996 yılında doçent, 2002 yılında profesör oldu. 2001-2008 yılları arasında ABD Yale Üniversitesi ve Sidney Kimmel Kanser Merkezinde kanser gen tedavisi alanında misafir araştırmacı olarak bulundu. 1996 yılından beri Ankara Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi olarak çalışmakta, 2018 yılından beri de Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü görevini yürütmektedir.

2019 yılının sonlarında başlayan COVID-19 pandemisi insanlığın viral enfeksiyonlar karşısında çaresizliğini gözler önüne serdi. COVID-19 ile aynı virüs ailesinden olan ve tüm dünyada 2002-2004 yılları arasında yaklaşık 800 kişinin ölümüne neden olan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ve 2012-2019 yılları arasında yaklaşık 900 kişinin ölümüne neden olan Middle East Respiratory Syndrome (MERS) da başlangıçta benzeri bir küresel panik tablosu yaratmış ancak bu salgınlar nispeten sınırlı kalmıştır. Dolayısıyla bu salgınlar, hastalık yayılma hızı ve yol açtığı sorunlar bakımından uzun vadede COVID-19 kadar sarsıcı olmamıştır (1). COVID-19 ise resmi rakamlara göre 2019'dan beri 300 milyondan fazla kişiyi enfekte etmiş ve yaklaşık 5,5 milyon kişinin (WHO COVID-19 Situation Report-122, 12 Ocak 2022) ölümüne neden olmuştur (2). COVID-19 tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de etkisini ciddi bir şekilde göstermiştir. Türkiye'de COVID-19 kaynaklı ölüm sayısı Ocak 2022 itibarıyla 84 bine yükselmiştir (2).

Koronavirüsler yaklaşık 30 kb büyüklüğünde tek bir pozitif-zincir RNA molekülüne sahiptir. Virüsün genomunun bir kısmı hücrelerdeki reseptörlerine tutunmasını sağlayan spike proteini (S proteini), yaklaşık üçte ikilik bir kısmı virüsün replikasyonunu sağlayan replikaz enzimini ve aksesuar proteinleri, kalan kısmı ise matriks proteini (M proteini), nükleo-

kapsid proteini (N proteini) ve zarf (envelope) proteinini (E proteini) kodlar (3).

S proteini, virüsün hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasını ve endozomlar içine alınmasını sağlar. Aralık 2019'da Wuhan kentinde ilk izole edilen ve SARS-CoV-2 için referans olarak kabul edilen virüs genomunun, sekans dizisine göre yaklaşık 1261 aminoasitten meydana gelen S proteininin furin-benzeri protez enzimleri ile kesilebilen iki alt birimi vardır. Bunlar S1 ve S2 olarak adlandırılır (3). Yapılan çalışmalar SARS-CoV-2 virüsünün insanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) proteinini reseptör olarak kullandığını ve bu proteine bağlandıktan sonra hücre içine girdiğini göstermektedir. Virüsün reseptöre bağlanan bölgesi (RBD: Receptor Binding Domain) S proteininin S1 alt biriminde yer almaktadır (3, 4).

SARS-CoV-2'nin yüzeyinde bulunan S proteini aşı geliştirmek için ideal bir hedefdir. Aynı virüs ailesinden olan SARS-CoV-1 ve bununla benzerlik gösteren MERS-CoV için geliştirilmiş olan S proteinini hedefleyen aşılar klinik çalışmalarda başarı ile denenmiştir (5). S bölgesini hedefleyen aşıların ürettiği antikolar özellikle proteinin ACE2 bağlanma bölgesini kapatarak virüsü nötralize eder (6).

Viral enfeksiyonlara karşı geliştirilen aşı teknolojileri son 10 yılda büyük ilerlemeler kat etmiştir. Birçok hastalığa karşı

RNA ve DNA aşıları, plazmid veya viral vektör aşıları ve rekombinan protein aşıları geliştirilmiştir. SARS-CoV-2'nin S protein sekansı belirlendikten sonra, dünyanın her yerinde bu proteini hedefleyen aşılar yeni teknoloji platformları kullanılarak çalışılmıştır.

COVID-19 aşılarında başlıca 4 farklı aşı platformu acil kullanım için onay almıştır. Bunlar mRNA vaccines (BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna)), adenoviral vektör aşıları (AZD 1222 (Oxford-Astra Zeneca), Sputnik-V, AD26.COV2.S (Janssen), Convidecia (Cansino), inaktif aşılar (Coronavac (SinoVac), Hayat Vax (Sinopharm), Covaxin (Bharat BioTech), CoviVac (Chumakov Center)) ve protein alt birim aşıları (EpiVacCorona (VECTOR-Russia), RBD-Dimer (ZifiVax)) şeklinde sıralanabilir (7). Bu aşı platformlarında 2022 yılı başı itibarıyla yaklaşık 9 milyar doz uygulanmıştır (8).

### Adenoviral Vektör Tabanlı SARS-COV-2 Aşıları

Adenovirüsler, ikozahedral bir kapsid yapısında yer alan yaklaşık 33-38 kDa büyüklüğünde DNA yapısına sahip genomu olan virüslerdir. İnsanlarda 50'den fazla serotipi bulunmaktadır (9). Adenovirüslerin virüs replikasyonundan sorumlu E1 bölgesi çıkarılarak replikasyon defektif virüs elde edilebilmektedir. E1 gen bölgesi dışında E3 bölgesi de çıkarılarak yaklaşık 8-10 kDa büyüklü-



ğünde yabancı DNA yerleştirilebilir (10). Virüsün replikasyon defektif olarak yapılabilmesi, insanlarda güvenlik profilinin yüksek olması ve kargo kapasitesinin 8-10 kBaz'a kadar çıkması bunları gen tedavisi ve aşı platformu olarak cazip hale getirmiştir. Adenoviral vektörler enjekte edildiğinde hemen tüm hücrelere girebilme özelliğine sahiptir ve hücre içine girdikten sonra yaklaşık 7-10 gün süreyle taşıdıkları transgeni ifade ettirirler (10). Ayrıca adenoviral vektörlerin rekombinant yolla kolay inşa edilebilmesi, hücre kültürlerinde çok yüksek titlerde elde edilmesi ve üretim maliyeti olarak diğer platformlardan çok daha ucuz olmaları diğer avantajlarıdır.

Adenoviral vektör platformu ile yapılan aşılarda en basit şekli ile SARS-CoV-2 virüsünün spike antijen geni öncesine bir düzenleyici gen bölgesi, genellikle sitomegalovirüs promoteri, takılarak adenoviral vektöre yerleştirilir. Antijen genini taşıyan adenoviral vektör vücuda enjekte edildiğinde öncelikle doğal bağışıklığı (makrofajları ve antijen sunan hücreleri) aktive eder. Vektörler taşıdıkları antijeni 24 saat içinde girdiği hücre içinde sentez ettirmeye başlar. Özellikle adenoviral vektörün kendisinin de uyardığı doğal bağışıklık hücreleri olan APC'ler bu antijeni alarak lenf düğümlerine gider ve T hücrelerine sunarlar. Adenovirüsler hem B hücrelerini ve hem de T hücrelerini uyarma potansiyeline sahiptir (11, 12).

2019 yılı sonlarında, pandemi başladığında, özellikle adenoviral vektörler gen

tedavisi çalışmaları yapan ve başta HIV-1 ve Ebola olmak üzere diğer viral enfeksiyonlar için aşı geliştirmeye çalışan gruplar, adenoviral vektör platformunu kullanarak COVID-19 aşılarda geliştirmeye başlamışlardır. İlk olarak Oxford Üniversitesi grubu SARS-CoV-2'nin tam yapıdaki spike genini şempanze adeno virüsüne yerleştirerek ChadOx1-nCoV aşısını geliştirdiler (13). Faz 3 klinik çalışmada %90'ın üzerinde koruyuculuk oranı gösterilmesiyle acil kullanım onayı olarak rutin aşılamada kullanılmaya başlandı (Tablo 1) (14). Kas içine 1-3 ay arayla uygulanmaktadır. Aşağı yukarı aynı zamanlarda Rusya Gamelaya Enstitüsünde geliştirilen insan tip 5 adeno virüsü ve tip 26 adenovirüslerine spike geni yerleştirilerek yapılan adenoviral aşı (Gam-COVID-Vac/SputnikV) Dünya Sağlık Örgütü, FDA ve EMA tarafından onaylanmasa da başta Rusya olmak üzere 50 civarında ülkede onay olarak acil kullanıma girmiştir. SputnikV birinci dozu tip 5 adenovirüs ve 28 gün sonra ikinci dozu tip 26 adenovirüs vektörü ile kas içine uygulanmaktadır (Tablo 1). SputnikV'nin koruyuculuk oranı %91,6 olarak bildirilmiştir (15). Çin'de geliştirilen bir başka aşıda tip 5 insan adenovirüsüne tam yapıdaki spike geni yerleştirilmiştir (Ad5-nCoV) (Tablo 1) (16). Bu aşı da Çin'de onay olarak kullanılmaya başlanmıştır. Avrupa'da geliştirilen ve insan tip 26 adenoviral vektörün kullanıldığı bir başka aşıda, Ad26.COVS2S, SARS-COV-2 spike proteinine ACEII reseptörüne tutunmadan önceki prefüzyon halinde stabilize olacak şe-

2019 yılının sonlarında başlayan COVID-19 pandemisi insanlığın viral enfeksiyonlar karşısında çaresizliğini gözler önüne serdi. COVID-19 ile aynı virüs ailesinden olan ve tüm dünyada 2002-2004 yılları arasında yaklaşık 800 kişinin ölümüne neden olan SARS ile 2012-2019 yılları arasında yaklaşık 900 kişinin ölümüne neden olan MERS de başlangıçta benzeri bir küresel panik tablosu yaratmış ancak bu salgınlar nispeten sınırlı kalmıştır. Dolayısıyla bu salgınlar, hastalık yayılma hızı ve yol açtığı sorunlar bakımından uzun vadede COVID-19 kadar sarsıcı olmamıştır.

kilde modifiye edilerek kullanıldı (Tablo 1). Ad26.COVS vektör aşısı ile faz 3 çalışmada tek dozda yaklaşık %70'lik koruma elde edilmiş ve tek doz olarak kullanılacak şekilde acil kullanım onayı olarak rutin uygulamaya girmiştir (17). Bunların dışında henüz faz 3 çalışmalarını tamamlayıp acil kullanım onayı almamış ancak etkin olması beklenen adenoviral vektör tabanlı iki aşı adayı daha bulunmaktadır. İtalya'da geliştirilen GRAdCOV22'de gorilla adenovirüsüne ve Hindistan'da geliştirilen, ChAd-SARS CoV2/BBV154'de şempanze adenovirüsüne tipki Ad26.COVS'de olduğu gibi spike geni pre-füzyon halinde olacak şekilde modifiye edilerek kullanılmıştır (Tablo 1) (18, 19).

### **Adenoviral Vektörler Güvenli Aşı Platformlarıdır**

Adenoviral vektörler özellikle kanser tedavisinde daha fazla olmak üzere en yaygın kullanılan gen dağıtım vektörleridir. COVID-19 pandemisinden önce klinik çalışmalarda 1000'in üzerinde hastada denenmiştir. Özellikle p53 geni taşıyan replike olmayan adenoviral vektörlerle yapılan çalışmalarda  $9 \times 10^9$ 'dan  $7.5 \times 10^{12}$  viral partiküle (VP) kadar değişen dozlarda denenmiş ve güvenli oldukları bulunmuştur. Doz-sınırlayıcı hipersensitivite veya başka toksisiteye rastlanmamıştır. Yan etki olarak vektörün içerdiği gen yapısı, verilmiş şekli vb. durumlara bağlı olarak daha çok ateş, titreme, döküntü, enjeksiyon yerinde şişme, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, geçici beyaz küre, laktat dehidrogenaz (LDH), serum transaminaz, L6, IL10 ve TNF- $\alpha$  artışları izlenmiştir (20,21).

Adenoviral vektörlerin enfeksiyon hastalıklarına karşı aşı platformu olarak kullanılması çalışmaları yaklaşık 10 yıldır devam etmektedir. Özellikle Ebola için geliştirilmiş adenoviral vektör tabanlı aşılarda klinik çalışmalarda güvenle ve başarı ile kullanılmıştır (22, 23). Adenoviral vektör tabanlı aşılarda Ebola virüs dışında HIV-1, Zika ve İnfluenza enfeksiyonları için de klinik çalışmalarda denenmiştir (24). Özellikle HIV-1 için geliştirilen adenoviral aşı klinik çalışmasında aşı kolunda HIV-1'e karşı immün yanıt oluşmakla birlikte aşı kolunda anlamlı olmayan bir HIV-1 enfeksiyon artışı izlenmiştir (25). İnfluenzaya karşı geliştirilen ve klinik çalışmalarda uygulanan simian adenoviral vektör tabanlı aşılarda da yine ciddi bir yan

etki olmadan güvenle kullanılmışlardır (26). COVID-19 pandemisi ile adenoviral vektörler de aşı platformu olarak kullanılmış ve bugüne kadar dört farklı adenoviral COVID-19 aşısı acil kullanım onayı olarak rutin kullanıma girmiştir (Tablo 1). Bu aşılardan iki tanesinde tip-5 insan adenoviral vektörü kullanılmıştır. Milyonlarca doz uygulanan bu aşılardan iki tanesinde nadiren görülen fatal tromboz vakaları bildirilmiştir (27). Bu aşılardan birincisinde ChadOx1-nCoV, şempanze adenovirüsü, diğerinde ise Ad26 COV2-S, insan tip 26 adenoviral vektörü kullanılmıştır (27).

### **Adenovirüslere Karşı Önceden Var Olan İmmünite Aşı Etkinliğini Değiştirir Mi?**

Adenovirüslere karşı mevcut immünitenin, bu virüslerin aşı vektörü olarak kullanıldığında etkinliğini düşürebileceğine dair yaygın bir kanaat vardır. Preklinik çalışmalarda adenovirüse karşı preimmünize edilen farelerde adenoviral vektörle challenge yapıldığında vektörün taşıdığı genlerin ifadesinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Fare tümör modelinde önceden adenovirüse karşı immünize edilen farelere Ad-lusiferaz vektörü intratümöral olarak enjekte edildiğinde mevcut antikorların lusiferaz ifadesi ile ifade süresini azalttığı gösterilmiştir (28). Fakat ilginç olarak adenovirüse karşı daha önceden var olan immünitenin tekrar adenoviral vektör enjekte edildiğinde vektörün hücre içine alınmasını etkilemediği fakat transgen ifadesini baskıladığı bulunmuştur (29). Önceden var olan adenovirüse karşı immünitede özellikle adenovirüse karşı gelişen hafıza T hücrelerinin adenoviral kapsid proteinini ifade eden hücreleri ortadan kaldırdığı için vektörlerin etkisini azalttığı düşünülmektedir. Bu çalışmalar daha çok kanser tedavisinde için geliştirilen adenoviral vektörlerde yapılmıştır. Replikasyon defektif adenoviral vektörler memeli hücrelerinde çoğalamadığı için vektörlerin hücre içine girdikten sonra ortadan kaldırılması riski bu vektörlerin kullanıldığı aşılarda beklenmemektedir.

Enfeksiyon hastalıklarına karşı geliştirilen viral vektörlerle yapılan aşılarda, aşılamada kullanılan viral vektörlere karşı önceden var olan immünitenin, aşı etkinliğini değiştirmediğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (30). Kanser modellerinde yapılan çalışmalarda, tümör

içine yapılan adenoviral vektör uygulamalarında (tümör antijeni taşıyan vektörler), adenovirüse karşı var olan nötralizan antikorların tümör içinde uygulanan antijene karşı spesifik immüniteyi artırdığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (31). HIV için geliştirilen kızamık virüsünün vektör olarak kullanıldığı bir çalışmada önceden var olan anti-kızamık antikorlarının aşının immün sistemi uyarma etkisini değiştirmediği bulunmuştur (32). SARS CoV-2 için tip5 insan Adenovirusu kullanılarak geliştirilmiş olan bir vektör aşısı ile yakın zamanda yapılan faz 1 çalışmada adenovirüs tip5 e karşı 1/200 titrede nötralizan antikor düzeyi olan sağlıklı kişilerde anti-SARS-CoV-2 antikor düzeyinde ve spesifik T hücre cevabında hafif bir azalma olsa da yine de belirgin bir koruyuculuk sağlayabileceğini göstermiştir (16).

Adenoviral vektörlerin farklı uygulama şekillerinin önceden var olan anti-adenoviral immünitenin etkinliği değiştirme olasılığından kurtulmak için kullanılması da gündeme gelmiştir. Nitekim bir preklinik çalışmada kuduz glikoproteinini taşıyan bir tip5 adenoviral vektör aşısının oral yoldan uygulandığında anti-adenoviral antikorların aşı etkinliğini değiştirmediği gösterilmiştir (33). Önceden var olan anti-adenoviral nötralizan antikorların, adenoviral aşı vektörlerinin etkinliğini azaltma olasılığını ortadan kaldırmak için araştırılan konulardan biri de vektör dozunun artırılmasıdır. Genellikle  $10^9$  Vp/doz olarak uygulandığında vektöre karşı olan nötralizan antikorların özellikle aşının hücreli immünite üzerindeki etkisini daha fazla baskıladığı bulunurken  $10^{10}$  ve  $10^{11}$ /dozlarda bu baskılanmanın daha az olduğu gösterilmiştir (34). Deneklerde önceden var olan anti-adenoviral immünitenin aşı vektörlerinin etkilerini olumsuz yönde etkilemediği bilinmektedir. HIV-1 için geliştirilen adenoviral vektör aşılarında lokal yan etkiler açısından önceden var olan adenoviral immünitenin bir fark oluşturmadığı, sistemik yan etkilerin ise önceden adenoviral antikorlara sahip olan kişilerde çok daha az görüldüğü bulunmuştur (35). Bu klinik çalışmanın bulguları, preklinik çalışmalarda önceden var olan anti-adenoviral nötralizan antikorların intratümöral uygulama sonrasında adenoviral vektörlerin sistemik dağılımını engellediğini gösteren çalışma sonuçlarını desteklemektedir (30).

Sonuç olarak toplumda var olan ade-



Viral enfeksiyonlara karşı geliştirilen aşı teknolojileri son 10 yılda büyük ilerlemeler kat etmiştir. Birçok hastalığa karşı RNA ve DNA aşuları, plazmid veya viral vektör aşuları ve rekombinan protein aşuları geliştirilmiştir. SARS-CoV-2'nin S protein sekansı belirlendikten sonra, dünyanın her yerinde bu proteini hedefleyen aşular yeni teknoloji platformları kullanılarak çalışılmıştır. COVID-19 aşularında başlıca 4 farklı aşı platformu acil kullanım için onay almıştır. Bu aşı platformlarında 2022 yılı başı itibariyle yaklaşık 9 milyar doz uygulanmıştır.

novirüslere karşı yüksek seropozitiflik oranının adenoviral vektör aşularının etkinliğini düşürebilecek bir engel gibi görünmesiyle birlikte özellikle nötralizan antikorlar etkinlik azalmasında rol oynayabilir. Ülkemizde sağlıklı popülasyonda Adenovirüs tip 5'e karşı olan nötralizan antikor yükseklik oranı bilinmemekle birlikte dünyada adenoviral nötralizan antikorların en yaygın olarak bulunduğu Afrika toplumlarındaki erişkinlerde bu oran %70'ler düzeyindedir ancak Batı toplumlarında bu oran %30-40'lara kadar düşmektedir (36).

#### **Vektör Aşuları COVID-19 Pandemisini Bitirebilir Mi?**

Yukarıda belirtilen vektör aşularında iki kez uygulanan aşının koruyuculuk oranı başlangıçta fazla yüksek olsa da zaman içinde özellikle SARS-CoV-2'nin yeni varyantlarının ortaya çıkmasıyla tıpkı mRNA ve inaktif aşılarda olduğu gibi ko-

ruyuculuk oranları çok düşük düzeylere inmiştir. Ancak yine de aşılardan kişilerde yeni varyant enfeksiyonlarının daha hafif geçtiği ve hastaneye yatış oranları ile COVID-19'dan ölüm oranlarının belirgin şekilde azlığı dikkati çekmektedir (2).

mRNA, inaktif ve vektör aşularının özellikle yeni ortaya çıkan varyantlarla hastalığın insandan insana bulaşmasını engellemedeki başarısızlığı farklı arayışları gündeme getirmiştir. Özellikle SARS-CoV-2'ye mukozal immünitinin artırılması hastalığın bulaşmasını engellemede bir strateji olarak ön plana çıkmıştır. Bu amaçla ABD'de adenoviral vektörlere spike geni, VXA-COV2-1 aşısında olduğu gibi tam uzunlukta olarak veya AdCOVID'de olduğu gibi spike proteinin ACE II reseptörüne bağlanan reseptör bağlayıcı halkasını (RBD) içeren kısmı ya da hAd5-S-fusion N-ETSD vektöründe olduğu gibi SARS-CoV2'nin spike geni ile N-capsid geni füzyon yapılarak

tip5 insan adenovirüsüne yerleştirilmiştir (Tablo 1) (37, 38, 39). Her üç aşı da halen klinik çalışmalarda nazal ya da sublingual yoldan denemektedir. Yine ABD'de geliştirilen bir başka adenoviral vektör aşısında, spike geni tek başına ya da SARS-CoV-2'ye spesifik T hücre epitop geni ile bir şempanze adenovirüsüne yerleştirilerek (Tablo 1) burun yoluyla klinik çalışmalarda uygulanmaya başlamıştır (40).

Mart 2020'de kurulan TÜBİTAK COVID-19 Türkiye platformuna Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü olarak adenoviral vektör tabanlı COVID-19 aşısı geliştirme projesi ile katıldık. Proje kapsamında antijen çeşitliliğini arttırmak ve ayrıca class 1 immünojenisiteyi arttırmak amacıyla spike genini 4 parçaya ayırarak tip 5 insan adenovirüsüne (yayımlanmamış veri) yerleştirdik (Tablo 1). Pre-klinik çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı belirgin IgG tipi antikor cevabı ve



nötralizan antikor yanıtı (yayına hazırlanıyor) elde edildi. ACEII transgenik farelerde yüksek dozda SARS-CoV2 virüsü (Wuhan suşu) ile yapılan karşı koyma (challenge) çalışmalarında aşılınmayan gruba göre belirgin sağkalım avantajı ve virüs eliminasyonu (yayına hazırlanıyor) izlendi. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan onay alan CoVacHGMix aşımız halen faz 1 klinik çalışma aşamasındadır. Faz 1 çalışmada intramüsküler yoldan uygulama ile toksisite ve etkinlik açısından test edilecek aşının faz 2 aşamasından itibaren ağız yoluyla da kullanılması planlanmıştır.

### COVID-19 Aşılarının Koruyuculuğu Ne Kadar Süreyle Devam Eder?

SARS-CoV-1 ve MERS-CoV aşılarında yaşanan en önemli sorunlardan bir tanesi de aşılama ile virüse karşı gelişen koruyucu antikor titrasyonunun zaman içinde azalmasıdır (41). Antikor titresinin azalması, aşılanan insanların kısa süre sonra virüs ile tekrar enfekte olabilecekleri anlamına gelmektedir. Nitekim benzer bir durum SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılar da karşımıza çıkmıştır. Bugüne kadar acil kullanımına izin verilen mRNA aşıları, Adenoviral tabanlı aşılar ve inaktif aşılarla aşılananlarda

yeni varyantların da ortaya çıkmasının etkisiyle hem aşılardan koruyuculuk oranları çok azalmış hem ağır hastalıktan koruma süreleri hatırlatma dozunu takiben 3-4 aylara kadar inmiştir (42). Pandemiğin kırılmasında, özellikle insandan insana bulaşın engellenmesinde mevcut acil kullanım onayı olan aşılar ne yazık ki başarılı olamamıştır.

Aşılama sonrasında koronavirüse karşı daha uzun süreli ve güçlü bir koruyuculuk sağlayabilmek için hücresel bağışıklık sistemini de virüse karşı harekete geçirmek önem taşımaktadır. Üretilen koronavirüs aşılarının S proteinine karşı güçlü ve etkili antikor cevabı oluşturmalarının yanı sıra, yine virüsü tanıyan T-hücre cevabını da oluşturması uzun süreli koruma sağlanabilmesi açısından önemlidir.

Özellikle mukozal immünite geliştirme kapasiteleri sınırlı olduğu için SARS-CoV-2'nin ağız ve burun mukozasında yerleşmesini ve dolayısıyla kişiler tam aşılanmış bile olsa virüsü bir başkasına bulaştırmalarını engellemektedir. Mukozal immünite oluşturma açısından canlı viral aşılar ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla halen klinik çalışmalarda başarı ile denen insan tip 5 adenovirüs tabanlı COVID-19 aşıları nazal ya

da oral yoldan kullanılmaları nedeniyle insandan insana bulaş zincirini kırmaları açısından büyük önem taşımaktadır (Tablo 1). TÜBİTAK COVID-19 platformu kapsamında geliştirdiğimiz ve halen faz I klinik çalışma aşamasında olan insan adenoviral vektör tabanlı COVID-19 aşımız (CoVacHGMix) oral yoldan (sublingual) olarak da klinikte denenecektir (Tablo 1).

### Kaynaklar

1) Lu L, Zhong W, Bian Z, et al. A Comparison of Mortality-Related Risk Factors of COVID-19, SARS and MERS: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect.* 2020;81(4):e18-e25.

2) <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim Tarihi: 12.01.2022)

3) Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The Molecular Virology of Coronaviruses *J Biol Chem.* 2020; jbc.REV120.013930.

4) Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, et al. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *J Immunol Res.* 2020;2020:1357983.

5) Tai W, Zhang X, Yang Y, Zhu J, Du L. Advances in mRNA and Other Vaccines Against MERS-CoV. *Transl Res.* 2021;S1931-5244(21)00280-2. doi:10.1016/j.trsl.2021.11.007

6) Li, YD., Chi, WY., Su, JH. et al. Coronavirus Vaccine Development: From SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci* 27, 104 (2020).

7) Yusuf A, Sarfati D, Booth CM, Pramesh CS, Lombe D, Aggarwal A, Bhoo-Pathy N, Tsunoda A, Vanderpuye V, Kutluk T, Sullivan A, Mukherji D, Mutebi M, van Hemelrijck M, Sullivan R; COVID-19 and Cancer Global Taskforce. Cancer and COVID-19 Vaccines: A Complex Global Picture. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):749-751.

8) [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAiAxJSPBhAoEiwAeO\\_fP\\_04SIWw\\_tx7s6mz4vKX5nHeR4B-7t5ZDxSGDGdkJn8cxRlb8MJcyRoCmUAQAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAiAxJSPBhAoEiwAeO_fP_04SIWw_tx7s6mz4vKX5nHeR4B-7t5ZDxSGDGdkJn8cxRlb8MJcyRoCmUAQAvD_BwE) (Erişim Tarihi: 12.01.2022)

9) Crenshaw BJ, Jones LB, Bell CR, Kumar S, Matthews QL. Perspective on Adenoviruses: Epidemiology, Pathogenicity, and Gene Therapy. *Biomedicines.* 2019;7(3):61. Published 2019 Aug 19.

10) Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P, Curiel DT. Adenoviral Vector Vaccine Platforms in the SARS-CoV-2 Pandemic. *npj Vaccines* 2021;6(1):1-14.

11) Appledorn DM, Patial S, McBride A, Godbehere S, Van Rooijen N, et al. Adenovirus Vector-Induced Innate Inflammatory Mediators, MAPK Signaling, as Well as Adaptive Immune Responses are Dependent Upon Both TLR2 and TLR9 in vivo. *J Immunol* 2008;181(3):2134-2144.

12) Fejer G, Freudenberg M, Greber UF, Gyory I. Adenovirus-Triggered Innate Signaling Pathways. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2011;1(4):279-288.

13) Yadav PD, Ella R, Kumar S, et al. Immunogenicity and Protective Efficacy of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine Candidate, BBV152 in Rhesus Macaques. *Nat Commun.* 2021;12(1):1386. Published 2021 Mar 2.

14) Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChA-

Tablo 1: SRAS\_CoV-2 için geliştirilmiş ve klinik çalışmaları devam eden ya da tamamlanmış adenoviral vektör tabanlı aşılar

Aşının adı	Adenovirus serotipi	Kullanılan SARS-CoV-2 antijenini	Uygulama şekli ve doz	Klinik faz	Geliştiren Kuruluş/Ülke
Ad4-nCOV	İnsan, Ad5	Full length spike	im/ 1x10 <sup>11</sup> -5x10 <sup>10</sup>	3*	CanSino/China
hAd5-S-fusion N-ETSD	İnsan, Ad5	Spike _Ncapsid fusion	Sub lingual1x10 <sup>11</sup> -5x10 <sup>10</sup>	1	ImmunityBio/USA
VXA-COV2-1	İnsan, Ad5	Full length spike	Oral 1x10 <sup>10</sup> -1x10 <sup>11</sup>	1	Vaxart /USA
AdCOVID	İnsan, Ad5	RBD	nasal/lo-med-high	1	Altimmune, /USA
Ad26.COV2-S	İnsan, Ad26	Pre-fusion stabilized spike protein	im/ 1x10 <sup>11</sup> -5x10 <sup>10</sup>	3*	Janssen/Europe
Gam-COVID-Vac/ SputnikV	İnsan, Ad5 ve Ad26	Full-length spike protein	im/ 1x10 <sup>11</sup>	3*	Gamaleya /Russia
GRAd-COV2	Goril, Ad32	Pre-fusion stabilized spike protein	im/ 5x10 <sup>10</sup> -1x10 <sup>11</sup> -2x10 <sup>11</sup>	1	ReiThera/ Italy
ChAdOX1-nCoV	Şempanze, ChAdY25	Full-length spike protein	im/ 5x10 <sup>10</sup> -2x10 <sup>10</sup>	3*	AstraZeneca /UK
ChAd-SARS-CoV-2/ BBV154	Şempanze, Ad36	Pre-fusion stabilized spike protein	im/5x10 <sup>10</sup> -1x10 <sup>11</sup>	1	Bharat Biotech / India
ChAdV68-S and ChAdV68-S-TCE	Şempanze, Ad68	Spike protein alone or associated with SARS-CoV-2 T cell epitope	nasal/1x10 <sup>10</sup>	1	Gritstone/USA
CoVacHGMix	İnsan, Ad5	Spike protein sub units	İm/ 5x10 <sup>10</sup> -1x10 <sup>11</sup> İm 1x10 <sup>11</sup> veya 5x10 <sup>10</sup> /sublingual 5x10 <sup>11</sup>	1	TÜBİTAK/TURKEY

\* COVID-19 için acil kullanım onayı alan adenoviral vektör tabanlı aşılar.

- dOx1 nCoV-9) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2348-2360.
- 15) Logunov D.Y., Dolzhikova L.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyryshina K.V., Nadezhda L.L., Grousova D.M., Erokhova A.S. Safety and Efficacy of a rAd26 and rAd5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Controlled Phase 3 Trial in Russia. *Lancet.* 2021;397:671–681.
- 16) Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, Wu SP, Wang BS, Wang Z, Wang L, Jia SY, Jiang HD, Wang L, Jiang T, Hu Y, Gou JB, Xu SB, Xu JJ, Wang XW, Wang W, Chen W. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5 Vectored COVID-19 Vaccine: A Dose-Escalation, Open-label, Non-Randomised, First-In-Human Trial. *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854. *Epub* 2020 May 22. PMID: 32450106; PMCID: PMC7255193.
- 17) adoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, Stoop J, Tete S, Van Damme W, Leroux-Roels I, Berghmans PJ, Kimmel M, Van Damme P, de Hoon J, Smith W, Stephenson KE, De Rosa SC, Cohen KW, McElrath MJ, Cormier E, Scheper G, Barouch DH, Hendriks J, Struyf F, Dougouih M, Van Hoof J, Schuitemaker H. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26. COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 May 13;384(19):1824-1835.
- 18) Lanini S, Capone S, Antinori A, Milleri S, Nicastri E, Camerini R, Agrati C, Castilletti C, Mori F, Sacchi A, Matusali G, Gagliardini R, Ammendola V, Cimini E, Grazioli F, Scorzoloni L, Napolitano F, Plazzi MM, Soriani M, De Luca A, Battella S, Sommella A, Contino AM, Barra F, Gentile M, Raggioli A, Shi Y, Girardi E, Maeurer M, Capobianchi MR, Vaia F, Piacentini M, Kroemer G, Vitelli A, Colloca S, Folgori A, Ippolito G. GRAd-COV2, A Gorilla Adenovirus-Based Candidate Vaccine Against COVID-19, is Safe and Immunogenic in Younger and Older Adults. *Sci Transl Med.* 2022 Jan 12;14(627):eabj1996.
- 19) Hassan AO, Shrihari S, Gorman MJ, Ying B, Yuan D, Raju S, Chen RE, Dmitriev IP, Kashentseva E, Adams LJ, Mann C, Davis-Gardner ME, Suthar MS, Shi PY, Sapphire EO, Fremont DH, Curiel DT, Alter G, Diamond MS. An Intranasal Vaccine Durably Protects Against SARS-CoV-2 Variants in Mice. *Cell Rep.* 2021 Jul 27;36(4):109452.
- 20) Crystal, RG, Harvey, BG, Wisnivesky, JP, O'Donoghue, KA, Chu, KW, Maroni, J, Muscat, JC, Pippo, AL, Wright, CE, Kaner, RJ, Leopold, PL, Kessler, Wang, B-Y, Chen, Y-B, Ayalon, O, Bender J. Analysis of Risk Factors for Local Delivery of Low-and Intermediate-Dose of Adenovirus Gene Transfer Vectors to Individuals with a Spectrum of Comorbid Conditions. *Human Gene Therapy* 13:65-1000. (2002).
- 21) Harvey, BGG, Maroni, J, O'Donoghue, KA, Chu, KW, Muscat, JC, Pippo, AL, Wright, CD, Hollmann, C, Wisnivesky, JP, Kessler, PD, Rasmussen, HS, Rosengart, TK, and Crystal, RG. Safety of Local Delivery of Low-and Intermediate-Dose Adenovirus Gene Transfer Vectors to Individuals with a Spectrum of Morbid Conditions. *Human Gene Therapy* 13:15-63 (2002)
- 22) Gilbert SC. Adenovirus-Vectored Ebola Vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(10):1347-57.
- 23) Zhu FC, Wurie AH, Hou LH, Liang Q, Li YH, Russell JB, Wu SP, Li JX, Hu YM, Guo Q, Xu WB, Wurie AR, Wang WJ, Zhang Z, Yin WJ, Ghazzawi M, Zhang X, Duan L, Wang JZ, Chen W. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5 Vector-Based Ebola Vaccine in Healthy Adults in Sierra Leone: A Single-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):621-628.
- 24) Sakurai F, Tachibana M, Mizuguchi H. Adenovirus Vector-Based Vaccine for Infectious Diseases. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021 Nov 12;42:100432.
- 25) Gray G, Buchbinder S, Duerr A. Overview of STEP and Phambili Trial Results: Two Phase IIb Test-of-Concept Studies Investigating the Efficacy of MRK Adenovirus Type 5 gag/pol/nef Subtype B HIV Vaccine. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Sep;5(5):357-61.
- 26) Coughlan L, Sridhar S, Payne R, Edmans M, Milicic A, Venkatraman N, Lugonja B, Clifton L, Qi C, Folegatti PM, Lawrie AM, Roberts R, de Graaf H, Sukhtankar P, Faust SN, Lewis DJM, Lambe T, Hill A, Gilbert SC. Heterologous Two-Dose Vaccination with Simian Adenovirus and Poxvirus Vectors Elicits Long-Lasting Cellular Immunity to Influenza Virus A in Healthy Adults. *EBioMedicine.* 2018 Mar;29:146-154.
- 27) Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia and Cerebral Venous Sinus Thrombosis Post COVID-19 Vaccination; A Systematic Review. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15;428:117607.
- 28) Vlachaki MT, Hernandez-Garcia A, Ittmann M, Chhikara M, Aguilar LK, Zhu X, Teh BS, Butler EB, Woo S, Thompson TC, Barrera-Saldana H, Aguilar-Cordova E. 2002. Impact of Preimmunization on Adenoviral Vector Expression and Toxicity in a Subcutaneous Mouse Cancer Model. *Mol Ther* 6:342– 348.
- 29) Varnavski AN, Zhang Y, Schnell M, Tazelaar J, Louboutin JP, Yu QC, Bagg A, Gao GP, Wilson JM. 2002. Preexisting Immunity to Adenovirus in Rhesus Monkeys Fails to Prevent Vector-Induced Toxicity. *J Virol* 76:5711–5719.
- 30) Bramson JL, Hitt M, Gaudie J, Graham FL. Pre-existing Immunity to Adenovirus Does Not Prevent Tumor Regression Following Intratumoral Administration of a Vector Expressing IL-12 But Inhibits Virus Dissemination. *Gene Ther.* 1997 Oct;4(10):1069-76. PMID: 9415313.
- 31) Tuve S, Liu Y, Tragoolpua K, Jacobs JD, Yumul RC, Li ZY, Strauss R, Hellström KE, Disis ML, Roffler S, Lieber A. In Situ Adenovirus Vaccination Engages T Effector Cells Against Cancer. *Vaccine.* 2009 Jun 24;27(31):4225-39. *Epub* 2009 Apr 16. PMID: 19481312; PMCID: PMC2272281.
- 32) Lorin C, Mollet L, Delebecque F, Combredet C, Hurtrel B, Chameau P, et al. A Single Injection of Recombinant Measles Virus Vaccines Expressing Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 Clade B Envelope Glycoproteins Induces Neutralizing Antibodies and Cellular Immune Responses to HIV. *J Virol* 2004;78:146–57.
- 33) Xiang ZQ, Gao GP, Reyes-Sandoval A, Li Y, Wilson JM, Ertl HC. Oral Vaccination of Mice with Adenoviral Vectors is not Impaired by Preexisting Immunity to the Vaccine Carrier. *J Virol.* 2003 Oct;77(20):10780-9. Erratum in: *J Virol.* 2005 Mar;79(6):3888. PMID: 14512528; PMCID: PMC224991.
- 34) Harro CD, Robertson MN, Lally MA, O'Neill LD, Edupuganti S, Goepfert PA, Mulligan MJ, Priddy FH, Dubey SA, Kierstead LS, Sun X, Casimiro DR, DiNubile MJ, Shiver JW, Leavitt RY, Mehrotra DV; Merck V520-007/012 Study Teams. Safety and Immunogenicity of Adenovirus-Vectored Near-Consensus HIV Type 1 Clade B gag Vaccines in Healthy Adults. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009 Jan;25(1):103-14.
- 35) Harro C, Sun X, Stek JE, Leavitt RY, Mehrotra DV, Wang F, Bett AJ, Casimiro DR, Shiver JW, DiNubile MJ, Quirk E; Merck V526-001 Study Group. Safety and Immunogenicity of the Merck Adenovirus Serotype 5 (MRKAd5) and MRKAd6 Human Immunodeficiency Virus Type 1 Trigenic Vaccines Alone and in Combination in Healthy Adults. *Clin Vaccine Immunol.* 2009 Sep;16(9):1285-92.
- 36) Barouch, D. H., Kik, S. V., Weverling, G. J., Dilan, R., King, S. L., Maxfield, L. F., Clark, S., Ng'ang'a, D., Brandariz, K. L., Abbink, P., Sinangil, F., de Bruyn, G., Gray, G. E., Roux, S., Bekker, L. G., Dilraj, A., Kibuuka, H., Robb, M. L., Michael, N. L., Anzala, O., Goudsmit, J. (2011). International Seroepidemiology of Adenovirus Serotypes 5, 26, 35, and 48 in Pediatric and Adult Populations. *Vaccine*, 29(32), 5203–5209.
- 37) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04563702> Safety and Immunogenicity Trial of an Oral SARS-CoV-2 Vaccine (VXA-CoV2-1) for Prevention of COVID-19 in Healthy Adults. (Erişim Tarihi: 12.01.2022)
- 38) King RG, Silva-Sanchez A, Peel JN, Botta D, Dickson AM, Pinto AK, Meza-Perez S, Allie SR, Schultz MD, Liu M, Bradley JE, Qiu S, Yang G, Zhou F, Zumaquero E, Simpler TS, Mousseau B, Killian JT Jr, Dean B, Shang Q, Tipper JL, Risley CA, Harrod KS, Feng T, Lee Y, Shiberu B, Krishnan V, Peguillet I, Zhang J, Green TJ, Randall TD, Suschak JJ, Georges B, Brien JD, Lund FE, Roberts MS. Single-Dose Intranasal Administration of AdCOVID Elicits Systemic and Mucosal Immunity against SARS-CoV-2 and Fully Protects Mice from Lethal Challenge. *Vaccines (Basel).* 2021 Aug 9;9(8):881.
- 39) Gabitzsch E, Safrit JT, Verma M, Rice A, Sieling P, Zakin L, Shin A, Morimoto B, Adisetiyo H, Wong R, Bezawada A, Dinkins K, Balint J, Peykov V, Garban H, Liu P, Bacon A, Bone P, Drew J, Sanford DC, Spilman P, Sender L, Rabizadeh S, Niazi K, Soon-Shiong P. Dual-Antigen COVID-19 Vaccine Subcutaneous Prime Delivery with Oral Boosts Protects NHP Against SARS-CoV-2 Challenge. *Front Immunol.* 2021 Sept16;12:729837.
- 40) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04776317> Chimpanzee Adenovirus and Self-Amplifying mRNA Prime-Boost Prophylactic Vaccines Against SARS-CoV-2 in Healthy Adults. (Erişim Tarihi: 12.01.2022)
- 41) Yu S, Chen K, Fang L, Mao H, Lou X, Li C, Zhang Y. Comparison and Analysis of Neutralizing Antibody Levels in Serum after Inoculating with SARS-CoV-2, MERS-CoV, or SARS-CoV Vaccines in Humans. *Vaccines (Basel).* 2021 Jun 2;9(6):588. PMID: 34199384; PMCID: PMC8229804.
- 42) Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, Cho A, Jankovic M, Schaefer-Babajew D, Oliveira TY, Cipolla M, Viant C, Barnes CO, Bram Y, Breton G, Hägglöf T, Mendoza P, Hurley A, Turroja M, Gordon K, Millard KG, Ramos V, Schmidt F, Weisblum Y, Jha D, Tankelevich M, Martinez-Delgado G, Yee J, Patel R, Dizon J, Unson-O'Brien C, Shimeliovich I, Robbiani DF, Zhao Z, Gazumyan A, Schwartz RE, Hatziioannou T, Bjorkman PJ, Mehndru S, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021 Mar;591(7851):639-644.