



Klinik Faz Çalışmaları Devam Eden RNA Tabanlı COVID-19 Aşı Adayları

RNA Based COVID-19 Vaccine Candidates in Clinical Phase

Leyla İpek RUDVAN AL (iD), Meliha Çağla SÖNMEZER (iD), Serhat ÜNAL (iD)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Rudvan Al İ, Sönmezer MÇ, Ünal S. Klinik faz çalışmaları devam eden RNA tabanlı COVID-19 aşı adayları. FLORA 2021;26(2):227-31.

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde küresel pandemi olarak kabul edilen COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak, tüm dünyada vaka ve hastalık nedeni ölüm sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle tedavide kullanılan antiviral ajanlar ve korunmadaki en etkili silah olan aşılarda gündemin en popüler konusu olmaya devam etmektedir. Pandemi seyrini etkilemesi beklenen birkaç durum söz konusu olup; virüsün mutasyona uğrayıp hastalık yapma yeteneğini kaybetmesi, toplumda hastalığı geçirerek bağışıklık kazananların kritik bir orana ulaşarak toplumsal bağışıklığı oluşturması (herd immunity) ve etkin aşı ile toplumsal bağışıklığın sağlanması bu durumlardan birkaçı olarak sayılabilir. İçinde bulunduğumuz durumun ciddiyeti ve aciliyeti nedeniyle başlamış olan aşı çalışmaları son derece hızlı ve etkin şekilde devam etmektedir. DSÖ'nün 2 Mart 2021 datalarına göre 76'sı klinik fazda olmak üzere 258 aşı çalışması mevcuttur ve klinik fazda olan aşı adaylarının 9'u RNA tabanlı aşıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; RNA tabanlı aşı

ABSTRACT

RNA Based COVID-19 Vaccine Candidates in Clinical Phase

Leyla İpek RUDVAN AL, Meliha Çağla SÖNMEZER, Serhat ÜNAL

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

The number of cases and disease-dependent deaths continue to increase worldwide due to the COVID-19 infection accepted as a global pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. Therefore, the antivirals used in treatment and vaccines that are the most effective weapons for protection remain the most popular topic on the agenda. There are a few conditions that might have an impact on the course of the pandemic, including the mutation of the virus and losing its ability to cause disease, generating herd immunity by reaching a critical rate of immunized people in the community due to the disease, and ensuring herd immunity through effective vaccination. Vaccine trials, which have started owing to the severity and urgency of the situation we are in, continue highly rapidly and effectively. According to the March 2, 2021 data of WHO, there are 258 vaccine trials, 76 of which are at the clinical phase, and 9 of the vaccine trials that are at the clinical phase are RNA-based vaccines. In our study, it was aimed to investigate RNA-based COVID-19 vaccine candidates and review their current data.

Key Words: RNA based vaccines; COVID-19

Geliş Tarihi/Received: 04/03/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 09/03/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 11.06.2021

GİRİŞ

Aralık 2019'da ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan, Ocak 2020'de Wuhan dışında farklı şehirlerde de görülen ve etkeni tam olarak ortaya konamayan pnömöni vakalarının araştırılması ile 7 Ocak 2020 tarihinde etkenin yeni tip bir koronavirüs olduğu tespit edilmiştir^[1]. Bu virüs Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019-nCoV (2019-novel coronavirus), Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından ise SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) olarak adlandırılmış, virüsün neden olduğu hastalığa ise COVID-19 (coronavirus disease-2019) adı verilmiştir^[2,3]. Hastalık tipik olarak solunum sistemi semptomları ile seyretmektedir ancak sebep olduğu endotel hasarı nedeniyle multisistemik olarak da ilerleyebilmektedir. Kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi tutulumu ile kanama diyatezi ve göz bulguları sık olarak gözlemlenmektedir^[4-8].

DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u küresel pandemi olarak ilan etmiştir. DSÖ verilerine göre 3 Mart 2021 tarihi itibarı ile tüm dünyada konfirme edilmiş toplam COVID-19 vaka sayısı 114.315.846 olup rapor edilmiş hastalık nedeniyle toplam ölüm sayısı 2.539.427'ye ulaşmıştır^[9]. Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020 tarihinde görülmüş; bu hastalığa bağlı ilk ölüm ise 17 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir^[10]. Tüm dünyada ülkeler; total COVID-19 vaka sayısına göre sıralandığında ilk sırada Amerika Birleşik Devleti (ABD) bulunmaktadır, sonrasında sırasıyla Hindistan, Brezilya, Rusya ve Birleşik Krallık gelmektedir. Ülkemiz toplam 2.711.479 vaka sayısı ile 9. sırada bulunmaktadır.

Ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada COVID-19 ile enfekte olan insan sayısı ve buna bağlı olarak da hastalık nedeniyle ölüm sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu durum nedeniyle hem aşılarda hem de tedavide kullanılan antiviral ajanlar daha da önem kazanmaktadır ve buna bağlı olarak da gündemi yoğun bir şekilde meşgul etmektedir.

Bulaşıcı pek çok hastalıkta olduğu gibi COVID-19 enfeksiyonunu önlemede de aşılarda kritik öneme sahiptir. DSÖ 2 Mart 2021 verilerine göre, tüm dünyada devam eden COVID-19 aşı çalışması sayısı toplam 258 olup; bunların 76'sı klinik fazda iken 182'si prelinik aşamada^[11]. Klinik fazı devam eden 76 aşı adayında

protein subunit aşı grubu 24 çalışma ile ilk sırada yer almaktadır. Derlememize konu olan RNA tabanlı aşılarından klinik fazda olan aşı sayısı 9 iken, prelinik aşamada olan aşı sayısı 23'tür.

Klinik çalışmaları devam eden 76 aşı adayının kullandıkları teknolojilere göre dağılımları şu şekildedir;

1. Protein Subunit: 24
2. Replikasyon olmayan Viral Vektör: 11
3. DNA Tabanlı: 11
4. İnaktif Virüs: 10
5. RNA Tabanlı: 9
6. Replikasyon Viral Vektör: 4
7. Virüs Benzeri Partikül: 3
8. Replikasyon Viral Vektör + Antijen Sunan Hücre: 2
9. Canlı Zayıflatılmış Virüs: 1
10. Non-Replikasyon Viral Vektör + Antijen Sunan Hücre: 1

Yeni aşı geliştirme çalışmaları aynen yeni ilaç geliştirilmesinde olduğu gibi dört fazda gerçekleştirilmektedir^[12]. Faz I'de aşılarda genellikle 50-100 kişiden oluşan gönüllü bir topluluk üzerinde güvenilirlik ve etkin dozun saptanması amacıyla uygulanmaktadır. Faz I'de etkili ve güvenli olduğu saptanan aşılarda daha çok sayıda, farklı yaşta sağlıklı ve bazen de altta yatan hastalığı olan gönüllülerde (genellikle plasebo kontrollü olarak) Faz II çalışmaları dahilinde denenmektedir. Klasik bir Faz II çalışmasında gönüllü sayısı 400-1000 arasında değişmektedir. Bu aşamada da etkin ve güvenilir olduğu gösterilen aşılarda on binlerle ifade edilen ve değişik yaş ve sağlık/altta yatan hastalık özelliklerine sahip gönüllü topluluklarında plasebo kontrollü olarak Faz III aşamasında kullanılmaktadır. Bu faz çalışmaları sonucunda etkin ve güvenilir bulunan aşılarda ilgili kurumlara ruhsat onayı için başvurmak-tadır. Aşının ruhsat alması sonrası yapılan çalışmalar ise (postmarketing) Faz IV çalışmaları olarak adlandırılmaktadır. COVID-19 pandemisi sırasında mevcut durumun aciliyeti ve ciddiyeti göz önüne alınarak çoğu faz çalışmaları Faz I ve II, Faz II ve III olmak üzere kombine olarak yapılmıştır.

Son yıllarda çok hızlı bir şekilde gelişen, çok sayıda prelinik çalışmanın bulunduğu ve son birkaç

Tablo 1. Klinik faz çalışmaları devam eden COVID-19 aşı adaylarının kullandıkları teknolojilere göre dağılımları

PS	Protein subunit	24	%32
VVnr	Viral Vektör (Replike olmayan)	11	%14
DNA	DNA Tabanlı	11	%14
IV	Inaktive Virüs	10	%13
RNA	RNA Tabanlı	9	%12
VVr	Viral Vektör (Replike olan)	4	%5
VLP	Virüs Benzeri Partikül	3	%4
VVr + APC	Replike olan Viral Vektör + Antigen Sunan Hücre	2	%3
LAV	Canlı Zayıflatılmış Virüs	1	%1
VVnr + APC	Replike olmayan Viral Vektör + Antijen Sunan Hücre	1	%1
		76	

yılda da klinik çalışma sayıları belirgin olarak artan RNA tabanlı aşılarda m-RNA teknolojisi kullanılmaktadır. DNA tarafından kodlanan protein m-RNA transkripsiyonu ile sitoplazmadaki ribozomlara iletilmekte ve böylece ilgili protein sentezi sağlanmaktadır. Çıplak m-RNA ekstrasellüler RNazlar ile degrade olmaktadır ve bu nedenle efektif bir şekilde hücre içine alımı gerçekleşmemektedir. Bu durum da m-RNA tabanlı aşılarda stabilitesi ve etkinliğini bozmaktadır. Bu nedenle kullanılan; viral veya ökaryotik genlerden elde edilmiş olan 3' ve 5' UTR regülatur sekansları ile m-RNA'ların stabilitesi sağlanarak yarı ömürleri uzatılmaktadır. Ayrıca uygun uzunlukta poli (A) kuyruğu eklenerek de m-RNA stabilitesi ve protein translasyonu sağlanabilmektedir^[13].

Bu aşılarda enfeksiyon potansiyeli bulunmayan güvenli aşılarda olup protein translasyonu ile hem innate immüniteyi hem de adaptif immüniteyi uyarak potent bir immün yanıtı sebep olmaktadır. Ayrıca hızlı-ucuz-ölçeklenebilir üretim potansiyeline sahip stabil aşılardır. RNA tabanlı aşılarda genel özellik olarak çok düşük ısıda saklanmak zorundadırlar. Bu durum da geniş insan topluluklarının aşılama sırasında karşılaşılabilecek lojistik bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca neden oldukları potent immün yanıt ile allerjik olaylar ve otoimmün hastalıklar tetiklenebilmektedir. Ekstrasellüler çıplak m-RNA'ya bağlı artmış vasküler permeabilite ödem ile; ve tetiklenmiş koagülasyon kaskadı patolojik trombüs formasyonları ile sonuçlanabilmektedir.

RNA tabanlı aşılarda içerisinde klinik fazda olan aday aşılarda şunlardır;

1. Pfizer-Biontech
2. Moderna
3. CureVac
4. Arcturus Therapeutics
5. Imperial College London
6. Academy of Military Science (AMS)-Walvax Biotechnology
7. Providence Therapeutics
8. Chulalongkorn University
9. GlaxoSmithKline

Faz 3 çalışmaları devam eden RNA tabanlı aşı adayları COVID-19 spike proteinini kodlayan m-RNA teknolojisini kullanmaktadırlar. Faz III çalışmaları tamamlanarak, ilk sonuçları duyurulan iki m-RNA tabanlı aşıda virüsün diken (spike) proteinlerini kodlayan m-RNA'nın bir lipid nanomolekülünde aşı olarak kullanımı söz konusudur.

Pfizer-Biontech

Lipid nanopartikül ile formüle edilmiş, nükleosid-modifiye m-RNA aşısı olup SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlama alanını (receptor binding domain-RBD) kodlamaktadır.

Ağustos ve Ekim 2020'de Faz 1 ve Faz 2 çalışmasına ait güvenlik, tolerabilite ve immünite verileri yayımlanmıştır. Buna göre 1. ve 2. doz aşısı takip eden yedi gün içerisinde en sık görülen lokal yan etki enjeksiyon yerinde ağrı olup, aynı zaman aralığında en sık görülen sistemik yan etki yorgunluk ve baş ağrısıdır. Has-

taların büyük kısmında ciddi bir laboratuvar anormalliği gelişmemiş olup en sık görülen laboratuvar değişikliği lenfosit sayısında gerçekleşen düşmedir ve 10 µg, 30 µg ve 100 µg dozlarını alan hasta gruplarında sıklığı sırasıyla %8.3, %45.5 ve %50.0'dir. Ayrıca RBD-binding IgG düzeyleri değerlendirildiğinde 10 µg ve 30 µg grubunda 2. doz aşından 7 gün sonra antikor titrelerinde artış olduğu ancak tek doz 100 µg uygulanan grupta yapılan dozu takip eden 21. günde antikor düzeyinin hala artmamış olduğu rapor edilmiştir^[14,15].

Aralık 2020'de ABD, Arjantin, Brezilya, Almanya, Türkiye ve Güney Afrika'dan toplam 43.448 kişinin katıldığı Faz III çalışmalarının ön verileri yayımlanmıştır. Buna göre 21 gün ara ile her enjeksiyonda 30 µg olarak uygulanan aşının etkinliği %95 olarak rapor edilmiştir. Ciddi olmayan lokal ve sistemik yan etkileri genç yaş grubunda daha sık izlenmektedir. Ayrıca ileri yaş grubunda da genç yaş grubundakiler ile benzer olarak etkin bulunmuştur^[16].

Bu aşı Türkiye'de de yaklaşık 500 gönüllü üzerinde çift-kör, plasebo kontrollü olarak kullanılmış olup bu gönüllü topluluğunda da beklenmeyen ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Çalışma protokolü gereği gönüllüler aşı uygulanması sonrası iki yıl süreyle izlenecektir.

m-RNA aşlarının genel özelliği olarak, bu aşının da çok düşük ısılarda saklanmak zorunda olması geniş insan topluluklarının aşılınması sırasında lojistik anlamda karşılaşılabilecek en önemli sorunu oluşturmaktadır. 11 Aralık 2020 tarihi itibarıyla İngiltere, ABD, Kanada, Bahreyn, Suudi Arabistan ve Meksika sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır.

8 Şubat 2021 tarihi itibarı ile Faz IV çalışmaları başlamıştır^[17].

15 Şubat 2021-8 Ocak 2023 tarihleri arasında 18 yaş ve üzeri, 24-34 haftalık gebe kadınlarda Faz III çalışmasının yapılması planlanmaktadır.

Moderna

Lipid nanopartikül (LNP) ile çevrili m-RNA aşısıdır. SARS-CoV-2 spike proteini kodlar.

Faz I çalışmasında katılımcılara uygulanan doz miktarı arttıkça yan etki sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca advers olaylar daha çok aşının 2. dozundan sonra ortaya çıkmaktadır. Aşının stabilite-

si -20°C'de 6 ay, 2-8°C'de 30 gün ve oda ısısında 24 saat olarak belirlenmiştir. Faz I çalışmasına katılan gönüllülerin takip sonuçlarına göre aşıyla serumda gelişen nötralizan antikorların varlığı 2. doz aşından sonra 90 güne kadar devam etmektedir^[19].

ABD'de yapılan Faz III çalışmasında yaklaşık 30.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak kullanılmıştır. Firma tarafından 16 Kasım'da açıklanan sonuçlara göre aşının etkinliği %94.5 olarak bildirilmiştir^[20]. Çalışmaya katılan gönüllülerin tamamı 18 yaşın üzerindedir. Yüksek risk grupları (>65 yaş ve/veya altta yatan kronik hastalığı olanlar) çalışma popülasyonunun %42'sini oluşturmaktadır. ABD'de 99 merkezde 30.420 katılımcı ile devam eden Faz III çalışmasına ait veriler Şubat 2021'de yayımlanmıştır^[21]. Buna göre ağır hastalık da dahil olmak üzere COVID-19 hastalığına karşı koruyuculuk %94.1 olarak bildirilmiştir ve 65 yaş ve üzeri bireylerde etkinlik benzerdir. En sık görülen advers olaylar baş ağrısı, miyalji, ateş ve enjeksiyon yerinde ağrıdır.

Curevac

14 Aralık 2020'de başlayan, Mart 2021'de 18 yaş ve üzeri 36.500 katılımcı ile tamamlanması beklenen Faz III çalışması devam etmektedir. 28 gün ara ile her dozda 12 µg olarak uygulanacak olan RNA tabanlı aşıdır^[22].

Arcturus Therapeutics

Ocak 2021'de 106 katılımcı ile başlayan Faz II çalışmasının Haziran 2022'de tamamlanacağı öngörülmektedir^[23].

GlaxoSmithKline

Lipid nanopartikül içerisinde self-amplifying m-RNA kullanılan aşının Faz I çalışması 17 Şubat 2021 tarihi itibarı ile başlamış olup 18-50 yaş arası 40 gönüllü bireyde 1 µg - 3 µg - 10 µg - 30 µg dozlarının etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilecektir^[24].

Imperial College London: Faz I çalışması devam etmektedir^[25].

Academy of Military Science (AMS)-Walvax Biotechnology: Faz I çalışması devam etmektedir^[26].

Providence Therapeutics: Faz I çalışması devam etmektedir^[27].

Chulalongkorn University: Faz I çalışması devam etmektedir^[28].

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Şencan İ, Kuzi S. Global threat of COVID-19 and evacuation of the citizens of different countries. *Turk J Med Sci* 2020;534-43.
2. World Health Organization (WHO). Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Accessed date: March 3, 2021.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available from: <https://talk.ictvonline.org/>. Accessed date: March 3, 2020.
4. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e575-e82.
5. Xie Y, You Q, Wu C, Cao S, Qu G, Yan X, et al. Impact of cardiovascular disease on clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Circ J* 2020;84(8):1277-83.
6. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020;136(4):489-500.
7. Hu K, Jay Patel J, Bhupendra C. Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.*
8. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, et al. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19. *Neurol Sci* 2020;41(6):1355-9.
9. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (n.d.). Accessed date: March 3, 2021. Available from <https://covid19.who.int/>
10. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19. Accessed date: March 3, 2021. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19>
11. World Health Organization (WHO). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines (n.d.). Accessed date: March 3, 2021. Available from file:///C:/Users/user/Downloads/novelcoronavirus-landscape-covid-19-(4) (1).pdf
12. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine testing and the approval process. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>
13. Pardi N, Hogan Mj, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new area in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(4):261-79.
14. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586(7830):589-93.
15. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020;383(25):2439-50.
16. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-15.
17. ClinicalTrials.gov. National Cohort Study of Effectiveness and Safety of SARS-CoV-2/COVID-19 Vaccines. Accessed date: March 3, 2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04760132?term=vaccine%2C+phase+4&cond=Covid19&draw=2>
18. ClinicalTrials.gov. Accessed date: March 3, 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754594>
19. Widge AT, Roupel NG, Jackson LA. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(1):80-2.
20. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. Accessed date: November 16, 2020. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
21. Baden RL, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-16.
22. Curevac Clinical Trials. Accessed date: March 3, 2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04674189>
23. Arcturus Therapeutics Clinical Trials. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668339?term=vaccination&cond=covid&draw=1>
24. GlaxoSmithKline Clinical Trials. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04758962>
25. Imperial College London Clinical Trials. Available from: <https://www.isrctn.com/ISRCTN17072692>
26. Academy of Military Science (AMS)-Walvax Biotechnology. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=63183>
27. Providence Therapeutics Clinical Trials. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04765436>
28. Chulalongkorn University Clinical Trials. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04566276>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Leyla İpek RUDVAN AL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Ankara-Türkiye

E-posta: ipekridvan@hotmail.com