



mRNA Aşılarının Tarihsel Gelişim Süreci ve SARS-CoV-2 Pandemisi

Historical Development Process of mRNA Vaccines and SARS-CoV-2 Pandemic

Nuray GÜNEŞ¹ [ID], Şefika KARABULUT² [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical History and Ethics, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey].

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Institute of Health Sciences, University of Health Sciences, Ankara, Turkey].

Makale geçmişi [Article Info]: Geliş Tarihi (Received): 22.12.2020. Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 10.01.2021.

İletişim [Correspondence]: Nuray Güneş; Doktora Öğrencisi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Gülhane Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye. E-posta: nuray.gunes@sbu.edu.tr [Nuray Güneş; Phd. Candidate, Medical History and Ethics, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey. E-mail: nuray.gunes@sbu.edu.tr]

Özet

Geleneksel aşılardan tarihi 200 yıl öncesine kadar uzanmakla beraber, nükleik asit temelli bir aşı sınıfının üretilebileceğine dair ilk veriler 30 yıl gibi çok daha yakın bir zamanda ortaya çıkmıştır. mRNA'nın (mesajcı ribonükleik asit) yeni bir terapötik ilaç sınıfı olarak kullanılabilmesini gösteren erken çalışma sonuçları ilk olarak 1990'lı yılların başlarında açıklandı. Sonraki süreçte mRNA temelli sistemlerin stabilite ve etkinliği ile ilgili engeller aşılırken, bu yaklaşımın geleneksel aşılardan yetersiz kaldığı kanser hastalıklarının tedavisinde ve bilinen aşılardan koruyucu immünite geliştirilemeyen bazı enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde yeni bir umut olabileceği öne sürüldü. Bu aşılardan düşük maliyetli olmaları yanında, büyük ölçekli ve hızlı üretim kapasitesi gibi avantajları da dikkate alınarak son 10 yılda mRNA temelli teknolojiler üzerine önemli yatırımlar yapıldı. Standardize edilmiş genel bir çerçeve üzerinden yeni mRNA aşı tasarımlarının kolay bir şekilde yapılabilmesi bu sistemleri yeni ve bilinmeyen bir etkene karşı hızlı bir şekilde aşı geliştirmede öne çıkarmış ve pandemi durumlarında bu özelliğinin yanına yüksek kapasitede hızlı üretim avantajı da eklenince mRNA aşılardan yeni ve cazip bir aşı platformları olarak görülmeye başlandı. mRNA temelli teknolojide son 5 yılda yakalanan hızlı ivmenin SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) pandemisi ile kesişmesi bu teknoloji için bir dönüm noktası oldu. Pandemi sürecinde diğer aşı sistemlerine kıyasla hızlı tasarım ve üretim süreçleri ile güvenlik ve etkinlik çalışmaları mRNA aşılardan için kısa sürede tamamlandı. Birkaç mRNA temelli aşı sistemi uluslararası kurumlar tarafından acil kullanım onayları alırken, aşılardan milyonlarca kişiye uygulanması sonrası mRNA temelli sistemlerin olası yan etkileri ve güvenlikleri ile ilgili muazzam bir veri elde edileceği beklenmektedir. Sonuç olarak yeni bir teknoloji olmasına rağmen 30 yıllık bir deneyim üzerine kurulan mRNA temelli aşılardan için SARS-CoV-2 pandemisi ile birlikte yeni bir çağa giriş yapıldığı söylenebilir. Bu makalede mRNA'nın keşfinden başlayarak, mRNA temelli aşılardan ilk onaylarına kadar geçen sürede söz konusu teknolojinin geliştirilmesinde karşılaşılan zorluklar ve dönüm noktası niteliğindeki olayların bir özeti sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: mRNA aşılardan, SARS-CoV-2, Keşifler, Acil kullanım, Tarihsel süreç.

Abstract

Although the history of traditional vaccines goes back 200 years, the first data that a class of nucleic acid-based vaccines can be produced has emerged much more recently, as early as 30 years. First, in the 1990s, early study results were announced showing that mRNA (messenger ribonucleic acid) could be used as

a new class of therapeutic drugs. In the next period, while obstacles related to the stability and efficiency of mRNA-based systems were overcome, It has been suggested that this approach could be a new hope in the treatment of cancer diseases where traditional vaccines were insufficient and in the prevention of some infectious diseases where protective immunity could not be developed with known vaccines. Considering the low cost of these vaccines as well as their other advantages such as large scale and rapid production capacity, significant investments have been made in mRNA-based technologies in the last 10 years. The ease of designing new mRNA vaccines over a standardized general framework has made these systems stand out in the rapid development of vaccines against a new and unknown agent and in pandemic situations, mRNA vaccines have begun to be seen as a new and attractive vaccine platforms when the advantage of rapid production in high capacity is added to this feature. The intersection of the rapid acceleration captured in the last 5 years in mRNA-based technology with the SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic was a turning point for this technology. During the pandemic process, compared to other vaccine systems, fast design and production processes and safety and effectiveness studies were completed in a short time for mRNA vaccines. While several mRNA-based vaccine systems have received emergency use approvals by international institutions, it is expected that enormous data will be obtained on the possible side effects and safety of mRNA-based systems after vaccines are administered to millions of people. As a result, although it is a new technology, it can be said that a new era has entered with the SARS-CoV-2 pandemic for mRNA-based vaccines based on 30 years of experience. In this article, a summary of the difficulties and milestone events encountered in the development of the technology from the discovery of mRNA to the first approval of mRNA-based vaccines is presented.

Keywords: mRNA vaccines, SARS-CoV-2, Discoveries, Emergency use, Historical Process.

Giriş

Aşılar ile her yıl milyonlarca enfeksiyon hastalığı önlenirken aynı zamanda çok sayıda hayat kurtarılmaktadır [1]. Uluslararası sağlık otoritelerinin desteklediği aşılama programlarının da güçlü destekleri ve katkıları ile yürütülen yaygın aşılama uygulamalarının bir sonucu olarak çiçek virüsü (Variola virus) 1979 yılında eradike edilmiştir [2]. Çiçek hastalığı dünya çapında insan çabaları ve aşılamayla ortadan kaldırılan ilk viral enfeksiyon olmuştur [2]. Çiçek enfeksiyonunun eradike edilmesi süreci "*bir hastalığın aşılama ile dünya genelinde ortadan kaldırılmasının mümkün olmadığı ve böyle bir girişimin çok yüksek bir maliyet getireceği*" fikrini öne süren yöneticilerin tezlerini çürütürken bilim dünyası için diğer benzer enfeksiyonların da aşılama ile eradike edilebileceğine dair bir umut ışığı olmuştur [3]. Yaygın aşı uygulamaları ile dünya çapında çocuk felci, kızamık ve diğer çocukluk hastalıklarının insidansı büyük ölçüde azaltılırken ve bu enfeksiyonların da dünya genelinden eradikasyonu hedeflenmektedir [1]. Hastalıkların tedavi maliyetleri ve mortalite-morbidite ile ilişkili sosyoekonomik yükler dikkate alındığında aşı uygulamaları en ucuz ve etkili hastalık önleme

stratejisi ve koruyucu halk sağlığı politikası olma özelliğini günümüzde de devam ettirmektedir [4].

Modern anlamdaki aşılama tekniğinin geçmişi 225 yıl öncesine (1796), Dr. Edward Jenner tarafından çiçek virüsü yerine inek çiçeği virüsünün kullanılmasına kadar uzanmakla beraber [2], nükleik asit temelli aşılar olarak tanımlanan DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit) aşılarının geliştirilme süreci (bu aşılar da kullanılan alt sistemlerin keşifleri göz ardı edilmek koşulu ile) 30 yıllık bir geçmişe sahiptir. Doksanlı yılların başlarında (1989-1990), mesajcı RNA'nın (mRNA) aşılama için terapötik bir araç olarak kullanımında öncü adımlar atıldı [5]. Nükleik asit temelli aşılar ile in-vivo protein ekspresyonu çalışmaları başlangıçta genetik hastalıkların tedavisi ve terapötik kanser aşılarının üretilmesi için tasarlanmışken, sonraki yıllarda, mRNA farmakolojisinin daha iyi anlaşılması ve immünolojideki yeni anlayışlar, mRNA temelli teknolojileri yeni nesil aşılar olarak konumlandırdı ve enfeksiyon hastalıklarına yönelik geleneksel aşı yaklaşımlarına umut verici yeni alternatifler olduklarını gösterdi [1,5]. mRNA teknolojisi üzerine yapılan araştırmalar yalnızca RNA kanser aşıları fikrini önermekle kalmayıp, çok sayıda klinik öncesi ve klinik çalışma mRNA aşılarının

kanserle mücadelede etkin bir strateji olarak uygulanabilirliğini göstermiştir [6,7]. Bu makalede yakın zamanda SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) pandemisinin sonlandırılması için bir umut olarak görülmesi nedeni ile tarihin hiçbir döneminde olmadığı kadar ilgi çeken mRNA aşı teknolojisinin gelişim sürecinde kritik öneme sahip bilimsel ve teknolojik keşiflerin kısa bir özeti sunulmuştur.

Nükleik Asit Temelli Aşıların İlk Denemeleri

mRNA'yı yeni bir terapötik ilaç sınıfı olarak kullanma kavramı, 1989 yılında, San Diego'da, Vical Incorporated adlı bir biyoteknoloji şirketinin ilk bilimsel çalışma sonuçlarını yayınlamasıyla ortaya çıktı. Araştırmacılar, lipozomal nanopartikül içinde paketlenmiş mRNA'nın çeşitli ökaryotik hücrelere başarıyla transfekte edilebileceğini gösterdiler [8]. Birkaç ay sonra (1990), in-vitro transkribe edilmiş (IVT) mRNA'nın hayvanlarda başarılı ile test edildiği bildirildi [9]. Bahsedilen çalışmada raportör gen mRNA'larının farelere intramusküler yolla enjekte edilmesi sonrası kodlanan proteinin birkaç gün boyunca eksprese edildiği (yani hedef proteinin üretildiği) gösterildi [9]. Bu örnek çalışmada kloramfenikol asetiltransferaz, lusiferaz ve beta-galaktozidaz genlerini içeren RNA ekspresyon vektörleri, fare iskelet kasına (in-vivo) ayrı ayrı enjekte edilmiş ve her üç gen için protein ekspresyonunun kolay bir şekilde tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmada özel bir iletim (*delivery*) sistemine gerek olmaksızın direkt gen transferi uygulanmıştır. Bu ön veriler, IVT mRNA'nın canlı doku içinde proteinler üretmek için genetik bilgiyi sağlayabileceğine dair ilk kanıtları sunmuştur. Bu çalışma, in-vivo mRNA'nın stabilitesi hakkındaki şüphesini ortadan kaldırması ve bir virüse veya farklı bir vektöre ihtiyaç duyulmadan hücrelere mRNA iletiminin gerçekleştirilebileceğini göstermesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Böylece, mRNA'nın plazmid DNA'ya değerli ve güvenli bir alternatif olabileceği fikri güçlenmiştir. DNA temelli sistemlerden farklı olarak mRNA moleküllerinin transkripsiyon için sitozolde bulunan ribozomlara ulaşması yeterli olduğundan, bu moleküllerin konak hücre genomuna entegre olma riski taşımaması da bahsedilen çalışma sonuçlarını ayrıca önemli kılmaktadır [5]. Bir sonraki çalışma

1992'de [10], vazopressin ekspresyonunu ve salgılanmasını engelleyen genetik bir mutasyona sahip olan ve bunun sonucunda diabetes insipidus gelişen Brattleboro ratlarında, vazopressin kodlayan mRNA uygulaması ile hipotalamusta fizyolojik bir yanıt ortaya çıkarabileceğinin gösterilmesi olmuştur.

mRNA'nın hatalı veya eksik proteinleri geçici olarak değiştirmek için terapötik kullanımının yanı sıra, 1990'ların başlarında mRNA'nın antijen sunan hücrelere antijenik bilginin iletilmesinde kullanılabileceği öne sürüldü [5]. Öncü olarak Martinon ve ark. influenza virus nükleoproteinini kodlayan mRNA içeren lipozomların virüse özgü sitotoksik T lenfositlerin üretilmesini uyardığını göstermişlerdir [11]. Bu hücresel bağışıklığa ek olarak Conry ve ark. karsinoembriyonik antijeni kodlayan bir profilaktik mRNA aşısının anti-tümöral antikor yanıtlarının indüksiyonunu uyardığını yani mRNA temelli bir sistemin humoral immün yanıtları aktive ettiğini gösterdiler [7]. Böylece genetik hastalıkların tedavisi dışında mRNA temelli sistemlerin hücresel ve humoral bağışıklık sistemlerini uyurabildiğine dair ilk kanıtlar ortaya çıkarılmış oldu.

Bu erken ümit verici sonuçlara rağmen, mRNA moleküllerinin stabil olmaması, yüksek doğal immünojenitesi ve hücrelere in-vivo iletimi ile ilişkili ciddi endişeler nedeniyle bu yaklaşım verimli bir yöntem olarak görülmemiş ve izleyen yıllarda mRNA temelli sistemlerin geliştirilmesi üzerinde çok fazla durulmamıştır [1]. Bunun yerine, DNA ve protein bazlı terapötik yaklaşımlar üzerine yapılan çalışmalar daha fazla ilgi görerek devam etmiştir. Bununla beraber, son on yılda mRNA sistemlerinin stabilitesi, hücre içine iletim teknikleri, immünojenite modülasyonu, saflaştırma metotları ve dizi analizi yardımı ile kişiselleştirilmiş antijenlerin tasarlanması ve üretimi alanlarında ortaya çıkan büyük teknolojik yenilikler ve artan araştırma yatırımları, mRNA'nın aşı geliştirme ve protein replasman tedavisi alanlarında umut verici bir terapötik araç haline gelmesini sağlamıştır [1]. Günümüze gelindiğinde, 30 yıllık araştırmalardan sonra, mRNA aşı çalışmaları yeni bir ivme kazanırken, çok sayıda umut vaat eden aşı adayları klinik deneme aşamalarına girmiş ve bazı aşılar acil kullanım onayları almıştır [5,12].

mRNA Aşı Sistemlerine İlginin Artması

mRNA aşılardaki ilk çalışmalar çoğunlukla kanser tedavisine odaklanırken, son zamanlarda yayımlanan bazı raporlar, bu aşılarda influenza virus, Ebolavirus, Zika virus, *Streptococcus* türü bakteriler ve *Toxoplasma gondii* gibi parazitler etkenler de dahil olmak üzere çok çeşitli bulaşıcı patojenlere karşı koruyucu etkinlik potansiyelini göstermiştir [1]. mRNA aşı alanındaki bu hızlı ilerlemede, RNA'nın doğuştan gelen immün sistem (*innate immunity*) ile olan ilişkisinin ve in-vivo aşı uygulama yöntemlerindeki son büyük gelişmelerin şüphesiz önemli katkıları olmuştur [1]. Lipit ve polimer biyokimyasına ilişkin kapsamlı temel araştırmalar, mRNA aşılarda klinik deneylere dönüştürmeyi mümkün kılmış ve mRNA aşı şirketlerine şaşırtıcı düzeyde yatırım yapılmasına yol açmıştır. Örneğin, Moderna Therapeutics, mRNA temelli aşılarda ve tedavileri ticarileştirme planıyla yaklaşık 2 milyar ABD (Amerika Birleşik Devletleri) Dolarına yakın bir sermaye ile 2010 yılı gibi çok yakın bir zamanda kurulmuştur [1]. ABD Biyomedikal Gelişmiş Araştırma ve Geliştirme Otoritesi (BARDA), Moderna'nın Zika virus (NCT03014089) için gelecek vaat eden nükleozit modifiye mRNA aşısının klinik değerlendirmesine destek vermiştir [1]. Almanya'da CureVac AG, hem kanser hem de bulaşıcı hastalıklar dahil olmak üzere genişleyen bir terapötik hedef portföyüne sahiptir ve BioNTech, mRNA aşılarda kullanarak kişiselleştirilmiş kanser ilacı için yenilikçi bir yaklaşım geliştirmektedir [1]. Temel araştırmalardan klinik testlere geçiş ile beraber, New England Biolabs ve Aldevron gibi şirketler tarafından özel GMP (*Good Manufacturing Practice*) ürünleri ticari hale dönüştürülmüş ve aşı üretim süreçleri daha uygun hale getirilmiştir. Son olarak, Salgın Hazırlık Yenilikleri Koalisyonu CEPI'nin (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) yakın zamanda kurulması (2016), yeni ortaya çıkan viral salgınlara gelecekteki tepkiler için büyük bir iyimserlik sağlamaktadır [13]. Bu çok uluslu kamu ve özel ortaklığı, yeni ortaya çıkan salgınlara kontrol edilemeyecek düzeyde yayılmadan önce hızla denetim altına almak için mRNA gibi "platform tabanlı aşılarda" geliştirmek amacıyla SARS-CoV-2 salgını henüz patlak vermeden önce 1 milyar ABD doları kaynak toplamayı hedeflemişti [1].

SARS-Cov-2 Pandemisinin Etkileri

SARS-CoV-2 salgınına kadar mRNA aşılarda insanlarda kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktaydı. Bu aşılarda insanlarda kullanımı ile ilgili "salgın döneminde acil kullanım onayı" şeklinde olmak üzere ABD, İngiltere, Çin ve Avrupa ülkelerinde salgının başlangıcından yaklaşık bir yıl sonra (2020 yılının son günlerinde) ilk kullanım onayları verildi. Ülkemizde ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" başlıklı mevzuatta 18 Aralık 2020 tarihinde önemli değişiklikler yapıldı ve "salgın döneminde acil kullanım onayı" kavramı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girdi [14]. Böylece faz-3 çalışmaları ile güvenilir ve etkili olduğu gösterilen bir aşının hızla kullanımının önü açıldı. Salgınlar ve savaşların on yıllarca sürebilen paradigma değişikliklerini çok kısa zaman dilimlerine sığdırdığına dair geçmişte çok sayıda örnek bulunduğu gibi, bu son salgında da insanlık tarihinin hiçbir döneminde olmadığı yoğunlukta, yaygınlıkta ve çeşitlilikte aşı çalışmaları yürütülmektedir [12]. Ve yine daha önce hiç olmadığı bir şekilde yaygın olarak kullanılmaya başlanan ve aşılardan kişi sayısının milyonları aştığı (yüz milyonlarca kişinin de aşılmasının hedeflendiği) mRNA aşı teknolojisinin sonuçları ile ilgili 2021 yılı içerisinde elde edilecek olan muazzam bilgi ve tecrübe birikimi ile gelecekteki çalışmalar için çok daha farklı bir düzeyde bilgi birikimine ulaşılabileceği beklenmektedir.

Aralık 2020'de Birleşik Krallık Bağımsız İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) Pfizer ve BioNTech'in SARS-CoV-2 mRNA aşısını onayladığını duyurdu [15]. Böylece İngiltere, SARS-CoV-2'ye karşı mRNA aşı ruhsatını veren ilk Batı ülkesi oldu ve hastalık için yüksek risk altında olanlar için Pfizer-BioNTech aşısı ile kitlesel bağışıklamanın önünü açtı. Bu onaydan çok kısa bir süre sonra 11 Aralık 2020'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığının (COVID-19) önlenmesine yönelik bir mRNA aşısının 16 yaş ve üstü bireylerde ilk acil kullanımını (Emergency Use Authorization, EUA) onayladı ve Pfizer-BioNTech COVID-19 Aşısının ABD'de dağıtılmasına izin verdi

[16]. EUA kapsamında FDA onayı alan ikinci aşı Moderna mRNA-1273 aşısıdır, aşının kullanımına yönelik Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi

(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) önerisi geçici bir onay olup, ek bilgiler elde edildikçe güncellenmesi planlanmaktadır [17].

Tablo 1. Nükleik asit temelli aşuların ve terapötik sistemlerin gelişiminde kilometre taşları.

Tarih (yıl)	Araştırmacılar - Kurum	Keşif	Kaynak
1961	Jacob ve Monod.	mRNA'nın keşfi.	[18]
1973	Steinman ve Cohn.	Dendritik hücrelerin (DH) antijen sunucu özel hücreler olduğu tanımlandı.	[19]
1989	Malone ve ark.	mRNA'nın in-vitro olarak katyonik lipit aracılı yolla hücrelere verilmesi.	[8]
1990	Wolff ve ark.	İn-vitro IVT mRNA transkripsiyonunun ilk kez tanımlanması.	[9]
1993	Martinon ve ark.	İnfluenza virus nükleoproteinini (NP) kodlayan mRNA'nın hücrel immüniteyi (sitotoksik T lenfosit yanıtını) indüklediği gösterildi.	[11]
1994	Zhou ve ark.	Amplifiye olabilen mRNA kavramının tanıtılması (Semliki Forest virus RNA).	[20]
1995	Johanning ve ark.	mRNA'nın humoral immüniteyi indüklediği gösterildi (Sindbis virus).	[21]
1996	Boczkowski ve ark.	DH'lerin tümör antijenlerine karşı güçlü immün tepkileri ortaya çıkarabildiği ilk kez gösterildi.	[6]
1996	Hoffmann liderliğinde Lemaitre ve ark.	Toll like reseptörlerin (TLR) tanımlanması.	[22]
2001	Alexopoulou ve ark.	dsRNA TLR-3 ligandı olarak tanımlandı	[23]
2002	Vieweg liderliğinde Heiser ve ark.	Kanser tedavisi amaçlı ex-vivo mRNA yüklenmiş DH'lerin ilk insan deneyleri yapıldı.	[24]
2004	Heil ve ark.	ssRNA'nın TLR 7 ve 8'e bağlanarak interferon üretimini uyardığı gösterildi.	[25]
2004	Yoneyama ve ark.	Sitozolik RNA sensörleri RIG-I ve MDA5 tanımlandı.	[26]
2004	Scheel ve ark.	Protamin ile stabilize edilmiş mRNA'nın güçlü bir immün-stimülatör olduğu gösterildi.	[27]
2004	Carralot ve ark.	GM-CSF (<i>Granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>) mRNA aşuları ile birlikte adjuvan olarak kullanıldı.	[28]
2005	Karikó ve ark.	Modifiye nükleotitlerin mRNA tarafından uyarılan IF yanıtını baskıladığı gösterildi.	[29]
2007	Probst ve ark.	Ciltten verilen mRNA'nın hücrel uptake'i ilk kez gösterildi.	[30]
2008	Karikó ve ark.	Modifiye nükleotitlerin kullanılmasıyla IVT mRNA stabilitesi ve transkripsiyon etkinliği artırıldı.	[31]
2008-2009	Weide ve ark.	Çıplak mRNA ve protamin mRNA enjeksiyonuna dayalı kanser aşularının faz 2-3 çalışmaları yapıldı.	[32,33]
2010	Kreiter ve ark.	mRNA ile transfeke edilmiş DH'lerin intra-nodal enjeksiyonu ile tümör hücrelerinin anti-tümör immüniteyi ortaya çıkardığı gösterildi.	[34]
2012	Petsch ve ark.	mRNA aşuları ile influenza virusa karşı hayvanlarda koruyucu immünite oluştuğu ilk kez gösterildi.	[35]
2017	Şahin ve ark.	Kişiselleştirilmiş mRNA neo-epitop aşuları melanomalı hastalarda test edildi.	[36]
2017	Pardi ve ark.	Nükleozit-modifiye mRNA aşularının ilk örneği bir Zika virus aşısında denendi.	[37]
2017	Bahl ve ark.	İnfluenza viruslarına (H10N8 ve H7N9) karşı geliştirilen aşuların insanlarda ilk klinik denemeleri yapıldı.	[38]
2017	Alberer ve ark.	Kuduz virüsü glikoproteinini (CV7201) kodlayan bir profilaktik mRNA aşısının sağlıklı yetişkin insanlarda ilk klinik denemeleri yapıldı.	[39]
2018	FDA	siRNA temelli ilk ilaç herediter ATTR amiloyidoz ilişkili polinöropati tedavisi için FDA onayı aldı (Parenteral LNP teknolojisini kullanan bir siRNA terapötik maddesi, Onpattro™).	[40]
2019	Özkul liderliğinde Farzani ve ark.	Türkiye'de Kırım-Kongo Kanamalı Ateş virusu'na yönelik mRNA aşı çalışmalarının klinik öncesi çalışmaları tamamlandı.	[41]
2020	Baden ve ark., Polack ve ark.	SARS-CoV-2 mRNA aşularının bazıları faz-3 çalışma sonuçlarını yayımladı.	[42,43]
2020	MHRA	2 Aralık 2020 İngiltere COVID-19'a karşı geliştirilen bir mRNA aşısına ilk ruhsat veren batı ülkesi oldu.	[15]
2020	FDA, EMA	mRNA temelli SARS-CoV-2 aşuları (Pfizer-BioNTech; BNT162b2 ve Moderna; mRNA1273) ABD* ve Avrupa'da acil kullanım onayları aldı.	[16,44]* [45].
2020	DSÖ	Aralık 2020 itibarıyla devam eden 20'den fazla mRNA temelli SARS-CoV-2 aşı çalışması DSÖ tarafından izlenmektedir.	[12]

MHRA (UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), LNP (Lipit Nano Partikül).

18 Aralık 2020'de FDA tarafından COVID-19'un önlenmesine yönelik ikinci aşı için acil kullanım izni (EUA) yayınladı. Bu acil kullanım izni ile Moderna COVID-19 aşısının ABD'de 18 yaş ve üstü bireylerde kullanılmak üzere dağıtılmasına izin verilmiştir [45].

21 Aralık 2020 Avrupa ilaç ajansı (European Medicines Agency, EMA) 16 yaşından büyük insanlarda COVID-19'u önlemek için BioNTech ve Pfizer tarafından geliştirilen mRNA temelli Comirnaty aşısı için koşullu pazarlama izni verilmesini önerdi. EMA'nın bilimsel görüşü ile Avrupa Komisyonu tarafından Avrupa Birliği'nde bir COVID-19 mRNA aşısının ilk kullanımının yolu açıldı [44].

Türkiye'de mRNA Aşı Çalışmaları

Türkiye'de mRNA aşıları ile ilgili ilk çalışmalar Kırım-Kongo Kanamalı Ateş virusu'na (KKKAV) yönelik yürütülen aşı geliştirme çalışmaları ile başlamıştır. Türkiye'de SARS-CoV-2 pandemisi henüz patlak vermeden önce yürütülen mRNA aşı çalışmaları bulunmaktaydı. Ankara Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi iş birliğinde yürütülen bir araştırmada KKKAV Ank-2 suşunun optimize edilmemiş küçük (S) segmentini eksprese eden yeni bir geleneksel çıplak mRNA aşı adayı ile fare modelinde yürütülen deneysel çalışma sonuçlarına göre; güçlendirici doz uygulamasını takiben farelerde ölümcül enfeksiyona karşı yüksek düzey (%100) koruyuculuk elde edildiği bildirilirken, tek doz aşılama ile koruyuculuğun %50 olduğu gözlemlendi [41].

Ülkemizde bu alanda çalışan bir diğer araştırmacı olan Özdarendeli [46], yirmi yıl önce koronavirüslerin replikasyon sistemleri üzerine çalışmıştır. COVID-19 pandemi sürecinde ise Türkiye'de SARS-CoV-2 virusunun izolasyonu ve karakterizasyonu çalışmalarında yer almış ve halen inaktive SARS-CoV-2 aşısı üzerinde çalışmaktadır [47]. Bu aşı mRNA temelli bir aşı olmamakla beraber ülkemizde SARS-CoV-2 için faz 1 klinik çalışmalarının başlatıldığı ilk aşı olmuştur (5 Kasım 2020).

Bu makalenin yazıldığı tarihte DSÖ tarafından izlenen aşı adaylarından 63'ü klinik aşamalara geçmişken, 173 aşının klinik öncesi testleri devam etmekteydi [12]. Bu aşı çalışmaları arasında Türkiye'den 12 COVID-19 aşı adayı klinik öncesi aşamada olup, bunların üçü protein subünit, ikisi inaktive virüs, ikisi viral vektör, ikisi virüs benzeri partikül, biri canlı attenüe, biri DNA temelli ve biri mRNA temelli aşıdır. Sonuncusu, Türkiye'nin mRNA temelli ilk SARS-CoV-2 aşı adayı olup, Konya Selçuk Üniversitesi desteği ile geliştirilmektedir [12].

SARS-CoV-2 aşı çalışmalarına Almanya ve Kanada Hükümetleri, Dünya Bankası, Avrupa Komisyonu ve CEPI gibi uluslararası kuruluşlar ve özel vakıflar tarafından ciddi ekonomik destekler sağlanırken, Türkiye'de aşı çalışmaları 2015 yılında kurulan TUSEB (Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı) ve 1963 yılından beri bilimsel çalışmalara destek veren bir merkez olan TUBİTAK (Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu) ve diğer resmi kurumlar tarafından desteklenmektedir [48].

Sonuç

Geçmiş 30 yıl öncesine dayanan mRNA temelli aşılarda son 10 yılda artan bir şekilde ilgi görmeye başlarken, SARS-CoV-2 pandemisi sırasında sadece 2020 yılı içerisinde birçok farklı ülkeden onlarca mRNA aşı adayı üzerinde çalışılmakta ve günümüzde milyonlarca insan acil kullanım onayı alan mRNA temelli aşılarda aşılanmış durumdadır. Bu noktadan bakıldığında gelecekte hem bu aşılarda için hem de mRNA temelli terapötik yaklaşımlar için tarihi sürecin "SARS-CoV-2 pandemisi öncesi ve sonrası" olarak ele alınması söz konusu olabilir. mRNA temelli aşılarda SARS-CoV-2 pandemisinin sunduğu büyük fırsatla birlikte yeni ortaya çıkan salgınlarda müdahaledeki etkinliğini ve gücünü kanıtlaması durumunda, bu aşılarda gelecekte diğer enfeksiyon etkenleri için geleneksel aşılarda yerini alması veya kanser terapisinde kullanımının yaygınlaşması da muhtemeldir.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur.

Finansal destek: Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17(4): 261-79. [Crossref]
2. Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. *Microbiol Rev* 1983; 47(4): 455-509. [Crossref]
3. Henderson DA. The eradication of smallpox--an overview of the past, present, and future. *Vaccine* 2011; 29 Suppl 4: D7-9. [Crossref]
4. Toumi M, Ricciardi W. The Economic Value of Vaccination: Why Prevention is Wealth. *J Mark Access Health Policy* 2015; 3. eCollection 2015. [Crossref]
5. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* 2019; 28: 100766. [Crossref]
6. Boczkowski D, Nair SK, Snyder D, Gilboa E. Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1996; 184(2): 465-72. [Crossref]
7. Conry RM, LoBuglio AF, Wright M, Sumerel L, Pike MJ, Johanning F, Benjamin R, Lu D, Curiel DT. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res* 1995; 55(7): 1397-400.
8. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(16): 6077-81. [Crossref]
9. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990; 247 (4949 Pt 1): 1465-8. [Crossref]
10. Jirikowski GF, Sanna PP, Maciejewski-Lenoir D, Bloom FE. Reversal of diabetes insipidus in Brattleboro rats: intrahypothalamic injection of vasopressin mRNA. *Science* 1992; 255(5047): 996-8. [Crossref]
11. Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, Guillet JG, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol* 1993; 23(7): 1719-22. [Crossref]
12. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Accessed December 28, 2020].
13. Brende B, Farrar J, Gashumba D, Moedas C, Mundel T, Shiozaki Y, et al. CEPI-a new global R&D organisation for epidemic preparedness and response. *Lancet* 2017; 389(10066): 233-5. [Crossref]
14. Anadolu Ajansı, Ankara, Türkiye. Bulaşıcı hastalık aşlarına 'Acil Kullanım Onayı' verilebilmesi Kovid-19'la mücadeleyi güçlendirecek. Available at: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/bulasici-hastalik-asilarina-acil-kullanim-onayi-verilebilmesi-kovid-19-la-mucadeleyi-guclendirecek/2081554> [Accessed December 28, 2020].
15. Mahase E. Covid-19: UK approves Pfizer and BioNTech vaccine with rollout due to start next week. *BMJ* 2020; 371: m4714. [Crossref]
16. US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. Pfizer COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. Available at: <https://www.fda.gov/media/144412/download> [Accessed December 29, 2020].
17. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 69(5152): 1653-6. [Crossref]
18. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 1961; 3: 318-56. [Crossref]
19. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973; 137(5): 1142-62. [Crossref]
20. Zhou X, Berglund P, Rhodes G, Parker SE, Jondal M, Liljestrom P. Self-replicating Semliki Forest virus RNA as recombinant vaccine. *Vaccine* 1994; 12(16): 1510-4. [Crossref]
21. Johanning FW, Conry RM, LoBuglio AF, Wright M, Sumerel LA, Pike MJ, et al. A Sindbis virus mRNA polynucleotide vector achieves prolonged and high level heterologous gene expression in vivo. *Nucleic Acids Res* 1995; 23(9): 1495-501. [Crossref]
22. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86(6): 973-83. [Crossref]
23. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413(6857): 732-8. [Crossref]
24. Heiser A, Coleman D, Dannull J, Yancey D, Maurice MA, Lallas CD, et al. Autologous dendritic cells transfected with prostate-specific antigen RNA stimulate CTL responses against metastatic prostate tumors. *J Clin Invest* 2002; 109(3): 409-17. [Crossref]
25. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303(5663): 1526-9. [Crossref]
26. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004; 5(7): 730-7. [Crossref]

- 27.** Scheel B, Braedel S, Probst J, Carralot JP, Wagner H, Schild H, et al. Immunostimulating capacities of stabilized RNA molecules. *Eur J Immunol* 2004; 34(2): 537-47. [[Crossref](#)]
- 28.** Carralot JP, Probst J, Hoerr I, Scheel B, Teufel R, Jung G, et al. Polarization of immunity induced by direct injection of naked sequence-stabilized mRNA vaccines. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(18): 2418-24. [[Crossref](#)]
- 29.** Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005; 23(2): 165-75. [[Crossref](#)]
- 30.** Probst J, Weide B, Scheel B, Pichler BJ, Hoerr I, Rammensee HG, et al. Spontaneous cellular uptake of exogenous messenger RNA in vivo is nucleic acid-specific, saturable and ion dependent. *Gene Ther* 2007; 14(15): 1175-80. Erratum in: *Gene Ther* 2009; 16(5): 706. [[Crossref](#)]
- 31.** Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008; 16(11): 1833-40. [[Crossref](#)]
- 32.** Weide B, Carralot JP, Reese A, Scheel B, Eigentler TK, Hoerr I, et al. Results of the first phase I/II clinical vaccination trial with direct injection of mRNA. *J Immunother* 2008; 31(2): 180-8. [[Crossref](#)]
- 33.** Weide B, Pascolo S, Scheel B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *J Immunother* 2009; 32(5): 498-507. [[Crossref](#)]
- 34.** Kreiter S, Selmi A, Diken M, Koslowski M, Britten CM, Huber C, et al. Intranodal vaccination with naked antigen-encoding RNA elicits potent prophylactic and therapeutic antitumoral immunity. *Cancer Res* 2010; 70(22): 9031-40. [[Crossref](#)]
- 35.** Petsch B, Schnee M, Vogel AB, Lange E, Hoffmann B, Voss D, et al. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. *Nat Biotechnol* 2012; 30(12): 1210-6. [[Crossref](#)]
- 36.** Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017; 547(7662): 222-6. [[Crossref](#)]
- 37.** Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature* 2017; 543(7644): 248-51. [[Crossref](#)]
- 38.** Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, et al. Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Mol Ther* 2017; 25(6): 1316-27. [[Crossref](#)]
- 39.** Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, Mehr KT, Backert L, Finak G, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet* 2017; 390(10101): 1511-20. [[Crossref](#)]
- 40.** US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. Proprietary name: Onpattro™ (patisiran). Center For Drug Evaluation and Research Application Number: 210922Orig1s000. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210922Orig1s000MultiR.pdf [Accessed December 29, 2020].
- 41.** Aligholipour Farzani T, Földes K, Ergünay K, Gurdal H, Bastug A, Ozkul A. Immunological Analysis of a CCHFV mRNA Vaccine Candidate in Mouse Models. *Vaccines (Basel)* 2019; 7(3): 115. [[Crossref](#)]
- 42.** Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al.; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; [Online ahead of print]. [[Crossref](#)]
- 43.** Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2034577. [[Crossref](#)]
- 44.** European Medicines Agency (EMA), Amsterdam, Netherlands. EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> [Accessed December 29, 2020].
- 45.** US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. Moderna COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. Available at: <https://www.fda.gov/media/144636/download> [Accessed December 29, 2020].
- 46.** Ozdarendeli A, Ku S, Rochat S, Williams GD, Senanayake SD, Brian DA. Downstream sequences influence the choice between a naturally occurring noncanonical and closely positioned upstream canonical heptameric fusion motif during bovine coronavirus subgenomic mRNA synthesis. *J Virol* 2001; 75(16): 7362-74. [[Crossref](#)]
- 47.** Pavel STI, Yetiskin H, Aydin G, Holyavkin C, Uygut MA, Dursun ZB, et al. Isolation and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Turkey. *PLoS One* 2020; 15(9): e0238614. [[Crossref](#)]
- 48.** Anadolu Ajansı, Ankara, Türkiye. Bakan Varank: 4 aşı adayımız hayvan deneylerini başarıyla tamamlamış durumda. Available at: <https://www.aa.com.tr/tr/ekonomi/bakan-varank-4-asi-adayimiz-hayvan-deneylerini-basariyla-tamamlamis-durumda/2079890> [Accessed December 28, 2020].