



DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2020, 7(4): 571 -575

Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 Aşı Geliştirme Çalışmaları

COVID-19 Vaccine Development Studies in the World and Turkey

Aysun Kazak¹, Sevilay Hintistan², Betül Önal³

¹Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü,
Gümüşhane, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü İç Hastalıkları Hemşireliği ABD,
Trabzon, Türkiye

³Bayburt Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Bayburt,
Türkiye

e-mail: aysn1108@gmail.com, sevilayhindistan@gmail.com, betulhem1@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7151-1391

ORCID: 0000-0002-5907-5723

ORCID: 0000-0002-8796-0324

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sorumlu Yazar: Aysun Kazak

Gönderim Tarihi / Received: 07.06.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 16.09.2020

DOI:10.348087/cbusbed.749009

Öz

Daha önce 2019-nCoV olarak bilinen SARS-CoV-2 virüsünün etken olduğu COVID-19 akut bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalık, Çin’den başlayarak tüm dünyaya yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından uluslararası kamu sağlığı acil durumu (30.01.2020) olarak ilan edilen COVID-19’la ilgili genetik ve moleküler çalışmalar ilk günden itibaren başlamış olmasına rağmen, şu ana kadar hala önleyici bir aşı ve kesin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. COVID-19, acil durum olarak ilan edildikten sonra özellikle ilaç ve biyoteknoloji şirketleri ile aşı sektöründeki büyük şirketler ilaç ve aşı üretimi için iş birliği içinde çalışmalarını hızla sürdürmektedir. Bu derlemenin amacı, COVID-19 ile Dünyada ve Türkiye’de COVID-19’u önlemeye yönelik geliştirilen mevcut aşı çalışmaları hakkında bilgi vermek ve bu çalışmaların birlikte analiz edilmesine katkı sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Aşı, COVID-19, Pandemi

Abstract

COVID-19 which SARS-CoV-2 virus cause for, previously known as a 2019-nCoV, is an acute respiratory disease. COVID-19 has spread from China to the world. Although genetic and molecular studies about COVID-19 which was declared as an international public health emergency (01.30.2020) by the World Health Organization, started from the first day, a preventive vaccine and a definitive treatment methods have not been found so far. After the COVID-19 was declared as an emergency, the pharmaceutical and biotechnology companies and large companies of vaccine sector especially continue to work in cooperation rapidly for the production of pharmaceuticals and vaccines. The purposes of this review both are to provide information about COVID-19 itself, current vaccine studies developed to prevent COVID-19 and to contribute to the analysis of these studies together.

Key Words: COVID-19, Pandemic, Vaccine.

1. Giriş

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2, 21. yüzyılda insanları enfekte eden üçüncü yüksek derecede patojenik koronavirüs olmuştur. Son on yılda, Nipah, Ebola, Chikungunya, Zika, Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV), Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) ve daha yakın zamanda yeni koronavirüs (nCoV veya

SARS-CoV-2) dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden birçok insan patojeni ortaya çıkmıştır [1]. Koronavirüsler (CoVs), fenotipik ve genotipik olarak büyük bir ailedir. Kuşlarda ve memelilerde hastalıklara neden olan ve Coronaviridae familyasından olan genetik genomu pozitif polariteli (mRNA), tek iplikli, zarflı, bugüne kadar tespit edilen en büyük RNA genomuna (yaklaşık 120nm büyüklüğünde) sahip

virüslerdir [2]. Nispeten iyi huylu kabul edilen ve çoğu insanın herhangi bir zamanda karşılaştığı virüsler olan koronavirüsler, tipik olarak solunum ve enterik enfeksiyonlara neden olmakta hem insanları hem de hayvanları etkilemektedir [1]. COVID-19 vakaları ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehriden bildirilmiştir. Başlangıçta vahşi hayvan pazarlarında hayvandan insana bulaşmaya bağlı yeni bir koronavirüs pnömonisi ortaya çıkmış ve daha sonra virüs insandan insana bulaşmaya başlamıştır. Kısa bir süre içinde vaka sayısı dramatik bir şekilde artmış, Çin'e ve tüm Dünya'ya yayılarak uluslararası endişe duyulan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir [3,4]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19'u 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etmiş ve hastalığın etkeninin yeni bir koronavirüs (CoV) olduğunu duyurmuştur [5]. Aynı gün, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi bu yeni koronavirüsü, SARS-CoV-2 olarak adlandırmıştır. COVID-19 ile ilgili 26 Temmuz 2020 tarihi itibarıyla 16 milyondan fazla vaka ve 644.000'den fazla ölüm bildirilmiştir [6].

SARS-CoV-2'nin, tahmini üreme sayısının 2.2 (R_0) olması bu virüsün oldukça bulaşıcı olduğunu göstermektedir. Yani SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bir birey, virüsü diğer 2.2 kişiye bulaştırmaktadır. Enfekte kişilerde SARS-CoV-2'nin ortalama kuluçka süresinin ise 5,8 gün olduğu tahmin edilmektedir. SARS-CoV-2, herhangi bir semptomu olmayan enfekte bireylerden de bulaşabilmekte ve bir hafta içinde pandemik bir hastalığa yol açabilmektedir. Bu durum, SARS-CoV-2'nin kontrol edilmesinde aşılmanın ne kadar önemli ve zorunlu olduğunu göstermektedir [3]. Bu nedenle son zamanlarda MERS ve SARS gibi insan koronavirüsü (CoV) enfeksiyonlarına karşı aşı geliştirmek için oldukça fazla çaba sarf edilmektedir. Ancak günümüze kadar MERS ve SARS virüslerine karşı antiviral ajan veya aşının geliştirilememiş olması COVID-19'u küresel bir tehdit haline getirmiştir [7-9]. Bununla birlikte birçok ülke, COVID-19 için uygun önleyici ve kontrol stratejileri ile aşı geliştirmek için büyük gayret sarf etmektedir [10].

CoVs'un zarf üzerindeki yüzey proteinlerinden biri, yüksek glikozilleşme gösteren, virionun en dıştaki parçası olan spike (S) proteindir. S-glikoproteini, virüsün özgül olduğu hücreye tutunmasını ve konak hücreye girişini sağlayan önemli bir yapısal proteindir. SARS-CoV-2, hücrel giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanmaktadır. Koronavirüs yüzeyindeki S-glikoprotein, insan hücrelerinin yüzeyinde ACE2 reseptörüne bağlanır. Bir çalışmada, SARS-CoV-2'nin S-glikoproteini ve ACE2 bağlanma etkinliğinin, SARS-CoV'ye kıyasla 10-20 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. SARS-CoV-2, S-glikoproteini ile ACE2 reseptörünün bağlanması, virüs girişi için kritik bir adımdır ve bu nedenle virüs-reseptör bağlanma afinitesi, farklı yaklaşımlarla yoğun olarak çalışılmaktadır [11]. Ayrıca, SARS-CoV-2, Çin yasalarında bulunan SARS benzeri koronavirüslere

yaklaşık %89 benzer nükleotide sahiptir. Dolayısıyla daha önce SARS için yapılan çalışmaların varlığı, potansiyel SARS-CoV-2 aşı stratejilerinin erken gelişimine olanak sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte SARS koronavirüs aşılmasının erken gelişimlerinin önündeki en büyük engellerden biri, "tüm virüs aşıları" veya "tam spike protein aşıları" ile aşılardan sonra ortaya çıkan eozinofilik infiltrasyon veya artmış enfektivite şeklinde gelişen istenmeyen immüno-güçlendirmedir. Bu bulgu, "tüm virüs solunum sinsityal virüs (RSV) aşıları" ile de ortaya çıkmaktadır. Bu bulgunun temeli hala araştırılmaktadır. Bu nedenle, SARS-CoV-2 için herhangi bir aşı hedef ürün profili bağışık yanıtı güçlendirici olarak görülmektedir [3].

Aşıların, bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrol altına alınmasında en etkili ve ekonomik yol olduğu kanıtlanmıştır [12]. Ancak şu ana kadar onaylanmış insan koronavirüs aşısı yoktur. İnsana uygulanan aşıların geliştirilmesi, özellikle güvenliğinin kapsamlı bir şekilde test edilmesi ve seri üretimi için üstün yeni teknolojik uygulamaları gerektirmesi nedeniyle yıllar alabilir [13]. Sağlık çalışanlarını ve nüfusun en savunmasız kesimlerini korumak için sınırlı sayıda dozun mevcut olması bile yarar sağlayacakken asıl hedef, aşıların küresel nüfusa ulaşmasını sağlamak olmalıdır ki bu da oldukça zordur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde aşı geliştirmek için birçok üretim tesisi bulunmaktadır. Ancak bir pandemi durumunda talep, üretim kapasitesini fazlasıyla aşacaktır. Bu nedenle SARS-CoV-2 için geliştirilen aşılar, salgının ilk dalgasını önlemede çok geç olabilecektir. Bununla birlikte daha sonra veya SARS-CoV-2'nin mevsimsel bir virüs olarak dolaşmaya devam ettiği pandemi sonrası bir senaryoda ek dalgaların ortaya çıkması durumunda aşının yararlı olabileceği belirtilmektedir [14].

Hızlı teşhis, aşı ve terapötikler COVID-19 pandemi yönetimi için oldukça önemli müdahalelerdir [15]. Birçok ülke, şirket ve kurum, COVID-19 eylem programlarını ve bu virüse karşı aşı geliştirme çalışmalarındaki gelişmelerini dünyayla paylaşmaktadır. Günümüzde, COVID-19'a karşı çalışılan aşıların çoğu tasarım ve hazırlık aşamasındadır ancak hayvanlarda ve ilk klinik çalışmalarda etkinliğinin değerlendirildiği bazı aşılar da mevcuttur [16].

2. Dünyada COVID-19 Aşı Geliştirme Çalışmaları

COVID-19 pandemisinin insani ve ekonomik etkisi, yeni nesil aşı teknolojisi platformlarının değerlendirilmesini ve aşı geliştirme çalışmalarının hızlandırılmasını zorunlu kılmaktadır [17]. DSÖ, COVID-19'a karşı çalışılan aşının türü ve ilerleyişine ilişkin bir peyzaj uygulamasında ayrıntıları dikkatle takip etmektedir. DSÖ klinik değerlendirmede 25 aşı ve klinik öncesi değerlendirmede de yaklaşık 141 aşı adayı olduğunu belirtmiştir [18]. COVID-19 için aşı geliştirme teknolojisinin platform çeşitliliği; nükleik asit (DNA ve RNA), virüs benzeri partikül, peptit, viral vektör

(replikasyon ve replikasyon yapmayan), rekombinant protein, canlı zayıflatılmış virüs ve inaktive virüs yaklaşımlarıyla geniş çaplı devam etmektedir [19].

Tüm Virüs Aşıları: İlk COVID-19 aşı adayı, 16 Mart 2020'de insan klinik testlerine benzeri görülmemiş bir hızla girmiştir. Klinik süreçte en ileri çalışmalar, Hong Kong merkezli CanSino Biologics Inc ve Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü'nün geliştirdiği ikinci aşamadaki deneysel aşı klinik deneme çalışmalarıdır ve bu çalışmalar hala devam etmektedir [18]. Hong Kong Üniversitesi'ndeki araştırmacılar SARS-CoV-2 proteinlerini ifade eden canlı bir grip aşısı ve Codagenix firması SARS-CoV-2 virüsünün virülansını azaltmak için bir "kodon deoptimizasyon" teknolojisi geliştirerek SARS-CoV-2 aşı stratejilerini araştırmaktadır [3]. Koronavirüsün S proteinleri, membrana kaynaşır viral RNA'yı serbest bırakarak ACE2 reseptörü ile konakçı hücrelere bağlanmaktadır [11]. Viral RNA'lar, patojene bağlı moleküler paternler olarak patern tanıma reseptörleri tarafından tespit edilmekte, genellikle, toll benzeri reseptör (TLR) 3, TLR 7, TLR 8 ve TLR 9, endozomda viral RNA ve DNA'yı algılamaktadır [11]. Tüm virüs aşılarının önemli bir avantajı, doğal immünojeniklikleri ile TLR 3, TLR 7, TLR 8 ve TLR 9 dahil olmak üzere TLR'leri uyarabiliyor olmalarıdır. Bununla birlikte, canlı virüs aşılarının güvenliklerini doğrulamak için genellikle kapsamlı ek testler gerekmektedir. Canlı veya öldürülmüş tüm virüs SARS koronavirüs aşıları ile aşılamanın ardından artan enfektivite bulgularının yakından takibi özellikle koronavirüs aşıları için oldukça önemlidir [3]. Canlı zayıflatılmış veya aktif olmayan tüm virüs aşıları, viral aşılar için klasik bir stratejidir. Johnson & Johnson (J&J), COVID-19 aşıları yapan çok uluslu birkaç şirketten biridir. Bu şirket, ebola aşı platformlarına benzer şekilde Janssen'in AdVac® adenoviral vektörünü kullanarak PER.C6® hücre hattı teknolojilerinde üretim yapmaktadır. J&J, Eylül 2020'ye kadar klinik çalışmalara girmesi beklenen öncü bir COVID-19 aşısı geliştirmek için aday seçildiğini belirtmiştir. Şirket, COVID-19 ilk aşısının 2021'in başlarında bunun da ancak acil kullanım izni için mevcut olabileceğini öngörmektedir [19]. Bununla birlikte, Oxford Üniversitesi tarafından çoğalmayan viral vektör platformu kapsamında COVID-19'a karşı yürütülen aşı geliştirme programı faz I-II-III klinik deneme çalışmalarına devam etmektedir. Ayrıca, Sinopharm ve Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü tarafından COVID-19'a karşı geliştirilen aşının I. aşama klinik denemelerine 10 Nisan 2020'de; Sinovac tarafından üretilen SARS-CoV-2 etkisizleştirilmiş aşının faz I-II klinik deneme çalışmalarına 13 Nisan 2020'de başlanmıştır (Tablo 1) [18].

Alt Ünite Aşıları: Bu aşılar, her iki SARS koronavirüsü için geliştirilmiştir. Bu aşıların dayanağı, konak ACE2 reseptörü ile bağlanmayı önlemek için spike S

proteinine karşı bağışıklık yanıtı ortaya çıkarmaktır [3]. Sanofi ve GlaxoSmithKline, COVID-19 ve adjuvanlanmış aşı geliştirmek için işbirliği yapmış iki firmadır. Sanofinin amacı, rekombinant DNA teknolojisine dayanan S-protein COVID-19 antijen çalışmalarına katkıda bulunmaktır. Rekombinant DNA teknolojisi ile virüsün yüzeyinde bulunan proteinlerle tam bir genetik eşleşme sağlanmıştır ve bu antijeni kodlayan DNA dizisi, Sanofi'nin ABD'deki lisanslı rekombinant influenza ürününün temeli olan bakulovirüs ekspresyon platformunun DNA'sında birleştirilmiştir. 2020 yılının ikinci yarısında bu aşıların faz I klinik denemelerine başlanması planlanmakta ve eğer başarılı olursa düzenleyici hususlara 2021'in ikinci yarısına kadar erişilebilirlik için gerekenlerin tamamlanması hedeflenmektedir [20]. COVID-19 S-Trimer aşısı, Clover'in tescilli Trimer-Tag teknolojisini kullanan S-Trimer, Trimerik SARS-CoV-2 spike S protein alt birim aşı adayıdır. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Respiratuvar Sinsiyal Virüs (RSV) ve influenza gibi diğer zarflı RNA virüslerine benzer şekilde SARS-CoV-2 de viral zarfında Trimerik bir spike S proteini olan bir RNA virüsüdür. SARS-CoV-2'nin Trimerik S proteini, konakçı hücre yüzeyi reseptörü ACE2'ye bağlanarak viral girişten sorumludur, bu da onu aşı gelişimi için birincil hedef antijen haline getirmektedir. Bu nedenle Salgın Hazırlık Yenilikleri Koalisyonu, Sichuan Clover Biopharmaceuticals'u COVID-19 S-Trimer aşı adayı için faz I klinik araştırma başlatma çabalarında destekleyeceğini belirtmiştir [21].

Nükleik Asit Aşıları: Birçok büyük biyoteknoloji, COVID-19 için gelişmiş nükleik asit aşı platformlarına sahiptir. Örneğin, INOVIO Pharmaceuticals bir DNA aşısı geliştirirken, Moderna Therapeutics ve Curevac gibi diğerleri RNA aşı platformlarını araştırmaktadır [22-24]. INOVIO'nun MERS-CoV aşısı ile ilgili faz I aşaması, bu aşının iyi tolere edildiğini ve çalışmaya katılan kişilerin yaklaşık %95'inde yüksek antikor tepkilerinin indüklendiğini göstermiştir. INO-4700'e dayanıklı antikor ve T hücresi bağışıklık tepkileri de dozlamadan sonraki 60 hafta süresince muhafaza edilmiştir. INOVIO, şu anda çoğu MERS viral salgınının meydana geldiği Orta Doğu'da INO-4700 için bir faz II aşı denemesi başlatmaya hazırlanmaktadır. Buna ek olarak INOVIO, INO-4800'ün COVID-19'a karşı gelişimini hızlandırmakta ve 2020'nin sonuna kadar 1 milyon INO-4800 dozunu almayı planlamaktadır [22]. ModernaTX, tarafından üretilen mRNA-1273, tam uzunlukta, önceden stabilize edilmiş kodlayan yeni bir lipit nanoparçacık (LNP) kapsüllenmiş mRNA bazlı aşıdır. mRNA-1273'ün faz-I klinik deneme çalışmalarına 3 Mart 2020'de başlanmıştır (Tablo 1) (WHO, 2020) [18]. Çok sayıda diğer aşı geliştiricileri de 2020'de insan testlerini başlatma planlarını belirtmiştir [17].

Tablo 1. Dünya’da COVID-19 Klinik Çalışmalarda Aşılar

Platform	Aday Tipi	Geliştirici	Klinik Değerlendirmenin Mevcut Aşaması/Düzenleyici Durum-Koronavirüs Adayı	Başlangıç Tarihi
Çoğalmayan Viral Vektör	Adenovirüs Tip 5 Vektör	CanSino Biyolojik A.Ş. / Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü	Faz 2 ChiCTR2000031781	10 Nisan
			Faz 1 ChiCTR2000030906	17 Mart
Çoğalmayan Viral Vektör	ChAdOx1	Oxford Üniversitesi	Faz 3 ISRCTN89951424 Faz 2b/3 2020-001228-32 Faz 1/2 PACTR202006922165132 2020-001072-15	1 Mayıs 21 Nisan 24 Haziran
DNA	DNA Plazmid Aşısı Elektroporasyon Cihazı	Inovio İlaç	Faz 1/2 NCT04447781 NCT04336410	3 Nisan
İnaktive	İnaktive	Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü / Sinopharm	Faz 3 ChiCTR2000034780	18 Temmuz
			Faz 1/2 ChiCTR2000031809	10 Nisan
İnaktive	İnaktive + Şap	Sinovac	Faz 1 NCT04352608	13 Nisan
RNA	mRNA	BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer	Faz 1/2 2020-001038-36	4 Nisan
RNA	LNP-Kapsüllenmiş mRNA	Moderna / NIAID	Faz 1 NCT04283461 Faz 2 NCT04405076 Faz 3 NCT04470427	3 Mart 29 Mayıs Henüz başlamadı

Kaynak: DSÖ. COVID 19 Aday Aşılarının Taslak Peyzajı. 2020

Türkiye’de COVID-19 Aşı Geliştirme Çalışmaları

Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), araştırmacıları harekete geçirmek için hızlı bir adım atmıştır. COVID-19 salgını ile ilgili ulusal ve uluslararası düzeyde çeşitli disiplinleri bir araya getiren telekonferanslar düzenlemiş, AR-GE ve Kalkınma Ajansları ile birlikte COVID-19 salgınıyla mücadelede ortak çabaları desteklemek için çok sayıda çalışma alanları sunmuştur [25].

Türkiye’de COVID-19 aşı geliştirme programları yürütülmektedir. Türk İlaç Şirketi BioNTech, Pfizer ortaklığında potansiyel COVID-19 aşısı için klinik denemelere başladığını duyurmuştur. BioNTech, "BNT162" adı verilen potansiyel aşının I. ve II. aşama klinik denemelerinin 23 Nisan 2020’de Almanya’da başladığını belirtmiştir [26]. Yine Acıbadem Labcell Hücre Laboratuvarı ve Kordon Kanı Bankası Direktörü ve Hematoloji Uzmanı, çalışmalarıyla ilgili COVID-19’a karşı iki farklı aşı üretiminin laboratuvar kısmını tamamladıklarını ifade etmiştir [27]. Ayrıca, Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü tarafından yürütülen aşı projesinde COVID-19’a karşı DNA ve peptid aşı çalışmaları TÜBİTAK destekli olarak devam etmektedir. Ege Üniversitesi öncülüğünde yapılan bir başka çalışmada da COVID-19’dan korunmak için yerli DNA aşı çalışmasının ilk aşaması olan antijen tasarımı tamamlanmıştır ve bundan sonraki aşamada bu gen parçaları ile oluşturulacak DNA aşılarının etkinliğinin belirlenmesi ve hayvan modeline uygulanması planlanmaktadır. Yine Orta Doğu Teknik Üniversitesi

tarafından yürütülen SARS-COV-2 virüsüne karşı faz I aşamasına gidecek aşı geliştirilmesi projesinde, aşının antijen bileşenleri olarak dört yapısal protein (spike S, membran M, zarf E ve nükleoprotein N) belirlenmiştir. Bu proteinlerin gen dizileri özel vektörlere yerleştirilip memeli hücrelerinde üretilerek aşı antijeni olarak kullanılacaktır. Sonrasında ise bu proteinler antijene olan bağışıklık yanıtını yönlendiren CpG oligonükleotid adjuvanı ile karıştırılarak farklı prelinik deneylerde test edilecektir. Şu an TÜBİTAK tarafından organize edilen yeni tip koronavirüse karşı yürütülen inaktif COVID-19 aşı geliştirilmesi projesine çok merkezli (Selçuk Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Uludağ Üniversitesi, Sakarya Üniversitesi, Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi (MAM), Vetal A.Ş.) olarak devam edilmektedir [28].

Sonuç ve Öneriler

Geçmiş salgınlar göz önüne alındığında, 21. yüzyılda her on yılda yeni bir büyük koronavirüs salgını yaşanmaktadır. 2000’lerde SARS, 2010’larda MERS ve 2020’de COVID-19. Bu nedenle, koronavirüs aşı çalışmalarını ilerletmek, üretimlerini ve depolanmalarını desteklemek amacıyla ulusal ve uluslararası finansman mekanizmalarını tanımlamak küresel bir güvenlik önceliği olmalıdır.

Referanslar

1. Shanmugaraj, B, Siri wattananon, K, Wangkanont, K, Phoolcharoen, W, Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific Journal of Allergy Immunology*, 2020, 38, 10-18.
2. Fehr, A.R, Perlman, S, Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 2015, 1282, 1–23.
3. Chen, W.H, Strych, U, Hotez, P.J, Bottazzi, M.E, The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Current tropical medicine reports*, 2020, 7, 1-4.
4. Lu, R, Zhao, X, Li, J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 2020, 395, 565-574.
5. World Health Organization Press Conference 2020 The World Health Organization (WHO) Has Officially Named the Disease Caused by the Novel Coronavirus as COVID-19. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_4, 2020 Erişim Tarihi: 30.05.2020.
6. BBC, Koronavirüs haritası: Dünyada vaka ve ölü sayısı kaç oldu, ülkelerde son durum ne? <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-51719684>, 2020
7. Lu, H, Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience Trends*, 2020, 14, 69-71
8. Pillaiyar, T, Meenakshisundaram, S, Manickam, M, Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discovery Today*, 2020, 25, 668-88.
9. Jin, Y, Yang, H, Ji, W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 2020, 12, 372.
10. Dhama, K, Sharun, K, Tiwari, R, et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Preprints*, 2020, 1-75.
11. Guo, Y.R, Cao, Q.D, Hong, Z.S. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 2020, 7, 1-10.
12. Remy, V, LARGERON, N, Quilici, S, Carroll, S, The economic value of vaccination: why prevention is wealth. *Value in Health*, 2015, 17, 450.
13. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Yeni Koronavirüs Hastalığı. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/sss/halka-yonelik.html>, 2020 Erişim Tarihi: 08.05.2020
14. Amanat, F, Krammer, F, SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*, 2020, 52, 583–589.
15. Pang, J, Wang, M.X, Ang, I, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9, 623.
16. Zhang, J, Zeng, H, Gu, J, et al. Progress and prospects on vaccine development against SARS-CoV-2. *Vaccines*, 2020, 8, 153.
17. Le, T.T, Andreadakis, Z, Kumar, A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19, 305-306.
18. World Health Organization, Update on WHO Solidarity Trial – Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-trial-accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>, 2020 Erişim Tarihi: 27.07.2020
19. Johnson & Johnson, COVID-19: A Timeline. <https://www.jnj.com/coronavirus/prevention-and-treatment>, 2020 Erişim Tarihi: 01.05.2020.
20. GSK, GSK actions to support the global response to COVID-19. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sanofi-and-gsk-to-join-forces-in-unprecedented-vaccine-collaboration-to-fight-covid-19/>, 2020 Erişim Tarihi: 01.05.2020.
21. Clover Biopharmaceuticals, CEPI announces COVID-19 vaccine development partnership with Clover Biopharmaceuticals' Australian Subsidiary <http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=44>, 2020 Erişim Tarihi: 01.05.2020.
22. INOVIO, Urgently Focused on Developing Covid-19 vaccine because the world can't wait. <https://www.inovio.com/our-focus-serving-patients/covid-19/>, 2020 Erişim Tarihi: 01.05.2020.
23. Park, A, Inside the company that's hot-wiring vaccine research in the race to combat the coronavirus 2020 Time. <https://time.com/5775784/coronavirus-vaccine-research/>, 2020 Erişim Tarihi: 01.05.2020.
24. Smith, J, CureVac bids to develop first mRNA coronavirus vaccine. <https://www.labiotech.eu/medical/curevac-coronavirus-outbreak-cepti/>, 2020 Erişim Tarihi: 02.05.2020.
25. Mandal, H, Mobilizing the research ecosystem for scientific advances towards positive impact in the context of the COVID-19 Pandemic. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020, 50, 485-488.
26. Medimagazin, Türk ilaç şirketi BioNTech, Pfizer ortaklığında potansiyel Covid-19 aşısı için klinik denemelere başladı. <https://www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-turk-ilac-sirketi-biontech-pfizer-ortakliginda-potansiyel-kovid-19-asisi-icin-klinik-denemelere-basladi-11-681-88556.html>, 2020 Erişim Tarihi: 01.05.2020.
27. Euronews, Türk bilim insanından Covid-19 aşı müjdesi: 2 farklı aş üretiminde sıra hayvan deneylerinde. <https://tr.euronews.com/2020/04/23/turk-bilim-insan-ndan-covid-19-as-mujdesi-2-farkl-as-uretiminde-sira-hayvan-deneylerinde>, 2020 Erişim Tarihi: 01.05.2020.
28. COVID-19 Türkiye Web Portalı 2020. <https://covid19.tubitak.gov.tr/duyurular/covid-19-turkiye-platformu-asi-ve-ilac-gelistirme> Erişim Tarihi: 02.05.2020.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari.4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

