

## KONYA GIDA VE TARIM ÜNİVERSİTESİ COVID-19 KAPSAMINDA YÜRÜTÜLEN AR-GE FAALİYETLERİ

İlk olarak Aralık, 2019'da Çin'in Wuhan bölgesinde ortaya çıkan yeni tip SARS virüsü bilindiği üzere ülkemizde dahil olmak üzere dünyanın hemen hemen her köşesine yayılarak pandemi niteliği kazanmıştır. SARS-CoV-2 olarak adlandırılan bu virüsün enfeksiyonu ile ortaya çıkan ve COVID-19 olarak adlandırılan kuru öksürük, yüksek ve devamlı ateş ve solunum sıkıntısı ile genel olarak karakterize hastalığa karşı henüz net bir tedavi süreci tanımlanmasa da klorokin (chloroquine), favipiravir, ritonavir, remdesivir, kolsişin (colchicine) vb. farklı ilaçların bu hastalık sürecinde kullanımları denenmektedir. Tedavi süreci henüz net karakterize edilmemiş olsa da virüsün tanısı için yüksek oranda doğruluğa sahip Real-Time PCR tabanlı tanı kitleri hastalığın başta İtalya ve İspanya olmak üzere gerek Avrupa Birliği ülkelerinde gerekse Türkiye'de görülmeye başlandığı ilk günlerden itibaren kullanılmaktadır. Bireylerden sürüntü yoluyla izole edilen genetik materyal üzerinden tanımlama yapan bu tanı kitleri halihazırda Türkiye menşeli firmalarımız tarafından da üretilmektedirler.

COVID-19 pandemisi kapsamında KGTÜ olarak **birincisi** sonuçlandırılmış, diğerleri ise başvuru aşamasında olan **üç** projemiz bulunmaktadır. Bu projeler ile ilgili detaylar aşağıda sunulmaktadır.

Aynı zamanda üniversitemiz bünyesinde T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı destekli olarak kurulmuş olan Yeni Nesil Gıda Kit ve Referans Madde Araştırma ve Geliştirme Merkezi (KİT-ARGEM) altyapımızı da tüm sanayi paydaşlarımızın kullanımına açık hale getirerek COVID-19 projeleri kapsamında gerek mevcut gerekse yeni işbirliklerine devam edilmektedir. KİT-ARGEM yerinde bir öngörü ile ülkemizin ilk tematik araştırma merkezi olarak gıda, tarım, medikal sektörlerinde kullanılan kit ve referans malzemelerin araştırılması ve geliştirilmesi amacıyla kurulmuştur.

### **1. SARS-CoV-2 RT-PCR Tabanlı Tanı Kitinin Geliştirilmesi (Tamamlandı)**

Bilindiği üzere bu tarz bir salgın esnasında toplumdaki pozitif bireylerin tespit edilerek izole edilmesi hastalığın yayılımının kontrol altına alınabilmesi açısından oldukça önem teşkil etmektedir. Bu amaçla hızlı ve yüksek oranda doğruluk gösteren testlere ihtiyaç vardır. Real-Time PCR tabanlı tanı testleri gerek hız gerekse doğruluk oranları ile tercih sebebi olmaktadır.

Bu doğrultuda üniversitemiz araştırmacıları hızlı hareket ederek salgının ilk haftalarında bireylerden sürüntü yoluyla alınmış numunelerden izole edilmiş örneklerde virüsün tespiti için RT-PCR tabanlı test kitininin pozitif kontrol örnekleri ile laboratuvar teknik doğrulamalarını gerçekleştirmiş bulunmaktadır. Geliştirilen bu test kiti dünya genelindeki sağlık otoritelerine paralel olarak virüsün nükleokapsid dizisini hedeflemekte ve yaklaşık iki saat içerisinde sonuç vermektedir.

Halihazırda gerekli başvurular yapılmış olup tanı kitinin gerçek hasta numuneleri üzerinde de denenmesi için gerekli çalışmalar sürdürülmektedir.

### **2. SARS-CoV-2 Genotiplerinin Hastalarda Tedavi Süreci Açısından Önemi (Devam Ediyor)**

COVID-19 pandemisi kapsamındaki ikinci projemizde ise öncelikli amacımız tanımlı ve takip altında olan 50-60 yaş aralığındaki COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2 tüm genom virüs dizilemesi gerçekleştirilerek olası virüs genotipleri ile hastalığın seyri arasında bir bağlantıyı araştırmaktır.

Bilindiği üzere SARS-CoV-2'nin dünya üzerinde genel bir yayılım göstermesinin ardından farklı ülkelerden araştırma grupları virüsün genom düzeyinde farklılık gösterip göstermediği ile ilgili sonuçları paylaşmışlardır. Örneğin Tang vd., (2020) yaptıkları çalışmada virüsün iki genotipinin olduğunu göstermişler ve bu genotipleri S ve L formu olarak adlandırmışlardır. Bu çalışmada L tipinin daha agresif ve çabuk yayıldığı ve bu nedenle de seçici baskı altında frekansının daha düşük olduğu; S formunun ise evrimsel olarak daha yaşlı ve daha az agresif olması nedeniyle daha az seçici baskı altında olduğu ve bu nedenle de göreceli frekansının daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde Illinois Üniversitesi'nden Yin (2020) dünyanın farklı bölgelerinden izole edilmiş ve genom dizileri belirlenmiş virüslerde yaptığı çalışmada S proteinlerini, RNA polimerazı, RNA primazı ve nükleoproteini kodlayan genlerin sık mutasyona uğradığını ve belirli SNP noktalarının varlığını göstermiştir. Aşı ve ilaç geliştirme çalışmalarında bu genetik tiplerin varlığının kritik öneme sahip olabileceğine vurgu yapmıştır. Son olarak Cambridge Üniversitesinden araştırmacılar (Forster vd., 2020) dünyanın farklı bölgelerinden elde edilen toplam 160 virüs örneği üzerinde yaptıkları araştırmada SARS-CoV-2 için A, B ve C olmak üzere üç temel genotip tanımlamışlardır. Tanımlanan bu genotipler ile hastalığın farklı ülkelerde yayılımını bazı örneklerle epidemiyolojik köken olarak takip edebilmişlerdir. Benzer şekilde virüsün filogenetik sınıflandırmasının klinik süreç açısından önemli olabileceği ve aynı zamanda tedavi algoritmasının belirlenmesinde rol alabileceği belirtilmiştir.

Söz konusu çalışmalarda görüldüğü üzere konak genomun yanında SARS-CoV-2 virüs genotipinin farklılığının da hastalık seyri, tedavi algoritması ve aynı zamanda aşı çalışmaları esnasında aşı hedeflerinin geçerliliği üzerine etkisinin bulunması olasıdır. Bu noktada özellikle virüs genotipi ve hastalığın seyri konusundaki çalışmalar henüz başlangıç aşamasında olup ilerleyen dönemde çalışma sonuçlarının paylaşılması ile bu ilişki tedavi algoritmalarının ve hatta ilaçların seçimi bağlamında daha net sonuçlar ortaya koyacaktır.

Gerçekleştirmeyi amaçladığımız bu proje sonucunda: (1) Konya ili (veya başka il) genelinde SARS-CoV-2 virüs genotipleri belirlenecek; (2) Virüs genotipi ve hastalığın seyri arasında bağlantı kurulacak; (3) Virüs genotipi ile immün yanıt arasında bağlantı kurulacak; (4) Yerli ve milli aşı ve ilaç çalışmaları için hayati öneme sahip S proteinleri ve nükleoprotein gibi virüs hedef bölgelerinin genetik yapısı (olası mutasyonlar ve genetik çeşitlilik) hakkında bilgi sağlanacak; (5) Belirlenen genotiplerin hasta bireylerde hastalığın seyri (hafif, orta, ağır) ve antikor oluşturma kapasitesi ile ilişkilendirmesi gerçekleştirilecek; ve son olarak (6) Elde edilen genotiplerin kullanılan ilaçların etkinliği ile ilişkilendirmesi gerçekleştirilecektir.

### **3. Covid-19 Tedavisinde Kullanılabilecek İlaçların Geliştirilmesi (Devam Ediyor)**

Bu çalışma kapsamında Covid-19 tedavisinde kullanımı tartışılan bazı moleküllerin yerli olarak üretimi konularında çalışmalarımız sürmektedir.

### **4. Cistus spp. (Laden) Bitkisinden Ticari Değeri Olan Antiviral Koruyucu/Destekleyici Sağlık Ürünlerinin Üretilmesi (Devam Ediyor).**

Ülkemizde Laden olarak bilinen ve Trakya, Akdeniz ve Ege Bölgesinde yaygın olarak yetişen *Cistus* türlerinden önemli bir ticari değeri olan antiviral koruyucu destekleyici sağlık ürünleri üretilmektedir. Ülkemiz bu anlamda sadece bitkinin yetiştiği coğrafya olarak yer almakta ve çok düşük getirilerle hammadde yurt dışına satılmaktadır. *Cistus* türlerinden ekstre edilen etken maddelerle üretilmiş ve antiviral özelliği kanıtlanmış çok sayıda destekleyici pastil, sprej, kapsül, krem vs. ürün piyasada mevcuttur. Bu ürünler özellikle Covid-19 gibi dünya çapında bir salgın döneminde doktorlar tarafından önerilmekte ve koruyucu/destekleyici/tedavi edici ürün olarak önemli oranda satılmaktadır. Covid-19 salgın sürecinde üzerinde şiddetle durulan sosyal izolasyon ve maske kullanımı gibi önlemler salgının yayılımının önlenmesinde oldukça etkili olmuştur. Ancak

sosyal yaşamın yeniden düzenlenmesi ve uzun vadeli tedbirlerin alınması gerekmektedir. Bu yönüyle viral enfeksiyonların ilk aşamada etkin olduğu ve solunum sistemine giriş noktası olan boğaz mikrobiyotasının antiviral ajanlarla korunması bu tedbirleri güçlendirecektir. Bu sebeple antiviral koruyucu etkileri kanıtlanmış olan ve piyasa değeri oldukça yüksek olan bu ürünlerin ülkemizde üretiliyor olması ve halkımızın kullanımına sunulması önem arz etmektedir.

*Cistus* spp. ürünlerinin H1N1, H5N1, HIV gibi virüsler üzerinde de etkili olduğuna dair önemli kanıtlar literatürde mevcuttur. Ürünler yurt dışında patentlenmiş/ruhsatlandırılmış ürünler olup Dünya/Türkiye pazarında oldukça yüksek rakamlara satılmaktadır.

Bu projenin amacı;

1. *Cistus* türlerinden elde edilen antiviral etken madde içere ürünlerin sanayi boyutunda üretimi,
2. Teknoloji ve maliyet açısından rekabetçi ve sürdürülebilir yerli/milli antiviral etken madde üretimi,
3. Covid-19 ve diğer virüs tiplerinin erken dönemde önlenmesine yönelik destekleyici/iyileştirici antiviral boğaz pastillerin üretilmesi için üretim hatlarının kurulmasıdır.

Bu proje sonucunda ülke olarak ihtiyaç duyduğumuz antiviral etken madde içeren boğaz pastillerinin ülkemizde üretimi sağlanacaktır. Bu etken madde ile Covid-19 ve diğer virüslerin engellenmesi/tedavisi için gerekli miktarlarda *Cistus* preparatları üretilecektir. *Cistus* ekstraktlarının viral enfeksiyonları önlemede kullanıldığı ilk yerel üretim olacaktır.