JOE MILLER WITH
DR. ÖZLEM TÜRECI AND DR. UĞUR ŞAHIN
CREATORS OF THE BioNTech-Pfizer VACCINE



AŞI

INSIDE THE RACE TO CONQUER THE COVID-19 PANDEMIC

Joe Miller • Özlem Türeci • Uğur Şahin

ışık hızı projesi

BioNTech aşısına ve yarının ilacına giden yol

İngilizceden Henriette Zeltner-Shane, Hainer Kober, Elisabeth Liebl, Sylvia Bieker, Rita Seuss, Barbara Steckhan ve Thomas Wollermann tarafından çevrilmiştir.

Özgeçmiş

Joe Miller, Frankfurt'taki Financial Times muhabiridir. Daha önce Londra'da BBC için ve New York, Berlin ve Yeni Delhi'de muhabir olarak çalıştı. Joe Miller ayrıca BBC için Paradise Papers'da araştırmacı yazar olarak çalıştı. Leeds Üniversitesi'nden İngiliz Edebiyatı diplomasına sahiptir.

Profesör Doktor. Uğur Şahin, doktor ve bilim adamıdır. Eşi Özlem Türeci ile birlikte mRNA aşıları ve bireyselleştirilmiş kanser immünoterapileri alanlarında dünya çapında öncü ve önde gelen araştırmacılardan biri olarak kabul edilmektedir. 2008 yılında eşi ve Prof. Dr. Christoph Huber BioNTech ve o zamandan beri şirketin CEO'su. Bilimsel fikirleri insanlara yardımcı olan tıbbi yeniliklere dönüştüren kurucu oldu. 500'den fazla buluşun yaratılması ve daha da geliştirilmesinde yer aldı. Şahin, bir yıldan kısa bir sürede laboratuvardan acil durum onayına getirilen ve bu nedenle tıp tarihinin en hızlısı olan COVID-19'a karşı ilk mRNA aşısının geliştirilmesine öncülük etti ve öncülük etti. İmmünolog, 20 yıldır Mainz Üniversitesi'nde ders veriyor ve doktora öğrencilerine bilimsel çalışmalarında nezaret ediyor. Özlem Türeci ile evlidir.

Dr. med. Özlem Türeci doktor, immünolog ve girişimcidir. BioNTech'in kurucu ortağıdır ve 2018'den beri şirketin Sağlık Kurulu üyesidir. Dr. 20 yılı aşkın süredir mRNA teknolojisini araştıran Türeci, BioNTech'te COVID-19'a karşı ilk mRNA bazlı aşının klinik geliştirilmesine öncülük etti. Bundan önce, aynı kurucu ekip tarafından kurulan ve 2016 yılında satıldığında değeri 1 milyar dolardan fazla olan ve onu ikinci tek boynuzlu at yapan biyoteknoloji şirketi Ganymed Pharmaceuticals'ın CEO'suydu. Dr. Türeci, immünoterapi

araştırmalarını destekleyen kar amacı gütmeyen kuruluşlarda yer almaktadır. Prof. Dr. ile evlidir. Uğur Şahin.

Buraya yüklediğimiz e-book ve pdf kitap özetleri indirildikten ve okunduktan sonra 24 saat içinde silmek zorundasınız.

Aksi taktirde kitap'ın telif hakkı olan firmanın yada şahısların uğrayacağı zarardan hiçbir şekilde sitemiz zorunlu tutulamaz.

Bu kitapların hiç birisi orijinal kitapların yerini tutmayacağından,eğer kitabı beğenirseniz kitapçılardan almanızı ve internet ortamında legal kitap satışı yapan sitelerden alıp okumanızı öneririrm.

Sitemizin amacı sadece kitap hakkında bilgi edinip,belli bir fikir sahibi olmanızdır.

İçindekilere genel bakış

özveri
önsöz
Önsöz Coventry Mucizesi
Bölüm 1 Salgın
Bölüm 2 Işık Hızı Projesi
Bölüm 3 Ölçülemeyenler
4. Bölüm Biyohackerlar
Bölüm 5 test aşaması
Bölüm 6 İttifaklar Oluşturmak
7. Bölüm İlk insan çalışması
8. Bölüm Kendi Başınıza
9. Bölüm Çalışıyor!
Bölüm 10 Yeni Normal
sonsöz
aşının içinde ne var
Teşekkür
Biz geldiğimizde...
çevirmenler

Ailem için: Kendinizi koruduğunuz için teşekkür ederim

Önsöz

Frankfurt'ta yaşadığım yerin 40 kilometre uzağında küçük bir biyoteknoloji şirketinin dünyanın ilk ve en iyi korona aşısını üretmek üzere olduğunu 2020'nin başında bildiğimi söylersem yalan söylemiş olurum. Aslında, Londra'da Financial Times'ın bilim editörü olan meslektaşım Clive Cookson'dan oradaki insanlarla konuşmamı isteyen bir e-posta aldığımda BioNTech'i neredeyse hiç duymamıştım. Hemen ertesi gün bana mRNA'yı ve potansiyelini sabırla açıklayan Uğur'la tanıştırıldım. Bu teknolojinin yeterince olgun olup olmadığını veya BioNTech'in rakiplerine göre bir avantajı olup olmadığını kendim asla yargılayamazdım. Ancak Uğur'un, kendisinin ve Özlem'in hırsının ardındaki fikirleri bana sunduğu soğukkanlılıkla ilgili bir şey - yani, yıl sonuna kadar hala çok uzakta olan SARS-CoV-2'ye karşı bir aşı geliştirmek - bana bunun bir tane olduğunu söyledi. nasıl bittiği önemli değil, anlatılmaya değer bir hikaye.
Neyse ki Uğur ve Özlem önümüzdeki bir buçuk yıl içinde bu hikayeyi bana çok detaylı bir şekilde anlatmaya karar verdiler. Birbirimizle kısa sürede, Uğur'un da dediği gibi, tamamen güvene dayalı iyi bir ilişki geliştirdik. Mart 2020'de büyük bir gazete haberinde Uğur'u canlandırdıktan sonra, “Lightspeed projesi” ivme kazanırken birkaç haftada bir kendisi ve şirketle iletişime geçtim. Sorularım her zaman tam olarak cevaplandı - cesaret verici bir işaret. Temmuz/Ağustos 2020'de BioNTech'in yalnızca bir onay alan ilk kişilerden biri olmayacağı anlaşıldı.Covid-19 aşısı, ancak bu yenilikçi Alman şirketinin aynı zamanda inanılmaz derecede etkili aşı koruması sunabileceğini söyledi. Uğur kesinlikle kendinden emindi ve tahminlerinin ciddiye alınması gerektiğini artık öğrenmiştim. Uluslararası basında hâlâ fazla yer almadı, ancak daha fazla yazmam gerektiğini biliyordum ve Faz III aşısının etkinliği açıklandığında "gerçek an" için hazırlanmaya başladım.
9 Kasım 2020'de herkes Amerikan başkanlık seçimlerinin dramını izlerken Clive Cookson'u aradım. Beni BioNTech'in izine sürmesinden sadece dokuz ay sonra, ona on iki yaşındaki şirketin muhteşem bir şekilde "teslim ettiğini" söyledim. Dakikalar sonra, son derece etkili bir aşının geliştirildiğine ilişkin haberler Financial Times web sitesinde ve dünyadaki diğer tüm gazetelerde yüksek oldu. O anda, her gazetecinin hayalini kurduğu şeye sahip olduğumu fark ettim: çığır açan bir atılım olan bir kutu koltuk.
Özlem ve Uğur'un geçtiğimiz aylardaki sabrı sayesinde, başarılı aşı adayı BNT162b2'yi haber yapmaya gelince bir başlangıç yaptım. Masamda “Lightspeed Projesi”ni gerçek zamanlı olarak belgelediğim bir defter vardı. Bu notlardan bazılarını gazetem için iki büyük makale haline getirdim ama anlatacak daha çok şey vardı.

Sonraki yedi ay boyunca iki doktorla uzun saatler geçirdim, onlarla konuştum ve onları daha iyi tanıdım. BioNTech'te ve başka yerlerde yaklaşık altmış kişiyle görüştüm: bilim adamları, yöneticiler, politikacılar, düzenleyiciler ve halk sağlığı çalışanları toplamda 150 saatten fazla. Zaman ayırdığınız, açıklığınız ve nezaketiniz için minnettarım.uzman olmayan biriyle tanıştılar. Başkalarına iletecek kadar iyi anladığımı hissedene kadar bana her şeyi tekrar tekrar anlattılar. Bu hikayeyi anlatmanın binlerce yolu olduğunu anladım. Görüştüğüm kişilerin her biri ayrı bir kitabı hak ediyordu ve Uğur ve Özlem'in hareketli hayatları tek bir kitaba sığdırılamaz. Bu sadece yıllıklar için ilk taslak.

Bir pandemi sırasında bir pandemi hakkında kitap yazmak gerçeküstü bir deneyimdi. Görüştüğüm kişilerden sadece bir kaçı ile şahsen görüşebildim. Ve sadece iki yere seyahat edebildim, Mainz ve Marburg.
Sonuç olarak, insan ve yer skeçlerim bazen üçüncü şahısların açıklamalarına dayanıyor. Zor bir yılın anıları bazen kaçınılmaz olarak eksikti ve aynı olaya dahil olanlar tarafından verilen tarihler ve saatler bazen tutarsızdı. Mümkün olduğunda, gerçekleri bağımsız olarak doğruladım, ancak bazı olaylarla ilgili açıklamam, birkaç gözlemcinin mümkün olan en iyi anılarına dayanıyor. Kelimenin tam anlamıyla alıntılar bile, söylenenlerin yalnızca bir tahminidir. Bunlar, ilgili kişilerin raporlarına dayanmaktadır ve mümkünse (genellikle sanal) odada bulunan diğer kişilerin ifadeleriyle karşılaştırılmıştır. BioNTech'i ve tedarikçilerini mevcut tehditlerden koruması gereken güvenlik servislerinin talebi üzerine bazı yer adları ve tanımlayıcılar değiştirilmiş veya ihmal edilmiştir. Aynı nedenle, tedarik zincirinin diğer kısımları ayrıntılı olarak açıklanmamıştır. Bunların hiçbiri hikayenin gerçeğini hiçbir şekilde azaltmaz.

Prolog

Coventry'nin mucizesi

Bu aşı tüm dünyayı gördü.

Soğuk bir Aralık sabahı, Coventry Üniversite Hastanesi'ndeki saat 06:30'u gösterirken 90 yaşındaki Maggie Keenan, benekli gri hırkasını omzundan indirdi ve tişörtünün kısa kolunu yukarı çekti. Mutlu Noeller." "Ayakta duruyordu. Hemşire sol üst koluna bir şırınga koyarken gözlerini kaçırdı.[1] Düzinelerce kamera farının göz kamaştırıcı ışığı altında, siyah gözleri cerrahi maskenin üzerinde canlı bir şekilde parıldayan emekli mücevher pazarlamacısı, dünyada zaten 1.5 yaşında olan bir virüse karşı kapsamlı olarak test edilmiş ve onaylanmış aşıyı alan ilk kişi oldu. milyon İnsanların hayatlarına mal olur. On bir ay boyunca dünya, yüz yıl önce milyonlarca cana mal olan ve Coventry'yi kurtarmayan İspanyol gribine karşı olduğu gibi Covid-19'a karşı da güçsüzdü. Ama şimdi bilim geri vurdu. Hastane otoparkında gazeteciler kulaklıklarını ayarladılar, kameraya baktılar ve dünyanın dört bir yanındaki yorgun izleyicilere iyi haberi duyurdular: Yardım yolda!

Ertesi hafta 91 yaşına girecek ve elinde bir fincan çayla hastanede dinlenecek olan Maggie Keenan gazetecilere verdiği demeçte, maçaların isteyebileceği "en iyi erken doğum günü hediyesi" olduğunu söyledi. Aylarca kendi kendine tecrit edildikten sonra nihayet dört torununa tekrar sarılabilmeyi ne kadar dört gözle beklediğini söyledi.[2] Maggie Keenan'ın tekerlekli sandalyesindeki hemşireler tarafından üstesinden gelmeden önce bileDoktorlar ve hemşireler namus kafesini klinikten dışarı ittiğinde, boş ampul ve bu tarihi enjeksiyon için kullanılan şırınga Londra Bilim Müzesi'ne götürüldü. Orada sonsuza kadar bir yerleri olacaktı - Edward Jenner'ın lansetinin yanında[3] , 1796'da bahçıvanının oğlunu çiçek hastalığına karşı aşıladığı zaman, modern aşı teknolojisinin yolunu açan ilk kişi olan Keenan'a hayat kurtaran aşının verildiği yerden sadece yaklaşık 100 kilometre uzaktaydı. Küratörler, serginin insanlara insanlığın bir nesilden uzun süredir yaşadığı en karanlık saatte, tıbbi bir mucize yoluyla Covid-19'a karşı nasıl zafer kazanıldığını hatırlatmasını umdular.

Bununla birlikte, ampul ve şırınganın iletemediği şey, yakın zamana kadar böyle bir aşının var olma ihtimalinin ne kadar düşük olduğudur. Jenner'ın deneylerinden bu yana aşılama tekniği muazzam ilerlemeler kaydetmiş olsa da, herhangi bir aşının geliştirilmesi ve klinik testleri hala çok büyük riskler taşıyordu. Yeni koronavirüsün keşfinden önceki yirmi yıl içinde gerçekleştirilen binlerce klinik araştırmanın bir değerlendirmesi, bu projelerin yaklaşık yüzde 60'ının, denemeler dünyanın en büyük bankalarının kasasından milyarlarca avro ile finanse edildiğinde bile başarısız olduğunu buldu. ilaç şirketleri.[4] Şubat 2020'de Amerika'nın önde gelen bulaşıcı hastalık uzmanı Anthony Fauci, halkı

yeni koronavirüse karşı bir aşının "en iyi ihtimalle" bir yıl içinde bulunabileceği konusunda uyardı, ancak küresel salgın nedeniyle ilaç şirketleri ve düzenleyiciler dümdüz çalışıyorlardı. geliştirme sürecini hızlandırmak için acil durum.[5] Dünya Sağlık Örgütü Genel Direktörü Tedros Adhanom Ghebreyesus, etkili bir aşı bulmanın en az 18 ay süreceğini bile söyledi. Ve o zaman bile, yine de düzenleyici onayları almak zorunda kalacaktı.

Dokuz ay sonra, onaylanmış bir ilaç için daha önce hiç kullanılmamış bir platforma dayanan son derece güçlü bir aşı mevcuttu. Hepsi Mainz şehrinden az bilinen iki doktorun çabaları sayesinde. Bilim adamlarından oluşan karı koca ekibi, uzun zamandır ilaç kuruluşu için çok karmaşık olan küçük bir molekülün, bağışıklık sisteminin gücünden yararlanarak tıbbi bir devrimi ateşleyeceğine inanıyordu.

Ancak ikisi, ölümcül bir pandeminin teorilerini doğrulayacağını asla beklemiyordu.

Bölüm 1
salgın
Haftalar sonra ilk kez Uğur Şahin'in takvimi boştu. Bir Cuma sabahı, eşi Özlem Türeci ve kızıyla birlikte yaşadığı üç odalı dairede alışılmadık bir sessizlik hakimdi. Spotify'da gezindi ve en sevdiği çalma listelerinden birine yerleşti. Bir fincan buharı tüten sıcak oolong çayıyla bilgisayarının başına otururken, Türk asıllı immünologun derme çatma ofisini, kaydedilmiş kuş cıvıltılarının yatıştırıcı sesleri doldurdu.
E-posta gelen kutusu dolup taşıyordu. Özlem ve kızı işten ve okuldan eve geldiklerinde, başlarını kapıdan uzatıp saati gösterdiğinde, doktora öğrencilerinin gönderilerine yeni bakmaya başlamıştı: Öğleden sonra dördü, Pho ve Bánh mì'nin zamanı geldi. en sevdiği bar, bir Vietnamlı. Ailenin nadiren kaçırdığı hafta içi sabit bir randevuydu - en azından içlerinden biri bir seyahatten yeni döndüğünde. Uğur daha sonra masasına oturduğunda akşamın erken saatleriydi. Artık kendini tek gerçek hobisine adayabilirdi - yeni makaleler ve raporlar okumak.
Her zaman tetikte olan bir zihin olarak, bu rahatlamanın en kolay yoluydu. Sadece kendisi için değil, Özlem için de zaman kaybından nefret ederdi. Karısıyla otuz yıl önce genç bir doktorken kanser koğuşunda tanışmıştı, karısı son sınıf bir tıp öğrencisiydi. Şimdi birlikte çalıştılar, araştırdılar ve birlikte yaşadılar. Hiçbir zaman bir televizyona sahip olmamışlardı ve onlardanSosyal medyayı pek düşünmediler, bunun yerine dikkate değer olduğunu düşündükleri seçilmiş çevrimiçi yayınları öğrendiler. Uğur'un bir yatırım bankasının işlem katında yer alabilecek iki dev ekrandan oluşan ev ofisi, onun dünyaya açılan kapısıydı.
Uğur giriş yaptı ve kayıtlı web sitelerini sistematik olarak tıkladı. 24 Ocak 2020'ydi ve yıl Almanya'da durgun bir başlangıç yaptı. Evlatlık evi olan Mainz'deki yerel medya, okul çocuklarının kilometrelerce süren trafik sıkışıklığına yol açan çevre protestolarını bildirdi. Der Spiegel, ana sayfasında Alman rapinin yükselişi ve tartışmalı içeriği hakkında bir hikayeyle manşet oldu. Derginin dijital baskısı, Demokrat Parti içindeki çekişmelerin Donald Trump'ın yeniden seçilmesine yol açıp açmayacağı konusunda spekülasyonlar yaptı; Ayrıca Birleşik Arap Emirlikleri'ndeki 'şiddetli siber savaşı ve Amazon'un kurucusu Jeff Bezos'un cep telefonunun da hacklendiğine dair iddiaları analiz etti. "Ayrıca koştu" altında, Çin'in Wuhan kentinden bilim bölümünde yeni bir solunum yolu enfeksiyonu türünün yayıldığı bir makale bildirildi.
Şimdiye kadar, yerel yönetim, tamamı Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'na kadar izlenebilecek yaklaşık elli vaka kaydetti. Orada sadece deniz ürünleri değil, kümes hayvanları, yarasalar, yılanlar ve dağ sıçanları da satılırdı; çok sayıda hayvan olay yerinde katledildi. Zamanın bu noktasında kesin olarak değerlendirilememiş olsa da, epidemiyologların dünyadaki her şeyden daha

fazla korktuğu bir sürece dair çok sayıda kanıt vardı - sözde "türler arası bulaşma". Başka bir deyişle: bir virüs hayvanlardan insanlara ve dolayısıyla bu virüse karşı hiçbir savunması olmayan bir konakçıya sıçramış olabilir. Bu genellikle bu yeni düşman ile insan bağışıklık sisteminin birleşik güçleri arasında evrimsel bir silahlanma yarışına yol açtı.
Tüm meslek hayatını bağışıklık sistemimizin hastalıklarla başa çıkmak için çeşitli mekanizmalarını nasıl kullandığı sorusuna adayan Uğur, bu yazının gözüne çarptı. Özlem'le 11 yıl önce birlikte kurdukları BioNTech, grip, AIDS ve verem aşıları üzerinde de çalıştı ancak 54 yaşındaki immünolog bulaşıcı hastalıklara odaklanmadığı için sadece bir düzine kadarı bu virüsleri araştırıyordu. binin üzerinde çalışan. Geri kalanlar, çiftin asıl araştırma odağıyla ilgiliydi: kanser tedavisi. Ve görünüşe göre, sonunda bir atılımın eşiğindeydiler.
Uğur, öngörülebilir gelecekte belirli kanser türleri için yeni ve umut verici bir tedavinin beklenebileceği mesajıyla on dokuz gün önce San Francisco'ya gitmişti. On yılı aşkın bir süredir, çalışma yılı, San Francisco'daki Westin St.Francis Hotel'in penceresiz balo salonlarından birinde, yeni bir kanser tedavisinin geliştirilmesindeki ilerlemesini titizlikle detaylandırdığı bir konferansla başladı. Bu, biyoteknoloji endüstrisinin en önemli etkinliği olan JP Morgan Healthcare Konferansında gerçekleşti.
Bu etkinlik, yılda bir kez düzenlenen ve on binlerce bilim insanı ve yatırımcının yanı sıra şirketlerin de ilgisini çeken devasa bir gösteri ile ilaç endüstrisinin Mekke'si haline gelmişti. Yüzlerce startup, geceliği bin doları aşan otel fiyatlarını kabul etti[1] çünkü mali açıdan güçlü fon yöneticileri ile mezun olmayı umuyorlardı. Alkol kullanmayan, abartıdan nefret eden ve dört günlük sempozyumda çok önemli olan networking'e neredeyse alerjisi olan Uğur, nadiren ilgi odağı oldu. Medyadaki hype daha çok Silikon Vadisi'nin favorilerine ve üstel büyümenin formülünü bulduğunu iddia edenlere odaklandı. BioNTech'ten gerçeklere dayalı sunumlaraGenellikle, yanlışlıkla yanlış olaya karışmış gibi görünen birkaç düzine orta düzey yönetici ve risk sermayedarı vardı.
Ancak o Ocak ayında Uğur'a farklı bir karşılama yapılmıştı. Podyuma çıktığında -her zamanki düz tişörtlerinden oluşan üniformasını bir gömlek ve ceketle değiştirmişti- yaklaşık iki yüz kişi dikkatle üstündeki projeksiyon yüzeyine bakıyordu.
Piyasa denetim otoritelerinin talepleri doğrultusunda dersten önce internet portalına yüklenmesi gereken sunumunu son anda her zamanki gibi bitirmişti. Bütün bir günü jet lag ile kaybetmek istemeyen Uğur, kısa yolculuklarda Alman zamanına göre yaşamaya çalıştı. Mainz'den California'ya yaptığı on altı saatlik yolculuğun ardından, slaytlarını bitirmeden uyudu. Bunun yerine, büyük gösterisinden önceki gece saat ikide kalktı ve işe koyuldu. Tüm önemli gerçekleri yirmi dakikalık bir sunuma sığdırmak için mücadele etti. Birkaç saat sonra iş arkadaşları uğradığında, patronlarını kahve kupaları ve

evden getirdiği Starbucks keklerinin kalıntıları arasında buldular, hala PowerPoint sunumuna son rötuşları yapıyordu.
Endişelenmemeliydi. BioNTech'in hisseleri talep görüyordu; ekonomik bir gerileme sırasında New York'un Nasdaq borsasında hayal kırıklığı yaratan halka arzından bu yana değeri üç katına çıkmıştı. Şirket, ilerlemiş melanom gibi çeşitli kanserleri tedavi edecek ilaçlar için yedi klinik denemeye başlamak üzereydi. Konuşması sırasında Uğur, ilerlemeleri hakkında ayrıntılara girdi, ancak onları şirketten çok daha fazla sevmesine rağmen, bilimin derinliklerine inmedi. Çoğunlukla alanında uzman olan izleyicileri,ona özenli. Uğur, izleyicilerine 2020'nin BioNTech'in şüphecileri ikna edeceği bir yıl olacağını söyledi.
Kaybedecek zaman yoktu. Konuşmasını bitirir bitirmez, BioNTech'in yakın zamanda bir dizi yeni aşı geliştirmek için 100 milyon dolar taahhüt ettiği Bill ve Melinda Gates Vakfı'ndan temsilcilerle görüşmek üzere Seattle'a uçtu. Birkaç saat sonra, BioNTech'in 67 milyon dolara satın almak üzere olduğu bir kanser immünoterapi şirketinde durmak için Boston'a gittik. Uğur, kendisi gibi bilim adamlarına, çalışanlarına, yeniliklerini daha da geliştireceğine ve şirketi oymayı ve işgücünü azaltmayı amaçlayan laboratuvar önlüğü giymiş bir sermaye akbabası olmadığına dair güvence vermek istedi. Wuhan'da olanlar o günlerde sadece marjinal olarak belirgindi. Lobide gezindi, müstakbel çalışanlarına kendini tanıttı ve her biriyle el sıkıştı.
Uğur, molaları sırasında Çin'deki salgını defalarca duymuş ve aralarında yeni bulaşıcı hastalık hakkında arkadaşları ve meslektaşları ile konuşmuştu. Ancak bu onu pek ilgilendirmiyordu. Bir patojenin -sözde zoonotik bir virüs- tür bariyerini aşması alışılmadık bir durum değildi ve küçük bir enfeksiyon kümesinin küresel bir sağlık krizine dönüşmesi pek olası görünmüyordu. Baskı altında olduğu ve önümüzdeki yoğun haftalar göz önüne alındığında, Uğur bunun üzerinde fazla düşünmedi.
Döndükten sonra o Cuma akşamı, Vietnamlılarla güzel bir yemek yedikten ve şimdi sahip olduğu daha fazla boş vakitten sonra bu değişti. Uğur, dikkatle kaydettiği sekmelere göz atarken sonunda en sevdiği okuma materyalini buldu: kendisi ve Özlem'in ekibi tarafından daha sık yayınlanan Nature and Science gibi ünlü bilimsel dergiler ve en eski ve en saygın dergilerden biri olan The Lancet.Tıp dergileri hiç. Burada, Hong Kong merkezli yirmiden fazla doktor ve araştırmacı tarafından "2019'da ortaya çıkan koronavirüsün neden olduğu ailesel zatürree birikimi" konulu bir metne rastladı. Ardından, Uğur'un "... bu kişiden kişiye bulaştığını gösterir" makalesini hatırlatan manşetin ikinci kısmı geldi.[2] . On sayfalık analiz, Çin'in teknoloji başkenti Shenzhen'de yaşadıkları Wuhan'a bir haftalık bir geziden dönen bir ailenin beş üyesinin enfeksiyonunu tanımladı. Beşli, ateş, ishal ve şiddetli öksürük gibi semptomlarla büyük Hong Kong Üniversite Hastanesine kabul edildiklerinde araştırmacıların dikkatini çekmişti. Akciğerlerin röntgeninin yanı sıra bir dizi kan, idrar ve dışkı testi

yaptılar. Hastaları soğuk algınlığından gribe, klamidya gibi bakteriyolojik enfeksiyonlara kadar her şey için test ettiler ama hiçbir şey bulamadılar.
Bilim adamları, hasta aile üyelerinden burun sıvısı ve tükürük örnekleri aldı ve gizemli patojenin gen dizisini analiz etti. Görünüşe göre, çeşitli koronavirüslere, özellikle daha önce yalnızca yarasalarda bulunan bir koronavirüse çok benziyordu. Bu patojen, Wuhan'da yakın zamanda bulunan yeni hastalığa karşılık geldi. Ancak kendilerine sorulduğunda, hastalar inatla Vuhan ziyaretleri sırasında hiçbir pazara yaklaşmadıklarını söylediler. Ayrıca, canlı veya ölü hayvanlarla hiçbir temasları yoktu ve yerel restoranlarda herhangi bir av eti spesiyalitesi yemediler. Kaldıkları süre boyunca sadece üç teyzelerinin hazırladığı yemekleri yediler.
Ancak ikisi - anne ve kızı - hastaneye kaldırıldıkları Wuhan Hastanesi'ndeki akrabalarını ziyaret etmişti. ateşli pnömoni tedavi edildi. Kısa bir süre sonra, hastalık onlarda patlak verdi. Hemen ardından babası, damadı ve torunu ile. Yolculukta ona eşlik etmeyen başka bir aile üyesi, Shenzhen'e döndükten sonra sırt ağrısı ve halsizlikten şikayet etti. Ateşi ve kuru öksürüğü çıkınca da hastaneye kaldırıldı.
Bu, Uğur'un oturup dikkat çekmesini sağladı. Sandalyeyi masasından geri çekti, pencereden uzaktaki bin yıllık Mainz Katedrali'nin kulelerine baktı ve düşündü. Bu bilgi, hayvanlarla temasın yalnızca enfeksiyonun kaynağı olduğu anlamına geliyordu, ancak şimdi insanlara sıçradıktan sonra, insandan insana orman yangını gibi yayıldı ve Çin'deki nüfus Şehirlerine yayıldı. Bu başlı başına yeterince endişe vericiydi, ancak Uğur makalede çok daha endişe verici bulduğu başka bir ayrıntıya dikkat çekmişti. Ailenin yedi yaşındaki torunu Wuhan'ı ziyarete altıncı bir kişi katıldı. Durumu son derece iyiydi, ancak doktorlar onu test ettiğinde yeni virüsü de taşıdığı tespit edildi. 2002'deki SARS-CoV salgınının aksine[3] bu patojen, semptomsuz kişiler tarafından fark edilmeden geçebilir. Sessiz bir saldırgandı.
Uğur'un düşünceleri yarışıyordu. Bulaşıcı hastalıklar onun uzmanlık alanı değildi, ancak on yıl sonra Suudi Arabistan'da ortaya çıkan ve Orta Doğu Solunum Sendromu veya MERS olarak adlandırılan ilk SARS-CoV ve halefinin patlak vermesini izlemişti. Meraktan, hızlı yayılma modellerini tahmin etmek için veri modellemeyi çalışmıştı.
Bu yeni virüs gizlice yayılabilirse, sağlık yetkilileri kimin bulaşıcı olabileceğini belirleyemez ve hastalık birkaç gün içinde kontrolsüz bir şekilde yayılabilir. Uğur hangilerini anladıKaçınılmaz sonuç, kasvetli bir sonuçtu: İnsanlar arasındaki herhangi bir temas tehlikeli olarak sınıflandırılacaktı. Daha ileri götürüldüğünde, bu aileleri ve toplumları parçalayabilir ve dünya ekonomisini krize sokabilir. O zamanlar çoğu insan tarafından gerçekçi olmadığı gerekçesiyle reddedilecek olan bu dramatik ifşanın, sadece birkaç ay sonra dikkat çekici bir şekilde kesin olduğu ortaya çıktı.
En önemli soru şuydu: Daha önce hangi hasar verilmişti? Çalışmanın yazarları, "bir salgının erken aşamaları" ile karşı karşıya olduklarına ikna olmuş

görünüyorlar ve sorumluları "hastaları izole etmeye ve karantinaya almak için temaslılarını mümkün olan en kısa sürede takip etmeye" çağırdılar. Uğur içgüdüsel olarak tehdidi hafife aldıklarına inanıyordu. Ama daha fazla gerçeğe ihtiyacı vardı. Şimdiye kadar Wuhan hakkında neredeyse hiçbir şey bilmiyordu; daha küçük bir kasaba olduğunu düşündü. Sık sık söylendiği gibi, Hubei "vilayetinde" olduğu için, metropolü otomatik olarak kırsal olarak kabul etti. Kısa bir Google araması netlik getirdi. Wuhan, Londra, New York veya Paris'ten daha fazla, on bir milyondan fazla nüfusa sahipti. YouTube'da metro ağının ne kadar modern ve gelişmiş olduğunu görebiliyordunuz. Uğur, şehrin uçak ve tren bağlantılarını öğrendiğinde, öyle olsaydı, yüksek sesle yemin etmek isterdi. Haftada sadece Çin'deki varış noktalarına değil, aynı zamanda New York, Londra ve Tokyo gibi küresel merkezlere de 2300 tarifeli uçuş vardı. Ve çoğunlukla Mandarin dilindeki tren tarifelerini okuyamasa da, Wuhan'ın üç önemli demiryolu hattının kavşağı olduğunu ve tüm bölgeye bağlantıları olduğunu fark etti. Daha da kötüsü, Çin Yeni Yılı tatili olarak adlandırılan Chunyun, Çin'deydi. Bu vesileyle, mega şehirlere taşınan işçiler, arkadaşlarını ve ailelerini ziyaret etmek için daha kırsal bölgelere evlerine gittiler. Dünyanın en büyük göç hareketinde yaklaşık üç milyar yolculuk yapılıyor.
Uğur, bu tür kriz konularıyla ilgilenen meslektaşlarının anlattığı gibi, bunun bir kabus senaryosu olduğunu fark etti. Bulaşıcı hastalıklar yüzyıllar boyunca yalnızca yürüyüşçüler, atlar veya yelkenli gemiler hızında yayıldıktan sonra[4] , küreselleşme çağında bugün kolay bir oyun oynadılar. Bu tür hastalıkların salgınları artık daha sık ve endişe verici sıklıkta salgınlara dönüştü. Bu yeni patojenin, dünyanın en iyi ağ bağlantılı ve en kalabalık şehirlerinden birinde, görünüşte tamamen sağlıklı insanlar tarafından bilmeden geçebilmesi, bir pandeminin gelişmesi için en iyi koşulları sunuyordu.
Ateşi olan kişilerin toplu taşıma araçlarını kullanmasını yasaklamak gibi yerel sınırlama önlemleri yetersizdi. Uğur, ilk SARS salgınının patlak vermesinden bu yana küresel seyahatteki artış hakkında güvenilir bir bilgi bulamamasına rağmen, 2003'e göre on kat daha fazla yolcunun Çin'e girip çıktığını ve ülke içinde seyahat ettiğini tahmin ediyordu. Uğur bazı basit varsayımlar hesapladı: tüm insan nüfusunun bu koronavirüse karşı duyarlı olduğu, bu da iki ila yedi arasında bir bulaşma oranına sahip olabileceği, yani hastalığı taşıyan herhangi bir kişinin onu birden fazla kişiye bulaştıracağı anlamına geliyor. Yeni hastalıktan ölümlere ilişkin mevcut sınırlı veri nedeniyle, ölüm oranının enfekte olmuş yüzde 0,3 ila 10 arasında olacağını ve yaşlıların bu ürkütücü ölçeğin en üst kısmında yer alacağını hesapladı. En iyi senaryoda, bu, son zamanlardaki salgınlardan çok daha ağır basan dünya çapında iki milyon ölüm anlamına gelir. Bu hesaba göre Uğur ve ailesi, yakında Wuhan sakinleriyle aynı tehlikeyle karşı karşıya kalabilir. Ama bu onun ilk düşüncesi değildi. Pratisyen bir doktor olarak geçirdiği süre boyunca, kendisi de defalarca enfeksiyon kapma riskine maruz kaldı. İnsanlığın içinde bulunduğu tehlikebir hastalık hastasının değil, aklı başında bir bilim adamının gözleriyle gördü. Uğur kısa bir süre sonra bir

arkadaşına şunları söyledi: "İki senaryo olduğunu hemen anladım: ya birkaç ayda milyonları öldüren son derece hızlı yayılan bir salgın, ya da yaklaşık on altı ila on sekiz ay süren uzun süreli bir salgın olurdu." Bilim adamlarının en azından virüsle savaşma şansına sahip olmaları için "ikincisini" umdu.
Uğur bilgisayarından uzaklaştı. Hayal gücünün ondan kaçıp kaçmadığını merak etti. Uçakla uzun mesafeli seyahat artık nispeten ucuz ve yoğun bir şekilde kullanılsa da, pandemiler çok nadiren gelişti. Son iki yeni koronavirüs, SARS ve MERS, medya ve sağlık otoritelerinde bir heyecana neden olmuştu. Bu salgınları kontrol altına almak çok çaba gerektirmişti, ancak birkaç yerel karantina ve maskeleme zorunluluğundan sonra, neredeyse ortaya çıktıkları kadar hızlı bir şekilde yatışmışlardı. Uğur bir epidemiyolog değil, hevesli bir matematikçiydi. 1980'lerin sonunda tıp eğitiminin yanı sıra matematikte yazışma dersi de almıştı. Bu konuya olan ilgi hiç azalmadı. Çiftin yirmi yıldır asistanı olan Helma Heinen, "Diğer romanlar gibi karmaşık matematik ders kitaplarını okuyor" diye hatırlıyor. Ocak 2020'de Uğur'dan önce yayılan durum, onu nispeten net bir değerlendirmeye götürdü: iki ölümcül salgından sorumlu olan tanınmış bir gruba ait bir virüs varyantı - SARS 770'den fazla kişiyi öldürdü.[5] gerekli ve MERS en az 850[6] - artı bu virüse karşı hiçbir savunması olmayan bir nüfus, artı hızlı ve semptomsuz insandan insana bulaşma artı muhtemelen dünyanın dört bir yanına uçmuş enfekte olmuş insanlar. Durum ciddiydi.
Bunu yaparken bile, hipotezi gerçek dünyadan gelen raporlarla doğrulandı: Fransız yetkililer yakın zamanda Çin'den gelen ve Bordeaux ve Paris'teki hastanelere başvuran üç kişinin yeni koronavirüs için pozitif test ettiğini duyurdu. Böylece Avrupa'da ilk doğrulanmış vakalar görüldü. Uğur ve Özlem'in de eğitim verdiği Mainz Üniversite Hastanesi, o dönem 190 bin yolcusu olan Frankfurt Havalimanı'na yakınlığı nedeniyle koronavirüs hastalarının tedavisi için günlük olarak gerekli önlemleri aldıklarını belirtti.[7] [8.]
Uğur tereddütle, BioNTech'in bağışçılarıyla iletişim kurmaktan sorumlu olan denetleme kurulu başkanı Helmut Jeggle'a e-posta göndererek başladı. İki adam hafta sonu düzenli olarak birbirleriyle telefonda konuştular ve bu yüzden ertesi gün için planlandı. Zorlu halka arzdan sonra BioNTech tam olarak para içinde yüzmüyordu ve Uğur zemini hazırlaması gerektiğini biliyordu. "İnsandan insana bulaşan yeni bir virüs var" diye yazdı. "Değerlendirmek zor." Daha fazla ayrıntıya girmeyi düşündü ama Helmut Jeggle'ı tanıdığından, birbirleriyle yüz yüze konuşana kadar beklemenin daha iyi olacağına karar verdi. Uğur postayı gönderdiğinde neredeyse gece yarısı olmuştu.
Huzursuz geçen bir gecenin ardından sabah mutfağa girdiğinde Özlem ve kızı kahvaltı hazırlıyorlardı. Taze ekmek ve yumurtalarla pazara gitmişlerdi. Sebzeleri ve omletleri kızartmalarına yardım ederken, içgörüleri ağzından döküldü. Bu olağandışı değildi - Cuma, Cumartesi ve Pazar günleri ailede "bilim günleri" olarak kabul edildi. "Asla başka bir şey hakkında gerçekten konuşmayız" diye şaka yapıyor kızı. Toplantılar ve e-postalardan

rahatsız olmadan, birbirlerini güncel tutmayı ve alanlarındaki en son araştırma sonuçlarını paylaşmayı başardılar.
Ayrıca Uğur'un öngörüsünün cüretkarlığı - dünya farkına varmadan bir pandeminin patlak verdiği - ailesi için şaşırtıcı değil. 1990 gibi erken bir tarihte, çift tanıştığında, genç doktor bilimsel yayınlardan alıntı yaptı ve tıpta ortaya çıkan gelişmeler hakkında geniş kapsamlı sonuçlar çıkardı. Başlangıçta kendisi de bir doktor ve bilim adamı olan Özlem, Uğur'un bu tür tahminlerde bulunma eğiliminden rahatsız olmuştur. Ancak onlarca yıl boyunca yüzlerce bilimsel makale yazdıktan, yüzlerce patent geliştirdikten, iki kar amacı gütmeyen kuruluş kurduktan ve tıp kurumunun şüpheci bakışları altında 2 milyar dolarlık bir şirket kurduktan sonra, ikisi de birbirlerinin içgüdülerine güvendiler.
Özlem, "Karmaşık verilerden veya karmaşık durumlardan olası sonuçlar çıkarma konusunda yüksek bir isabet oranı olduğu için çok ciddiye aldım" diyor. Uğur, bilinçli bir tavırla, neye hazırlanmaları gerektiğini ayrıntılı bir şekilde çizdi. Virüs, yoğun nüfuslu bölgelerde o kadar hızlı yayılacak ki, sokağa çıkma yasağı kaçınılmaz olacaktı. "Muhtemelen okullar Nisan ayında kapanmak zorunda kalacak" dedi. İkisi ABD'de olmak üzere Asya dışında beş vakanın bildirildiği bir zamanda, böyle bir tahmin cüretkar görünüyordu. Uğur, "Geçmiş salgınlar hakkında derinlemesine bilgi sahibi olan uzmanlar, mevcut salgının tekrar geleceğinden emin görünüyorlardı" diye açıklıyor. “Ama Özlem'e dedim ki: 'Bu sefer farklı!'” İnsanlığın yakında virüsle 19. yüzyılda kullanılan basit yöntemlerle savaşma göreviyle karşı karşıya kalacağına inanıyordu: Karantina, temastan kaçınma. , temel hijyen önlemleri ve hareket özgürlüğünün kısıtlanması.
Aşı bulunmadıkça.
O günün ilerleyen saatlerinde Helmut Jeggle ile yaptığı telefon görüşmesinde Uğur, yine de biraz ikna etmesi gerektiğini biliyordu. BioNTech'in kasada sadece 600 milyon Euro'dan biraz fazlası vardı (biyoteknoloji endüstrisinde büyük bir miktar değil) ve şirket, büyük planlarının olduğu bu yıl için fonlarını ne kullanmak istediğini dikkatlice düşünmek zorundaydı. Ancak on iki yıl önce Frankfurt yakınlarındaki bir inzivada el sıkıştıklarında, Jeggles patronları kurulacak olan BioNTech'e 150 milyon avroluk yatırım yapmayı kabul ettiklerinde, ikisi yakın bir ilişki geliştirmişti. Jeggle, Uğur ve Özlem'in bilimsel soruları her zaman mümkün olan en büyük özenle ele aldıklarını biliyordu; bu nedenle, ilk başta çok uzak görünseler bile, fikirlerini nadiren reddetti. Sadece bir yıl önce, JP Morgan Sağlık Konferansı'nın ardından Uğur, ürünlerini Mainz'dekilerle çok az ortak noktaya sahip olmasına rağmen, iflas başvurusunda bulunan BioNTech için antikorlar konusunda uzmanlaşmış San Diego'dan küçük bir şirket satın almaya ikna etmişti. Şimdiki endişesi birkaç boyut daha büyük olduğu için Uğur temkinli bir şekilde başladı: "Bence bunun için bir şeyler geliştirebiliriz." Ekonomist Jeggle, Uğur'un yeni virüsü bu kadar ciddiye almasını şaşırtıcı buldu. Geçen akşam e-postayı aldıktan sonra, kendisi Wuhan'daki salgını

araştırmıştı. Çin dışında hiçbir hükümetin gerçekten endişesini dile getirmediğini buldu. Ancak Uğur, kendi bakış açısında ısrar etti: Bu salgın, 1950'lerin sonlarında dünyayı sarsan Asya gribi kadar yıkıcı bir şekilde gelişmek için gerekenlere sahipti. Uğur, "Bu sadece bir önsezi değil," diye ısrar etti. Kalıpları belirleme ve bağlantı kurma konusundaki yeteneğine güveniyordu. "Desenler," dedi kesin bir dille, "yalan söyleme." Telefonu kapattıktan sonra Jeggle, Asya gribini ilk olarak Wikipedia'dan öğrendi. Şaşırtıcı bir şekilde, dört milyona yakın kurban olduğunu okudu. İnanmak istemeyen Uğur'a mesaj atıp sordu.Son birkaç on yılda tıpta ve sağlık hizmetlerinde kaydedilen muazzam ilerlemelere rağmen, gerçekten böyle bir felaketi tahmin ediyor. "Evet," dedi Uğur birkaç dakika sonra. "Daha da kötüleşebilir." Jeggle'ın haberi olmadan Uğur çoktan harekete geçmişti. O ve karısı ve kızı bir Marvel filmi izlemeden önce - başka bir haftalık aile ritüeli - bazı BioNTech uzmanlarına yeni virüsün gen dizilimini göndermiş ve onlardan Pazartesi sabahı erken saatlerde ayrıntılı bir toplantıya hazırlanmalarını istemiştir.

Geriye dönüp baktığımda, bugün, 2021 yazında, bunu yazarken, koronavirüsün bir aşıyla yenilmesi neredeyse doğal görünüyor. Ancak o Cumartesi akşamı Uğur ve Özlem, tavana kadar kitap rafları olan darmadağın oturma odalarında otururken, mükemmel bilimin yeterli olmadığını biliyorlardı. İyi şanslar olmadan, bu görev gerçekleştirilemezdi.

Her şeyden önce, yeni bir virüsle aşının bile savaşabileceğinin garantisi yoktu. Örneğin HIV/AIDS'e karşı aşı geliştirme girişimleri sadece başarısız olmakla kalmadı, bazı durumlarda hastalığı daha da kötüleştirdi. Ayrıca yeni korona virüsü hakkında neredeyse hiçbir şey bilinmiyordu. Karmaşık insan bağışıklık sisteminin hangi mekanizmalarının bu virüsle doğal bir enfeksiyonla savaştığını veya iyileşenlerin uzun süreli bağışıklığa güvenip güvenemeyeceklerini kimse bilmiyordu. Şimdiye kadar, Uğur ve Özlem'in Wuhan'dan gelen patojene karşı başarı şansını değerlendirmelerine yardımcı olabilecek ilgili koronavirüslere karşı hiçbir aşı da bulunmadı. SARS ve MERS salgınları sırasında bilim adamları aşı bulmak için koşturdugelişti, ancak enfeksiyon dalgaları klinik test aşamasına ulaşmadan önce azaldı. Bu patojenle savaşmak için hiçbir plan, plan ve önceden deneyim yoktu.

Uğur ve Özlem, aşıları sıfırdan geliştirmenin ve acil durumlarda kullanım için onaylatmanın sonsuza kadar sürebileceğini deneyimlerinden biliyorlardı. 1967'de Amerikalı mikrobiyolog Maurice Hilleman, kızının enfeksiyona yakalanmasından neredeyse beş yıl sonra kabakulak aşısını onaylayarak rekor kırdı. Daha yakın zamanlarda, projenin dünyanın en büyük ve en deneyimli aşı geliştiricisi olan Merck tarafından yönetilmesine ve yüz milyonlarca dolarlık finansmana ve hızlı bir onay sürecine sahip olmasına rağmen, bir Ebola aşısının geliştirilmesi beş yıl sürmüştü.

Yerleşik aşıları uyarlamak bile uzun bir süreçtir. 2009'da "domuz gribi" patlak verdiğinde, üreticiler Obama yönetiminin talebi üzerine mevcut aşıları hızla

değiştirdiler. Yeni grip türüne karşı mücadelede, on yıllardır denenmiş ve test edilmiş kuluçka tavuk yumurtası ile bir yöntem kullandılar. Aşısı, ABD'de hastalığın ikinci dalgasını kırmak için hala çok geç olan altı ay içinde acil onay aldı. Ekim 2009'un sonunda ülkede yalnızca otuz milyon aşı dozu mevcuttu,[9] aşı uzmanları tarafından iyi çalışılmış, denenmiş ve test edilmiş bir virüs ailesi olmasına rağmen, yaygın olarak kullanılan aşı teknolojisi kullanılmıştır. Salgının 12.500 kişiyi öldürdüğü tahmin ediliyor. Amerikan sağlık yetkililerinin daha sonra hesapladığı aşı, yalnızca 300 hayat kurtarabilirdi.[10]
Bu aşıları geliştiren ilaç devlerinin aksine Uğur ve Özlem'in kolları sıvadı. tüm mesleki itibarlarını belirlemişlerdi. Uğur'un San Francisco'da sunduğu gibi, bunun kanser tedavisinde devrim yaratacağını umuyorlardı. Doğru kullanılırsa, rekor sürede bir pandemiyi de durdurabileceğine inanıyorlardı. Bu koz, mRNA adı verilen küçük, genellikle ihmal edilen bir moleküldü.
Çiftin mRNA ile ilk karşılaşması neredeyse kendilerininki kadar rastgeleydi. Uğur ve Özlem, 1960'larda Batı Almanya'da geçimini sağlayan Türk bir anne babanın çocuğu olarak dünyaya geldi. Alman hükümeti, savaş sonrası yılların işgücü açığını kapatmak için Ankara ile bir askere alma anlaşması imzalamıştı. İkisi 250 kilometre arayla büyüdüler ve sonunda onları neredeyse sihirli bir şekilde bir araya getirecek inanılmaz derecede benzer bir kariyere karar verdiler.
Babası Köln'deki Ford fabrikasında çalışırken, iki çocuktan büyük olan Uğur, televizyonda Hoimar von Ditfurth'un sunduğu popüler bilim programlarını izledi. O zamanlar da onlardan biri olan Özlem, “Bütün inekler bunu gördü” diye açıklıyor. Uğur ayrıca Scientific American gibi İngilizce dergileri de okuyor. Daha 11 yaşındayken bağışıklık sisteminin güzelliği ve karmaşıklığı karşısında hayrete düşmüştü. O kadar kolay olmayan şey hakkında daha fazla şey öğrenmek istiyordu. "Google yoktu" diye hatırlıyor Uğur, "bu yüzden ne zaman annemle şehre gelsek kitapçıya giderdim." Ayrıca bilim ve matematikle ilgili en son kitapları sipariş eden ve onun için ayıran güzel yerel kütüphaneciyi de tanıyordu.
Uğur, “Hep doktor olmak istemişimdir” diyor. Türkiye'de bir teyze meme kanseriydi ve bunun kendisini nasıl rahatsız ettiğini hatırlıyor. "Çocukken bile, sağlıklı görünseler bile kansere yakalanan insanların ölümcül hasta olduklarını kabul edemezdim." Yetişkinler bu konuda hemfikir görünüyorduGerçekle yüzleşmek için, ama Uğur erkenden bu konuda bir şeyler yapma dürtüsü hissetti. Köln'ün kuzeyine üç saatlik bir sürüş mesafesinde olan Özlem'in, teknoloji ve bilime büyük ilgi duyan bir cerrah olan babası, çocuğunun erken dönem tıbba olan ilgisi üzerinde daha doğrudan bir etkiye sahipti. Kızının doğumundan iki yıl önce, Türk hükümeti tarafından ülkenin Kürtlerin çoğunlukta olduğu ve siyasi gerilimin yoğun olduğu bölgede görev yapmak zorunda kalmamak için Almanya'ya geldi. Almanya'da tıp okumamıştı ve bu, Almanya'da doktor olarak çalışmasına izin verilen tıp birliklerinin takdirine bağlıydı. Böylece Özlem'in

ailesi, Aşağı Saksonya'nın kırsal bir bölgesindeki küçük bir kasaba olan Lastrup'a geldi ve burada babaları yerel hastanede tek doktor oldu. Eskiden bir manastırdı ve rahibeler hala orada çalışıyorlardı. Özlem, "Babam oradaki tek erkek ve tek doktor, ayrıca bir Türk ve Müslümandı" diye hatırlıyor. Vurulmaktan çok uzakta ve tamamen kendi başına, Özlem'in babası kısa sürede tüm tıp derslerinin ustası oldu, neredeyse her durumda çok yönlü bir doktor oldu, bir boğanın bir çiftçiyi boynuzlarıyla yaralaması ya da bir karın ameliyatı olması gerekiyordu. Bazen veteriner olarak çalıştı. Özlem, küçük yaştan itibaren işe giderken ona eşlik etti -hastane onun dairesinin tam karşısındaydı- ve bazen ameliyathaneye kadar. İki çocuktan daha büyük olanı, ilk kez altı yaşında bir apandisit ameliyatı izledi. Kan görmek, tıp mesleğine olan hevesini azaltmadı ve büyürken rahibeleri model olarak kullandı. Bugün hastane personelinin, hemşirelerin ve asistan doktorların hastalar için yemek yapmaktan, alçıları takmaktan ameliyatlar sırasında yardım etmeye kadar yaptıkları tüm işleri yapmalarını izledi. Bu takımda bir rol oynamayı çok istiyordu.
Göçmenlerin, özellikle de göçmenlerin olduğu bir toplumda Uğur ve Özlem mükemmel öğrenciler olduklarını gösterdiler. Uğur, “Üniversiteye gitmem ailem için çok şey ifade ediyordu” diyor. "Çocuklarına daha iyi bir hayat verme hayalini gerçekleştirmek için her gün çalıştılar, sabah 4:30'da kalktılar."[11] Bu hayal, Uğur'un 1984 yılında, bu okulda “misafir işçi” olarak adlandırılan bir kişinin ilk çocuğu olan Köln'deki Erich Kästner Gymnasium'da sınıfının en iyisi olarak liseden mezun olmasıyla gerçek oldu. Okul günlerini Bad Driburg ve daha sonra Bad Harzburg sağlık merkezlerinde - her ikisinin de nüfusu 20.000'den az - geçiren Özlem, kendi yaş grubunda göçmen kökenli tek çocuk olarak büyüdü. Geniş alanda da neredeyse hiç Türk yoktu, babasının yurttaşlarının çoğu geçimlerini Ruhr bölgesinde ve diğer ağır sanayi merkezlerinde bulmuşlardı. İçine kapanık ve çalışkan öğrencinin ders dışı etkinlikleri de bilim etrafında dönüyordu.
Uğur, kendisinin dediği gibi “yorulmadan orta sahada” yetenekli bir futbolcuydu, ancak geleceği hakkında çok az şüphe vardı. Mezuniyet töreninde sigara dağıtıldığında, bir sınıf arkadaşı şakayla şöyle dedi: “Sigarayı neden bırakalım? Uğur nasılsa tıp okuyor."[12] Uğur, gençliğinde bile araştırmayı pratik tıp deneyimiyle birleştirmek istediğini biliyordu. Uğur, 1388 yılında Kutsal Roma İmparatorluğu'nun ilk üniversitelerinden biri olarak kurulan Köln Üniversitesi'nde tıp eğitimine başladı ve bunu yeni immünoterapilerin geliştirilmesi üzerine bir doktora tezi ile birleştirdi.
İki yıl sonra, liseden mezun olduktan sonra Özlem hemen hemen aynı kariyere başladı. Saarland Üniversitesi'nde tıp okudu ve doktora tezi onu moleküler biyoloji araştırmalarına götürdü.
Uğur da Saarland'a geldi. Şehirden 30 kilometre uzaklıktaki Homburg'daki Üniversite Hastanesinde bir iş buldu.Fransız sınırından uzakta küçük bir kasaba. İkisi 1991'de orada, konferanslar, hastane ve laboratuvarlar arasında gidip gelirken tanışmışlardı. “Bir film sahnesi gibiydi” diye hatırlıyor Özlem,

ortam pek romantik olmasa da. Staj döneminde kanser hastalıklarının tedavi edildiği bir onko-hematoloji servisindeydi. Uğur orada asistan doktor olarak çalıştı ve onun danışmanıydı. Hastalarının çoğu ölümcül kansere sahipti ve tüm tedavi seçeneklerinin tükendiğini onlara bildirmek zorunda olmaları nadir görülen bir şey değildi. Günden güne insanların bu amansız hastalığa yenik düştüklerini gördüler, çoğu zaman kimse son anda elini tutmadı. Öğleden sonraki turda bu iç karartıcı ortamın ortasında birbirlerinin farkına vardılar. Genç çift kısa süre sonra, kökenleri ve eğitimlerinden çok daha fazla ortak noktaları olduğunu öğrendi. Her ikisi de geç evre hastaları tedavi etmek için sınırlı seçeneklerden muzdaripti. Doktorlar, kabaca "kesme, zehirleme, yakma" olarak da adlandırılan ameliyat, kemoterapi ve radyasyondan oluşan çok kesin olmayan üç prosedür arasında seçim yapabilirler. Uğur ve Özlem, paralel araştırma faaliyetleri sayesinde bir gün kanser tıbbında devrim yaratabilecek en ileri teknolojilere bir göz attılar. Her zaman bir ölüm kalım meselesi olan bu alandaki bilimsel olarak mümkün olan ile günlük klinik uygulama arasındaki büyük boşluk onları rahatsız etti. Semptomları tedavi etmekle yetinmek istemiyorlardı, ancak bu hastalıkların önlenmesine ve tedavi arayışlarına katkıda bulunabilmenin özlemini çekiyorlardı. Amacı, hastalara mümkün olan en kısa sürede yeni ilaçları sunmaktı, yani onları pratik olarak doğrudan laboratuvardan yatak başına getirmek, daha sonra çeviri tıbbı olarak anılacak bir yaklaşım. Ondantamamen yeni bir tıp dalı geliştirildi. 1990'ların başında, ikisi bunu bu kadar büyük kelimelerle anlatamazlardı. Tek bildikleri, araştırma yapmak için araştırma yapmak istemedikleriydi. Özünde Uğur, yetişkinlerin ölümcül teşhisi kabul etme biçimiyle anlaşamayan çocuktu. Ve Özlem yine evrensel doktor babasına öykünen kızdı. Çevrelerinde pek çok insanın ölümüne neden olan acımasız hastalıkla savaşmak için bir araya geldiler.
Onkolog Siddhartha Mukherjee tarafından "tüm hastalıkların kralı" olarak tanımlanan kanser, benzersiz bir meydan okumadır.Vücudun dışından onu istila eden virüs veya bakterilerin aksine, kanser hücreleri önce kendi başlarına, sonra şans eseri nefes kesen bir hızla sağlıklıdır. mutant hücreler oluşur. Bunlar vücuda mümkün olan maksimum şekilde zarar vermeye başlar. Onları kendi saflarınızda hainler, kendi üniformasını giyen ve bu nedenle bağışıklık sistemi tarafından bir tehdit olarak tanınmayan bir düşman olarak görebilirsiniz. Vücudun bir patojen gibi dış bir düşmanı tanımak için eğitilebileceği iki yüzyıldan fazla bir süredir bilinmektedir. Gelecekteki benzer saldırganlarla karşılaşmaya hazır olması öğretilebilir. Yüz milyonlarca hayat kurtaran aşıların geliştirilmesine yol açan bu anlayıştı. 1990'ların başında, hala küçük bir uluslararası immünolog topluluğu, belki de bağışıklık sisteminin iç tehditleri tanımak ve bunlarla mücadele etmek için eğitilebileceğini ve bunun yeni bir kanser ilacı sınıfının yolunu açacağını anlamaya başladı. Ancak yeni ortaya çıkan alan olarak adlandırılan kanser immünoterapisi, o zamana kadar esas olarak üniversitelerle sınırlıydı ve ilaç endüstrisinde hala büyük ölçüde bilinmiyordu.

Uğur ve Özlem bu niş kulübün üyeleriydi. Koğuşlarında ölen hastalar, vücutlarındaki tümörlerle savaşmak için zaten silahlara sahipti ve buna ikna oldular. Görev, bu güçlerin nasıl serbest bırakılacağını bulmak ve sinsi hastalıkla mücadele etmekti.
Bağışıklık sistemi, iyi organize edilmiş, son derece uzmanlaşmış birimlerden oluşan silahlı bir kuvvetten oluşur. Hepsi emirlerini kendi yöntemleriyle alırlar, farklı üniformalar giyerler ve özel bir dövüş tekniği kullanırlar. Bir düşman açıkça tanımlanır tanımlanmaz, bu birimler birlikte harekete geçer ve her seviyede devasa, çok katmanlı, koordineli bir karşı saldırıya öncülük eder.
Bir kez serbest bırakıldığında, bağışıklık sistemi, gücü hassasiyetle özel bir şekilde birleştirir. Bağışıklık ordusunun keskin nişancıları olan antikorlar ve T hücreleri gibi silahlar, hedef olarak belirli bir molekülü belirledikleri anda tüm güçleriyle saldırır. Uğur ve Özlem'in kanser tedavisine yöneldiği sıralarda, insanlar tümör hücrelerinin sağlıklı hücrelerde bulunmayan çok özel moleküllerle dolu olduğunu yeni yeni anlamaya başlıyordu. Bağışıklık sistemine bu molekülleri tanıması öğretilebilirse, keskin nişancıları kanser hücrelerini hedef alıp onlara ateş açabilir.
Özlem, 1994 yılında tıp eğitimini tamamladıktan sonra, kendini tamamen araştırmaya adadı, iki "bağışıklık sistemi fısıldayan" - o ve ortağının şaka yollu dediği gibi - yıllarını antijen denen bu tanımlayıcı özellikleri aramak için harcadılar. Amaçları, onları laboratuvarda yeniden üretmek ve daha sonra, bir "aranan posteri" işlevini yerine getirmeleri gereken hastanın vücuduna gizlice sokmaktı: bu düşmana benzeyen her şeyi ele geçirmek ve ortadan kaldırmak için açık bir talimat. Umut, vücudun bu suçluyu dikkatle izlemesi, kapsamlı bir bağışıklık tepkisi oluşturması ve antijenlerin benzerliğini keşfettikten sonraydı.Hücreleri de düşman olarak kabul edilecek bir tümörü tanımıştı.
Prensipte, bir antijeni vücuda sokmanın birkaç yolu vardı ve çift hepsini denedi. Ara sıra Schrödinger'in kedisi paradoksunu betimleyen bir tişört giyen Özlem, “Biz sadece gerçek inekleriz” diye itiraf ediyor. "O zamanlar her türlü teknikle ilgilenirdik ve hiçbiri popüler değildi." Ancak konuyu daha yakından tanıdıkça, sentetik peptitler, rekombinant proteinler, DNA veya viral vektörler (daha sonra Oxford'da araştırıldığı ve AstraZeneca tarafından Covid-19 aşısı için kullanıldığı gibi) gibi yaklaşımların onlar için daha net hale geldi. istenilen amacı gerçekleştirmedi. Ya karmaşık ve sıkıcı bir Petri kabında büyütülmesi gereken hücre kültürlerine ihtiyaç duyuyorlardı ya da bağışıklık sisteminin istenen hızlı, güçlü ve sürekli reaksiyonuna yol açmadılar.
Ancak 1990'ların ortalarında Uğur ve Özlem, en uzak köşede kozlarını buldular ve yıllar sonra korona virüs aşısının geliştirilmesinde buna oynayacaklardı. Ribonükleik asit veya kısaca RNA (Ribonükleik Asit) adı verilen bir moleküldü.
19. yüzyılın sonunda keşfedilen RNA'nın, bazıları tarafından tüm yaşamın evrimleştiği orijinal biyomolekül olduğuna inanılıyor. Olağanüstü özelliklere sahiptir. Daha iyi bilinen akrabası deoksiribonükleik asit veya kısaca DNA

(deoksiribonükleik asit) gibi, genetik bilgiyi depolayabilir. Ancak RNA aynı zamanda kimyasal bir "katalizör" olarak da hareket edebilir ve diğer moleküllerin yardımı olmadan kendi kopyalarını üretebilir.[13] Uzak geçmişte, teoriye göre, bir RNA molekülü bir hücre planına sahipti ve bunları gerçekleştirmek için gerekli kimyasal reaksiyonları yarattı. Aynı anda hem ilk tavuk hem de ilk yumurtaydı.

Uğur ve Özlem ise çok daha fazla ilgileniyorlardı. RNA'nın daha sıradan işlevi, ilk olarak sallanan altmışların başında bir grup akademisyen tarafından özetlendi.[14] Cambridge, Birleşik Krallık'ta gürültülü bir partinin ortasında bir yan masada toplandı. Tüm insan ve hayvanların hücrelerinde bulunan belirli bir RNA tipinin, aslında bir kodla donatılmış bir kuryenin biyolojik eşdeğeri olduğunu keşfetmişlerdi. Bu kod, bir hücrenin DNA'sından, o hücrenin "fabrikasının" vücudun dokularını ve organlarını oluşturan ve kontrol eden proteinleri üretmesi için bir dizi talimat içerir. Bu görev tamamlandığında, tek şeritli, şerit benzeri yapı genellikle dakikalar içinde yok edilir. 1960 sonbaharında bir isim verildi: haberci RNA veya haberci RNA. Yakında kısaca mRNA olarak adlandırılacak olan molekül, doğayı daha iyi anlamak için çabalayan herkesi büyüledi, ancak klinik-farmasötik araştırmalar tarafından fark edilmedi. Hiç kimse mRNA keşfi için Nobel Ödülü almadı ve ilaç endüstrisi bunu büyük ölçüde görmezden geldi. Bilimsel konferanslarda mRNA'ya dayalı ilaçlar hakkında konuşan herkes, omuz silkmelerini ve hatta alay edilmesini beklemek zorundaydı - ve bu ille de sebepsiz değil.

Çıplak RNA, havada ve molekül üzerinde kriptonit benzeri bir etkiye sahip yüzeylerde her yerde bulunan enzimler sayesinde hücrelerin dışında saniyeler içinde parçalanır. Basit bir öksürük RNA'yı ortadan kaldırabilir. Ancak sözde temiz oda koşulları altında molekülü stabil tutmak mümkün olsa bile, mRNA canlı bir vücuda girer girmez bozunma durdurulamazdı. Özellikle iş onları bir hücreye sokmak ve bu hücrenin talimatlarını bir proteine dönüştürmek söz konusu olduğunda değil. Ve tüm bu engeller aşılsa bile, hücrede sentetik mRNA'nın rehberliğinde üretilen protein miktarı çok düşük olacaktır.

Sonuç olarak, bilim adamları genellikle molekülü gelişigüzel bir şekilde "dağınık" RNA olarak adlandırdılar. mRNA'yı incelemeye devam edenler akademik dünyadan çok az ilgi gördü. Ancak Uğur ve Özlem bundan yılmadı. Bu çirkin küçük ördeğin olağanüstü potansiyeline inanıyorlardı. Özlem, "mRNA'nın yararlanabileceğimiz çok spesifik özelliklere sahip olduğu ortaya çıktı" diyor. Bir mRNA ilacı yalnızca genetik kod satırları içerdiğinden, aylar yerine haftalar içinde geliştirilebilir ve üretilebilir. Teknolojinin göreceli basitliği, antijenleri veya antijen parçalarını izole etmeyi ve genetik kodlarını sentetik mRNA modellerine çevirmeyi kolaylaştırdı. İp hastanın vücuduna yerleştirildiğinde, bir şablon görevi gördü ve vücudun kendi hücreleri işin geri kalanını yapacaktı.

mRNA'yı doğrudan insan vücudundaki doğru bağışıklık hücrelerine getirmenin ve onları orada yeterince uzun süre aktif tutmanın bir yolunu bulmak mümkün

olsaydı - ve bunun arkasında büyük bir soru işareti vardı - olasılıklar neredeyse sonsuz olurdu. Bir bakıma, kodu çevirmek için doğal olarak var olan bir mekanizmayı ele geçirdiniz. Böylece hastanın kendi ilacını üretmesini sağlayabilirsiniz.
Uğur ve Özlem, kanser hücrelerindeki spesifik tanıma özelliklerinin kodunu belirleyip, mRNA aşısı olarak bağışıklık sisteminin komuta merkezine iletmeyi planladılar. Bu bilgi ile vücut daha sonra bağışıklık sisteminin keskin nişancılarına özel aranıyor posterini sağlamalıdır.
İkisinin tutkusu daha geniş bir bilim topluluğu tarafından paylaşılmadı. mRNA, uzun yıllar niş bir varlıktı. Bir düzenleyici kurumun bir mRNA ilacının klinik testini yapma olasılığıÖzellikle çoğu ilaç uzmanı, molekülün işini nasıl yaptığını ayrıntılı olarak anlamadığından, hafif olmasına izin verirdi.
Uğur, Özlem ve ekibi, kanser aşıları için mRNA teknolojisini gözden kaçırmadan, paralel olarak çok çeşitli immünoterapi yaklaşımları izledi. Hatta bazıları kısa vadede çok daha umut verici görünüyordu. Bunlardan biri, kanser hücrelerine kesin bir saldırıyı koordine etmek için kanser hücrelerine bağlanabilen proteinler olan monoklonal antikorlar geliştirmeye odaklanan ilk şirketleri Ganymed Pharmaceuticals'ın temel taşı oldu. Şirket olağanüstü başarılı oldu ve sonunda Alman biyoteknoloji endüstrisindeki en büyük anlaşmayla 1.4 milyar dolara satıldı.
Ancak Ganymede'nin yatırımcıları Uğur ve Özlem'in her şeye meydan okuduğunu görmüş olsa da, bazıları mRNA'nın hırslarına şüpheyle yaklaşıyordu. İkisi 2005 yılında kapitalist Matthias Kromayer'e mRNA terapileri planlarını açıkladıklarında, akıllarını kaybettiklerini düşündü. "Uğur'a açıkça yanıldığımı söyledim.
Ancak Mainz'deki Johannes Gutenberg Üniversitesi'nde etraflarında topladıkları iki doktor ve küçük bir araştırmacı grubu mRNA'dan vazgeçmedi - dünya çapında bir avuç ihmal edilmiş bilim insanı da.
Uğur, Ekim 2018'de Berlin'in doğu kesiminde dönüştürülmüş bir sinema salonuna girdiğinde,[15] akademik camianın birçok çekincesi yatışmıştı. Uğur ve Özlem tarafından on yıl önce kurulan BioNTech, mRNA teknolojisi ile 400'ün üzerinde kanser hastasını tedavi etmişti. Almanya, ABD, İngiltere ve başka yerlerde klinik testler başlamıştı. Bill ve Melinda Gates Vakfı'nın müdür yardımcısı olan immünolog Lynda Stuart'ın da dikkatini çekmişti. "Onlar sahipçok çeşitli kanser tedavileri için bir dizi farklı yaklaşım ve gerçekten ilginç bir araç seti izledi ”diyor. Meraklı bir şekilde Uğur Vakfı, küresel sağlık ve kalkınma sorunlarının çözülmesine yardımcı olmak için tasarlanan ve Angela Merkel gibi önemli isimlerin katıldığı yıllık Grand Challenges etkinliğinde bir son dakika genel kurul toplantısına ev sahipliği yaptı.
Davet Uğur'a sürpriz oldu. BioNTech'in bulaşıcı hastalıklarla ilgilenmediğini savundu. Sadece şirketin kanser hücrelerine karşı güçlü bir bağışıklık tepkisini tetiklemek için mRNA aşılarını nasıl kullandığını gösteren verileri sunabildi. Ancak Stuart'ın ekibi ona, vakfın sıklıkla yenilikleri bulaşıcı

hastalıkları yenmeye yardımcı olabilecek “komşu alanlara” da baktığını açıkladı - özellikle de o zamanlar adından söz ettiren immün onkoloji dahil. Gates Vakfı yakın zamanda kanser hastalarına fayda sağlayan bir HIV programına yatırım yaptı. Belki de kanser tedavisi şimdi dünyayı bazı virüslerden kurtarmaya yardımcı olabilir? Stuart, "Sürekli olarak neyin trend olduğunu, neyin değiştiğini, kimin önde ve nerede olduğunu araştırıyorduk" diyor ve "BioNTech açıkça gözümüze çarptı."

Gri takım elbise ve kravatsız açık mavi gömlek giyen Uğur, Berlin'deki konferansta konuşmasına, bir doktor olarak kanser hastalarına zamanının dolmak üzere olduğunu söylemenin ne kadar zor olduğunu anlatarak başladı. "Nasıl oluyor da her yıl kanser araştırmalarına milyarlarca dolar yatırım yapılıyor ve buna rağmen iyileşme, gelişmiş tümörleri olan çoğu hasta için istisna ama kural değil?" diye sordu. Özlem, dersini evde canlı yayınla takip etti. Önemli cümleyi söylemeden önce sanat için durakladı: "Cevap, kanser ilaçlarının kanserin temel nedenini ele almamasıdır." Konferans katılımcılarına açıkladığı her hasta, “farklı bir kansere sahip…milyarlarca farklı hücreden Şu ana kadar hastalara sunabildiğimiz ilaçlar bu karmaşıklığın hakkını vermiyor, bu hastalığın değişkenliğini tamamen görmezden geliyorlar."

Bunu değiştirmek için, Uğur devam etti, büyük ölçüde etkisiz olan hazır ilaçların, her hastaya özgü mutasyonları ele alabilecek kişiye özel ilaçlarla değiştirilmesi gerekiyordu. Cilt kanseri hastalarında BioNTech'in bireyselleştirilmiş mRNA aşısını kullanan ilk klinik çalışma umut verici sonuçlar veriyor. On iki dakikalık sunumunun sonunda geleceğe bir bakış attı. Şirketinin ürettiği tüm bireyselleştirilmiş RNA aşıları, tek bir hastanın hızla büyüyen tümörüne karşı bir yarışta yaratılıyor. Hafif aksanlı İngilizcesiyle, "Aşıların birkaç hafta içinde hazır olması gerekiyor," dedi. BioNTech bunun için gerekli süreçleri geliştirmiş olurdu. Bir gün bu, "hızla yayılan enfeksiyonlara karşı bir aşının zamanında geliştirilmesinde de faydalı olabilir". mRNA, keşfedildiği günlerde yeni bir virüse karşı kullanılabilecek basit, güvenli ve daha hızlı ilaçların anahtarıydı.

Covid-19 ile mücadelede önemli bir rol oynaması beklenen DSÖ Genel Direktörü Ghebreyesus, sonraki panel tartışmasında BioNTech'in kanser tedavisinde "çok cesaret verici" atılımından heyecan duydu. "Bill'e [Gates] bunun bir sonraki Nobel Ödülü olabileceğini söyledim"[16] açıkladı. Milyarder, vakfının zaten yatırım yaptığı ve "büyük bir öncü" olarak nitelendirdiği diğer Alman mRNA şirketi CureVac'ı överek yanıt verdi. O öğleden sonra, Uğur, havasız bir otel odasında planlarını dünyanın en büyük hayırseverine bizzat sunma fırsatı buldu.

Ocak 2020'deki o hafta sonu, iki yıldan fazla bir süre sonra Uğur rakamları araştırdığında ve yeni bir ölümcül virüsün dünyaya hızla yayılmak üzere olduğunu fark ettiğinde, Bill Gates ile yaptığı konuşmayı da hatırladı.

İronik olarak, "öğrenme oturumlarında" PowerPoint sunumlarının hayranı olmayan Microsoft'un kurucusu, önceden bilgi istemişti. İçinde Uğur, kendisine

BioNTech'in, bağışıklık sisteminin çeşitli mekanizmalarını etkinleştirmek veya güçlendirmek için kombinasyon halinde kullanılabilecek ve HIV ve HIV gibi sinsi bulaşıcı hastalıklarla mücadelede faydalı olabilecek bir dizi araç geliştirdiğini açıklamıştı. tüberküloz Gates, kuşkusuz kağıtları dikkatle incelemişti. Ceketini çıkaran Uğur'un, konuştuğu kişinin konuyla ilgili derin bilgisini gösteren bir dizi soru yağmuruna tutulması hoş bir sürpriz oldu.
Aynı zamanda orada bulunan Lynda Stuart, "Oldukça teknikti, Bill'in her zaman teknik konulara ilgisi vardır" diyor. Bir gün Uğur, hücrelerin nasıl çalıştığını anlatırken ayağa kalktı, bir köşedeki flipcharta gitti ve “AND kapıları ve kapı olmayanlar ile bir şeyler çizdi” - dijital dünyanın mantığından bir kavram, diye hatırlıyor Stuart. "Tanımlanmış bir hücreye talimat atamak için ikili kodun nasıl kullanılacağıyla ilgiliydi." Sunum, yazılım geliştiricisi Gates'e çok yakıştı. Bağışıklık sistemi de hacklenebilirdi ve dünyanın en iyi biyo-hackerlarından biri onun karşısına bizzat çıktı.
Bunu, BioNTech'in farklı teknolojileri hakkında bir saatlik bir tartışma izledi. Yakın zamanda eski bir arkadaşını kanserden kaybeden Gates, etkilenmiş görünüyordu. Uğur'un deneysel terapilerini daha önce öğrenmiş olsaydı iletişime geçeceğini söyledi. BioNTech'in belirli bir yerde benzer özelliklere sahip sınırlı sayıda kanser hastasında kanser ilaçları için klinik deneyler yapmayı nasıl başardığını tam olarak bilmek istiyordu. Sonra milyarder tanıttıOnu en çok ilgilendiren sorular, yani Uğur'un ekibinin bulaşıcı hastalıkları hiç düşünüp düşünmediği ve bir pandemi sırasında ve rekor sürede mRNA bazlı ilaçlar geliştirmenin mümkün olup olmadığı. Eğer öyleyse, Uğur acil durum önlemi olarak mevcut olan bir tak-çalıştır çözümü hazırlayabilirdi.
Bu karşılaşmadan sonra çok şey olmuştu. BioNTech, bir grip aşısı geliştirmek için Pfizer ile birlikte çalışarak, Pennsylvania Üniversitesi ile çeşitli patojenleri araştırarak ve gelişmekte olan ülkelerde ortalığı kasıp kavuran "üç büyük enfeksiyondan" ikisine çözümler üzerinde Gates Vakfı ile birlikte çalışarak bulaşıcı hastalıklarla olan ilişkisini genişletmişti. yaygın: HIV ve tüberküloz (üçüncüsü sıtmadır). Uğur, Ocak 2020'de koronavirüse karşı ilk aşı geliştirmeyi düşündüğünde, bu projeler klinik testlerden uzak, henüz erken aşamadaydı; Büyük miktarlarda onay veya üretim kesinlikle söz konusu değildi. mRNA hakkındaki şüpheler biraz daha sessizleşmişti, ancak tamamen yeni bir ilaç sınıfını tıp standardı haline getirmenin önündeki engeller her zamankinden daha yüksekti.
Yine de Uğur artık harekete geçmesi gerektiğini hissetti. Otuz yılı aşkın bir süredir Özlem ve ekibi kendilerini yeni koronavirüsten çok daha ölümcül ve karmaşık bir tehdit olan kansere karşı ilaç geliştirmeye adadılar. Evrimin virüsler de dahil olmak üzere patojenlere karşı mücadelede milyonlarca yıl boyunca mükemmelleştirdiği bağışıklık tepkilerinin karmaşıklığını incelediler. Bu tür bağışıklık savunma mekanizmalarını kanser hücrelerine yönlendirmek için mRNA platformları geliştirmişlerdi. Artık bu araçlar başka bir tehdidi üstlenmeye hazırdı. Uğur Helmut Jeggle, Ocak hafta sonu yaptığı

açıklamada, "Bir krizde, sorumlular genellikle alışılmadık çözümleri düşünürler," dedi. Böyle bir felakette mRNA ilaçları kurtarıcı olabilirkanıtlamak. Uğur'un giderek daha fazla ikna olduğu koronavirüs, kansere kıyasla nispeten kolay bir rakip olduğu ortaya çıkarsa, bu daha da doğruydu.
Virüsler kendi başlarına kesinlikle zararsızdır. Çoğalmaları için önce bir hücreye girmeleri gerekir. Moleküler düzeyde, böylesine hızlı bir şekilde ve bağışıklık sistemini atlayarak aldatmak için olağanüstü bir yetenek geliştirdiniz. Geleneksel aşılar, patojenin benzer veya zayıflamış bir versiyonunu vücuda getirir, bu da onu bir istilacı olarak tanır ve bir bağışıklık tepkisi oluşturur. Bağışıklık sistemi gerçek patojen ile karşılaştığında ideal olarak patojenin vücut hücrelerine girmesini engeller. Aynı zamanda, bağışıklık sistemi, en iyi ihtimalle virüs hücrelerde çoğalmayı başarmadan önce, savunmayı hatırlar ve geliştirir. Böyle bir aşı geliştirmek zor ve hepsinden önemlisi uzun bir süreçtir. Bir mRNA aşısı, virüsün yalnızca küçük bir bölümünün genetik kodunu taşır ve sentetik olarak yapılması kolaydır. Görevi, vücut hücrelerinin bu virüs tanıma özelliğini kendilerinin üretmesini sağlamaktır. Bağışıklık sistemi daha sonra tüm cephaneliğini bu düşmana karşı kullanır ve onunla gelecekteki çatışmalara hazırlanır.
Ancak önce Uğur, hakkında nispeten az şey bildiği koronavirüsler hakkında daha fazla bilgi edinmek için hızlandırılmış bir kursa katılmak zorunda kaldı. Temel bilgiler oldukça basitti. İnsan koronavirüsünün keşfedildiği 1960'lardan bu yana yedi tür tanımlanmıştır. İlk dördü mevsimsel olarak ortaya çıkar ve soğuk algınlığını tetikler. Diğer ikisi, SARS ve MERS, çok daha şiddetli solunum yolu hastalıklarına neden oldu ve azalmadan önce yüzlerce can aldı. En küçüğü, yakında SARS-CoV-2 olarak adlandırılacak olan yeni koronavirüstür.
Koronavirüslerin yapısını anlamak daha zordu. Bilimsel yayınlar için portallarda hızlı bir arama, konuyla ilgili yüzlerce araştırmayı ortaya çıkardı, çok daha fazlası,Uğur'un o hafta sonu boyunca görebileceğinden çok daha fazlası. Bu virüsleri tanımlamak için kullanılan tutarsız terminoloji, araştırmaların mevcut durumunu takip etmeyi de zorlaştırdı. Uğur, en önemli çalışmaların bir düzinesini didik didik didik didik etti ve ekranındaki sayısız açık dosyayı karıştırdı. Özlem, potansiyel BioNTech çalışanlarının uygulamalarını incelerken ve Avusturya Alpleri'ndeki bir üniversitede verecekleri konferansa hazırlanırken Uğur, SARS'ın ilk ortaya çıkışı ile ilgili çalışmalara yoğunlaştı. O zaman, birkaç ekip bir aşı geliştirmeye çalıştı. Virüs ortadan kalktığında, ilaç şirketleri faizlerini kaybetti ve fonlar kurudu. Bununla birlikte, araştırmacılar büyük ilerleme kaydettiler - bilimin koronavirüs ailesini nasıl yenebileceğine dair çok önemli bir ipucu sağlamışlardı. Bunun da ötesinde, aşı geliştirme için olası bir hedef belirlemişlerdi.
Anlaşıldığı üzere, ipucu isimdeydi. Coronavirüsler, isimlerini, Latince "korona" anlamına gelen bir tacın sivri uçlarına uzaktan benzeyen yüzeylerindeki "sivri uçlardan" alır. Uzunluğu sadece 20 nanometre olan bu protein çıkıntıları,[17] bir

toplu iğnenin ucuna 50.000 tane sığabilecek kadar küçük, SARS-CoV-2'nin popüler resimli temsilleri sayesinde virüsün ticari markası haline geldi. Onu bu kadar tehlikeli yapan onlardı - korona sivri uçları sağlıklı akciğer hücrelerinin belirli reseptörlerine kenetlenebilir ve hücreye girebilir. Ama aynı zamanda davetsiz misafirin Aşil topuğuydular. Teorik olarak, bu moleküler çıkıntıları zararsız veya tanınmaz hale getirmek için bağışıklık sistemini eğitmek, böylece yerleştirme sürecini bozmak ve böylece koronavirüsü etkisiz hale getirmek mümkün görünüyordu.

Uğur, 2002'deki SARS virüsünün genetik kodunu yeni patojeninkiyle karşılaştırdı. Becerikli bir Çinli profesör, birkaç hafta önce onu sıralamış ve çevrimiçi yapmıştı.yerleştirildi. Güvende olmak için Uğur, bu arada kamu sunucularında kullanıma sunulan gen dizisinin diğer güncel sürümlerini kullandı. Wuhan koronavirüsünün 2002 SARS virüsününkiyle yüzde 80 aynı olduğunu buldu, bu da protein çıkıntılarının bir aşı için hala en iyi saldırı noktası olduğunu gösteriyor.

Ancak olası bir saldırı noktasının belirlenmesi yeterli değildi. Uğur'un çok iyi bildiği gibi, aşı geliştirme bir hassasiyet meselesidir. BioNTech, spike proteinini doğal ortamının dışında yeniden üreten bir ilaç geliştirecekse, kusursuz bir şekilde, tam bir kopya olarak yapılandırılması gerekiyordu. Aksi takdirde, bir aşının tetiklediği bağışıklık tepkisi, gerçek dünyada bir enfeksiyonla karşılaştığında gerçek virüsü tanıyamazdı. Aşının "profili", arama için suçlunun tam bir portresini sağlamalıydı; sadece bir taslak yeterli olmayacaktı. Laboratuvarda, kendisini sabit tutan kalan virüs parçacıklarından ayrı olarak üretilen "yapay" bir sivri uç proteinin, her mikroskobik çentiği bir koronavirüs sivri ucuyla paylaşacağı hiçbir şekilde kesin değildi. Saç telinin genişliğinin bir kısmı, onu alan kişileri riske attı. Uğur bu riskin farkındaydı ve virüsün genetik dizilimini ve hızlı bir şekilde oluşturduğu dijital modelini kullanarak, zincirde proteini çevreleyen harflerden yeterince "ekleyebileceği" kesin noktalar aradı - amino asitler - mükemmel şeklini korumak için stabilize etmek için korundu. DNA'nın kimyasal bileşimi de önemliydi. Uğur, dizinin aşı geliştirmeyi zorlaştıracak bir takımyıldız olan AU eşleşmeleriyle dolu olduğunu kaydetti. Baktığı her yerde, koşudan döndüğünde ve yeni yabancılar açılırken Özlem'i tarif etti.

Her ikisi de hobi dışında bir projeyi sürdürmeye paralarının yetmeyeceğini biliyordu. onun sunumundaUğur, JP Morgan Healthcare Konferansı'nda bulaşıcı hastalıklardan çok az söz etti ve on iki yıllık kayıptan sonra sabrı sınanan BioNTech hissedarları, sonraki aylarda daha fazla kanser atılımı için umutlarını sabitledi. Şimdi, yeni bir virüse karşı aşı için kritik soruları çözmek için yeni patojen hakkında özel bilgisi olmayan bir ekibin bir araya getirilmesi gerekiyordu: hangi tanımlayıcı uygun, mRNA için hangi formülasyon kullanılmalı, hangi dozlarda aşılanmalı? kullanılmalı Aşı test edilmeli ve bir veya iki kez aşı yapılıp yapılmayacağına bakılmalıdır. Aşı hastalığa, alerjik reaksiyonlara veya zayıf bir bağışıklık tepkisine neden olduysa, neyin yanlış

gittiğini bulmak için her adımı geri almaları ve eleme sürecinden geçmeleri gerekiyordu. Riskler çok büyüktü.
Ancak Uğur ve Özlem, virüse karşı yarışın çoktan başladığını ve her haftanın önemli olduğunu biliyorlardı. Kendine sormak istemedin, ne oldu? koymak. 24 Ocak 2020 itibariyle, dünya çapında 1.000'den az doğrulanmış yeni hastalık vakası vardı. 25 Ocak'ta Uğur ve Özlem ilk olarak kendi başlarına bir aşı üretme kararı aldı. 26 Ocak Pazar akşamı Uğur, ilk sekiz aşı adayının tasarımını tasarlamış ve onlar için teknik inşaat planlarını özetlemişti.
Almanya'daki ilk SARS-CoV-2 vakası, ertesi gün Bavyera'daki bir otomotiv tedarikçisinden 33 yaşındaki bir işçinin Münih Enfeksiyon Hastalıkları ve Tropikal Tıp Enstitüsü'ne grip benzeri semptomlarla başvurmasıyla doğrulandı.[18] Şu anda BioNTech projeye yüzlerce çalışanla başlamıştı ve daha önce kanıtlanmamış teknolojiyi kullanan bir milyon bütçe, henüz adı bilinmeyen bir tehdide karşı bir aşı geliştirecekti.

Bölüm 2
ışık hızı projesi
Şahinlerle birlikte radyolar önemli bir rol oynadı. Uğur'un babası İhsan, hafta içi her akşam Köln'deki Ford fabrikasının montaj hattındaki yorucu vardiyasından eve geldiğinde, küçük hoparlörlerdeki çıtırtı ve çatırtıların yerini puslu Türkçe'ye bırakana kadar küçük kablosuz radyo alıcısının anteniyle oynuyordu. Halk Müziği. Radyo Ankara'nın 1970'lerin başındaki renkli programı, sevilen plak koleksiyonuyla birlikte, ailenin daha iyi ekonomik fırsatlar aramak için terk ettikleri bir vatanla olan birkaç değerli bağından biriydi.
Ancak İhsan'ı rahatsız edecek şekilde, 2.000 kilometrelik bir mesafe üzerinden Batı Almanya'ya iletilen kısa dalga sinyali çok istikrarlı değildi. Uğur'un annesi için bir dikiş makinesi ve aile için bir pikap satın aldığı İhsan, eve dönüş yolundaki ikinci el mağazasından en sevdiği istasyonun ses kalitesini iyileştireceğini umarak birkaç radyo satın aldı.
Hırpalanmış cihazların sürekli olarak onarılması gerekiyordu. Uğur, "Hafta sonu babamın aletlerini mutfak masasına yaydığını gördüm ve uzun süredir yardım görmedikleri halde sabırla cihazları tamir etmeye çalıştım" dedi. Genç Uğur, izlerken acılar çekti. Diğer birçok çocuk gibi o da bir mühendis olduğunu hayal etti ve kendisine yardım etmek istedi. Bunu canlı bir şekilde hatırlıyorçünkü önce çocukların görülmesini ama duyulmaması gerektiğini düşünen sevgi dolu ama katı bir adam olan babasına heyecanlı talimatlar verdi. “Tabii ki babam talimatlarımı görmezden geldi ve doğru olduğunu düşündüğü şeyi yaptı” diyor Uğur, o çocukluk saatlerinin hüsranını hatırlayarak, “ve sonra ne yapacağımı bilemeyene kadar beklemek zorunda kaldım.” İhsan nihayet kendi çabalarını tükettiğinde, istemeye istemeye, sessizce Uğur'un önerilerine uydu. Sonra radyolar hayata döndü.

Uğur, şirketinin kaynaklarının önemli bir bölümünü koronavirüse karşı bir aşı geliştirmeye ayırmaya karar verdikten sonra Salı sabahı bisikletle işe giderken, babasının bu anıları ve radyolar aklına geldi. "İnsanlar olmak zorunda"
Bu inanç, gençliğinde filozof Karl Popper'ın eleştirel rasyonalizmini keşfettiğinde derinleşti. Annesi yakınlardaki büyük mağazalarda alışveriş yaparken komşu bir kitapçıda saatlerce dolaşırken eserlerine rastlamıştı. Popper'a göre, "Gerçek" diyebileceğimiz şeye "Deneyim Mahkemesi"ne atıfta bulunarak varılır.[1] cesur ve yaratıcı hipotezler sunar. Bir fikir ya da öneri çürütülemiyorsa ve diğer tüm olasılıklar göz ardı edilmişse - tıpkı İhsan'ın mevcut tüm seçenekleri araştırmak için tornavidalarını kullanma girişimlerinin başarısız olması gibi- doğrulanmış bir gerçek vardır. Beyni genellikle ikna etmeye çalıştıklarından çok daha ileri giden Uğur, "Sabırlı olmayı ve gerçeğin galip geleceğine güvenmeyi öğrendim" diyor.
Her iki haftada bir bu ilke, yaşamın sağlam bir ilkesiydi. Uğur'a bir doktor, araştırmacı ve risk sermayedarı girişimcisi olarak iyi hizmet etmişti. Ama bugün onun gibiO bulutlu Ocak sabahı hızla pedal çevirirken (sürücülerin trafik sıkışıklığında ne kadar zaman harcadıklarını fark edince ehliyet almaya çalışmaktan vazgeçmişti), bu seferlik beklemeyi göze alamayacağını biliyordu. başkaları kendilerini ikna edene kadar. onun fikirlerinden. Hafta sonu üzerinde çalıştığı tahminler açıktı. Küresel bir salgın gelişiyordu ve klinik olmayan hiçbir yöntem (el yıkama, maske takma, karantina veya sokağa çıkma yasağı) onu sürdürülebilir bir şekilde durduramazdı. Bir aşı, belki ama sadece zamanında bulunursa. Uğur, haftalık yönetim kurulu toplantısının başlaması için BioNTech'in pırıl pırıl şirket merkezinde bekleyen diğer yönetim kurulu üyelerini durumun aciliyetine ikna etmek istedi. Gerçekten önemli, diye düşündü Uğur, mavi beyaz dağ bisikleti Mainz'deki Aziz Stephen Kilisesi'ndeki Marc Chagall'ın ünlü vitray pencerelerinin yanından her gün koşarak geçerken. Bunu anlatmakta güçlük çekecekti. Uğur'un oraya varmasıyla geçen çeyrek saatte bir haber daha geldi: Çin'de günlük yeni vaka sayısı 700'den 3.000'e yükseldi ve Avrupa ülkeleri, mahsur kalan vatandaşları için dönüş seferleri düzenliyordu. Vuhan. DAX, virüsün Lufthansa gibi Çin'de işlerinin büyük bir bölümünü yapan şirketleri etkileyebileceği korkusuyla neredeyse yüzde 1,5 eksi ile açıldı. Bununla birlikte, dünyanın geri kalanında sadece yaklaşık 50 vaka teşhis edildi.
Federal Sağlık Bakanı Jens Spahn, Berlin'de basına yaptığı açıklamada, Almanya'nın bu virüsle başa çıkmak için iyi donanımlı olduğunu söyledi. Sağlık Bakanlığı'nın önde gelen araştırma kurumu olan Robert Koch Enstitüsü'nün başkanı da birkaç gün önce Nano bilim programıyla ilgili röportaj yaptığında benzer şekilde rahatlamıştı. "Genel olarak, virüsün dünyaya çok geniş yayılmayacağını varsayıyoruz"[2] Lothar Wieler, bu garip hastalık hakkında ne düşündüğü sorulduğunda yanıtladıtutmak Sorumlular gereksiz bir endişe göstermediler.

Uğur, saat sekizde az eşyalı ofisine girdiğinde, büyük beyaz masanın etrafında toplanan üç yönetim kurulu üyesinin yüzlerinde panik belirtisi göremedi. San Francisco'daki JP Morgan konferansından ve müteakip toplantılardan yorgun düşen düşünceleriniz, Alpler'de kayak yaparak yaklaşan tatilin yarısını çoktan geçmişti. Üçlü, Uğur'un Amerika Birleşik Devletleri maraton turunda ziyaret ettiği Boston merkezli start-up Neon'un önerilen satın alınması ve kanser ilaçlarının yaklaşan klinik denemeleri için nasıl fon sağlanacağı hakkında tartışmaları bekliyordu. Ancak Uğur, hazırlanan program maddelerine bağlı kalmak yerine, karşısında oturan arkadaşların çok iyi bildiği şu sözle başladı: "Okudum..."
Özlem geldikten sonra - Fitbit adımlarını toplamak için işe gitmişti - Uğur hafta sonu yaptığı araştırmayı bildirdi: karşılaştığı Lancet makalesinden Wuhan'a gidiş-dönüş yollarının haritasını çıkarmaya kadar. Son iki günde daha önemli bilgiler vardı. Görünüşe göre koronavirüsün iki haftalık bir kuluçka süresi var,[3] asemptomatik yayılımı daha da teşvik eder. "Bugün birisi bir Avrupa hastanesine zatürre ile gelirse," diye açıkladı, "SARS benzeri bir hastalığa sahip olabileceği kimsenin aklına gelmez." Bir doktor neyle uğraştığından şüphelenmeden önce, bu hasta birkaç kişiye daha bulaştırabilirdi. Yeni patojen, dikkate alınması gereken görünmez bir düşmandır. Muhtemelen burada buluştukları kampüsün hemen yakınındadır. Ardından Uğur, Pazar akşamı yaptığı varsayımı meslektaşlarıyla paylaştı: İnsanlıkyakında on yıllardır ilk kaçak salgınla karşı karşıya kalacak. Ardından, bu sonuca vardıktan sonra ne yaptığını kısaca özetledi.
22 saat önce bu oda bir arı kovanı gibiydi. Özlem, Innsbruck'ta konuk konferansı verirken Uğur, binayı planlarken bir dizi laboratuvarın ortasına kasıtlı olarak yerleştirdiği ofisinde BioNTech departmanlarının çoğunun başkanlarını ve şirketin birkaç enfeksiyon uzmanını bir araya getirmişti. bunu düzenli olarak düşünebileceğini ve BioNTech teknisyenleriyle konuşabileceğini söyledi. Bölüm başkanları ile art arda yapılan toplantılarda, bulgularını kısaca tekrarladı ve Çin'de ortaya çıkan virüse karşı bir aşı geliştirme konusundaki hızlı kararını anlattı.
Haber kimseyi şaşırtmadı. BioNTech çalışanları bu arada Uğur'un Noel'den sonra ofise döndüklerinde kendilerine sunduğu yıllık “Ocak sürprizi”ne alışmışlardı. Uğur, tatilinin kendisine verdiği zamanı, yalnızca belirli bir konuya - genellikle şirketi çıkmaza sokan bir konuya - odaklanmak için kullandı. Örneğin 2018'de bir melanom aşısı, neredeyse tüm hastalarda bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı kesin aktivasyonunu tetikledi. Bununla birlikte, tümörler sadece bazı hastalarda küçülmüştü. Yani silahlar dövüldü ama her hasta için gerekli gücü üretemediler. 2019'un başında Uğur, son birkaç on yıldaki ilgili literatürü okuduktan ve çalışmadığı haftalarda Özlem'le sonuçları tartıştıktan sonra olası bir çözüm sundu: Ek bir tasarımcı molekülü, beyin tarafından aktive edilen bağışıklık hücrelerini daha da

güçlendirdi. aşı. Bazı yöneticilerin biraz yabancılaşmasına, hemen yeni projeye bir ekip koydu.
«Yeni projelere başlamamız alışılmadık bir durum değildi ve yeni proje, bir noktada artık olmayana kadar yangındaki en sıcak demirdi ”diyor şirketin öncü bilim adamlarından biri olan Sebastian Kreiter.
Uğur, bu sefer başka bir şey hakkında, yani yeni bir fikri test etmek değil, onu uygulamak konusunda hiçbir şüphe bırakmadı. Şirket, bir pandemi salgınına gerçek zamanlı olarak yanıt vermek için mevcut tüm kaynakları kullanacak. Bugün başla. Hafta sonu, ofisinde toplanan insanlara şimdiden bir başlangıç yaptığını söyledi ve onları BioNTech'in mevcut mRNA platformlarına dayanan yeni koronavirüse karşı sekiz aşı adayı hakkında bilgilendirdi. Her birinin farklı bir kimyasal ve moleküler tasarımı ve farklı bir hedef antijeni vardı. Ancak bu, olası kombinasyonların yalnızca bir parçasıydı. Şirketin klonlama ekibinden tasarımlarına yakından bakmalarını ve "ek yapılar önermelerini" istedi. Potansiyel aşıların zorunlu hayvan testlerinden sorumlu araştırmacıları uygun çalışmaları tasarlamak ve hazırlamak için görevlendirdi ve üretimden sorumlu mRNA uzmanlarından klinik deneyler için her zamankinden daha fazla materyal üretmeye hazırlanmalarını istedi. "Aşı üreticisi olmalıyız" dedi. Önümüzdeki birkaç gün içinde birlikte daha detaylı bir plan yapacaklarını da sözlerine ekledi Uğur, ancak her şeyden önce herkesin kendi departmanına dönüp işi bitirmesi şart.
Uğur ve Özlem gibi şirketin üst düzey yöneticileri de deneyimli epidemiyologlar değildi. Ancak hepsi, bir pandemiyi durdurmak için zamanında ilaç geliştirme süreci yoluyla tamamen yeni bir aşı elde etme girişimlerinin başarısız olduğunu biliyorlardı. Bazıları, BioNTech'in ilk ilacını piyasaya sürmek için atmaları gereken sıralı adımların pek hızlandırılamayacağını söyledi.
Aşı geliştirme, aşının tasarlanması ve hücre kültürleri üzerinde laboratuvar testlerinde incelenmesi de dahil olmak üzere, ilk önce muazzam miktarda klinik öncesi çalışmanın gerekli olduğu şekilde çalışır. Bu adım tek başına birkaç ay sürebilir. Sonuçlar olumlu ise aşının işe yarayıp yaramadığını ve amaçlanan dozlarda tolere edilip edilmediğini belirlemek için kemirgen çalışmaları yapılmalıdır. Çalışılan farelerin pek de olası olmayan bir durumda hastalanması veya ölmesi durumunda, şirketin yeniden başlaması ve yeni bir aşı tasarlaması gerekiyor. Bu adım - sözde toksikolojik çalışma - genellikle hızlandırılamaz. Kural olarak deneylerin planlanması, resmi onayın alınması, tüm çalışma ve bulguların yazılı olarak belgelenmesi, gerekli belgelerin derlenmesi ve son olarak laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışma ve bulguların değerlendirilmesi altı ay sürer.
Toksikolojik çalışmalardan elde edilen veriler olumluysa, şirket ilaç adayını insan klinik deneylerinde test etmek için başvurabilir. Tipik olarak, bir şirket tolere edilebilirliği ve daha ileri araştırmalar için uygun bir dozu belirlemek için birkaç düzine sağlıklı gönüllü (test denekleri) üzerinde bir faz I çalışma yürütür. Bunu, aktif bileşenin sıklıkla birkaç bin denek üzerinde test edildiği bir

faz II çalışması takip eder. Bunu, aşının etkinliğini belirlemek için farklı yaş grupları, etnik kökenler ve coğrafi bölgelerden on binlerce denek ile çoğunlukla küresel bir faz III çalışması izler.
Gelişim sürecinin çok verimli hale getirildiği ölümcül Ebola virüsünde bile bu klinik aşamalar neredeyse dört yıl sürmüştü. Bu uzun ve maliyetli sürecin herhangi bir noktasında, korona aşısı, ya bir bağışıklık tepkisi oluşturamadığı için ya da ciddi yan etkilere neden olduğu için başarısız olabilir. BioNTech daha sonra çizim tahtasına geri dönmek zorunda kalacaktı.
Ancak Uğur, büyük ifşasını sona saklamıştı: Zamanla etkili bir aşıya sahip olma şansını artırmak için BioNTech, aşı üretimi için olağan prosedürü tamamen değiştirecek. Şirket, bir prototipi test etmeyi, işe yaramazsa onu atmayı ve bu sürece sıfırdan başlamayı göze alamazdı. Bunun yerine, kanser ilaçlarını geliştirmenin ne kadar uzun sürdüğünden dolayı hüsrana uğrayan Uğur'un sık sık düşündüğü bir strateji seçilmelidir: "Her şeyi tek bir karta koyamayız ve sadece tek bir aşı adayı üzerinde çalışamayız" dedi. Şimdi bir otobüs terminalini andıran küçük odada, "birkaç aşıyı paralel olarak geliştirip test etmemiz gerekiyor."
Normal zamanlarda, ilaç geliştirme, birkaç çıkmazdan sonra tekrar gün ışığına çıkana kadar bir bahçe labirentinde yürümek gibiydi. Yaklaşan bir pandemi karşısında, Uğur, BioNTech'in bu adımı hızlandıracağını söyledi. Şirket, klinik öncesi çalışmaların labirentine birden fazla tasarım gönderecek ve çıkan adayla çalışmaya devam edecek.
Tüm adaylar önce laboratuvarda, sonra hayvanlarda ve son olarak da insanlarda sıkı bir teste tabi tutulacak. Her aşamada, yeterince güvenli veya etkili olmayan adayları ayıklamak önemlidir. Sonunda kazanan belirlenecekti. Hayal kırıklığı yaratan adayları iyileştirmeye ya da gelecek vadeden adayları beklemeye zaman yok. Labirentten çıkacak ilk aday aşı olacak.
Dünya Sağlık Örgütü'nün koronavirüs salgınını pandemi ilan etmesi altı hafta ve Donald Trump'ın Beyaz Saray'da aşı geliştirme programı Warp Speed Operasyonunu ilan etmesi dört ay sürecek. Bugüne kadar, Çin dışında hastalıktan ölen insanların olduğuna dair bir rapor yok. Ancak, aynı Pazartesi sonunda başladıBioNTech, on bir ay içinde bir ilacın üretimi için tüm tarihi rekorları kırması gereken bir proje üzerinde çalışıyor. Uğur'un deyimiyle şirket “fizik yasalarının izin verdiği kadar hızlı ilerleyecekti”. Süper kahraman filmlerinin hayranı olan Uğur, bu tarihi göreve şimdiden bir isim bulmuştu. Beyaz tahtanın yanında durup her heceyi yüksek sesle söyleyerek, "Adını biz koyalım," dedi: "Işık Hızı Projesi."
Uğur'un o pazartesi yaptığı çeşitli toplantılarda meslektaşlarını ikna etmek için fazla bir çabaya ihtiyacı olmadı. Ancak ertesi gün, cesur planını yönetim kurulu üyelerine açıklarken, kendi tarafında olmadığını fark etti. Şirketin tıbbi direktörü Özlem, tahminini ciddiye alırken, 2012 yılında BioNTech'in yönetim kuruluna şirketin ilk yabancısı olarak katılan İngiltere Ticaret Baş Sorumlusu Sean Marett, hala 8000 kilometre uzakta olan bir patojen hakkında endişelenmenin

akıllıca olup olmadığını sordu. Marett, “Tepkim şuydu: 'Burası Çin'de, sence neden bir sorun olabilir?'” diyor Marett. «Çok uzak görünüyordu; sadece ufukta bir noktaydı."
BioNTech'in karmakarışık CFO'su Sierk Poetting ve haftalar önce baş strateji sorumlusu olarak atanan Amerikalı yatırım bankacısı Ryan Richardson'ın da endişeleri vardı. Beklendiği gibi Uğur'un çok fazla ikna etmesi gerekiyordu. Panelin geri kalanını kendi mantığına ikna etmek için yığılmış cesetlerin görüntülerini canlandırmak istemiyordu. Ancak, bu tür kıyamet sahnelerinin en iyi ihtimalle sadece haftalar sonra olduğunu onlara açıklamak zorundaydı. Popper'ın yapacağı gibi gerçeklik tarafından onaylanmayı bekleseydi çok geç olacaktı.
Uğur beyaz tahtaya yürüdü ve yakında dünyanın dört bir yanındaki hükümet basın toplantılarında tanıdık bir görüntü haline gelecek olan tahtaya kabaca bir diyagram çizdi - bir yandan katlanarak artan enfeksiyon sayısı dik eğri. Richardson, “'Bu her yerde olacak' dediğini hatırlıyorum” diyor. “Avrupa için, ABD için ve nihayetinde şirketimiz için de sorun olacak” diyerek çalışanlarımızı kastediyordu. 'Vay canına, bu çok açık bir mesaj' diye düşündüm.
Uğur daha sonra pandemilerin hızı ve seyri hakkında bir tarih dersi verdi. Durum şu anda çok endişe verici görünmese bile, bunun çok yakında değişebileceğini vurguladı. Nisan 1918'de İspanyol gribinin ilk dalgası, normal mevsimsel çeşitlerden çok daha ölümcül değildi. Birinci Dünya Savaşı'nda birlikler arasında endişe verici bir hızla yayılmasına rağmen, genellikle yalnızca daha yaşlı, sağlık durumu kötü veya çok genç olanlara kurban gitti. Bununla birlikte, Ekim ve Aralık ayları arasında, muhtemelen hastanelerdeki doktorlara ve diğer hastalara bulaşan ciddi şekilde hasta hastaların tedavisi tarafından tetiklenen çok daha ölümcül bir dalga izledi. Bu üç ay içinde, 25 ila 35 yaşları arasında çok sayıda kişi de dahil olmak üzere, tahminen yirmi milyon kişi öldü.
Neyse ki, Wuhan virüsünün sağlıklı gençlere zarar verebileceğine dair hala net bir kanıt yoktu. Çin'de bildirilen birkaç düzine vakanın büyük çoğunluğu 65 yaşın üzerindeydi ve birçoğunun diyabet veya yüksek tansiyon gibi önceden mevcut koşulları vardı. Sadece birkaç gün önce, Hubei Eyaletindeki yetkililer, daha önce sağlığı mükemmel olan ancak antiviral ilaçlar ve antibiyotiklerle tedavi edilmesine rağmen hastaneye kaldırıldıktan iki hafta sonra ölen 36 yaşındaki bir adamı bildirmişti.[4] Bu, dedi Uğur, ilk tehlike işareti olabilir. Virüsler ve insan konakçı organizmaları arasındaki evrimsel yarışta, patojenler mevcut antiviral savunma mekanizmalarını baltalamak amacıyla konfigürasyonlarını değiştirirler.[5] Şu andaUğur, koronavirüsün henüz özellikle agresif olmadığını, ancak aniden mutasyona uğrayabileceğini ve bağışıklık sistemi zinde olan genç ve sağlıklı insanlar için tehdit oluşturabileceğini söyledi. Başka bir ürkütücü senaryoda, virüs mutasyon yoluyla daha da verimli hale gelebilir ve daha fazla insana ve çok daha hızlı bulaşabilir. Uğur, "O zaman her şey üç ayda biterdi" dedi. Artık morglar ölüleri tutmayacak ve dünya nüfusu,

bırakın üretilip dağıtılsın, laboratuvarda bir aşı geliştirilmeden çok önce yok olacaktı. Her gün sayılır.
Koronavirüs salgını iki yıl önce ortaya çıkmış olsaydı, BioNTech'in yönetim kurulu buna karşı bir aşı geliştirmeyi düşünmezdi. Uğur, RNA platform teknolojisindeki son gelişmeler sayesinde, şirketin bir pandemiye yanıt verebileceğine inanıyordu. Ekip için kendi platformlarında mRNA aşıları geliştirmek ve üretmek artık nispeten kolaydı. Zamanında tamamlanırsa, korona aşıları, daha geleneksel yöntemlerle yapılan ürünlerden çok önce günü kurtarabilir. Uğur, "Bence aşı geliştirmek için elimizden gelen her şeyi yapmalıyız" dedi.
Ancak, BioNTech artık bir start-up değildi. Şirket Ekim ayında halka açılmıştı ve böyle bir dışa dönüşün nasıl görüneceğini düşünmek gerekiyordu. Koronavirüse karşı bir aşıya öncelik vermek, şirketin devam eden kanser programlarından bazılarını hiç şüphesiz geciktirecektir. Uğur'un önerisinden Ryan Richardson, "Odada şüpheci olan bazı insanlar vardı" diyor ve "bunun dikkat dağıtacağını düşünüyordu." Amerikan fon yöneticilerinin gözünde BioNTech bir bulaşıcı hastalık şirketi değildi. Hissedarları korkutacağından korkan Richardson, "Gerçekten iyi bir fiyat ivmesi yakaladık" dedi.yoksa çok ciddiye aldı. "Yatırımcılar saf bir onkoloji şirketi olduğumuzu düşündüler." On bir yılda 400 milyon Euro'dan fazla borç biriktiren BioNTech, kısa süre sonra daha fazla borç almak zorunda kaldı. Belirtilen hedeflere ulaşmadıysa, daha da zor olurdu.
Yönetim kurulu meslektaşı Sean Marett, şirket koronavirüse karşı bir aşı geliştirmek için bir projeye kafa yormuş ve başarısız olmuş olsaydı, "bu, BioNTech'in sonu anlamına gelebilirdi" diyor. Ekim ayında New York Nasdaq'ta listelenmesinden bu yana, yönetim kurulunun, şirketin kurumsal yönetimine bir itiraz olması durumunda istenebilecek toplantı tutanakları tutması gerekiyordu. Alman hukuk sistemine göre, tüm yönetim kurulu üyeleri maliyetli yanlış adımlardan eşit derecede sorumluydu.
Sonra itibarın zarar görme riski vardı. BioNTech bu noktaya geldi çünkü teknolojilerinin yeteneklerini güvenilir bir şekilde gösterdi. Koronavirüse karşı bir aşı geliştirmeye yönelik bir program, büyük ölçüde bilinmeyen şirket için çok fazla tanıtım yapacaktı, ancak başarısız olma veya çok uzun sürme olasılığı hiç de zayıf değildi. Önlerinde bekleyen zorlu görevlerin çoğu - büyük klinik deneylerden büyük ilaç partileri üretmeye kadar - şirket daha önce hiç karşılaşmamıştı, hele hele bir pandemi ile savaşmak için gereken hız ve ölçekte. Yönetim kurulu toplantısında Özlem, “Lightspeed projesinin” büyük bir darbe olduğu ortaya çıkarsa, “şirketimiz için çok zor bir durum ortaya çıkabilir” dedi. "Öte yandan," diye ekledi, "tam bir salgın, zaten çalışanlarımız ve şirket için bir tehdit olacaktır." BioNTech kendi kendine katkıda bulunabiliyorken, neden diğerlerinin dünyayı yaklaşan krizden kurtarmasını bekleyesiniz?"En azından denememiz gerekmez mi?" diye sordu Özlem. Birkaç saniye sessizlik oldu.

Karar bir inanç sıçraması alsa bile, sorularını soran üç Özlem, içgüdülerine ve Uğur'a güvendikleri için sonunda buradaydı. BioNTech'e büyük fikirlere hayır demek için gelmediniz.
Sean Marett, 2003 yılında Uğur'la tanıştığında, ticari ortaklar arayan küçük bir biyoteknoloji şirketinde çalışıyordu ve Uğur onu kanseri tedavi edebileceğine inandığı bir dizi teknolojiyle tanıştırdı. “Bu yüzyılın en büyük fikirlerinden biri olabileceğine ikna oldum - gerçekten öyle düşündüm” diye hatırlıyor.
Ryan Richardson, sağlık sektöründe JP Morgan için çalıştı ve Ganymede, Özlem ve Uğur'un ilk şirketinin satışına liderlik eden ekibin bir parçasıydı. Çiftle tanıştı ve BioNTech halka açılmaya hazırlanırken ondan kendilerine katılmasını istediler. Richardson, bu tür pek çok talebi geri çevirmişti, ancak bu "farklı bir kategoriydi" diyor. "Başından beri iddialı bir projeydi." Hayalindeki işi bırakıp çifte katıldı.
Eğitimli bir fizikçi olan Sierk Poetting'den, sonunda BioNTech'e yatırım yapan Bavyeralı milyarder Strüngmanns'a eski şirketlerini satmalarına yardım etmesi istendiğinde McKinsey & Company'de yönetim danışmanı olarak çalışıyordu. 2007'de, daha sonra Strüngmann'ın yatırım aracını yöneten Helmut Jeggle, Poetting'e “Avrupa Genentech'i Mainz'de keşfettiğini” söyleyerek, Big Pharma saflarına yükselen çok başarılı Amerikan biyoteknoloji şirketinden söz etti. Kısa bir süre sonra Sierk Poetting, Uğur'la Münih'te bir barda tanışır ve saatlerce konuşurlar. “Uğur size bilimsel planlarının hikayesini anlattığında 'Efendim, işe yaramalı' diye düşünüyorsunuz” diyor. Poetting her zaman bir astronot olmak istemişti veaya iniş için orada olmak. Şimdi şansı olduğunu hissetti.
Uğur, Marett, Richardson ve Poetting'i ikna etti. Önümüzdeki birkaç hafta içinde Corona programına harcanan fonları sınırlayabildikleri sürece - hastalığın ne kadar hızlı yayıldığını ve aşının ne kadar iyi geliştiğini gösterecek bir süre - onların görüşüne göre, almak haklıydı. bu riskler. “Ugur genellikle haklıdır” diyor Poetting, “bu yüzden 'Onu destekleyelim' diye düşündük. Oybirliğiyle “Project Lightspeed” için yeşil ışık yaktılar.
Herkes sıcak kahvelerini yudumlarken, tartışma pratik konulara döndü. Bireysel rol ve sorumlulukların dağılımı açıktı. Poetting, savaş sandığını yönetmenin yanı sıra tedarik zincirleri ve üretim kapasiteleriyle de ilgilendi. Marett, BioNTech'in yardım etmesi gerekebilecek şirketlerle konuştu. Parlak müzakere becerileri, ortaklıklar kurmak için önemli olabilir. Richardson, tüm stratejiyi doğru zamanda finansal piyasalara ulaştırmak için iletişimleri hazırladı. Özlem, bilimsel çalışmalardan ve klinik çalışmalardan sorumluydu.
Uğur'un kendisi öncelikle “rölantiyi önleme” ile ilgileniyordu. Lightspeed ekiplerinin ilk deneylerinde bile hiçbir kesinti olmadı, diyor. Vardiyalar günün her saatinde çalışacak şekilde kurulacaktı. Dört aşamalı bir yaklaşım önerdi. Birinci adım, laboratuvarda ve kemirgenler üzerinde önemli klinik öncesi testleri hazırlamaktı. İkinci adımda, insan çalışmaları hazırlanmalı ve BioNTech'e bu tür dünya çapında testleri gerçekleştirmede yardımcı olabilecek

ortaklar aranmalıdır. Üçüncü adımda amaç, üretim kapasitesini artırmaktı, böylece şirketKabul, aşıyı ilgilenen herkes için kullanılabilir hale getirebilir. Dördüncü adım, küresel olarak onaylanmış ilk mRNA ilacının ticarileştirilmesini içeriyordu. Bir gün önce, Pazartesi günü Uğur, çalışanlarına birinci adımla başlamaları talimatını vermişti. "Herkes kabul ederse," dedi yönetim kurulu üyelerine, "ikinci adım bugün başlıyor. Üçüncü adım gerçekten çok pahalı olacak, "dedi ama gerçekten bir fark yaratmak istiyorsak yakında başlamalıyız."

Özlem daha sonra BioNTech'in 1200 çalışanından kaçının bu göreve atanması gerektiğini sordu. "Bir salgın bizi tüm gücüyle vurursa, zaten kanser çalışmalarımıza normal hızda devam edemeyiz" dedi. Bu açıdan, çalışanlara koronavirüse karşı bir aşı geliştirmeleri için izin vermek mantıklıydı. "Dünya felç olmuşken anlamlı bir şey üzerinde çalışabilmek," dedi, "bir lütuf olabilir."

Lightspeed ekibine kaç çalışan atadığınız önemli değil: BioNTech'in kendi kaynaklarıyla yapabileceklerinin sınırları vardı. Şirket, bu iddialı programda ilk adımları atmak için yeterli uzmanlığa ve kaynağa sahipti. Faz I ve Faz II insan kanseri immünoterapi denemelerinde deneyime sahipti ve şirkete bu tür denemeleri yürütmede yardımcı olan müteahhitlerle yakın iş ilişkileri vardı. Önleyici bir aşı geliştirmeye yönelik çalışmalarda sağlıklı deneklerin sayısı, önceki BioNTech çalışmalarından çok daha yüksekti. 2012'den beri şirket, iyi bir 400 kanser hastasına mRNA ilaçları verdi. Şimdi korona aşısını on binlerce denek üzerinde test etme zamanıydı.

Buna ek olarak, şirketin birçok ülkede düzenleyici başvurular sunması gerekecektir. Tedarik zincirleri ve dağıtım ağları oluşturmaktan bahsetmiyorum bile,Satışları organize etmek, hastalara, tıbbi personele ve sağlık hizmeti sağlayıcılarına bilgi materyali sağlamak ve çok daha fazlası. Koronavirüs salgını öncesinde onaylanmış bir ilaca yıllar süren BioNTech, pazarlama sorunları ve ticarileştirme için yalnızca tek bir çalışana sahipti. Sonuç olarak, şirketin satış, pazarlama veya medya işlerinde deneyimi yoktu.

Yönetim kurulu bir an için tüm bu yapıları inşa etmeye başlamayı düşündü. Ne de olsa BioNTech'in uzun vadeli hedefi, son teknoloji araştırmalar yapan ve aynı zamanda yeniliklerini pazara sunan “tam entegre” bir biyofarmasötik şirketi olmaktı. Çabuk, diyor Marett, “bunu tek başımıza yapamayacağımızı fark ettik”. Çok uzun sürerdi ve hız her şeyden önemliydi. “Lightspeed Projesi” daha büyük bir şirketin yardımını almak zorunda kaldı.

Yıllar içinde BioNTech, Sanofi ve Roche gibi Avrupa ilaç devleri de dahil olmak üzere birçok araştırma ve geliştirme ortaklığına girmişti. Ancak bağlantılı oldukları şirketlerden yalnızca biri bulaşıcı hastalıklara odaklanmıştı - 2018'de BioNTech, bir grip mRNA aşısı geliştirmek için Pfizer ile ortaklık kurdu. Amerikan şirketi teknolojiyi geliştirmeye büyük ilgi göstermişti, bu nedenle yeni ilaç sınıfının gelecekteki salgınlarda kullanılıp kullanılamayacağını görmek için koronavirüs projesine dahil olma şansı vardı. Pfizer kuşkusuz en uygun adaydı.

Uğur, 27 Ocak 2020 Pazartesi günü “Project Lightspeed”i başlattıktan sonra, meslek yaşamının büyük bir bölümünü New York'ta geçirmiş ve BioNTech'te ilaç ittifakları üzerinde çalışan moleküler biyolog Holger Kissel'i bir kenara çekti. . Kissel müzakerelerdeydiBu, Pfizer ile grip aşısı ortaklığına yol açtı ve şirketin yönetimi ile iyi bir ilişki kurdu. Uğur, Kissel'den kendisi için Pfizer'in Virüs Aşıları Bilimsel Baş Sorumlusu ve Amerika Bölümü Başkan Yardımcısı Philip Dormitzer ile bir telefon görüşmesi ayarlamasını istedi. Dormitzer'in daha fazla işbirliğiyle ilgilenip ilgilenmediğini öğrenmek istedi. Kısa bir süre sonra Kissel, talebi ileten bir e-posta gönderdi. Konu şuydu: "Vuhan Coronavirüsü".

Salı günü saat 15:30'da, yönetim kurulu toplantısından kısa bir süre sonra Uğur, Dormitzer ile bir telefon görüşmesi yaptı. Nezaket alışverişinden sonra Amerikalı yönetici asıl meseleye döndü.
"Millet," Dormitzer'in sözlerini hatırlıyor, "işe yaramayacak." Philip Dormitzer endüstride eski bir eldi, İsviçre bölümünün Novartis'teki grip salgınları için projelerini organize etmişti ve SARS ve MERS'e karşı aşılarla ilgili tartışmalara katılmıştı. Projeler başlamadan önce her iki patojen de hijyen önlemleriyle kontrol altına alınabilirdi ve Dormitzer bunun SARS-CoV-2 durumunda da işe yarayacağını düşünüyordu. “Çalışma hipotezim, kontrol altına alınacağıydı” diyor. Ayrıca, deneyim ona, denenmiş ve test edilmiş teknolojiyi kullanabilseniz bile aşıların her zaman çok geç geldiğini öğretmişti. Kendisi bir RNA uzmanı olan Dormitzer ("Pfizer'in beni işe almasının nedenlerinden biri buydu" diyor), BioNTech ile grip ortaklığını savunmuştu ve alet kutusunu ve sınırlarını biliyordu. BioNTech'in mRNA platformlarının daha önce bulaşıcı hastalıklar için klinik deneylerde denenmediğine dikkat çekti ve hiçbiri yoktu.Pandemi ilerlemesinden daha hızlı olabileceklerini gösteren kanıtlar. Uğur, son 48 saat içinde iş arkadaşlarına yaptığı tartışmaları tekrarladı. Dormitzer, konuyu tekrar kafasından geçirmeyi kibarca kabul etti. Ancak birkaç saat sonra, teklifi Pfizer'deki diğer meslektaşlarıyla tartıştığını ve hepsinin BioNTech'in teknolojisinin meydan okuma için yeterince olgunlaşmamış olduğu konusunda hemfikir olduklarını e-postayla gönderdi.
Bir yıldan fazla bir süre sonra Uğur'a akademik kariyerinin en önemli projesine başladıktan sadece birkaç saat sonra reddedilince nasıl hissettiğini soruyorum. “Hayal kırıklığı yanlış kelime” diyor. "Phil'in değerlendirmesi, deneyimi göz önüne alındığında tamamen mantıklıydı ve bu noktada Pfizer'i ikna etmek için yapabileceğimiz hiçbir şey olmadığını anladım." Babası İhsan'ın telsizleri kurcaladığını görmekten öğrendiği dersler aklına geldi. Uğur, büyük ilaç şirketinin küresel bir sağlık krizi karşısında değerlendirmesini gözden geçirmesinden önce bunun “bir zaman meselesi” olduğunu düşündü. Wuhan'daki salgının bir pandemi için tüm kriterleri karşıladığı inancı değişmemişti.

Pfizer'in reddinden etkilenmeyen Uğur, listesindeki bir sonraki göreve odaklanmaya başladı: düzenleyici makamlarla diyalog.
Aynı anda birden fazla aşı adayı üzerinde çalışacak bir ekip kurmayı başarmış ve geliştirme sürecinin tamamen BioNTech'in kontrolünde olan tek bölümünü hızlandırmıştı: klinik öncesi aşama. Dünya çapında çok geniş bir kitle için - başlangıçta boşuna- denemişti.klinik çalışmalar ve bir grup ortak olarak bir grup kazanmak için aşının onay süreci. Ama bu bekleyebilirdi. Daha acil olan, bir sonraki adıma, denenmemiş bir aşının ilk insan kullanımı için hazırlıktı.
"Lightspeed Projesi" hızlı bir şekilde başlayacaksa, onay yetkililerinin baştan dahil olması gerekiyordu. Lightspeed ekibinin iğne ilk sağlıklı deneğin koluna takılmadan önce tamamlaması gereken klinik deneyler için güvenlik gereksinimlerinin bir kontrol listesini bir araya getirmek için BioNTech ile birlikte çalışmanız gerekir.
Uğur ve Özlem'in dikkatlerini moleküle çevirdikleri on yıllar boyunca mRNA ilaçlarının düzenlenmesi yavaş yavaş gelişti. 1990'ların sonlarında, nükleik asit ilaçları - DNA veya RNA bazlı ilaçlar - hala Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından “gen terapileri” olarak sınıflandırılıyordu. Bu sınıflandırma, bazen yeni tedavileri Frankenstein'ın kurgusal canavarının yaratılmasıyla karşılaştıran aşı karşıtlarının histerik yorumlarına konu oldu. Bazı DNA aşılarının genomu - zararsız da olsa - değiştirdiği gösterildikten sonra, hastalarda kalıcı izler bırakacak olan genetik mühendisliğinin korku hikayeleri vardı.
Vücudun işlevini yerine getirdikten sonra dakikalar içinde parçaladığı haberci RNA ise bu tür değişikliklere neden olmaz. Molekül hücreye girer, ancak çoğu zaman hücre çekirdeğinin içine ulaşmaz ve DNA'yı değiştirmesi pek olası değildir. Paul Ehrlich Enstitüsü (PEI) gibi tıp yetkilileri bu özelliklere aşinaydı. BioNTech ekibinin kanser hastalarına birinci nesil mRNA ilacını ilk kez uyguladığı 2012 yılından bu yana Uğur ve ÖzlemÇalışmalarının sonuçlarını dünyanın farklı ülkelerindeki PEI'ye ve yetkililere sunmak için yüzlerce saat harcandı. Düzenleyici kurumlarla yakın işbirliği içinde çalışarak, kritik durumdaki kişiler, Avrupa, Amerika ve Avustralya'da yürütülen çalışmaların bir parçası olarak BioNTech'in RNA kanseri aşılarını aldılar. Çift, koronavirüse karşı bir aşı geliştirmeye karar verdiğinde, mRNA ilaçlarının onayı için uluslararası olarak kabul edilmiş bir gereklilik yoktu. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde, birkaç başka ülkede ve hepsinden öte Almanya'da temel gereksinimler yürürlükteydi.
2000'lerin sonunda, Paul Ehrlich Enstitüsü aniden bir mRNA aşısı araştırma grubunun odak noktası haline geldi. Adını immünoloji ve kemoterapi alanındaki öncü çalışmaları nedeniyle Nobel Ödülü'nü alan bilim insanından alan ajans, iki genç şirketi kanatları altına aldı. 2000 yılında Tübingen'de kurulan CureVac ve sekiz yıl sonra Mainz'de kurulan BioNTech, mRNA araştırmalarında dünya liderleriydi ve gelişmelerini insanlar üzerinde test etmeyi bekliyorlardı. PEI, Amerikan muadilinden daha temkinli ve muhafazakar olduğu için daha iyi

bilinirken, ajans mRNA aşıları için düzenleyici çerçeveler geliştirmede etkiliydi. Aktif bileşenin insanlara güvenli bir şekilde verilebileceğini kontrol etmek ve sağlamak amacıyla yıllarca yeni kurulan şirketlerle yakın işbirliği içinde çalıştı. PEI personeli, aralarında Uğur ve Özlem'in de bulunduğu mRNA öncüleri ile birlikte bilimsel makaleler yazdı. Çift, ajans tarafından düzenlenen "araştırma inzivalarına" katıldı - yeni tıbbi araştırma alanlarının ayrıntılı olarak tartışıldığı atölyeler. Yenilikçiler ve düzenleyiciler, mRNA gibi yeni teknolojiler geliştirmek için birlikte çalıştılar.[6]

Evde klinik çalışmalara başlamanın önündeki bürokratik engeller - en azından katı ve merkezi olmayan etik kurullar nedeniyle - diğer çeşitli ülkelere göre daha yüksek olmasına rağmen, BioNTech kanser araştırmalarının önemli bir bölümünü Almanya'da yürütmeye devam etti, özellikle iyi işbirliği nedeniyle. PEI. Personeli mRNA araştırmasını biliyordu ve bu alandaki ani gelişmeleri iyi değerlendirebiliyordu. Uğur'un başkanı biyokimyacı Klaus Cichutek ile dostane bir ilişkisi vardı.

O Salı, yönetim kurulu üyeleriyle yaptığı toplantıdan hemen sonra ve Pfizer ile görüşmesinden hemen önce Uğur telefonu aldı ve doğrudan Cichutek'i aradı. Acilen PEI uzmanlarıyla bilimsel bir konsültasyona ihtiyacı var. Bu tür istişareler genellikle bir aşı geliştirme stratejisi üzerinde anlaşmak ve "Lightspeed" ekibinin önümüzdeki haftalarda işaretleyebileceği bir kontrol listesi hazırlamak için kullanıldı. Liste, yapılması gereken laboratuvar ve hayvan çalışmaları da dahil olmak üzere klinik araştırmaları onaylamak için PEI'nin gerekli gördüğü gereklilikleri ve farmasötik maddenin geçerli standartlara uygun olarak üretilmesini sağlamaya yönelik kalite kontrollerini içermelidir. Normal zamanlarda, bu konuları tartışmak için kendisine bir randevu verilinceye kadar en az üç ay sürerdi. Ama Uğur'un kuyruğun önünde bir yere ihtiyacı vardı.

Uğur, Cichutek ile yaptığı telefon görüşmesinde, koronavirüs salgınını son derece ciddiye aldığını, BioNTech'in bir aşı geliştirme programı başlattığını ve bu amaçla diğer projelerden çalışanlarını çektiğini vurguladı. Uğur, "Bunu bir an önce yapmak istiyoruz" dedi. "Ama önce geri bildirime ihtiyacımız var."

PEI patronu DNA ve vektör aşıları üzerinde bizzat çalışmıştı ve bu talep karşısında şaşırmamıştı. «öyleydiBioNTech'in aşı planlarından Cichutek, önceki çalışmalarının doğal devamı "diyor. Deneysel terapilerin ilk öncülerinden olan Cichutek, yardım etmek için elinden gelen her şeyi yapacağına ve buluşmak için "uygun bir tarih" arayacağına söz verdi. "Uğur'a özel bir muamele değildi" diyor. PEI, diğer aşı üreticilerine hızlı bir şekilde tavsiyede bulundu ve genel olarak korona sorunları için tüm idari ücretlerden feragat etti. Uğur, Cichutek'in hayal ettiğinden çok daha hızlı gitmeyi planladığını söylememenin daha akıllıca olduğunu düşündü. Uğur, onay makamlarının "iyi niyeti" ile meslektaşlarına, yıl sonuna kadar dünyanın dört bir yanındaki insanların onaylanmış, güvenli bir aşı ile doldurulmuş şırıngalardan yararlanabileceğini söyledi. Ancak bu, kısıtlayıcı bir şekilde "mümkün olanın sınırlarını zorlamayı" gerektirecektir.

İki gün sonra Perşembe günü Cichutek aradı. PEI uzman paneli, BioNTech'in aşı geliştirme planlamasına ilişkin ayrıntılı bir dosyayı iki gün önceden göndermesi halinde, enstitü personelinin ayrıntıları yakından tanıma fırsatına sahip olması halinde önümüzdeki haftanın sonunda bir toplantıya izin verebileceğini söyledi.
.
Cichutek'in ihtiyaç duyduğu bilimsel tavsiye için brifing belgesinin derlenmesi, herhangi bir zaman baskısı olmaksızın zaman alan bir işti. Altta yatan teknolojiden kullanılan ham maddelere ve klinik öncesi hayvan güvenliği çalışmalarının kesin tasarımına kadar potansiyel bir ilaç geliştirmenin her yönünün kapsamlı bir hesabını gerektiriyordu. Tipik olarak yazmak dört ila altı hafta sürerdi. BioNTech beş günden daha kısa bir süre için mevcuttu ve şirket sıfırdan başladı. Her zamankinden daha hızlı yapılması gerekiyordu; sektördeki herkesin daha önce çalıştığından bile daha hızlı.
Şirkette bunu mümkün kılan tek bir kişi vardı. abilir. Corinna Rosenbaum, BioNTech'e neredeyse iki yıl önce başlamıştı. Pfizer ile grip aşısı konusunda yürütülen işbirliğinin baş proje yöneticisiydi ve bu projenin 2019'da PEI'de sunumunu organize etti. Bir proje yöneticisi olarak, "Lightspeed projesini" başlatmış olan ekip liderlerine doğru çalışanları atamak, ilgili herkes arasındaki iletişimi sağlamak ve maliyetleri göz önünde bulundurmak görevini üstlendi. 30 Ocak Perşembe günü Uğur ona bir e-posta gönderdi: "10 dakika içinde ofisimde olur musun?" Şaşkınlıkla cevap alamadı.
Corinna Rosenbaum, iki yaşındaki oğluna daha fazla zaman ayırabilmek için çalışma saatlerini yüzde 80'e indirdikten sonra ilk gününün keyfini evde çıkardı. Onunla ilgilenmeye dalmışken, Uğur'un mesajını iki saat sonra cep telefonunu kontrol edip önemli olarak işaretlenmiş sayısız cevapsız arama ve e-postayla karşılaşana kadar öğrenemedi. Geri aradığında, düzenleyicilere önleyici aşı sunma konusundaki deneyimine dayanarak Uğur'un, şirketin Çin'de yaygın olan yeni koronavirüsle mücadelesine katılmasını istediğini öğrendi. Şimdiye kadar, Rosenbaum, haberlerde ve çevrimiçi raporlarda yer alan birkaç kısa mesaj dışında, yeni patojenin varlığını pek duymamıştı. Ancak böyle bir araştırma atılımına doğrudan dahil olma ihtimali reddedilemeyecek kadar heyecan vericiydi.
“Müzik başladığında bir filmdeki gibiydi” diyor. Uğur'un e-postasını birkaç dakika içinde yanıtlayarak "gitmeye hazır" olduğunu ve ertesi sabah ofisinde olacağını söyledi.
Cuma günü saat dokuzda Corinna Rosenbaum, Uğur'un ofisindeki beyaz masada bir düzine BioNTech yöneticisiyle oturuyordu. Hala bisiklet kıyafetlerinde, kendininkini tekrarladı.Verilerin koronavirüsün hızlı yayılımını öngördüğü ve halkın görünüşe göre hala tamamen umursamaz olmasına rağmen, çok sayıda ölümü kaçınılmaz hale getirdiğine dair şimdi sıklıkla verilen açıklama. Rosenbaum'un katıldığı kanser şirketi, kendisini bulaşıcı bir hastalık şirketine dönüştürmek üzereydi. İlk acil engel, altı gün sonra Perşembe günü bir toplantı planlayan Paul Ehrlich Enstitüsü'ydü. Uğur, "Birkaç gün içinde bilimsel

tavsiyeye ihtiyacımız var" diyen Uğur, uzmanlar heyeti için hazırlanan brifing belgesine atıfta bulunarak, "Ortak bir çaba gerekiyor."
Çoğu insan düzenleyici kurumları, en ufak bir marj olmaksızın politika ve kuralları uygulayan gerçekçi kuruluşlar olarak düşünür. Ancak meçhul cephelerin arkasında, laboratuvar yıllarında bilimsel ilerlemenin kesin olarak tanımlanmış kategoriler içinde yer almadığını öğrenen yüzlerce bilim insanı çalışıyor. Klinik araştırmalara başvurmak, en muhafazakar yetkililerde bile açık bir diyalogla başlar. Bir mahkeme salonunda olduğu gibi, PEI'den uzmanlar, belirli sınırlar içinde, onlara inandırıcı bir argüman sağlayıp bilimsel verilerle desteklediğiniz sürece "paragraflarını" özgürce yorumlayabilirler.
Ve bir yargıç huzurundaki bir avukat gibi, Rosenbaum da BioNTech'in endişelerini olabildiğince inandırıcı bir şekilde sunmasını sağlamak zorundaydı. Özlem'in son rötuşları yapacağı 50 sayfalık brifing belgesi, şirketin güvenli ve başarılı bir ilaç geliştirip üretebileceği maddi, teknolojik ve bilimsel ön koşulları belirlemeliydi. Ek olarak, belge ve müteakip tartışmalar PEI'ye klinik araştırmaların test edilmemiş bir grup insan için oluşturacağı potansiyel riskleri açıklamalıydı.Bir aşının koronavirüse karşı potansiyel yararlarından daha ağır basan mRNA yapıları.
Ancak bundan önce Rosenbaum'un bir engeli aşması gerekiyordu. BioNTech'in korona aşısındaki değerli moleküler kargo olan mRNA'nın aslında hücresel hedefine ulaşmasını sağlamak için özel bir kimyasal kabukla donatılması gerekiyordu. Şirket bu formülasyonu hiçbir zaman insan kasına enjeksiyon için kullanmamıştı.
Kabuk, mRNA aşılarının önemli bir parçasıdır ve molekülün hedef hücrelere bozulmadan ulaşmasını sağlar. 1990'larda Uğur ve Özlem teknolojiyi denediğinde, ana dezavantaj, mRNA'nın - doğal hücresel yaşam alanının dışında - vücudun kendi enzimleri tarafından saldırıya açık olmasıydı. Laboratuarda sentezlenen mRNA iplikçikleri insanlara "çıplak" formlarında enjekte edilebilirdi, ancak mRNA moleküllerinin çoğu hemen parçalandı ve sadece birkaçı hedef hücrelere ulaştı. 2000'lerin başında Sebastian Kreiter mRNA'yı doğrudan farelerin lenf düğümlerine enjekte ettiğinde, mRNA moleküllerinin neredeyse yüzde 99'u kayboldu. Bağışıklık tepkilerini indüklemek için yüksek dozlar enjekte edilmek zorundaydı. 2012 yılında, BioNTech çıplak RNA ile ilk deneyi gerçekleştirdi ve bu deneyde molekül doğrudan kanser hastalarının lenf düğümlerine enjekte edildi. 1000 mikrograma kadar dozlar uygulandı - sonuçta koronavirüs aşısında kullanılan 30 mikrogramın otuz katından fazla.
Hiç şüphe yok ki, kullanılabilir bozulmadan kalabilmek için mRNA aktif maddelerinin vücuttan hedef hücreye yolculukları için koruyucu bir kapağa ihtiyacı vardır. Kısa sürede bir çözüm ortaya çıktı. Lipid nanoparçacıkları olarak adlandırılan mikroskobik yağ globülleri, DNA'yı hücre kültürlerine sokmak için 1990'lardan beri kullanılmaktadır. İnsanlar üzerinde hiç kullanılmamışlardı, ancak erkenDeneyler, sadece dört basit bileşene sahip lipidlerin mRNA'yı kendi başlarına sardığını ve böylece molekülü bağışıklık sisteminin önemli

iletişimcileri olarak görev yapan hücrelere ulaşana kadar koruduğunu göstermiştir. Lipit kabukların kendilerine karşı bir bağışıklık saldırısını tetiklemeyecek şekilde üretilmesi önemlidir.[7]
Yıllar içinde BioNTech kendi lipid formüllerini geliştirdi. Şirketin lipid uzman ekibi her ay büyüdü. Ekip, birkaç yıl önce intravenöz mRNA aşılarıyla kullanıma uygun, yani doğrudan damarlara bir iğne ile enjekte edilen nanopartiküller geliştirerek büyük bir atılım gerçekleştirmişti. Doğrudan kan dolaşımına giren lipid formülasyonlarının geliştirilmesi özellikle zordur çünkü kan damarı sistemi boyunca anında dağılırlar ve alerjik reaksiyonu ve hatta anafilaktik şoku tetiklememelerine dikkat edilmelidir.
2014 yılında BioNTech, klinik bir çalışmada lipid kaplı mRNA'yı intravenöz olarak kullanmayı başaran dünyadaki ilk şirket oldu. Bu yeni formülasyonla birlikte mRNA, vücuttaki lenfatik doku ve lenf düğümü istasyonlarına girdi. Bunlar, bağışıklık sistemi keskin nişancılarının çok sayıda toplanıp, görevlendirilmelerini bekledikleri özel alanlardır. Bu ilerleme sayesinde, güçlü bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için 50 mikrogramlık bir doz yeterliydi.[8] - şirketin iki yıl önce denediği çıplak RNA kullanmaktan yirmi kat daha az.
Damardan enjeksiyon, tedavilerin damla yoluyla uygulandığı hastanelerdeki kanser tedavileri için idealdir, ancak dünya çapındaki derme çatma aşı merkezlerinde milyarlarca kişiye aşı verilmesi gereken bir pandemide kullanıma uygun değildir. Bu amaçla bir tane vardıKol kasına enjeksiyon uygulanabilir bir seçenektir. BioNTech kas içi lipid formülasyonlarını araştırdı. Ancak bunlara öncelik verilmesi için herhangi bir neden bulunmadığından, insanlarda klinik olarak kullanılmaları için herhangi bir hüküm yapılmamıştır. BioNTech'teki araştırmacılar, temiz odalarda üretim için herhangi bir süreç geliştirmemişlerdi. Bunu tekrar ayarlamak çok uzun sürer. Uğur ve Özlem'in ekibi, Paul Ehrlich Enstitüsü'ne ilaç otoriteleri tarafından halihazırda onaylanmış olan mevcut bir lipid formülasyonunu sunmanın bir yolunu bulmak zorundaydı.
2000'li yılların başında nanotıp çok çeşitli aktif maddeler için lipidlerin koruyucu ve taşıma işlevlerini keşfettikten kısa bir süre sonra, çeşitli şirketler bu benzersiz taşıyıcı sistemlerin kimyasal yapısını mükemmelleştirmeye başladı. BioNTech bu uzmanların birçoğu ile çalışmış ve formülasyonlarını test etmiştir. Küçük bir Kanada şirketi olan Acuitas Therapeutics, sadece 25 çalışanı ile rekabeti geride bırakmıştı. Patronu, lipid formülasyonları üzerinde çalışan ve şirket devralındıktan sonra işi aniden kesilen İngiliz bilim adamı Tom Madden'di. Depresyonda olan Madden, bilimsel bulgularına devam etti ve Vancouver'da bir şirket kurdu - o zamanlar zaten bir lipit yenilikleri kalesiydi. Bu biyoteknoloji şirketinin lipid formülasyonu diğerlerinden daha güçlüydü; mRNA'yı güvenli bir şekilde taşıyabildi ve hücrelere artan miktarda iletebildi, böylece RNA kodlu proteinin verimi de yüksek oldu - Covid-19 aşısı durumunda, hücre fabrikaları tarafından üretilen başak proteiniydi. En önemlisi, ilaç düzenleyici makamlarla ilgili olarak, Acuitas lipidlerinin insan

çalışmalarında zaten kullanılmış olması ve gönüllülerde tolere edilebilir olduklarının gösterilmesi.
Madden, "Gerçekten dikkate değer bir tesadüftü" diyor. "Bu verileri, insanlar şimdi SARS-CoV-2 olarak bilinen virüsün yarattığı tehlikenin farkına vardığında bir aşı için aldık."
Şirket içinde geliştirilmeyen bir lipid formülasyonunun kullanımı BioNTech için çok büyük maliyetlerle ilişkilendirilse de, bu PEI'nin gereksinimlerini en hızlı şekilde karşılayacaktır. Kesin olan bir şey vardı: Bir korona aşısının klinik denemeleri bir yıldan kısa sürede tamamlaması gerekiyorsa, bu ancak Acuitas'ın dahil olmasıyla mümkün olabilirdi.
Bir başka şanslı faktör de, BioNTech'in 2018'den beri şirketle görüşmesi ve lipitlerini RiboMAB'ler olarak adlandırılan yeni nesil mRNA kodlu antikorlar için test etmesiydi. Bu bağlamda, Mainz'deki bir ekip, Acuitas'ın lipidlerini ayrıntılı bir teste tabi tuttu ve tolere edilebilirlik verilerini topladı. Acuitas'tan gelen lipitler, lipitlerdeki mRNA'nın paketleme sürecini yönetmek için özel uzmanlığa sahip dünyadaki birkaç şirketten biri olan Avusturyalı bir aileye ait sözleşmeli üretici olan Polymun'da stokta bulunuyordu. Viyana'nın eteklerinde ve Tuna kıyılarında bulunan Polymun, BioNTech'in Mainz'deki genel merkezine arabayla sadece sekiz saat uzaklıktadır. O zamanlar AB içinde olası seyahat kısıtlamaları pek olası görünmese de Uğur, bunların birkaç hafta içinde gerçekleşebileceğine inanıyordu ve daha uzun mesafeler onu şimdiden endişelendiriyordu. Polymun, toksikolojik veya etkinlik çalışmaları için aşı malzemesine ihtiyaç duyulduğunda iki şirket arasında soğutmalı bir kamyonu ileri geri gönderebilme avantajına sahipti.
Cuma günkü toplantıda Corinna Rosenbaum, ekibinin Acuitas'ı BioNTech'e ALC-0315 olarak adlandırılan kullanıma hazır lipid formülasyonunu yeterli miktarlarda tedarik etmeye ikna etmesi gerektiğini öğrendi. Aynı akşam biri yazdıLightspeed temsilcisi, Tom Madden'e e-posta gönderdi ve acil bir randevu istedi.
Corinna Rosenbaum hafta sonu boyunca PEI dosyası için yeni kurulan Lightspeed ekibinden çeşitli mRNA platformlarının açıklamaları, klinik deneyler için potansiyel üretim sürecinin ilk ayrıntıları ve bir toksikoloji çalışması için taslaklar dahil olmak üzere verileri topladı. Görev için herkes müsait değildi - ailevi sorumlulukları olan veya enerjisini toplayamayan bazı çalışanlar kibarca özür diledi. Özlem, işinin bir kısmını bitirmek için Pazar gecesi çalıştı. Yapbozun eksik parçası, lipitlerinin kullanımına henüz rıza göstermemiş olan Acuitas'tı. 3 Şubat Pazartesi sabahı Tom Madden yardım edeceğini söyledi.
PEI brifing belgesinin kaba bir versiyonu Salı akşamı tamamlandı. Aynı yazı tipleri ve paragraf biçimlendirmesi gibi kozmetik değişiklikler için artık zaman yoktu, ancak Rosenbaum ve bir meslektaşı, olgusal hatalar için kontrol etti. Corinna Rosenbaum'un Uğur'dan aldığı telefondan altı gün sonra, akşam 6

civarında, telefonu Paul Ehrlich Enstitüsü web sitesindeki güvenli bir portala yüklediler.

6 Şubat Perşembe sabahı yedi kişilik bir taksi, Uğur ve Özlem'i almak için BioNTech'in genel merkezinin önünde durdu. Yolcular Corinna Rosenbaum ve iki jet gecikmeli Acuitas yöneticisi Tom Madden ve Vancouver'dan uçakla gelen Chris Barbosa'ydı. Şoför Parvis Zolgharnian, Uğur ve Özlem'in Mainz'deki Üniversite Hastanesi'nde görev yaparken sürekli müşterisi olan Uğur'a sarılmak için indi. Şimdi, yetmişlerinde, sakinlik ve güvenlik yayıyordu. Yıllar içinde çiftin başarılı olmasını sağladı.yenilgiler de cabası. Uğur ve Özlem'i onlarca kez Paul Ehrlich Enstitüsü'ne sürdükten sonra önemli bir şeylerin döndüğünü hissetti. Hiçbir şey söylemedi ama ikisine de cesaret verircesine başını salladı. Frankfurt Havalimanı'nın sadece birkaç kilometre güneyindeki uykulu Langen kasabasına doğru otobanda ilerlerken Uğur akıllı telefonunu çıkardı ve diğer yolculara ekranı gösterdi. Özlem ona kemerini takmasını hatırlattıktan sonra Uğur, Çinli bir muhabirin Wuhan'daki bir hastanede kaydettiği birkaç saniyelik üzücü bir video sekansını oynattı: Koridorlarda beyaz keten çarşaflara sarılmış cesetler yığılmıştı. Video tezini kanıtladı: Koronavirüs daha kötüydü, Çinli yetkililerin kabul ettiğinden çok daha kötüydü.
Saat onda grup, Paul Ehrlich Enstitüsü'nün gri, postmodern merkezine ulaştı. Onlar, adaşı olan büyük büstün yanından, BioNTech'ten birkaç takım liderinin, oval meşe masanın uzun bir tarafında resmi kıyafetler içinde yerlerini almış olduğu bir konferans odasına götürüldüler. Karşılarında, her biri toksikoloji, farmakoloji ve üretim dahil olmak üzere belirli bir alanda uzman olan en yüksek dereceli ilaç düzenleyicilerinden on tanesi oturuyordu. Bazı yüzler tanıdıktı; diğer immünoterapilerini klinik testlere taşımak için Uğur ve Özlem ile yakın işbirliği içinde çalışmışlardı. Rosenbaum, "Hepimiz el sıkıştık," diyor, "bunu yaptığınız son zamanlardan biriydi."
İlk olarak, etkinlikte alışılmışın dışında ütülü bir gömlek giyen Uğur'un sunumu vardı. Projektöre bir USB çubuğu taktı ve slaytlardan geçti - Kanadalı misafirler yüzünden İngilizce. Bunu yaparken, BioNTech'in birkaç aşı adayının test edilmesine dayanan bir plan olan koronavirüs aşısının geliştirilmesine yönelik planının ana özelliklerini özetledi.BioNTech'leri üç farklı mRNA platformuna dahil etti. Uzmanlar konsepti kabul etti ve her aşı adayı için güvenlik ve immünojenisite verilerinin eksiksiz bir derlemesini istedi.
Daha sonra BioNTech'in üretim uzmanı olan biyokimyacı Andreas Kuhn, mRNA üretimi için planlanan stratejiyi sundu. Uzun yıllar şirketin üretim tesislerinin gelişimini takip eden ve kalite kontrollerini denetleyen PEI uzmanları, planları gözden geçirdiler.
Tom Madden tarafından yapılan bir sunumun ardından uzmanlar, mRNA'yı paketlemek için Acuitas'ın lipid formülasyonundan da memnun kaldılar. Klinik deneylerin takvimini belirleyen Özlem'in sunumun kendisine düşen kısmını hazırlamak için fazla zamanı olmamıştı. BioNTech ekibi, o uzaktan kumandayı

alırken onu endişeyle izledi, ancak sunumu bir grup uzman tarafından da memnuniyetle karşılandı.
Rekor sürede hazırlanmış olmasına rağmen, sunum tam bir başarı olmak üzereydi. Ancak yine de kritik bir nokta vardı. Klinik araştırmaların tasarımını etkilemedi, ancak alınması gereken güvenlik önlemlerini etkiledi.
Aşı geliştirmenin erken aşamalarında en çok zaman alan kısım, ilacın memeliler üzerinde (çoğunlukla fareler veya sıçanlar) tolerans açısından test edildiği toksikolojik çalışmalardır. Ancak bu deneyler hakkında nihai bir rapordan sonra insanlar üzerinde çalışmalar başlayabilir. Böyle bir çalışma genellikle en az beş ay sürer, bu yüzden Uğur projenin bu bölümünü hızlandırmak için çok uğraştı. Ocak ayında Lancet makalesini okumak için oturmadan günler önce, ABD merkezli en tanınmış mRNA şirketi Moderna, Anthony Fauci liderliğindeki Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü ile ortak olduğunu duyurdu. 19 aşı geliştirmek. Bu arada Uğur, arkadaşlarından Amerikan FDA'nın Moderna'nın toksikolojik çalışmalar yürütmesini istemeyeceğini duymuştu, çünkü şirket aynı mRNA formülasyonunu ve paketleme lipidini 2019'da başka bir bulaşıcı aşı için test etmişti. Moderna bu nedenle klinik çalışmalara hemen başlayabilecektir. BioNTech ise korona aşısında kullanmayı amaçladığı mRNA ve lipidlerin tam kombinasyonu için böyle bir veriye sahip değildi. Ayrı ayrı bileşenler, diğer çalışmalarda birbirinden bağımsız olarak test edilmiş olsa da, hiçbir zaman tam bir yapı olarak birlikte kullanılmamışlardır. Bu gibi durumlarda, ilaç düzenleyicileri genellikle insanlara enjekte edilecek kesin aşı adayı ile yeni bir toksikoloji çalışması talep eder. Uğur ve Özlem, otoritenin takdir yetkisi olduğunu biliyorlardı. PEI'ye ikna edici bir plan sunduysanız, uzmanlar hemfikir olabilir.

Tüm bu kurumlar gibi, PEI'nin de, Nazilerin enstitünün Yahudi kurucusunun mirasını silmeye çalıştığı karanlık bir dönem dışında, son yüz yıl boyunca yetkililerine rehberlik eden kapsamlı bir yetkisi vardı. İlke şuydu: «Zarar verme».
Her zaman böyle değildi. 18. yüzyıldaki ilk aşı geliştirmeleri pratikte denetimsizdi. 20. yüzyılın başlarında, şırıngaların kazara diğer virüslerle kontamine olduğu bir dizi ciddi aşı kazasından sonra, batılı devletler aşıların geliştirilmesini ve üretilmesini onay ve kontrol prosedürlerine tabi tutmaya başladı. 1955'teki kötü şöhretli Cutter felaketinden sonra - zayıflatılmamış patojeni içeren bir grup çocuk felci aşısı dozu olarak40.000 çocuk enfekte oldu - düzenlemeler sıkılaştırıldı. Bir ilacın pazara sunulması için geçen süre yavaş yavaş aylara ve nihayetinde yıllara uzadı.[9]
Almanya'nın lider ajansı, giriş kapısındaki bir anıtı andıran daha da iç karartıcı bir tarihe sahipti. Nazi rejimi sırasında mahkumlar üzerinde yapılan tıbbi deneylerin dehşeti, 1947'de Nürnberg Yasası'nın kabul edilmesine yol açtı. Buna göre, insanlar üzerinde yapılan tıbbi deneyler, hayvan deneylerinden elde edilen güvenlik verilerine dayalı olarak her zaman gönüllü olmalı ve katılımcılar için

riskler asla potansiyel faydaları aşmamalıdır. Bu kılavuz ilkeler, uluslararası anlaşmalar yoluyla sürekli olarak genişletilmiştir. Diğer şeylerin yanı sıra, klinik deneylerdeki katılımcıların, test edilecek ilacı veya plaseboyu rastgele almalarını ve ikisinden hangisinin kendilerine verildiği konusunda bilgilendirilmemelerini şart koştular.
Bu tür sözleşmeler, 20. yüzyılın sonlarında PEI, ABD'deki FDA ve diğer ilaç kurumları tarafından alınan, ancak 1980'lerin ve 1990'ların AIDS salgını sırasında ateşlenen temkinli yaklaşımın temelini oluşturdu. Eylemciler, potansiyel olarak hayat kurtarıcı ilaçlara erişimin engellenmesi durumunda oluşan hasara da "zarar vermeme" ilkesinin uygulanmasını talep etti.[10] Bu tartışma, koronavirüs pandemisinin başlamasından birkaç ay sonra, Donald Trump'ın enfekte olduktan sonra tedavi ettiği deksametazon gibi ilaçlar erken çalışmalarda umut verici sonuçlar gösterdiğinde ancak hastalara sunulmadığında yeniden su yüzüne çıkacaktı.
Paul Ehrlich Enstitüsü de dahil olmak üzere modern ilaç otoriteleri, görevlerini yalnızca ilaç geliştirme risklerini en aza indirmekte değil, aynı zamanda her bir ilacın yararına karşı riski tartmak olarak görmektedir. BazıDeğerlendirmeler nispeten kolaydı. Örneğin saç dökülmesi, başarılı kanser tedavisi için kişinin ödemeye hazır olduğu bir bedeldi. Bununla birlikte, çoğu zaman, bu tür düşünceler çok daha karmaşıktı ve metodolojiler aracılığıyla resmileştirilemezdi. Sonunda, bir odada toplanan, ilaçla ilgili tüm verileri gözden geçiren ve seçenekleri tartan ajansın uzman grubuna geldi.
Prosedür yüzde yüz güvenliği garanti etmedi. 2006 yılında, Würzburg Üniversitesi'nden bir yan ürün olan Alman şirketi TeGenero, bir kanser ilacı geliştirdi. İlaç, hayvan çalışmalarında hiçbir hoşgörüsüzlük belirtisi göstermemişti.[11] ancak İngiltere'de yapılan bir çalışmada uygulamadan saatler sonra çağrılan insan çalışmasında katılımcılarda kalıcı organ yetmezliği ciddi hastalık belirtileri üretti.[12] On yıl sonra, kaygı ve kronik ağrıya karşı yardımcı olması beklenen bir ilaç, Fransa'nın Rennes kentinde Portekizli bir biyoteknoloji şirketi tarafından test edildi. Bir denek öldü ve altı kişi hastaneye kaldırıldı. Etkisi nörotransmitterlerin parçalanmasına dayanan ajan, hayvan çalışmaları sırasında herhangi bir yan etki göstermedi.[13]
Bu iki deneysel araç biyolojik sürece müdahale etti. Aşılar, özellikle mRNA'ya dayalı olanlar bunu yapmaz - daha ziyade doğal bir enfeksiyonu taklit ederler. İlaç yetkililerinin afetlerden öğrendiği şey, toksikolojik çalışmaların resmin tamamını göstermediğiydi. Kısa bir süre sonra, dozun en az beklenen etkiyi yaratacak kadar düşük ayarlanması ilkesi getirildi. Bu nedenle, güvenli kabul edilen en yüksek dozla insan çalışmalarına başlamak yerine, şirketler klinik öncesi çalışmalardan ortaya çıkan en düşük dozda yeni veya riskli bir aktif bileşen sınıfını test etmek zorunda kaldılar. Çalışmalar tek bir denekle, nöbetçi ya da "nöbet karakolu" ile başlayacaktı.İlaç başkalarına uygulanmadan önce yanıtlar yakından izlenir.

Uğur ve Özlem'e göre BioNTech'in koronavirüs aşısı için bir toksikoloji çalışmasının ciddi endişelere yol açma olasılığı zayıftı. Lipidler de dahil olmak üzere tek tek bileşenlerin çoğu, diğer çalışmalarda insanlar tarafından iyi tolere edilmiştir. Şirketin mRNA aşıları hiçbir zaman kas içine enjeksiyon yoluyla verilmemiş olsa da, çok daha güvenli bir prosedür olan doğrudan hastanın kan dolaşımına verildi.

Özlem, PEI panelinden önce, çalışma katılımcıları için potansiyel güvenlik risklerini en aza indirmek için iyi kontrollü bir faz I çalışması yürüteceklerini savundu. Klinik deneme, tek bir kişide çok düşük bir dozda başlayacaktı. Aşılı kişi, olası yan etkileri izlemek için bir gece kalacaktı. Daha yüksek dozların uygulanması ve ilave deneklerin dahil edilmesi, her doz grubundaki mevcut tüm verileri gözden geçirecek olan bir güvenlik komitesi tarafından onaylanmalıdır. Şirket, Faz I çalışmasına paralel olarak klinik öncesi toksikoloji çalışmalarını yürütecek ve orada düzensizlikler gözlemlenirse klinik çalışma yine de duraklatılabilecekti.

Paul Ehrlich Enstitüsü komitesi dikkatle dinledi ve ayrıntılı notlar aldı. Orada bulunan PEI uzmanı Isabelle Bekeredjian-Ding, "Toksikolojik çalışmayı sıralamada farklı bir noktaya koyma önerisine oldukça açıktık" diyor. Ancak çoğu nihai onayı vermeye hazır değildi. Daha fazla veri istediler.

Birçok virüs salgınına tanık olan Klaus Cichutek, PEI'nin o sırada bir pandeminin olup olmayacağından "hâlâ emin olmadığını" kabul ediyor. “O zaman, bu [salgının] büyük bir olay olup olmayacağını bilmiyorduk, milletDünyanın bölgelerini kapsayacak mı yoksa ... basitçe ortadan mı kalkacak, "diyor, 2009'da meydana gelen ve" hemen ortadan kaybolan "domuz gribi salgınına atıfta bulunuyor. Ayrıca koronavirüsün ne kadar tehlikeli olduğu da belirsizdi. Ancak, bunların hiçbiri toksikolojik çalışma kararında rol oynamadı, diye vurguluyor Cichutek. Özellikle bu mRNA aşı yapılarının organ hasarına yol açıp açmadığını belirlemesi gereken kritik araştırmalarda ısrar etmemiz gerektiği açıktı.

Özlem ve Uğur, PEI uzmanlarının tutumunu prensipte anladılar. Ancak endişeleri, bu hareketin klinik denemelerin başlamasını aylarca geciktireceğiydi. Özlem, “Biz de güvenliği sağlamaya tamamen kararlıyız” diyor. "Ancak, mRNA aşılarıyla ilgili önceki klinik deneyimimiz göz önüne alındığında, hayvan toksikolojisi çalışmasının bize zaten bildiğimizden daha fazlasını söylemeyeceğini hissettik."

Sonuç olarak, PEI uzmanları ve BioNTech, hızlandırılmış bir prosedürün riskleri hakkında değil, faydaları konusunda anlaşamadılar. “Hepimiz bireysel test konusu için risk üzerinde anlaştık” diyor Uğur, “bu riskin koşullar altında kabul edilebilir olduğunu düşündük ve eğer dikkatli bir aşama çalışması yapıldıysa. Otoritenin hesaplama formülü farklıydı. Pandeminin kontrol edilebilirliğini bizden farklı değerlendirdi."

Uğur, hükümetler ve yetkililer bu yeni koronavirüsün neden olduğu pandeminin gerçek boyutunu gördüklerinde PEI uzmanlarının fikirlerini değiştireceğine

inanıyordu. Ancak babasının telsizleri tamir etmesini izlerken öğrendiği sabır burada uygulanamazdı. Uzmanların kendi bakış açısına katılmasını beklemek önemli risklerle ilişkilendirildi.
Örneğin, 1957'deki pandemik gripte, mevcut bir aşı adapte edildi - birkaç ay içinde, yani Milyonlarca hayat kurtarıldı. Ancak on yıl sonra Hong Kong'da yeni bir grip virüsü türü ortaya çıktığında bilim çok geç geldi. Pandemi 1968'de dört milyon insan öldükten sonra sona erdi.
Çok daha yeni bir patlama, insanlığa hızın önemini öğretti. Nisan 2009'da Obama yönetimi ABD'de domuz gribiyle mücadele için bir program başlattı. Altı ay sonra aşı kampanyası başladı ve Amerikan sağlık yetkililerinin tahminlerine göre, yaklaşık 1,5 milyon hastalık vakasını önledi. Ancak yıllar sonra bulaşıcı hastalıklardan sorumlu bir kurum olan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından yayınlanan bir rapor, yıkıcı istatistikleri sıraladı. Aşı sadece bir hafta önce teslim edilmiş olsaydı, önlenen hastalıkların sayısı neredeyse yüzde 30 daha fazla olacaktı. İki hafta önce yüzde 60 olurdu. Program sekiz hafta önce başlasaydı, milyonlarca enfeksiyonu önleyecekti.[14]
Uğur bunu PEI uzmanlarıyla tartıştığında, rapora henüz aşina değildi, ancak o hafta sonu prensibi anlayacak kadar okumuştu. Yaklaşan salgında, "haftalar çok önemli olacak" dedi. Virüs Almanya'yı da vurmadan önce BioNTech'in hazırlanabileceği küçük bir zaman aralığı var. "Korkarım," dedi, "risk-fayda dengesi çok çabuk değişecek."
O konuşurken, virüsün o zamanki adıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019-nCoV ile ilk enfeksiyon vakası Washington DC'de tespit edildi - bu, bir hafta önce Wuhan'dan dönen bir adamdı. Virüs zaten yaygındı ve bir aşı kalan tek çözümdü. Uğur, PEI yönetim kurulu odasında otururken, pandeminin klinik deneylerin ve denenmemiş bir aşının iptal edilecek kadar ölümcül olup olmayacağını merak etti.dünya nüfusunun büyük bir bölümünün yok olmasını önlemek için yönetmek zorunda kalacaktı.
Bu düşünceleri kendine saklamanın en iyisi olduğunu düşündü.
PEI uzmanlarıyla -asla hararetli, her zaman analitik- tartışma iki saat sürdü. Kahve fincanları ve küçük, ayrı ayrı sarılmış kurabiyelerin olduğu tabaklar hızla boşaltıldı. Oturum sona erdiğinde uzmanlar, Avrupa, ABD ve Asya'daki uyuşturucu düzenleyicileri ile temas halinde olacaklarını ve gelişmeleri yakından takip edeceklerini söylediler. Ardından, klinik çalışmaların başlaması için BioNTech'ten resmi bir başvurunun ne zaman beklenebileceği sorusu geldi. Sorunun bundan sonraki kısmı Uğur ve Özlem'i buruk bir hisle bıraktı: Komite, BioNTech'in “yıl sonuna kadar” başvuruda bulunur mu diye sordu.
PEI'nin geleneksel süreler içinde geliştirilecek bir aşı üzerinde çalışmayı beklediği çok açıktı. Panel, çifte göre, BioNTech'in aşı yapılarının klonlanmasını ve klinik materyal üretimini, düzenleyici engellerin sınırlayıcı faktör olduğu kadar hızlandırabileceğine inanmıyordu. Uzmanları şok etmemek için ikisi

birbirlerine dostça bir bakış attı ve cevaplarıyla geri çekildi. Özlem, ekibin "programlarına daha iyi bir genel bakış" elde ettiğinde tekrar iletişime geçeceğine söz verdi. Söylemediği şey, BioNTech'in bir çalışma kabul başvurusu için seçmelere aylar değil, haftalar içinde gireceğiydi.
Uğur, toksikolojik çalışma takvimini ayarlayabileceği umudunu hâlâ koruyordu. Uğur toplantı odasından ayrılmadan önce komiteye, şirket tarafından önerilen yapıların uyumluluğu ve bir korona pandemisinin oluşturduğu risk değerlendirmesi hakkında ayrıntılı bir risk analizi sunmasını teklif etti.
Uğur, bir çocuk olarak doğum gününü beklemekten çekinmezdi. Babam bir radyoyu tamir etmenin en iyi yolunu bulmuştu. Aslında Uğur, tek etkili taktiğin "İhsan'ın kendi inisiyatifiyle doğru kararı vermesine izin vermek" olduğunu anlayınca "ilişkiler düzeldi". Ama şimdi tehlikede olan çok şey varken, taktikler yetersiz kalıyordu. Karl Popper haklıydı: gerçek, bu durumda korona krizi gerçeği, bir noktada lisans yetkilileri de dahil olmak üzere herkesi yakalayacaktı. Mart ayının ortalarında, dünya çapında 200.000'den fazla vaka olduğunda, bazı ülkelerdeki düzenleyiciler nihayet Covid-19 aşıları için klinik denemelere başlamak için bir ön koşul olarak tam bir toksikolojik çalışma konusunda ısrar etmediler. Ama o zamana kadar, kilitli bir dünya ile değerli haftalar kaybedilecekti. Uğur, Langen'den taksiyle eve dönerken "B Planını" devreye soktu.
"Corinna," dedi, "toksik çalışmasını kaydettir."

Bölüm 3
ölçülemeyenler

Uğur, Mainz'deki özel olarak tasarlanmış BioNTech kampüsüne döndüğünde, düşünceleri bir korona aşısının hızla geliştirilmesinden daha yerli bir meseleye yöneldi. Ailesi iki hafta içinde Kanarya Adaları'na seyahat edecek. Çiftin, şirketin halka arzına yönelik hazırlıkların boş zamanlarının çoğunu aldığı 2019 yılında genç kızlarına söz verdiği bir geziydi. Kızı son anda gri Almanya'da kalması gerektiğine ikna etmek imkansızdı, çünkü ülke kısa süre sonra hâlâ çok uzakta olan bir kötülük tarafından harap edilecekti.
Ama şimdi seyahat etmek de sorunsuz değildi. Sitede ihtiyaç duyulacak BioNTech çalışanlarından bazıları kendi tatillerini iptal etmişti. Şirketin en uzun süredir hizmet veren bilim adamlarından biri ve her yıl üç veya dört yarışmada yarışan hevesli bir triatloncu olan Sebastian Kreiter, "Project Lightspeed"in klinik öncesi ekibini denetleyebilmek için yaklaşan bir triatlonu atmıştı. Ve Uğur, ilk Lightspeed toplantılarından birinde kararlılığını en sıcak sözlerle övmüştü.
Ancak Uğur, proje tüm hızıyla devam ettiğinde, kendisinin ve Özlem'in aileye neredeyse hiç vakit ayıramayacaklarını da biliyordu. Planlanan kısa mola, onu ve kızını önümüzdeki çalkantılı aylardan geçirmeliydi. Ve temelde yılda üç kez aldıkları tatiller, bir manzara değişikliğinden başka bir şey değildi. Uğur ve Özlem hep zamanı kullandıbazı konularda yoğun bir şekilde çalışmak ve otel

çevresindeki koşu parkurlarında ve yüzme havuzunda çalıştıkları sıkı bir spor programı ile yeniden formda kalmak. Program, sahilde birkaç rahatlatıcı yürüyüşle gevşetildi. Özlem, “Aslında tatilimizi neredeyse her zaman bir tür eğitim kampına dönüştürüyoruz” diye açıklıyor. Bu, İspanya'daki bu kısa tatil için de planlandı. Yapılacaklar listeleri arasında bilimsel yayınları okumak ve incelemek, video konferans yapmak ve e-postalarını yanıtlamak vardı. Uğur'un dediği gibi son kış güneşinde yapılabilecek her şey. Her zamanki gibi, fazladan bir bagaj parçası, bir dizüstü bilgisayar ve iki büyük monitör de dahil olmak üzere elektronik eşyalarla dolu bir bavul için ekstra ücret ödemekte ısrar edecekti ve onsuz düşüncelerini düzenleyemiyordu. Aile, kendi kahve makinesi ve öğütücüsü olmadan da seyahat etmedi. Bu, iki doktorun sabah sürüşü için ihtiyaç duyduğu yakıtın tutarlı kalitede olmasını sağladı. BioNTech çalışanları, sözde tatillerinden Uğur ve Özlem'in kendileriyle iletişime geçmelerine alışık oldukları için, patronları nerede olursa olsun işlerin her zamanki gibi devam edeceğini biliyorlardı.

Ayrıca Uğur, Almanya'da uygun önlemler alınmadığı sürece bu virüsün bir alışveriş merkezinde kapılma riskinin Lanzarote'deki plaja göre daha fazla olacağından emindi. Artıları ve eksileri hakkında uzun bir tartışmadan sonra, ikisi yine de güneye gitmeye karar verdi. Ancak büyük valizleriyle yola çıkmadan önce hala yapacakları küçük bir şey vardı: çalışanlarla yaklaşan altı aylık toplantı, dikkatlerini çekti.

13 Şubat 2020'de, hemen hemen arkasındaki postanenin eski deposu olan Mainz'deki eski posta deposundaki sözde belediye binasında 1.300 BioNTech çalışanının neredeyse tamamı bir araya geldi. Genellikle konserlerin düzenlendiği ve gastro sahnesi tarafından sokak yemeklerinin sunulduğu Mainz ana istasyonu. Hafif bir öğle yemeğinin ardından sahneye Finans Direktörü Sierk Poetting geçti. Grafiti ile süslenmiş bir arka plana karşı, eski girişimin mevcut 2020 yılı için iddialı hedeflerini sunumuna başladı. Bu aynı zamanda ABD'de bölgesel bir şirket merkezinin açılmasını ve ek olarak dokuz klinik çalışmanın başlamasını da içeriyordu. onbir devam etmelidir.

Bu projeler nedeniyle şirketin 300 milyonluk bütçesi sınıra zorlandı. Fazla harcama ve yaklaşık 200 yeni çalışanın işe alınmasının bir sonucu olarak, BioNTech'in yazar kasaları New York'taki halka arzdan öncekiyle neredeyse aynı görünüyordu. Poetting, yeni para gelmezse, fonların 2021 ortasına kadar tükeneceğini söyledi. Harcamaları da artıracak olan “Lightspeed projesinden” bahsetmedi. Lightspeed ekibinin bir soruşturma selinden etkilenmemesi için yönetim kurulu, şirket içinde de dahil olmak üzere koronavirüs projesini gizli tutmaya karar verdi. Bir projenin erken aşamalarında çok fazla açıklama yapmamak her zaman şirketin stratejisi olmuştur ve Uğur ve Özlem başlangıçta koronavirüs ile de bu yaklaşımı benimsemek istemiştir. O zamanlar halkla ilişkiler “ekibi” 31 yaşındaki Jasmina Alatovic ve yeni bir çalışandan oluşuyordu. İki bilim insanı, muhabirlerden, analistlerden ve yatırımcılardan

sorular sormadan önce kullanılabilir bir aşı prototipinin geliştirilmesini beklemek istedi.
Poetting sunumunu kibar alkışlarla sonlandırdı. Ardından Uğur kürsüye çıktı. Müziğin giriş sesleri yavaş yavaş kaybolurken, mRNA ve antikor terapilerinden T hücrelerinin ve sitokinlerin gücüne dayanan ürünlere kadar devam eden sayısız program hakkında genel bir bilgi verdi. Ama sunum ne sıklıkla bu kadar geç oldu?pek çoğunun bakamayacağı şekilde bitti. Uğur kediyi poşetten çıkarırken görevliler meşrubatlarını yudumladı. Sokağa çıkma yasağının kaçınılmaz olarak geleceğini ve bunun, insanlarını bir proje hakkında kişisel olarak heyecanlandırmak için muhtemelen son fırsat olduğunu biliyordu. İlk olarak, yeni koronavirüsü oluşturan dört önemli yapısal proteinin bilimsel temelini açıkladı: başak, zarf, zar ve nükleokapsid proteinleri. Ardından, virüsün neden olduğu hastalık hakkında daha önceki yayınların bir araya getirdiği şeyleri özetledi - bu hastalık şimdi Covid-19 olarak adlandırılıyor. İki gün önce, Dünya Sağlık Örgütü, ortak tabirle “SARS-CoV-2” teriminin yerini alacak bu yeni adı duyurdu. DSÖ, ilk SARS salgınının hala acı hatırası olan "belirli nüfus gruplarında gereksiz korkular gibi istenmeyen sonuçlardan" endişe duyuyor[1] vardı.
Uğur'un konuşmasında bu tür bahaneler bulunmazdı. Küresel ulaşım yolları ve virüsün bulaşmasına ilişkin mevcut veriler hakkındaki değerlendirmesi ayıktı: bu patojen, enfekte olan 100 kişiden üçünü olmasa bile yüzde 0,3'e kadar öldürebileceğini toplantıya açıkladı. Küresel genişlemenin zirvesine Haziran'dan önce ulaşılması pek olası değil. Ne aşılar ne de etkili tedaviler olmadığı için dünya üç milyona kadar can alabilecek bir salgınla karşı karşıya. Teknolojisinin potansiyeli göz önüne alındığında, BioNTech'in ortaya çıkan tehditle yüzleşmek için ahlaki bir görevi olduğunu da sözlerine ekledi.
Bu satırları 2021 baharında yazarken, ölü sayısı çoktan dört milyonu aştı. Uğur'un tahminleri neredeyse inanılmaz, hatta ürkütücü bir şekilde kehanet gibi görünüyor, çünkü bunlar dünya çapında sadece 47.000 RNA ile doğrulanmış enfekte insan varken ve hastalık hala gelişiyorken yapıldı.o zamandan etkilenen 25 ülkenin ötesine yayılmamıştı.[2] Uğur'un endişesinin temel nedeni - virüsün görünüşte sağlıklı olan ve kendilerinde herhangi bir belirti göstermeyen insanlardan bulaşabileceği gerçeği - henüz bir risk faktörü olarak kabul edilmemişti. Aslında, WHO "asemptomatik taşıyıcılar tarafından bulaşma muhtemelen yayılmanın arkasındaki itici güç değil" dedi.[3] . Ne Mainz ne de Almanya bir bütün olarak doğrudan tehdit altında hissetmedi. Angela Merkel yönetimindeki Alman hükümeti geçtiğimiz günlerde halkı enfeksiyon riskinin hala "çok düşük" olduğu konusunda bilgilendirmişti.[4] . Federal Sağlık Bakanı Jens Spahn, havaalanlarında gelen yolcuların en azından ateşlerinin ölçülmesi talebini reddetti.[5] Uğur'un uyarısı ise, sol alt köşesinde küçük bir filigran bulunan 88 sayfalık sunumun ortasında siyah beyaz, yarı gizlenmiş durumda: “GİZLİ”. Karşı sayfada ise toplantı tarihi var - 13 Şubat 2020. Bilgiler gerçeğe uygun olarak sunuluyor ve sadece birkaç sayfa sonra doğal olarak şirket

logolu yeşil çorapların reklamını yapan BioNTech çalışanlarının resimlerine gidiyor. Bunun üzerinde en son şirket içi kampanyanın sloganı var: BioNTech - çalışanları kadar benzersiz!
Bu fotoğraflar o Şubat öğleden sonra büyük odanın duvarına yansıtılmadan önce Uğur, şirketin kaynaklarını Covid-19 ile savaşmak için nasıl harekete geçirebileceğine dair planını özetledi. Bir dizi aşı adayının geliştirileceği en umut verici mRNA platformları olarak gördüklerini sundu. Ayrıca, şirketin zaten hasta olan insanları tedavi etmek için koronaya özgü antikorları kullanıp kullanamayacağını incelemeye karar verdiğini söyledi. Ardından Uğur bu projede çalışmakta olan çalışanları tanıttı. "Bir noktada," dedi ve sesi çıplak tuğla duvarlarda yankılandı."Bu şirketteki neredeyse herkes bu proje üzerinde çalışacak." Oda titremeye başladı.
Uğur ve Özlem, çalışanları yerine kamuoyunu bu kadar erken bilgilendirmek zorunda kalsaydı, açıklamaları muhtemelen pek cesaret verici olmayacaktı. Çift, yaklaşmakta olan küresel krize karşı tek kalıcı çözümün aşılama olduğunu fark etti. Ön koşul, virüsün o kadar hızlı yayılmamasıydı ki, dünya nüfusunun üçte ikisi aylar içinde enfekte oldu. Başka bir rahatsız edici soru onu geceleri uyanık tuttu: Ya virüs bir aşı tarafından durdurulamazsa?
Bu endişenin yeterince nedeni vardı. Daha yakın tıbbi tarih, aşı bulmanın mümkün olmadığı bir dizi başarısızlık gördü. En iyi bilinenleri, başka bir ölümcül virüsle savaşmak için yapılan başarısız girişimlerdi: HIV. 1980'lerde ortaya çıkışını takip eden on yıllarda, HIV ile enfekte olanların ölüm oranını önemli ölçüde azaltan çığır açan tedaviler geliştirildi. Ancak hala yeterince koruyucu bir aşı yoktu. Tam adından da anlaşılacağı gibi, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), vücudun kendi bağışıklık sistemini - özel savunma ordusunu - bastırabilir, böylece diğer şeylerin yanı sıra AIDS'e ve kansere karşı hassastır. Bilim adamları için özellikle sinir bozucu olan şey, aynı zamanda çok hızlı bir şekilde mutasyona uğraması. Bu, bağışıklık sistemine hangi istilacıya karşı harekete geçeceğini bilmesi için bir "profil" olarak sunulabilen bir hedef yapı olan bir antijen tanımlamayı çok zorlaştırır. Tek bir hastanın vücudunda genellikle dünyadaki grip türlerinden daha fazla HIV türü bulunur.[6] Başka bir virüs - ciddi karaciğer hasarına neden olabilen hepatit C - "kuzeni" hepatit B'ye karşı birkaç yıldır etkili bir aşı bulunmasına rağmen, aşı elde etme çabalarını da baltaladı. buVirüs o kadar hızlı değişti ki, orijinal hepatit C enfeksiyonundan kurtulan hastalar bile tekrar enfekte olabilir.[7] Akut ishale ve dizanteriye (bağırsak iltihabı) neden olan ve kişi başına düşen gelirin düşük olduğu ülkelerde her yıl yüz binlerce çocuğu öldüren belirli bağırsak hastalıklarına karşı aşıların da yalnızca kısmen etkili olduğu gösterilmiştir.[8] Kısacası, ortaya çıkan belirli bir virüse karşı başarılı aşı geliştirmenin bir aşıya yanıt olarak başarılı olup olmayacağını tahmin etmek için kullanılabilecek genel kurallar yoktu.
Genel olarak koronavirüslere gelince, sonuçlar hiçbir şekilde daha etkileyici değildi. Eylül ayında soğuk algınlığına yakalanan herkesin onaylayabileceği gibi bilim, düzinelerce farklı rinovirüsün neden olduğu soğuk algınlığına ve tek bir

virüsten olamayacak kadar çeşitli koronavirüs suşlarına karşı bir aşı bulamadı. Aşıyla mücadele edilebilir. Bu hastalıkların hafif semptomları göz önüne alındığında, bu virüslere karşı aşı geliştirmek için büyük bir çaba gösterilmediğini söylemek gerekir. Araştırmalar, antikorların çok daha tehlikeli koronavirüsler SARS ve MERS'i etkisiz hale getirebileceğini göstermişti, ancak aşıların insanlarda bu koronavirüs enfeksiyonlarını önleyebileceğine dair somut bir klinik kanıt yoktu.
Aynı zamanda, Çin ve Japonya'dan giderek daha kaygı verici haberler geldi: Hastaneden taburcu edilmiş olan iyileşmiş Covid-19 hastaları haftalar sonra tekrarlayan semptomlarla tekrar başvurdu. Ancak kesin bir teşhis olmadığı için bunlar şimdilik söylentiden ibaretti.[9] Bu kişilerin nüks edip etmediğini veya yeni enfekte olup olmadığını belirlemek mümkün değildi. Ancak bu karanlık hikayeler en azından yeni bir bulaşmayı olasılıklar alanına sokuyor. Eğer öyleyse, onlara ağır bir darbe olur.aşı geliştiricisi Enfeksiyon geçirmiş hastalar hastalığa karşı çok az bağışıklık geliştirmişse veya hiç bağışıklık geliştirmemişse, aşılama yoluyla yapay olarak sürekli bağışıklık koruması oluşturma şansı önemli ölçüde daha düşüktü. Mevcut veriler, hastalığın ciddiyetinde büyük farklılıklar olduğunu öne sürdü - çoğu genç, çoğu hasta hiçbir semptom göstermezken, diğerleri ölümcül pnömoni geliştirdi. İlk grubu koruyan bir aşı, en çok ihtiyacı olan ikinci grup için işe yarar mı?
Uğur ve Özlem, bir aşının etkinliğinin, aşı korumasının tetiklenebileceği patojenlerde bile farklılık gösterdiğini biliyorlardı. Grip virüsü bilinen bir düşmandı. Grip aşılarının mekanizmaları on yıllardır araştırılmış ve iyi anlaşılmıştı. Öyle olsa bile, bazı yıllarda yıllık grip aşısı, yeterince aşılananların yüzde 40'ından biraz fazlasını korudu - neredeyse bir pandemiyi tomurcuktan kıracak kadar değil. Çalışma şekli bilim adamları için hala bir gizem olan yeni koronavirüse karşı bir aşı daha iyi çalışır mı?
Lightspeed ekibinin şimdilik bu soruların hiçbirine verecek cevabı yoktu. Aslında, tüm aşı geliştiricileri gibi BioNTech de aylarca kör olacaktı. Çoğu durumda vücudun SARS-CoV-2'yi hatırladığından ve virüsle savaştığından emin olabilmeleri için Haziran ayına kadar olması gerekiyor. İlk teyit edilmiş yeniden enfeksiyon vakası Ağustos 2020'de ortaya çıktığında[10] - Hong Kong'da 33 yaşında bir adam ilk kez pozitif test ettikten 142 gün sonra tekrar Covid-19'a yakalandı - bu vakaların o kadar nadir olduğu ve endişe nedeni olmadığı açıktı. Bu duyurudan birkaç hafta sonra Uğur ve Özlem, bir aşının aşılananların büyük çoğunluğunda ciddi hastalıkları önleyebileceğini dünyaya anlatabilecekti. Ancak şu an için Özlem, “Onlarla yaşadık.birçok ölçülemez ». Ancak bir aşının işe yarayıp yaramayacağı sorusu neredeyse ikincildi. Biyoteknolojinin niş dünyası dışında neredeyse hiç bilinmeyen BioNTech, itibarını en kötü senaryoda yarardan çok zarar verebilecek bir aşı üzerine inşa etti. Yine, böyle bir en kötü durum senaryosu için sayısız emsal vardı.

1960'ların sonlarında, Amerika'nın başkenti Washington'daki çocuklar, solunum sinsityal virüsüne (RSV) karşı mücadelede bir dönüm noktası olacak bir klinik araştırmanın parçası olarak bir aşı aldılar. Çoğu yetişkin için, RSV enfeksiyonu hafiftir ve soğuk algınlığına benzer. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 gibi tek bir RNA dizisinden oluşan RSV'ye yakalanan bebeklerde sıklıkla ciddi pnömoni gelişir ve hatta bundan ölebilir. Her yıl milyonlarca bebek virüs nedeniyle hastaneye kaldırılıyor. Yani aşının tıbbi bir atılım olması gerekiyordu. Ancak ardından klinik farmasötik aşı geliştirmedeki en büyük gerilemelerden biri oldu. Aşılı çocukların yaklaşık yüzde 80'i, RSV ile temastan sonra ciddi şekilde hastalandı.[11] İki çocuk öldü. Virüsü nötralize etmek yerine, aşının etkinliğini arttırdığı ortaya çıktı. Bu trajik sonuç, başlangıçta araştırmacıları bir kayıpta bıraktı, çünkü aşı, virüsün yalnızca kendini yeniden üretemeyen aktif olmayan bir kopyasını içeriyordu. Sentetik virüsü nötralize etmek için kullanılan sıvı formaldehitin trajik yan etkilerden sorumlu olup olmadığı araştırıldı, ancak madde yıllardır çeşitli aşılarda kullanılmış ve hiçbir zaman gözle görülür bir güvenlik sorunu yaşanmamıştı. Bilim, burada neler olduğunu anlamak için onlarca yıl çalıştı. Araştırmaya katılan çocukların akciğer dokusu incelendi[12] ve aşının insanlar üzerindeki etkilerini fareler üzerindeki etkileriyle karşılaştırdı.[13] . 2009sonunda şunu bulmayı başardılar: aşılı çocuklar tarafından üretilen antikorlar, RS virüsünü doğru bir şekilde tanımıyordu. Tehlikeli parçacıkların üzerine kenetlendiler, ancak virüsü nötralize etmek yerine sağlıklı hücrelere girmesini kolaylaştırdılar.

Ocak ayının o kader Cumartesi günü, Uğur yüzlerce koronavirüs araştırmasını gözden geçirdi ve alarmına, orijinal SARS virüsüne karşı aşılama çabalarında benzer gözlemlerin yapıldığını keşfetti.[14] 2005 yılında, Kanadalı araştırmacıların, patojene bir taç görünümü veren ve ona reseptörlere tutunan sivri uç proteini için bilgi içeren zararsız bir çiçek hastalığı virüsü vektörüne dayanan bir aşı geliştirdiklerini okudu. akciğer hücreleri yapışır. Aşı yaban gelinciği üzerinde test edildi ve sadece hastalığa karşı koruma sağlamadığı bulundu. Aksine: daha sonra virüsle enfekte olan aşılanmış hayvanlar, kontrol grubundakilerden çok daha kötü hastalık seyri gösterdi.[15] Hong Kong'da bir aşıyı Çin al yanaklı maymunlar üzerinde test eden bir araştırma ekibi tarafından da ciddi akut akciğer hasarı gözlemlendi.[16] Orijinal SARS virüsünün halefi olan MERS virüsüne karşı bir aşının test edildiği fare ve tavşanlarla yapılan hayvan deneyleri,[17] de felaketti.
Bilim adamları ne olduğunu kesin olarak bilmeseler de Uğur'un hafızasına kazınmış bir hipotez geliştirmişlerdi. Çalıştıkları zaman, antikorlar, bir bulaşıcı hastalık aşısının bağışıklık sistemini uyarmak için kullanabileceği en güçlü silahtır. Küçük, Y-şekilli protein yapıları davetsiz misafire -koronavirüs durumunda, başak proteinine- kenetlenir ve en önemli işlevini bloke eder: bir kilitteki bir anahtar gibi sağlıklı hücrelerin spesifik reseptörlerine bağlanmak ve nüfuz etmek. onları enfekte etmek için. Ama eğer bu son derece uzmanlaşmış

bir donanmaSaldırganlar hedeflerine doğru şekilde tutunamadılarsa, antikorlar virüsün hücrelere girmesini bile kolaylaştırdı. Bu durumda, virüs ekli antikoru bir kilit açma olarak kullanabildi. Başka bir deyişle: saldırgana atılan engelleyici hedefi biraz da olsa kaçırdıysa, onu kullanabilir ve böylece bir karşı saldırı başlatabilir.
Bu "enfeksiyon arttırıcı antikorlar" (Antikora Bağımlı Geliştirme veya kısaca ADE) olgusu yeni değildi. 1960'ların başlarında tarif edilmişti[18] ve bu, düzenleyicilerin yeni bir aşıyı değerlendirirken özellikle dikkat ettiği şeydir. Yeni bir profilaktik ilacın geliştirilmesindeki en ufak bir yanlışlık ölümcül olabilir. Araştırmacılar yıllarca, çoğunlukla deneme yanılma yoluyla bu tuzaktan kurtulmaya çalıştılar. Ancak BioNTech'in o zamanı yoktu. Virüs durdurulamayacak kadar yaygınlaşmadan önce acil durum aşısı geliştirme şansı vardı.
Uğur, en yakın iki meslektaşı Sebastian Kreiter ve Mustafa Diken ile yaptığı röportajda üç olasılığa dikkat çekti. İlk ve en iyimser olan, şirketin şanslı olduğu varsayımıydı - aşı tasarımının ilk versiyonu bile, ne kadar basit olursa olsun, ADE'ye veya başka herhangi bir büyük olaya yol açmayacaktı. İkincisi ve en karamsar olanı, SARS-CoV-2 aşısının, onu önlemek için hangi adımlar atılırsa atılsın ADE'ye neden olacağıydı. Üçüncüsü ve bilim insanını en çok heyecanlandıran şey, dikkatlice düşünülmüş bir aşının bu riskleri atlamasıydı. Uğur, "Farklı adaylar tasarlayacağız, ardından testleri yapacağız ve verilerin bize ne söyleyeceğini bekleyeceğiz" dedi.

BioNTech ekibinin yöneticileri arasında hem etkili hem de güvenli bir koronavirüs aşısı elde etmenin en iyi yolu hakkında çok az şüphe vardı: Spike proteinin özgün bir kopyasını geliştirdiler. 2009'da yapılan bir araştırma, patojenin insanları enfekte etmek için öncelikle koronavirüs yüzeyindeki bu küçük çıkıntılar olduğunu göstermişti. Çalışma ayrıca vücudun SARS korona enfeksiyonuna karşı bağışıklık tepkisinin öncelikle bu proteini hedef aldığını ve tehdidi durdurmanın en etkili yolu olduğunu gösterdi. "Şanslıydık" diyor Özlem. Bir İsviçre Çakısı gibi açılan ve sağlıklı hücrelere nüfuz etmek için çok sayıda aleti olan diğer birçok virüsün aksine, "bu virüs oldukça tek boyutluydu çünkü akciğer hücrelerine girdiği açıkça tanımlanabilir bir moleküle sahipti. döşeli ». Lightspeed ekibinin tek yapması gereken, aşısının bu molekülü tam olarak kopyalamasını sağlamaktı - kesin bir "profil" oluşturdu - bağışıklık sisteminin tepki kuvvetinin davetsiz misafiri tanımlamak ve saldırmak için kullanabileceği.
Bir ADE yan etkisinin meydana gelme olasılığını azaltmak için, bağışıklık sistemi keskin nişancılarının mutlak doğrulukla ateş etmesi gerekiyordu. Aşının askerleri eğitmek için kullanacağı yapı olan kopyalanmış başak proteini, tıpkı doğada olduğu gibi, dikenin çok özel bir formunu kopyalamak zorunda kalacaktı.
Ve bu hiç de kolay değildi.

Akciğer hücrelerine yerleşmeden kısa bir süre önce spike protein, kompakt, devedikeni benzeri bir şekilden daha uzun, uzun bir kalikse benzeyen bir yapıya dönüşür.[19] Sivri uçlu protein hücreye kenetlendiğinde, tekrar şekil değiştirir ve sivri ucun bir kısmı, virüsün hücreye girebilmesi için hücre zarını deldiği bir bıçak gibi uzatılır. genom geliyorhücreye girer ve orada çoğaltılabilir. Yani aşının işe yaraması için sivri proteinin kaliksinin şeklini taklit etmesi gerekiyordu. Bağışıklık sisteminin tepki kuvvetleri, virüse, hücreye nüfuz etmek için kullandığı form olan bir çırpıda bıçak haline gelmeden önce saldırması için bilgilendirilir. Biraz şansla bu, virüsün etkili yerleştirme sürecini kesintiye uğratır.
Bir aşı olarak inaktive edilmiş bir SARS-CoV-2 geliştiren aşı üreticileri, formaldehit kullanımı veya yüksek sıcaklıklar gibi patojeni zararsız hale getirmesi gereken yöntemlerin, başak kaliksinin tam şeklini yeniden oluşturmayı zorlaştırma riskiyle karşı karşıya kaldılar. protein. BioNTech ve aşısı olan kişinin kendi hücrelerinin başak proteini üretebilmesi için gerekli genetik bilgiyi sağlayan diğer şirketler için özel bir zorluk ortaya çıktı: virüsten ayrılan protein yapısı, doğası gereği boyutsuz olarak stabildi. Vücudun kendi hücrelerinin, mRNA onlara spike protein için gen dizisinin planını sağladığında, tam şekli değil, biraz değiştirilmiş bir yapıyı bir araya getirmesi oldukça olasıydı. Savunma güçleri daha sonra bağışıklık sistemi tarafından yanlış yapı üzerinde eğitilecek ve böylece hiçbir şeyle karşılaşmayacaktır. Ve sadece bu değil: tehlikeli bile olabilir. Bunun gibi bir senaryo muhtemelen RS virüsü felaketine ve 1960'larda MERS ve SARS aşısının prototipleriyle ilgili sorunlara katkıda bulundu.
Ancak Uğur, Ocak ayının o hafta sonu araştırması sırasında neyse ki çalıştığı gibi, Mainz'den 6.500 kilometreden fazla bir mesafede, tüm kariyerini RSV'ye karşı etkili ilaçların geliştirilmesine yardımcı olabileceklerini umarak bu tür viral antijenleri stabilize etmeye adayan bir bilim adamı vardı. ve diğer bulaşıcı hastalıklar. Adı Barney Graham'dı.
Graham şimdi Bethesda, Maryland'deki Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde (NIH) kıdemli bir immünolog ve virolog. Kansas'ta bir domuz çiftliğinde büyüdü ve biyolojiye geçmeden önce matematik okudu. 1980'lerde AIDS pandemisinin yıkıcı etkilerine tanık olduktan sonra, HIV ve RSV gibi diğer hastalığa neden olan virüsleri anlama konusunda bir saplantı geliştirdi. Aşı antijenleri olarak kullanılan virüs proteinlerinin boyutsal kararsızlığının bazı aşı geliştirmelerini engellediğini fark ettiğinde, kendisine bir çözüm bulma görevini verdi. 2012'de sivri uçlu antijenleri hücreye girmeden önce sahip oldukları formda korumak için bir yaklaşım geliştirdi. Bu, sonunda güvenli bir RSV aşısı bulma umudunu verdi.[20]
Kısa bir süre sonra aynı şeyi MERS virüsü ile denedi. Grip benzeri semptomları olan bir yüksek lisans öğrencisinden bir örnek kullandı.[21] ve yakın zamanda, patojenin ilk keşfedildiği ülke olan Suudi Arabistan'daki Mekke'den Hac'dan dönmüştü. Çıkıntının gen dizisindeki iki önemli amino asidi belirleyip

değiştirerek, spike proteini stabilize etmeyi ve çok daha güçlü bir antikor tepkisini tetiklemeyi başardı. Bu atılımdan[22] Uğur o hafta sonu Ocak ayında okudu. Bu sonucun bir SARS-CoV-2 aşısının başarılı bir şekilde geliştirilmesi için önemli olabileceğini hemen anladı.
Uğur, Graham'ın zaten Covid-19 üzerinde çalışıp çalışmadığını bilmiyordu ancak Şanghay'da dizilenen yeni koronavirüsün genetik kodunun MERS virüsüyle yüzde 54 aynı olduğu gösterilmişti. Her halükarda, bir Covid 19 aşısı için MERS virüsü artışından elde edilen herhangi bir bulguyu kullanacak kadar benzer. İki virüsün genomunu karşılaştırdıktan sonra Uğur, Graham'ın yönteminin muhtemelen Wuhan varyantının spike proteinini de stabilize edebileceğini buldu. Bu yapı ileBioNTech aşılarının sadece işe yarama şansını artırmakla kalmayacak, aynı zamanda korkunç ADE etkisinden de kaçınacaktır.
Uğur, öncelikle bir immünolog olarak kanser araştırmalarında aktif olduğu için, bulaşıcı hastalıklar konusunda uzmanlaşmış Graham ile hiç tanışmamıştı. Daha fazla araştırma, Graham'ın halihazırda yeni koronavirüse karşı bir aşı üzerindeki çalışmalarını halka açıklayan Amerikan mRNA şirketi Moderna ile çalıştığını ortaya koydu. Uğur, bunun kendisini daha fazla rahatsız etmediğini söylüyor. “Sadece bilim adamı arkadaşımın sorumluluk duygusuna güvendim” diye ekliyor. Tereddüt etmeden Graham'a kendisini tanıtan ve birlikte çalışma isteğini dile getiren bir e-posta gönderdi.
Graham hemen yanıtladı. İkili, e-posta ve telefon yoluyla dostane bir şekilde fikir alışverişinde bulundu ve veri durumunu tartıştı. Aslında, NIH araştırmacısı, 11 Ocak'ta yüklendiğinden beri yeni koronavirüsün gen dizilimi üzerine kafa yoruyordu - dizinin yayınlanması için baskı yapan bilim insanlarından biriydi. Graham Uğur, konuşmaları sırasında kilitli bir kasanın şifresinin moleküler karşılığı olan gerekli bilgileri verdi. Ofisi 3 boyutlu viral protein modelleriyle dolu olan gri saçlı Graham, “Ugur'un olağanüstü bir bilim insanı olduğu benim için hemen anlaşıldı” diyor. “Ona aşı yapmak istersem ne yapacağımı söyledim. Yani, şekli stabilize etmek için SARS-CoV-2 başak proteininin 986 ve 987 pozisyonlarını ayarlamak. "
Graham ayrıca Moderna ile bir patent anlaşmazlığı sorununu da reddetti. Deneyimli araştırmacı, “Kamu sektöründeyim” diyor. "Bunu yapmamın tek nedeni aşı geliştirmelerini daha hızlı ve daha iyi hale getirmekti." Her halükarda, ABD şirketiyle olan işbirliğinin daha çok kavramsal bir yapıya sahip olduğunu söylüyor. Ve Anthony Fauci ile birlikte olurdu,Bulaşıcı Hastalıklar Başkanı NIH, küresel pandemi müdahalesinde ABD hükümet kurumunun uzmanlığını uluslararası topluluğa taşımayı kabul etti. Graham, "Bir kriz yaklaşıyordu ve dahili olarak gizlilik veya potansiyel patent haklarına başvurmamaya karar vermiştik" diye hatırlıyor. Bunu, BioNTech geliştirme ekibi ile NIH arasında bir fikir alışverişi izledi ve yakın bir işbirliği üzerinde anlaşmaya varıldı.

Spike proteini üzerindeki dedektiflik çalışması henüz bitmemişti. Uğur, konuyu daha fazla inceledikçe, farklı araştırma gruplarının yaklaşımında temel bir farklılıkla karşılaştı.
Bazı araştırmacılar başak proteininin tamamını yeniden oluşturmak isterken, diğerleri bunun yalnızca bir kısmını, yani reseptör bağlama alanını (RBD) yeniden oluşturmayı tercih etti. RBD, virüsün akciğer hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerle kenetlenmesini sağlayan kısım olan sivri ucun ucudur. RBD'yi taklit eden bir aşı geliştirmek işi kolaylaştıracaktır. Bağışıklık sistemi için "profili", başak proteinin tamamını çok ayrıntılı bir şekilde yeniden üretmek yerine, yalnızca başak proteinin bir parçası ile doldurmanız gerekir. Aşı, daha az genetik "atık" ile daha basit bir yapıya sahip olacaktı. Tam başak proteinin 1200'ü yerine yaklaşık 200 amino asit - proteinlerin yapı taşları - olurdu. Bunlar RBD savunucularının argümanlarıydı. Hedef yapının önemli ölçüde daha küçük olması, eğer gerekiyorsa ADE etkisi riskini önemli ölçüde azaltabilir. Spike proteinin geri kalanına karşı hiçbir antikor üretilmeyeceğinden, yanlış yönlendirilmiş antikorların virüsün yardımına gelme olasılığı çok daha düşük olacaktır. Yalnızca RBD aşısı tarafından ortaya çıkarılan antikor yanıtının tamamı bu kadar küçük bir alanda yoğunlaşmışsa, hepsinin 25 ila 40 farklı olma olasılığı daha yüksekti.İstilacı herhangi bir virüs parçacığı üzerindeki sivri proteinleri etkili bir şekilde nötralize eder.[23] Biri yalnızca RBD'yi hedefleseydi, bağışıklık sisteminin birlikleri, virüs spike proteininin diğer bölümleri tarafından dikkati dağılmazdı, ancak en önemli görevlerine konsantre olabilirdi - saldırganın kullandığı silahın ucunu tam olarak köreltmek. Sağlıklı hücrelere girmeye zorlanır.
Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi direktörü George Fu Gao'ya göre, RBD yönteminin savunucuları arasında bazı bilimsel ağırlıklar vardı. Gao, Oxford ve Harvard'da okudu ve Graham'ın eski bir arkadaşıydı. İkisi haftalardır farklı yaklaşımlarını tartışıyorlardı. Amerikalı, kendi yaklaşımının - stabilize tüm ani yükselişin - daha iyi olduğunu düşündü, ancak yine de Uğur'u bir RBD aşısı düşünmeye ikna etmeye çalıştı. "George Gao'ya yardım etmeye çalıştım" diyor. Moderna, tüm Spike'ı tercih etti ve daha üstün olduğu ortaya çıkarsa, alternatif yaklaşımı benimseyen birinin dünya için iyi olacağını düşündü. Graham, BioNTech'in hiçbir şeyi şansa bırakmayacağını ve her iki seçeneği de test etmeyeceğini çok az biliyordu.
Uğur, Graham'ın argümanlarını çok inandırıcı buldu. Bildiği kadarıyla, reseptör bağlama alanı, mutlak bir "olası mutasyonlar için sıcak nokta" idi. Virüsün çeşitlerinin yakında beklenmesiyle, tüm başak proteinini hedef alan bir aşının daha uzun süre etkili kalma olasılığı yüksekti. Ancak bilim dünyasında tahminde bulunmak yeterli değildir. Hem RBD bölümünün kısıtlanması hem de tüm S proteininin çoğaltılması, SARS ve MERS virüsleri üzerindeki klinik öncesi testlerde araştırılmıştır. Ancak etkinlik açısından asla karşılaştırılmamışlardı. Her iki yaklaşım için de güçlü bilimsel kanıtlar vardı, ancak sonunda Graham ve Gao arasında karar vermenin tek bir yolu

olacaktı. “Project Lightspeed” ekibi, her iki yaklaşımı da karşılaştırmalı olarak inceleyecek ve ardından kendi verilerine dayanarakUğur'un çok beğendiği deneyci Karl Popper'ın ruhuyla karar verin.
Zaman baskısı göz önüne alındığında, bu karar tamamen aptalcaydı. Covid-19 aşısı geliştiricileri en başından şu ya da bu şekilde karar vermişti: Moderna'ya ek olarak, Oxford Üniversitesi, Rus ve Çinli bilim adamlarının yaptığı gibi, adayını tam bir başak proteini ile donatacaktı. Uğur ve Özlem, kullanılan antijenin yani aşının hedef proteininin başarı ile başarısızlık arasındaki farkı yaratabileceği görüşündeydiler.
Çift, solunum yolu enfeksiyonlarını kontrol etmenin zor olduğunu biliyordu. Bağışıklık sisteminin enfeksiyonu önleyebilmesinin tek yolu, virüsü (bloke edici antikorlarla) burun ve ağızdaki mukoza zarından veya akciğer hücrelerinin yüzeyinden hücrelerin kendilerine bir milimetre kadar durdurmaktı. Maruz kalındığında ve antikorlar yeterince hızlı olmadığında, patojen hücre duvarından geçerek hücre içinde kendinin onbinlerce hatta milyonlarca kopyasına kadar çoğalır Bilimsel yayınlar gösteriyor ki SARS-CoV-2 spike proteini ürkütücü bir seviyede hız ve güç, neredeyse bir Velcro tutturucu gibi alıcılara kenetlenir. Bu, antikorların zamanında müdahale etmesini ve davetsiz misafiri etkisiz hale getirmesini daha da zorlaştırır. Bu nedenle, aşı tarafından harekete geçirilen bağışıklık birliklerinin, saldırganı hücre zarını kırmadan önce yakalaması önemliydi ve bu son derece güçlü bir antikor tepkisi gerektiriyordu. Özlem ve Uğur, aşılananların büyük çoğunluğunu hastalıktan korumak için iki aşının gerekli olabileceğini varsaydılar. Ancak aşının sadece bir antikor tepkisi ortaya çıkarmaktan fazlasını yapması gerekiyordu. Koronavirüsle savaşmak, tekrarlanan enfeksiyonlardan kaçınmak, ancak özellikle ciddi hastalıklara karşı korunmak için aşı antijeninin - yaRBD veya tüm başak proteini - bağışıklık sisteminin tüm birliklerini harekete geçirin.
Vücudun belirli virüslere karşı harekete geçirdiği keskin nişancılar nihayetinde iki kategoriye ayrılabilir. İlk savunma hattı olan hümoral bağışıklık tepkisi, istilacılara hücrelerimize yerleşme şansı bulamadan kan ve lenf dokusundaki yüzeylerden saldıran antikorlar tarafından oluşturulur. İkinci koruyucu güç, birinci savunma ağından geçen tüm yabancı cisimlere saldıran hücresel bağışıklık tepkisidir. Bu son derece özel kuvvet, sözde T hücrelerinden oluşur. Enfeksiyonla enfekte olan vücuttaki hücreleri yok ederler.
En yaygın patojenlerin bazıları için bu SWAT ekipleri gereksizdir. Örneğin, kuduz tek başına antikorlar tarafından yenilebilir.[24] T hücreleri, tüberküloz, HIV ve sıtma gibi hücreleri istila eden ve antikorlar virüsü nötralize etmeden önce onları enfekte eden diğer bulaşıcı hastalıklarla mücadelede kritik bir rol oynar. İyileşen SARS hastalarında yapılan erken çalışmalar, iyileşmenin ancak bu T hücre güçlerini aktive ederek mümkün olduğunu göstermişti. Yeni koronavirüs ile, tüm immünolojik cephaneliğe ihtiyaç duyulduğu varsayılabilir. BioNTech ekibi, hücresel bağışıklık tepkisini aktive etmek için mRNA teknolojisini mükemmelleştirmişti, çünkü T hücreleri, planlanan kanser

tedavileri için daha da kritik bir öneme sahipti. İki tip T hücresini etkinleştirmek için yoğun çalışmalar yapıldı. CD4 T hücreleri - T yardımcı hücreler olarak da bilinir - bağışıklık tepkisinin çeşitli mekanizmalarını tetikler ve düzenler. Bağışıklık sisteminin diğer hücrelerinin aktif kalmasına ve uzun süreli bir hafıza geliştirmesine yardımcı olurlar, böylece ilk temastan aylar veya yıllar sonra bir patojeni tanıyabilirler. CD8 T hücreleri sitotoksik T hücreleridir (CTL olarak da adlandırılır). Olağanüstü yeteneğin varVirüs hücre zarının arkasına gizlenmiş olsa bile enfekte hücreleri tespit eder. Sitotoksik T hücreleri, enfekte hücreler üzerindeki virüsün küçük parçalarını tanır ve böylece izi alabilir. Vücutta devriye gezen CD8 birlikleri, böylece kendi barikatlarının arkasına gizlenmiş düşmanı bulmalarını ve ortadan kaldırmalarını sağlayan bir tür X-ışını görüşüne sahipler.

Uğur, mevcut koronavirüs literatürünü incelerken 15 yıl önce yayınlanmış bir çalışmaya rastladı. Virüsü tanıyan CD8 T hücrelerinin görünümünün, orijinal SARS virüsü ile enfeksiyonları daha az ölümcül hale getirdiğini gösterdi. SARS-CoV-2 ve bu koronavirüs çok benzer olduğundan, insanları SARS-CoV-2'den ölümden kurtarmak isteniyorsa, güçlü bir T hücresi yanıtının çok önemli olduğu varsayılabilir.

Ancak çok fazla T hücresini aktive etmek de tehlikeliydi. Antikorlar ADE'ye neden olabileceği gibi, çok fazla T hücresinin sitokin fırtınası olarak bilinen şeyi kıvılcım çıkarma olasılığı da vardır. Bağışıklık sistemi geçersiz kılar.[25] T hücreleri doğru zamanda müdahale ettiklerinde hayat kurtarırlar. Ancak savaş alanında geç ortaya çıkarlarsa ve virüs zaten birçok organ hücresine bulaşmışsa, “düşmana” saldırmaya devam edecekler, ancak bu saldırı, potansiyel olarak ölümcül bir sonuçla sağlıklı dokuda ikincil hasara yol açacaktır. Uğur, tüm bu potansiyel risklerin “beni gerçekten çıldırttı” diyor. Etkili bir aşı geliştirmeyi özel bir birimi bir araya getirmeye benzetiyor. Birlikler iyi eğitilmişse, çok fazla sivil zayiata yol açmadan işgal altındaki binalara hücum ederler. Bununla birlikte, yanlış yöne gönderilirlerse veya yalnızca düşman çok ileri ilerlediğinde çağrılırlarsa, aslında savunulması gereken tüm şehir sonraki savaşın çapraz ateşinde yok olabilir.

Silahlı kuvvetler tarafından yapılan eğitimin ve saldırının başarılı olup olmadığı, büyük ölçüde hangi antijeni - aşının hedef yapısını - seçtiğinize ve mRNA'yı nasıl oluşturduğunuza ve onu proteini üreten ve bağışıklık sistemini eğiten vücudun kendi hücrelerine nasıl getirdiğinize bağlıdır. sistem olmalıdır. Bunu akılda tutarak, çift günlerini bağışıklık sistemi ordusunun çeşitli birimlerinin davranışları hakkında bildikleri ile SARS virüsleri hakkında mevcut bilgiler arasında bağlantı kurarak geçirdi. Bu tür dedektiflik, Uğur ve Özlem'in DNA'larına derinden işliyordu. Akademisyenlerin en sevdikleri teorileri savundukları ve onları karalayanlara karşı ömür boyu kin besledikleri yoğun politize tıbbi araştırma dünyasında, çift kesinlikle agnostik kaldı ve onlara rehberlik etmek için sağlam verilere güvendi.

Bu tutuma göre, kullanılan antijenlerde diğer şeylerin yanı sıra farklılık gösteren birkaç aşı adayını test edeceklerdi: Barney Graham'ın stabilize S proteini veya George Gao'nun spike proteinin RBD kısmı. Ancak her yeni adayla birlikte "Lightspeed projesi" daha karmaşık hale geldi ve BioNTech acele etmek zorunda kaldı.
Uğur, birkaç aşı adayını mümkün olan en kısa sürede insanlar üzerinde klinik deneylere sokmak için belirli bir plan yapmak üzere en deneyimli yirmi çalışanı görevlendirdi. Ocak ayındaki ilk toplantıların aksine artık bu virüsün ne kadar tehlikeli olduğu açıktı. Diamond Princess adlı yolcu gemisi Japonya açıklarındaydı. Yüzlerce yolcunun SARS-CoV-2 testi pozitif çıktı. 5 Şubat'ta gemi karantinaya alındı. Virüsün hızla yayılabileceğine dair bir kanıt daha. Maskeler Alman eczanelerinde satıldı.[26]
Ancak Uğur, BioNTech uzmanlarının tamamının aşı geliştirmenin aciliyeti konusunda ikna olmadığını hissetti. Bir kaçÇiftin uzun zamandır planladıkları tatil için ayrılmadan günler önce korkuları doğrulandı. Uğur, aşının geliştirilmesi için zaman çerçevesini netleştirmek için bir ekip toplantısı düzenlemişti. Toplantı başlamadan birkaç saat önce yöneticilerden biri kendisine "Sizi uyarmak için" diye bir mesaj gönderdi. "Eylül'den önce klinik denemelere başlamanın imkansız olduğunu söylüyorlar."
Uğur o öğleden sonra -iki düzine çalışanla tıka basa dolu- ofisine girdiğinde gerginlik elle tutulur bir hal aldı. Bireysel bölüm başkanları, değerlendirmelerini gergin bir şekilde dile getirdiler: Bir çalışma aşamasına başlanması aylar alacaktı. Buna karşılık, önerilen mRNA platformlarının karşılaştırılması için daha fazla veri toplarken, çeşitli adayları insanlarda test etmek için hazırlamak için gereken bireysel adımları açıkladılar. Toksikoloji çalışmalarının tamamlanması ve gönüllüler için yeterli aşının üretilmesi aylar alacaktı.
“Seni anlıyorum ama daha hızlı olması gerekiyor,” diye ısrar etti Uğur orada bulunanları. Bireysel adımların neden hızlandırılamadığını kendisine nazikçe açıklamasını istedi. "Bana bunu imkansız kılanın fizik yasaları olduğunu söylerseniz, o zaman bunu kabul edeceğim," dedi, söz konusu denenmiş ve test edilmiş iş akışlarını gören bazı kıdemli bilim adamlarının hafif hoşnutsuzluğuna. Sorumlu bilim adamı Stephanie Hein, “İş bakterideki aşı antijenlerinin gen dizilerini klonlamaya geldiğinde, 'Ama bir doktora öğrencisi olarak bunu şöyle yaptım' dedi. «Ve biz de 'E-coli bakterilerinin büyümesini beklemek zorundayız' dedik."
Uğur daha sonra sadece birkaç saat sürecek daha hızlı bir yöntem önerdi. Ancak bir kez daha ana mesajı şuydu: BioNTech bir şansa sahip olmak istiyorsa,Bu virüse karşı zamanında bir aşı geliştirmek için Lightspeed ekibinin görevlerini paralel olarak tamamlaması gerekiyordu. Mantra şuydu: "Önce en hızlı, sonra en iyisi." BioNTech mükemmel yapıyı beklemezdi. Görev, çalışan bir aşı sağlayabilecek antijeni ve mRNA platformlarını belirlemek ve bunu onaylatmaktı. "İnsanları koruyan ve güvenli olan bir aşı ile acil durumun kontrol altına alınmasına yardımcı olur olmaz, gerekirse daha da iyi bir ikinci nesil

üzerinde çalışabiliriz" dedi. Şimdi öncelik, bilinmeyenleri netleştirmekti - çalışan bir aşı olup olmadığı ve zarara neden olup olmadığı sorusu.
Tartışmanın ilerleyen seyrinde, tamamen teknik bir bakış açısından, bu soruları yanıtlamanın, mevcut olanlardan sadece birkaçı bunun gerçek dünyada mümkün olacağına inansa bile, önemli ölçüde hızlandırılabileceği ortaya çıktı. Uğur, yeterli aşı materyali üretmek ve bunu laboratuvarda ve hayvanlar üzerinde test etmek için normalde BioNTech'in nispeten küçük kanser aşılarından sorumlu olan ekipler ve işbirliği ortaklarının 24 saat çalışması gerektiğini söyledi. Ancak, tüm dış tedarikçilerin aynı hızda çalışmasını sağlamanın zor olacağını kabul etti. Bununla birlikte, klinik araştırmaya başlama hedefi açıktı: "1. Aşama çalışmasına Nisan'da başlamalıyız."
Bunun netleştirilmesinin ardından Uğur, Özlem ve kızları, bagajlarında bilgisayar monitörleri ve kahve makinesiyle Lanzarote'ye uçtu. Yolda, üçü büyük kalabalıklardan kaçınmaya çalıştı. Güneşli tatil evlerine varır varmaz Elmas Prenses'in ilk ölümlerinin haberi onlara ulaştı ve endişelerini artırdı. Beklendiği gibi, “Lightspeed projesi” iki bilim insanının tatilini belirledi, kesintiye uğradı. koşu, yüzme ve yüksek yoğunluklu antrenmanlar için kısa molalar. Çift, Lanzarote'den Mainz'deki aşı geliştirme sürecini yönetirken, Çinli ilaç devi Fosun ile ortaya çıkan bir işbirliği tüm dikkatini talep etti. Bu şirket Wuhan'da iki hastane işletiyordu, bu yüzden hastalığın patlak vermesine yakından tanık olmuştu. Uğur'un Ocak ayındaki yönetim kurulu toplantısında yeni patojene karşı önlem alınacağını açıklamasının hemen ardından BioNTech'in Strateji Başkanı Ryan Richardson ile bir bankacı aracılığıyla iletişime geçmişti. Fosun temsilcisinin sorusu netti: "Yeni koronavirüse karşı bir aşı üzerinde çalışıyor musunuz ve eğer öyleyse, bunun hakkında konuşabilir miyiz?"
Fosun, bu talebin BioNTech'teki kapıları kırdığından pek şüphelenmedi. Yönetim ekibi, enfeksiyon ve hastalık olasılığının yüksek olduğu yerlerde yapılması gereken klinik deneylerin uygulanabilir olup olmadığı konusunda endişeliydi. O sırada Uğur'u hemen bilgilendiren Richardson, “'Çin'de bir ortağa ihtiyacımız var' diye düşündük” diyor. 29 Ocak'ta Uğur, Boston'dan halka açık Fosun şirketi için çalışan onkolog meslektaşı Aimin Hui ile konuştu. Uğur, Hui'nin BioNTech'in yetenekleri ve kanser tedavileri üzerindeki klinik denemelerin sonuçları hakkında iyi bilgi sahibi olduğunu kaydetti. Aimin Hui, "BioNTech'in diğer önde gelen mRNA şirketlerine göre çeşitli avantajları olduğunu fark ettim" diyor. Hui, "Benim için en önemlisi, çeşitlendirilmiş bir platforma sahip olmalarıydı - bu, başarılı aşı geliştirme şansını önemli ölçüde artırdı," dedi ve şirketin bir dizi mRNA teknolojisi bileşeni geliştirdiği anlamına geliyordu. Hui zamanın bastığını duydu. Birkaç hafta önce eşi korona salgını nedeniyle Çin'den neredeyse hiç çıkmamış ve ona tahribatı anlatmıştı.SARS-CoV-2 oraya neden oldu. Uğur'un Avrupa'da iş yaptığı birçok karar vericinin aksine, Hui'yi küresel tehdide ikna etmesi gerekmedi.

Asya'da çok zaman geçiren ve orada BioNTech'in önünü açmaya çalışan Richardson, diğer Çinli şirketlerle bazı keşif görüşmeleri yapıldığını, ancak Fosun'a olan ilginin "doğrudan şirketin tepesinden geldiğini" bildiriyor. Uğur, Hui ile ilk görüşmesinden sadece iki hafta sonra onunla şahsen tanışmak için Boston'a gitti. Aslında sadece kısa bir süre akşam yemeği için buluşmak istediler, ama "sonunda neredeyse üç saat konuştuk" diyor Hui, "ve yemek yemeyi unuttuk". İkili, birkaç kağıt peçete üzerinde, tuhaf bir şekilde hâlâ basit bir salgın olarak sınıflandırılan şeyin merkez üssü olan Çin'deki klinik deneyler için bir plan hazırladı. Birkaç gün sonra, iki şirket gizli bir anlaşma imzaladı ve ilk verileri değiş tokuş etti. Kanarya Adaları'ndaki tatilleri sırasında Uğur ve Özlem, araştırma ve geliştirme çalışmaları için daha kapsamlı bir plan hazırladılar ve Fosun bunu Çin lisans kurumu CDE'ye kaydettirdi.
22 Şubat 2020 Cumartesi sabahı saat beşte çift, Uğur'un otel dairelerinin küçük mutfağına kurduğu monitörlerin önünde yorgun argın oturmuş, CDE'den görüntülü aramayı bekleyerek kendi görüntülerini sunmayı bekliyorlardı. “Işık Hızı Projesi” . Aimin'in oluşturduğu bir ekibin yardımıyla iki doktor, kızları havuz başında kitap okurken yarım gün önce sunumlarını uygulamıştı. BioNTech'in Alman Paul Ehrlich Enstitüsü'ne sunduğu brifing belgeleri Mainz'de güncellendi ve bir gecede Fosun ekibi tarafından tercüme edilerek Çinli yetkililere sunuldu. Pekin'deki büyük bir konferans odasından bağlantılı olan bir düzine CDE üyesi iki bilim adamına baktı ve daha fazlasını öğrenmek istedi. Pek çok Avrupalı için olduğu gibi Uğur ve Özlem için de bu görüntü yeniydi:Konferans salonundaki insanlar birbirlerinden uzak durdular ve maske taktılar. Virüsün tahribatına yakından tanık olanlar için bu, doğal bir mesele haline gelmişti.
Şortunun üzerine iş gömleği giyen Uğur, şirketinin RNA teknolojisini İngilizce olarak anlattı. Tercümanların tercüme edebilmesi için birkaç dakikada bir durakladı. Almanya merkezli Andreas Kuhn, üretim sürecini sundu. Klinik test stratejisini sunma sırası Özlem'e geldiğinde, Özlem gergindi. “Slaytlarımı okuyamadım” diyor, “Çinceydiler. Ara sıra bir yerlerde bir 'BioNTech' vardı." CDE'den İngilizce'ye çevrilmiş aşağıdaki sorular, kendisinin ve diğer konuşmacıların anlaşıldığını açıkça ortaya koydu. Toplantı iki saat olarak planlandı, ancak Aimin Hui'ye göre “dört saatten fazla sürdü”. Lightspeed ekibi daha fazla açıklama sağlamaya söz verdi.
Daha önce sadece Çin'den bilinen kıyamet sahnelerinin yakında Avrupa'da da yaşanacağı ertesi gün belli oldu. Üçüncü bir ölümün ardından İtalyan makamları ülkenin kuzeyindeki bir salgını kontrol altına almak için sert önlemler aldı. Okullar ve süpermarketler kapatıldı ve futbol oyunları iptal edildi.[27] Uğur ve Özlem hala tatil dairelerinde otururken, komşu ada Tenerife'den gizemli bir haber geldi.[28] Bir İtalyan doktor ve karısının yeni korona virüsü için pozitif test etmesinden sonra 1000 iyi misafir ve bir otel çalışanı karantinaya alındı. Sağlık sistemlerinin çökebileceği ve virüs bulaşan kişilerin bu süreçte evde kalıp ailelerine de bulaşabileceği ihtimali Uğur'u acil

alışverişler yapmaya yöneltti. Kızı, “Babam kendiliğinden Amazon'dan bir sürü şey sipariş etti” diye hatırlıyor. Yetişkin ve çocuk bedenlerinde eldiven ve koruyucu giysiler Mainz'e teslim edilmelidir.
Ailenin korkusu, beklenmedik bir şekilde şiddetli Sahra rüzgarlarının Kanarya Adaları'na çarpması ve son yılların en kötü kum fırtınalarından birine neden olması ve tüm havaalanlarını kapatmasıyla daha da arttı. Birkaç gün içinde eve uçmak isteyen üçlü, pencerelerin dışında sadece turuncu bir sis gördü. Herkesi rahatlatan bir şekilde, hava hızla düzeldi ve tatilciler planlandığı gibi Almanya'ya geri dönebildiler. Eve döndüklerinde, yiyecek almak için bir süpermarkette durdular. Kasada kız, en son moda aksesuarını yakalamak için bir selfie çekti: üçü de maske taktı.

Bölüm 4
biyohackerlar

Sierk Poetting, Avusturya Alpleri'nde kayak yaparken bir çalışandan telefon aldı. Güney Hunsrück'te bölgesel bir trenin durduğunu söyleyen bir ses biraz endişeliydi. Küçük bir ortaçağ kasabasının dışında bir polis arabası ve ambulans konvoyu etrafını sarmıştı.[1] Sağlık görevlileri tam vücut koruyucu giysiler giydi. Trenin ortasında üstü açık bir arabaya girdiler ve biraz hasta görünen bir adamı dışarı çıkardılar. BioNTech çalışanı Poetting telefonda yüksek sesle okurken, yolcu birkaç saat önce Milano'da tren değiştirdiği İtalya'dan uçakla gelmişti. Frankfurt Havalimanı'ndan Nahe boyunca Saarbrücken'e giden tren yolculuğunda aniden grip benzeri semptomlar geliştirdi. Adam en kötüsünden korktuğu için yeni kurulan korona yardım hattını aradı ve kurtarma konvoyunu gönderdi. Olası enfeksiyon yollarını takip edebilmek için vagondaki diğer yolcuların kişisel bilgileri kaydedildi.
Bunların hiçbiri endişe kaynağı değildi. Almanya'nın geri kalanında neredeyse hiç heyecan yaratmayan bu olayla ilgili yalnızca Rheinland-Pfalz'daki yerel haberler bildirildi. 26 Şubat 2020 idi. İtalya'da sayılar hızla artmasına rağmen, şimdiye kadar 400'den fazla enfeksiyon tespit edilmedi. Trendeki adamın aslında Covid-19 ile enfekte olma olasılığı hala son derece düşüktü. Ancak, Sierk Poetting'in daha çok olayın gerçekleştiği yerdi (çoğu Alman'ın haritada araması gerekirdi).güneşten yanmış boyun dik dursun. O zamanlar BioNTech'in en büyük üretim tesisi, daha önce Bruce Willis'in doğum yeri olarak bilinen Idar-Oberstein'da bulunuyordu. Kanser aşısı çalışmaları için materyalin üretildiği yer burasıdır. Ve BioNTech ekibi, mevcut tesislerin koronavirüse karşı ilk aşı partilerini üretmek için ne kadar uygun olduğunu uzun süredir kontrol ediyor. Salgın, ilgililerin dikkatsiz olmasını imkansız kılacak şekilde yaklaşıyordu.

"TAMAM. Şimdi bu kadar," dedi Poetting ve telefonu kapattı. Bu onun tatiliyle ilgiliydi. Kayak gözlüklerini çıkardı, eldivenlerini çıkardı ve BioNTech kurulu ilk kez yeni koronavirüs hakkında konuşur konuşmaz kurduğu kriz görev gücü için cep telefonuna bir mesaj yazdı. "Bir araya gelmeliyiz" diye yazdı. "Olabildiğince çabuk."

Poetting resmi olarak Mali İşlerden Sorumlu Başkandı, ancak aynı zamanda personel konularından da sorumluydu. Şimdiye kadar, sağlığı koruma önlemleri, intranette ("İnterRNA" komik adıyla) "Doğum günün kutlu olsun" sesiyle ellerinizi nasıl doğru şekilde yıkayacağınızı gösteren bir video ile sınırlıydı. İkinci önlem olarak koridorlara dezenfektan jelli dispenserler yerleştirildi. Duran trenin bildirilmesinden bir gün önce, her zaman neşeli CFO, orta düzey yönetimi hayrete düşüren iyi bir video konferans sistemi için iyi bir zamanda etrafa bakılması gerektiğini önerdi. BioNTech, kanser için hücre tedavilerini araştıran küçük bir Boston şirketi olan Neon Therapeutics'i satın alma sürecindeydi. Sierk Poetting, iki ülke arasında seyahat etmenin yakında imkansız olacağına inanıyordu. "Ama," diye hatırlıyor, "birkaç günüm daha var sanıyordum."

Poetting, Idar-Oberstein'daki olayı görev gücüyle tartıştıktan sonra, bir adım daha ileri gitmeye hazırdı. Avrupa çapında ticaret fuarları ve spor etkinlikleri düzenlendiiptal edildi. Süpermarket rafları boşaldı. Yakında makarna ve tuvalet kağıdı artık mevcut değildi. Bir trende tek bir yolcu kaosa neden olmak için yeterliyse, o zaman mobil, uluslararası BioNTech iş gücünün tek bir hasta çalışanı şirketi haftalarca felç etmek için yeterli olacağını düşündü. Karısı ve dört oğlu yokuş aşağı inmeye devam ederken, sıkı koruyucu kurallar koymaya başladı. Bir koronavirüs etkin noktasından dönen veya bunun uygulandığı biriyle yaşayan herhangi bir çalışanın iki hafta boyunca şirket binalarına girmesi derhal yasaklandı.

Bu yeni düzenlemeler Uğur ve Özlem'in tam desteğini buldu. “Project Lightspeed” bir Covid-19 aşısı üzerinde en yüksek hızda çalışırken, çalışanlarının sağlığı konusunda zaten endişeliydiler, çünkü işgücünün bir kısmı bilmeden bir süper yayıcı etkinliğe katıldı: Mainz Karnavalı. Bilim insanı çift genellikle şehri çıldırtan koşuşturmacadan kaçarken, Mainz karnaval geçit töreni yerel halkın kaçırmak istemediği bir olaydı. BioNTech'in güvenlik ve teknik alandan sorumlu kişisi François Perrineau, “Oraya kostümlerle gittim” diyor. "Tıpkı her yıl olduğu gibi, dışarıda çok sayıda insan vardı." Bundan sonra François, "soğuk algınlığı" olarak kabul ettiği grip benzeri semptomlar geliştirdi. Bu güne kadar, tüm şirketi kolayca etkileyebilecek bir salgının “sıfır hastası” olmaya yakın olup olmadığını bilmiyor.

Kişisel düzeyde de Uğur'un korkuları hiçbir şekilde azalmamıştı. Kanarya Adaları'ndaki aile tatilinden dönerken, Mart ayının başıydı, telefon evde çaldı. Kız kitabını bir kenara koydu ve cevapladı. "Ah, tatlım, kendini iyi hissetmediğin için gerçekten üzgünüm," dedi tamamen sağlıklı kız, annesinin şaşkınlıkla söylediğini duydu. Ama çabucak fark etti: Ailesi, beklenenden daha

yoğun olduğu ortaya çıkan bir etkinlikteydi.ortaya çıktı ve Uğur bir kaçış stratejisi arıyordu. "Merak etme," dedi Özlem teatral bir şekilde. "Birazdan evde olacağız, sonra seninle ilgileneceğiz." Kısa bir süre sonra anne-baba geri döndü ve Uğur hemen ellerini ve yüzünü sabunlamak için banyoya koştu.
Özlem sabah koşu yaparken yeni bir podcast keşfetmişti: Berlin Charité'deki virolog Christian Drosten, yakında ulusal bir ünlü olacak. İlk bölüm, trenin Idar-Oberstein'da durduğu gün yayına girdi. O zamanlar Almanya'da kayıtlı sadece birkaç düzine vaka vardı ve Almanya hala Çin'e koruyucu giysi ve dezenfektan gönderiyordu.[2] 2002 SARS virüsü genomunun keşfine katılan ve MERS virüsü için kanıtlar geliştiren Drosten, o sırada İtalya'ya seyahat etme konusunda hala rahattı.[3] Yeni korona virüsü için kapsamlı testler yapılmadığı için gerçek enfekte insan sayısının tahmin edilmesinin imkansız olduğunu ve muhtemelen resmi rakamlardan çok daha yüksek olduğunu vurguladı. Bir noktada netti: "Bir pandemimiz var."[4]
Podcast'ten kaçınılmaz olarak hızlanan seksenlerin şarkılarından oluşan bir çalma listesine geçerken Özlem, Drosten'in sözlerini düşündü. Bu virüsle savaşmaya geldiğinde, BioNTech henüz başlangıç çizgisinde değildi. Daha yavaş, daha pahalı yöntemleri tercih eden aşı üreticilerinin bazı avantajları vardı. Platformları denendi ve test edildi; buna dayanan aşılar milyonlarca kez test edilmiş ve güvenli oldukları kanıtlanmıştır. Yüz milyonlarca insan bu tür maddelerle aşılanmıştı. Milyarlarca kutuyu teslim etmek için tam donanımlı üretim tesisleri görev başındaydı. Buna karşılık, genel kullanım için henüz tek bir mRNA ilacı onaylanmamıştı.
mRNA araştırma şirketi Moderna'nın aksine BioNTech, aşıyı kasa enjekte etmek için kullanmak istedikleri yeni lipid kabukları ile mRNA platformlarının spesifik kombinasyonu için klinik verilere sahip değildi. Laboratuvar deneylerinde, BioNTech yeniliklerinin altında yatan karmaşık mekanizmaların güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. Ancak insan organizmasında ve daha önce keşfedilmemiş bir patojene karşı nasıl tepki vereceklerini tahmin etmek imkansızdı. Bu nedenle, birçok yönden şirket, pazarlanabilir bir korona aşısı geliştirmek için en olası adaydı.
Öte yandan Özlem, BioNTech'in benzersiz bir avantajı olduğunu biliyordu. Onlarca yıllık araştırma, bilim insanı çiftinin ekiplerine olanak sağladı ve bu, şimdi birkaç hafta içinde etkili bir aşı tasarlamayı ve üretmeyi mümkün kıldı. Şu anda karanlık olan gökyüzüne karşı bile yıldızlar iyiydi. Koronavirüs fethedilebilir görünüyordu. Spike proteinleri açıkça tanımlanmıştı ve onları geçersiz kılmak o kadar da zor görünmüyordu. Zamanlama da iyiydi. Son yıllarda şirket, zengin araç kutusunu bu mütevazı moleküle gerçek süper güçler veren mRNA tasarım bileşenleriyle doldurmuştu. Ekip, mRNA'yı insan hücrelerine dahil edilecek kadar uzun süre koruyan bir dizi özel lipid formülasyonu geliştirmişti. Yeni koronavirüs hayvanlardan insanlara biraz daha erken sıçramış olsaydı, bu teknolojilerin hiçbiri insan klinik çalışmalarında

kullanıma hazır olmazdı. Ama şimdi, yüz yılın en kötü sağlık krizi sırasında, BioNTech tıbbi bir atılım yapmak için iyi bir konumdaydı.
BioNTech'in ne kadar zaman geçtiğini ve 2020'de Lightspeed ekibi için bu başarıyı mümkün kılan hangi özel enstrümanların olduğunu anlamak için 1796'ya geri dönmemiz gerekiyor. Edward Jenner'ın bahçıvanın oğlunu ilk kez sığır çiçeği ile aşıladığı ve modern aşı araştırmalarının yolunu açtığı zamana geri dönün.
İngilizler tarafından kullanılan yöntem, iki yüzyılı aşkın bir süredir aşağı yukarı değişmeden kullanıldı. Jenner, sığır çiçeği hastalığına yakalanmış kadın sağımcıların nadiren çiçek hastalığına yakalandığını ve bu hastalığın genellikle ölümcül olduğunu fark etmişti. Ve böylece çocuğu kasten inek çiçeğinin canlı bir versiyonuyla aşıladı. Bu, sekiz yaşındaki çocuğun bağışıklık sistemini harekete geçirdi. Çok daha tehlikeli bir düşman -çiçek hastalığı virüsü- yaklaşır yaklaşmaz, vücudun savunma güçleri onu tanıyacak, çoğaltacak ve çok sayıda geri püskürtecekti. Temel konsept oldukça etkili ve uygulanması teknik olarak kolaydır. Bağışıklık sistemi deyim yerindeyse bir ordu kampıdır, aşı kapıdan koşarak gelen ve yakalanan düşmanı önüne iten muhafız rolünü oynar. Uyuyan silahlı kuvvetleri sarsar ve onlara bu davetsiz misafiri ve ona benzeyen herkesi ne pahasına olursa olsun yok etmelerini emreder.
Elbette Jenner ve çağdaşları çiçek aşısının arkasındaki moleküler mekanizmalardan habersizdiler. İmmünoloji ve viroloji disiplinleri henüz ortaya çıkmamıştı. 1930'larda elektron mikroskobu icat edilene kadar kimse bir virüsü kendi gözleriyle göremiyordu.[5] Bugün uygulanan aşıların çoğunun ardındaki ilke, canlı versiyon yerine zayıflamış veya tamamen etkisiz hale getirilmiş bir patojen kullanılsa bile hala aynıdır. Aşılama, yalnızca 20. yüzyılda 300 milyon insanı öldüren çiçek hastalığından kurtulmaya yardımcı oldu.[6] Çocuk felci ve kızamık da neredeyse tamamen ortadan kaldırıldı. Bununla birlikte, geleneksel aşıların her zaman dezavantajları vardı.
Jenner'ın zamanında, bir kişiye sığır çiçeği ajanı vermenin tek yolu çiçek hastalığı veziküllerinden gelen irindi. Enfekte toplayın. Yetimlerin sıklıkla dahil olduğu bu ürkütücü kol kola aşılama tekniği (çünkü çiçek hastalığı uzun zamandır bir çocukluk hastalığıydı), birçok durumda aynı anda sifiliz gibi başka hastalıkların da bulaşmasına yol açtı. Enfekte hayvanlardan alınan bulaşıcı sıvı daha sonra kullanıldı. Bu daha pratik olsa da, riski hiçbir şekilde azaltmadı. Günümüzde aşılar, virüsün bağışıklık sisteminin piyadelerine çok daha az tehlikeli bir şekilde "profil" sunan bir versiyonunu içeriyor. Nüfusun önemli bir bölümünü aşılamak için, hedef virüsün veya ona benzer bir virüsün milyonlarca kopyasının yapılması gerekir; bu, kontaminasyonun sürekli bir tehdit olduğu karmaşık ve uzun bir prosedürdür.[7] Bazı durumlarda, virüsler Petri kaplarında veya kültür şişelerinde hücre kültürlerinde büyütülür ve daha sonra bir inkübatöre yerleştirilir. Virüsün mükemmel büyüme koşullarını bulduğu yer burasıdır: 37 santigrat derece sabit sıcaklık ve doğru nem. Ancak yaygın

patojenlere karşı aşıların çoğunda kullanılan laboratuvardaki hücre kültürleri değil, tavuk yumurtalarıdır.
Grip virüsünü alın. Her yıl, büyük ilaç şirketleri DSÖ'den, DSÖ'nün önümüzdeki kış enfeksiyon oranını belirleyeceğini varsaydığı bir dizi grip virüsü varyantı örneği alıyor. Milyonlarca doz aşı üretebilmek için ilaç firmalarının virüsleri milyonlarca kez yeniden üretmesi gerekiyor. Yumurtaların girdiği yer burasıdır. Virüs, çoğaldığı döllenmiş bir yumurta sarısına enjekte edilir. Bilim adamları daha sonra virüsü temizler ve genellikle yüksek sıcaklıklarda etkisiz hale getirir. Bu zahmetli süreç her zaman başarılı olmaz. Virüsler yumurta sarısında çoğaldıkça mutasyona uğrayabilir. Bu olduğunda, dolaşımdaki virüs varyantlarıyla artık eşleşmezler, böylece daha az etkili aşı dozları üretilir.
Tavuk ve yumurta yönteminin hatalara açık olmasının yanı sıra bir başka bariz dezavantajı daha vardır. Amerikan Başkanı Gerald Ford, 1976'da bir domuz gribi salgınına karşı alınacak önlemlere karar vermek üzere kabinesini topladığında bununla karşı karşıya kaldı. Bu durumdaki asıl endişesi, ülkenin yeterli aşı üretecek kadar tavuk yumurtasına sahip olmamasıydı. Dönemin Tarım Bakanı, baş patronuna "Amerika'nın musluklarının görevlerini yapmaya hazır olduğuna" dair güvence verdi. O zamandan beri ABD, bir pandemi durumunda milyonlarca tavuk yumurtasını gizli yerlerde sakladı.[8] Diğer sanayileşmiş ülkeler de benzer şekilde ilerliyor.
Ancak bu stoklama grip aşılarının üretimini fazla hızlandırmadı. Obama yönetimi 2009'da yeni bir domuz gribi türüyle savaştığında, ancak tavukların üreyebildiği kadar hızlı olabiliyordunuz. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi direktörü Thomas Frieden, "Tavuklara bağırsanız bile yumurtalar daha hızlı oluşmaz" dedi.[9] Bu eksiklikleri göz önünde bulundurarak, Birleşik Devletler yenilikçi aşı platformları geliştirmek için milyarlarca dolar harcadı, ancak hiçbiri umut vermedi. NASA fizikçileri, her üç saatte bir tüm gökyüzünü haritalayan ve karanlık maddenin doğası hakkında heyecan verici yeni ipuçları sağlayan yeni bir teleskopu test ederken, aşılama söz konusu olduğunda, "elimizin altındaki araçlar eskisi kadar modern veya hızlı değildi. isteriz, ”dedi Frieden. Domuz gribi aşılarının kullanıma sunulması yaklaşık altı ay sürdü.[10] Başka bir yerde anlatıldığı gibi, ikinci domuz gribi dalgası çoktan geçmişti.
Yukarıda özetlenen yöntemle aşı üretimi son yıllarda daha ucuz hale geldi ve süreç maksimum verimlilik için rafine edildi. alternatifTavuk yumurtalarına bağımlı olmayan teknikler geliştirildi, örneğin "rekombinant alt birim aşıları". Bütün bir virüs yerine, büyük çelik biyoreaktörlerde üretilen patojenin bu protein parçaları kullanılır. Bu parçalar daha sonra bağışıklık sistemi birliklerine sunulur. Bununla birlikte, Novavax ve Sanofi'nin bir Covid-19 aşısının geliştirilmesi için takip ettiği virüsün tüm parçaları bu yaklaşım için uygun değildir. Virüs antijen proteinlerinden hangisinin uygun olduğunu bulmak genellikle aylar alır.
Bu yüzden bilim adamları daha iyi teknolojiler aradılar. James Watson ve Francis Crick 1950'lerin başlarında DNA'nın karmaşık moleküler yapısını -her

ders kitabında tasvir edilen merdiven benzeri çift sarmal- keşfettikten sonra, moleküle duyulan coşku aşı geliştiricilerini de etkiledi. Canlı bir virüsü veya laboratuarda etkisiz hale getirilmiş bir virüsü vücuda göndermek yerine, genetik materyal vücudun kendi hücrelerini proteini kendileri üretecek şekilde yeniden kullanabilir. Böylece kale komuta merkezine giren muhafız, kelepçeli bir düşmanı önüne itmek zorunda kalmayacaktı. Bunun yerine, hücrelerimize, bir önceki bölümde sözü edilen "aranan posterler" olan davetsiz misafirin milyonlarca gerçeğe yakın kopyasını yapma talimatını verecek bir dizi komut (DNA formunda) tutuyordu. Onların yardımıyla, birlikler daha sonra eğitilebilirdi.
DNA aşıları büyük ölçüde başarısız oldu. Onları çevreleyen yutturmaca, başlangıçta yalnızca hayvanlar için birkaç aşının geliştirilmesine yol açtı. Ancak başka yöntemler de keşfedildi: örneğin, söz konusu patojen antijenin genetik bilgisinin vücudun kendi hücrelerine, başka bir iyi çalışılmış virüs aracılığıyla iletilmesi, zararsız bir noktaya kadar budandı. çarpmak. İlk kez "viral vektörler" olarak bilinen bu Truva atları, Ebola aşılarının üretiminde başarıyla kullanıldı ve çığır açan bir başarıya imza attı. enOxford Üniversitesi / AstraZeneca ve Johnson & Johnson ekipleri, yeni koronavirüse karşı bu yöntemle çalıştı. Rus Sputnik aşısı ve Çin'den Convidecia da bu teknolojiyi 2020'de değişen derecelerde başarıyla kullandı.
Uğur ve Özlem dikkatlerini koronavirüse çevirdiğinde çok daha zarif, çok yönlü ve etkili olduğuna inandıkları bir prosedür ellerindeydi. Bilimi Jenner'ın arka bahçe deneyleri bağlamından çıkaracak bir çözüm. Bu, onlarca yıllık araştırmalar sonucunda tek bir hedefle geliştirilen birçok küçük ilerlemenin sonucuydu: kanser hastalarının tedavisini iyileştirmek.

Çiftin immünolojiye ilgisi başlangıçta bulaşıcı hastalıklara yönelik değildi. 1990'larda genç doktorlar olarak, bağışıklık sistemini iyi anlamanın, hastalarını öldüren kanser hücrelerine karşı gelişmiş güçlerini kullanmalarını sağlayacağına inanıyorlardı. Bu yaklaşımı benimseyen tek kişi sen değildin. Bu arada “immünoterapi” alanı da ortaya çıkmıştı. Kendini işine çok adamış birçok araştırmacı, çalışmalarını aynı amaca adadı (ve çoğu zaman başarısız oldu). Uğur ve Özlem, erken ilişkileri sırasında birlikte çalışmaya başladıklarında, önümüzdeki birkaç yıl boyunca sürecek bir immünolojik devrim başladı ve bu tür tedavileri yeniden gündeme getirdi. Bağışıklık sisteminin kendisini nasıl organize ettiği büyüleyici şekilde adım adım ayrıntılı bir şekilde ortaya çıktı. Atılımlar kelimenin tam anlamıyla nefes kesici bir hızla geldi. Sonunda, Jenner'den neredeyse 200 yıl sonra insanlar aşıların nasıl çalıştığını anlamaya başladılar.
Bağışıklık sisteminin milyonlarca yıldır var olduğu ortaya çıktı. özel moleküller şeklinde çok özel silahlar geliştirdi ve hücrelerini insanları patojenlerden korumak için silahlı kuvvetler olarak inşa etti ve geliştirdi. Evrimde, bu birlikler erişimden kaçmak için her türlü hileyi kullanan virüslerle uğraşmıştı. Bağışıklık

sistemi, sırayla, zorlu davetsiz misafirleri alt etmek için hepsi için bu karşı mekanizmaları geliştirmişti. Başarı için bu doğal taktiklerin kademeli olarak anlaşılması, bir müdahale dünyası açtı. Hastanın vücudunda uygulanmak üzere iyi stoklanmış bir cephanelik ve iyi eğitimli bir birlik mevcuttu. Uğur ve Özlem, patojenlere karşı geliştirilen bu mekanizmaları, onları tümör hücreleriyle mücadeleye yönlendirecek kadar iyi anlamak istediler.
Bağışıklık sistemi vücuttaki kanseri bir tehlike olarak algılamadığı için yok sayar. Bir hastanın tümör hücrelerinin nasıl görüneceğini henüz oluşmadan tahmin etmek imkansız olduğundan, kanser gelişirken üstesinden gelebilecek bir aşı için bir "profil" oluşturmak da imkansızdır. Bu nedenle, çift ve dünyadaki diğer tümör immünoterapistleri için kutsal kâse, bağışıklık sisteminin güçlerinden yararlanan ve önceden var olan tümörleri bir tehdit olarak tanımasını sağlayan bir kanser tedavisi geliştirmek, böylece birliklerini saldırmak ve yok etmek için seferber etmekti. küçülürler. Bu ilaçlar, bir virüs aşısıyla aynı mekanizmaları kullanacak ve bu nedenle aslında "kanser aşısı" olarak adlandırıldı. Ancak bunun için Uğur ve Özlem'in bağışıklık sisteminin karmaşık dilini deşifre etmesi gerekiyordu.
Bir yüzyıl boyunca bilim, bağışıklık sistemini anlamada atılımlar yapmaya devam etti. Örneğin, vücudumuzun emrinde iki saldırı birliği olduğu keşfedildi. Birincisi - doğuştan gelen bağışıklık tepkisi - her yerde, deride, mukoza zarlarında, organlarda vb. bulunan çok yönlü kuvvetlerden oluşur. Savaşırlar.keşfettikleri tüm mikropları ayırt etme. Askeri imajla kalmak için: Örneğin istilacı bakterileri öldürmek için hemen yeni bir kesimin etrafında toplanan normal piyade sağlarlar. İkinci savunma hattı, özel olarak eğitilmiş keskin nişancılar, yani antikorlar ve T hücreleridir. Uyarlanabilir bağışıklık tepkisi olarak bilinirler ve eğitildikleri tanımlayıcı özelliklere yüksek hassasiyetle saldırırlar. Bu eğitim için aşılar kullanılmaktadır. Bağışıklık sisteminin unsurlarının bağımsız olarak çalışmadığı uzun zamandır açıktı. Aslında, keskin nişancılar ve piyade, gerçek bir ordu gibi birlikte çalıştı. Saldırılarını koordine ediyorlar.[11] Tam da Uğur ve Özlem'in Homburg'da doktor olarak ilk deneyimlerini kazandıkları sıralarda, hızlı bir dizi önemli keşif gerçekleşti: parça parça, bu birimlerin birbirleriyle iletişim kurma biçimleri bir araya getirildi.
Bunda 1970'lerde Kanadalı immünolog Ralph Steinman tarafından keşfedilen ahtapot benzeri bir hücre kilit rol oynuyor. Manhattan'ın Yukarı Doğu Yakası'ndaki laboratuvarında, Steinman özel bir mikroskopla baktı ve "dendritik hücreler" (kısaca DC'ler) gördü, ağaç benzeri dalları nedeniyle bu adla anıldı. Bu keşfi ona 2011 Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırdı.[12] Onlar, bilimin bağışıklık sistemini daha iyi anlamasını sağlayan kayıp halkaydı. Önümüzdeki birkaç yıl içinde, uzman çevrelerde adlandırıldığı gibi DC'lerin bir dizi işlevi yerine getirdiği keşfedildi. “Muhafızlar” olarak deri ve dokuya otururlar ve vücudu virüs ve bakteri gibi davetsiz misafirlere karşı tararlar. Böyle bir yabancı cismi fark edince, dokunaçlarıyla yakalayıp, keskin nişancıların T hücreleri gibi

oturduğu vücut bölgelerine naklederler ve gerektiğinde harekete hazır olmaları için silahlarını parlatırlar. Antikor üreten B hücreleri de mevcuttur. DC'ler, aşağıdakiler arasındaki bağlantıdır:Doğuştan gelen bağışıklığın piyadesi ve uyarlanabilir bağışıklık tepkisinin karmaşık birimleri.
Veya bir çift bilim adamımızın gördüğü gibi: Dendritik hücreler, bağışıklık tepkisinin üst düzey "generalleri"dir. Çevreden bilgi toplar, değerlendirir ve bu bilgiyi stratejik olarak önemli noktalara asker göndermek ve saldırganları tam olarak tanımlamak için onları eğitmek için profilleri kullanmak için kullanırlar. Dendritik hücreleri araştırmaya başlamış olan Uğur ve Özlem, büyük bir hayranlıkla, "DC" konferanslarındaki dersleri (diğerlerinin yanı sıra Steinman'ın kendisi tarafından) ve bilim adamlarının bu DC'lerin bağışıklık reaksiyonlarında oynadığı merkezi role ilişkin araştırmalarını izlediler. insan vücudu oyunu.
Bağışıklık sisteminin iletişim kanallarına ilişkin bu yeni ve sürekli genişleyen bilgiyle donanan birçok kanser immünologu, geleneksel tedavilerin başarısız olduğu hastalar için çeşitli klinik araştırmalara başladı. Onlara, peptitler ve proteinler veya viral vektörler biçiminde tümörün yeni tanımlanmış ve bireysel özelliklerini sunan “profiller” verdiler - bu erken çalışmalarda mRNA kullanılmadı. Çalışmaya katılanlarda bir T hücresi reaksiyonunun tetiklenmiş olması, çifti bu araştırmaya kendilerinin devam etmesi için motive etti.
Ancak Uğur ve Özlem, bu ilk sonuçlara ilişkin coşkunun erken olduğunu biliyorlardı. Pek çok araştırmacının anlayamadığı şey, rakiplerinin inatçı doğasıydı. Patojenlerin aksine kanser içteki düşmandır. Sağlıklı hücrelerden ortaya çıkarlar ve bir ilaç verildiğinde zaten vücuda yayılmışlardır, bu da bağışıklık sisteminin keskin nişancılarının dost ve düşman arasında ayrım yapmasını zorlaştırır.
Bir de karşıt safların büyüklüğü var: Yaklaşık 1 santimetre çapında küçük bir tümör bile bir milyar kanser hücresinden oluşur. 5 santimetreye ulaştıysa zaten 125 milyar hücredeyiz. Hepsi kontrolsüz bir şekilde çoğalıyor ve her geçen gün sayıları artıyor. Sadece T hücrelerinden savaşa katılmalarını istemek yeterli değildi. Uğur, “O zamanlar mevcut olan kanser aşılama tekniklerinin uyandırabileceği bağışıklık tepkisinin 100 ila 1000 kat çok düşük olduğunu hesapladık” diye hatırlıyor. "Bağışıklık sisteminin birlikleri bu aşılarla ya harekete geçmedi ya da sayısal olarak üstün düşmana karşı şansları yoktu."
Doktor çift, böylesine güçlü bir düşmana karşı hücreden hücreye savaşta bağışıklık sistemini üstün kılmak için muazzam T hücre kuvvetlerini harekete geçirmesi gerektiğini çabucak anladı. Uğur, "Farklı türde bir aşıya ihtiyacımız olduğunu biliyorduk" diyor. "Fikrimizi başarıya ulaştırmak için daha güçlü olması ve daha iyi çalışması gerekiyordu."
Daha iyi teknoloji aramak için başka bir neden daha vardı. Araştırma ilerledikçe, her hastanın tümörünün bireysel ve benzersiz olduğu, herkes için tek bir ilaç bulamayacak kadar farklı olduğu ortaya çıktı. Başlangıçta kanser aşıları fikrini çok heyecan verici bulan kanser immünoterapi araştırmacıları, yaklaşımlarının uygulanmasının kolay olmadığını kabul etmek zorunda kaldılar. Bu hayal

kırıklığı, pek az bilim insanının başka araştırma alanlarına yönelmesine neden oldu. Uğur ve Özlem ise araştırmalarına Saarland'daki laboratuvarlarında devam ettiler. Çift, "Her kanser farklıysa" diye sordu, "neden her hastanın tümörüne uyarlanabilen bir aşı teknolojisi geliştirmiyoruz?"
İki şey aldı. Uğur, "Bir yandan, düşmanın kesin moleküler özellikleri hakkında onları bilgilendirmek için bağışıklık sisteminin birlikleriyle iletişim kurmak için uygun bir bilgi teknolojisi gerekiyordu" diyor. "Diğer taraftanalarmı tetikleyebilmemiz gerekiyordu. Bu nedenle, bu bilginin en yüksek önceliğe sahip olduğunu ve bu eylemin acil olduğunu açıkça belirtmemiz gerekiyordu." Pratik anlamda, bu, onların doğrudan "generallere", dendritik hücrelere bir mesaj iletmenin, onlara yaklaşan düşmanın özellikleri hakkında bilgi vermenin ve aynı zamanda birliklerini çağırmanın bir yolunu aradıkları anlamına geliyordu. bağışıklık sistemini mümkün olan en güçlü sayılara seferber etmek.
Çiftin güvendiği ilk araçlardan biri DNA idi.
Klasik aşıların aksine, DNA ile doğrudan aşılamanın avantajı, proteinlerin - "profillerin" - hücre kültürlerinde veya tavuk yumurtalarında büyütülmesi ve daha sonra vücuda getirilmesi gerekmemesidir. Bu teknik, vücuda daha sonra üreteceği proteinler için genetik bilgi sağlar. Eğer dendritik hücreler bunları ciddiye alırsa, talimatlar vücudu T hücrelerinin hedefleyebileceği "profiller" üretmeye yönlendirecektir. Ve bunlar kanserle mücadelede önemli bir rol oynadı.
Uğur ve Özlem, DNA aşılarını fareler üzerinde test etti, ancak insan DC'leri ile yapılan deneylerde umut verici sonuçlar doğrulanmadı.
DNA, genetik bilginin sözde "basılı kopyası" olduğundan, hücre çekirdeğinin derinliklerinde bulunur ve sadece orada işlenebilir. Kemirgen hücreleri de hücre bölünmesi sırasında hücre çekirdeğine yabancı DNA parçacıklarını alır, ancak insan hücreleri o kadar misafirperver değildir ve insan DC'leri DNA zincirlerini yalnızca çok eşit olmayan bir şekilde alır veya hiç almaz.
Çift, ilk olarak Francis Crick tarafından formüle edilen moleküler biyolojinin merkezi dogmasına dayanan başka bir çözüm buldu: DNA, RNA'yı ve RNA proteinleri yapar. Başka bir deyişle: DNA,Genetik bilginin basılı kopyası, protein üretim talimatlarını RNA'ya iletir ve bu da onu hücre çekirdeğinin dışındaki hücrenin üretim tesislerine getirir. Sentetik RNA yapmak hem kolay hem de Özlem ve Uğur'un bildiği kadarıyla güvenliydi. Bu yüzden hastaya DNA'yı ve daha sonra RNA'yı üretecek ve bu da proteinlere çevrilecek olan “profil”i vermek yerine, aracıyı kapatacak ve hemen RNA verecekti.
Daha da iyisi: Gerçek bilgileri DNA'dan üretim tesisine aktaran haberci RNA, o zaman yalnızca protein sentezinin gerçekleştiği geniş hücre alanı olan sitoplazmada okunmak gibi basit bir görevi vardır.
MRNA ile ilgili araştırmalar yirmi yıl önce, 1970'lerde başladı.[13] Başlangıçta, bir hücrenin mekanizmasını ve nasıl çalıştığını daha iyi anlamak için temel araştırmalarla ilgiliydi. 1990'da Amerikalı gen terapisi öncüsü Jon Wolff'u

keşfetti.[14] , bir farenin kasına enjekte edilen mRNA'nın alındığını ve kodlandıkları proteinlerin üretildiğini buldu. Wolff o sırada bunun "aşı geliştirmeye alternatif bir yaklaşım" olduğunu söyledi.[15] olabilir. Kısa bir süre sonra, Lyon yakınlarındaki bir Fransız araştırma grubu Wolff'un verilerini doğruladı.[16] Az sayıdaki mRNA meraklısı tıp dünyasının sınırına bile ulaşmamıştı ve Uğur şöyle diyor: "Bu küçük toplulukta bile birbirimize neredeyse hiç dikkat etmedik." Sonuçlarını çürütmek için onları ciddiye almanız gerekirdi, ancak birbirinizi pek tanımıyordunuz. Bu bilim adamlarından bazıları diğer araştırma alanlarına yöneldi ve mRNA'nın peşine düşmeyi bıraktı. Nitelikli immünologlar, mRNA'nın aşılar için yararlı olduğunu düşünmediler bile. Ve iyi bir sebeple.

Tüm dezavantajlarına rağmen, DNA haftalarca saklanabilir ve oldukça sağlamdır. Araştırmacılar molekülü tutarken steril maskeler, eldivenler ve laboratuvar önlükleri giymelidir,ancak bu temel önlemler genellikle molekülü korumak için yeterlidir. Bu nedenle, suç mahallindeki DNA izleri iyi korunur. Buna karşılık, mRNA kimyasal olarak kararlıdır ve yüksek sıcaklıklara dayanabilir, ancak molekül, "RNAazlar" olarak da bilinen ribonükleaz enzimleri tarafından hemen parçalanır. Her yerde bulunabilirler: insan saçında, soluduğumuz havada, cildimizde. Uğur ve Özlem, Homburg'da mRNA ile çalışmaya başladıklarında, hassas molekülü korumak için rutinler üzerinde çalışmak zorunda kaldılar. Tek bir beher üzerindeki rastgele bir parmak izi, bir deneyi değersiz hale getirebilir. Özlem, "Test tüplerinin fırında 300 santigrat derecede pişirilmesi gerekiyordu ve pipetler özel olarak ön işleme tabi tutuldu" diye açıklıyor. Daha sonra çifte katılan Sebastian Kreiter, bu ihtiyati tedbirlerin ilk deneylerde kendisine belli bir paranoyaya neden olduğunu bildiriyor. "Kollarımı plastikle sardım ve her yüzeye püskürttüm" diye hatırlıyor. RNAase içermeyen su ve özel deterjanlar kullandı. "Sürekli korku içinde yaşadım."

Sentetik mRNA hücrelere alınmış olsa bile, vücudun kendi hücre fabrikası kullanılabilir miktarda protein üretmeden çok önce stabil değildi ve bozulmamıştı. Dünyanın geri kalanı mRNA'nın duyarlılığını aşılmaz bir engel olarak görürken, Uğur, Özlem ve mRNA ile ilgilenen diğer araştırmacılar bunu “Kolomb yumurtası” olarak gördüler. Çünkü bu, molekülün işlevini yerine getirir getirmez doğal olarak parçalanacağı ve herhangi bir hasara neden olmayacağı anlamına geliyordu. Daha da önemlisi, yabancı mRNA'nın bu hızlı parçalanmasını tetikleyen mekanizma, kanser aşıları için faydalı olabilir. Kastedilen, 1990'dan sonraki devrim döneminde immünologların keşfettiği gibi, aşıların öncüsü Jenner'ın aşıları gibi aşıları çalıştıran "küçük kirli sır" idi. Aşı üretiminin ilk günlerinden itibaren aşıların aşı ile yapıldığı biliniyordu.aktif olmayan bakteriler birbirine karıştırıldı, daha iyi çalıştı. Ondan öğrendiniz ve aşının etkinliğini artırmak için alüminyum tuzları gibi yabancı maddeler eklediniz. 20. yüzyılın sonlarına doğru, altta yatan biyolojinin anlaşılmasının temelleri atıldı.[17] Üç araştırmacı (Jules Hoffmann[18] , Bruce Beutler[19] ve

Charles Janeway[20]) bağımsız olarak, dendritik hücreler gibi önemli bağışıklık hücrelerinin, genellikle tehlikeli patojenlerde bulunanlar olmak üzere belirli maddelerle temas ettiklerinde onları alarm durumuna sokan özel sensörler taşıdığını keşfetti. Devriyedeki "generaller" sadece bilgi toplamakla kalmadılar, aynı zamanda bu sensörler aracılığıyla saldırganın bağlamını ve tehlikesini fark ettiler ve davranışlarını değiştirdiler. Gerçek generaller gibi, tüm silahlı kuvvetlerini savaşa göndermediler - tehdit durumunu değerlendirdiler ve bu değerlendirmeye göre kararlar aldılar. Erken aşılarda katkı maddesi olarak kullanılan aktif olmayan bakteriler, dendritik hücreleri potansiyel olarak tehlikeli bir maddeye karşı uyarmanın ilkel bir yoluydu. Bununla birlikte, bunu yapmanın en iyi yolu, bağışıklık sisteminin bu yeni keşfedilen alarm düğmelerini güvenli ve doğrudan etkinleştiren tanımlanmış bir madde olan "adjuvan" (Latince "yardım etmek" anlamına gelen "adiuvare"den gelir) idi. .[21]

Bir aşı platformu olarak mRNA'nın avantajlarından biri, aynı zamanda doğal bir adjuvan olarak da hareket etmesiydi. Bunun nedeni basit. İnsanlığa yönelik bilinen en eski tehditler, tıpkı 21. yüzyılda keşfedilen koronavirüsler gibi RNA dizili virüslerdi. Yaklaşık 50.000 yıl önce Neandertaller, RNA virüslerine karşı genetik savunma sistemlerini atalarımıza aktardı.[22] O zamandan beri vücudumuzun portallarını gözetliyor. Tek işi RNA tehditlerini tespit etmek ve geri püskürtmektir. Bunlara grip, HIV, Zika, Ebola ve hepatit C gibi tehlikeli virüsler dahildir. Bu savunma sisteminin bir parçası olarak, yabancı RNA'yı kendisine bağlamak için RNAazlar gelişmiştir.deri veya mukoza zarlarından vücudumuza girmesini engeller.

Vücudun kendi güvenli mRNA'sını hücre çekirdeğinden bekleyen ve dışarıdan nüfuz etmeyen bir mRNA'yı bekleyen vücut hücreleri, bunun gibi davetsiz misafirlere karşı daha fazla savunma hattı inşa etmişlerdir. Yabancı RNA keşfettiklerinde, doğuştan gelen sensörleri, molekülü zararsız hale getirmek için bir dizi mekanizmayı harekete geçiren bir alarmı tetikler. Uğur ve Özlem'e göre, bu sözde "içsel adjuvan işlevi" aşı geliştirme için önemliydi. mRNA aşılarını, potansiyellerini tam olarak ortaya çıkarmak için çok çalışmanın gerekeceği değerli pırlantalar olarak düşünmek gerekiyordu. Büyük yan etkilere neden olabileceğinden, çok fazla alarm da zararlı olabilir. Çift ve ekipleri, bağışıklık sistemi birliklerini bilgilendirmenin ve harekete geçirmenin bir yolunu bulmalıydı, ancak doğru ölçüde. Bu yüzden mRNA'yı iyi kontrol etmeniz ve onu vücutta doğru yerlere götürmenin etkili bir yolunu bulmanız gerekiyordu.

Uğur ve Özlem'in araştırmalarının hemen başında karşılaştıkları bir çalışma, mRNA teknolojisinin aşması gereken engellere güzel bir örnektir. Amerika Birleşik Devletleri'nden doktora sonrası araştırmacı olan Smita Nair, hücre bazlı kanser aşıları üzerinde çalışmıştı. 1995'te önemli bir günde, meslektaşı (ve müstakbel kocası) David Boczkowski, ona "The Cure" yazan bir test tüpü sundu.[23] ("Çare"). Bir tümör hücresinden çıkarılan mRNA idi. İkisi, çıplak mRNA'yı doğrudan farelerin kan dolaşımına enjekte etmediler, burada zaten

hemen parçalanacaktı. Farelerden aldıkları sağlıklı dendritik hücrelere mRNA'yı paketlediler ve mRNA yüklü olan bu hücreleri kemirgenlere verdiler. Bu, araştırmacıların güçlü bir bağışıklık tepkisini tetiklemelerini sağladı. Fareler artık belirli kanser türlerine karşı bağışıktı.[24] Laboratuar başkanı Eli Gilboa,Araştırmacı çift bu keşfi o kadar cesaret verici buldu ki bir mRNA şirketi kurdular.

En önemli bulgu, dendritik hücrelerle kombinasyon halinde mRNA'nın sağlam bir T hücresi yanıtı üretebilmesiydi. Ancak Boczkowski, Nair ve ekibi tarafından seçilen yaklaşım hantal ve pahalıydı. Yöntemlerini gerçek bir kanser ilacına aktaracak olsaydı, bir hastadan kan almalı, sağlıklı hücreleri yetiştirmeli ve izole etmeli (haftalar süren bir süreç), biyopsi yoluyla tümör numunesi almalı (birkaç deneme yapılabilir). elde edilen yeterli materyali elde etmek için gerekli), RNA'yı çıkarın, sağlıklı hücrelere yerleştirin ve ardından hücreleri hastaya yeniden uygulayın. Her adımda yüksek bir kontaminasyon riski vardı ve prosedür sadece iyi donanımlı hastanelerde uygulanabiliyordu. Konsept harikaydı, ama sonuçta Jenner'ın pratikte olduğundan daha verimli değildi. Uğur, “mRNA'nın zarafeti ve sadeliği kayboldu” diyor. "Daha iyi bir yol olmalıydı."

1999 yılında Uğur ve Özlem, bu daha iyi yolun arayışıyla Mainz'de, adını kentin en ünlü oğlu matbaanın mucidi olan Johannes Gutenberg Üniversitesi'ne götürdü. Avusturyalı onkolog Christoph Huber, Alman Araştırma Vakfı'nın (DFG) fonlarıyla finanse edilen bağımsız bir araştırma grubu kurabilmeleri için ikisini bu üniversiteye getirdi. Onda çift, akraba bir ruh buldu. Christoph Huber bir immünoterapistti ve diğer şeylerin yanı sıra, kanser immünoterapisinin erken evresinde bağışıklık hücrelerini kansere karşı spesifik olmayan şekilde aktive etmesi beklenen bağışıklık molekülleri ile yapılan çalışmalara katıldı. Ne yazık ki, bu tip spesifik olmayan immünoterapi o sırada başarısız oldu ve ciddi yan etkilerle doluydu.

Uğur ve Özlem gibi Christoph Huber de çözümün T hücreleri aracılığıyla spesifik olarak bağışıklık sistemini hedef almak olduğuna inanıyordu. ve antikorları aktive eder. Mainz'de bilim adamlarının ilgili araştırma fikirlerini uygulayabilecekleri bir bilimsel ortam yarattı.

Uğur, Mainz'e taşınmadan önce, Zürih Üniversite Hastanesi'ndeki ünlü Deneysel İmmünoloji Enstitüsü'nde daha fazla okumak için araştırmadan bir yıl izin aldı.[25] Özlem araştırma grubunu kurarken Uğur İsviçre'deydi ve sadece hafta sonu Almanya'ya gitti. Yolculuk buna değerdi. Uğur, Zürih'te DNA aşıları deneyen doktor Thomas Kündig ile tanıştı. Farelerde, dalağa enjeksiyonun, diğer herhangi bir uygulama biçiminden daha güçlü bir bağışıklık tepkisini tetiklediğini bulmuştu. Uğur, bir aşının “profilini” nerede verdiğinin gerçekten önemli olduğunu böyle öğrendi.

Bunun nedeni, çiftin ve ekibinin daha sonra Mainz'de öğrendiği gibi, tüm dendritik hücrelerin - "generaller" - aynı değildi. Lenf düğümlerinde ve diğer lenfatik organlarda bulunanlar - en büyüğü dalaktır - mRNA'yı emmede ve

bağışıklık tepkilerini tetiklemede özellikle iyidir. Barbunya fasulyesine benzeyen lenf düğümleri koltuk altlarında, kasıkta ve vücudun başka yerlerinde bulunur. Bağışıklık sisteminden gelen bilgilerin birleştiği yer burasıdır. Aynı zamanda, savunma sistemimizin seçkin askerleri orada hazır - dendritik hücrelerden gelen istihbarat raporlarının değerlendirildiği ve bekleyen birliklere yürüyüş emri olarak verildiği bir tür biyolojik beşgen.
Çift tarafından yapılan deneyler, dendritik hücrelerin görevlerini şaşırtıcı bir hızla gerçekleştirdiğini gösterdi. Lenf düğümlerine enjekte edilen çıplak mRNA, RNAazlar tarafından hızla parçalandı, ancak dendritik hücreler daha da verimli bir alım mekanizmasına sahipti; büyük miktarlarda mRNA almayı ve onu RNAaz bozulmasından korumayı başardılar. Ve mRNA'nın kodladığı ve büyük miktarlarda protein ürettiler.bağışıklık sistemi için bir "profil" olarak hizmet etmelidir. Dendritik hücreler sürekli olarak yabancı RNA aramakta uzmanlaşmıştır; bu sözde "makropinositoz"[26] çiftin yararlanabileceği bir nitelikti.
İronik olarak, Uğur ve Özlem'in hücrelerin molekülü çok iyi kavrayamadıklarını keşfettiklerinde DNA aşısı üzerinde çalışmayı bırakmalarının nedeni de dendritik hücrelerdi. DNA'nın "çirkin üvey çocuğu" olarak uzun süredir göz ardı edilen mRNA için DC'ler engel değildi. Bağışıklık sisteminin ordu üslerinde boşta kalan askerleri uyandırmanın bile anahtarıydılar.
Bağışıklık sisteminin nasıl çalıştığını ve bu işlevlerden yararlanmak için bir aşının ne yapması gerektiğini bulmak savaşın sadece yarısıydı. Diğer yarısı, immünolojik bilgiden yararlanarak, mRNA'yı hastalar için etkili ilaçlar geliştirmek için kullanılabilecek şekilde nasıl iyileştirebileceği sorusuydu. Uğur ve Özlem hayatlarının sonraki yirmi yılını bu soruna adadılar ve her iki soru üzerinde de paralel olarak çalıştılar.
Mainz'e varışlarından kısa bir süre sonra, doktorların çifte görevi hakkında söylentiler yayıldı ve benzer konularda çalışan bilim adamlarının ilgisini çekti. Birincisi Sebastian Kreiter'di. Aynı zamanda doktordu ve doktorasını 1990'ların ortalarında Homburg'daki Saarland Üniversitesi'nde Uğur ve Özlem ile birlikte yaptı. Ama sonra temas kesildi. Kreiter'in de Mainz'e gelip Christoph Huber'in altında bir meslektaşı için çalışması tamamen tesadüftü. Ancak, akademik kariyerinin çıkmaza girdiğini giderek daha fazla fark etmeye başladı. Vazgeçip bir doktor olarak hastaneye dönmek üzereydi ama önce bu adımı Mainz Üniversitesi'nde araştırmalarına yeni başlayan ve Uğur'la birlikte olduğu 90 metrekarelik odayı kurmakla meşgul olan Özlem'le bu adımı tartıştı. laboratuvar olması gerektiği gibi kullanılır. iki kişilik oturdularAksi takdirde tamamen boş bir odada sandalyeler ve neredeyse bir saat konuştu. Özlem, eski arkadaşıyla önündeki çeşitli kariyer seçenekleri hakkında konuştu. Kreiter, “Sonra, en sonunda beklenmedik bir şekilde 'Elbette bize de gelebilirsin' diye ekledi.
Bir süre izin aldı, evlendi ve 2001 yazında iki bilim insanının araştırma grubuna katıldı. Vektör aşılarıyla çalışmayı umuyordu. Bu şartla, üstleri mevcut

araştırmasını durdurmayı kabul etti. Ama laboratuvara girer girmez Uğur geldi ve "Unut bunu. Biz mRNA ile çalışıyoruz." dedi.
2000 kilometre uzaklıktaki Mustafa Diken, Ankara'da moleküler biyoloji ve genetik okudu. 2000'li yılların başındaki yaz tatili sırasında, Uğur ve Özlem'in daha önceki keşiflerinden biri olan ve bilim adamlarının tümör antijenlerini tanımlamasına yardımcı olan SEREX adlı bir teknoloji üzerinde çalışan İstanbul'daki bir şirkette staj yaptı. Elbette Mustafa ilgili uzmanlık literatürünü okudu ve iki araştırmacının isimlerine rastladı. «Kendi kendime dedim ki: 'Bak, bu ilginç! Türk bilim adamları Almanya'da! ›» diyor Mustafa bugün. "Sonra e-posta adreslerini aldım ve ikisine de yazdım." Ortak kökenlerinin Uğur ve Özlem için geçerli olacağını umarak, laboratuvara doktora öğrencisi olarak katılıp katılamayacağını sordu. Ve hemen bir şey duymadığında daha fazla soru gönderdi. Bir noktada Özlem bir e-posta aldı. Yakında Türkiye'deki ailesini ziyaret edecek ve onunla sohbet etmek için zaman ayırabilecekti.
Görüşme Ankara'nın merkezinde kalabalık bir kafede gerçekleşti ve iyi gitti. Mustafa, disiplinler arası çeviri tıbbı ile ilgilendiğini belirtti. Özlem, kararlı ve alçakgönüllü tavrından etkilendi. Ona mRNA üzerine bilimsel makalelerin bir listesini verdi vealışmak için. Özlem, Alman makamları ile bu sorunu çözebilirse, Mainz'deki araştırma programı için ideal aday olacağını söyledi. Birkaç ay sonra Mustafa, Frankfurt'a giden bir uçağa binmiş ve Uğur'un kendisini dostane bir şekilde karşılamış. Almanya'daki ilk gecesini çiftin oturma odasındaki kanepede geçirdi.
Sebastian ve Mustafa, diğer 15 çalışanla birlikte, yenilikçi araştırma ve spesifik ilaç geliştirme arasındaki boşluğu kapatmak amacıyla Uğur ve Özlem tarafından nazikçe yönetilen bu sıkı sıkıya bağlı ekibin çekirdeğini oluşturdu. Birlikte, daha sonra BioNTech araç kutusundaki ana aksesuarlar olacak teknolojileri sessizce geliştirdiler. 2020'nin başlarında Covid-19'a karşı bir aşıyla ilgilenmek için bir kutu açıldı.

2002 yılının bahar aylarında Uğur ve Özlem kısa bir ara vererek evlenmeye karar verirler. Bırakın süslü bir resepsiyonu, düğün için büyük planlar bile yoktu. İkisi de ayrıntılar hakkında fazla düşünmemişti. Düğünden bir gün önce, uzun zamandır kişisel asistanları Helma Heinen, "bana ve meslektaşlarıma tanık olup olmayacağımızı sordular" diyor. Heinen en azından birkaç çiçek almak için aceleyle uzaklaştı. Ertesi sabah patronuyla Mainz kayıt ofisinin önünde buluştu. Kısa bir törenden sonra, dördü de işe geri döndü. İki yeni evli hemen laboratuvarda kayboldu. Heinen, “Ve bu olağandışı değildi” diyor. "Onlar için her zaman iş vardı."

Bu çalışmanın amacı, onu dendritik hücrelere yapan mRNA'nın etkinliğini önemli ölçüde artırmaktı. Bu, çiftin üzerinde çalıştığı kanser tedavileri için özellikle önemliydi. Milyarlarca tümör hücresini almak için son derece güçlü bir bağışıklık tepkisi aldı. Dendritik hücreler, planı sentetik RNA'nın beraberinde

getirdiği proteinden büyük miktarlarda üretmek zorundaydı - yani, bağışıklık sisteminin keskin nişancıları yeterli düzeyde olana kadar bağışıklık kuvvetlerinin mahallelerinde sergilenebilecek birçok "aranan posteri". eğitimli. Sorun, vücuda koyduğunuz mRNA'nın, protein üretim hattındaki yerler için hücredeki vücudun kendi mRNA'sı ile rekabet etmesiydi. Virüslerden ve bakterilerden gelen RNA, enfekte olmuş hücrelerin RNA'sını acımasızca değiştirmeyi başarır. Hücreye nüfuz eder ve kendi üremesini sağlamak için vücudun kendi RNA'sının protein sentezini bloke ederler. Uğur ve Özlem, sentetik RNA'larını geliştirmek için saldırgan virüslerin yöntemlerinden öğrenebileceklerine inanıyorlardı. Diğer bir strateji, vücudun kendi mRNA moleküllerinden bazılarının neden büyük miktarlarda protein üretmede özellikle başarılı olduğunu, diğerlerinin ise bunda o kadar iyi olmadığını bulmaktı. Çiftin ilaçlarındaki sentetik mRNA da benzer şekilde donatılacak olsaydı, bunların proteine çevrilmesi kısa süre sonra dendritik hücrelerde en önemli öncelik haline gelecek ve bir süre daha devam edecekti. Bu hedefe ulaşmak için, ikisi ve üst düzey ekipleri, biyohackerlardan oluşan özel bir görev gücüne dönüştü.
Tüm mRNA'lar aynı yapıya sahiptir: birkaç bin şeker ve fosfat grubundan oluşan tek bir zincir. Her şeker birimine G, A, U ve C harfleriyle gösterilen dört bazdan biri eklenir. Bu harflerin sırası, RNA tarafından taşınan genetik bilgiyi belirler.
Kodlama, mRNA zincirinin merkezinde bulunur. Evrensel bir başlatma ve durdurma sinyali ile sınırlanan segment. Bu, molekülün hücrede üretilmesinden sorumlu olduğu proteinin planıdır. Kodlama bölümünün sağında ve solunda yer alan "omurga" olarak adlandırılan alanlar proteinlere çevrilmez, ancak özel görevleri vardır. Birlikte farklı işlevleri yerine getirirler. Örneğin, ipliğin protein üretim hattına okunaklı bir şekilde girmesini ve hücresel RNA tarafından yerinden edilmek yerine kodlanmış proteinin birçok kopyasını oluşturmaya yetecek kadar orada kalmasını sağlarlar.
Grup, ilgili sentetik RNA'yı bir "VIP geçişi" ile donatmak için bu görevlerin her birini ayrı ayrı üstlendi ve yıllar boyunca farklı optimizasyon seçeneklerini sistematik olarak test etti - böylece mesajların hücrelerin protein üretim makinelerinde öncelikli olarak işlenmesi sağlandı.

Taahhüdünüz karşılığını verdi. Aralık 2004'te bir sabah ekip, kötü şöhretli eski lazer yazıcılardan birine benzeyen, ancak yazdırmayan, hücreleri sayan ve sıralayan bir cihaz olan akış sitometresinin etrafında toplandı. 72 saat sonra, eli en sağlam olan ekip üyesi Raoul Selmi, bir neşterle bir farenin kıvrımını açtı ve minik lenf düğümünü ortaya çıkardı. Bu tarihi anı bir fotoğrafta yakaladıktan sonra, optimize edilmiş mRNA'yı hassasiyetle enjekte etti. Şimdi ekranda görünenler, son birkaç yıldaki tüm çalışmaları belirleyecekti. Gerçekten de, mRNA sadece dendritik hücreler tarafından alınmadı. Ahtapot benzeri yapılar ayrıca, bağışıklık sisteminde tam olarak bu proteini tanıyan keskin nişancıların büyük bir aktivasyonunu ve üremesini tetiklemek için mRNA kodundan yeterli

protein üretmişti. Kayıt gösterdi kiSanki aniden bir kızarıklık oluşmuş gibi sayısız mor noktayla benekli mavi lenf düğümü kütlesi. Puanlar, Uğur ve Özlem'in yıllardır harekete geçirmeye çalıştıkları bağışıklık sisteminin özel birimleri olan T hücrelerini temsil ediyordu. Biyohackerlar hedeflerini başarıyla programlamışlardı. Artık yeterince önemsenmemiş bir molekülü etkili bir kanser ilacına dönüştürmek mümkün görünüyordu.
2006 yılında ekip, mRNA omurgasının çeşitli bileşenlerinde o noktaya kadar geliştirilen çeşitli iyileştirmelerin kombinasyonunun, mRNA tarafından tetiklenen bağışıklık tepkisini 5000 kat artırdığını gösterebildi. Uğur, bu atılımın verilerini Federal Eğitim ve Araştırma Bakanlığı tarafından ülke çapında düzenlenen bir yarışmada sundu. Ve kazananlardan biriydi. Ödül, iki yıl içinde bir şirket kurma koşuluna bağlı olarak 6 milyon avroluk bir hibeydi. Bu, BioNTech'in temel taşıydı.
Binlerce kilometre ötede, başka bir kalıcı biyohacker, mRNA'nın dezavantajlarına yeni bir çözüm üzerinde çalışıyordu.
Katalin Karikó molekülü ilk kez 1976'da Macaristan'ın güneyindeki bir kasaba olan Szeged'de bir konferansa katılırken duydu. O kadar büyülenmişti ki, hemen doktora tezini bunun üzerine yazmaya karar verdi. İlk deneylerini yoğun sigara dumanıyla dolu üniversite laboratuvarlarında gerçekleştirdi. Araştırması ona Pensilvanya'daki Temple Üniversitesi'nden o zamanki komünist ülkeyi terk etmesini sağlayan bir araştırma bursu kazandırdı. Macaristan rejimi 50 dolardan fazla döviz ihracatına izin vermediği için Karikó aile arabasını 900 dolara sattı. Kocasının 50 dolarlık vergi indirimiyle birlikte, Karikó'nun kızının oyuncak ayısına doldurduğu 1.000 dolar aldılar.[27] ve böylece aile Amerika Birleşik Devletleri'ne doğru yola çıktı.
Sonraki on yıllar aksiliklerle işaretlendi. Katalin Karikó farelere mRNA vermeye çalıştığında, bazı kemirgenlerin muhtemelen aşırı dozlardan kaynaklanan bir inflamatuar reaksiyondan öldüğünü söylüyor. Ek olarak, biyokimyacı Uğur ve Özlem gibi mRNA'nın temel zayıflığıyla karşı karşıya kaldı: hücreler, mRNA planını yeterince proteine dönüştürmedi. Karikó bu arada Philadelphia'daki Pennsylvania Üniversitesi'ne taşınmıştı ve bu üniversite bir süre sonra araştırma fonlarını kesti. Kendisine maaş kesintisini kabul etme ya da başka bir araştırma alanına geçme seçeneği sunuldu.
Katalin Karikó şans eseri ilkini seçti. Daha önce Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde Anthony Fauci'den başkası ile çalışmış olan bir immünolog olan Drew Weissman ile çok geçmeden tanıştı. 1998'de Karikó ve Weissman, bilimsel makalelerin henüz çevrimiçi olmadığı bir dönemde çok aranan bir cihaz olan fotokopi makinesinde bir araya geldi. İkisi birlikte, hücrelere verilen RNA'dan protein üretimini arttırmanın başka bir yolunu buldular.
İkili bunu, mRNA kodundaki “U”yu (üridin trifosfat anlamına gelir) doğal olarak oluşan bir alternatifle değiştirerek başardı: metil psödo-üridin. Böylece moleküle bir nevi “sihirli şapka” vermişler. Normalde yabancı mRNA'ya tepki

veren ve okunmasını engelleyen bağışıklık sisteminin mekanizmalarını keşfedemezler.
2006 yılında patenti alınan bu buluşa rağmen, Katalin Karikó profesyonel olarak daha fazla hakarete uğradı. 2013'te Japonya'daki bir konferanstan döndüğünde, sandalye kapısının önüne konmuştu: ofisi başka bir araştırmacıya verilmişti. Aynı yıl Olimpik kürekçi kızıyla bir yarışmaya katılmak için Avrupa'ya uçtu. Karikobeş yıl önce kurulan BioNTech'e gitti ve Uğur ile tanıştı. Yeniliklerine ilgi gösteren CureVac ekibiyle daha önce konuşmuştu ve bu ona diğer mRNA meraklılarıyla etkileşim kurması için muazzam bir destek verdi. Bugün diyor ki: "Hayatımda ilk kez RNA'nın ne için kullanılabileceğini açıklamak zorunda değildim, çünkü oradaki insanlar deyim yerindeyse 'inananlar'dı." Ama Mainz'deki resepsiyonu konusunda daha da hevesliydi. İçeri girmesini istemeden önce Uğur'la saatlerce sohbet etti ve karşılıklı tutkularını paylaştı. Birkaç ay sonra BioNTech, Katalin Karikó'nun şirkete katıldığını duyurdu. Karikó, "Patronum az önce bana güldü" diye hatırlıyor. «Şirketin bir web sitesi bile yok!' dedi.
Aslında, BioNTech radarın altında sessizce çalıştı, ancak Mainz çiftinin ekipleri hiçbir şekilde boş durmuyordu. 2012 yılında hayvan deneylerinden insanlar üzerinde yapılan deneylere geçiş gerçekleşti. Alman ilaç otoriteleri başladıktan sonra, BioNTech "çıplak" üridin mRNA'sını, yani lipid kabuğu olmadan, ilerlemiş malign melanomlu hastaların kasık lenf düğümlerine enjekte etti. İşlem o kadar kolay değildi: Doktorlar, iğneyi fasulye büyüklüğündeki lenf bezlerine tam olarak yerleştirmek için hamilelik muayenelerinden bilindiği gibi ultrason ve jel kullandılar. Sonuçlar çabaya değdi. Hastalarda mRNA kodlu hedef antijene karşı güçlü bir T hücresi yanıtı ortaya çıktı. Sebastian Kreiter, "Böylece, basit bir lenf düğümüne küçük bir mRNA enjekte ederseniz vücudun geri kalanını yapabileceğini kanıtladık" diyor. İnsan dendritik hücrelerinin, özellikle vücudun beşgenlerinde bulunanların, mRNA'yı isteyerek aldıkları ve talimatlarını yerine getirdikleri artık açıktı.
Bu işe yaradığını gösterdi, ancak uygulama yöntemi - kasıklara - tam olarak ideal değildi. bunun yanı sıraUğur, uzun süre kendi kendine şunu sordu: Kasıktaki iki lenf noduna mRNA yerleştirilerek güçlü bir bağışıklık tepkisi alınsa, “Bir aşı vücudun tüm lenfatik dokularına nüfuz etse ve orada bulunan tüm DC'leri aktive etse, bağışıklık tepkisi ne kadar güçlü olur? orada? ».
Böylece laboratuvara geri döndü. Hepsinin bildiği gibi, aşının vücuda verilmesinin en etkili yolu damardan enjeksiyondu. Bununla birlikte, RNA hedefine ulaşmadan önce enzimleri parçalayarak bozunacağından, kan dolaşımı yoluyla lenf düğümlerine giderken bir şekilde korunması gerektiği açıktı. Bunu başarmak için bir dizi karmaşık teknik vardı, ancak grup en basitini seçti: lipid formülasyonları. Yıllar sonra, böylesine küçük yağ küreciklerinden oluşan bir kokteyl, BioNTech'in korona aşısı planlarında çok önemli bir rol oynayacaktı. Lipitler, mRNA'nın etrafında zarflar oluşturacak, onu devriye

gezen enzimlerden koruyacak ve molekülün hedefine giderken karaciğere veya akciğerlere sıkışmamasını sağlayacaktır.
İki ekipten oluşan ekip, mRNA platformlarının bu özel uygulaması için mükemmel formülasyonu bulmak amacıyla 2010'larda düzinelerce lipid formülasyonunu, bazı durumlarda yalnızca minimum farklılıklarla test etti. Özlem, "Başlangıçta sadece deneme yanılma oldu" diye açıklıyor Özlem, "ama sonra giderek daha fazlasını öğrendik." Bilim adamları, önemli olanın sadece lipit tipi değil, aynı zamanda mRNA ile birleştikleri oranlar olduğunu keşfettiler. Yüzlerce deneyden sonra, belirli bir boyuttaki nanoparçacıkların ve iyi tanımlanmış bir mRNA-lipid oranının istenen amaca hizmet ettiğini buldular. Kan yoluyla gönderilen mRNA'nın mesajı vücudun savunma merkezlerindeki (lenf dokularındaki dendritik hücreler) "generallere" ulaştı ve askerlerini harekete geçirecek kadar paniğe kapıldılar. Lipid formülasyonu ile birlikte çoklu optimize edilmiş mRNA omurga bileşenleri ile intravenöz aşılara karşı bağışıklık tepkisi çok büyüktü. "Profiller", bağışıklık kuvvetlerinin tüm yerleşim yerlerine dağıtılmıştı.
Uğur ve Özlem, insanlara enjekte edilebilecek güçlü mRNA kanser aşıları geliştirme hedeflerine yaklaştıklarını hissederek klinik denemelerin başlamasını hızlandırdı. 2014 yılında BioNTech yeni bir klinik çalışma başlattı: İlk hastaya bir lipid zarf içinde yakın zamanda bulunan mRNA aşısı enjekte edildi.[28] Bu buluş, ünlü bilim dergisi Nature'daki bir makalede sunuldu.[29] 2017'de, sadece birkaç yıl sonra Uğur, bu yaklaşımdan o kadar emindi ki Nature gazetecisine mRNA teknolojisinin geleceğin olduğuna “kesinlikle ikna olduğunu” söyledi. Sadece hayal kırıklığı yaratan sonuçlara yol açan DNA'nın aksine, RNA "aşırıya kaçmadı" dedi. "Uzun yıllar radarın altında kaldı ve şimdi sözlerini tutmaya hazır."[30]
Uğur, Ekim 2018'de mRNA molekülünün intravenöz olarak verildiği 2014 deneylerini takip etti. Kendisiyle tedavi edilen birkaç düzine siyah deri kanseri hastasının verilerini, Times Meydanı'ndaki New York Marriott Marquis otelinin balo salonunda toplanan immünologlara sundu.[31] Etkinliğin başlığı "Bilimi Hayatta Kalmaya Çevirmek". Bir gün önce, kanser immünoterapi araştırmacısı James P. Allison bir konferans vermiş ve coşkuyla karşılanmıştı. Allison, Tasuku Honjo ile birlikte Nobel Tıp Ödülü'nü yeni almıştı çünkü vücudun savunmasını, gelişmiş tümörlerin onları yavaşlatmaması için yönlendirmeyi başarmışlardı.[32] Konferans katılımcıları, immünoterapi çağının nihayet başladığına ikna oldular ve Uğur başka heyecan verici sonuçlar sundu. Özlem, bazı hastalarının daha sonra tümör küçülmesi yaşadığını açıklarken seyirciler arasındaydı.onlara BioNTech'in kanser mRNA aşısı verilmişti. Tutarlı bir şekilde hepsi güçlü T hücresi tepkileri göstermişti[33] , bazı durumlarda bu keskin nişancılardan milyarlarcası gönderildi. Sonunda, insanlığın en büyük belalarından birinin ciddi bir rakibi vardı: Bağışıklık sisteminin cephanesindeki silahlar, lazer benzeri bir hassasiyetle korkunç hastalığı hedef aldı.

200 yılı aşkın aşı araştırmasından sonra, artık Jenner'ın basit tekniğinin yerini alabilecek etkili bir sistem olasılığı vardı. Optimize edilmiş mRNA, hastaların lenf düğümlerine uygun bir lipit kabuk içinde verildiği sürece, bu organlardaki dendritik hücreler onu alır ve güçlü bir bağışıklık tepkisinin oluşması için yeterince yüksek sesle alarm verir.
Ancak ikisi, üzerinde çalıştıkları teknolojinin sadece 15 ay sonra çok daha büyük bir sahneye fırlatılacağını bilmiyorlardı. Ve bu teknolojinin pandemiyi sona erdirme potansiyeli olduğu için tüm insanlık nefesini tutacaktı.

Bölüm 5
Test aşaması
Covid-19 bulaşıcı bir hastalıktır ve Ocak 2020 itibariyle BioNTech hala öncelikle bir kanser immünoterapileri şirketiydi. Ancak Uğur ve Özlem, insanlığın bu belasını yenme arzusuyla birleşmiş olsalar da, virüslere ilgi duymadıklarından değildi. Tümörlere karşı geliştirdikleri çok sayıda teknolojinin diğer hastalıkların tedavisini iyileştirmek için de kullanılabileceği onlar için her zaman açıktı. Çiftin ilk şirketi olan Ganymede'nin iş fikri, başlangıçta Uğur tarafından geliştirilen ve yeni bir patojenin gen dizisini çok hızlı bir şekilde belirleyebilen ve ona karşı anında antikor geliştirebilen bir yöntemi içeriyordu. Özlem, "O zaman bile salgınları ve pandemileri zaten izliyorduk" diye açıklıyor.
Ancak o dönemde yatırımcıların ilgi duyacağı yöntemin tıbbi bir uygulaması olmadığı için Ganymede sadece kansere odaklandı. Daha sonra Uğur ve Özlem, BioNTech ile daha fazla hareket edince bulaşıcı hastalıklara geri döndüler. İmmünolojik açıdan bakıldığında, aşıların geliştirilmesi kanser ilaçlarına göre daha kolaydı. Bununla birlikte, klasik aşı pazarı, araştırmacıların yeni teknolojilerine şüpheyle bakan birkaç büyük ve aynı zamanda pek yenilikçi olmayan şirketler tarafından domine edildi. Tek başına gitmeye cesaret etmek uygun bir seçenek gibi görünmüyordu. Bu tür aşıların geliştirilmesi, aşılarınkinden çok daha kapsamlı faz III çalışmaları gerektirdi.Kanser tedavileri. Ve on binlerce test personelinin yanı sıra dünya çapında bir dağıtım ve satış ağına ihtiyacınız vardı. Bu, devasa fonlar ve binlerce çalışan gerektiriyordu ve BioNTech, Mainz'deki bir üniversiteden yalnızca küçük bir yan üründü.
Uğur ve Özlem, bulaşıcı hastalıklara karşı bağlılıkları için uzun vadeli bir stratejiye güveniyorlar.
Hala kusurlu olsalar bile, ilaçların zaten mevcut olduğu yaygın bulaşıcı hastalıklara karşı aşıların "düşük asılı meyvesini" seçmeyi başkalarına bırakmak istediler. Uğur, “Güçlü yönlerimize odaklanmak istedik” diyor, “'üç büyük' olan HIV, tüberküloz ve sıtma gibi, geleneksel teknolojilerin yeterince ele alamayacağı kadar karmaşık veya tedavisi zor olan hastalıklara odaklanmak istedik. »

Ancak önce, çiftin bulaşıcı hastalıklar bölümünün temelini atmak için düşük asılı bir meyve seçmesi gerekiyordu. İlk olarak, onlarca yıldır araştırılan ve iyi bilinen bir virüs olan grip üzerine odaklanmaya karar verdiler. Bol miktarda grip aşısı olduğu için, BioNTech'in sürekli büyüyen mRNA araç setindeki teknolojilere dayanan ilaçların, geleneksel aşılarla karşılaştırarak gerçekte ne kadar iyi çalıştığını ölçmek de kolaydı. 2011 yılında şirket, Uğur ve Özlem'in kasten gizli tuttuğu bu pilot program için Alman hükümetinden hibe aldı.
İki yıl sonra, bulaşıcı hastalıklar konusunda ilk uzmanlarını işe aldılar. İlk başta, Stephanie Erbar, özellikle önemli bir BioNTech projesinde çalıştığı izlenimine sahip değildi. Kanser tedavisi geliştiren meslektaşları hakkında şunları söylüyor: “Enfekte olmaktan korkuyorlardı. Laboratuarda sadece öğleden sonraları veya akşamları kimse olmadığında çalışmama izin verildi." İlk iş yeri, çatı penceresinde çürüyen bir kuş olduğu için "Ölü Güvercin" denen bir odaydı.
2014 yılında BioNTech, Annette Vogel adında genç bir hayvan hastalıkları uzmanı olan ikinci bir virologu işe aldığında işler düzeldi. Güney Almanya'dan geldi ve Tübingen'de okudu. Sonra ilk işini, pitoresk eski şehrin bulunduğu kasabadaki bir devlet araştırma laboratuvarında buldu. Birkaç yıl sonra, işvereni faaliyetlerini tamamen Baltık Denizi'ndeki Riems adasına taşıdı, burada neredeyse yalnızca bulaşıcı hastalıklar konusunda uzmanlar ve onların test denekleri - birkaç düzine koyun ve inek - yaşadı. Orada Annette Vogel için çok yalnızdı. Bir noktada, orada çalışan bir arkadaşı aracılığıyla BioNTech'in tam olarak kendi profiline sahip insanları aradığını öğrendi. Ancak daha fazla bilgi için internette arama yaptığında hiçbir şey bulamadı ve onunla dalga mı geçtiklerini merak etti. Aslında tıp tarihinin en önemli aşılarından birini geliştirecek olan BioNTech'in 2014 yılında da bir web sitesi yoktu.
Annette Vogel, Özlem'le yaptığı telefon görüşmesi ve Mainz ziyaretinin ardından bulaşıcı hastalıklar için oradaki "ekibe" katıldı. Stephanie Erbar ile birlikte BioNTech'in kansere karşı geliştirdiği teknolojileri virüslere karşı kullanmak üzere uyarlamaya başladı. Bunu yapmak için, belirli patojenlerde uzmanlaşmış üniversite araştırma kurumlarıyla bağlantı arıyordu. O zamanlar, kanser tedavilerini araştıran meslektaşlarının bulaşıcı hastalıklar ekibi için teknolojik olarak sürekli olarak attıkları temel temeller konusunda net olmayan Annette Vogel için virüsler üzerinde çalışmak, o zamanlar "hala büyük ölçüde BioNTech için fanatik bir proje" gibi görünüyordu. olmak.
2015 yılında ekip bir üçlüye genişledi. İlk büyük projesi, HIV'e karşı koruma ve tedavi için aşılar üzerinde çalışan Imperial College London liderliğindeki bir Avrupa girişimiydi. Ardından, Bayer'in veterinerlik bölümü ile çiftlik hayvanı aşıları üzerine ve Pennsylvania Üniversitesi ile çeşitli aşılar üzerine ortak projeler geldi.Patojenler eklendi.[1] Bunu Bill ve Melinda Gates Vakfı ile bir işbirliği ve 2018'de Pfizer ile grip için büyük bir proje izledi. Ancak Moderna ve CureVac gibi mRNA ile çalışan şirketler bulaşıcı hastalıklara karşı aşılarla klinik denemelere başlarken, kanser projelerine hala tercih verilen BioNTech'in benzer programları keşif aşamasında kaldı.

Çin'de Covid-19 patlak verdiğinde BioNTech, Imperial College'ın önde gelen immünologu Robin Shattock ile en iyi ihtimalle klinik deneylere giden yolda gevşek bir ittifak içindeydi. Ebola, Marburg virüsü ve Lassa ateşine karşı Birleşik Krallık tarafından finanse edilen bir aşı, Birleşik Krallık düzenleyici kurumu MHRA tarafından bir faz I çalışması için onaylandı. Gerçek başlangıca daha aylar vardı. Bu ve benzeri projelerden BioNTech'in yayınlarında pek bahsedilmiyordu. Uğur, 2020'de San Francisco'daki JP Morgan Healthcare Konferansı'nda konuşurken, BioNTech'in Bulaşıcı Hastalıklar bölümü sunumunun sadece 42. slaydında, en altta yer aldı. Biyoteknoloji dünyasında, BioNTech kendini kansere karşı mücadeleye tamamen adamış bir şirket olarak görülüyordu. Ancak daha yakından incelendiğinde, yüzlerce BioNTech çalışanı Mainz'deki projeler üzerinde zaten çalışıyordu ve sonuçları daha sonra virüslere karşı Covid-19 aşısının geliştirilmesine akacaktı. Uğur, “Lightspeed Projesi”ni başlattığında, bulaşıcı hastalıklarla açıkça ilgilenen ve şimdi Annette Vogel'in başkanlığını yaptığı birim sadece on beş kişiden oluşuyordu.

Bilimsel bir bakış açısına göre, uzun yıllar süren araştırma ve teknoloji geliştirme sürecinde çiftin öncelikle kansere odaklanması büyük bir engel değildi. Özlem'in açıkladığı gibi, “kendilerini virüslere karşı savunmak için kullanılan kanser hücrelerine karşı bağışıklık sisteminin doğal mekanizmalarını yeniden düzenlemekle ilgiliydi. Yani sadece birtüm bu bilgileri orijinal görevi, yani patojenlere karşı savunma için kullanmak için küçük bir adım ».

BioNTech hatırı sayılır bir bilgi ve teknoloji hazinesi biriktirmişti. Molekülün çeşitli doğal özelliklerini geliştirmek için mRNA molekülünün tek tek bileşenlerinin çıkarıldığı, değiştirildiği veya yeniden modellendiği dört sentetik mRNA versiyonunu sessizce geliştirmişti. İlk ve en kapsamlı şekilde çalışılan versiyon olan üridin mRNA (uRNA), adjuvan veya alarm sinyali aktivitesi nedeniyle özellikle güçlü T hücresi tepkilerini indükleyebildi. BioNTech tarafından geliştirilen intravenöz enjeksiyon için bir lipide sarıldığında, kanser hastalarında çok düşük dozlarda bile bu tür reaksiyonlara neden olmuştu. Bununla birlikte, uRNA henüz bir Covid-19 enjeksiyonu için gerekli olduğu gibi kas içi lipidlerle birleştirilmemişti. Bunların kendi ek adjuvan aktiviteleri olduğundan, bu özel lipidlere ve uRNA'ya sahip bir aşı çok güçlü olabilir ve kanser aşıları için kullanılan intravenöz lipidlerden bilinen ekibin aksine grip benzeri semptomlara neden olabilir.

İkinci format değiştirilmiş mRNA veya kısaca modRNA idi. Bu platform, Uğur ve Özlem tarafından geliştirilen çeşitli omurga ve diğer iyileştirmelere ek olarak, Katalin Karikó ve Drew Weissman'ın patentli bir keşfini içeriyordu. İkincisi, molekül kodunun dört harfinden birinin yerini almış ve böylece ortaya çıkan mRNA'yı “gizli moda” sokmuş, yani ona bir görünmezlik pelerini sağlamıştır. Bu çığır açan yöntem BioNTech tarafından lisanslanmıştır ve yıllardır kullanılmaktadır.[2]

Böyle bir mektup alışverişi, mRNA'nın insanlar tarafından iyi tolere edilmesine ve daha az yan etkiye neden olmasına katkıda bulunur. Bununla birlikte, bu

modifikasyonlar, molekülün devriye gezen bağışıklık sistemi generallerini panikleme yeteneğini ciddi şekilde zayıflattı. uRNA'nın aksine, modRNA,bunu telafi etmek için bir "adjuvan" etkiye sahip olması gereken kas içi lipidler. Lightspeed projesi için seçilen lipidlerin açığı telafi edip etmeyeceği belli değildi.
Kendi kendini çoğaltan mRNA veya saRNA ve transamplifiye edici mRNA,[3] taRNA, BioNTech'in ok kılıfındaki en yeni oklar arasındaydı. Muazzam bir potansiyele sahip olacaklarına söz verdiler. Adlarından da anlaşılacağı gibi, hücre fabrikalarında aşı antijenlerinin (koronavirüs spike proteini gibi) üretimini önemli ölçüde artıran ve uzatan kendi "kopyalama makinelerine" veya çoğalma yeteneklerine sahiptirler. Ancak bunlar, lipitli veya lipitsiz insanlar üzerinde henüz test edilmemiş yepyeni platformlardı. saRNA ve taRNA'ya dayalı formülasyonlarla farelerde gözlemlenen aşılama gücünün insanlara da uygulanıp uygulanmayacağı tamamen belirsizdi.
Koronavirüs ortaya çıkmadan çok önce, Uğur'un 2013 yılında oluşturduğu disiplinler arası bir grup olan "Optimal mRNA Takımı" tarafından çeşitli platformlar kurulmuştu.[4] sürekli geliştirildi. Üyeleri, deneylerin en son sonuçlarını ayrıntılı olarak tartışmak ve titizlikle incelemek için ayda iki kez bir araya geldi. Daha sonra reddedilen veya doğrulanan hipotezler yapıldı. Bazen bu gürültülü buluşmalar bir öğrenci münazara kulübü gibiydi. Tüm katılımcılar, ne kadar deneyime sahip olurlarsa olsunlar, kahve ve bazen bisküvi tarafından teşvik edilen, çelişkiye düşmeye ve keskin bir şekilde tartışmaya zorlandılar. Planlanan deneylerin sonuçları üzerine bahisler yapıldı. Bu tartışmalar ve ortaya çıkan sonuçlar, yalnızca aşının etkinliğinde sürekli bir artışla sonuçlanan mRNA'da sayısız iyileştirmeye değil, aynı zamanda optimize edilmiş üretim ve saflık yöntemlerine de yol açtı.daha yüksek üretim verimi ve artan mRNA aktivitesi ile sonuçlandı. "Mükemmelliği asla elde edemezsiniz" diyor Uğur, "optimal versiyon sadece geçici olarak en uygun versiyondu." BioNTech, Şubat 2020'de hala bu tür iyileştirmeler üzerinde çalışıyordu. “Project Lightspeed” uzmanları, klinik verilerle desteklenmeden tek bir mRNA formatına güvenmek istemediler.
Bununla birlikte, bir Covid-19 aşısı için BioNTech'in araç kutusundaki yeniliklerden sadece birini seçme konusundaki isteksizlikleri, yalnızca her mRNA platformunun göreceli değerlerini test etme arzusundan kaynaklanmıyordu. Bunun nedeni, bu teknolojilerin her yeni lipid ile birlikte nasıl çalışacağına dair bir anlayış olmamasıydı. Yıllar önce, Uğur ve Özlem kanser aşılarını optimize ederken bu zarfların "mRNA'nın etkisinin çoğalmasına" yol açtığını keşfettiler. Bu yağ küreciklerinin bileşimi, mRNA'nın damardan veya kas içinden verilmesine izin verecek şekilde ayarlanabileceği gibi, molekülün kesin hedefini de düzenleyebilir, böylece aşı geliştiricileri, vermek istedikleri organları ve hücre tiplerini seçebilirler. kargo. “Lightspeed

projesi” için seçilen lipidin, şirketin bireysel mRNA platformlarıyla kombinasyon halinde nasıl davranacağı açık bir soru olarak kaldı.
Çift, kanser aşılarını kasık lenf düğümleri yerine doğrudan hastanın kan dolaşımına enjekte etmek için kullanılabilecek lipid nanoparçacıkları yaratma sanatını ilk öğrendiğinden beri, ekiple birlikte çok şey öğrenmişlerdi. BioNTech'te istikrarlı bir şekilde büyüyen bir grup uzman, mRNA aşılarını doğrudan insan kas dokusuna uygulayabilmek de dahil olmak üzere çok çeşitli uygulamalar için farklı lipidlerin karışımlarıyla deneylere sistematik olarak devam etti.
Bu yeni lipidlerin görevi kanser aşısınınkiyle aynıydı: mRNA'yı dendritik hücrelere, diğer bir deyişle vücudun birçok lenf düğümünde, yani beşgeninde oturan "generallere" taşımak. BioNTech'in yetenekli formülasyon uzmanları, bilimsel olarak tarafsız olma yaklaşımlarına sadık kalarak, kendi lipid karışımlarının yanı sıra diğer, daha uzmanlaşmış şirketler tarafından geliştirilenleri test etti. Bu şekilde belirledikleri favoriler arasında Kanadalı Acuitas firmasının formülasyonları vardı.
İnsanlarda kullanılmadan önce, tüm ilaç bileşenlerinin kalite kontrole tabi, tekrarlanabilir bir süreçte üretilebileceği tespit edilmelidir. Lipid nanoparçacıklarının formülasyonları özel bir zorluk teşkil etmektedir; Tek başına dayandıkları süreç geliştirmeleri bir yılı bulabiliyor. Uğur ve Özlem'in bir koronavirüs aşısı geliştirme kararı aldıkları Ocak 2020'deki kader hafta sonundan önce, BioNTech'te kas içi enjeksiyon için nanoparçacıkların üretimini zorlamak için acelesi yoktu. Herhangi bir zamanda klinik deneyler için üretime girebilecek tek bir kas içi lipid vardı: BioNTech'in başlangıçta Pfizer ile bir ortak projede influenzaya karşı bir aşı geliştirmek için test etmek istediği Acuitas'tan bir formülasyon. Çift ve ekibinin Şubat ayındaki ilk toplantılarında Alman düzenleyici kuruma sunduğu bu lipid formülasyonuydu. Mevcut veriler, formülasyonun güvenli olduğunu gösterdi, ancak ekibin, bu lipid formülasyonunun yıllardır geliştirdikleri mRNA platformlarını az çok etkili kılıp kılmayacağına dair hiçbir verisi yoktu. Her ikisi de koronavirüs aşı projelerine başlamış olan Moderna ve CureVac, kullanmak istedikleri mRNA formatları ve lipid formülasyonlarının kombinasyonu hakkında bol miktarda klinik veriye sahipti. BioNTech yapmaz.
Şirketin, Uğur'un öngördüğü gibi, özellikle 2020'nin sonunda değil, Covid-19'a karşı bir aşı geliştirmek için en olası aday görünmemesinin başka bir nedeni daha vardı. BioNTech, bulaşıcı hastalık aşıları açısından rakiplerinin çok gerisinde kaldı. Lightspeed ekibi yetişmek istiyorsa, mümkün olan en kısa sürede içgörüler üretmesi gerekiyordu. Artan iyileştirmeler ve mükemmeliyetçi kurcalama için zaman yoktu. Kovid-19 aşısı için yirmi farklı adayı farklı dozlarda ve paralel olarak test edeceklerdi. Bunlar, Acuitas'ın lipidlerine gömülü modRNA, uRNA ve saRNA'yı yarışa gönderen ve aşı antijenleri olarak tam spike proteini ve onun RBD kısmını kendi başlarına test etmeleri gereken aşı adaylarıydı.

Laboratuvar teknisyenleri 24 saat çalıştı ve her bir aşı adayının bağışıklık sisteminin birleşik güçlerini - T hücreleri ve antikorları - ne kadar başarılı bir şekilde alarma geçirdiğini ve etkinin ne kadar sürdüğünü inceledi. Bu arada, bu yapıların memelilerde kullanımının güvenli olup olmadığını test etmek için aynı katta uzman ekipler çalışıyordu. Zaman kaybetmemek için ilk günden itibaren klinik testler için gereken yüksek standartlarda aşı serileri üretildi.
Uğur ve Özlem'in o kanser koğuşunda tanıştıklarından beri edindikleri tüm bilimsel ve girişimci deneyimler artık bu tek hastalığa karşı kullanılıyordu. Eleme sürecinde ekibinizin, başarılı olursa dünya çapında milyarlarca insana uygulanabilecek doğru aşı adayını belirlemesi gerekiyordu. Ancak her şeyden önce, aşının test serilerini üretmek nispeten küçük bir görevdi.

Şanghay Halk Sağlığı Klinik Merkezi'nde profesör olan Zhang Yongzhen'in zihninin varlığı sayesinde sıralanan koronavirüs genetik kodunun 11 Ocak 2020'de açık kaynak web sitesi Virological.org'a yüklenmesi tüm aşı üreticileri için bir ön koşuldu. Uğur, bu moleküler planı Ocak ayının sonunda o hafta sonu incelemiş ve birkaç aşı adayı için planlar oluşturmak için kullanmıştı. Ama bunlar kağıt üzerinde, daha doğrusu ekrandaki formüllerdi.
Gerçek aşı materyalini üretmenin ilk adımı, daha sonra RNA üretimi için bir şablon görevi görecek olan adaylar için DNA'nın kopyalarını yapmaktı. Şirketin aşıları ve tedavileri için gerçek bir antijen veya hedef molekül deposu olan BioNTech'in "RNA deposundan" sorumlu moleküler biyolog Stephanie Hein, bu şablonlar için genetik dizileri tasarlamak ve oluşturmak için hızla çalıştı. 4000'e kadar nükleotid içeriyorlardı ve G, A, T, C nükleotitlerinden oluşan kusursuz, hatasız bir kod oluşturmak için elli ila seksen daha küçük yapı taşlarını bir araya getirmeleri gerekiyordu. Tamamlandıktan sonra dizilerin klonlanması gerekiyordu. ve doğruluğu kontrol edildi.
Gen sentezi olarak adlandırılan bu yaklaşım için laboratuvar prosedürleri BioNTech'te yıllar önce kurulmuştu ve şimdi rutin hale geldi. Şu anda, DNA şablonlarını klonlamak, bazı adaylar için beklenmedik şekilde zor bir iş olduğunu kanıtlıyordu. Hein ve ekibi ne kadar uğraşırsa uğraşsınlar, tüm nükleotidleri doğru sırada birleştirmeyi ve segmentleri doğru sırayla kaynaştırmayı başaramadılar. Tüm olası çözümleri denediler, ancak klonlanmış şablonları her analiz ettiklerinde, sıralamada bir sorun vardı.
Gerçek aşı adaylarının üretimine hazırlanmak için başka bir ekibin bu DNA'ya acilen ihtiyacı vardı. RNA tabanlı başlangıç ve gecikme, Uğur'un iddialı programını riske attı. Önlerinde hâlâ çok daha büyük zorluklar vardı, ancak Şubat ayının ortalarında Lightspeed ekibi bu küçük engelde tökezlemekle tehdit etti.
Uğur bu beklenmedik meydan okumayı tekrar düşününce felsefi olur. "Bazen," diyor, "laboratuvar deneyleriyle büyülenmiş gibi. Birdenbire, rutin en iyi uygulamalar artık çalışmıyor ve hatalar içeri giriyor. Sorun giderme ile

başlarsınız. İnsan her şeyden şüphe eder. Reaktifleri değiştiriyorsunuz, her adımı tekrarlıyorsunuz ve yine de hiçbir şey çalışmıyor. Top sürekli zıpladığı için kolay paslar oynayamayan bir futbol takımı gibi hissediyorsunuz. Bu özgüveni kemiriyor. Böyle bir durumda bir takım üzerinde baskı kuramazsınız. İnsanları eleştiremezsiniz, onları cesaretlendirmeniz ve özgüvenlerini güçlendirmeniz gerekir. Sonra bir anda top tekrar yuvarlanmaya başlıyor ve herkes dünya şampiyonu gibi oynuyor."
"Top yuvarlanmadan" önce, Stephanie Hein, meslektaşlarından biri hamile kaldığında başka bir engelin üstesinden gelmek zorunda kaldı. Klonlama işleminde kullanılan bir antibiyotik olan kanamisin fetüse zarar verebileceğinden, kendi güvenliği için laboratuvardan men edildi. Hein, "Takımda üç yerine sadece ikimiz vardık ve birimiz yarı zamanlı çalışıyorduk" diyor. İki yıldır ilk kez laboratuvar önlüğünü giymekten ve pipeti kendisi almaktan başka seçeneği yoktu.
Ardından, Şubat ayında iki biyokimyacı - Thomas Ziegenhals ve Johanna Drögemüller - dahiyane bir çözüm buldular. Hein'in ekibinin başarılı DNA sentezini beklemek yerine, üretim ekiplerinin süreçlerini BioNTech'in «RNA deposundan» diğer DNA şablonlarıyla kurmalarını önerdiler. Bu şablonlar karşılaştırılabilir özelliklere sahipti ve gerekli olan ve koronavirüs aşıları için benzer uzunluktaydı.«kuru koşular» için hizmet edebilir. Bu, Stephanie Hein ve gen sentezi ekibini rahatlattı. Hataları düzeltmeye odaklanabilirlerdi ve projeyi geciktirmeyeceklerini biliyorlardı. Klonlama sorunları ortaya çıktıkları gibi aniden ortadan kayboldu. Yeni diziler doğru çıktı ve Hein'in ekibi birbiri ardına mükemmel klonlar yaratmaya başladı. İlk aşı adayı, Şubat ayının sonunda bir DNA şablonu olarak mevcuttu.
Stephanie Hein'in DNA şablonları kullanılarak, 2 Mart'ta çeşitli aşı adaylarının ilk RNA grupları, Ziegenhals ve Drögemüller'in “dry run” çözümü ile bu aşama için hazırlanan üretim uzmanları tarafından üretildi. Materyal 50 mililitrelik bir torbaya dolduruldu ve moleküllerin stabilitesini sağlamak için hemen eksi 70 santigrat dereceye kadar dondurulduğu. Mainz'deki BioNTech genel merkezinin önünde, BioNTech'in çalıştığı ve mRNA'yı Acuitas'tan gelen lipidlerle birleştirerek nanoparçacık formuna getirme uzmanlığına sahip Viyana merkezli aile şirketi Polymun'a götürmek için bir araba bekliyordu. Birkaç gün sonra, aşıyla dolu donmuş şişeleri olan küçük bir strafor kutu sınırdan BioNTech'e geri getirildi. Bu gezi yirmi yapının her biri için tekrarlandı. E-postalar ileri geri gitti ve bir başkanı koruyan istihbarat ajanları gibi geldi. "RNA binayı terk etti", denildi ya da basitçe: "Yolda."
Top yuvarlandı ve takım şampiyon gibi oynadı.

İlk şişeler Mainz'deki BioNTech kampüsüne ulaştığında, Annette Vogel liderliğindeki bir ekip, yirmi kişinin katıldığı bir "güzellik yarışması" planlamaya başladı. Aşı adayları birbirleriyle rekabet etmelidir. Amaç, adaylardan hangisinin özellikle düşük dozlarda bir bağışıklık reaksiyonunu

tetiklediğini ve neye benzediğini bulmaktı. Birkaç ay sonra, bu kriterlere dayanarak, BioNTech'in hangi aşıyı bir faz III çalışmasına göndereceğine ve nihayetinde dünyaya sunacağına karar verildi.
Ekibin gerçekleştirdiği ilk ve en kolay test, kelimenin tam anlamıyla "in vitro" idi: küçük bir cam kapta. İki laboratuvar teknisyeni mRNA'yı hücrelere yerleştirdi ve koronavirüs spike proteininin mükemmel kopyalarını üretip üretmediklerini görmek için bekledi. Bilimsel olarak belirsiz olmasına rağmen, bu testler daha sonra klinik veya ticari kullanım için üretilen aşı serilerinin kalite kontrolünde çok önemliydi.
Bunu, ayrı bir yerde gerçekleştirilen kemirgenlerle yapılan testler izledi. Aşı adayları, düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç farklı dozajda sekiz farelik gruplara uygulandı. Kemirgenlerin hepsi aşılandıktan ve yan etki belirtileri açısından kontrol edildikten sonra, aşının işe yarayıp yaramadığını görmek için yüzlerce test yapmak için altı hafta aralıklarla kanları alındı.
Lena Kranz ve Mathias Vormehr tarafından yönetilen bir grup, örnekleri her iki T hücresi tipini aramak için kullandı: CD4 veya yardımcı hücreler, bağışıklık tepkisinin tetikleyicileri ve düzenleyicileri; ve gizlenmiş düşmanları tespit etmelerini ve öldürmelerini sağlayan doğal "X-ışını görüşüne" sahip devriye gezen CD8 hücreleri. BioNTech'ten “Mulder ve Scully” ikilisi (biri genellikle diğerinin cümlelerini bitirir) Kranz ve Vormehr, şirketin mRNA kanser aşılarının geliştirilmesi konusunda doktora öğrencileri olarak çalışmış ve şimdi dünyanın önde gelen T-hücresi dedektifleri haline gelmişlerdir. T hücrelerinin buna yanıt verip vermediğini aşı adaylarından belirleyebileceksiniz.Gösterilen koronavirüs sivri proteinleri tepki gösterdi ve umulan bağışıklık tepkisini mi tetiklediklerini yoksa enfekte olanlarda Kovid-19'u potansiyel olarak kötüleştirme riskiyle gelen bir tepkiyi mi tetiklediler. Kranz ve Vormehr'in testleri karmaşıktı ve tamamlanması biraz zaman alacaktı.
Annette Vogel'in ekibi, aşı yapılarının farelerde yeterli antikor üretip üretmediğini bulmak için, profesyonel dünyada sevgiyle ELISA olarak kısaltılan “enzim bağlantılı immünosorbent testleri” denen denenmiş ve test edilmiş bir prosedür kullandı.
Daha sonra pandemi sırasında iyileşen hastaların antikorları olup olmadığını belirlemek için yaygınlaşan testler gibi ELISA da nispeten basit bir prosedürdü. Bununla birlikte, virüse basitçe bağlanan ve onu gerçekten nötralize eden ve virüsün sağlıklı hücrelere girmesini engelleyen antikorları ayırt edemedi. Antikorların bu görevi yerine getirip getirmediğini öğrenmek için Vogel'in ekibi bir "altın standart", virüs nötralizasyon testi (VNT) geliştirmek zorunda kaldı.
BioNTech, nötralize edici antikorları ölçmek için teknik yeteneklere sahipti. Şirket, grip aşısı konusunda Pfizer ile yaptığı işbirliğinin ilk aşamalarında bu tür testleri zaten yapmıştı. BioNTech ekipleri virüsü geliştirdi ve potansiyel olarak nötralize edici antikorlar içeren bir serumla birlikte sağlıklı hücrelere ekledi. Beş gün sonra, hücrelerin yok edilip edilmediği veya

enfeksiyonun önlenip önlenmediği kontrol edildi. Bütün bunlar BioNTech laboratuvarlarında yerinde yapıldı - griple nasıl başa çıkılacağı konusunda çok az kısıtlama vardı. Ancak şimdi, Şubat 2020'nin sonunda dünya çapında 3.000 cana mal olmuş yeni, oldukça bulaşıcı bir virüsle başa çıkmak için, denetleyici makamlar daha kapsamlı güvenlik önlemleri talep ettiler.[5]
1970'lerden beri, tehlikeli mikroorganizmalarla çalışmak için bir dizi güvenlik önlemi ve kademeli bir sistem getirildi. Ölüm oranı yaklaşık yüzde 90 olan ve en tehlikeli patojenlerden biri olarak sınıflandırılan Ebola ile yapılan deneylerin, "biyolojik güvenlik seviyesi 4" ("BSL-4") özel laboratuvarlarında yapılması gerekiyordu. Patojenle çalışan herkes, kendi solunum havası kaynağına sahip olan felaket filmlerinden bilindiği gibi, tüm vücudu koruyan bir giysi giymek zorundaydı. Yüzyıllardır var olan ve günümüzde çoğu insanın bir miktar doğal korumaya sahip olduğu grip, "BSL-2" olarak sınıflandırılmıştır. Bu, laboratuvarda çalışırken standart önlemler almanız, eldiven ve maske takmanız, ancak neredeyse hiç özel ekipman takmamanız gerektiği anlamına geliyordu. Canlı Covid-19 virüsleri içeren numuneler "BSL-3" olarak sınıflandırıldı. Bu nedenle, yalnızca laboratuvar teknisyenlerinin kollarını sokabilecekleri küçük bir boşluk bulunan bir cam bölmeyle korunan bir çalışma alanı olan “biyolojik güvenlik kabini” içinde çalışılabilirler. Laboratuvarın kendisinde gaz geçirmeyen duvarlar, tavanlar ve zeminler ile kilitlenebilir özel kapıları olan bir antreye sahip olması ve depreme dayanıklı olması gerekiyordu. Hava akışının hassas bir şekilde kontrol edilmesi ve tüm armatürlerin endüstriyel kimyasallarla düzenli olarak temizlenmesi gerekiyordu.[6]
BioNTech'in herhangi bir BSL-3 laboratuvarı yoktu. Bu nedenle, antikorları nötralize etmek için yapılan testlerin özel olarak görevlendirilmiş bir şirket tarafından harici olarak yapılması gerekecektir. Binlerce numunenin donmuş kaplarda ileri geri hareket etmesiyle bu sadece aşırı maliyetli olmakla kalmaz, aynı zamanda işleri yavaşlatır. Görevlendirilen şirket şüphesiz sadece normal çalışma saatlerinde aktif olacak ve yapıları paralel olarak değil, birbiri ardına test edebilecekti. Lightspeed ekibi, üç veya dört hafta sonrasına kadar verilere ilk kez bakmayacaktı.her şey toplandıysa, yazıldı ve hatalara karşı kontrol edildi.
Ama daha da büyük bir sorun vardı. Nötralize edici antikorları kısa sürede test edebilmesi en muhtemel olan harici sağlayıcı, şansın olacağı gibi, hızla bir Covid-19 etkin noktasına dönüşen Toskana'nın kalbindeydi. İtalya'nın kuzeyi şimdi kısmen kordon altına alındı ve virüs İtalya'nın yirmi bölgesinin tamamında zaten tespit edilmişti. Şirketin laboratuvarı çalışmaya devam edebilse ve personel başarısız olmasa bile, İtalya'ya ve İtalya'dan fare serumu örneklerinin sevkiyatının sorunsuz olmayacağı endişesi vardı. BioNTech'in bir alternatife ihtiyacı vardı ve buna çabucak ihtiyacı vardı. Mucizevi bir şekilde, bir çözüm ortaya çıktı ve en olası olmayan yerde.

Frankfurt'ta biyokimya eğitimi alan Alex Muik, Lightspeed ekibinin bir parçası değildi. BioNTech'te diğer departmanlarda çalışan meslektaşları ona projeden bahsetmişler ve ofisteki su sebiliyle konuşurken Annette Vogel'in ekibinin test prosedürünü kurmakta ve çalıştırmakta zorluk çektiğini duymuştu. BioNTech'in kanser ilaçlarından biri üzerinde çalışmakla meşgul olmasına rağmen, bir anda ilham geldi. Akademik kariyerinin ilk aşamasında, mevcut işvereni için sınırlı olan uzmanlık bilgisi edindi. Ama şimdi onun uzmanlığı devreye girecekti.
Mainz'e taşınmadan on yıl önce Muik, kanser immünoterapisinin erken bir versiyonunu arıyordu.[7] , tümör hücrelerine özellikle verimli bir şekilde nüfuz eden ve onları yok eden spesifik patojenler olan onkolitik virüslerle çalıştı . Böyle bir patojen, insanlarda grip benzeri semptomlara neden olan kuduz virüsünün daha az tehlikeli bir akrabası olan veziküler stomatit virüsü (VSV) idi. Muik bir doktora öğrencisi olarak VSV üzerinde çalışmıştı.Sinir sistemine zarar vermek, kanser hastalarında kullanmak için güvenli olacak şekilde değiştirmek. Diğer virüslerden zararsız proteinleri birleştirerek, VSV'nin manipüle edilmesinin kolay olduğunu buldu. Süreç, bir jenga sallanan kulesinden taş çıkarmak gibiydi; virüsün ciddi hastalığa neden olan parçaları, tüm yapı dağılmadan dikkatlice değiştirilebilir. Muik, VSV'nin toksisitesini bir milyon faktör kadar azaltmayı başardı.
2016 yılında klinik deneylere yol açabilecek yenilikler üzerinde çalışmak istediği için BioNTech'e başvurdu ve işe alındı. Hırslı bir start-up'ta çalışmaktan heyecanlı olduğu kadar, önceki uzmanlığının çoğuna ihtiyacı olmayacağını da biliyordu. BioNTech'te onkolitik virüsler üzerinde değil, kansere karşı T hücresi tepkisini iyileştirmek için immünoterapi üzerinde çalışacaktı. Ardından Covid-19 geldi.
2 Mart'ta, "Işık Hızı Projesi"nin test prosedürüyle ilgili sorunlarını öğrendikten sonra Muik, Annette Vogel'e bir e-posta gönderdi ve kibarca antikorları nötralize etmek için nasıl test edeceğini sordu. Onunla karşılığında, bir İtalyan şirketini işe alma planını öğrendi (yakında çalışanları arasında koronavirüs enfeksiyonları tarafından felç olacak). Alternatif - gerekli tüm özel ekipmanlarla kendi BSL-3 laboratuvarınızı kurmak - çok uzun sürecektir. Ancak Muik'in bir önerisi vardı: Bizim için kendi testimizi geliştirebilirim.
Muik, canlı koronavirüs içeren örnekler kullanmak yerine, şirketin eski dostu olan veziküler stomatit virüsüne geri dönebileceğini söyledi. Geçmişte VSV'nin Jenga kulesindeki tehlikeli taşları zararsız proteinlerle değiştirmişti. Şimdi zararlı elementlerin SARS-CoV-2'den izole edilmiş başak proteini ile değiştirilmesini önerdi.virüsün genetik zarfına entegre edilmiş ve enfekte etme yeteneğinden yoksun bırakılmıştır. Bu, BioNTech'in aşılarıyla hedef almayı umduğu, ancak Covid-19'a neden olamayan koronavirüs parçasını içeren bir sahte virüs yarattı. Muik'in yapısı sadece zararsız bir taklitçiydi.
BioNTech'in aşı yapıları tarafından kullanılan antikorların doğru ve Covid-19 ile savaşmak için yeterince güçlü olup olmadığını öğrenmek için Lightspeed ekibinin üyeleri, bir VSV zarfı yardımıyla mükemmel bir şekilde kopyalanan

spike proteinini devre dışı bırakıp bırakamayacaklarını görmek zorunda kaldılar. . En önemlisi, VSV psödovirüsü bir BSL-1 maddesi olarak sınıflandırılacaktı, bu da BioNTech'in laboratuvarlarının onunla çalışabileceği anlamına geliyordu. "Sadece bir fikir," diye yazdı Muik, Vogel'a. "Ne hakkında düşünüyorsun?"

Annette Vogel, bilim insanlarının, nötrleştirici antikorların dahil olup olmadığını erkenden belirlemek için ilk ipucu olarak bu tür testleri sıklıkla kullandığını biliyordu. BioNTech henüz bu yöntemi kullanmadığından, şirket şimdi sıfırdan bir psödovirüs testi geliştirme göreviyle karşı karşıya kaldı - bu yalnızca araştırma amaçlı değil, aynı zamanda İlaç geliştirme gerekliliğinde belirlenen standartları da karşılaması gerekiyordu. Güvenilir sonuçlar elde etmek için ekipmanı seçip sipariş etmeniz, reaktifleri sipariş etmeniz ve testi geliştirip kalibre etmeniz gerekiyordu. Ama Alex Muik kendinden emindi. Daha önceki deneyimlerine dayanarak, Annette Vogel'e güvence verdiği gibi, test düzenlemesini hızla bir araya getirip testleri hızla başlatabilirdi. "Bu gerçekten harika olurdu," diye yanıtladı. "Ama işte boğuluyorum. Size destek olacak kapasiteye sahip değiliz."

Azimli, Muik işe gitti. Ancak önce, genç bir bilim adamı olarak zamanının çoğunu geçirdiği virüs olan değiştirilmiş VSV'yi alması gerekiyordu. Özellikle, bir plazmide, yani patojenin kodunu içeren küçük bir DNA molekülüne ihtiyacı vardı. Çünkü BioNTechVSV ile çalıştı, bu materyal envanterinin bir parçası değildi. Bu yüzden Muik bazı eski arkadaşlara döndü. "VSV plazmitlerine ihtiyacım var ve buna şimdi ihtiyacım var" onun isteğiydi. Birkaç gün sonra ekspres siparişini alıp beyaz VW Golf'ünün arka koltuğuna bir kuru buz kabı koyabildi.

Ancak, önemli bir bileşen hala eksikti. Modifiye edilmiş VSV'nin spike proteinin haritasını çıkarabilmesi için Muik'in hücrelere orijinal formunda nüfuz eden genetik materyale sahip olması gerekiyordu. Stephanie Hein ve ekibinin çok çaba sarf ederek oluşturduğu Barney Graham a la stabil form uygun değildi. Alex Muik, patronunun kendisinden birkaç adım önde olduğunu bilmiyordu. 21 Şubat'ta Uğur, proje yöneticisi Corinna Rosenbaum'a bir e-posta ile Frankfurt'un biraz batısında bir lokasyonu olan Çinli şirket Sino Biological'ın müşterilerine, protein kodlu koronavirüs spike proteininin tüm dizisini içeren bir DNA şablonu sunduğunu bildirdi. . Oğlunu anaokuluna yeni götürecek olan Rosenbaum, daha fazlasını öğrenmek için hemen Çinli şirketi aradı. Ardından iki fincan kahve aldı, BioNTech'e gitti ve ürünün Lightspeed ekibinin test gereksinimlerini karşılayıp karşılamadığını kontrol etmek için Stephanie Hein'in ofisinin önünde bekledi. Yaptılar, ancak DNA şablonu Çin'de sentezlendiğinden bunun için birkaç hafta beklemeleri gerekecekti. Corinna Rosenbaum bu sorunla Uğur'a döndüğünde, “Biliyorum. Ve zaten özel kredi kartımla sipariş verdim."

Alex Muik henüz geliştirilecek yeni testi için ekipman ve malzemeleri bir araya getirmekle meşgulken Uğur, 5 Mart'ta onunla temasa geçti. İyi haber şuydu: Spike proteinini kodlayan DNA'nın bulunduğu test tüpü Mainz'e gelmişti. Kötü:

Ne yazık ki, Sino Biological, teslimatı Özlem ve kendisi ve akıl hocaları Christoph Huber'in on yıl önce bir araştırma enstitüsü olan TRON'un resepsiyonuna teslim etmişti.ve bu sadece birkaç kapı aşağıdaydı. Sierk Poetting tarafından talimat verildiği gibi, Lightspeed ekibi enfeksiyon riskini en aza indirmek için yabancılarla temaslarını minimum düzeyde sınırladı. Bu nedenle Muik, bir TRON çalışanıyla dışarıda bir toplantı ayarladı. Birkaç dakika sonra, tecrübesizlere uyuşturucu anlaşması gibi görünebilecek bir karşılaşma oldu: İki maskeli adam BioNTech'in şirket merkezinin karşısındaki bir otobüs durağında buluştu ve değiş tokuş gerçekleşti.

Muik, değerli DNA şablonunu kopyalamaya başlarken - ve gerçek koronavirüsün ilk bileşeni BioNTech'in şirket merkezine girerken - lipit kaplı mRNA'nın ilk partisi Viyana'daki Polymun'dan Annette Vogel ve ekibine teslim edildi. 9 Mart'ta siyah bir araba geldi ve birkaç düzine tüple kemirgenlerle ilk deneyler için yeterli malzeme getirdi. 11 Mart'ta farelere aşı enjekte edildi. Aynı gün Dünya Sağlık Örgütü, Covid-19 enfeksiyonlarını pandemi ilan etti.
Olaylar üst üste geldi. 13 Mart'ta Almanya'daki federal eyaletlerin çoğu okulların ve anaokullarının derhal kapatılmasını emretti. Başkenti Mainz olan Rheinland-Pfalz dahil edilmedi, ancak federal sistem nedeniyle Sierk Poetting hala çalışan eksikliği sorunuyla karşı karşıya kaldı: "Lightspeed Team"in çoğu, komşu federal eyaletlerden Baden'den çalışmaya geldi. Württemberg ve Hesse, anaokullarında “sistematik olarak ilgili mesleklerde” ebeveynler tarafından çocukların bakıldığı her yerde. Bu ülkelerdeki sorumlular BioNTech'i ve kesinlikle aşı projesini hiç duymamıştı, bu yüzden bu çalışanların çocukları acil bakımdan dışlandı. Daha fazla uzatmadan bir tanesiydiŞirket merkezinin yönetim kurulu odasına kurulmuş doğaçlama bir beşik. Aynı zamanda, Poetting'in ekibi, BioNTech'in koronavirüsle mücadelede önemli bir katkı sağladığına dair yazılı bir onay almak için bürokrasiden geçti.
Benzer bir sorun, ekibin yeterli koruyucu kıyafet almasını engelledi. Eldiven ve takım elbise kıttı ve sistemik olarak önemli olduğu düşünülen tesislere ayrılmıştı. BioNTech bu statüye sahip değildi. Laboratuvar müdürü François Perrineau ve Halkla İlişkiler müdürü Jasmina Alatovic politikacılara dönerek BioNTech'in projesini onlara anlattı ve güvenlik ekipmanlarının teslimatına öncelik verme olasılıklarını sordu. Tek kullanımlık önlük ve benzerlerinin olmaması, Lightspeed ekibinin iddialı çabalarını zaten engelliyordu. Çin'deki Fosun, yeni ortağına yardım etmek için yüz maskeleri bile gönderdi. Perrineau, "Bir süre birkaç kez eldiven kullanmak zorunda kaldık" diyor. "Berbattı."
Almanya'nın Avusturya, Fransa ve İsviçre ile olan sınırları da kapatıldı ve enfeksiyon vakalarının yüksek olduğu bölgelerde sokağa çıkma yasakları getirildi. Angela Merkel o zamana kadar ülke çapında bir kilitlenmeden kurtulmuştu, ancak Sierk Poetting, artık okula gitmelerine izin verilmeyen çocukları için pizza getirirken önlemleri duyduğunda işaretleri zaten gördü. İlk korona ölümü birkaç gün önce doğrulandı ve sayı şimdi sekize

yükseldi.[8] “Lightspeed projesinin” başlamasından altı hafta sonra Poetting, kriz ekibine danıştıktan sonra tüm BioNTech çalışanlarına kesinlikle evde kalmaları gerekmeyen talimatlar verdi.
Virüsün yayılmasından her zamankinden daha fazla korkan Uğur, çok daha ileri gitti. Haftalardır, eskisinden farklı olarak, toplantılarda kimseyi selamlamak için tokalaşmadı ve eğer kağıt imzalaması gerekiyorsa, sonrasında ellerini yıkadı. Bir e-postada park yeri olup olmadığını sordu.BioNTech, toplantılarda enfeksiyon riskini azaltmak için açık bir çadır kurmamalıdır - sadece bunun biraz zaman alabileceği ve pratik olmayacağı söylenmelidir. O ve Özlem, ekibin onların rehberliğine en çok ihtiyaç duyduğu sırada virüsün onları etkisiz hale getireceğinden endişeliydi. Evlerinin kendilerine dayattığı izolasyondan çalışmaya başladılar.
Koronavirüs pandemisinin patlak vermesinden önce bile aile, dairelerini birleşik oturma ve yemek odası ve iki yatak odası ile kısıtlamak zorunda kaldı. Bir süredir daha büyük bir daireye taşınma planlanıyordu, ancak sadık bir şehir sakini olan Uğur, Mainz'in eteklerine taşınmayı reddetmişti. Ve şimdiye kadar önceki dairesinin yakınında hiçbir şey bulunamadı. Aile, bu koşullar altında gerçekten sıkışık hissediyordu. Kızı video konferans yoluyla okul derslerine katılarak arkadaşlarıyla iletişimini sürdürürken, Özlem ve Uğur denetleyici makamlar, ekipleri ve işbirliği ortaklarıyla yakınlaştırma toplantıları yaptı. Onları dünyanın ilk Covid-19 aşısını geliştirmeye bağlayan tek şey internet bağlantısıydı.
Çoğu BioNTech çalışanı, patronlarının örneğini takip etmeye ikna edilmek zorunda değildi. Şirketin Mainz'deki genel merkezi şimdiden patlamıştı; işyerleri ve konferans salonları eksikliği vardı. Ve yeni meslektaşların işe alınmasıyla tanıtılan açık ofis konsepti, bir virüsün yayılması için yapıldı. Poetting talimat verdiğinde, en sık sorulan sorular organizasyonla ilgili değil, süreyle ilgiliydi. Poetting, “'Bu daha ne kadar devam edecek?' diye sordular” diyor. Cevap verdi: "Bilmiyoruz."
"Lightspeed Projesi"ni sahada sürdürmek için 500'den fazla çalışana ihtiyaç vardı. BioNTech şu görevle karşı karşıya kaldı:hepsi bulaşma riskini mümkün olduğunca düşük tutmak için, ancak şirketin alınması gereken önlemlerin ne olması gerektiği konusunda hiçbir deneyimi yoktu. Laboratuvar müdürü François Perrineau bu nedenle Airbus, Bayer ve Beiersdorf'taki arkadaşlarıyla temasa geçti ve şirketlerinde sosyal mesafe ve benzeri uygulamaları sordu. Bazı kuralları BioNTech'te uygulanmıştır. “İlk başta hiçbir şeyimiz yoktu” diyor. Ancak, vazgeçilmez çalışanların farklı vardiyalarda çalışan iki gruba ayrıldığı fikrini hızla geliştirdi.
Araştırma alanındaki bilim adamlarının yanı sıra, halen sahada bulunanların çoğu, laboratuvarların işletilmesinde veya temizliğinde görev almış veya üretim alanını denetlemiştir. Yönetimin evde kalan tek üyesi, boş konferans salonlarından birine savaş merkezi kuran proje yöneticisi Corinna Rosenbaum'du. Küçük bir çocuğu olduğu için hafta sonları bile kampüste

çalışmayı tercih etti. Ofiste uzun saatler boyunca tek başına oturacağını bildiğinden, ailesine bağlı olduğunu hissettiren bir şey getirdi: iki yaşındaki oğlunun yaptığı bir ev resmi.

Alex Muik şimdi sözde virüs testi üzerinde çalışıyordu. 10 Mart'ta, DNA şablonunun otobüs durağında teslim edilmesinden beş gün sonra, çalışan bir prototip geliştirmişti, ancak bu mükemmel olmaktan çok uzaktı. Bir aşı tarafından üretilen antikorların koronavirüsü etkisiz hale getirip getiremeyeceğini belirlemek için karmaşık bir süreç izlenmelidir. SARS-CoV-2 virüsünün bağlandığı reseptörle aynı reseptöre sahip olan yeşil maymun maymun türlerinden elde edilen hücre kültürleri şeffaf plastik kaplara dahil edilmiştir.çörek tepsisinin küçültülmüş versiyonuna benzeyen küçük girintiler. Ayrı bir süreçte, aşı yapısı ile bağışıklaştırılan (ve umarız nötralize edici antikorlar taşıyan) farelerin kanı, koronavirüs spike proteini ve yeşil bir floresan işaretçisi içeren VSV psödovirüsüne eklenir. Bir veya iki saat sonra iki madde bir araya getirilir. Psödovirüs hücrelere bulaştığında, yani aşı tarafından üretilen antikorlar enfeksiyonu durduramadığında, enfekte hücreler özel bir mikroskop altında yeşil renkte yanar. Bununla birlikte, farelerin kanındaki antikorlar, spike proteinini fiilen etkisiz hale getirdiğinde, maymunların hiç veya çok az hücresi enfekte olur. Ve yeşil bir parıltı yok.
Bununla birlikte, tek tek tabaklardaki toplam hücre sayısında, antikorların yokluğunda bile, yalnızca az sayıda hücre enfekte olur: 40.000'den 500'ü. Mikroskoptan bakıldığında, çözünürlük 500 ile arasındaki farka izin vermedi. Bir aşının ne kadar etkili olduğunu belirleyebilmek için tanınacak 50 enfekte hücre. Sonraki haftalarda, Alex Muik ve tek meslektaşı Bianca Sänger, yöntemi geliştirmeye ve mevcut çeşitli cihazlarda test etmeye çalıştı. Akış sitometrisi çok yavaştı ve çok kesin değildi. Bir mikroplaka okuyucunun da yeterince doğru olmadığı ortaya çıktı.
Bu arada, yeni gelen Pfizer ekibi Annette Vogel ile temasa geçti ve Muik'in New York'taki testini tekrarlamak için "SOP" - "Standart Çalışma Prosedürü" hakkında sorular sordu. Malzemeler, cihazlar ve yöntemler hakkında ayrıntılı bilgi içeren birçok sayfa adım adım talimat bekliyorlardı. Vogel bu e-postayı Muik'e ilettiğinde, gülen bir yüzle cevap verdi. Böyle bir belge yoktu. Defterlerkontaminasyonu önlemek için genellikle laboratuvara götürülmez. Kendi sektöründeki pek çok kişi gibi Muik de notlarını mevcut olan her şey, bu durumda tek kullanımlık havlular üzerine yazmıştı. Daha sonra bunları eksiksiz bir rehberde özetleyecekti, ancak o günlerde - Angela Merkel İkinci Dünya Savaşı'ndan bu yana en büyük meydan okumadan bahsettiğinde[9] - Muik'in dünyanın en büyük şirketlerinden birine masasındaki bir yığın buruşuk kağıt havludan başka sunabileceği bir şey yoktu.
Yöntemi meyve verdi. 27 Mart'ta zamanı gelmişti: Mikrodalga fırın boyutunda, son derece hassas bir floresan detektörlü bir hücre analizörü, plastik kaplarındaki 96 kuyunun tümü için sonuçları birkaç dakika içinde sağladı. Alex

Muik bilgisayarında bu verileri yukarı doğru giden uzun S şeklinde bir grafikte özetledi: Uğur'un 8500 kilometre ötede ortaya çıkan bilinmeyen yeni bir patojeni okumasından iki ay sonra, şimdi mRNA tabanlı bir virüs olduğu bilgisi ile karşı karşıya kaldılar. aşı, koronavirüsü en güçlü silahından mahrum bırakabilir. BioNTech'in aşı adayları tarafından uyarılan antikor yanıtı, farelerde potansiyel olarak yaşamı tehdit eden enfeksiyonu nötralize edebildi.
Uğur'a bu sonuçlar e-posta ile bildirildi. Her ikisini de başarılarından dolayı tebrik etti, Alex Muik ve Bianca Sänger çak bir beşlik ile kutladı ve hemen işe geri döndü.
Şimdi onlarca başka örneği dikkatlice test etme zamanıydı. Daha büyük ilaç şirketlerinin hücre analizi için ekipman parkları vardır. BioNTech, kanser projelerinde de sıklıkla kullanılan tek bir cihaza sahipti. Ayrıca her kullanım arasında en az on dakika soğuması gerekiyordu. Muik, üretici Sartorius AG ile temasa geçti ve cihazın çalışıp çalışmayacağını sordu.Kesintisiz çalışmaya dayandı. Oradan yeşil ışığı aldı; hayaletten vazgeçmemesi için dua etmeli ve aşırı ısınırsa sesini çıkarmalı.
Alex Muik ve Bianca Sänger, değerli cihazın kendilerine sunulduğu zamanı mümkün olan en iyi şekilde değerlendirmek için dönüşümlü olarak on saatlik vardiyalarda çalışmaya başladılar. Yavaş yavaş tükenmişliğe, kişisel ve cihaz tükenmesine doğru gidiyorlardı. Sonunda onlara iki laboratuvar çalışanı daha atandı, böylece birkaç hafta içinde BioNTech'in onlarca yıllık yeniliklerinin karşılığını alıp almayacağını öğrenmesi gereken çalışan sayısı dörde yükseldi. Her şeye rağmen BioNTech, etkili bir aşı geliştirmeye bir adım daha yaklaştı. Söylediği gibi, mRNA adayı hakkında hiçbir şüphesi olmayan Annette Vogel bile, fareler üzerinde yapılan testlerin ilk sonuçlarını gördüğünde tüylerinin diken diken olduğunu itiraf ediyor. "Eğride sadece küçük bir şişkinlik vardı, ancak bu, bir bağışıklık tepkisinin devam ettiğini gösterdi" diyor. Yeni ekranda antikorların bunları kullanmaya başladığını gösteren, kalp monitöründekinden farklı olmayan bir kızarıklık. Bu veriler, Lightspeed ekibi tarafından geliştirilen yapıların T hücrelerinde bir yanıtı tetiklediğini henüz göstermedi; karşılık gelen testler daha karmaşıktı ve daha uzun sürecekti. Uğur ve Özlem'in güvenilir içgüdülerine ek olarak, şirketin klinik deneyler için doğru adaylara karar vermesine yardımcı olan Annette Vogel ve Alex Muik'in sonuçları oldu. Uğur bunu kendi yöntemiyle kutladı: Küçük çıkıntılı eğriyi bilgisayarında bir ekran koruyucuya dönüştürdü.

Bölüm 6
ittifaklar kurun

Roshni Bhakta, bilgisayar ekranında gösterişli büyük harflerle Reuters haber ajansından bir mesaj göründüğünde, Pfizer ile bir Covid-19 aşısı anlaşmasını ilk kez duydu. Kendi ülkesinde Alman kocasıyla birlikte yaşayan Amerikalı moleküler biyolog, patentler ve lisanslar hakkında bilgi sahibi olduktan sonra BioNTech tarafından işe alındı ve böylece kendisinin de dediği gibi

"tamircilikten araba satıcılığına geçti". Bir bilim insanı olarak şirketin teknolojilerini çok iyi anlıyordu ve akıllı bir iş kadını olarak BioNTech'in fikri mülkiyetini en iyi nasıl koruyacağını biliyordu. Birbiri ardına ilaç geliştiricilerle ortaklık kurdukça, şirketin gelişimi için rolleri giderek daha önemli hale geldi. Uğur, özellikle ilgili araştırmacılarla verimli bir şekilde çalışabildiğinde, doğal olarak yeni ortaklara güvenme eğilimindeydi. Bhakta, bu güvenin kullanılmamasını sağlamaktan sorumluydu. "Benim işim" diyor, "şirketi korumak." 13 Mart Cuma sabahı masaüstündeki haber onun için bir şok oldu. "PFIZER INC - KENDİ POTANSİYEL ANTİVİRAL TERAPİLERİNİ GELİŞTİRMEK İSTİYOR VE OLASI BİR MRNA KORONAVİRÜS AŞISI GELİŞTİRMEK İÇİN BIONTECH'E KATILIYOR" mesajı okuyun. Kendine bir fincan çay yapmış olan Bhakta, o sabah endişeyle diğeriyle yüzleşmek için döndü.Ofisteki kişi, Jasmina Alatovic. "Biz..." diye sordu, "az önce Pfizer ile bir sözleşme imzaladık mı?!" Bhakta'nın departmanında sadece üç meslektaş vardı ve hiçbiri Çin ilaç şirketi Fosun ile yapılacak olan işbirliği dışında planlı bir işbirliğinden bahsetmemişti. Alatovic de hiçbir şey fark etmemişti. Bhakta, böyle bir işbirliğinin Pfizer ile grip aşısı geliştirme ortaklığının bir parçası olamayacağını biliyordu çünkü ABD şirketinin anlaşma kapsamında daha fazla ilaç geliştirme seçeneği yoktu.

Roshni Bhakta'nın sorusunun yanıtını uzun süre beklemesi gerekmedi. Reuters raporunun yayınlanmasından yarım saat sonra, saat dokuzda patronu, ticaretten sorumlu şef Sean Marett'ten bir e-posta gelen kutusuna düştü. Posta, haber ajansının makalesine bağlantı ve tek satırlık bir talimat içeriyordu: "Lütfen bir ön çalışma sayfası hazırlayın." Amaçlanan, Pfizer ile bir işbirliğinin neye benzeyebileceğinin - BioNTech'in hangi haklarda ısrar ettiğini ve ortağına finansal ve bilimsel olarak ne sunması gerektiğinin ortaya konduğu dahili bir "istek listesi" idi. Bhakta belgeyi hemen hazırlamaya başladı ve on beş saat sonra Cumartesi gecesi saat 01:30'da onu Marett'e gönderdi.

Yeniden nefesini tuttuktan sonra planladığı ortaklığın mantığını anladı. Duyurunun yapılma şekli alışılmışın dışındaydı, ancak hareket tamamen beklenmedik değildi. Uğur, Şubat ayı başlarında koronavirüse karşı aşı için ayrıntılı planını sunduğundan beri, BioNTech'in yönetim kurulu ve üst düzey yöneticileri, şirketin temel araştırma ve ilk denemelerin ötesine tek başına geçemeyeceği giderek daha açık hale geldi. Bir süre için, Salgın Hazırlık Yenilikleri Koalisyonu (CEPI) veya Gates Vakfı gibi uluslararası kuruluşlar, küçük biyoteknoloji şirketlerine projenin son aşamalarında yardımcı olabilirmiş gibi görünüyordu.İlaç geliştirme, hammaddelerin güvence altına alınmasına ve üretimi genişletmeye yardımcı oluyor, ancak bu planlar gerçekle karşı karşıya kalınca suya düştü: Çoğu şirket projelerini tek başına ilerletmek ya da kendi ülkeleriyle birlikte çalışmak istedi. BioNTech ya kendisini bir hükümetin himayesine vermek zorundaydı, bu da daha sonra belirli taleplerde bulunacak ya da bir ilaç şirketini kendisine yardım etmeye ikna edecekti.

Denetim kurulu başkanı Helmut Jeggle ikincisini savundu. Ona göre bir mRNA aşısının halk tarafından kabul görmesi için büyük ilaç şirketlerinden birinin ürünün arkasında durması gerekiyordu. Ek olarak, aşının en azından başlangıç aşamasında tüm dünyaya donmuş halde taşınması gerekiyordu ve bunun için BioNTech'in karmaşık lojistik altyapısına sahip bir şirketin desteğine ihtiyacı olacaktı. Daha büyük bir şirketle çalışmak, özellikle avukatların bir avuç hoşnutsuz hastaya herhangi bir yeni ilaç üreticisine karşı yasal işlem başlatmaları için "kazanmak yok, ücret yok" deyip durdukları Amerika Birleşik Devletleri'nde, yasal işlemlerden bir miktar koruma sağlayacaktır. özellikle ilaç yeni bir teknolojiye dayanıyorsa.
Ancak Jeggle, BioNTech'in daha hızlı olması gerektiğini de biliyordu. “Lightspeed Projesi”ne yapılan yatırımın karşılığını alabilmesi için, küresel talep hala yüksekken aşının piyasaya çıkan ilk üç ürün arasında olması gerekiyordu. Bunu yapmak için, Alman şirketinin birkaç ay içinde düzenleyici makamlara aşısının çeşitli ülkelerde on binlerce test kişisi ile yapılan büyük ölçekli faz III çalışmalarında olağanüstü bir etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğunu kanıtlaması gerekiyordu. Sadece beş üretici bu ölçekte ve hızda küresel bir aşı çalışması yürütebildi: Merck,Johnson & Johnson, Sanofi, GSK ve Pfizer. Bunlardan biri zaten BioNTech ile çalıştı.
Geleceğe giden yol açık görünüyordu. Ancak Uğur ve Özlem'in ayrılması kolay olmadı. Acı deneyim onlara böyle bir yolun birçok tavizle döşenebileceğini öğretmişti.

Çiftin bağımsızlığı ve dolayısıyla BioNTech'in bağımsızlığı için zorlu bir mücadele verildi. Şirket varlığını, tıp uzmanlarının kısa vadeli finansal kazançlar yerine bilimsel mükemmelliğe öncelik verme kararlılığına borçluydu. Bavyeralı iki milyarder, çığır açabilecekleri ve ailelerine miras bırakabilecekleri yenilikçi bir ürün arayan Uğur ve Özlem'i ilaç devlerinin kurbanı olmaktan kurtarmıştı. Hiçbir koşulda, fırsatçı bir ortak aracılığıyla bu ayrıcalıklı konumu tehlikeye atmak istemediler.
İki tıp uzmanının iş dünyası ile ilk deneyimleri ayık olmuştu. Büyük ilaç geliştiricileri tarafından defalarca reddedildikten sonra Uğur ve Özlem, kendi şirketlerini Mainz ve Zürih'teki üniversite araştırma gruplarından, Özlem'in dediği gibi “çaresizlikten” almaya karar verdiler. Çift, Amerikan biyoteknoloji şirketlerinin tek bir ürün konseptiyle muazzam finansal destek aldıklarını izlerken, eğer sayısız inovasyonları hastalara fayda sağlayacaksa, bunu tek başlarına denemek zorunda kalacakları sonucuna vardılar.
Ama 2001 yılıydı, daha kötüsü olamazdı. Almanya, patlayan “dotcom” balonundan ve New York teknoloji borsası Nasdaq ile rekabet etmek için oluşturulan Neuer Markt endeksinin çöküşünden acı çekti.olmuştu. Ülkenin riskten kaçan yatırımcıları, bir avuç teknoloji hissesi üzerine bahis oynamak için kandırıldılar, bir servet kaybettiler ve bir daha asla yutturmacaya yenilmeyeceklerine yemin ettiler. Daha iyi zamanlarda bile, Kıta Avrupası

biyoteknoloji şirketleri için özellikle elverişli bir ortam değildi. Sektöre dikkat eden sadece birkaç yatırım fonu ve ilgili girişimler hakkında düzenli olarak rapor veren daha az analist vardı. Özlem, “Bir noktada, başka bir yolu olmadığı bizim için netleşti” diyor ve bu nedenle çift, nispeten iyi kurulmuş bir kanser tedavisi formu olan monoklonal antikorlara odaklanan bir şirketle ilgilenen bağışçılar aramaya başladı. odaklanmış. Kendi şirketini kurmayı asla düşünmemiş olan Uğur, en sevdiği fantastik filmlerden biri olan Yüzüklerin Efendisi'ndeki görevi hobbit Frodo Baggins'in misyonuna benzetti. Frodo, Özlem'e yüzük taşıyıcısı olmayı ya da yüzüğün yok edilmesinden sorumlu olmayı seçmediğini, ancak bu görevi üstlenmek zorunda kaldığını söyledi.
Kolay bir satış olmayacaktı. Uğur ve Özlem'in iş profilleri özellikle yerli yatırımcılar için cazip değildi. Almanya'da göçmen kökenli önemli girişimciler yok denecek kadar azdı ve Uğur ve Özlem, Harvard ya da Johns Hopkins gibi ünlü bir Amerikan üniversitesinde okumanın size verdiği çekicilikten yoksundu. Bu rota genellikle ülkedeki en hırslı bilim adamları tarafından takip edildi ve risk sermayedarları, "Amerika'da bulunanlara" kalanlardan çok daha fazla değer verdi. Ancak çiftin araştırmasının gücü ve Özlem'in projelerini etkili bir şekilde açıklama yeteneği, bazı şüphecileri ikna etti. Ne de olsa, İsviçreli bir yatırımcıdan 7 milyon Alman Markı (yaklaşık 3,6 milyon Euro) aldılar ve bu da onları o yıl Almanya'daki tek start-up haline getirdi. Bir Goethe şiirini andıran Ganymede adını verdiler.Türkçe'de "ulaşılması zor bir şey" gibi bir anlam ifade eden ganimet kelimesi.
Ganymede'nin ilk yıllarında Uğur ve Özlem, yolculuğun kürk ayaklı rol modelleri olan hobbit Frodo Baggins'inkinden çok daha az tehlikeli olduğunu keşfettiler. Ardından, 2007'de, çift ve altı yıl önce Ganymede'nin kurucularından olan Avusturyalı onkolog Christoph Huber, aniden sırtlarını duvara verdi. Başlangıç, birkaç klinik öncesi başarıya sahipti ve iki finansman turundan sonra insanlarda ilk klinik denemesine hazırlanıyordu. Ama şimdi Ganymede maliyetli, büyük ölçekli çalışmalara yatırım yapmak zorundaydı ve para sıkıntısı vardı. Şirkete başlangıç sermayesini sağlayan ve halen en büyük yatırımcısı olan Zürih risk sermayesi şirketi Nextech, yatırımdan çıkmak istedi. Şirketin, her şirketin ne kadar süre kendi kanatları altında kalabileceği konusunda katı kuralları vardı ve Nextech'in artık "dışarı çıkıp yatırımları geri getirmesi" gerekiyordu.
Uğur ve Özlem geçtiğimiz yıllarda girişimcilik tecrübesi edinmişlerdi ve bu nedenle üç senaryodan birinin gerçekleşeceğini biliyorlardı. Ya başka bir biyoteknoloji şirketiyle birleşmek zorunda kalacaklardı ya da Ganymede bir elden ele satılacaktı; ve en kötü senaryoda, iflas başvurusunda bulunmak ve değerli patentlerini tasfiye memurlarına bırakmak zorunda kalacaklardı. Yeni bağışçılar arayışı da umutsuz görünüyordu - önceki sahipleri tarafından aşağı yukarı terk edilmiş bir şirketi kim devralmalı? Ancak şans eseri, üçlü son derece hevesli ve alışılmışın dışında iki yatırımcıyla yakın zamanda tanıştırılmıştı. İkili, jenerik ilaç devi Hexal'i tahmini 7,5 milyar dolara satmış ve Ganymede'ye küçük

bir miktar - birkaç milyon avro - yatırmıştı; daha büyük bir hisse alamayacakları için hayal kırıklığına uğramış görünüyorlardı. Ne zamanUğur ve Özlem, kendilerini bu çıkmazdan kurtarabilecek birini tanıdılar, o zaman Strüngmann ikizleri Thomas ve Andreas oldu.
Eylül 2007'de Uğur ve Özlem, Christoph Huber ile birlikte Münih'e gittiler. Karşılarında ikizlerin daha cana yakını Thomas Strüngmann ve ailenin yatırımlarından sorumlu danışmanı Helmut Jeggle oturuyordu. Masada ayrıca daha küçük yatırım fonu MIG'nin başkanı Michael Motschmann da vardı. Birkaç ay önce pitoresk Tegernsee'de golf oynarken eski bir arkadaşı olan Thomas Strüngmann'ı Uğur und Özlem biyoteknoloji şirketi hakkında çizmişti. Münih'teki görüşme sırasında Jeggle, Strüngmanns'ın aile ofisinin Ganymed'deki hissesini artırmayı düşündüğünü ancak şirketin İsviçreli finansörlerinin ve devlet kalkınma bankası KfW gibi kurumsal yatırımcıların çoğunluk hisselerini sulandırmaya izin vermeyeceklerini belirttiklerini açıkladı; bu pratik olarak Thomas Strungmann'ın ellerini bağladı. Ama hiçbir şey yapmamanın Uğur ve Özlem'in girişimciliğinin sonu anlamına gelebileceğini biliyordu. Thomas Strüngmann'ın söylediği gibi, şirketler ancak çalışanları kadar iyidir ve onların görüş alanından kaybolmalarına isteksizdi. “Onlara hayran kaldım” diyor. "Hayallerimizi gerçekleştirecek çift bu" diye düşündüm.
Uğur durakladı. O ve Özlem, Mainz Üniversitesi'ndeki küçük bilim adamları grubuyla mRNA terapileri de dahil olmak üzere çeşitli projeler üzerinde telaşa kapılmadan çalışmış ve şimdiden ikinci bir şirket kurma fikrini düşünmeye başlamışlardı. sonrakiBireyselleştirilmiş anti-tümör ilaçları aracılığıyla kanser hastalarına yardımcı olabilecek nesil. Ancak Nextech'teki huzursuzluktan rahatsız olan Uğur ve Özlem, Ganymed'deki hisselerinin her birinin yüzde 1,5'in altına düşmesi nedeniyle, kendilerini yeniden dışa bağımlı hale getirmek konusunda isteksizdiler. Bir ilaç şirketinin yöneticisi, biyoteknoloji şirketlerinin en başından ölmek için doğdukları konusunda onu uyarmıştı: ya bir devralma yoluyla ya da çok daha sık olarak başarısızlık nedeniyle ortadan kayboldular. NT (New Technologies) kod adlı diğer projeleri, böyle bir kaderi paylaşamayacak kadar kalplerine yakındı. Uğur, Ganymede'nin satışı ve federal hükümetin hibeleriyle finanse edilebileceklerine inanıyordu. Bu, yeni şirketin bir ürünü birkaç yıl içinde piyasaya sürmesini sağlayacak türden bir para olmayacaktı, ancak NT, düzenli fonlama turları ve fon yöneticilerine yapılan sunumlardan rahatsız olmadan yavaş ama emin adımlarla ilerleyebilirdi.
Yine de, mRNA kanser tedavileri ve çiftin kanser hücrelerini hedef almak için kullanılabilecek erken bir yapay zeka sürümünü kullanarak keşfettiği tümöre özgü antijenler kitaplığı da dahil olmak üzere, son çalışmalarının bazılarını Strüngmanns'ın ofisindeki yatırımcılarla paylaşmaktan çekindiler. . Bunların erken aşamadaki yenilikler olduğunu ve bunlara yatırım yapmanın yüksek düzeyde risk taşıdığını vurguladılar. Uğur, “Bu teknolojilerin hayata geçmesinin on yıl alacağını açıkça belirttik” diyor. O ve Özlem benzersiz bir immünoterapi

şirketi kurmak istediklerini toplantıda açıkladı ve mRNA'dan hücre ve gen terapilerine, biyospesifik antikorlara ve immünomodülatörlere kadar her şeyi araştırdı. Klinik bir deney programına bağlı kalamadılar ve bunu yapmak istemediler. Yeniliklerini sadece insanlar üzerinde test ederlerdi.zamanının geldiğini düşündüklerinde ve yatırımcı finansman döngülerini takip etmediklerinde.

Bu çekincelere rağmen, Thomas Strungmann projeler konusunda giderek daha hevesli hale geldi. Eğitimli ekonomist, kendi ilaç şirketini kuran babası ve doktor olan kardeşi Andreas'ın yardımıyla tıbbi uzmanlık kazanmıştı. mRNA platformlarına yönelik şüpheciliğin belli belirsiz farkında olsa da, özellikle bu durumda olduğu gibi, yakın zamana kıyasla gereken yatırım, ailenin edindiği servet oldukça yüksek olduğunda, başka kimsenin bahse giremeyeceği bir ata bahse girmek doğasında vardı. mütevazı. Şu veya bu hatayı kaldırabilecek kadar para kazanmıştı ve en azından bir dereceye kadar içgüdülerine güvenebilirdi. "O zamanlar bu konuda pek bir şey anlamadım," diye itiraf ediyor açıkça, "ama içimde bir his vardı."

Uğur ve Özlem sunumlarını bitirdikten sonra Thomas Strungmann onlara döndü. Şahin, Dr. Türeci, "Kuru bir şekilde sordu, bunun için ne kadar paraya ihtiyacın var?" Bu soruya hazırlıklı olmayan iki tıp uzmanı, beş yıl içinde bazı II. aşama klinik deneylere başlamanın ne kadara mal olacağını çabucak hesapladı. Bunun için yaklaşık 150 milyon avroya ihtiyaçları olduğunu açıkladılar. Strüngmann ayağa fırladı, özür diledi ve bir telefon görüşmesi yapmak için odadan ayrıldı.

Birkaç dakika sonra kardeşini aradıktan sonra geri geldi. "Parayı alacaksın," diye duyurdu. Uğur ve Özlem önce birbirlerine baktılar, sonra aynı şaşkınlık içinde olan Christoph Huber ve Michael Motschmann'a baktılar. Athos adı altında işlem gören Strüngmanns holding şirketinin tamamen yeni bir şirketi desteklemesinin son derece olağandışı olduğunu biliyorlardı. Şirket genellikle başlangıç sermayesi sağlamaz, bunun yerine yatırım yapar.bunun yerine sadece genç bir şirketin sağlam bir kurumsal yapıya sahip olması durumunda. Kardeşler ayrıca, Özlem ve Uğur'un yeni bir girişime odaklanmak için şirketten ayrılması durumunda zaten yatırım yaptıkları Ganymede'nin her şekilde kaybedeceğinden ve daha az satış getireceğinden endişe ediyorlardı. Ancak ikilinin doğaçlama sunumu konusunda hevesli olan Strüngmann, ilaç dünyasını kökten değiştirmekten sadece birkaç yıl uzakta olduklarına ikna olmuştu. Taahhüdünün altını çizmek için, Athos'un iki tıp uzmanına, beş yıl boyunca banka hesapları hakkında endişelenmeden yeni şirketlerine konsantre olabileceklerini garanti edeceğini söyledi. Bu sürenin sonunda, Strüngmann ve Jeggle, Uğur ve Özlem'in şirketinin katma değerinin önemli ölçüde daha fazla para toplayacak kadar büyük olacağına inanıyorlardı. O zamana kadar, Strüngmann'lar 150 milyon euroyu MIG'den küçük bir meblağ ile birlikte toplayacaklardı. Hepiniz oradasınız.

Ancak Özlem, Uğur ve Christoph Huber pek parti havasında değillerdi. Yakında BioNTech olarak bilinecek olan şeyin - NT proje adını içeren bir isim - sadece kendi şartlarına göre inşa edilmesi gerektiğinde ısrar ettiler. Bu durumu tersine çevirdi. Şimdi üç tecrübesiz girişimciyi ikna etmesi gereken holding şirketi Athos'du. Jeggle, “Onlara bir aile ofisi olduğumuzu ve sürekli olarak yatırım getirisine bakmadığımızı söyledim” diye hatırlıyor. Çiftin hala şüpheci olduğunu anlayan Strüngmann, onlara reddedemeyecekleri bir teklifte bulundu. Kardeşlerin en azından ilk birkaç yıl şirket işlerine karışmayacağı ve üçlünün herhangi bir yöne gitmekte özgür olacağı anlamına gelen "Soru Sorulmadı" maddesini kabul edecekti. Uğur'un talebi üzerine ve uzun vadeli çıkarları olduğunu göstermek için Athos da «birebirBir satışı »vazgeçmeye zorlamak - bu, BioNTech'e on beş yıllık istikrar sağladı, çoğu kurucunun sadece hayal edebileceği bir boşluk.

Ancak takip eden haftalarda, Nextech'in nihayet hisselerini Ganymede'ye satmayı kabul etmesi, yeni şirketin kurulmasını zorlaştırdı. Strüngmann'lar parçalandı: Aynı anda Ganymed'e yatırım yapmalı ve BioNTech'i finanse etmeliler mi? Çift her iki şirketi de yönetebildi mi? Thomas Strüngmann, Ganymede yatırımcılarını satın almak, Özlem'i genel müdür olarak atamak ve potansiyel bir alıcı için cazip hale getirmek için yeterli parayı sağlamak gibi daha maceralı bir seçeneğe karar verdi. Helmut Jeggle, "Thomas'a biraz daha güneye giderseniz çok daha sıcak olacağını söylerseniz, güneye gidecektir" diyor. Ama Thomas'ın kardeşi Andreas daha az ikna olmuştu ve Nisan ayında Uğur'un da şüpheleri vardı.

Cepheleri netleştirmek için iki kardeş, Frankfurt'un kuzeybatısındaki pastoral alçak dağ silsilesi olan ve şehrin en zengin vatandaşlarının yaşadığı Königstein im Taunus'ta eskiden özel bir mülkte bir toplantı düzenledi. Villa Rothschild, 1888'de, dünyanın her yerinden soyluları kabul eden ünlü Frankfurt bankacılık hanedanının evladı Wilhelm Carl von Rothschild için yazlık konut olarak inşa edildi. Sonraki 120 yıl boyunca, villa, özellikle 1940'ların sonlarında, Federal Almanya Cumhuriyeti Temel Yasasının bazı bölümlerinin orada hazırlandığı sırada, yüksek rütbeli düşünürler ve kişilikler için bir mıknatıs oldu. Uğur ve Özlem, neo-barok tarzı binanın fuayesinde Thomas Strüngmann, Michael Motschmann ve Helmut Jeggle ile oturup çay içerken, otelin bahçesinden yemyeşil tepelik manzarayı seyrederken, mekanın tarihi önemi gözlerden kaçmamıştı. büyük cumbalı pencereler, neden bu kadar çok önemli insanın bu yüksek rakımlı yerden düpedüz olduğunu görmek kolaydı.manyetik olarak çekilir. Belki de BioNTech için sözleşme taslağını satır satır incelerken, bu odada çok daha önemli anlaşmaların müzakere edildiğini ve bir bardak şeri ile kadeh kaldırılacağını düşündüler.

Bu senaryo henüz iki bilim adamı için görünürde değildi. Neredeyse tüm açık noktalarda Strüngmann'larla anlaşmaya varmışlardı, ancak çiftin destekçileri, Uğur'un BioNTech'i 70 milyon Euro olarak ve şirketin Özlem ve kendisi için

talep ettiği yüzde 25'lik hisseye karşı teklif ettiği değere karşı isteksizdi. Anlaşmaya varılamadığından, Jeggle bir yürüyüş önerdi.
Uğur ve Jeggle villanın parkında dolaşırken iş konularını konuşmamaya çalıştılar. Bunun yerine çevreleri ve aileleri hakkında biraz gergin küçük konuşmalar yaptılar. Bir anlaşma olmadan otele dönerlerse yollarının ayrılacağını biliyorlardı. İkisi de zamanın çok zor olduğunu biliyordu. Uğur, Strüngmann'ların parasını beklemeden, henüz adı bilinmeyen şirket için birkaç bilim insanı tutmuş ve maaşlarını cebinden ödemişti. Ama yavaş yavaş parası tükeniyordu ve Jeggle'a dört hafta içinde birkaç çalışanına artık ödeme yapamayacağını itiraf etti.
Parkın kalbi olan küçük göle ulaştıklarında, Jeggle bir öneride bulunmaya hazırdı. Bir köprüde durup Uğur'a döndü: “Haydi anlaşalım. Size yüzde 20 verip yüzde beşini bir kenara koyacağız. Beş yıl sonra her şey yolunda giderse Thomas sana bu yüzde beşi verecek." O elini uzattı. Uğur aldı, ama başka bir öneride bulundu: "Tam tersi yapalım: Yüzde 25'i alacağım, başarısız olursak yüzde beşi geri vereceğim." Uğurs'a olan hayranlığını yeniden geliştiren JeggleİŞ zekasını gizleyemedi, gülümsedi ve patronlarını ikna etmek için mümkün olan her şeyi yapacağına söz verdi.
Villaya geri döndüklerinde ikili, Alman anayasasının bazı baba ve annelerinin, İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra ülkeyi yenilenme yoluna sokmak için bu yerde nasıl toplandıklarını gösteren bir yağlı boya tablonun altında mola verdi. Birbirlerini tam olarak tanımayan ne Uğur ne de Jeggle, düşüncelerini yüksek sesle söylemeye cesaret edemediler. Duygularla dolup taşarak, bir gün BioNTech'in doğduğu anı tasvir eden başka bir sanat eserinin onun yanına asılabileceğini hayal ettiler.

BioNTech, 2 Haziran 2008'de Mainz'de ortalığı karıştırmadan kuruldu. Birkaç hafta sonra Lehman Brothers iflas başvurusunda bulundu ve dünya mali krize sürüklendi.
Strüngmanns'ın ön yatırımı sayesinde BioNTech kaygısız bir şekilde devam edebildi. Bavyeralı kardeşlerle sözleşme imzalandıktan birkaç ay sonra şirket, önemli hammaddelere daha kolay erişim sağlamak ve diğer üreticilere olan bağımlılığını azaltmak için Berlin'de bir peptit üreticisini 3 milyon Euro'ya satın almayı kabul etti. Bir dizi başka devralma sayesinde Uğur ve Özlem'in genç şirketi bir yıl sonra 300 çalışana ulaştı.
Bu süre boyunca BioNTech kasıtlı olarak az çok bilinmeyen kaldı. Uğur, “Firmamızı kendi fikirlerimize göre tuğla tuğla inşa ettik” diye açıklıyor. "Başkalarına göre, yapmakta olduğumuz şey kulağa bilimkurgu gibi geliyordu. Deneyimli ilaç uzmanları, bireyselleştirilmiş immünoterapiler geliştirme fikri için bize gülümsediler ve konseptlerimizi yükseltmek için hiçbir nedenimiz yoktu. aşağıdaBeş yıl boyunca BioNTech, biyoteknoloji kongrelerinde temsil edilmedi. Ve şirketin web sitesinde "Yapım aşamasında" yazan tek bir afiş vardı.

Ana odak noktası, küçük kesintilerle birlikte en son araştırma ve geliştirme idi. Uğur ve Özlem, geniş bir yelpazede en son teknolojileri takip etmeye devam etti ve üretim uzmanlıklarını genişletti. Ancak bu süreçte aksilikler de oldu. 2011 yılında Uğur, şirket yönetim kuruluna bir karar vermek üzere olduklarını bildirdi. Kendisinin ve Özlem'in laboratuvarında oluşturulan ekip, mRNA'nın etkinliğini önemli ölçüde iyileştirmiş ve sonunda onay alabileceklerine inandıkları klinik olarak hazır bir kanser tedavisine sahip olmuşlardır. Ancak Uğur, molekülün tetiklediği bağışıklık tepkilerinin birkaç yıl daha çalışmayla 100 kat artırılabileceğine inanıyordu. Tek istediği biraz daha zamandı.
Strüngmann'lar tekrar onaylarını verdiler ve BioNTech'in zaten geliştirmiş olduğu tamamen kabul edilebilir prototiplere güvenmek yerine birkaç kez teknolojik bir atılım beklemeye karar verdiler. Thomas Strungmann bu zamanı zorlu bir öğrenme süreci olarak hatırlıyor. Bir biyoteknoloji şirketine erken aşamalarda yatırım yaparsanız, "her zaman başlangıçta planlanandan çok daha pahalıya mal olur ve beklenenden daha uzun sürer" dedi. Babalarının anısına bir sinirbilim enstitüsü de kuran Strungmann ailesi, yinelemeli iyileştirme döngülerini finanse etmek için BioNTech'e yatırımlarını ikiye katladı. Bu para olmasaydı, şirketin birkaç yıl sonra birkaç hafta içinde yirmi Covid-19 aşı adayı geliştirmesini sağlayacak sofistike mRNA platformları geliştirmeye vakti olmazdı.

Ancak 2013'te, BioNTech'in kurulmasından beş yıl sonra, Uğur ve Özlem'in Strüngmann'lara söz verdiği Faz II çalışmaları hâlâ ortalıkta yoktu. Diğer ilaç yöneticileri, Jeggle'ı Athos tarafından sağlanan fonları geri çekmeye zorlamaya başladı; biri, şirketin "sadece para yaktığı" konusunda uyardı. BioNTech'in en büyük rakipleri Mainz bilim adamlarını geçmek üzereydi, en azından dışarıdakiler böyle düşünüyordu. Mart 2013'te Anglo-İsveçli ilaç devi AstraZeneca, mRNA şirketi Moderna ile 240 milyon dolarlık ön ödemeyi içeren bir anlaşma yaptığını duyurdu. Aylar sonra, biyoteknoloji şirketi ABD Savunma Bakanlığı'nın bir dalı olan DARPA'dan ek 25 milyon dolar aldı. Avrupa'da Alman CureVac şirketi Johnson & Johnson, Fransız Sanofi şirketi ve Gates Foundation ile sözleşmeler imzalamıştı.
BioNTech'in yatırımcıları benzer anlaşmaları kapatmak için can atıyorlardı. Para, Uğur ve Özlem'in fikirlerinden klinik uygulamaya kadar her şeyi finanse etmeye yetmedi. Yakında dış finansmana ihtiyaç duyulacaktı ve şirketlerinin yeniliklerinin artık piyasada ne kadar değerli olduğunu bilmek istediler. Uğur isteksizce Sean Marett'in durumu araştırmasını kabul etti. Marett'in iş becerileri hem Birleşik Krallık biyoteknoloji topluluğunda hem de büyük bir ilaç şirketi olan GlaxoSmithKline'da eğitilmişti.
Sonuç olarak, biyofarmasötik endüstrisi yavaş yavaş BioNTech'in tescilli teknolojilerinin değerini anlamaya başlıyordu. Japonya'dan Avrupa'ya ABD'ye kadar her türlü tıp kongresinde yer alan Marett, 2015 yılında Indianapolis'ten Eli

Lilly ile ilk işbirliği anlaşmasını imzaladı. Amerikan şirketi toplam 60 milyon dolar yatırım yapmayı kabul etti[1] karşılığında potansiyel ilaçlar için ruhsat almakKanser immünoterapisini affedebilmek. Bunu Danimarkalı Genmab şirketi ve ardından Sanofi ile daha büyük ve giderek daha kazançlı anlaşmalar izledi. Ancak Uğur'un ısrarıyla bu sefer 50:50 işbirlikleri tamamlandı. Uğur, BioNTech'in bağımsızlığından kolayca vazgeçmeyeceğini vurguladı ve yönetim kurulu bankacıların bir dizi devralma girişimini hemen reddetti.
Bu yaklaşım, endüstri gazileri arasında bir sansasyon yarattı. Marett, Merck'in o zamanki CEO'su Roger Perlmutter'a BioNTech'in 2015'teki planlarını anlattığında, kendisi daha küçük bir start-up için çalışmış olan Perlmutter şaşırdı. Marett'i böyle bir bağımsızlığın beklenenden daha zor olduğu konusunda uyardı. Ancak birkaç hafta içinde BioNTech, tüm biyoteknoloji şirketlerinin en başarılısıyla müzakerelere başladı: Silikon Vadisi çevrelerinde adeta bir tanrı gibi tapılan San Francisco'lu Genentech. Eylül 2016'da İsviçre şirketi F. Hoffmann-La Roche tarafından devralınan şirket, BioNTech ile eşit bir ortaklık sağlamak için 310 milyon dolarlık ön ödeme yapmayı kabul etti. Uğur, Big Pharma ile işbirlikleri konusundaki şüpheciliğine rağmen bunu bir fırsat olarak gördü. Genentech'te çalışan saygın bir immünolog olan Ira Mellman ile birçok bilimsel görüşü zaten biliyordu ve paylaştı. Bu ilişki nedeniyle Uğur, BioNTech'in hayat kurtaran tedavileri hızla pazara sunmak için Roche'un küresel klinik ağından yararlanıp yararlanamayacağını düşünmeye ve bu potansiyel işbirliğinden bir şeyler öğrenmeye açıktı. BioNTech, gelecekteki işbirliklerinin sayısını sınırlamak için kullanabileceği kendi ticari uzmanlığını geliştirmek zorunda kalırsa, çok önemli bir fayda sağlayacaktır.
Bu arada BioNTech'in Uğur ve Christoph Huber ile birlikte kurduğu Özlem, her adımını gayri resmi olarak atmıştı. eşlik etmekte olup, halen şirkette resmi bir görevi bulunmamaktadır. Eşsiz yeteneklerine başka yerlerde, özellikle tipik bir biyoteknoloji şirketinin yaşam döngüsünde çok önemli bir aşamaya giren Ganymede'de ihtiyaç vardı. Ganymede, kendi ürününün kalitesini halihazırda onaylanmış kanser tedavilerinin performansıyla karşılaştırmak için kısa bir süre sonra önde gelen adaylarını rastgele bir insan çalışmasında test edecekti. İlk yönetim ekibinin yarısı Uğur ile birlikte BioNTech'e geçmişti, böylece şirket artık sadece iki yöneticiden oluşuyordu. Ganymede'yi bu aşamadan başarıyla geçirmek için gerekli bilimsel ve ticari bilgi birikimine sahip tek kişi olan Özlem, genel müdür ve baş sağlık görevlisi olarak görev yaptı; Şirketin kuruluşundan bu yana birlikte olan Dirk Sebastian, finansman sorumluluğunu üstlendi. Ganymede'nin çok az çalışanı olmasına rağmen, ilk aşama II çalışması Uğur ve Özlem'in hayal etmeye cesaret edemeyecekleri kadar etkileyici sonuçlar verdi. Özlem, “Bu bir dönüm noktasıydı çünkü bizi klinik yenilikçiler olarak doğruladı” diyor. Belirli bir mide kanseri tipine sahip deneklerde, standart kemoterapi ve Ganymede'nin yeni antikor tedavisinin kombinasyonu, tümörleri küçültmeyi ve tekrar büyümelerini önlemeyi başardı. Hastanın hayatta kalma şansı neredeyse iki katıydı.

Bu cesaret verici veriler, Ganymede'yi uluslararası ilgi odağı haline getirdi. Şirket, dünyanın en büyük kanser kongresi ASCO'da göze çarpacak şekilde yer aldı ve Fortune dahil olmak üzere büyük haber dergileri, potansiyel olarak "çığır açan bir kanser ilacı" olan bu "belirsiz biyoteknoloji şirketini" neden kimsenin duymadığını sordu. Birdenbire birkaç şirket Ganymede'yi satın almak istedi ve Japon şirketi Astellas'ın teklifi reddedilemeyecek kadar iyiydi: 2016'da Strüngmann'lar satışı onayladıGanymede'den toplam 1,2 milyar Euro'ya. Almanya'daki en büyük biyoteknoloji anlaşmasıydı. Bir çırpıda kardeşlerin Uğur ve Özlem'in start-up'larına yaptığı yatırımlar karşılığını verdi. Ve çok büyük.

Özlem için işlem buruk geçti. Tedaviyi hızlandırılmış bir onay süreciyle piyasaya sürmeyi ummuştu, böylece dünyanın dört bir yanındaki hastalar bir faz III çalışması devam ederken ve tamamlanmasını beklemek zorunda kalmadan bundan faydalanabilirdi. Bunun yerine, Özlem ve ekibi ayrıntılı bir devir teslim sürecinden geçti ve sonunda Astellas, 2021'in sonuna kadar sürmesi gereken kendi büyük ölçekli küresel çalışmalarını yürütmeye karar verdi.

Ancak Ganymed'in satışının ardından Özlem, BioNTech yönetim kuruluna katılabildi. Bir dizi anlaşma yaklaşırken, büyük yatırımcılar, şirketin birçok farklı teknolojisini klinik deneylere sokmak için kurulda baş sağlık görevlisi rolünü üstlenmesini istedi. Özlem, Ganymede ile yaşadıklarının aynısını yaşamak ve "bir bebeği daha kaybetmek" istemediği için tereddüt etti. "Ganymede'yi sattıktan sonra çok hayal kırıklığına uğradım" diyor. "Biyoteknoloji şirketlerinin geleneksel iş modelleri ve finansman mekanizmaları, hastalara yenilik getirmenin önünde bir engel gibi görünüyordu."

Uğur, Helmut Jeggle, Christoph Huber, Thomas Strüngmann ve daha birçokları onları ikna etmek için ellerinden geleni yaptılar. Uğur, "Bu sefer farklı olacak" dedi. "BioNTech modeli yeniden icat edecek." Strüngmann'lar ise, sonunda daha büyük bir rakibe satılacak bir şirket değil, bağımsız bir şirket kurma vaatlerini yinelediler. Uğur ve iki kardeşin kararlılığı, sonunda Özlem'i geçmişte olduğu gibi birlikte yapacaklarına ikna etti.adım adım yönetecekti. Gemiye binmeye hazırdı, ancak önünde zor yıllar olacağını bilerek kendine bir hoş geldin hediyesi yaptı ve bugün hâlâ taktığı altın uçlu bir kolye satın aldı. Önde "Grow Grit" (kararlı ve kararlı ol), arkada "Spartan Up!" yazıyor. (Bir Spartalı gibi güçlü ol).

BioNTech şimdi giderek daha fazla ortaklık ve işbirliklerine giriyor olsa da, daha fazla fon elde etmek zordu. Potansiyel yatırımcıların çoğunun bulunduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikalı olmayan biyoteknoloji firmaları neredeyse görünmezdi. O zamanlar biyoteknoloji endüstrisine bir yatırım bankacısı perspektifinden bakan Ryan Richardson, "Gerekli düzeyde farkındalıktan yoksunduk" diyor. Ayrıca, fon yöneticileri tipik olarak yalnızca mRNA ile deney yapan tek bir girişime yatırım yaptı ve birçoğu paralarını, Fransız başkanı Stéphane Bancel'in Wall Street'e başarıyla kur yaptığı

Moderna'ya zaten yatırmıştı. Sean Marett, 2016 yılında Citigroup tarafından New York'ta düzenlenen bir sağlık kongresine uçmadan önce, ilginç şirketleri ilgili yatırımcılarla bir araya getirmesi beklenen çevrimiçi "hızlı flört" portalı aracılığıyla onlarca soru yöneltti. Sadece bir “strateji ve kurumsal iletişim danışmanı” onunla kahve içmek istedi.
Burundan gelen Cockney aksanı ona Ray Winstone benzeri bir karizma kazandıran Marett, hüsrana uğradı. Manhattan'daki fon yöneticisi ofislerini aradı ve şehirdeyken yarım saatlik zamanlarını istedi. Karlı bir Aralık haftasında, inatçı yönetici, elinde bir sunumla, Madison Avenue'de bir gökdelenden gökdelene yürüdü.bu, BioNTech'in nasıl yükseldiğini ve yüzlerce çalışanı ve çok sayıda ortaklığıyla Almanya'nın borsaya kayıtlı olmayan en büyük biyoteknoloji şirketi haline geldiğini özetledi. Marett, kurucuları Uğur ve Özlem'in son zamanlarda en saygın bilimsel dergilerden biri olan Nature'da üç kez yayın yaptıklarını açıkladı. Tepkiler, ifadesiz bakışlar ve bazen "Sen kimsin ve neden zamanımı çalıyorsun?"'nin daha kaba bir versiyonuydu.
Avrupa'da tepkiler daha da soğuktu. Nisan 2017'de Marett, Amsterdam'da bir kongreye katıldı ve keskin dilli İngiliz, şehrin sayısız kanallarından birinin kıyısındaki küçük bir odada, 2020'nin sonunda Deutsche Bank'tan daha değerli olacak olan BioNTech'in olduğunu iddia etti. - 2 milyar euro değerindeydi ve bu nedenle Avrupa'daki birkaç milyar euroluk start-up veya tek boynuzlu atlardan biriydi. Oda gülmekten kırıldı. Sunumunun ardından verilen kahve molasında bir arkadaşı onu bir kenara çekti. Bir köşede duran takım elbiseli kravatlı bir grup menajeri işaret ederek, "Senden bahsediyorlar," dedi, "ve senin deli olduğunu düşünüyorlar." 300 milyon avro toplamak isteyen Marett, özellikle Amerikan şirketlerinin gösterilecek çok az şeyi olan muazzam yüksek değerlemeleriyle karşılaştırıldığında, uygun gördüğü değerlemeden vazgeçmedi. "İşte o zaman Avrupa'da profesyonel fonlardan asla para alamayacağımızı anladım ve bu yüzden zamanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde geçirmeyi tercih ettim" diyor.
Sektörde sadece satış konuşması olarak anılan satış sunumlarından nefret eden Uğur, bağış toplama işini büyük ölçüde Marett'e bıraktı. Yatırımcılar BioNTech'in kurucularıyla konuşmak istediğinde, BioNTech patronunun yokluğunu açıklamakta zorlandı ve biyokimya eğitimi almasına rağmen zaman zaman bilimsel sunumdan bunalıyordu. O yılın Mayıs ayında Denver'da bir toplantıdaFon yöneticisi, Uğur ve Özlem'in yayınladığı bir yayınla ilgili sorularla onu rahatsız eder. Soruları cesurca yanıtlamaya çalıştı ama konuştuğu kişilerin canı sıkılarak kekeledi. Sert bir yönetici, "Bir Amerikalı yatırımcıyı kazanmak istiyorsanız, gerçekten tüm cevaplara hazır olmalısınız" dedi.
Birkaç ay sonra, Eylül 2017'de, en beklenmedik gelişme, renkli camları olan büyük bir siyah tur otobüsünün Mainz'deki şirket merkezinin önünde durmasıyla gerçekleşti. Yolcular, Credit Suisse tarafından biyoteknoloji sektöründeki yatırım fırsatlarını keşfetmek için Avrupa'da bir otobüs turuna davet edilen fon

yöneticileriydi. Marett organizatörlerle konuştuktan sonra BioNTech son dakikada programa eklendi.
Bir önceki akşam Marett, BioNTech'in ortağı Genentech'ten yöneticileri Münih Oktoberfest'e davet etmişti ve bu yüzden akşamdan kalma bir hal aldı. Daha da kötüsü, Uğur'un aslında ziyaretçilere bir dizi slayt sunması gerekiyordu, ancak daha sonra kendiliğinden formalitelerden vazgeçip doğrudan soru-cevap bölümüne geçmeye karar verdi. Ardından gelenler, bir televizyon trivia programında hiç bitmeyen bir hızlı ateş turuna benziyordu. Uğur, iki saat boyunca kurnaz ilaç yatırımcıları tarafından soru yağmuruna tutuldu. BioNTech'in ilerlemelerinin dayandığı onlarca yıllık araştırma tarihi boyunca ona sabırla rehberlik etti - ve bunu, kendisinin ve Özlem'in yıllar önce Strungmann'ları paralarıyla kendisine katılmaya ikna etmek için kullandıkları aynı son derece açık ve ayık yolla yaptı. Bitirdiğinde, kurumsal yatırımcı Fidelity'den bir temsilci hemen Marett'e yaklaştı. Şirketin ilk finansman turunu planladığını duyduğunu söyledi. "Bize hala yer var mı?"
O öğleden sonraki bilanço 270 milyon dolardı.[2] BioNTech, ilk finansman turu olan bu "Seri A"da aldı,Bu, bir biyoteknoloji şirketi için dünya çapındaki altıncı en büyük toplamı temsil ediyordu. Şirket, bu parayla 2020'nin başında Mainz'de klinik çalışmalar için çok önemli olan Covid-19 aşı dozlarının üretildiği üretim tesislerini kurabildi. Temmuz 2019'da, BioNTech'in esas olarak önceki bağışçılardan 325 milyon dolar daha toplayabildiği daha da büyük bir finansman turu izledi. Bu, 2019'daki Alman biyoteknoloji şirketlerine yapılan tüm yatırımların yüzde 61'iydi.[3] Çok geçmeden son adımın zamanı gelmişti: halka arz ve buna bağlı olarak şirketin dünyanın her yerinden yatırımcılara açılması. Ancak BioNTech'in zamanlaması mutlu olmaktan çok uzaktı. 2019 yazında, yönetim kurulu üyeleri ve yönetim kurulu üyeleri, halka arzları için davul çalmak için bir Amerikan şehrinden diğerine kiralanmış bir uçakla seyahat ederken, şirketin listeleneceği Nasdaq biyoteknoloji endeksi düşük bir seviyeye ulaştı. Yatırımcılar, ABD ve Çin arasındaki ticaret savaşı, aşırı değerli hisse senetleri ve olası bir durgunluktan rahatsız oldu. Sürüş hizmeti uygulaması Uber ve fitness ekipmanı üreticisi Peloton, son halka arzları ile mücadele etmişti ve BioNTech'in planlanan halka arzından bir hafta önce, başka bir Avrupa sağlık kuruluşu olan ADC Therapeutics, halka arzını olumsuz piyasa koşulları nedeniyle iptal etti.[4] . Uğur, Sean Marett, Helmut Jeggle ve ilaç ittifakları başkanı Holger Kissel'den oluşan seyahat grubu, ana bankaları JP Morgan'ın kendilerine sunduğu bir mobil uygulama sayesinde düzenli olarak takip edebildi. Yatırım yapacak bağışçılar: Halka arzdan önceki talep toplama sürecindeki hızlı turlarında tanıştıklarından sadece birkaçı şirketteki hisselere abone olmak istedi. Cesareti kırılmış, ertelemeyi düşündülerAncak, Marett devam etmeye kararlıydı. Sonunda, BioNTech, umduğundan yaklaşık 100 milyon dolar daha az olan 3.5 milyar Euro'luk bir değerleme ile sadece 150 milyon dolar topladı. Bununla birlikte, halka arz birincil amacını yerine getirdi: Dünya BioNTech'i öğrendi. New York'ta borsanın BNTX koduyla listelendiği sabah ticarete

başlamak için zil çaldıktan sonra Uğur ve Özlem, ikinci bebeklerinin adının yandığını görmek için kızlarını Times Meydanı'na götürdüler. Nasdaq gökdeleninin döşendiği dijital reklam panolarında BioNTech logosu ve “Her hastanın kanseri benzersizdir” sloganı yer aldı. Yıllar önce Strüngmann'lara getirdikleri mesaj sonunda ulaşmıştı. “Yeni Teknolojiler” bir kalp projesinden, Microsoft, Apple ve Google ile aynı borsada işlem gören sekizinci Alman şirketine dönüşmüştü.
Ancak borsada kamuoyunun göz kamaştırıcı ışığında durmanın dezavantajları da vardı. BioNTech artık yatırımcıları ilerleme konusunda her üç ayda bir bilgilendirmek, hedefler belirlemek ve bunları neden kaçırıp kaçırmadığını açıklamak zorundaydı. Ayrıca, New York City'deki cansız listeden sonra şirket, ilaçlarının geliştirilmesini finanse etmek için daha fazla para toplamak zorunda kaldı. BioNTech, halka arz prospektüsünde geleceğini ima etmişti: “Şu anda pazarlama ve satış organizasyonumuz yok ve şirket olarak farmasötik ürünleri pazarlama deneyimimiz yok. Pazarlama ve satış kapasitemizi kendimiz veya üçüncü taraflar aracılığıyla geliştiremezsek, onaylanmaları durumunda ürün adaylarımızı Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer ülkelerde etkin bir şekilde pazarlayamayabilir ve satamayabiliriz veya başarmak."[5] Moderna'nın sahip olduğu BioNTech'in aksine kapsamlı sübvansiyonlar değilABD hükümeti,[6] ve tek başına gitmek bir seçenek değildi. Bu nedenle Big Pharma ile bir birleşme neredeyse kaçınılmazdı.
O an beklenenden erken geldi. Şubat 2020'de BioNTech'in yönetim kurulu, bir Covid-19 aşısını rekor sürede piyasaya sürmek için kendilerini daha büyük bir şirketin kollarına atmaları gerektiğinin farkına vararak Uğur'un ofisinde oturdu. bugüne kadarki en büyük başarı ve şimdiye kadarki ilk ticari ürünü, sonsuza kadar başka bir tanınmış marka ile ilişkilendirildi. Pfizer bariz bir seçimdi.

Sadece üç yıl önce, Amerikan ilaç devi BioNTech'in potansiyel işbirliği ortakları listesinin en altındaydı. Sean Marett, sağlık toplantılarında düzenli olarak Pfizer yöneticileriyle bir araya geldi ve şirketin ölçüm yapmasını zor buldu. Batı kıyısındaki Pfizer ekibi hücre ve gen terapileriyle ilgilenirken, New York yöneticileri her zaman tamamen farklı bir teknoloji istedi: antikor dizileri. Pfizer iyi koordine edilmiş bir şirket gibi görünmüyordu.
Yine de Marett, şirketi BioNTech'in bazı yıllarda ciddi hastalıkları önlemede yüzde 50'den daha az etkili olan mevcut aşılardan daha iyi koruma sağlayacak bir grip aşısı geliştirmesine yardımcı olmaya ikna etmeye çalışmakta ısrar etti. Manhattan'daki East 42nd Street'teki Pfizer merkezindeki ilk toplantılar, yalnızca üç kişinin oturabileceği küçük konferans kabinlerinde ve mahremiyet yanılsaması yaratmak için çekilebilecek gri perdelerde gerçekleşti. Önümüzdeki dört yıl içinde, çoğunlukla orta kesimden insanlarla bu tür sekiz toplantı yapıldı.Yönetim ve proje o kadar yavaş ilerledi ki, Marett kısa süre sonra artık görüşmelere katılmadı, ancak Holger Kissel'i gönderdi.

Pfizer, Kasım 2017'de Bio-Europe konferansında BioNTech ile görüşmek istediğinde Kissel de oraya gitti. Ancak şirket birdenbire bastırmaya başladı ve BioNTech'in küçük ama büyüyen bulaşıcı hastalık boru hattıyla özellikle ilgilendi. Marett, ilaç şirketinin CureVac ile zaten görüştüğünü ve BioNTech'in işin içine geç girdiğini biliyordu. Ancak Pfizer her zamankinden daha fazla ilgili görünüyordu. Bunu, iki şirketin bilim ekipleri arasındaki video konferanslar izledi ve Pfizer'in Amerika merkezinden bir heyet, BioNTech'in genel merkezini ziyaret etmek için Mainz'a uçtu. Ziyaretçiler arasında, büyük bir mRNA uzmanlığına sahip olan ve Uğur'un Covid-19 aşısı üzerinde işbirliği yapma fikrinin ortaya çıktığı Şubat 2020'de ilk temas noktası olan Pfizer'in Virüs Aşıları Baş Bilimsel Sorumlusu Philip Dormitzer de vardı. Dormitzer, BioNTech'in sahip olduğu teknolojilerin genişliğinden etkilendi. “Felsefeleri şuydu: 'Her şeye bakacağız'” diye hatırlıyor. "Bilimsel açıdan mükemmel bir eşleşme olduğumuz ortaya çıktı."

Sonbaharda Marett, New York'taki Pfizer gökdelenindeki başka bir toplantıda alışılmadık bir karşılama alan Kissel'den bir telefon aldı. Dış inovasyonun başı gelmiş ve tüm ekibini yanında getirmişti. BioNTech'in yeni bir grip aşısı geliştirmeye yardım etmeye hazır olup olmadığını bilmek istedi. Kissel, toplantıdan hemen sonra Marett'e, "Bu sefer ciddi olduklarını düşünüyorum," dedi. "Kabinde sekiz kişi vardı."

Sonraki hafta daha ileri görüşmeler için New York'a uçtuğunda, Pfizer'in neden birdenbire bu kadar acele ettiğini öğrendi. İş geliştirme departmanında genç bir araştırmacı,Doğa, Uğur ve Özlem'in birkaç yazısını okudu ve üstlerine iletti. Bunlardan biri, rahim ağzı kanserine karşı dünyanın ilk aşısının geliştirilmesine öncülük eden ve Pfizer'deki aşı araştırma departmanına liderlik etmekle ödüllendirilen Almanya'dan bir mikrobiyolog olan Kathrin Jansen'di. Dormitzer gibi Jansen de, baktığı diğer bazı mRNA şirketlerinin aksine BioNTech'in “yeni şeylere açık” olduğunu takdir etti. Jansen, BioNTech'in bulaşıcı hastalıklarda uzmanlaşmamasını ve peşin hükümlü bir fikirle gelmemesini beğendi. Onun talimatıyla müzakereler hızlandırıldı ve Uğur ile Şubat 2018 için New York'ta bir görüşme kararlaştırıldı.

Kissel, Mainz'de kalmış ve Uğur'u toplantıya hazırlamak için elinden geleni yapmıştı. Philip Dormitzer, Uğur'u Jansen'in çok eleştirel ve doğrudan olacağı konusunda uyardı. Fransız ilaç firması Sanofi ile New Jersey'deki ABD merkezinde yaptığı hayal kırıklığı yaratan bir görüşmeden yeni dönen Uğur'un kendisini araması ve kendisini iyi hissetmediğini söylemesiyle panik yayıldı. Yine de, Kissel'in Almanya'dan bağlantılı olduğu Jansen ile görüşmesine bağlı kaldı. Jansen'in çalışma arkadaşları, sohbetin iyi gitmesini sağlamaya çalışarak, Kissel'e Uğur'un bir dayanışma duygusu yaratmak için karşılaşmaya Almanca birkaç cümle ile başlamasını önerdiler ve o da yaptı. Ancak kültürel ortaklığa rağmen, Uğur onu buna alıştırdı. “Beni tipik bir Alman tarzında gerçekten zorladı” diye hatırlıyor. Jansen, "Şüpheciyi oynadım" diyor. "Ona DNA aşıları döneminin bittiğini düşündüğümü ve onlarla iyi bir

deneyimim olmadığını açıkladım. Teknoloji 'her şey için bir çözüm' olarak selamlandı, ancak bunun bir yanılgı olduğu ortaya çıktı."
Yirmi dakika boyunca Jansen, mRNA ilaçlarının neden işe yaramadığını açıkladı ve sonra durdu. Uğur ise nokta nokta. "Bütün soruları haklıydı," diyor, "ama ikna olmak istediğini baştan beri açık bir şekilde belirtti." Müfettişi tatmin olduğunda, durumu tersine çevirdi ve Uğur'a kur yapmaya ve Pfizer ile BioNTech'in neden iyi bir eşleşme olacağını açıklamaya başladı. Amerikan şirketinin, mRNA teknolojisini sadece koruma için satın almak ve daha sonra rekabetin erişemeyeceği bir yerde toz toplamasına izin vermekle kalmayıp, gerçekten kullanmak konusunda ciddi olduğuna dair hiçbir şüphe bırakmadı. New York'ta bir başka görüşmeden sonra Uğur ve Kathrin Jansen yavaş yavaş birbirlerine ısınırlar. Gribe karşı mRNA tabanlı bir aşı geliştirmek için Uğur ile işbirliği yapmayı kabul eden Jansen, "İkimiz de bilim odaklı olduğumuz için iyi anlaşıyoruz" diyor. - bunun için küçük ortağına üretim ve lisans verme ve telif ücreti ödeme. Temmuz 2018'de sözleşme imzalandı ve sözleşme imzalandı.
Şubat 2020'de daha fazla işbirliği için temel taşı atıldı. Şirketler, ortaklığın grip aşısı konusundaki ilerlemesini gözden geçirmek için yılda iki kez ABD'de ve iki kez Almanya'da olmak üzere dört kez bir araya geldi. Uğur, Özlem ve kızları, New York'tan Mainz'e geldiklerinde Kathrin ve eşiyle birlikte akşam yemeğinde bir araya geldi ve aileler arasında bir dostluk gelişti. Grip programında yer alan BioNTech kıdemli personeli, Pfizer'deki meslektaşlarını iyi tanıyordu.
Philip Dormitzer, Uğur'un koronavirüse karşı ortak bir aşı geliştirme konusundaki ilk girişimini reddetmesine rağmen - Dormitzer, virüsün büyük ölçüde Çin ile sınırlı kalacağına inanıyordu - BioNTech'in yönetim kurulu, mevcut ilişki nedeniyle umutlarını Pfizer'a bağlamaya devam etti. şirketler arasında büyük bir sorun yaşamadan “Project Lightspeed”e girmek için en iyi konumdaydı. On binlerce denekten oluşan bir Faz III denemesi olasılığı ortaya çıktıkça, yönetim kurulu, BioNTech'in tek başına gitmeyi bile düşünecek finansal kaynaklara veya altyapıya sahip olmadığının giderek daha fazla farkına vardı. Ryan Richardson, “Bunun küresel bir sorun olduğu ve küresel bir çözüme ihtiyacı olduğu her zaman açıktı” diyor. "ABD'de güçlü bir müttefike ve Çin'de güçlü bir müttefike ihtiyacımız vardı."
Yönetimi salgını ilk elden deneyimleyen Şanghay merkezli Fosun, onlarla çalışmaya artan ilgi gösterdiğinden, ikincisini gerçekleştirmenin daha kolay olduğu ortaya çıktı. Yavaş yavaş, mevcut gelişme aynı zamanda Pfizer ile ortaklık argümanlarını da güçlendirdi. İtalya'nın Lombardiya bölgesinde her gün yüzlerce yeni vaka görüldü ve oradaki hastaneler umutsuzca doldu. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki doktorlar, virüs ülke genelinde Washington'dan Florida'ya yayılırken daha sıkı seyahat kısıtlamalarını savunuyorlardı. Kaliforniya'nın Santa Clara İlçesinde Covid-19 benzeri semptomları olan düzinelerce insan, birkaç hafta sonraya kadar kamuya açıklanmasa bile öldü.[7] Dünya genelinde ölüm sayısı 3000'e yaklaştı,[8] bu,

ilk SARS virüsü ve MERS virüsünün toplam ölüm sayısından daha fazlaydı. Belki de, diye düşündü Uğur, Amerikan şirketi şimdi bu hastalığın bir gecede geçmeyeceğine dair inancına katılacaktır.

3 Mart'ta Uğur, Kathrin Jansen'i aradı ve tekrar işbirliğini teşvik etti. Bu sefer tepki önemli ölçüde farklıydı. Bir Covid-19 aşısı geliştirmek için BioNTech ve Pfizer arasındaki ittifakı genişletmek için davasını bitirmeden önce onun sözünü kesti. 'Mükemmel' dedim çünkümRNA tüm kriterleri karşılıyor ”diye hatırlıyor. "Bunun iş için doğru teknoloji olduğundan hiç şüphem yoktu." Temel olarak, şirket gemideydi.

Birkaç gün sonra, 2019'da yönetim kurulu başkanı olmadan önce 25 yıl boyunca Pfizer'in kurumsal basamaklarını tırmanan Yunan veteriner Albert Bourla, Delphi Ekonomik Forumu'nda konuşmak için kendi ülkesindeydi. Konferansın şaşırtıcı bir şekilde iptal edildiğine dair bir mesaj aldı. Bourla, "Bu benim için bir uyandırma çağrısıydı" diyor.[9] Pfizer'in bilim direktörü Mikael Dolsten ile görüştükten sonra, bir Covid-19 ilacı geliştirmenin yollarını araştırmak için ilaç firmasından bir ekip görevlendirmişti. Dormitzer ve Uğur arasında Şubat ayında yapılan telefon görüşmesinden habersiz, ayrıca çalışanlarına dünyanın en büyük dört aşı üreticisinden biri olan şirketin koronavirüse karşı aşı geliştirip geliştiremediğini kontrol ettirdi.

"Ekip, denenmiş ve test edilmiş bir teknoloji olmadığı için beni şaşırtan mRNA'yı önerdi" diye hatırlıyor. Albert Bourla'nın BioNTech ile grip projesine katılımı küçüktü, sözleşmeyi ilk kez 2018'de onay için masasındayken görmüştü. "Her şeye fazla dikkat etmedim" diye itiraf ediyor, "ve o zamanlar Uğur'u da başka birini de tanımıyordum." Kathrin Jansen, BioNTech ile bir koronavirüs işbirliği önerdiğinde, Bourla, Uğur'la görüşmek istedi ve ikisi arasında hızla bir telefon görüşmesi ayarlandı. Röportajın Pfizer yöneticisi, "İlk görüşte aşktı," diyor, "benzer düşünen insanların harika bir buluşması." Hemen "Ugur'un çok dürüst, ilham verici bir insan olduğunu fark etti - inanç sıçraması alışılmadık derecede yüksekti". Uğur ise Bourla'yı "çok bilgili ve kişisel olarak kararlı" bulduğunu söylüyor.

Kısa bir konuşmadan sonra ikisi ayrıldı. Temellere CEO. Uğur, "Riskten kaçınan şirketler bir sonraki aşamaya geçmeden önce daha fazla veri görmek istediklerinden, Pfizer ile ortaklığın projeyi yavaşlatabileceğinden endişelendim" diyor. "Benim için temel kurallar oluşturmak önemliydi, bunlardan biri, bir taraf herhangi bir noktada ilerlemek isterse diğerinin onları durduramayacağıydı." Bir diğer temel ilke ise, Uğur ve Özlem'in Ganymede deneyiminden sonra uğruna mücadele ettikleri ve Strungmann'lar sayesinde mümkün hale gelen bağımsızlığını BioNTech'in sürdürmek istemesiydi. Uğur, grip aşısının aksine, bunun 50:50'lik bir anlaşma olması gerektiğini önerdi. Burada Davut ve Goliath olmayacaktı. Şirketlerin her biri maliyetleri ve potansiyel kârları bölerdi.

Bir yılı aşkın bir süre sonra bu konuşmayı hatırlayan Bourla, bu karara bir itirazı olmadığını söylüyor. Pfizer'deki diğer kişilerin daha yaygın bir lisans sözleşmesi için ısrar edip etmediğini bilmiyor, "ama 50:50 benim için her zaman iyiydi." İki

şirket başarılı olsaydı, herkes için fazlasıyla yeterli kar olurdu. Başarısız olurlarsa, banka bakiyelerinden daha büyük sorunları olacak. O zaman dünyanın başı ciddi belada olurdu.
Temel bilgiler netleştikten sonra Uğur ve Burla programı tartışmaya başladı. Normalde, böyle bir anlaşmada, iş geliştirme ekipleri ile kurumsal ve patent vekilleri arasındaki hüküm ve koşullar satır satır belirlenir ve tamamlanması en az altı ay sürer. Yaklaşan bir salgınla karşı karşıya kalan iki şirket yöneticisi, BioNTech ve Pfizer'in bu lüksü karşılayamayacağı konusunda anlaştılar. "Hemen başlamamız gerektiğini söylediğimiz bir görüşmemiz vardı" diye hatırlıyor Bourla, "belgelerin bize gelmesine izin verirdik." Çalışanlarına, koronavirüs projesi için bütçe konusunda endişelenmelerine gerek olmadığını zaten söylemişti."boş çek" veriyorlar. Reuters kısa sürede New York'taki görüşmelerden haberdar oldu ve dünya kamuoyunu ve dolayısıyla BioNTech'in stratejik ortaklıklarından ve lisans anlaşmalarından sorumlu kişi olan Roshni Bhakta'yı bilgilendirdi.

İşbirliğinin öğrenilmesinden sonraki sabah, 14 Mart Cumartesiydi, sabahın erken saatlerine kadar Sean Marett ve James Ryan adlı ilk dönem sayfası - dahili dilek listesi - üzerinde çalışan yorgun bir Roshni Bhakta, BioNTech'te baş avukat ve ayrıca harici bir avukat. Dörtlü, Pfizer'deki meslektaşlarıyla Covid-19 işbirliği hakkında ekrandaki sayısız tartışmanın ilkini yapmak üzereydi ve müzakereler başlamadan önce herkesin aynı fikirde olduğundan emin olması gerekiyordu. Pfizer ile grip aşısı anlaşmasını imzaladıktan sonra BioNTech'e katılan Bhakta'ya Marett, "Pfizer çalışanlarının arkalarında bütün ekipler var diye çok korkmayın," dedi.
İngiliz yönetici için bu bir deja vuydu. 2018'de planlanan grip işbirliğinden bahsetti ve Amerikan ilaç şirketinin hafife alınmaması gereken kadar güçlü olduğunu hemen anladı. Yeni işe alınan James Ryan ve iki avukatla birlikte, Londra'daki bir gökdelende toplantılara gitti ve burada üst düzey bir iş geliştirme müdürü, bir genç iş geliştirme müdürü ve bir ittifak yöneticisi, bir IP de dahil olmak üzere bir Pfizer temsilcisi ordusu tarafından karşılandı. avukat, bir sözleşmeli avukat, bir dış sözleşmeli avukat artı onun küçük avukatları ve iki tedarik zinciri uzmanı. Marett, "Bu, klasik bir David'e karşı Goliath durumuydu," diye hatırlıyor. Hepsi iyi bilgilendirilmiş olan muhatapları,taleplerini masaya yatırmak konusunda pek isteksiz değiller. Bununla birlikte, sanal masanın diğer tarafında işbirliği yapma isteğine şaşıran Marett, Mart ayının başındaki ilk telefon görüşmesinin “sıra dışı” olduğunu söylüyor. “Pfizer Takımı”nı oluşturan bir düzine kadar müzakereci, talimatlarını yukarıdan almıştı. Marett'in hatırladığı gibi, "Doğru olan bu" dediler, "haydi başlayalım".
İlk görev, sözde bir niyet mektubu yazmaktı. BioNTech, önemli Covid-19 aşı adaylarını zaten tasarlamış ve hangi dördünün klinik deneylere girmesi gerektiğine karar vermek için fareler üzerinde test etmişti. Amerikan düzenleyici

otoritelerinin gereksinimlerini karşılamak ve Alman çalışmalarının sonuçlarını doğrulamak için şirketin Amerika Birleşik Devletleri'nde kendi çalışmalarını yürütebilmesi için mümkün olan en kısa sürede Pfizer'e gönderilmeleri gerekiyordu. Ancak aşılar - BioNTech'in şimdiye kadar ürettiği en değerli ürün - Atlantik'in ötesine gönderilmeden ve Mainz araştırmacıları yeni ekip üyelerini ilgili bilimsel bulgular hakkında bilgilendirmeye başlamadan önce, temel bir anlaşmaya varılması gerekiyordu.
Sonraki üç gün boyunca Roshni Bhakta, James Ryan ve Sean Marett neredeyse 24 saat çalıştı. BioNTech, Reuters'in Pfizer ile planlanan işbirliği haberlerini yaydığı Cuma günü karantinaya girdiği için artık ofise gidemediler. Birkaç saatte bir, orijinal belgenin taslaklarını ileri geri gönderiyor ve gözden geçirilmek üzere Amerika Birleşik Devletleri'ne gönderiyorlardı.
Bu arada Uğur ve Özlem'in Şubat ayında Kanarya Adaları'nda tatildeyken işe aldıkları Çinli Fosun firması ile planlanan ortaklık da tamamlanmak üzereydi. Pfizer'in aksine birbirlerini tanıyorlardıher iki şirket de zor. Temsilcileri ilk kez 2016'da konuşmuştu ve Fosun kısaca BioNTech'in ilk finansman turuna yatırım yapmayı düşünmüştü, ancak görüşmeler sonuçsuz kaldı. Ryan Richardson, hızlı bir şekilde bir ilişki kurmak amacıyla, Şubat ayı başlarında şirket temsilcilerini ziyaret etmek için New York'a bir geziye çıkmıştı ve kısa bir süre sonra Uğur, Fosun'un tıbbi direktörü Aimin Hui ile görüşmek için Boston'a gitti. Toplantıya dönüp baktığında Hui, "Uğur'dan çok etkilendim. Mükemmel bir immünolog, mükemmel bir doktor ve mükemmel bir girişimciydi" diyor.
İlişki sertleştikten sonra Fosun ile anlaşma yoluna girdi. BioNTech'in kurumsal geliştirme ekibinin çok az çabası ile Ryan Richardson ve Uğur tarafından müzakere edildi. Anlaşma çok daha basitti, esasen bir lisans anlaşmasıydı. Fikri mülkiyet veya teknoloji transferi endişesi yoktu. Fosun'un BioNTech'in Çin'de klinik deneyler yapmasına yardım etmesi gerekiyordu, ancak Alman şirketi ülke için aşıyı Avrupa'daki fabrikalarında üretecek ve Asya'ya gönderecekti.
16 Mart Pazartesi günü BioNTech, Fosun ile şirketin ürünü Çin, Hong Kong, Tayvan ve Makao'da ticarileştirme hakkı için 135 milyon dolara kadar ödeme yapacağı bir "stratejik ittifak" duyurdu. Basın açıklaması aynı zamanda "Project Lightspeed"in varlığının halka duyurulması olarak da hizmet etti. Girişim yedi hafta boyunca gizli tutuldu ve düzinelerce ilaç şirketi, her yerde koronavirüse karşı bir aşı geliştirme niyetlerini açıkladı. Şimdi dünya çapında korona ölümlerinin sayısı 7.000'i geçtiğine göre,[10] BioNTech'i dünyaya duyurdu, aşı adayının klinik test aşamasına Nisan ayının sonunda girebileceğini ve "önümüzdeki haftalarda" söz verdi.daha fazla ayrıntı yayınlamak için ». Uğurs ve Özlem'in cüretkar tahminleri aksasa, hatta başarısız olsa, tüm dünya onları izleyecekti. Ancak çift, artan bir baskı hissetmedi. Özlem, "Çok odaklandık" diyor. "Değişikliği pek fark etmedik."
Roshni Bhakta, Fosun ile ittifakın duyurusunu pek dikkate almadı, o kadar meşguldü ki Pfizer ile Pazartesi akşamı neredeyse tamamlanan sözleşmenin kilit

noktalarıyla meşguldü. "Arada sırada dokuz yaşındaki kızım ve ben, kızlar kampı gibi bir şey düzenlemek için oturma odasında uyuyoruz" diyor. Ve bu durumdan çıktı, yüzü dizüstü bilgisayar ekranının ışığıyla aydınlandı ve Sierk Poetting'e tarihi öneme sahip bir imzalaması için bir mektup gönderdi. Mektup, gece yarısı civarında onay için Pfizer'e gönderildi ve anlaşma ertesi sabah açıklandı.
İki gün içinde BioNTech, büyük ölçüde bilinmeyen bir Alman şirketinden iki dev ilaç şirketi ile geliştirme ve satış ittifaklarında bir ortak haline geldi - düzenleyiciler tarafından kullanıldığında dünyanın çoğu için bir aşı hazırlayabilecek bir planla piyasaya sürülecekti. . Pfizer, BioNTech'in toplam maliyetin yaklaşık 190 milyon dolarlık kısmını önceden finanse etmeyi kabul etmişti, bu da büyük bir fon akışı ve daha fazla yatırım için bir miktar boşluk anlamına geliyordu. Haber piyasalar tarafından coşkuyla karşılandı. Alman Berenberg Bank'ın ilaç analistleri bir raporda, şirketin "geniş tabanlı mRNA platformu, yönetim şekli ve üretim kapasiteleri nedeniyle bir Kovid-19 aşısı yarışında ideal bir konumda olduğunu" yazdı.[11]
Tüm tepkiler o kadar olumlu olmadı. BioNTech'in aşı planları halka açıldıktan sonra yüzlerce kişi vurulduBazıları ırkçı, diğerleri ölüm tehditleriyle dolu mektupların Mainz kampüsüne geldi ve onları açmak güvenlik ve teknik operasyonlar başkanı François Perrineau'ya bırakıldı. “Başlangıçta bu mektupları okumak zorunda olan bendim” diyor. Uğur ve Özlem'in anlatıldığı dil ve onlara dinleri ya da kökenleri nedeniyle yöneltilen kin, "içime işledi" diye itiraf ediyor.
Perrineau'nun yakalayamadığı pek çok sözlü taciz de vardı. BioNTech santrali kızgın arayanlar tarafından taciz edildi. Biri, "Dünyayı zehirleyen bir şirkette çalışmak nasıl bir duygu?" diye sordu. Sonra Uğur ve Özlem'in, şüpheli olmayan hastalara mikroçip yapmak için Bill Gates ile birlikte çalıştığını iddia eden olağan şüpheliler vardı. Ve ne kadar tuhaf olsa da, aşının güvenliği konusunda hiçbir endişesi olmayan bazı baş belaları da vardı. Bazıları BioNTech'in ön kapısına gelerek kollarını sıvadı ve Covid-19 aşısı olmak istedi.
François Perrineau güvenlik önlemlerini derhal sıkılaştırdı. Genel merkeze gelen tüm paketleri kontrol etmek için havaalanlarında kullanılan tipte bir tarayıcı satın aldı ve acil bir durumda aranabilecek bir irtibat kişisi olduğundan emin olmak için BioNTech lokasyonları olan tüm eyaletlerdeki ilgili makamlarla iletişime geçti. BioNTech tedarikçilerinin isimleri, tedarikçilerin kendileri bu bilgiyi ifşa etmeye karar vermedikçe, şimdilik gizli kalacaklarına dair güvence verdi. Tüm yönetim kurulu üyelerine kişisel koruma teklif edildi.
Pfizer ile ortaya çıkan Covid-19 ortaklığı farklı bir riskle doluydu. İki şirket arasında "Niyet Mektubu"nun imzalanmasının ertesi günü, dünyanın her iki yanından yaklaşık altmış yönetici ve bilim insanının katıldığı bir Zoom konferansı ile işbirliği başladı.Atlantiks, BioNTech'in yakından korunan tescilli teknolojisinin transferini görüşmek üzere katıldı. “Ekibimize 'Her şeyi paylaşın' dedim” diyor Uğur, ancak çalışanlarının çoğu inanamayarak tepki gösterdi ve

“her şey” ile tam olarak ne demek istediğini bilmek istedi. «Emin misin dediler. Bunlar bizim kutsal sırlarımız! ››
Büyük bir şirketin daha küçük bir ortağın bilgi birikimini çalabileceğini biliyorlardı. Sektörde buna benzer tonlarca iddia var. Örneğin Sanofi, eski ortağı Amgen tarafından dava edilmişti (Fransız şirketi aleyhindeki iddialar daha sonra düştü[12]). Bazı Pfizer bilim adamları California'da RNA üzerinde araştırma yaptılar,[13] ve ABD devinin kötü niyetli olduğuna dair hiçbir belirti olmasa bile, BioNTech'ten bağımsız olarak benzer bir bilgi birikimi oluşturduğunu ve molekül bazında kendi ilaçlarını geliştirdiğini her zaman iddia edebilirdi.
Ancak Uğur yılmadı. BioNTech'in kaybedecek zamanı yoktur ve henüz tam bir anlaşma imzalanmamış olsa bile Pfizer ile bilgi alışverişine girmek zorundadır. Yakında fikri mülkiyeti güvenli bir şekilde aktarmak için sanal bir "veri odası" kuruldu. Marett, "Tamamen normal bir proje olsaydı, asla kabul etmezdik" diyor. Pfizer'in aşı tasarımı hakkında bilgilendirilme hızı nedeniyle, "Bu, şimdiye kadar verdiğimiz en önemli kararlardan biri olduğu ortaya çıktı" diye ekliyor.
Bu arada, o ve Roshni Bhakta, Pfizer ile çalışma anlaşmasının formülasyonu üzerinde dümdüz çalışıyorlardı. Bhakta, niyet mektubunun imzalanmasından hemen sonra "gerçek iş başladı" dedi. Beş gün sonra, iki taraf, yaklaşık 200 sayfa uzunluğunda olan resmi bir sözleşmenin ilk taslağını değiştirdi. Her beş ila yedi saatte bir, üzerinde değişiklik ve silmelerin olduğu bir “redline” belgesi oluşturuldu.Belge - iki şirketteki ekipler arasında ileri geri gönderildi, ardından saatlerce telefon ve video konferans yapıldı. Bhakta, "Hafta sonları bile her gün böyle geçti" diyor. Bir keresinde, bir Zoom konferansına beş saatten fazla ara vermeden katıldığını keşfetti. "Bu seni biraz deli ediyor" diyor.
Saat farkı işleri kolaylaştırmadı: Pfizer çalışanları New York'ta erken kalkarken Almanya'daki BioNTech müzakerecileri gece geç saatlere kadar ayakta kaldı. Genel yorgunluk başladı ve ilk alışverişlerin cömertliği azalmaya başladı. Bhakta, "Onlarla telefonda konuştuğunuz ilk andan itibaren, her iki tarafın da sadık olacağı ve şirketlerini sonuna kadar savunacağı açıktı" diyor. Çok fazla gerilim, çok fazla öfke vardı ama bunun nedeni herkesin işini mükemmel yapmasıydı."
BioNTech, kendi adına, başarı için plan yaptı, ancak aynı zamanda başarısızlığa da hazırlanmak zorundaydı. Bhakta, "Gerçekçi olmalıydık ve programın hedefine ulaşamayacağını hesaba katmalıydık," diyor Bhakta, "pazarlama onayı almadan geliştirme için yüz milyonlarca dolar harcadıktan sonra. Onay alacağımız ancak yüksek maliyetlerle karşı karşıya kalacağımız bir senaryo bile düşünülebilirdi.” Bir örnek, patentli aşı bileşenlerinin maliyetiydi. Pfizer, bu durumda olası ortağını korumayı kabul etti. Sözleşme ayrıca BioNTech'i tamamen yıkımdan korumak için mekanizmalar içeriyordu. Bununla birlikte, şirket bu cömertliği, sorumluluk paylaşımından her şirketin adının şişelerde görüneceği yere kadar her seferinde bir konu tartışıldığı için kaldıraç olarak kullanmaya çalıştı.

Ancak bu tartışmalar süreci yavaşlatmadı. özellikle de. Kural olarak, bir dönem çizelgesinin veya temel veri belgesinin hazırlanmasından sözleşmenin imzalanmasına kadar en az altı ay sürer. Fosun ile daha basit bir anlaşma olan işbirliği sadece iki ayda tamamlandı. “Niyet mektubundan” 21 gün sonra, 9 Nisan'da Pfizer ile ilk anlaşma imzalandı. Ama bunun için günün her saatinde çalışmak zorundaydın. Bhakta, "Sanırım imzadan önceki günlerde 36 saat görüştük" diyor. "Salı akşamından itibaren çalıştım ... ve Perşembe sabahı sözleşmeyi imzaladık." Kutlama yoktu, sadece yorgunluk - ve iki şirketteki bilim adamlarının artık tam hızda çalışabilecekleri için rahatlama vardı. Marett, BioNTech'in yöneticilerine ve yönetim kuruluna "Bitti" diyerek e-posta gönderdi.
72 saat önce, bu sonuç olası görünmüyordu. Roshni Bhakta ve Pfizer'deki meslektaşları, nihai klinik deney adayının seçilmesinden uygun küresel deneylerin planlanmasına, aşının nasıl ve nerede üretilmesi gerektiğine kadar bir dizi önemli kararda son sözü söylemek için mücadele etmişti. Bir tablo hazırlandı ve her bir olası çatışma ayrıntılı olarak tartışıldı. Anlaşmanın yapısı hakkında dikkatlice düşünen Bhakta, "Diş ve tırnağımızla savaştık" diyor. Bitiş çizgisi yaklaşıyordu, ancak hala gerçekten kritik noktalar vardı. Sonuçta BioNTech, 70.000 çalışanı olan bir şirketten talepte bulunan 1.300 çalışanı olan bir şirketti. "Kusursuzlardı" diyor Bhakta, Pfizer meslektaşlarına hayranlıkla, ürkütücü bir şekilde bile görünüşü mükemmel olan birinin özel bir iltifatı. Müzakereler boyunca, bilgisayarına ek olarak, bitmeyen Zoom konferanslarında cildini temiz tutmasına yardımcı olan makyaj malzemeleri vardı. Ama onlarca saat sonraYoğun gidişat nedeniyle müzakereler çıkmaza girmişti.
Akşam 11'de - Bhakta dizüstü bilgisayarında yavaş yavaş uykuya dalıyordu - Marett aradı. Gecikme konusunda endişelenen Uğur'la konuşmuştu. “İşe yaraması gerekiyor,” demişti Uğur ona; anlaşmayı kastetmişti. "Kurumsal gelişimin veya hukuk departmanının bilimin önüne geçmesini istemiyorum." Durumu netleştirmek için iki müzakere ekibi arasında bir tartışma daha düzenlendi. Ama bu sefer Kathrin Jansen ve Uğur yer aldı. "Konuşmaya ve masaya bakmaya başladık" diyor Bhakta, "ve birden Uğur bizi böldü." Söyledikleri karşısında çenesi düştü ve Marett'in çenesi düştü. Uğur sakin bir sesle, "Her şirket güçlü yönlerine odaklanmalı" dedi. BioNTech, mRNA teknolojisi ve Avrupa'daki klinik deneylerle ilgili konularda başı çekmeli ve "kararları burada biz vermeliyiz". Faz III çalışması gibi diğer konular için ya Pfizer tek başına ya da Pfizer ve BioNTech birlikte karar vermelidir. Daha önce BioNTech'e müzakerelerde verilmiş olan ürün sahibi hakları, gerektiğinde müştereken de kullanılmalıdır. Bhakta, "Neyse ki kameram kapalıydı" diyor, "çünkü 'Siktir' diye düşündüm." Patronları adım adım üçlünün uğruna savaştığı her şeyi yok etti. Marett umutsuzca Uğur'a mesaj attı: "Konuşmayı bırak, son söz bizde!" Ama aynı tenorda yirmi dakika daha devam etti. Uğur, "Karşı tarafın

işini yapmasına izin vermezsek" tüm müzakerecilerin huzurunda çalışanlarına "[aşı] geliştirme gerçekleşmeyecek" dedi.
Bhakta bir yıldan fazla bir süre sonra o anı düşündüğünde, tamamen ticari ve yasal kategorilerde Marett'le birlikte düşündüklerini kabul ediyor: "Ne kadar alabiliriz ve..." saklamak?" - Uğur ise duruma sadece bir bakış açısıyla baktı: "Nasıl verimli kararlar alabilir ve bu projeyi bitiş çizgisine getirebiliriz?" Taraflara otuz gün içinde bir anlaşmaya varılamazsa mahkemeye gitme hakkı veren tahkim mekanizması da dahil olmak üzere anlaşmanın önündeki tüm engeller kaldırıldı. Bu adıma hâlâ şaşırmış olan Bhakta, «Ugur, 'Her şeyi bir kenara koyun' dedi," diye hatırlıyor. "Tahkim için beklersek, salgını asla kontrol altına alamayız" dedi.
Uğur ve Özlem, özerkliklerini kaybetmenin ne demek olduğunu acı bir şekilde deneyimlemiş ve zor kazanılmış bağımsızlıklarını yıllarca inatla savunmuşlardı. Strüngmann kardeşlerin sabrı ve kalın cüzdanı sayesinde on yıldan fazla bir süredir bağımsızlıklarını korumayı başarmışlardı. Şimdi hayatlarının en büyük projesinde Big Pharma'ya güveneceklerdi. “Lightspeed projesinin” hiçbir aşamasında ortak bir karara varılmadan kimse sanal alanı terk etmeyecekti.

Bölüm 7
İlk insan çalışması

Kate Winslet, Matt Damon ve Jude Law olmasaydı Claudia Lindemann, sağlık hizmetlerine yönelik tehditler konusunda asla endişelenmeye başlamazdı. 2011 yılında Münster'de Eczacılık Yüksek Lisansına hazırlanırken sinemada Contagion filmini izledi. İlk SARS salgınından esinlenerek, dünyanın daha önce bilinmeyen bir patojenin etkisi altında nasıl durduğunu gösteriyor - ürkütücü bir kehanet senaryosu. Kendisi de amatör bir oyuncu olan Lindemann, laboratuvardaki sahneleri “gerçek dışı” bulsa da, birdenbire “bir salgında nasıl aşı geliştirilir” sorusuyla karşı karşıya kaldı. Dokuz yıl sonra gerçek hayatta böyle bir komploda merkezi bir rol oynayacağını çok az biliyordu.
Pfizer ve Fosun Pharma'nın “Project Lightspeed”e katılmasından haftalar önce, 6 Şubat'taki bu toplantıda, Paul Ehrlich Enstitüsü BioNTech'in toksikolojik çalışmayı klinik çalışmalara paralel olarak yürütmesi veya bunları tamamen atlaması yönündeki başvurusunu reddetti. Yetkililere göre, ilk insan aşıyı elde etmeden veya klinik denemelerin I aşamasına başlamadan önce, yeni geliştirilen mRNA yapılarının sıçanlara enjekte edilmesi ve hayvanların ciddi yan etkileri olup olmadığını görmek için birkaç hafta boyunca gözlemlenmesi gerekecekti.
. Bir sonraki görev, organlarının dokusunu hastalıklar açısından incelemek ve toplanan verileri resmi olarak doğrulanmış bir raporda özetlemekti. Neyse ki Claudia Lindemann bu zaman alıcı görev için iyi hazırlanmıştı.
Lindemann, eğitimini tamamladıktan sonra, yeni nesil aşı geliştiricilerin daha ileri eğitimini teşvik eden Avrupa araştırma derneği VACTRAIN'e ilk kabul edilenlerden biriydi ve doktorasını Oxford'daki prestijli Jenner Enstitüsü'nden

bir araştırma ile aldı. konu. Oradaki eski meslektaşlarının artık kendi aşıları üzerinde çalıştıklarını bilmiyordu. 2018 yılında BioNTech'te işe alındı ve kanser konusunda özel deneyimi olmayan eğitimli bir virolog olarak Pfizer ile ortak geliştirilen grip aşısı için toksikolojik çalışmaların yönetimine emanet edildi. Altı aylık süreç, Corona projesini ve Paul Ehrlich Enstitüsü'nün gerekliliklerini öğrendiğinde daha yeni başlamıştı.
Başından beri Lindemann, bu çalışmanın çok daha hızlı yapılması gerektiğini biliyordu. Uğur'un federal yetkililerle Şubat ayında yaptığı görüşmeden kısa bir süre sonra, Uğur'a sürecin münferit bölümlerini düzene sokabileceğini ve süresini kısaltabileceğini, böylece tamamlanmasının sadece üç ay süreceğini bildirdi. Uğur umduğu kadar mutlu olmamıştı. Birkaç hafta içinde klinik testlere başlamak istedi. "Haydi Claudia," dedi. "Bir çözüm bulmalıyız."
Bunu akılda tutarak, Lindemann masasına BioNTech tarafından dışarıdan sağlanan bir ofiste döndü - bu ofis Mainz'in eski kentinin kalbinde bulunuyordu. Birkaç gün önce Google'da "Pandemide aşı nasıl geliştirilir" araması yaparken bulduğu bir makaleyi aradı.
"Ebola aşılarının kalitesi, güvenliği ve etkinliğine ilişkin yönergeler" başlıklı 113 sayfalık makale[1] üç yıl önce Dünya Sağlık Örgütü'nden bir uzman ekibi tarafından yazılmıştı ve esas olarak Batı Afrika'daki Ebola salgını sonrasında geliştirilen aşılarla ilgiliydi.Ancak, aynı zamanda, şu anda dolaşımda olan herhangi bir virüse karşı eylemde bulunan ilaç üreticileri için bazı genel öneriler de içeriyordu. Böylece, Uğur'un ısrarı üzerine Lindemann, çalışmayı hızlandırmanın yollarını aramaya başladı.
55. sayfada can alıcı paragrafı buldu. Uzman olmayanlar için anlaşılmaz olan formülasyonlarda yazarlar, düzenleyici makamların bir sağlık krizi durumunda ilaç geliştiricilerin bir ara rapor sunulduktan sonra faz I denemelerine başlamasına izin vermesini tavsiye eder. Böyle bir ön raporun, kemirgenler gözlemlenirken toplanan tüm verileri içermesi ve maddenin onlara ciddi bir zarar vermediğini göstermek için enjeksiyonlardan sonra alınan kan örneklerinden elde edilmesi gerekir. Ancak toksikolojik çalışmanın en çok zaman alan kısmı olan dikkatli bir şekilde çıkarılan organların incelenmesi ve bu örneklerin mikroskobik incelemesinin, insan çalışmalarına başlamadan önce tamamlanması zorunlu değildir. Test hayvanları enjeksiyonlardan sonra sağlıklı kalırsa, BioNTech hemen faz I'e başlayabilir ve klinik çalışma devam ederken toksikolojik çalışmanın geri kalanını tamamlayabilir.
Claudia Lindemann, bu öneriyi birkaç video konferansta Paul Ehrlich Enstitüsü'ne sundu ve federal otoriteden uzmanlar yeşil ışık yaktı.
Ancak, BioNTech'in toksikoloji çalışmasını hızlı bir şekilde tamamlamasını engelleyen tek şey değerlendirme aşaması değildi. Onay düzenlemeleri, geliştiricilerin hayvan deneylerinde daha sonra insan çalışması için amaçlanandan bir doz daha vermesini gerektirir.
SARS-CoV-2 spike proteininin spesifik reseptörlere kenetlenmesini ve akciğer dokusuna nüfuz etmesini önlemek için BioNTech, diğer çoğu aşı geliştiricisi

gibi aşıyı iki kez vermeyi planladı. “Düşmanın tam olarak ne kadar güçlü olduğunu bilmiyorsanız, kendinizi savunamazsınız.çok zayıf çıktı ”, Uğur daha önceki toplantılarda ekibe zaten söylemişti, pazarlaması kolay tek seferlik bir dozu seçen daha ticari odaklı yöneticileri hayal kırıklığına uğratmıştı. Bağışıklık sistemi ilk kez bir tehdide maruz kaldığında, bir “birincil tepki” olur, ancak vücudun savunması ancak ikinci bir temasla gerçekten harekete geçer. Uğur, "Neyin gerekli olduğunu bilmediğimiz için maksimumdan başlamalıyız" dedi. Claudia Lindemann sayıları çevirdi. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda iki aşı yapılacaksa, test hayvanları üç ardışık aşı almak zorundaydı. Lightspeed ekibi aşılar arasında 21 gün veya üç hafta bırakmaya karar verdiğinden, toksikoloji çalışmasındaki sıçanların son kan örneklerini enjekte etmeleri altı hafta alacaktı. Bu Uğur'un hedefinin sonu olacaktı.

Hesaplarına göre, Lindemann tek bir seçenek gördü: üç haftalık aralığı kısaltmak zorunda kalacaklardı. BioNTech, test hayvanlarını üç kez aşılayacaktır, ancak zaten bir hafta sonra. Paul Ehrlich Enstitüsü'ndeki uzmanlara bunun testin yoğunlaştırılması anlamına geldiğini söyledi - eğer hayvanlar bu kadar kısa sürede bu kadar güçlü bir dozla başa çıkabilseydi, daha uzun mesafelerde uygulanan aşının daha da etkili olacağı varsayılabilirdi. insanlar için tolere edilecektir.

Bununla birlikte, deneysel kurulum, “Lightspeed Projesi”nin iddialı programı için risksiz değildi. BioNTech, klinik çalışma için öngörülen en yüksek doz olan 100 mikrogram olan bir grup sıçanı enjekte etmek zorunda kaldı. Bu, 200 veya 300 gram ağırlığındaki bir hayvan için çok miktarda aşıydı ve şişme gibi geçici olaylara neden olabilir. Kısa iyileşme süresi göz önüne alındığında, bu tür belirtiler zamanla normal olarak değişebilir.kaybolur, gerçekte olduklarından daha kritik görünürler ve yanlışlıkla bir yan etki olarak sınıflandırılırlar. Lindemann kendinden emindi. Çocukken aldığı ve görünür bir aşı izi bırakan tüberküloza karşı BCG aşısını düşündü. "Bundan daha kötü bir reaktojenite beklenmiyordu" diyor. "Bu yüzden Paul Ehrlich Enstitüsü'ne yerel hoşgörünün bir sorun olmaması için yalvardım." Durum böyle olursa, onların akıllı hareketi BioNTech'i, ilk enjeksiyondan sadece üç hafta sonra insanlarda klinik çalışmanın I. aşaması ile toksikolojik çalışmaya başlayabilmesi için yeterli veri ile güvence altına alacaktır.

Bu planla Lindemann, önceden Uğurs ve Özlem'in Mainz Üniversitesi'ndeki bilim adamları ekibinin bir üyesi olan ve şimdi BioNTech'in klinik öncesi toksikoloji grubunun başkanı olan Jan Diekmann ile birlikte hazırlıklara hızla başladı. Hayvanlara alışmaları için zaman tanımak için, sıçanların mümkün olan en kısa sürede sertifikalı bir test laboratuvarına teslim edilmesini sağladılar. Ayrıca deneyler için tasarlanan mRNA materyalinin, uygun hazırlıktan sonra çalışmanın yapıldığı tesise nakledilebilmesi için Avusturya'daki Polymun'a gönderilmesini sağladılar. Ancak, toksikolojik çalışma 17 Mart Salı günü başlayacağı zaman, her ikisinden birinin de hazır bulunması gerekiyordu.

Testin başlamasından bir gün önce Angela Merkel, Berlin'de halka açıldı. Almanya'da korona ölümlerinin sayısı on altıya yükseldi ve teyit edilen enfeksiyonların sayısı sadece 24 saat içinde beşte bir artarak 6.000'in üzerine çıktı. Poetting, birkaç temel ihtiyaç dışında BioNTech'in tüm işgücünü ev ofisine gönderdikten üç gün sonra, Şansölye vatandaşlardan tatil gezilerinden kaçınmalarını ve mümkün olduğunda evde kalmalarını istedi. Kiliseler ve sinagoglar, aynı zamanda oyun alanları ve zaruri olmayan eşyaların bulunduğu dükkanlarkapat. Merkel, basın toplantısında, "Bunlar ülkemizde daha önce görülmemiş önlemlerdir" dedi. "Kararlılar, ancak şu anda gerekli."[2] Lindemann taşınmak üzereydi ve bakıma ve ilgiye ihtiyacı olan küçük bir çocuğu olduğu ve anaokulları kapalı olduğu için Güney Almanya'ya seyahat etmenin hiçbir yolunu bulamamıştı. Diekmann Pazartesi öğleden sonra Mercedes'ine bindi ve test laboratuvarına doğru uzun bir yolculuğa çıktı. Neredeyse ürkütücü bir şekilde boş olan otoyolda giderken bir telefon aldı. Lindemann'ın alışılmadık bir isteği vardı. Kesin dozajdan aşılama tarihlerine ve kan örneklerinin tarihlerine kadar toksikolojik çalışmanın tüm ayrıntılarını içeren deneysel kurulumları, ilgili herkes tarafından onaylandı. Ancak, üç farklı dozda test edilecek olan aşı adaylarının çoğunun fareler tarafından iyi tolere edileceğini varsaymasına rağmen, endişeleri yapılardan birine gelmişti. uRNA'ya dayalı bu modifikasyonla, 100 mikrogramlık en yüksek doz "belirli koşullar altında çok yüksek" olabilir, dedi. "Bir değişiklik talep etmeliyiz." İlk enjeksiyonlar ertesi sabah saat sekizde yapılacağından, bu alışılmadık ama gerekli bir plan değişikliğiydi.
Ertesi sabah saat yedide değişiklik yazılıydı ve imza için BioNTech'e gidiyordu. Bu arada Diekmann, otelinden laboratuvar hayvanları için test laboratuvarına gitti. Ellerini dezenfekte etti, koruyucu giysiler giydi ve tek tek numaralandırılmış hayvanların ağırlık ve vücut ısısının kaydedildiği odaya girdi. Ancak çalışanlar, 100 mikrogramlık uRNA dozlarını enjekte etmeye çoktan başlamıştı. «Personel deneye daha önce başlamış ve talimat verilmeden önce iki hayvanı aşılamıştı.Yıkım onlara nüfuz etti », diyor Lindemann. İki sıçan, resmi çalışmadan çıkarıldı ve ateş dışında, daha sonraki gözlemlerde herhangi bir intoleransı yoktu.

Claudia Lindemann ve Jan Diekmann toksikolojik çalışmayı denetlerken, BioNTech'teki diğerleri şirket tarihindeki en hızlı klinik çalışmayı organize etme göreviyle uğraştı.
BioNTech, kanser hastaları için mRNA bazlı ilaçlar konusunda zaten kapsamlı deneyime sahipti ve yıllar boyunca çeşitli ülkelerde çeşitli klinik çalışmalarda 400'den fazla kişiyi bunlarla tedavi etti. Ancak, bu tür çalışmalar sıkıcı bir ilişki olmuştur. Dünyanın dört bir yanındaki hastaneler, bir ilaç testine katılmaya istekli, ileri hastalığın belirli bir aşamasında hastaları bulmakla görevlendirildi. Gerekli sayıda deneği işe almak yıllar aldı.

Bir koronavirüs aşısının I. Aşaması ise operasyonel olarak çocuk oyuncağı olmalıdır. BioNTech, hayatın her kesiminden sadece yan etkiler açısından gözlemlenen, çevrimiçi bir günlük tutan ve test yapanlarla telefonda konuşmaya hazır olan sağlıklı gönüllüleri işe alabildi. Alman müteahhit, Covid 19 adaylarının çalışmasıyla görevlendirildiğinde Facebook'ta bir çağrı yayınladı,[3] katılımcıların arandığı çalışma, bir günde 1000'den fazla kişi bildirdi. Hatta bazıları doğrudan BioNTech merkezini aradı ve kabul edilmesini istedi. Yeterli gönüllü bulmak özellikle zor değildi.
Ancak başka engeller de vardı.
Her şeyden önce, şirket yoktu mevcut onkoloji boru hattı için çalışmaları hazırlamak ve yürütmek için yeterli personel. Ocak ayındaki o kader haftasonunda Özlem, BioNTech'in tıbbi direktörler ve klinik geliştiricilerden oluşan ekibine katılmak için özgeçmişleri gözden geçirdi. “Lightspeed Projesi” başladığında, görüşmeler devam ediyordu.
mRNA ve lipidlerin özel kombinasyonu ilk kez insanlar üzerinde test edileceğinden, karmaşık bir test kurulumunun kullanılması gerekiyordu. İlk gönüllüler düşük dozda aşı alacaktı. İyi tolere ederlerse, diğer deneklere daha yüksek bir doz verilecekti. Özlem ve Uğur, şu anda toksikolojik olarak test edilmekte olan yirmi aşı adayından sadece bir avuç test etmeyi planlarken, klinik deneyler, artan dozlarda ve farklı yaş gruplarındaki insanlarda her yapının güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek zorunda kaldı. Ancak o zaman, Pfizer'in on binlerce katılımcı üzerinde yürüteceği sonraki Faz II ve Faz III çalışmaları için en iyi adaya ve doğru dozaja karar verebildiler.
Klinik aşama I'i gerçekleştiren yüklenici, bu çalışma için olağan rutinlerini değiştirme göreviyle karşı karşıya kaldı. Ülkede hemen hemen tüm firmalarda olduğu gibi hafta sonu iş yoktu; Bu kadar önemli bir proje için bile çalışanların cumartesi veya pazar günleri laboratuvara geleceğini tahmin edemezdiniz. Tüm faaliyetler, zaman çizelgesi açısından kritik randevuların hafta sonuna denk gelmeyecek şekilde planlanmalıydı.
BioNTech ayrıca ilgililere eğitim vermek zorundaydı. Klinik bir deneme için bir klinisyenin bakımına yeni bir ilaç getirmek, yürümeye başlayan çocuğunuzu ilk kez bir bebek bakıcısına bırakmak gibidir. Ebeveynler kesin talimatlar verir ve ne zaman alınması gerektiğini açıklarbeslenmesi gerektiği, çocuğun ne sıklıkla ağladığı ve nasıl sakinleştirileceği. İnsanlar üzerinde yapılan testlere benzer. Bir insan çalışmasının, iddia edilen bir yan etkinin ilk belirtisinde sonlandırılmamasını sağlamak için, denetleyici makamlar ve çalışmayı yürütmekten sorumlu kişiler, hangi semptomların beklenebilecek aralıkta olduğunu ve durumu nasıl değerlendirebileceklerini tam olarak bilmelidirler. hasta için risk. Bu amaçla şirket, mümkün olan en kısa sürede, esas olarak test aşısının özelliklerini ve arka planlarını içeren bir kullanım kılavuzu içeren bir “Araştırma Broşürü” oluşturmak zorunda kaldı.
Mart ayının ortasıydı ve “Lightspeed projesinin” yenilikçi yaklaşımı yalnızca Klaus Cichutek ve Paul Ehrlich Enstitüsü uzman grubu, BioNTech, Fosun ve

Pfizer yüklenicileri ve çalışanları dahil olmak üzere immünoloji uzmanlarına iletildi. Şimdiki görev, aşı adaylarının nasıl çalıştığını anlaşılır bir şekilde dışarıdakilere açıklamak için araştırmacı broşürünü ve diğer kapsamlı çalışma belgelerini kullanmaktı. Bunun, bir mRNA zincirini hiç görmemiş bir doktorun anlayabileceği bir dilde hızlandırılmış bir kurs olması gerekiyordu.
BioNTech'te tüm noktaları birbirine bağlayacak ve bir araya getirecek bilgi ve deneyime sahip kimse yoktu. Kimse - Özlem dışında.
Eşsiz becerileri, çiftin kişisel ve profesyonel ortaklığının temel bir temeli olmuştur. Görsel bir düşünür olan Uğur'a kalsa, ofisinin duvarlarını yazı tahtaları ve notlarla kaplar. Bu zihin haritalarının her biri, elbette onun için ve muhtemelen ilgili alandaki uzmanlar için de anlamlıydı. Ancak birinin, noktaları birbirine bağlayarak aralarında tutarlı bir ip çekmesi gerekiyordu. Özlem, "Bir şeyleri yapılandırmamız ve uzman olmayanlar için anlaşılır hale getirmemiz gerekiyordu" diyor. İkisi çeviri tıbbına döndüğünde bu yeteneği geliştirdive yeniliklerini laboratuvardan direkt başucuna getirdiler.
Aynısı BioNTech'in yaklaşık 120 araştırma projesi için de geçerliydi. Hem Uğur hem de Özlem, bireysel projelerin derinliğine takılıp kaldılar, aynı zamanda parçaların toplamını ve kapsayıcı vizyonu anladılar - Uğur'un vizyon anlayışı, kelimelerle ifade edilmesi zor olan geniş kapsamlı ek karmaşıklığı yakaladı . Özlem'in rolü bu anlayışı başkalarına aktarmaktı. Uğur hayranlıkla, "Tek tek parçalarla başlıyorum ve genel resimle başlıyorlar" diyor. Böylece BioNTech'in mRNA aşıları ve tedavilerinin hikayesini yaratan, şirketin atılımlarını mümkünse kusursuz Almanca olarak konferanslarda, üniversitelerde ve sermaye piyasalarında sunan Özlem'di. Uğur'un deyimiyle onların etkileşiminde "entegratör, çevirmen, arabulucu" idi.
BioNTech - ve insanlığa - ihtiyaç anında bu yetenekler tam zamanında geldi. Şirketin tıbbi direktörü olarak, planlanan aşama I için baş araştırmacıların olası ateş ve grip benzeri semptomların ortaya çıkması konusunda bilgilendirilmesini ve bu semptomların anti-inflamatuar ilaçlarla sorunsuz bir şekilde tedavi edilebileceğinden emin oldu. Enjeksiyondan önce deneklerin iyice sulanmasını önermek ve diğer rutin ipuçları da dahil olmak üzere, anlaşılması kolay işaretçilerin bir listesini derledi.
Harici bir tıbbi danışman olan Martin Bexon ve BioNTech Tıbbi Yazma Başkanı Christopher Marshallsay ile birlikte Özlem, klinik çalışmanın tasarımı ve seyrinin belirlenmesi gereken çalışma protokolünü oluşturma görevini üstlendi. Ancak bunu yapmadan önce, Paul Ehrlich Enstitüsü ve etik komite ile nihai faz III aşı adayının hızlı bir şekilde seçilmesinin nasıl gerçekleşeceği konusunda müzakere etmesi gerekiyordu.
Normalde, yukarıda açıklanan süreç - kademeli olarak artan dozajlar - BioNTech için mevcut olmayan aylar alacaktır. Pfizer'in klinik meslektaşlarıyla yapılan ilk görüşmelerde, 2020'de onaylanmış bir aşıya sahip olmak için Faz III çalışmasının Temmuz ayının sonunda başlaması gerektiği ortaya çıktı. BioNTech'in 1. Aşama denemesi Nisan ayında başlasa ve kısa sürede

mükemmel bir şekilde tamamlansa bile Eylül'den önce tamamlanamayacağını Özlem için çok açıktı. Bir çözüme ihtiyaçları vardı. Düzenleyicilerle, kaç çalışma katılımcısının nöbetçi olarak hizmet ettiğini ve diğerlerine aynı doz enjekte edilmeden önce ne kadar süreyle gözlemlenmesi gerektiğini tartıştılar. Çalışmanın yeni bir gönüllü grubuna bir sonraki daha yüksek dozu vermesi için daha düşük dozu alanlardan hangi verilere ihtiyaç duyulacağına dair bir değerlendirme yapıldı. Özlem, BioNTech'in mRNA onkoloji çalışmalarından elde edilen güvenlik verilerinin ve Claudia'nın toksikoloji çalışmasından elde edilen ilk verilerin, advers olayların çoğunun uygulamadan sonraki ilk 24 saat içinde gözlemlendiğini gösterdiğini savundu. On iki kişilik her grupta kalan katılımcıların bir kısmının Sentinel enjeksiyonundan sadece bir gün sonra aynı dozda aşılanabileceğini önerdi. Gerisi, tolere edilebilirlik sorunlarını gözden kaçırma riskini daha da azaltmak için 48 saat sonra gelecekti. Özlem ve ekibi, çalışmayı hızlandırmak için başka yollar buldu. Bunlardan biri uygulama protokolüydü: pandemi olmayan bir durumda, çoğu klinik deney, ikinci şırıngayı en az 28 gün arayla vermek üzere tasarlanacak ve bağışıklık tepkisinin A'yı güçlendiren ikinci enjeksiyon yapılmadan önce harekete geçmesi için daha fazla zaman tanıyacaktır. Çift dozu tamamladıktan sonra, araştırmacılar antikorların ve T hücrelerinin varlığını tespit etmeden önce on dört gün daha bekleyeceklerdi.kontrol edin - yükseldiklerinde değerleri ölçmek için tekrar. Yani kan örneklerinin alınabilmesi için 42 gün geçmesi gerekiyor. Özlem ve ekibi, Covid-19 çalışmaları için sadece 21 gün arayla bir aşı takvimi uygulamaya ve bağışıklık yanıtlarını iki hafta yerine ikinci aşıdan yedi gün sonra test etmeye karar verdi. Genel olarak, bu tüm süreci bir iki hafta kısaltır. Bu iki hafta, yalnızca faz III çalışması için gerekli verilerin çok daha erken elde edilmesini sağlamaya yardımcı olmayacaktı. Aylar sonra, gerçek aşı kampanyalarında, insanlar daha hızlı tam olarak korunmak için 28 gün yerine 21 gün sonra ikinci aşılarını yaptırıyorlardı. Verileri inceledikten sonra yetkililer kabul etti.

BioNTech, Amerikan şirketinin benzer bir süreci Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütebilmesi için klinik deneme planını Pfizer ile paylaştı. ABD'de tekrarlanan çalışma, yalnızca ilaç geliştiricilerinin bu tür çalışmaları yurt içinde yürütmesini isteyen FDA'yı yatıştırmakla kalmayacak, aynı zamanda Almanya'daki BioNTech çalışmasında toplanan verileri de doğrulayacaktır.

Karantinanın başlamasından üç hafta sonra, Robert Koch Enstitüsü tarafından yayınlanan rakamlardan, Uğur'un Ocak ayında ana hatlarıyla belirttiği en kötü senaryonun - SARS-CoV-2'nin hızlı, kontrolsüz yayılmasının - ABD'de gerçekleşmediği sonucuna varmak mümkündü. Almanya oldu. Temel önlemler çevrelemede başarılı olduğu için BioNTech'e nefes aldırdı. Özlem ve Uğur son üç aydır sürekli bir gerilim içinde yaşıyorlardı. Artık toksikoloji çalışmalarını hızlandırarak ve Aşama I'e girerek bilimin virüsü geçebileceğinden daha

emindiler. Uğur, "Artık bir şansımız olduğunu biliyordum"
diyor. "Beklenmeliydik."
Ancak Lightspeed ekibi hala görevle karşı karşıyaydı. Karmaşıklığı azaltmak zorunda. Ve bu hızla. Diğer geliştiriciler, klinik deneylerinde tek bir aşı adayı seçmişti. Bu aynı zamanda, 16 Mart'ta ilk test kişisine koronavirüsün tüm spike proteinini kodlayan bir mRNA aşısı uygulayan Moderna için de geçerlidir. Daha sonra AstraZeneca ile çalışacak olan Oxford bilim adamları da her şeyi tek bir viral vektör yapısıyla tek bir karta koydular.
BioNTech'in - hepsi ya spike protein için farklı bir genetik diziye ya da farklı mRNA platformlarına dayanan - yirmi yapısının, iddialı programı tehlikeye atmadan insanlarda artan dozlarda test edilmesi basitçe imkansızdı. Şirket, Faz I klinik denemelerine başlamadan önce aday sayısını azaltmak zorunda kaldı.

BioNTech'in Mainz genel merkezinin üst katlarındaki laboratuvarlarda Team Lightspeed, seçimi daraltmaya çalıştı.
Claudia Lindemann'ın toksikolojik çalışmasından elde edilen sonuçlar veya bireysel adayların oluşturduğu T-hücre yanıtı hakkında herhangi bir ipucu için henüz çok erkendi. Ancak Uğur'un ekran koruyucu olarak kullandığı ilk veri grafiği, aşıların gerçekten de farelerde antikor ürettiğini gösterdiğinden, ekibin elinde epeyce benzer veriler vardı. Buna göre, onların yirmi klinik öncesi prototipi, güçlü ve etkili antikorların gelişimini tetikleyebildi.
Araştırmacılar, hayvan çalışmalarının sonuçlarının ipucu olmasına rağmen, insanlarda bir aşının etkinliğini hiçbir şekilde tahmin etmediklerini biliyorlardı. Güvenli tarafta olmak için, Özlem, “En az bir faz I'de istedik.Her mRNA platformundan, uRNA'dan, modRNA'dan ve saRNA'dan yapıyı test edin ve hem tam spike proteinine hem de RBD bölümüne bir şans verin ». Klinik testlerin I. aşaması hızlandırılmış olsa bile, BioNTech mümkün olduğu kadar çok kapıyı açık tutmak ve sadece bir ata çok erken güvenmek istedi.
Uğur ve Özlem için kilit nokta, iki temel özellik arasında doğru dengeye sahip bir aşı adayı bulmaktı. Bir yandan, birlikleri eğitmek için kullanılan hedef antijen olan mRNA tarafından kodlanan proteinin hücrelerde çok sayıda yeniden üretilmesinin sağlanması gerekiyordu. Diğeri ise bağışıklık sisteminin uyarılması yani adjuvan aktiviteydi. Çok az uyarım, düşük mRNA dozlarının, antikorlar ve T hücreleri gibi bağışıklık sisteminin ilgili tüm kuvvetlerini etkinleştirmediği anlamına gelebilir. Çok yüksek bir doz ciddi yan etkilere neden olabilir.
Çiftin ilk platformu olan uRNA, doğal olarak istenen güçlü bağışıklık tepkisini ortaya çıkarma yeteneği ile donatılmıştı. Yüzlerce kanser hastasını tedavi ederek gösterildiği gibi, BioNTech ekibi, intravenöz uygulama için nötr bir lipid içine yerleştirildiğinde bu formatta harika sonuçlar elde etti. Bununla birlikte, uRNA, kendi adjuvan etkileri olan intramüsküler enjeksiyon için önerilen yeni lipidlerle hiçbir zaman birleştirilmemişti. uRNA'nın lipid formülasyonu ile kombinasyonunun, hücrelerin risk sensörlerini çok güçlü bir şekilde aktive etme

riski vardı. Bunu önlemek için ekip, uRNA'yı BioNTech tarafından geliştirilen özel bir saflaştırma işlemine tabi tutabilirdi, ancak Uğur daha fazla karmaşıklık eklemek veya üretim sürelerini uzatmak istemedi. BioNTech, uRNA'yı standart saflaştırılmış formunda test etmeli ve en iyisini ummalıdır.
Başlangıçta tamamen farklı bir amaç için geliştirilmiş olan modRNA ise adjuvan aktivitesinde azaltılmıştır. "ModRNA'nın iyi tolere edildiğini bilmemize rağmen, T hücresi yanıtının uRNA'nınki kadar güçlü olmayabileceğinden ve gerekli dozun 200 ila 300 mikrogram aralığında olabileceğinden endişe duyduk" diyor Uğur (yani sonunda piyasaya çıkan aşı dozunun on katına kadar). Buna karşılık, lipidlerin, uRNA adayları için elverişsiz olan adjuvan aktiviteyi indükleme yeteneği, modRNA'ya yardımcı olabilir. Bunu öğrenmenin tek yolu, her iki platformu da klinik araştırmaya dahil etmekti. Klinik testler için tek bir uRNA tabanlı aday ve iki modRNA tabanlı aday - biri tam başak için ve diğeri RBD kısmı için - seçildi.
Ardından, tüm spike proteinini kodlayan kendi kendini kopyalayan saRNA'ya dayanan bir aday olan en son platformları vardı. uRNA ve modRNA, ekip tarafından yıllar içinde sürekli olarak değiştirilmiş ve geliştirilmiş olsa da, saRNA hala orijinal durumundaydı. Ayrıca preklinik antikor testlerinde olağanüstü sonuçlar gösterememişti. Ancak kelimenin tam anlamıyla kendi "kopyalama makinesini" yanında getirdiğinden, saRNA'nın daha düşük bir doz alması umuluyordu. Uğur, tüm olasılıkları açık tutmak için onları programa dahil etti.

Seçilen adaylarla ilgili bilgiler, trenin Şubat ayında durduğu Idar-Oberstein'daki üretim ekibine iletildi ve bu da Sierk Poetting'in BioNTech'e derhal daha katı kısıtlamalar getirmesine neden oldu. Bu bir test çalıştırması değil, klinik materyaldi. Klinik denemeler için üretilen aşılar,son derece yüksek standartları karşılaması gerekiyordu, kontaminasyondan veya etkisiz dozlardan kaçınmak için kalite testleri yapılmalıydı ve bunların tümü yoğun bir hazırlık gerektiriyordu. DNA şablonu ve RNA üretiminden sorumlu BioNTech ekipleri, sürecin her adımı için en kesin talimatları oluşturmak için 24 saat çalıştı. Adayların her biri için önce mRNA üretimi için DNA şablonunun bu sefer temiz oda koşulları altında üretilmesi gerekiyordu. Gerekli adımlar Pazartesi'den Cuma'ya kadar toplam beş gün sürdü. Temiz odalarda koruyucu giysiler içinde günlerce tepeden tırnağa çalışan, arada bir şey yemeye ya da tuvalete gitmeye bile vakit bulamadan çalışan personele ücretsiz bir hafta sonu verebilmek için haftada bir üretim çalışması planlandı. Önce RBD bölümünü kodlayan aday modRNA, ardından aday uRNA üretildi. Stephanie Hein'in ekibi, onu üreten ilk test serisiyle ilk zorlukların üstesinden geldikten ve «bir dünya şampiyonu gibi oynamaya» başladıktan sonra, küçük beyaz bir minibüs BioNTech laboratuvarının önünde plastik ambalajlı mRNA malzemesini toplamak için bekliyordu. torbalar ve eksi 70 dereceye kadar soğutulmuş, bir gecede Viyana'daki Polymun'a getirilmiştir. Şişelere doldurulmadan, etiketlenmeden ve

ardından klinik deney bölgelerine gönderilmeden önce orada lipidlerle birleştirildi.
16 Nisan Perşembe günü öğleden sonra, BioNTech ilk çalışma katılımcılarını aşılamaya hazırdı. Tüm çabalardan sonra, dört aşı adayını seçtikten ve üretim planlarını hazırladıktan sonra, şirket şimdi Paul Ehrlich Enstitüsü'ne okuduğum bir aşama için resmi başvuruda bulunmak üzereydi. Uğur'un ve Özlem'in gelen kutularına bir e-posta geldi.
Bir masaüstü cihazının izin verdiği kadar hızlı bir şekilde antikorları nötralize etmek için test yapan Alex Muik, bir ek gönderdi. Tam başak proteini kodlayan bir modRNA olan faz I için seçilmeyen aşı adaylarından biri hakkında yeni veriler. Vücut hücrelerinin üretimini optimize etmek için yumrulu sokmanın nükleotid dizisi biraz değiştirilmişti. BNT162b2.9 adlı aşı, fareler üzerinde yeni test edilmiş ve Muik'e kemirgenlerden alınan kan örnekleri verilmişti. Sonuçlar açıktı: klinik çalışma için zaten bir aday olarak seçilmiş olan çok benzer modRNA yapısı BNT162b2.8'den çok daha iyi bir antikor tepkisini tetiklemişti. Uğur hemen cep telefonunu aldı, daha fazlasını öğrenmek için Muik'i ve ardından Annette Vogel'i aradı. Her ikisi de "B2.9" un hastalar üzerinde yapılan çalışmalar için çok daha iyi bir aday olacağı konusunda hemfikirdi ve görünüşe göre onu birkaç gün için planlanan denemelere dahil etmek için çok geç olduğu için pişmanlık duydu. Ama Uğur hemen pes etmek istemedi. Idar-Oberstein'da üretimden sorumlu olan Andreas Kuhn'u aradı ve ikisine “Bir şeyler yapılabilir mi bakalım” dedi.
Cevap, "Yapıyı Pazartesiye kadar değiştiremeyiz" oldu. "Işık hızında bile yapılamaz." Andreas Kuhn Uğur, üretim sürecinin beş gün sürdüğünü hatırlattı ve önümüzdeki haftanın tamamı klinik çalışma için "B2.8" adayının üretimi için planlandı. Uğur birkaç saniye sessiz kalınca Kuhn, bağlantının kopup kopmadığını merak etti. "Ya olursa...?" Uğur düşünmeye başladı. Idar-Oberstein'daki ekip, saRNA aşı adayının üretimini bir hafta öne çıkaramadı, klinik deneydeki uygulama sırasını tersine çeviremedi ve BioNTech'e "B2.8"den "B2"ye geçişe hazırlanmak için zaman tanıyamadı. 9"? Üretim ekibi, diye yanıtladı Kuhn, mevcut sürüm için tüm belgeleri hazırlamak için durmaksızın çalıştı. "Seninle konuşacağım." Cuma akşamı tekrar aradı. Idar-Oberstein'daki çalışanlar beş günlük zorlu bir hafta geçiriyoralternatif bir üretim çalışmasına hazırlık için hafta sonu boyunca çalışmaya hazırdılar. Uğur, Alex Muik ve Annette Vogel'e bir e-posta gönderdi: "B2.9'u çalışır duruma getireceğiz." Dokuz ay sonra, bu kararın koronavirüsün yayılmasını durdurmada ne kadar önemli olduğu ortaya çıktı.

Bu arada Claudia Lindemann, toksikolojik çalışmasına ilişkin 900 sayfalık ara raporuna son rötuşları yapmakla meşguldü ve bunun için sadece iki aya ihtiyacı vardı.
Veriler son derece iyi görünüyordu. Sıçanlar yüksek ateş geliştirmedi veya kilo vermedi. Hayvanların hasta olduğunu gösteren donuk kürk gibi hiçbir uyarı

işareti yoktu. Kemirgenler ayrıca araştırmacılar odaya girer girmez, sağlıklı hayvanların içgüdüsel bir tepkisi olarak kaçtılar. Claudia Lindemann, "Köşede otururlar ve hareket etmezlerse bu kötüye işarettir, ancak harika iş çıkarıyorlardı" diyor. Test edilen mRNA aşı adaylarının herhangi birine karşı ciddi bir sistemik reaksiyon olduğuna dair bir kanıt yoktu. Memeli bağışıklık sistemi aşırı yüklenmedi.
Ancak BioNTech, 16 Nisan'da Paul Ehrlich Enstitüsü'ne yatıştırıcı toksikolojik verileri sunduktan sonra, otorite, Claudia Lindemann ve Jan Diekmann tarafından “ilk insan çalışması” için seçilen aşı adaylarının hepsinin fareler üzerinde de test edilmediğini tespit etti. Uğur'un son anda eklediği "B2.9", Mart ayında başlayan kemirgenlerle yapılan toksikolojik çalışmadan elbette geçememişti.
Lindemann, yetkililerin uzmanlarından açıklama isteyen bir telefon aldı. Telefonunun pili boşaldığı ve yan odadaki küçük çocuğuna bakmak zorunda olduğu için, Paul Ehrlich Enstitüsü ile bir şarj cihazının yanında dizlerinin üzerinde görüşmeyi ancak yürütebildi. Yine açıkladıBioNTech, çalışmayı WHO Ebola makalesinin başka bir bölümündeki yönergelere karşılık gelen “platform yaklaşımı” ile yürütüyor. Yakından ilişkili bir aday olan “B2.8” toksikolojik testi geçmiştir ve BioNTech'in mRNA araç setinden tamamen aynı temele dayanan “B2.9”a eşdeğer olarak kabul edilebilir. İkisi de aynı aileye aitti. BioNTech ve Pfizer, kısa bir süre sonra "B2.9"u fareler üzerinde de test edeceklerini söyledi, denetim otoritesine güvence verdi, ancak bu, Mannheim ve Berlin'deki insan çalışmaları başlamadan önce artık mümkün olmayacaktı. Katılan Jan Diekmann, "Tam adayın henüz belirlenmediğini söyledik ve sonuçların karşılaştırılabilir olacağından şüphemiz yok" dedi. Yetkili, gerekçeyi kabul etti.

Ancak, üstesinden gelinmesi gereken son bir bürokratik engel vardı. Mart ayı sonunda Özlem ve ekibiyle yapılan görüşmelerde Baden-Württemberg eyaleti etik kurulu, aşı uygulanmadan önce klinik çalışmaya katılan tüm katılımcıların Kovid-19 için test edilmesi gerektiğine karar vermişti. O zamanlar çok az şirket bu tür testleri yapabildi ve sonuçların alınması günler aldı. Birkaç hafta oturmak zorunda kalan Bundesliga bile, oyuncularını oyuna güvenli bir şekilde devam etmek için yeterince sık test ettirmekte zorluk çekti. Şimdiye kadar, etik komite son derece destekleyici ve pragmatik olduğunu gösterdi ve her zaman ekip ve ilaç yetkilileriyle kısa sürede görüşmeye hazırdı. Ani talep sürpriz oldu. Uğur, "Anlamak zordu ve programları tehlikeye atmakla tehdit etti" diyor. "Bu noktada fikrini değiştirmeyi başaramadık."
Çağrıları sonuçsuz kalınca Uğur, BioNTech'e henüz Şubat ayında proje yöneticisi olarak katılan Christian Miculka'dan yardım istedi. Miculka, otuz yıl önce Avusturya'da birlikte okuduğu ve şimdi Alman Bosch şirketinin eski bir yan kuruluşunda çalışan bir arkadaşını hemen aradı. Miculka, şirketin ayrıca Covid-19 testi için altın standart olan PCR testi için ekipman ürettiğini

biliyordu. Firma ile iletişime geçmek istedi. Saatler sonra, sağanak yağmurda arabasının lastikleri değiştirilirken Bosch Başkan Yardımcısı'ndan bir telefon geldi. BioNTech için kıt ve 50.000 Euro'luk pahalı cihazlardan yeterince almak mümkün olsa bile, genel müdüre göre, testler için gereken tek kullanımlık kartuşlar büyük talep görecek ve pratikte stokta kalmayacaktı. Prosedürün etik kurul standartlarını karşıladığından emin olduktan sonra Miculka, değerli cihazlardan dördü ve mevcut olduğu kadar çok kartuş sipariş etti. "Tedarik ekibimizden özür dilemek zorunda kaldım" diyor ve "Muhtemelen tüm yönergelerini çiğnedim." En ucuz teklifi aramaya vakit yoktu.

21 Nisan Salı günü saat 15.00'ten kısa bir süre önce e-posta geldiğinde Uğur ve Özlem evdeydi. "PEI: Çalışma başlayabilir", BioNTech'in düzenleyici işlerden sorumlu çalışanı Ruben Rizzi tarafından kendilerine iletilen e-postanın konu satırıydı. Alman makamlarının resmi yanıtını içeriyordu. "Sertifikalar ve test sonuçları doğrudur ve bu nedenle klinik araştırmanın onayında belirtilen ilgili gereksinimleri karşılamaktadır" dedi. Haberler hakkında, babası bir ülkede bulaşıcı hastalık uzmanı olan enerjik bir İtalyan olan Ruben vardı.Bergamo'da tıkanmış hastanede büyük harflerle Covid-19 hastaları: HERKESE TEBRİKLER.
Saatler sonra, başka bir ekip üyesi gruba en son durumu içeren bir e-posta gönderdi. Bosch PCR cihazları, Mannheim'daki ana klinik deney alanına ulaşmıştı. Cihazların kılavuzlarını incelemiş olan BioNTech çalışanları, oradaki çalışanları eğitmek için ayrı yerlere gidiyordu. Uğur'un programına göre, yaşları 18 ila 55 arasında değişen 200 sağlıklı gönüllüyle yapılan klinik çalışma, Nisan ayında başlayacak ve genç grubun iki doz alıp muayene edilmesinden 28 gün sonra yaşlı denekleri de kapsayacak şekilde genişleyecekti. Uğur, bu bilgiyi Pfizer'deki çalışma arkadaşlarına şu sözlerle aktardı: "Hala zamanındayız."
Koronavirüs pandemisinin sıcak noktası haline gelen New York'ta haberler biraz rahatladı. Oradaki yoğun bakım üniteleri aşırı doluydu ve ambulansların sirenleri Manhattan'daki Pfizer gökdeleninde "Project Lightspeed" üzerinde çalışan herkes için kıyameti andıran bir soundtrack oluşturdu. Şehirde düzinelerce seyyar morg inşa edildi ve ölüleri depolamak için hastanelerin önüne frigorifik kamyonlar park edildi. Bazı hastanelerde ceset torbaları tükeniyor[4] ve Hart Adası'nda akrabası bulunamayan ölüler, yoksullar mezarlığındaki toplu mezara defnedildi.[5] Pfizer'den Kathrin Jansen, "Buna benzer bir şeyi yalnızca televizyonda mı görseniz de, New York sokaklarında dolaşıp bu frigorifik kamyonları her yerde görseniz de farklı" diyor.[6] "Omurganızdan buz gibi soğuk akıyor."
Ertesi gün, 22 Nisan, Paul Ehrlich Enstitüsü, BioNTech klinik çalışmasının onaylandığını resmen duyurdu.[7] e-postanın alıcılarından biri olmayan Claudia Lindemann,Ruben Rizzi bunu ancak Tagesschau web sitesindeki yeni koronavirüs kaydı aracılığıyla öğrendi. Kısa bir süre sonra BioNTech çalışanları bir e-posta aldı ve şirketin hisseleri New York'taki Nasdaq'ta yüzde 30 oranında

arttı. Paul Ehrlich Enstitüsü başkanı Klaus Cichutek, çalışma programına kabul edilmeden önceki resmi süreçleri açıkladığı bir basın toplantısı düzenledi ve güvenlik açısından hiçbir taviz verilmemesi gerektiğini vurguladı. Genel kullanım için bir aşının ne zaman piyasaya sürüleceği sorulduğunda beklentileri düşürdü. Bunun yıl sonundan önce gerçekleşmesinin "olası" olmadığını söyledi. Aynı öğleden sonra, klinik çalışmaya son dakikada dahil edilen “B2.9” yapısına ilişkin yeni veriler iletildi. Bu geliştirilmiş yapı enjekte edilen farelerin son kan testlerinden bu yana bir hafta geçmişti ve yeni numuneler, nötrleştirici antikor seviyelerinin "B2.8" alanlara göre dört kattan daha yüksek olduğunu doğruladı. Uğur, Alex Muik'e rahatlayarak bir e-posta gönderdi: "Çalışmalar, yapıyı değiştirmenin çok iyi bir karar olduğunu doğruladı" diye yazdı. "Çok teşekkürler."
23 Nisan Perşembe günü, Halkla İlişkiler şefi Jasmina Alatovic, tarihi anı - ilk enjeksiyonu - çekmek için Mannheim'daki klinik testlere gitti! - Alman basınını koordine etmek. Yolda olan bir meslektaşı, Alatovic'i yanına almasını teklif etti ve yolda olan Frankfurt Havalimanı'nda beklemesini istedi. Genellikle bankacılar ve tatilcilerle dolup taşan bu küresel merkezin ana terminali boştu, sadece eski geliş-gidiş panosu tıkırdıyordu. Binanın önünde sadece birkaç taksi vardı. Bir aşı için özlemle beklendi insan.
Mannheim'daki göze çarpmayan tuğla binadayken geldi, her şey çok hızlı gitti. Dışarıda tramvaylar gürlerken, BioNTech ekibi teste katılanların isimlerini gizlemek için küçük bir odada bekledi. Yan taraftaki bir doktor aşıyı sulandırdı ve sabah 11:08'de ilk deneğe bir doz uRNA yapısı verildi. Lightspeed ekibine verilen kısa mesaj şuydu: "Aşının hazırlanması ve enjeksiyon sorunsuz geçti." Özlem'den döndü: «Herkese iyi çalışmalar! Seninle gurur duyuyorum ve bu yüksek performanslı, spora hazır takım çalışması için heyecanlıyım."
O anın görüntüleri ülke çapında tüm haber kanallarında yayınlandı. Birkaç saat sonra Oxford'daki ekip, Büyük Britanya'daki ilk deneğine koronavirüse karşı viral vektörleri olan bir aşı adayı enjekte edecekti.[8] Almanya'nın erken başlama tercihi sayesinde BioNTech, Avrupa'da insanlar üzerinde bir Covid-19 aşısını test etmeyi başaran ilk şirket oldu.

Birinci aşama I test denekleri güvenli bir şekilde aşılandıktan sonra, Lightspeed birlikleri aşının işe yaraması için ilk belirtileri beklemeye başladı. Özlem ve klinik ekibinin kararlarıyla beş haftaya indirdiği bekleme süresi: ikinci dozun uygulanabilmesi için üç hafta, bağışıklık tepkisinin oluşması için bir hafta ve numunelerin işlenmesi için bir hafta. Ama birdenbire son işlem adımı fazla hırslı hesaplanmış gibi göründü.
BioNTech, İtalyan teşhis şirketine çalışmadan alınan örneklerin analizini emanet etti. Mannheim ve Berlin'deki klinik çalışma merkezlerinden alınan test tüpleri doğrudan Toskana'daki şirkete gönderildi.tekrar ve tam kapasite ile açıldı. Uğur'un ısrarı üzerine BioNTech, küresel bir faz III nihai çalışması için

en umut verici aşı adayına karar verilebilmesi için ilk ham versiyonun mümkün olan en kısa sürede mevcut olması için baskı yaptı.
Ancak İtalya'daki laboratuvar analizlerinin çok uzun sürdüğü kısa sürede anlaşıldı. Oradaki laboratuvar teknisyenleri günün her saatinde çalışmıyorlardı ve sonuçlarını sunmadan önce tüm verileri resmi düzenlemelere uygun olarak yeniden okumaları ve iki kez kontrol etmeleri gerekiyordu. Uğur'a bir kez daha becerikli Alex Muik yardım etti. İki doz alan Alman deneklerden kan alınır alınmaz, örnekleri içeren paketler BioNTech'e gönderildi. Alex Muik'in Annette Vogel'in ekibiyle kısa süre önce geliştirdiği psödovirüs testi sayesinde, hangi aşı adaylarının güçlü bir bağışıklık reaksiyonunu tetiklediğini gösteren ön verileri bir gün içinde sağladı. Numuneler Mainz'e gelir gelmez adayların nasıl olduğunu öğrenmek için sabırsızlanan Uğur, "Alex'i aramaya devam ettim" diyor. 'Uğur, bana üç saat ver' dedi, sonra 'Uğur, otuz dakikaya daha ihtiyacım var' dedi. Sonunda, 29 Mayıs'ta, öğleden sonra 1'den kısa bir süre sonra, kullanılan e-posta geldi.
Muik, BioNTech'in klinik çalışmasından alınan ilk kaydı mesaja eklemişti. Uğur ve Özlem'in kafasını karıştıran aşı platformu, yüksek doz gerektireceğinden korktukları için üç hafta arayla modRNA verilen deneklerin kanını test etmişti. Altı gönüllüye her birine 10 mikrogram ve iki gönüllüye 30 mikrogram modRNA verildi. Nötralize edici antikorların miktarı, iyileşen Covid-19 hastalarının kan serumundaki antikorlarla karşılaştırıldı. Bir grafiğin altında gruplandırılmış birkaç düzine nokta,Başlatılmamış görünüm anlamsız. Ancak bilimin koronavirüsle mücadelesinde ileriye doğru atılmış büyük bir adımı temsil ettiler. Aşı adayı, düşük dozlu bir bağışıklamayı tamamladıktan sonra bağışıklık sisteminin keskin nişancılarını harekete geçirdi - doğal bir koronavirüs enfeksiyonundan kurtulan hastalardan bile daha iyi bir tepki kaydedildi.
Sonuçlar Lightspeed ekibine rahat bir nefes verdi. On bir gün önce Moderna, dört denek üzerinde modRNA ile çalıştığım bir faz I'in sonuçlarını yayınlamıştı. ABD biyoteknolojisi 25 mikrogramlık bir dozu test etti, ancak bir bağışıklık tepkisini tetiklemek için yetersiz olduğu bulundu. Şimdi 50 ve 100 mikrogram dozlarla devam etmek istediğini söyledi.[9] BioNTech, 100 mikrogram modRNA ile kendi Faz I çalışmasında çalışma katılımcılarında titreme ve ateşle birlikte grip benzeri semptomlar gözlemledi, bazıları yatakta kalmak zorunda kaldı. Bu durum, geçici aşı merkezlerinde aceleyle yapılacak bir aşı için elverişsizdi. Yeni aşılananların saatlerce gözetim altında tutulması gerekecek ve bu şüphesiz birçok kişiyi erteleyebilirdi. Berlin ve Mannheim'dan gelen güvenlik verilerini kontrol etmekten sorumlu dört üyeli komitenin üyesi olan Özlem, "Bir süpermarketin otoparkında uygulayabiliyorsanız bir pandemik aşı idealdir" diyor.
Panel, 100 mikrogram dozu test etmeyi bırakmaya karar vermişti. Muik'in sunduğu ön sonuçlar, bunun çalışan bir aşı olasılığını sınırlamadığını gösterdi. Ama tam tersine. Uğur, “Artık 10 mikrogramın, belki 30 mikrogramın

yeterli olabileceğini biliyorduk" diyor. Çiftin ve ekiplerinin yıllardır üzerinde çalıştığı çok katmanlı mRNA optimizasyonlarının tümü şimdi meyvelerini veriyor. "Piyasaya çıkması durumunda üretebileceğimiz kutu sayısı neredeyse üç katına çıktı."
Daha cesaret verici bir şekilde, BioNTech'in modRNA adayı, kanı test edilen sekiz gönüllünün hepsinde benzer başarı ile nötralize edici antikorlar ortaya çıkardı. Vücudun aşıya yanıt olarak yetiştirdiği birliklerin, halihazırda yaklaşık yarım milyon insanın kurbanı olan patojenin akciğer hücrelerine yerleşerek ciddi hastalıklara neden olmasını başarıyla engelleme olasılığı yüksekti. Kendisinin, Özlem'in ve ekiplerinin on yıllar boyunca mükemmelleştirdiği bilimin güzelliğine bir an için izin veren Uğur, "Görmek harikaydı" diyor.
Yedi dakika sonra e-postayı yanıtladı. "Sevgili Alex, sevgili ekip," diye yazdı, "inanılmaz. Bir aşımız var!"

Bölüm 8
kendi başına
BioNTech'teki birçok kişi için, güçlü bağışıklık tepkileri ortaya çıkaran bir aşı geliştirmek, bir maratonun son kilometresi gibi hissettirdi. Tabii ki, küresel bir klinik çalışmanın hala yapılması, tedarik sözleşmelerinin yapılması ve muazzam bir lojistik zorluğun üstesinden gelinmesi gerekiyordu. Ancak "Lightspeed Projesi"nin çok önemli ilk aşaması olan bilimsel çalışma tamamlanmış gibiydi. Aylarca en zor koşullar altında yirmi adayın geliştirilmesi üzerinde çalıştılar ve biri hedefe ulaşana kadar birbirleriyle rekabet etmelerine izin verdiler: reseptör bağlama alanını kodlayan modRNA. Halihazırda Covid-19 ile enfekte olan hastalarda hastalığın ortaya çıkmasını gerçekten önleyip önleyemeyeceği belirsizdi, bu tanrıların elindeydi.
Ancak Andreas Kuhn'un önünde hâlâ en zor şey vardı. Grileşen biyokimyacı, şirketin kuruluşundan bu yana Uğur ve Özlem'le birlikte olan bir avuç BioNTech çalışanından biriydi (kalıcı istihdam için yorucu rekabetle artık akademik dünyaya dayanamazken onlara katılmıştı) ve bir şirkete dönüşmüştü. imalat uzmanı. Şubat 2020'nin başından beri BioNTech'in önce Idar-Oberstein'da, ardından Mainz'da bulunan mRNA üretim tesislerinde Covid-19 aşı adaylarının üretiminden sorumluydu. Ekibi, laboratuvar ve hayvan deneyleri için yeterli miktarda aşı malzemesi üretmiş ve Almanlar için gerekli olan birkaç yüz dozu hazırlamıştı.Faz I çalışmalara ihtiyaç vardı. Ancak şimdi, dünyanın farklı ülkelerinden on binlerce katılımcıyla büyük ölçekli bir çalışma yaklaşıyordu ve BioNTech'ten Ulrich Blaschke Pfizer yönetimindeki teknik geliştirme uzmanları mRNA üretimi konusunda eğitim alıyor olsalar da, aylar önce olacaktı. ilaç devi Amerika Birleşik Devletleri ve Belçika'daki üretim tesislerinde aşı üretebilir. İlk başta, tıp tarihindeki en büyük klinik çalışmalardan birine güvenli ve istikrarlı bir şekilde üretilmiş aşılar sağlamak Kuhn ve ekibinin işiydi.

Bir an için BioNTech destek alıyormuş gibi göründü. Nisan ayı başlarında Bill Gates, hükümetlerden hangi Covid-19 aşılarının işe yarayıp yaramadığını ve eğer öyleyse, bilmeden önce üretim tesisleri inşa etmelerini istedi. Hayırsever vakfının yedi farklı aşı adayı için tesislere yatırım yapacağını söyledi. Trevor Noah's The Daily Show'da Microsoft'un kurucusu, "Başka bir şey daha iyi olduğu için seçilmeyen yapıların üretimine birkaç milyar dolar harcayacağız" dedi. "Ama trilyonlarca doların ekonomik olarak kaybedildiği bir durumda birkaç milyar," diye ekledi, "buna değer."[1]
Ekonomik ve epidemiyolojik olarak gerekli olmasına rağmen, böyle bir program ortaya çıkmadı. İlk onaylanmış aşılara hazırlık olarak atıl üretim kapasitesi bulmak veya yeni tesisler inşa etmek için eşgüdümlü uluslararası çabalar yoktu. 2000 yılında Davos'taki Dünya Ekonomik Forumu'nda, 2017'de güncellenen virüs pandemilerine karşı “küresel koalisyon” stratejik konsepti geliştirildi. Jeopolitik gerçekliğe maruz kalır kalmaz çöktü. Kuhn ve ekibi tek başlarınaydı.
BioNTech büyüklüğündeki çoğu biyoteknoloji şirketinin kendi üretim kapasitesi yoktu. üretim içinUğurs ve Özlem'in ilk şirketi Ganymede monoklonal antikor tedavileri için dış yükleniciler kullandı. Onlarla çalışmanın zor olduğu kanıtlanmış olsa da, BioNTech'in kurulmasından sonra, Andreas Kuhn - oldukça gönülsüzce - mRNA ilaçlarının üretimindeki kısıtlı bütçesiyle start-up'a yardımcı olacak benzer sağlayıcılar bulmakla görevlendirildi. BioNTech, küçük bir Amerikan şirketi ile sözde fizibilite çalışmaları yaptı, ancak ne bu şirket ne de dünyadaki başka herhangi bir fason üretici mRNA ilaçları üretmedi. Kuhn, başka bir ekibi teknolojiyle tanıştırmanın çok zaman alıcı olduğunu hemen anladı. Her şeyin sorunsuz yürümesini sağlamak için, bir kısmı rekabetin eline geçebilecek bir tedarikçiye çok fazla bilgi birikiminin aktarılması gerekir. BioNTech, Alman mRNA şirketi CureVac örneğini takip etmeli ve kendi deneysel aşılarını ve terapilerini üretmenin bir yolunu bulmalıdır. 2008'in sonunda, Kuhn, onaylı farmasötiklerin üretiminde kalite güvencesi için dünya çapında kabul görmüş kılavuzları tanımak için üniversite şehri Heidelberg'de İyi Üretim Uygulamaları (GMP) konusunda bir hızlandırılmış kursu tamamladı. Aynı zamanda Moderna, Massachusetts'te kendi tesislerini kurmaya da başlamıştı. Gelişmekte olan mRNA endüstrisi, giderek daha fazla üretim uzmanlığı topluyordu.
Ancak gerekli sistemlerin tamamen yeni inşası, genç bir biyoteknoloji şirketinin olanaklarını aştı. Temizodaların inşası ve klinik materyal üretimi için onay süreci üç yıla kadar sürebilen zahmetli bir süreçti. Neyse ki, şirket kurulduktan sadece birkaç ay sonra, GMP sertifikalı bir üretim tesisi, Mainz'in sadece 90 kilometre batısında, yıllık 2 milyon Euro zararla satışa sunuldu. Uğur ve Özlem fırsatı bir çırpıda gördüyetkin bir üretim ekibi ve operasyonel bir konum elde etmek. İnsan çalışmaları için büyük miktarlarda mRNA üretmeleri biraz zaman alacak olsa da, çift - ana yatırımcıları olan Strüngmann ikizlerinin lütfuyla - Idar-Oberstein'da 2'ye sahip oldukları tesisi satın almaya karar verdi. 5 milyon

avro teklif edildi ve yaklaşık otuz çalışanı devralacak. MRNA üretiminin özelliklerine hızla aşina olan ekip, yıllar içinde önemli ölçüde büyüdü. 2018'de BioNTech, Idar-Oberstein'ın sunabileceğinden daha fazla kapasiteye ihtiyaç duydu ve Mainz'de çalışanları da işe aldığı başka bir fabrika kurdu.
Kuhn, Uğur'un kendisine "Düşündüğüm kadar kötüye giderse tüm üretim kapasitemizi Covid-19'a dönüştürmek zorunda kalacağız" demesinin ardından Şubat ayının başında onlara döndü. Bir bağışıklık tepkisini tetiklemek için hangi dozun gerektiğini veya başka kaç aşının piyasaya çıkacağını bilmeden Uğur, şirketinin 2020'nin sonuna kadar toplamda bir kilo mRNA üretmesi gerekeceğini tahmin etti, bu da tahmini olarak beş ila yirmi aşıya yetecek kadardı. nihai dozaja ve üretim verimliliğine bağlı olarak milyon aşı birimi. O zamana kadar, BioNTech bir yılda bunun onda birinden fazlasını yapmamıştı: 100 gram, genellikle bir gramlık partiler halinde ve bir seferde yapılan maksimum malzeme miktarı sadece 8 gramdı.
Uğur ve Özlem'in onlarca yıl önce genç doktorlarken sahip oldukları vizyon sayesinde BioNTech artık üretimi artırmaya hazırdı. 1990'ların ortalarında, kanserin "çok bireysel" olduğunu ve ortak bir antijeni veya hedefi kodlayan bir terapiyle nadiren tedavi edilebileceğini öğrenmişlerdi. Uğur, "O zaman, çok yönlü ve hızlı üretim süreçlerine uygun, bireyselleştirilmiş ilaçlar için bir teknolojiye ihtiyacımız olduğunu anladık" diyor. Çiftin teklifi tıp endüstrisini hedef almak için kaynatıldıBaş aşağı çevirmek için. Daha sonra seri üretilebilecek ve büyük miktarlardan kaynaklanan maliyet tasarruflarından yararlanabilecek ilaçlar geliştirmek yerine, her hasta kendi özel ilacını almalıdır. mRNA'nın bu amaç için optimal olarak uygun olduğu bulundu.
İşte bu yüzden BioNTech'in Kuhn'un da yardımıyla elde ettiği sistemlerde üretimin “çok hızlı, çok çevik ve çok uyarlanabilir” olması gerektiğini söylüyor Özlem. mRNA ilaçlarının üretiminde yer alan on binlerce adımın her bir tedavi için tekrarlanması gerekiyordu ve hata payı yoktu. Şirketin erken klinik denemelerinde gönüllü olan hastalarda tipik olarak son evre kanser vardı. Vermeyi kabul ettikleri deneysel BioNTech ilacının işe yarayıp yaramadığını öğrenmek için hastaların kemoterapilerini veya diğer tedavilerini durdurmaları gerekiyordu. Aylarca bekleme lüksleri yoktu.
Uğur, Özlem ve ekipleri ısmarlama ilaçlarını alan kişilerle nadiren karşılaşıyordu, ancak ara sıra içlerinden biri basına sızıyordu ve ardından süreci hızlandırma çabası birdenbire çok kişisel bir mesele haline geldi. 52 yaşındaki Massachusetts satış temsilcisi Brad Kremer bunlardan biriydi. Nature bilim dergisinde ekose bir gömlekle yer aldı; Bir schnauzer olan köpeğini okşadı ve duygusal olarak BioNTech'ten deneysel, kişiselleştirilmiş bir melanom tedavisi aldıktan sonra "kanser hücrelerinin küçülmesini izleyebildiğini" söyledi. Çiftin Idar-Oberstein'daki ilk günlerde üretimdeki çalışanları motive etmek için kullandığı bu gibi hikayelerdi. "Her parti" diyor Özlem, "bekleyen bir hasta."
Kuhn'un ekibinin 2020'nin başında üstesinden gelmek zorunda olduğu görev daha önce geliştirdikleri becerilerin çok ötesine geçtiler. Coronavirüs

Çin'de ortaya çıkmadan önce BioNTech, 2024'ten itibaren yılda maksimum 10.000 doz kanser ilacı üretmeyi planlamıştı. Şimdi şirket, haftada milyonlarca kutu üretmeye çalışacaktı. Ama en azından sürekli geliştirilmekte olan bir senaryo vardı. Üretim döngüleri aylardan haftalara kesilmişti ve çalışanlar bu döngülerden o kadar sık geçmişti ki sorunları göz açıp kapayıncaya kadar çözebiliyorlardı. BioNTech'in üretim tesislerinin sorunsuz çalışmasından sorumlu olan Oliver Hennig, "Toplu sürüm, bireyselleştirilmiş ve endüstriyel üretim için tamamen aynıdır" diyor. "Bilgiye sahiptik ve hazırdık."

Ancak BioNTech'in mali rezervleri öyle değildi. Birdenbire, enzimlerden nükleotitlere ve tamponlara, biyoreaktörler için plastik torbalara kadar her şeyin önceden satın alınması gerekiyordu ve bu çok büyük bir maliyetti. Kanser ilaçları için 8 gramlık üretim koşularında bile altı haneli bir euro miktarı vardı. Şirket şu anda Covid-19 aşısının her partisiyle bu miktarın sekiz katından fazlasını üretmekle kalmıyor, aynı zamanda ilacın sürekli olarak belirli bir kalitede üretilebilmesini sağlamak için birden fazla test çalıştırması yapmak zorundaydı, bu da maliyeti daha da artırdı. . “Muhtemelen buna ihtiyacımız var. Belki buna ihtiyacımız var. Bilmiyoruz” dedik. Yine de satın alalım ››», diyor BioNTech'in Finans ve Üretimden Sorumlu Başkanı Sierk Poetting.

Büyük miktarlarda mRNA üretmek aynı zamanda tek bir insan hatasının - 2021'de 15 milyon doz Johnson & Johnson aşısını kirletmesi gibi - aşıda milyonlarca avroyu yok edebileceği anlamına geliyordu.

Uğur, şirketin risk alması konusunda da ısrar etti. Hem klinik deneyler hem de onaylanmış bir aşının ilk sevkiyatı için yeterli miktarda malzeme satın almak, çok uzak görünse bile. Bir öncelik olarak, BioNTech'in çıplak mRNA'yı kaplamak için yeterli lipid kaynağı sağlaması gerekiyordu ve bu noktada tam olarak ihtiyaç duyduğu formülasyonu yapan tek bir satıcı vardı: Avanti. ABD, Alabama, Birmingham'daki aile şirketi, 5 milyon avroluk acil bir ödeme talep etti. Poetting yine de bir emir imzaladı.

Şişeler, lastikler, tıpalar ve kapaklar - aşıyı doldurmak için gereken bileşenler - ayrıca sipariş edilmelidir. Hennig, “Bu bir satıcı pazarıydı” diyor ve tedarikçiler arasında “çok az rekabet” vardı. "AstraZeneca'nın almaya çalıştığı camı almaya çalıştık ve tam tersi." Etiketleme ve nakliye için aşıları hazırlayan müteahhitlerle sözde doldurma ve bitirme kapasiteleri için milyonlarca avro harcanması gerekiyordu. BioNTech'in 2020'nin başında 600 milyon avroya ulaşan yetersiz likidite rezervleri hızla tükendi.

“Lightspeed Projesi” gerçekten hayata geçmeden önce bile para tükeniyordu. Şubat ayı başlarında Uğur ve Özlem koronavirüs aşı ekiplerini kurarken, BioNTech'in baş strateji sorumlusu Ryan Richardson, şirkette ek hisse satarak yatırımcılardan para toplamak için Amerika Birleşik Devletleri'ne gitti. Ancak Alman hukukunun bir özelliği nedeniyle yeterince ilgi uyandıramadı. “Gerçekten sadece bir formaliteydi” diye açıklıyor. Yatırımcılar, genellikle en az yüzde on olmak üzere tercihli bir indirimle özel bir yerleşimin parçası olarak biyoteknoloji şirketlerinde yeni hisseler satın almak istediler. Bu

Amerika'da yaygın bir uygulamadır (Moderna, Şubat 2020'de yüzde 20 indirimle 500 milyon dolar topladı[2]), ancak Avrupa'da kayıtlı BioNTech içinEn büyük ekonomide, piyasa fiyatından yüzde beşten fazla bir indirimle hisse teklif etmek yasa dışıydı. Birbiri ardına fon yöneticileri gemiye katılmayı reddetti. Richardson, "Hayal kırıklığıydı" diyor. Birçok Alman biyoteknoloji firması bu durumdan kurtulmak için Hollanda'ya yerleşti. Mainz köklerine sadık kalan BioNTech'in yerel mevzuata uymaktan başka seçeneği yoktu.
Anlamlı bir şekilde Uğur ve Özlem panik yapmadı. Koronavirüs aşısı ile yapılan testler ikna edici verilerle ortaya çıktığında yatırımcıların düşen fiyatı gözden kaçıracaklarından emindiler. Mart ayı başında bir gazeteciye konuşan Uğur, "Bütçemizin büyük bir kısmını bu programa harcıyoruz ve bunu bu proje için gereken finansal desteği alacağımıza olan güvenimizle yapıyoruz" dedi.
Ancak önemli bileşenlerin maliyetleri her hafta on milyonlarca avro arttığından, denetim kurulu başkanı Helmut Jeggle, şirketin uzun vadeli sağlığı konusunda giderek daha fazla endişe duymaya başladı. Bu sadece koronavirüs aşısının başarısız olmasıyla ilgili değildi. Güvenli ve etkili olsa bile, birçok başarılı aşıdan sadece biri olabilir ve niş bir ürün olarak kârsız olurdu. Bir şey daha vardı: Pfizer ile yapılan anlaşma Amerikan ilaç devinin çoğu ülkede pazarlamadan sorumlu olmasını şart koşuyordu, ancak Uğur ve Özlem BioNTech'in aşıyı Almanya'ya ve Türkiye'ye satmasını istedi. Ancak bu, tıbbi işler için pazarlama, satış, kurumsal ve devlet işleriyle ilgilenmek için tamamen yeni bir departman ve ekip oluşturmanın yanı sıra şüpheli olumsuz etkileri araştırmak ve riskleri izlemek için farmakovijilans uzmanlarının işe alınması anlamına geliyordu.
Sermaye piyasalarının BioNTech'e yardımcı olmayacağı netleştiğinde Jeggle kendi ağını kullandı ve kendisini yenilik ve araştırmadan sorumlu AB komiseri Mariya Gabriel ile tanıştırdı. Yetkililerine kısa bir sunum yaptı ve burada BioNTech projesinin aciliyetinin altını çizdi ve maliyetlerini açıkladı. Gabriel başvurusunu inceleyeceğine söz verdi.

Bu arada 15 Mart'ta AB'nin Alman aşı geliştiricilerine desteği konusu aniden manşetlere çıktı. Pazar günü dünya ön sayfasında, günler öncesinden Covid-19'un "kaybolacağını" ilan eden Donald Trump'ın 2 Mart'ta patronunun ardından mRNA şirketi CureVac'ı Beyaz Saray'da televizyonda yayınlanan bir yuvarlak masada bağlamaya çalıştığını bildirdi. .[3] Alman federal hükümetinin büyük endişesine göre, makale, Amerikan başkanının Tübingen şirketine, yalnızca ABD vatandaşları için Covid-19'a karşı aşısını güvence altına almak için bir milyar dolar teklif ettiğini söyledi.
Öfkeli politikacılar bu sözde hareketi kınadı. ARD'de Ekonomi Bakanı Peter Altmaier, "Almanya satılık değil" dedi, ancak hem CureVac hem de Trump yönetimi böyle bir teklifin mevcut olmadığını kaydetti. Doğru ya da değil, Welt am Sonntag'daki rapor Avrupalı devlet ve hükümet başkanlarını şaşırttı. 16 Mart Pazartesi akşamı AB Komisyonu Başkanı Ursula von der Leyen, CureVac'ı

aradı ve Ocak ayında Salgın Hazırlık Yenilikleri Koalisyonu'ndan (CEPI) fon alan şirkete 80 milyon avroya kadar mali destek teklif etti.[4] Paranın "Avrupa'da koronavirüse karşı bir aşı geliştirme ve üretimini ilerletmesi gerektiğini" söyledi. Karşı mücadelede ne kadar ortak, sınır ötesi bir çabaölümcül bir hastalık aniden siyasi bir mesele haline geldi.
Gazete haberinden sonraki günlerde Çinli şirket Fosun ve Pfizer ile geniş kapsamlı anlaşmalar açıklayan BioNTech, AB Komisyonu Başkanı'ndan doğrudan bir haber alamadı. Ancak Uğur, bunun AB'nin suçu olmadığını söylüyor. Her şeyden önce, birçok küresel kurumun gözünde BioNTech, bireyselleştirilmiş kanser tedavilerinde uzmanlaşmış bir şirketti ve bir pandeminin ortasında Covid-19'a karşı bir aşıyı toplu olarak pazarlayan ilk şirketlerden biri olması pek olası değildi. Dışarıdan bakanlar, BioNTech aşısının geliştirilmesini hızlandırmak için iki büyük ortakla birlikte şimdiden yüz milyonlarca avronun masaya yatırıldığından ve şu anda daha fazla fon gerekmediğinden şüphelenmiş olabilirler.
Her halükarda, tutamayacaklarını bilmedikleri sözler vermekten her zaman kaçınan Uğur ve Özlem, “Lightspeed Projesi”ne dışarıdan müdahaleyi sınırlamak istediler. Bunu kasten mümkün olduğu kadar uzun süre gizli tuttular ve sadece piyasa düzenlemeleri gerektirdiğinde bir şey duyurdular. Yasaların gerektirdiği bilgilerden fazlasını yayınlamamayı kabul ettiler.
Bu isteksizliğin ilk örneği 20 Mart'ta Uğur ve Sierk Poetting'in CureVac ile ilgili makalenin yayınlanmasından beş gün sonra Şansölye ile bir toplantıya katılmalarının istenmesiyle geldi. Bu arada, dünya çapında Covid-19 ile ilgili ölümlerin sayısı yaklaşık 15.000'e yükseldi ve bunun neredeyse üçte biri Avrupa Birliği'nde meydana geldi.[5] Federal hükümet, Bundeswehr'e Covid 19 hastaları için bir acil durum hastanesi kurma talimatı vermiş ve solunum cihazı tedarik etmeye çalışmıştı. Başarılı bir aşının geliştirilmesi her zamankinden daha acildi ve Başbakanlık kendisini istediYerel geliştiricilerin nasıl geçindiğinin bir resmini çekin. Video konferansta Merkel'in ekonomi danışmanı Lars-Hendrik Röller BioNTech'teki durumu kibarca sordu ve Berlin'in herhangi bir yardımı olup olmayacağını sordu.
Poetting, Uğur'un “durumu ona açıkladığını” hatırlıyor. Ancak bir talep listesini okumak yerine, Lightspeed ekibinin şu an için "belirli bir şeye" ihtiyacı olmadığını söyledi. Uğur'un tek isteği eşi adına kendisine ilettiği bir şeydi. Merkel'in hükümeti sokağa çıkma yasaklarını tartışıyordu ve bunu yapma ihtimali, günlük koşuları ruh sağlığı için kritik olan Özlem'i endişelendirdi. Planlanan toplantıyı öğrendiğinde yarı şakayla Uğur'a "Koşmam yasak olsaydı hayatta kalamazdım" demişti. "Sayın Röller," dedi Uğur, telefon görüşmesinin ardından, "hangi karantina önlemlerini alırsanız alın, lütfen insanları koşuya bırakın."
Sağlık Bakanı Jens Spahn birkaç hafta sonra BioNTech'in bir aşıyı ne zaman piyasaya sürebileceğini öğrenmek için aradığında bile Uğur'un istek listesi çok uzun sürmedi. Uğur, CDU'lu siyasetçiye ilgisinden dolayı teşekkür ettikten

sonra, “Ona çok sayıda aşı adayımız olduğunu ve Nisan ayı sonuna kadar faz I denemesine başlamaya hazırlandığımızı söyledim” diyor. "Haziran ayında bize doğru yolda olup olmadığımızı gösterecek ön verileri alacağımızı söyledim." Spahn, BioNTech'in desteğe ihtiyacı olup olmadığını sordu. “Şu anda olmaz dedim” diye hatırlıyor Uğur. Şirketin tek istediği, barış içinde çalışmaya devam etmesine izin vermek.
Ancak, Sierk Poetting mali sonuçları yumuşatmaya çalıştı. Helmut Jeggle'ın AB Komiseri'ne sunduklarının bir uzantısı olan dört sayfalık bir sunum yazdı. İçinde, BioNTech'in Ekim ayına kadar bir aşıyı piyasaya sürmek için neye ihtiyacı olduğunu açıkladı. Kağıdı birkaç kişiye gönderdi.Hükümetlere ve Sağlık Bakanı Spahn'a. Poetting, “Bir milyar istemedik ve bir milyara ihtiyacımız yoktu” diyor. Üretimin başlaması için yaklaşık 90 milyon avro, üretim maliyetleri için 50 milyon ve klinik çalışmaların uygulanması için 140 milyon avro oldu. Ancak BioNTech, Nisan ayında bir Covid-19 aşısı için ilk AB çalışmasına başladıktan sonra bile, görünürde herhangi bir finansal destek teklifi yoktu.
Çok geçmeden Poetting'in sunduğu sayıların çok düşük olduğu ortaya çıktı. O ve Jeggle, işleri olduğu için başarısızlığı düşünürken, Uğur ve Özlem başarıyı planladı. Aşı acil onay aldıysa, her mRNA grubu değerli, hayat kurtaran bir metaydı. BioNTech, Pfizer'in Puurs, Belçika ve Kalamazoo, Michigan, ABD'deki devasa tesislerinde üretimi artırmak için elinden gelen her şeyi yapmak zorunda kaldı. Şirketin 2020 hedefleri, Idar-Oberstein ve Mainz'in birlikte yönetebileceğinden çok daha fazla olan 5 kilograma kadar mRNA idi. Oliver Hennig, "Yaz başında daha fazla kapasiteye ihtiyacımız olduğu açıktı," diyor. Bu kadar büyük miktarlarda mRNA üretmedeki birçok zorluktan biri, ilacı lipidlere paketlemek için saf, basınçlı etanolün kullanılması gerektiği gerçeğiydi. Kimyasal o kadar yanıcı ki laboratuvar teknisyenleri özel anti-statik çizmeler giymek zorunda kaldı. Hennig, BioNTech'in mevcut sistemlerinin hiçbirinin "binlerce litre tamponu veya yüzlerce litre etanolü işleyemediğini" söylüyor. "Bizim sahip olmadığımız patlamaya dayanıklı bir ortama ihtiyacınız var." Tek seçenek, Uğur ve Özlem'in şirketin ticari hedeflerinin başlangıcındaki orijinal stratejisine geri dönmekti: daha fazla üretim kapasitesi aramak ve elde etmek.

Mainz'in sadece 100 kilometre kuzeydoğusunda bulunan Marburg, soruna olası bir çözüm sözü verdi.
11. yüzyılda inşa edilmiş heybetli kalesi ve Protestanlar tarafından kurulan dünyanın en eski üniversitesi ile orta çağ şehri, immünoloji tarihinde büyüklüğünden veya konumundan çok daha önemli bir rol oynamıştı. 19. yüzyılın sonunda, aşı öncüsü Emil von Behring Marburg'a yerleşti ve tetanozun önlenmesi için ilk ilaç olan "antitoksin" in üretimi için endüstriyel tesisler kurdu. Bu amaçla inşa edilen üretim tesisi Behringwerke, kısa sürede şehrin kaderiyle iç içe oldu. 1920'lerde ve 1930'larda, sakinler bir Mercedes fabrikası için yapılan

planlara karşı çıktılar ve İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra belediye meclisi, çirkin sanayi komplekslerinin şehrin pitoresk cazibesini yok edebileceğinden korkarak diğer şirketlere Marburg'a yerleşmek için oy verdi. Alman Nutella fabrikası yakınlardaki Stadtallendorf'ta inşa edilirken, Marburg yalnızca ilaç geleneği sayesinde gelişti ve çocuk felci aşılarının üretiminde küresel bir merkez haline geldi. Sonra, 1960'larda bir felaket oldu.
Afrika yeşil maymunlarının dokularıyla temas eden bir avuç Behring işçisi aniden hemorajik ateşe yakalandı. Aynı zamanda, Frankfurt ve Belgrad yakınlarındaki laboratuvarlarda hastalık salgınları meydana geldi. Yedi kişi öldü[6] ve Ebola virüsüne etkisi benzer olan yeni patojenin, enfekte olan on kişiden neredeyse dokuzu için ölümcül olduğu tahmin edildi.[7] Hastalığa hemen bir isim verildi: Marburg humması.
Biyolojik bir felaketle eşanlamlı hale gelen Lahn'daki küçük kasaba, itibarını geri kazanmak için elinden gelen her şeyi yaptı. 2007'de yeni, hücre bazlı grip aşısı için ilk üretim tesisi olanartık tavuk yumurtasında yetiştirilmek zorunda değildi.[8] İsviçreli grup Novartis ve GlaxoSmithKline gibi devler, nispeten uzak lokasyona rağmen bu lokasyona yatırım yaptı. Ancak iki şirket 2015'te İsviçreli grubun aşı bölümünü GSK'ya sattığı ve İngiliz şirketinin onkoloji bölümünü devraldığı bir takas anlaşması imzaladığında, Marburg'daki Novartis kampüsü giderek önemsiz hale geldi. Hücre ve gen terapileri alanında üretim için kullanıldı, ancak diğer yerlerde daha verimli bir şekilde gerçekleştirilebilirdi. Sahadaki bazı çalışanlar zamanın belirtilerini görmüş ve başka yerlerde iş arıyorlardı. Bazıları BioNTech'e katıldı.
Mayıs ayının başında, Mainz üretim tesislerinin BioNTech'in aşı hedeflerini yerine getirmek için yeterli olmayacağı netleştiğinde, bu göçmenlerden biri Poetting'e bir söylenti aktardı. Bilgi verene göre Novartis, Marburg'daki yerini satmak istiyor ve bir alıcı arıyor. Poetting şansına inanamadı ve hemen diğerlerine haber verdi. Ortaklıklar ve işlemlerden sorumlu Sean Marett harekete geçti ve İsviçreli şirkete ulaştı, ancak yönetimden bir tepki aldı. Marett, “Novartis çalışanları 'Bu insanlar neyin peşinde?' dedi. "Koronavirüs projesi başarısız olursa bir fabrikayla yeni başlayan bir biyoteknoloji şirketi ne yapar?" Yüzlerce çalışanın geleceğini güvensiz bir start-up'ın ellerine bırakmak, büyük bir ilaç şirketini iyi göstermedi, özellikle de bu çalışanlar işlerini kaybederlerse. Novartis Marett, böyle bir gelişmeyle ilgili endişeler nedeniyle iptal etti.
Ancak İngiliz yönetici pes etmedi. Novartis'in başkanı Vas Narasimhan ile bir toplantı ayarladı ve ona BioNTech planlarını sanal olarak sundu. Ancak, aynı orta yönetim, bunu takip eden e-postalarda yer aldı.Şirketin teklifi zaten geri çevrilmişti. Yine reddedildi.

Üretim yerleri arayışı devam ederken, Poettings ve Jeggle'ın bağış toplama çabaları meyvelerini vermeye başladı. AB Komiseri Gabriel, 11 Haziran'da açıklanan Avrupa Yatırım Bankası'ndan 100 milyon euro tutarında bir krediye

aracılık etti. Ancak, odak kısa sürede CureVac'a kaydı. 15 Haziran'da Ekonomi Bakanı Peter Altmaier, Berlin'de düzenlediği basın toplantısında, hükümetin şirketin neredeyse dörtte birini satın almak için 300 milyon avro yatırım yapacağını duyurdu. Altmaier, Trump yönetiminin CureVac'a iddia edilen devralma teklifine atıfta bulunarak gazetecilere şunları söyledi: "Gümüş eşyalarımızı satmıyoruz." Saatler sonra, Hazine Bakanlığı'ndan CureVac'ın birkaç hafta içinde New York'ta bir halka arz planladığını belirten bir mektup medyaya sızdırıldı. Mektupta, paranın "şirketin yabancı bir yatırımcı tarafından devralınmamasını ve yurtdışına göç etmesini" sağlamak için kullanılması gerektiği belirtildi.
Bu, BioNTech'in her zaman kaçınmaya çalıştığı türden bir müdahaleydi, ancak BioNTech kısa süre sonra siyasi çapraz ateşe tutulacaktı. 18 Haziran'da CureVac'a hükümet müdahalesi haberinin verdiği heyecan yatışınca Poetting, Sağlık Bakanı Jens Spahn'ın yakın arkadaşlarıyla görüşmek için Berlin'e gitti. BioNTech yönetim kurulu üyesi, "Trene ilk kez binişimdi," diyor; Mart ayının başından beri Münih'te çocuklarıyla birlikte evde mahsur kalmıştı. "Korkunçtu - bir maske takıyordum ve arabanın bir köşesine sokuldum." Poetting, Bakanlığa vardığında, aralarında uygun bir mesafede duran iki üst düzey yetkilinin bulunduğu bir odaya alındı.Meşe masası, Poettings yönetim kurulu üyeleri Sean Marett ve Jasmina Alatovic ile birlikte oturdu.
O zamana kadar, AB'yi beklemekten bıkan federal hükümet, aşıları kendisi almaya başlamıştı bile. İtalya, Fransa ve Hollanda gibi, Oxford / AstraZeneca ile 400 milyon kutuya kadar sözleşme imzalamıştı ve BioNTech'i eklemeyi düşünüyordu. Şirketin klinik denemeleri hakkında biraz sohbet ettikten sonra, konuşma paraya döndü. Yetkililer, AstraZeneca'nın doz başına yaklaşık 2 avro ücret aldığını söyledi. Yerli aşı BioNTech'in ne kadara mal olacağını bilmek istediler mi?
Bu, BioNTech'in kendi başına yanıtlamakta zorlandığı bir soruydu. Daha Pfizer daha göreve gelmeden Uğur ve Özlem ekiplerine “adil fiyatlar” için bir çerçeve oluşturma talimatı vermişti. ABD ve AB gibi bunu karşılayabilenler daha fazla, orta gelirli ülkeler ise yaklaşık yarısı kadar ödemeli. Zengin ülkelerden yapılacak ödemeler, aşıyı neredeyse maliyetle satın alabilen gelişmekte olan ülkelere aşı tedarikini sübvanse etmeye yardımcı olacaktır.
Sonuçta ayrı şirketler olan BioNTech ve Pfizer'in rekabet hukuku açısından kartel olarak sınıflandırılmamaları için kendi pazarları için fiyat anlaşmaları yapmalarına izin verilmedi. Bir şirketin diğerinin kendi pazarında istediği kadar fiyat vermesini engelleyebileceği hiçbir yasal mekanizma yoktu. Ama bir ilke formüle edilebilirdi ve Uğur'un ilkesi basitti. Albert Bourla'ya ilk telefon görüşmesinde işaret ettiği gibi: Fiyat, küresel aşı arzına engel olmamalıdır.
AstraZeneca, Nisan ayı sonlarında Oxford aşısının geliştirilmesine yardımcı olmak için bir sözleşme imzaladıktan sonra işler daha da karmaşıklaştı. İsveç-İngiliz CEO'suŞirket Pascal Soriot, Financial Times'a verdiği demeçte, 2019'da yaklaşık 6 milyar dolarlık işletme karı olan AstraZeneca'nın, aşıyı pandemi

sırasında maliyetine sunmayı taahhüt ettiğini ve Pfizer'e de aynısını yapması için baskı yaptığını söyledi.[9] Ancak Amerikan ilaç devi bu örneği kolaylıkla takip edebilirken, "Lightspeed Projesi"nin maliyetinin yarısını karşılamak zorunda olan BioNTech için bu mümkün değildi.
Şirketin Nasdaq'ta halka arzına kadar geçen yıllarda, kayıpları artmaya devam etmişti. 2018'in sonunda BioNTech, 245 milyon Euro'dan fazla bir açık biriktirmişti. 12 ay sonra 425 milyon oldu. Bu, ilaç geliştirmenin son aşamalarına ulaşmak için yeterince uzun süre dayanması gereken, girişim destekli bir biyoteknoloji şirketi için hiç de olağandışı değildi. Ancak BioNTech bir Kovid-19 aşısı üzerinde çalışmaya başladığında, neredeyse yarım milyar avroluk borcun üzerinde oturuyordu.[10] İlk ticari mRNA ürününü piyasaya sürme beklentisiyle şirket, buluşunu değerinin altında satmayı göze alamazdı. Bu nedenle aşının sanayileşmiş ülkelere maliyet fiyatıyla sunulması fikri düşünülmedi. Kanser tedavisi için geliştirilen teknolojiye dayalı koronavirüs aşısından elde edilen gelirin şirketin onkoloji boru hattına geri akması Uğur ve Özlem için önemliydi. Uğur, pazarlamadan sorumlu Michael Böhler'e "Covid acil bir durum ama kanser daha büyük katil" dedi. Denetim kurulu başkanı Helmut Jeggle da aynı şekilde gördü. "İnovasyon ödüllendirilmelidir," diye özetliyor o aylardaki tavrını, "aksi takdirde sadece vasat ürünler elde edersiniz." Konu, en azından içeride çözüldü. BioNTech, kâr etmeyi takip etmeyecek veya kâr etmeye çalıştığı için özür dilemeyecek.
Poetting ve Marett, Haziran ayında Berlin'deki federal hükümet temsilcileriyle toplantıya davet edildiklerinde, yetkililerin yalnızca ilke açıklamalarını duymak istediklerini değil, aynı zamanda bir hedef fiyat isteyeceklerini biliyorlardı. Ayrılmadan bir gün önce, kurul ne söyleyeceklerini tartışmak için kendiliğinden sanal bir toplantı düzenlemişti. Uğur, “Hammadde maliyetlerinin ne kadar yüksek olacağını bilmiyorduk, tek tek kutuların boyutunu bilmiyorduk ve her bir üretim partisinden kaç kutu alacağımızı bilmiyorduk” diyor Uğur. İsmine fiyat vermemeyi tercih ettim. Ancak AB, [Almanya üzerinden] baskı yaptı."
Kurul isteksizce, aşı üretimi de dahil olmak üzere en yüksek maliyet varsayımını kapsayan bir müzakere pozisyonu formüle etti. Poetting, uygun bir aday ve doz seçildiği, üretim süreçleri kurulduğu ve hammaddelerin büyük miktarlarda sipariş edildiği anda bu tahminin önemli ölçüde düşeceğini varsayarak, "Doz başına 54 avro artı varsaydık" diyor. Bu kaba tahmin, Süddeutsche Zeitung'un Şubat 2021'de ödülü yayınlamasıyla BioNTech'in kulağına çalındı ve şirketin genel merkezinin adresi hakkında alaycı yorumlarla sonuçlandı - "Altın madeninde", Roma döneminden bir bulguya atıfta bulunarak.[11] Ancak, bunaltıcı Sağlık Bakanlığı'ndaki yetkililer, o Haziran öğleden sonra tahmin karşısında şok olduklarında, bunu göstermediler. Poetting, “Sadece üstlerine ileteceklerini söylediler” diye hatırlıyor. Yarım saat sonra yarısı boş bir Deutsche Bahn trenine bindi ve Münih'e geri döndü.

İki haftadan kısa bir süre sonra BioNTech ve Pfizer, 1 Temmuz'da dünya kamuoyuna aşı adaylarından birinin Faz I deneme katılımcılarında güçlü bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkardığını duyurduklarında ruh hali değişti. Bu noktada şirketler, iki düzinesi ikinci bir aşı olan 45 gönüllünün kan örneklerini analiz etti. İki kez aşılananlar, modRNA yapısının her biri 10 mikrogram doz aldılar, ki bu RBD, spike proteinin reseptör bağlama alanı - Alex Muik'in Mayıs ayı sonlarında dahili olarak test ettiği aynı yapı - bunun neredeyse iki katını gösterdi. Covid-19 hastalarının nasıl iyileştiğine dair antikorları nötralize etmek. Her biri 30 mikrogramlık bir doz alan iki kez aşılananlar söz konusu olduğunda, bu neredeyse üç kat daha fazlaydı.
Artık şirketler, nihai aşı dozunun boyutu hakkında kabaca bir fikre sahip olduklarına göre, kabaca kaç doz aşı üretip tedarik edebilecekleri gibi yanan soruya yanıt verebildiler. 30 mikrogramlık bir dozu varsayarsak, 2020'de 100 milyon aşı dozu yapılabileceğini, ardından 2021'de 1,2 milyar aşı yapılabileceğini söylediler - bu, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkin popülasyonları tam olarak aşılamaya yetecek kadar. BioNTech'in hisseleri beşinci kez yükseldi ve şirketin iletişim ekibi, uluslararası basından mRNA hakkında daha fazla bilgi edinmek için Uğur ve Özlem ile görüşmek isteyen sorularla dolup taştı.
Üretim maliyetleri netleştiği için aşının fiyatı ilgili ülkelere gizlice iletilebilir. BioNTech hükümet temsilcilerine, en zengin ülkeler için aşı başına ortalama 17,50 avro ve daha küçük miktarlar sipariş eden ülkeler için biraz daha yüksek olduğunu söyledi.
Anlaşmayı imzalayan ilk ülke İngiltere oldu. Başbakan Boris Johnson tarafından Birleşik Krallık Aşı Görev Gücü Başkanlığına atanan Kate BinghamSean Marett'in eski bir tanıdığıydı ve risk sermayedarı olarak çalışıyordu. Bingham, Marett'in BioNTech'e katılmadan önce yıllarca çalıştığı bir start-up'a yatırım yaptığında ikisi birlikte çalışmıştı. Mayıs ayı başlarında, göreve başladıktan hemen sonra, Bingham Marett'e mesaj attı ve 12 Mayıs'taki ilk sohbetten sonra, onu bir sözleşme imzalamaya ikna etmeye çalışan birkaç arama izledi. Biyokimyacı, "Onu kovalıyordum" diyor. Halen klinik deneylerde olan dört farklı mRNA adayı ile Marett, "aslında ne satacağı netleşene kadar sözleşme imzalamaya hevesli değildi" diyor. Ancak 20 Temmuz'da, Faz I denemelerinde en az bir aşının bağışıklık tepkilerini tetiklediği tespit edildikten sonra, 30 milyon dozluk bir sözleşme imzalandı. "Lightspeed Projesi" ilk müşterisini buldu.
Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Pfizer, 15 Mayıs'ta Trump Beyaz Saray tarafından kurulan Covid-19 aşıları ve tedavileri için görev gücü olan Warp Speed Operasyonundan benzer acil talepler aldı. Görev gücü, üç farklı aşı teknolojisini desteklemeye ve 10 milyar dolarlık fonunu her aşı adayı için iki şirketi desteklemek için kullanmaya karar verdi. Amerikan hükümeti Moderna ile zaten çalıştı ve Warp Speed'in yönetimiyle görevlendirilen kıdemli ilaç müdürü Moncef Slaoui de Pfizer'in aşı projesine yatırım yapmak ve böylece

şirketi ülkenin koronavirüs savaşına dahil etmek istedi. Slaoui, "Kişinin Moderna ve BioNTech'e güvenmesi gerektiği kesinlikle açıktı" diyor.
Ancak Albert Bourla, bu finansman biçimine kesinlikle karşıydı. “Trump yönetiminin zamanıydı ve seçimler vardı, bu yüzden siyasi ortam çok ama çok gergindi” diye hatırlıyor. Bunu yapan Pfizer patronu, "Parayı alırsak masada oturmak isteyeceklerini biliyordum" diyor.Uğur'a danışılmadan karar verildi. “Bilim adamlarını bu bürokrasiye yüklemek” istemiyordu.[12] Bunun yerine, Bourla Slaoui, Amerika Birleşik Devletleri ile basit bir satın alma anlaşması eklemek istediğini açıkladı. Kutuları satın alın, mesajdı ve teslim edeceğiz.
Kate Bingham ile yakın temasta olan (ve AB'deki meslektaşlarından hiçbiriyle neredeyse hiç konuşmadığını söyleyen) Slaoui, İngiltere'den iki gün sonra, 500 milyon daha satın alma seçeneği ile 100 milyon kutuluk bir ilk sipariş verdi - fazlasıyla yeterli. Amerika Birleşik Devletleri'nin tüm nüfusunu aşılamak için. Her iki ülke de hızlı davrandı çünkü görev güçleri Marett'in dediği gibi "endüstri insanları" tarafından yönetildi ve her ikisi de siyasi üstlerinden mutlak bağımsızlıkta ısrar etti.
Avrupa Birliği aşı tedarik ekibinin böyle bir lüksü yoktu. Bazıları Fransız şirketleri Sanofi ve Valneva gibi kendi ülkelerindeki geliştiricileri tercih eden 27 üye ülkenin seçilmiş temsilcilerine karşı doğrudan sorumluydu. Müzakereciler, MEP'ler yazışmalarını talep ettiğinde çalışmalarının geniş alanlarının kamuya açık hale gelebileceğini bilerek, tereddüt etti ve etkinliği henüz gerçek dünyadan erken bir siparişle elde edilemeyen mRNA tabanlı bir aşıyı desteklemek için teslim oldu. Özlem, bir yıl sonra bu tavrıyla ilgili olarak, "Bir pandemide etken maddelerin tedariki için bir plan yoktu" diyor. Dolayısıyla AB'nin durumu netleştirmek için biraz zamana ihtiyacı olması şaşırtıcı değildi" dedi.
AB'nin kaynakları da çok daha küçüktü. Avrupa'nın nüfusu Amerika Birleşik Devletleri'nden daha büyük olmasına rağmen, Avrupa Aşı Görev Gücü (orman yangınları ve diğer doğal afetlerle mücadele için ayrılmış fonlarla birlikte)[13] sadece yaklaşık 3,2 milyardolar[14] - “Warp Speed” için mevcut olanın neredeyse üçte biri. Daha az varlıklı AB ülkeleri, daha yerleşik yöntemlerle daha ucuz aşıların bulunma olasılığının çok yüksek olduğu halde, Brüksel'in bu sınırlı bütçeyi neden nispeten pahalı bir aşıya tahsis ettiğini bilmek istedi. Diğer ülkeler, özellikle Almanya, aralıksız ileri geri hareketlerden rahatsız oldular. Almanya, Fransa, İtalya ve Hollanda ile birlikte aşıları kendi başlarına tedarik etmeye başlayan ve daha sonra AB Komisyonu Başkanı Ursula von der Leyen tarafından yavaşlatılan üye devletler dörtlüsünün bir parçasıydı. Ancak ABD ve İngiltere tedarik sözleşmeleri imzaladıktan sonra, bu grup AB görev gücünün bir an önce davayı takip etmesini istedi. Doğrudan AB temsilcileriyle müzakere eden Marett, "Bazen Komisyonun 27 farklı görüşü olduğu izlenimini edindim" diyor. BioNTech aşısı Avrupa'da klinik deneylerin son aşamasına girmeye yakın olan ilk aşı olduğunda bile, AB henüz herhangi bir

doz satın almamıştı. Marett, uzun tedarik süreci hakkında "Çok eleştirel olmamaya çalışıyorum" diyor, "ama kendi başımızaydık."
Kişi ve kurumları nadiren eleştiren Uğur, daha incelikli bir bakış açısına sahipti. “Perde arkasında neler olduğunu hissettim” diyor. "Fakat aşımızın sipariş edilmeye değer olduğunun yakında anlaşılacağını biliyordum. Sean'dan AB'ye kapıyı açık tutmasını istedim."
Aylar sonra, halk aşı üreticisi sözleşmelerindeki bazı maddeler yüzünden ağlamaya başladığında, AB yetkililerinin bahisleri yenme korkusu ironik bir şekilde haklı çıktı. Belki de aşının sağlıklı insanlara zarar vermesi gibi beklenmedik bir durumda, kimin sorumlu olduğu konusunda uzun bir tartışma olacağını hissettiler. Bir dava dalgası, bir ilaç devinin değerlerini mahzene kısaca salabilir, ancak bu bir biyoteknoloji şirketi içindi.muhtemelen ölümcül. Acil bir sağlık durumunda her şeyin saat gibi çalışmasını sağlamak için, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri üreticilere tazminat garantisi verirken, AB böyle bir durumda AstraZeneca'yı tazmin etmeye karar verdi. Ancak BioNTech ve Pfizer ile AB, riski paylaşmak istemiyordu. Sean Marett, "Argümanınız şuydu: AstraZeneca bizden yalnızca X alıyor ve doz başına çok daha fazlasını istiyorsunuz, bu nedenle daha sorumlu olmalısınız" diyor. Şirket, "Size bu fiyata satmayı göze alamaz ve AstraZeneca'nın fiyatına satarsak, bir sonraki pandemide bunu yapamayacağız çünkü artık var olmayacağız," diye yanıtladı.
2021'de yüz milyonlarca insanın aşılanmasının ardından ABD ve Birleşik Krallık'taki araştırmacılar, her bir dozun küresel ekonomi için değerini hesaplamaya çalıştı. Elde ettikleri sonuçlar, avro ve sent üzerindeki pazarlığı kötü bir ışık altında bıraktı. Bilim adamları, üç milyar “yıllık aşılama kursunun” “17,4 trilyon dolarlık küresel bir faydası” olduğunu yazdı. Aşılanan kişi başına ortalama faydanın 5,800 dolar olduğunu tahmin ettiler.[15]

Aşı temininde yaşanan siyasi hararet, ancak evlerinde Uğur Şahin ve Özlem Türeci'nin yükselen sıcaklıkları ile aşıldı. Ailenin küçük dairesinde birçok pencere vardı ve bu Temmuz'da Mainz'de hava 35 santigrat dereceye kadar çıktığı için kısa sürede kendilerini bir serada gibi hissettiler. Yüzüklerin Efendisi destanında bir yanardağ olan Hüküm Dağı'nı ima eden Özlem, "Frodo'nun kapıya gelip bir yüzük atmasını bekliyorduk" diyor.
Ancak meslektaşlarından gelen haberler ferahlık verdi. Uğur'un beklediği gibi, cesaret verici Faz I verileri,Finansal piyasaların dikkatine. İkinci denemede, Ryan Richardson, Şubat flopunun tekrarlanmasını önlemek için yenilikçi anlaşma yapısını kullanarak bir sermaye artışını tamamlamayı başardı. Ayın sonunda, BioNTech yeni ve eski yatırımcılardan yarım milyar ABD dolarından fazla ve Singapur hükümet fonundan ek bir çeyrek milyar ABD dolarından fazla para topladı.
BioNTech ve Pfizer ayrıca Japonya, Kanada ve birkaç küçük ülke ile daha fazla tedarik sözleşmesi imzaladı. İsrail, teslimatlarda bir adım önde olmak için ekstra

bir ücret ödedi ve karşılığında dokuz milyon sakininin anonimleştirilmiş sağlık kayıtlarını sundu. Etkili olduğu kanıtlanırsa, iki şirketten aşı için alıcı sıkıntısı olmayacaktı.
BioNTech'in aşı adaylarından biri bu beklentiyi karşılayabilecek gibi görünüyordu.Verileri 1 Temmuz'da açıklanan B.1, Kathrin Jansen'in uRNA moleküllerinin faz I'de test edildiği sözde "hızlı öldürme" stratejisinden sağ çıktı. ve saRNA yapıları dizildi. Hastaların dörtte üçünde ateşe neden olmasına rağmen, B.1 İngiltere, ABD ve diğer birkaç ülkeyi konserve kutularına ön sipariş vermeye ve yatırımcıları masaya para koymaya ikna eden yapıydı. Ayrıca, haftalarca süren hazırlıkların ardından başlatılan ve Fosun liderliğindeki Çin'de yapılacak olan bir Faz I denemesinde de kullanılacaktı. Bununla birlikte, bir başıboş kaldı. B.1 gibi, modRNA platformu üzerine inşa edildi, ancak koronavirüsün küçük RBD'sini tasvir etmek yerine, tüm spike proteinini kodladı. Uğur, Alex Muik'in testlerinin farelerde daha iyi tepkiler verdiğini gösterdikten sonra, son dakikada bu yapıyı daha yeni bir sürüm olan B2.9 ile değiştirdi ve Idar-Oberstein'da üretime geçti. İşin karmaşıklığı nedeniyleÜretim süreci sırasında, ilk insan çalışmasında B.1'den üç hafta sonra uygulandı. İki kez B2.9 enjekte edilmiş hastalardan kan örneklerinin elde edilmesi biraz zaman alacaktır.
Almanya'da bir danışman olan Martin Bexon, Temmuz ayı sonlarında başlaması planlanan III. insanlar üzerinde yapılan ilk çalışma, "sonuç olarak en iyi adayı bulamasak bile". Ne de olsa Claudia Lindemann, toksikoloji çalışmasının süresini altı aydan iki aya indirmek için tüm durakları kaldırmıştı ve Özlem ve ekibi, Faz I çalışmasının süresini haftalarca azaltmıştı. Bu hızlandırılmış süreçlerden güçlü bir aşı ortaya çıktı ve tedarik zinciri uzmanları, küresel bir klinik deney için on binlerce doz üretmek için bir plan tasarladı. “Lightspeed Projesi”nde elde edilen tüm sonuçlar göz önüne alındığında, BioNTech ellerini kucağına koyup bekleyip başarılı bir adayın eline geçtiğinde görmeyi göze alabilir mi?
Uğur ve Özlem için cevap kocaman bir evet oldu. İlk olarak, BioNTech ve diğer aşı geliştiricileri tarafından yapılan ve B2.9 gibi tüm başak proteinini kodlayan aşıların enfeksiyon arttırıcı antikorlar üretmediğini gösteren çalışmalardan veriler gelmişti. “Lightspeed” projesi bütün gece ayakta kalmıştı. Daha küçük RBD'yi hedefleyen B.1'i Aşama I finalistleri arasına dahil etmelerinin nedenlerinden biri, SARS ve MERS için aşı geliştirmeye yönelik erken çabalardan kaynaklanan bu korkunç etkinin olasılığını azaltmak istemeleriydi ve MERS'i zorlaştırdı. Bölüm 3'te öğrenilen, 1960'larda RSV aşısı olan Amerikalı çocuklara zarar verdi. peki ordaYavaş yavaş enfeksiyon arttırıcı antikorların bir SARS-CoV-2 aşısıyla ilgili bir sorun olmadığı anlaşıldıkça, B2.9 gibi tüm spike proteinini temsil eden bir yapı daha çekiciydi. Bağışıklık sisteminin savunmasına daha geniş bir hedef alanı sundu ve virüsün hücrelere sızmak için kullandığı güçlü yerleştirme mekanizmasını daha iyi kesmeyi başardı.

Doktor çift, B2.9'un daha fazla sayıda T hücresini - hasta hücreleri öpen bağışıklık ordusunda uzmanlaşmış keskin nişancılar - harekete geçirebileceğinden şüpheleniyordu. Uğur ve Özlem'in on yıllardır kansere karşı kullandığı bu özel kuvvetlerin koronavirüsle mücadelede de çok önemli olduğuna inanmak için geçerli nedenler vardı. Mart ayının sonlarında, yayınlar, hafif semptomları olan Covid-19'lu bazı kişilerin T-hücre yanıtlarına sahip olduğunu ancak antikorlarının olmadığını göstermişti ve bu, bu ikinci savunma hattının daha büyük önemini ortaya koyuyordu.
Ancak büyük ilaç şirketleri, "T hücre verilerinin önemini anlamadı" diyor Özlem. Bazı patojenler için, bir virüs hücrelere nüfuz etmeden önce saldıran antikorlar enfeksiyonu önlemek için yeterlidir, ancak hepsi için değil ve kesinlikle koronavirüsler için değil. Yine de, antikorlar çoğu geliştirici için bir öncelikti. Özlem, "Bulaşıcı hastalık aşısı sektörü benim anlayamadığım bu yönde hareket etti" diye ekliyor. Pfizer'i T hücre verilerine bağlı kalmaya ikna etmek kolay olmayacaktı.
Uğur bu olayı önceden görmüştü. "Kathrin ile işe yarayan ilk aşıyı bulmak için acele etmeyeceğimiz konusunda net bir anlaşmamız vardı" diyor. Beklemeyi kabul etti.
Atlantik'in her iki yakasındaki ekipler B2.9 hakkında daha fazla veri beklerken, tedarik zinciri yöneticileri bunun olmayacağından korktukları için sinirlendiler. Faz III çalışmasının gerekliliklerini karşılamak için yeterli aşı mevcuttur. On binlerce katılımcının dünya çapında düzinelerce merkezde aşılanması gerekiyordu ve bu kadar malzemeyi birkaç hafta önceden hazırlamak yeterince zordu. Başlamadan birkaç gün önce adayları değiştirmenin çok ileri gideceği konusunda uyardılar.
Uğur kısa sürede onları yatıştırmanın bir yolunu buldu. Ve yine işin içine matematik girdi. Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'daki Faz I denemeleri için üretilen aşı miktarı ile deneklere fiilen verilen miktarlar arasında bir tutarsızlık bulmuştur. Yeterli miktar sağlanmış olmasına rağmen, klinisyenlerin aşıları çoğu zaman tükendi. Uğur, katı kullanım talimatları nedeniyle her flakondaki 0,5 ml'lik aşının yüzde seksenine kadarının boşa gittiğini fark etti. İlaç hiçbir koruyucu içermediğinden, doktorlar ve hemşireler bakteriyel kontaminasyonu önlemek için bir ampulü açtıktan sonra altı saat içinde kullanmak zorunda kaldılar. Küçük şişelerden iki veya üç doz aldılar, ancak denekler enjeksiyonlarını farklı zamanlarda, genellikle altı saatten fazla aralıklarla aldıkları için geri kalanı atıldı.
Uğur, bulgularını BioNTech ve Pfizer ekiplerine bir teklifle birlikte e-posta ile gönderdi. Her flakon daha az aşı içermeli ve dolum hacmi 0,3 ml'ye düşürülmelidir. Üretimi biraz daha karmaşık olurdu, ancak yüzde 60 daha fazla şişe üretileceğinden, sonuçta daha az doz kaybedileceğini savundu. Aşama III'e sadece iki hafta kaldı ve Pfizer'in operasyon ekipleri bu tür ayrıntıları değiştirmek için çok geç olduğunu söyledi. Uğur daha sonra Kathrin Jansen'i aradı ve "Mutlaka buna karşı çıkmalısınız" dedi. Amerikan devinin standart

prosedürleri olduğu söylendi.son dakikada değiştirmek zor. Jansen, hatırladığı kadarıyla, "Prosedür değişiklikleriyle ilgili riskler var" diye yanıtladı. Sonunda, Pfizer de faydaları gördü ve birkaç telefon görüşmesinden sonra değişiklik onaylandı.
B2.9 aşısı ile ilgili ilk veriler çok geçmeden geldi. Alex Muik'in testleri, aşının antikorları nötralize etmede neredeyse modRNA kardeşi B1 aşısı kadar iyi olduğunu gösterdi. Ayrıca, ateş gibi yan etkiler daha az görüldüğünden, çalışma katılımcıları tarafından daha iyi tolere edildiği görüldü. Ardından, 23 Temmuz'da, karar gününe 24 saatten az bir süre kala uzun zamandır beklenen T hücre verileri geldi. Sonuç, Uğurs ve Özlem'in ekibinin 2004'ün o uğursuz gününde ekranda gördükleri, lenf düğümlerindeki belirli dendritik hücrelerin mRNA'yı kaydetmede özellikle iyi olduğunu gösteren mor noktalarla dolu olandan farklı olmayan bir görüntüydü. Şüphelendiği gibi, adayın her iki tip T hücresini de B1'den daha güçlü olan savaşa gönderdiği tespit edildi. Uğur, kısa bir süre sonra bir arkadaşına, tüm spike proteinini kodlayan modRNA'nın B2.9'un "immünolojik açıdan neredeyse mükemmel bir aşı olduğunu" kanıtladı - bağışıklık sisteminin tüm ordu birimlerini harekete geçiren bir aşı. sistemi aynı anda ve birlikte SARS-CoV-2'yi yeneceklerine dair umudunu uyandırdı. B2.9'u bekleme kararının birkaç ay şart olduğuna ikna olan alışılmadık derecede duygusal bir Uğur, "Bilim ve veriler tarafından yönlendirildiğimizi söylemek kolay, ancak dayanacak güce sahip olmalısınız" dedi. pandeminin seyrini değiştirecek. Şubat ayı başlarında yeni kurulan Lightspeed ekibine ilk talimatları verdiğinde söylediklerini tekrarladı: "Önce bilim gelir, hemen arkasından hız."
Uğur ve Özlem'in B2.9 hevesini herkes paylaşmıyordu. Birincisi, Covid-19'dan en fazla risk altında olan yaşlı insanlarda yapının nasıl çalıştığına dair hala veri eksikliği vardı. Bu grup, düzenleyicilerin ısrarı üzerine Faz I denemelerinde aşılanan son gruptu ve B2.9 alan 55+ olanlara kan testi yaptırmak için çok erkendi. İkincisi, Pfizer'deki aşılar bölümünün başkanı Kathrin Jansen ve yardımcısı Philip Dormitzer, bu adayın üstünlüğüne ikna oldular, ancak Amerikan şirketinin T hücresi tepkisinden daha az endişe duyan diğer çalışanları, antikorlara inanıyordu. daha önemli Tedbir olmak ve B1 bu bedensel savunma kuvvetlerini biraz daha konuşlandırılabilir hale getirdi.
BioNTech'in bu konuda mutlaka fikir birliğine varması gerekmiyordu. Uğur'un karar verme yetkilerinin çoğundan vazgeçtiği ve BioNTech Stratejik Ortaklıklar ve Lisanslar Başkanı Roshni Bhakta'nın kendi kendine sessizce yemin etmesine neden olduğu bu video konferansın ardından, Uğur'un hak sahibi az sayıdaki hak sahibinden biriydi. Faz III çalışması için adayların seçiminde son söz saklıdır. Ancak Uğur hiçbir şeyi zorlamak istemedi, bu nedenle klinik deneylerin son aşamasının başlamasından üç gün önce 24 Temmuz'da büyük bir Zoom konferansı planlandı. Altmış kişi davet edildi. Sanal toplantının bir kararla bitmesi gerektiği herkes için açıktı.
Uğur ve Özlem'in yanı sıra BioNTech'in düzenleyici uzmanı Ruben Rizzi, üretimden sorumlu Andreas Kuhn, test müdürü Alex Muik ve daha pek çoğu

evden katıldı. Faz III çalışmasının klinik direktörleri Bill Gruber ve Steve Lockhardt ve düzenleyici departmanın direktörü Donna Boyce dahil olmak üzere "binlerce" Pfizer arandı. İlaç şirketinin yönetim ekibinden Kathrin Jansen ve Philip Dormitzer ile bilim direktörü Mikael Dolsten oradaydı. «Artık bir milyar dolarlık risk altında olduğumuzu biliyorduk.karşılığında hiçbir şey almadan bahse girerdik, ”diyor Dolsten. İsveç doğumlu bilim adamı, “geri adım atmaya ve 'Bakın önümüzde ne var, daha az biliyoruz, ancak doğru yönü gösteren daha fazla veriye sahip' demeye çalıştığını söylüyor.[16]
Artıları ve eksileri üzerinde bir saat sonra grup bir anlaşmaya vardı. BioNTech ve Pfizer, birleşik çabalarını ve bir ton parayı, tamamen BNT162b2.9 kod adlı B2.9'a koyacaktı.
Şubat ayında “Project Lightspeed”in labirentine giren yirmi adaydan dördü klinik olarak test edilmişti. Mayıs sonunda, biri söz vermişti. Şimdi, Uğur masasına oturup The Lancet'in asemptomatik yayılma hakkındaki makalesini okuduktan sadece altı ay sonra, "mükemmelliğe yakın" bir aday gün ışığına çıktı. Bu aşının doğuşuydu.
Ancak bir milyar dolarlık soru yanıtsız kaldı: Virüs, bağışıklık sisteminden kaçmak için bir mekanizma geliştirir mi? Uğur, o sırada meslektaşlarına, B2.9'un özel bir gücü harekete geçirmek için "daha iyi olduğu kadar iyi" olduğunu söyledi: antikorlar ve T hücreleri. Ancak SARS-CoV-2'nin evrimsel silahlanma yarışını kazanma şansı hala vardı. Uğur, "Denklemin diğer tarafını bilmiyoruz" dedi. "Düşmanın nasıl davranacağını bilmiyoruz."

Bunu öğrenmek için Pfizer ve BioNTech, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 30.000 gönüllüyle 27 Temmuz'da büyük ölçekli Faz III çalışmasına başladı. Klinik çalışmalar yürütme konusunda deneyimli Pfizer ekibi, çalışmanın lojistiğinden, deneklerin işe alınmasından ve sağlanmasından da sorumluydu.her birine üç hafta arayla iki enjeksiyon yapıldığından emin oldu ve yan etkileri izledi. Andreas Kuhn'un ekibi, Idar-Oberstein ve Mainz'de iki vardiya halinde çalıştı ve bir kez daha her şeyin sorunsuz yürümesi için yeterli mRNA üretti.
Ancak çok geçmeden kahramanca çabaları artık yeterli değildi. Aşının gerçek dünyada işe yarayıp yaramadığı şeklindeki temel soruya cevap verebilmek için, deneklerin önemli bir bölümünün bir enfeksiyona maruz kalması gerekiyordu. Ancak sokağa çıkma yasağı, maskeler ve diğer halk sağlığı önlemleri sayesinde virüs Amerika ve Avrupa'da bir ölçüde kontrol altına alınmıştı. Bu nedenle çalışma, pandeminin daha şiddetli olduğu ülkeleri kapsayacak şekilde genişletilmeli, Brezilya, Arjantin, Güney Afrika ve Türkiye'deki yerler eklenerek toplam denek sayısı 40.000'in üzerine çıktı. Kuhn, "Giderek daha fazla klinik merkez açıldıkça, Uğur'dan bir telefon almamız alışılmadık bir durum değildi" diyor. "Üretimi daha da artırıp artıramayacağımızı sordu." Söylemesi yapmaktan kolay. Klinik deneme aşı serisinin insanlarda enjeksiyona hazır hale getirilmesi dört ila altı hafta

sürdü. Her şeyden önce, DNA dizilerinin bir laboratuvarda üretilmesi gerekiyordu, bu karmaşık ve ölçülemez bir süreçti. Daha sonra Kuhn'un ekibi, parti bira fıçısı büyüklüğündeki biyoreaktörlerin yardımıyla DNA'yı mRNA'ya çevirdi, materyali tamponların yardımıyla temizledi, paketledi ve aktif bileşeni eksi 70 santigrat derecede dondurdu. Birkaç bin kutuya yetecek kadar sıvı içeren plastik torbalar, yaklaşık bir bavul büyüklüğünde ancak içinde kuru buz bulunan özel strafor kutulara paketlendi ve özel olarak belirlenmiş bir sürücüye teslim edildi. Sürücü daha sonra - genellikle bir gecede - sekiz saatlik, Avusturya'daki Polymun'a, geri dönmek için kısmen kapalı sınırda durdurulması durumunda resmi belgelerle donatılmış olarak yola çıktı.ve bir sonraki parti yapılır yapılmaz aynı şeyi tekrar yapın.

Aktif bileşen, aile tarafından işletilen tedarikçiye ulaşır ulaşmaz, eritildi, lipidlerle paketlendi, şişelere dolduruldu ve kapatıldı. İki gün daha sürdü, ancak en karmaşık aşama henüz gelmedi. Uzman bir şirketin şişeleri uygun şekilde etiketlemesi, kuru buzlu kutulara koyması ve nakliye sırasında önemli ölçüde yükselmemesini sağlamak için sıcaklığın sabit kaydını tutan bir dijital termometre kurması gerekiyordu. 2020'nin başlarında, BioNTech, pazarlanabilir ilk ürünü üretmeye daha yıllar olduğunu varsayıyordu ve tüm bu işleri yapabilen yalnızca tek bir satıcıya bakmıştı: Almac. Şirket, County Armagh, Kuzey İrlanda'da bulunuyordu.

Başka bir şirketin kimliğini belirlemek ve onaylamak için zaman olmadığından, iki günlük bir yolculuğa çıkabilmek için Viyana'daki Polymun'da doldurulan şişelerin dondurulması, kuru buz kutularına yeniden paketlenmesi ve bir minibüsün bagajına konması gerekiyordu. Almanya, Fransa, İngiliz Kanalı, İngiltere, Galler, İrlanda Denizi, İrlanda ve son olarak Kuzey İrlanda üzerinden Craigavon'a gönderilecek. Bu lojistik koreografi ile aynı zamanda, nakledilen aşı serisinin yüksek kalite standartlarını karşıladığından ve hepsinden önemlisi steril olduğundan emin olmak için bazı şişeler üzerinde testler yapıldı. Almac şişeleri ancak onaylandıktan sonra gönüllülerin aşılandığı yerlere uçurulabildi.

Her parti başarılı olmadı. BioNTech'in edindiği uzmanlıkla bile, kutuların kullanılamaz olarak kabul edilmesi için üretim sürecindeki 50.000 iş adımından sadece birinin yanlış gitmesi gerekiyordu. BioNTech'e yalnızca 2020'nin başında katılan ve müşterek sorumlu bir ekibi yöneten Christoph Prinzüretilen mRNA gruplarının tutarlı kalitesi için yanlış gruplar özellikle yakındı. Küçük erkek kardeşi bir Stuttgart hastanesinin yoğun bakım ünitesinde doktor olarak çalışıyordu ve her yorucu vardiyanın sonunda onunla temasa geçti. Prinz, "Bir aşının geliştirilmesinde yer aldım ve gece yarısı beni aradı ve bana neler olduğunu anlattı" diyor. "Hastaları entübe etmeye başladı ve onların öldüğünü gördü." Bu gece telefon görüşmelerinden birinde, erkek kardeşi ona birkaç saat içinde üç aileye, antiviral ilaçlarla yapılan deneysel tedavi başarısız olduktan sonra sevdiklerinin öldüğünü söylemek zorunda kaldığını söyledi. «Oturdum ve 'Yeterince yapıyor muyum? Daha iyi bir şey yapabilir miyiz? ›» Hatırlıyor.

Covid-19 cephesinde ön saflarda yer almasalar bile, bu yükü başkaları da paylaştı. Uğur kendisi etrafa sormaya başladı ve üretim sürecini hızlandırmaya çalıştı. Ağustos ayının bir Cuma günü saat dokuzda, yelkenli teknesiyle küçük bir Yunan adasının açıklarında seyreden Polymun'un genel müdürü Dietmar Katinger'i aradı. Katinger, "Onayı hızlandırıp hızlandıramayacağımızı ve kalite güvence yöneticimizi arayıp arayamayacağımı sordu" diyor. Amaçlanan, dozların Faz III uygulama merkezlerine iletilebilmesi için yapılması gereken kontrollerdi.
Pfizer de Ağustos sonunda dahil oldu. Avrupa ile Amerika Birleşik Devletleri arasında kargo taşıyabilecek çok az sayıda yolcu uçağı olduğu için Albert Bourla'nın özel jeti aşı taşımacılığına yardımcı olmak için Frankfurt'a gönderildi.
Christoph Prinz ve meslektaşları, en azından dünyaya onaylanmış bir aşı sağlama gibi zor bir görevle ilgili olarak kısa süre sonra aklandı. Temmuz ayında Faz I'in olumlu sonuçlarının ardından Novartis yöneticileri,müzakere masasına dönün ve Marburg lokasyonlarını satmaktan bahsedin. 17 Eylül'de, Emil von Behring'in Nobel Ödülü parasıyla finanse edilen kompleksin bir kısmı BioNTech'in mülkü oldu. İmmünolojinin öncüsünün faaliyetlerini sürdürdüğü binada, arka planda bir büyük adam büstü bulunan Uğur, basına, tesisin tam olarak faaliyete geçmesiyle 750 milyon doza kadar ilaç işleyebileceğini duyurdu. yılda üretilecek aşı. Küresel bir felaket, yıllar önce ölümcül bir virüsle eş anlamlı hale gelen şehre, devrim niteliğinde, hayat kurtaran bir ilacın küresel sağlayıcısı olarak ününü yeniden kazanma şansı verdi.
Özel ekipman hemen getirildi ve Mainz üretim uzmanları, şüphesiz en önemli Covid-19 aşı projelerinden biri olan projede yer almaktan mutluluk duyan üç yüz Novartis çalışanını eğitti. Marburg'da uzun süredir üretim müdürü olan Valeska Schilling, "Dümende olmak ve durumu iyileştirmek için bir şeyler yapabilmekten daha iyi bir şey olamaz" diyor.[17] birkaç hafta içinde mRNA üretimini içselleştirdi. Bir Polymun çalışanı da şirketin mükemmelleştirdiği lipid formülasyon süreci hakkında yeni ekibe bilgi vermek için yeni lokasyona gitti. Güvenlik incelemelerinin hala yapılması ve yerel makamlardan izin alınması gerekirken, BioNTech on iki yıl önce kişiselleştirilmiş kanser tedavileri aramaya başlayan bir yolculuğu sona erdirdi. Kuhn'un ekibi malzeme üretiminde miligramdan kilograma geçmişti. Sanayileşmiş mRNA üretimi gerçek olmanın eşiğindeydi.
Marburg'daki duyurudan iki gün önce, federal hükümet nihayet BioNTech'e 375 milyon Euro hibe şeklinde destek sağladı. O noktada, bu vardıŞirket, hammadde ve üretim için şimdiden kendi kaynaklarından birkaç yüz milyon avro harcadı ve AB'nin kendisi ön sipariş vermeden Avrupa'nın ilk Covid-19 aşıları üretim tesisini kurdu. Oliver Hennig, aşı dozlarının önceden satın alınmasına ek olarak, AB'nin “Tamam, bölgemiz için yeterli doldurma ve bitirme kapasitesi satın alacağız ve bunu lider olana bırakacağız” deseydi mantıklı olurdu diyor. gelişim." Bunun yerine, şirketler sınırlı kaynakları için rekabete maruz kaldılar.

Aylar sonra, Komisyon Başkanı von der Leyen Süddeutsche Zeitung'a Avrupa'nın yetkilerini kullanmakta çok isteksiz olduğunu itiraf etti. “Bir ülke sürat teknesi olabilir”, ancak “AB daha çok bir tankerdir” dedi.[18] Uğur ve Özlem ise tüm bu gemilerden kurtuldukları için mutluydular. BioNTech için siyasi taleplere karşı korunmanın “rahat bir durum” olduğunu söylüyor. "Lightspeed Projesi" ekibi, herhangi bir dış baskı olmaksızın sekiz aydan kısa bir sürede bir aşı geliştirmeyi, test etmeyi ve seri üretmeyi başardı. Ve bu tam olarak çiftin her zaman istediği şeydi.

Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde Pfizer tam tersi bir sorunla karşı karşıya kaldı: aşırı siyasi müdahale.
22 Ağustos Cumartesi sabahı, sürekli olarak zayıf anket sayıları karşısında Donald Trump, ABD ilaç ajansı FDA'yı yaklaşan ilaçları kazanma olasılığını sınırlamak için koronavirüs ilaç geliştirmesini geciktirmekle suçlayan bir tweet attı. Başkanlık seçimlerini küçümsemek için. "Derin Devlet ya da FDA'daki her kimse, uyuşturucu üreticilerinin insanlara aşıları ve ilaçları test etmesini çok zorlaştırıyor" diye yazdı. Görünüşe göre FDA, Trump'ın olumlu haberleri 3 Kasım sonrasına ertelemesini umuyor. ABD Başkanı'nın Kovid-19 tedavisi için lanse ettiği sıtma ilacı hidroksiklorokinin acil durum onayını iptal etme kararına da kızan Trump, tweet'inde ajans şefi Stephen Hahn'a da yer verdi ve böylece bir terör fırtınasına yol açtı. sosyal medyada isyan. Raporlar kısa süre sonra Beyaz Saray'ın AstraZeneca aşısını piyasaya sürmek için güvenlik standartlarını aşmaya çalıştığını ortaya çıkardı.[19] Pfizer ekibi, durumun yavaş yavaş tehlikeli hale geldiğini fark etti.
Seçim mitinginin ardından aşırı kalabalık stadyumlarda maskesiz taraftarların önünde seçim mitingi düzenleyen Trump, aşının yakında, "belki de çok özel bir tarihten önce" hazır olabileceğini öne sürdüğünde durum daha da kötüleşti.In Aslında, bu bile yanlış değildi. Albert Bourla, Ekim ayında onay başvurusunda bulunma olasılığının yüksek olduğunu gördüğünü defalarca belirtmişti.[21] Pfizer CEO'su, "Lightspeed Projesi" tarafından erken bir aşamada, "Amerikan başkanlık seçimlerinin yapıldığı gün olan 3 Kasım'ın akıllarda bile olmadığı" bir tarih hedeflendi ve bir aşı, o kış başka bir enfeksiyon dalgası başlamadan önce mevcuttu. Ancak Trump'ın uyuşturucu geliştirmenin siyasi öncelikler doğrultusunda hızlandırılacağı yönündeki önerisinin, halkın aşıya olan güvenini sarsacağından, Bourla şimdi korkuyordu.
Haklısın. Uzman ortam STAT için Ağustos 2020'de gerçekleştirilen bir anket, katılımcıların yüzde 82'sininDemokratlar ve Cumhuriyetçilerin yüzde 72'si aşı onayının bilim tarafından değil siyaset tarafından yönlendirildiğine inanıyordu. BioNTech ve Pfizer'in güvenli ve etkili bir aşı geliştirmek için çok çalıştıkları ve sonunda Amerikalıların çoğunluğunun bunu kabul etmeyeceği noktaya mı gelmeli? Uğur ve Albert Bourla'nın düzenli olarak tartıştıkları ve giderek daha fazla önlemek zorunda hissettikleri bir senaryo.

Bu arada “BİLİM KAZANACAK” (bilim galip gelecek) maskelerini takan Bourla, Eylül ayı başlarında Frankfurt'tan Viyana'ya giden uçakta Uğur'la endişelerini paylaştı. Kökenlerine göre - bir Yunan Yahudisi ve bir Türk Müslüman - eşitsiz bir çifttiler. Daha yeni tanışmıştınız ve tedarikçi Polymun'a gidiyordunuz. Uğur, “Albert ile şahsen tanışmak harikaydı” diyor. "Tamamen havadan yoksundu ve uzun bir süre hayatlarımız, ailelerimiz ve çocuklarımız hakkında konuştuk." Onlar havadayken konuşma daha ciddi konulara döndü. Bourla, Trump'a sert bir yanıt üzerinde çalıştığını ve Uğur'un onu desteklemesinden mutlu olacağını söyledi. "Covid-19 Aşı Üreticilerinin Vaadi" çalışma başlığına sahip katlanmış bir A4 kağıdı çıkardı.
Uğur koltuğuna yaslandı ve belgeyi okumaya başladı. "Biz aşağıda imzası bulunan biyofarmasötik şirketleri", "Kovid-19'a karşı potansiyel aşıların yüksek etik standartlara ve sağlam bilimsel ilkelere uygun olarak geliştirilmesi ve test edilmesi konusundaki süregelen bağlılığımızı göstermek istiyoruz" dedi. İmza sahipleri, güvenlikten taviz vermeyeceklerini veya yasal gereklilikleri aşmaya kalkışmayacaklarını teyit ettiler. Trump'ın adı geçmedi ama alt metin çok açıktı. Johnson & Johnson, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck, Moderna, Novavax ve Sanofi'nin başkanları bir tane olacakİmzanın onaylandığını söyledi Bourla. BioNTech katılmak istemez mi diye sordu. Uğur, hayatı boyunca siyasi tartışmalara katılma konusundaki isteksizliğine rağmen tereddüt etmedi. “'Teşekkür ederim Albert, bu harika' dedim” diye hatırlıyor. Birkaç gün sonra “söz” manşetlere çıktı. Mektubun yayınlanmasından sadece birkaç saat sonra, bilimin kontrol altında olduğuna dair kanıtlar geldi: Oxford / AstraZeneca, Birleşik Krallık'ta bir denekte olumsuz yan etkiler yaşadıktan sonra bir klinik deneyi geçici olarak askıya aldı.

Koronavirüs dünyaya hızla yayılırken, BioNTech ve Pfizer, Faz III çalışmasını 43.000 katılımcıya genişleterek şimdiye kadarki en büyük insan araştırmalarından biri haline getirdi. Ekim yaklaşıyordu ve bu her iki şirket için de gerçeğin ortaya çıkma anıydı.
Randomize klinik çalışmaların çoğu aynı basit yolla oluşturulmuştur. Denekler ya bir plasebo ya da test edilecek ilaç alırlar, ancak ne onlar ne de çalışmaya dahil olan başka biri, kimin ne aldığını bulamaz. Sadece bağımsız istatistikçilerin ve harici uzmanlardan oluşan bir komitenin erişebildiği güvenli bir veri tabanında, bireysel çalışma katılımcılarına atanan şişelerin barkodları bulunur. Bu “çift kör” yöntemle güvence altına alınan çalışmanın sponsorları veya başlatıcıları arkalarına yaslanıp beklerler.
Ne beklediğiniz, sorumlu denetim makamı ile kararlaştırılan protokollere bağlıdır. BioNTech ve Pfizer örneğinde, ABD İlaç Ajansı acil durum onayı için bir korona aşısını düşünmeden önce ne görmek istediği konusunda çok netti. aşı olup olmadığını öğrenmek içinciddi hastalıklara veya ölümcül hastalık seyrine karşı korumada yüzde 50'den fazla etkinlik otoritesi tarafından belirlenen eşik değerine ulaşan Amerikan otoritesi, iki kez aşılanmış çalışma katılımcıları

arasında en az 164 Covid-19 vakası tespit edilmesini şart koştu. Dış uzmanlar, bu dağılıma dayalı olarak aşının etkinliğini hesaplamak için, bu hastalardan kaçının aktif maddeyi iki kez ve kaçının zararsız salin aldığını kontrol etmelidir. BioNTech, Pfizer ve Amerikan İlaç Ajansı, 32, 62, 92 ve 120 Covid-19 vakası doğrulanır doğrulanmaz bir dizi ara analiz yapılması konusunda anlaşmıştı. Sonuçlar cesaret verici olsaydı, uzmanlar bu ara analizlerden herhangi birini dünyaya "görevin tamamlandığını" göstermek için kullanabilir ve şirketler kalan vakaların doğrulanmasını beklemeden aşı onayı için başvurabilirler.
Albert Bourla'nın medyaya birkaç kez söylediği gibi, bu pit stopların Ekim sonunda “iyi bir şansa” sahip olan ilkiydi - ancak, bu büyüklükteki herhangi bir çalışmada olduğu gibi, program ne kadar hızlı olduğuna bağlıydı. Brezilya'daki veya Güney Afrika'daki vakalar doğrulandı ve Pfizer ekiplerine bildirildi. Bu arada Trump, televizyon röportajlarında ve kampanya etkinliklerinde bu öngörüyü tekrarlamaya devam etti. Başkan, 29 Eylül'de Ohio, Cleveland'da Joe Biden ile yaptığı ilk kaotik tartışmada, aşının sadece "haftalar sonra" olduğunu söyledi.

Ancak haftalar geçtikçe, bu tarih gittikçe uzaklaştı ve Bourla'yı aşının onaylanması için gerekli adımlar hakkındaki "büyük kafa karışıklığını" ortadan kaldırmaya çalışan ikinci bir açık mektup yazmaya sevk etti. Pfizer patronu, “biz de olabiliriz” diyerek tahminini zayıflattı.Ekim sonunda aşımızın etkili olup olmadığını öğrenin »,[22] ve şirketin "belirli sayıda [Covid-19] vakası için beklemesi gerektiğini, ancak bu verilerin enfeksiyon sayısının gelişimine bağlı olarak er ya da geç ulaşmasını" sağladığını söyledi. 27 Ekim'de analistlere “şu anda 32 vakamız yok” dedi. Ayın sonu geldi ve sonuçsuz gitti. Seçim günü yaklaştıkça dedikodular kaynamaya başladı.
Pfizer'den Kathrin Jansen, FDA'nın bir noktada ara analizlerle ilgili endişelerini dile getirmeye başladığını söylüyor. Ajansın "32'de analizi yapmak istediğinizden emin misiniz?" Diye sorduğunu hatırlıyor. Bu kadar küçük bir sayıyı bile "körlemeyi" sağlayacak bir çalışma - böylece dış bir vücut, Covid-19 ile enfekte olanlardan kaçının iki kez aşılandığını ve kaçının plasebo aldığını görebilir - etkinlik üretimi, FDA hakkında güvenilir olmayan veriler üretebilir. uyardı. Bourla, "Benim için daha fazla sayıda vaka olması bir halk sağlığı sorunuydu" diyor. İlk sonuçlar "yüzde 56 etkinlik" gösterirse, daha sonraki veriler daha fazla etkinlik gösterse bile halkın aşıya olan güvenini kaybedeceğinden korkuyordu.
Pfizer ve FDA, aşının etkinliği hakkında herhangi bir veri yayınlamadan önce en az 62 Covid-19 vakasının doğrulanmasını beklemeyi kabul etti - bu, duyuruyu ABD başkanlık seçimlerinin ötesine erteleyecekti. "Operation Warp Speed" başkanı Moncef Slaoui, "Bilimsel bir bakış açısından doğru karardı" diyor. Daha küçük bir grubun bir bütün olarak toplumu temsil etmeyebileceğine ve yeterli sayıda etnik azınlık mensubunun bulunmadığına inanıyor.Amerika Birleşik

Devletleri'ndeki ataları üzerinde tıbbi istismar ve deney tarihi ile işaretlenmiş toplulukların güvenini kazanmak.[23] Kararın arkasında siyasi mülahazalar olup olmadığını bilmediğini, ancak "pragmatik olarak, aşının kabulü açısından kararın vazgeçilmez olduğunu" vurguladı.
Gecikme, elbette Trump ile iyi gitmedi. Amerikalıların sandık başına gitmesinden günler önce, Slaoui, programın yeniden planlanmasını açıklamak için Covid-19 enfeksiyonundan yeni kurtulan başkan tarafından Beyaz Saray'a çağrıldı. Haftalarca Trump'a testlerin yalnızca bilim hızında ilerleyebileceğini ve şirketlerin bir etkinlik oranı hesaplanmadan önce yeterince çok sayıda Covid-19 bulaşmış insan doğrulanana kadar beklemeleri gerektiğini açıklamıştı. Trump'a Albert Bourla'nın neden o anın ne zaman geleceğine dair tahminlerde bulunduğunu anlamadığını bile söylemişti. Başkan'a kendi itirafıyla, "Size [verilerin ne zaman açıklanacağını] söyleyemem ve kimse size ne zaman söyleyemez" dedi. Daha önce aşı test sürecine en ufak bir müdahale dahi olsa istifa etmekle tehdit eden Slaoui, 62 doğrulanmış vakanın beklenmesinin bilimsel gerekçesini de açıkladığını söyledi. Pfizer'e bir duyuruyu erteleyerek siyaset yapıp yapmadığı sorulduğunda, "Saygılarımla, Sayın Başkan, umurumda değil" yanıtını verdi.

9. Bölüm
İşe yarıyor!

Donald Trump'ın seçim yenilgisinden sonraki Pazar günüydü ve sağlık ve bilim alanındaki toplu rahatlama neredeyse duyulabilirdi. Evet, ABD'deki yeni koronavirüs vakalarının sayısı art arda dört gün rekor kırarak Cumartesi günü 130.000 yeni enfeksiyonla zirveye ulaştı ve evet, ABD'nin önde gelen bulaşıcı hastalık uzmanı Anthony Fauci, nüfusa bunun doğru olduğunu söylemişti. "Birçok acı" ile karşı karşıyayım.[1] Ancak seçilen Başkan Joe Biden, seçim zaferi konuşmasında, ön saflarda savaşanların sinirlerinin bir nebze olsun yatışması için pandemiye “bilim temelli” bir planla karşı koyacağına söz vermişti. Son derece önemli çalışmaları yakında, Biden'ın dediği gibi "Covid'i kontrol altına almak" için özel olarak kurulmuş bir görev gücü tarafından koordine edilecek.
Almanya'da ise Uğur ve Özlem sakin değildi. Bunun yerine, normalde şüphelenmeyen çift, kendilerini eşi görülmemiş bir gerilim halinde buldu. Korkularının Beyaz Saray'daki liderlik değişikliğiyle pek ilgisi yoktu. Önümüzdeki birkaç saat içinde iki doktor, bağımsız bir komitenin aşılarının etkinliğine ilişkin ilk değerlendirmesini yapacağını biliyordu. Uygun bir değerlendirme için gerekli olan çalışma katılımcıları arasındaki enfeksiyon sayısı - 32'den 62'ye yükseldi, Trump'ı üzdü - birkaç gün önce oldukça güvenli bir şekilde aşılmıştı, ancak kliniklerde bunları almak biraz zaman aldı.Berlin ve Buenos Aires arasında gerçekleştirilen testler ve ilgili laboratuvar testleri iki kez kontrol edildi. Şimdi, dünyanın her yerindeki kendi oturma odalarında bulunan bir grup uzman, sözde "körleme" yoluyla, denekler arasında hangi Covid-19

vakalarının çifte aşılandığını ve hastaların kaçının plasebo aldığını öğrendi.
. Yakında "Lightspeed Projesi"nin amacına ulaşıp ulaşmadığını hesaplayacaklardı: tüm dünyayı rehin alan bir virüse karşı çalışan bir aşının geliştirilmesi.
Projenin en zor kısmı olan altı ülkedeki on binlerce gönüllünün çalışması şimdiye kadar neredeyse sorunsuz gitti ki bu dikkat çekiciydi. Test çalışması, enfeksiyon dalgaları arttıkça ve azaldıkça dünya çapında virüsü takip etmek zorunda kalmasına rağmen, benzeri görülmemiş bir hızda gönüllüleri işe alıyordu. BioNTech, varlığının on iki yılında sadece birkaç bin doz ilaç üreten bir şirketten, şimdi birkaç hafta içinde on binlerce aşı için yeterli mRNA üreten bir şirkete dönüşmüştü. Avusturyalı tedarikçi Polymun'dan biyoteknisyenlerden oluşan ekipler, mRNA'yı lipidlerle kaplamak ve malzemeyi dünya çapında yaklaşık 150 çalışma test merkezine teslim etmek için vardiyalar halinde gece gündüz çalıştılar.
AstraZeneca, Johnson & Johnson ve Eli Lilly, prosedürün gerektirdiği gibi, çalışma katılımcılarındaki potansiyel olarak aşıyla ilgili hastalıkları araştırmak için geç aşamada ilgili Covid-19 çalışmalarını geçici olarak askıya almak zorunda kalırken, BioNTech ve Pfizer neredeyse mucizevi bir şekilde hiçbir Olay gözlemlemedi .[2] Aslında, denekler, ilk insan çalışmasındakiyle aşağı yukarı aynı hafif semptomları bildirdiler - enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı, yorgunluk ve ara sıra hafif ateş - ve sadece yüzde dördünde olduğu kadar şiddetli yan etkiler görüldü.günlük yaşamlarında zorlandıklarını söyledi. "Işık hızında" gerçekleştirilen neredeyse mükemmel bir dizi test gibiydi. Ama işin içinde olanlardan hiçbiri - ne bilim adamları, ne doktorlar, ne hastalar, ne klinik çalışanları, ne Uğur ve Özlem, tüm bu çalışmaların buna değip değmeyeceğini, bu virüsün neden olduğu tehdit edici hastalığın sizden gelip gelmeyeceğini bilmiyordu. Aşı önlenebilir veya insanoğlunun bugüne kadar kendini yeterince koruyamadığı HIV ve sıtma gibi bir dizi patojene bulaşabilir miydi?
Kararın ne zaman açıklanacağını tam olarak bilemeyen Uğur ve Özlem, çalışmalarıyla dikkatlerini dağıtmaya çalıştı. Kızı, “Ailem bütün gün gergindi ve birbirimizle gerçekten konuşmadık” diye hatırlıyor. Onun için alışılmadık bir şekilde konsantre olmakta zorlanan babası, bunun yerine "Günleri saymayı bırak, ama günlerin sayıldığından emin ol" gibi en sevdiği motivasyon sözleri arasında gezinmeye başladı. bu hakikat anına kadar tutunmaya ve kendini disipline etmeye çalışmıştı. Özlem, daha acil meseleler nedeniyle ihmal edilen, gecikmiş ütüyle dikkatini dağıttığını söylüyor. Eşinin tedirginliğini hisseden Uğur, "Canım, bu aşıyı geliştirmek için elimizden gelen her şeyi yaptık" dedi. "Artık biyolojik gerçekliğin insafına kalmış durumdayız. Daha sonra ne duyacaksak, önemli olan denemiş olmamız."

Telefon akşam 8'de geldi. Çiftin kızı, "Annem gözyaşlarına boğulacakmış gibi görünüyordu ve sonra babamın cep telefonu çaldı" diyor çiftin kızı, "ve hattın diğer ucundaki kişi "Yalnız mısınız?" diye sordu. Pfizer CEO'su Albert Bourla

konuşmacıydı ama Özlem ve kızı başlarını salladıUğur hevesle der gibi: Konuşmaya devam etmeli. "Verilerin sonuçlarını duymak ister misin?" diye sordu Bourla, poker yüzünün akustik eşdeğerini takarak. "Hayır," diye şaka yaptı Uğur, ama espri yapma girişimi boşa çıktı. Sonraki iki saniye, Albert Bourla gerginliği bırakıp ağzından çıkana kadar sonsuzluk gibi geldi: "İşe yarıyor!" Ve içine girmesine izin verdiği bir aradan sonra ekledi: "Harika çalışıyor."

Uğur ve Özlem'in -tam olarak aynı odada- Çin'de isimsiz bir patojene karşı bir mRNA aşısı geliştirme olasılığını tartışmalarından on aydan kısa bir süre sonra, hastalıkları önlemedeki en iyi ürünleri yüzde doksandan fazla etkinlik olarak derecelendirildi. Hayvanlardan insanlara sıçrayan küçücük bir organizma dünyayı durma noktasına getirmişti. Bir milyondan fazla can aldı ve milyonlarca daha fazlasını talep etme yolunda görünüyordu.[3] Bir faz I çalışma, aşının bağışıklık sisteminin tüm güçlerini harekete geçirebildiğini ve bunu tam olarak yapabildiğini göstermişti - Uğur, röportajlarında bağışıklık tepkisini "ideal" olarak tanımlamıştı. Ancak çift, düşman SARS-CoV-2'nin bu birliklerle karşı karşıya kaldıklarında nasıl tepki vereceğini görmek için çok heyecanlıydı. Her şeye rağmen, bilimsel çabalar virüsü yenmeyi başarmıştı - bu artık çok açıktı.

Birkaç dakika önce, kocasıyla dinlenmek için Hudson Vadisi'ndeki bir otele emekli olan Kathrin Jansen, dizüstü bilgisayarının başında oturuyor ve geç kahvaltı yapıyordu. Ekranda, video konferans yoluyla bir araya gelen bir grup harici uzman olan Veri ve Güvenlik İzleme Kurulu üyelerini gördü. Ekim ayından bu yana BioNTech ve Pfizer'in kapsamlı Faz III çalışmasından enfeksiyon verilerini analiz eden panel, 94 gönüllüden alınan kan testlerinin sonuçlarını incelemek için kullanılan metodolojiyi dikkatle gözden geçirdi - Kovid-19 tespit edilen toplam 43.538 denekten oluşan bir gruptan. Bu, Pfizer ekibini dayanılmaz bir gerilim içinde tuttu. Ardından uzmanlar arızayı açıkladı - enfekte olanlardan sadece dördü gerçek aşının iki katı dozunu aldı, geri kalan 90'ı plasebo aldı. Rakamlar net bir dil konuşuyordu: BNT162b2 kod adlı aşı, başarılı bir koronavirüs aşısı için FDA tarafından belirlenen yüzde 50 eşiğini çok aşmıştı. Aslında, kabakulak, sarı humma ve kuduza yönelik olanlar da dahil olmak üzere çok daha az karmaşık koşullarda geliştirilmiş birçok popüler aşının önündeydi.

Video konferans sona erdikten sonra Kathrin Jansen, Pfizer'in New York merkezindeki bir toplantı odasında, şirketin en kıdemli meslektaşlarıyla çevrili bir şekilde oturan Albert Bourla'yı aradı ve mesajı iletti. "Çok başarılı bir aşımız var," diye bağırdı havayı yumruklayarak.[4] Şampanya getirilir ve birlikte kızartılır. Kamuoyunda ortaya çıkan duygu patlamaları ile pek tanınmayan Jansen, kendisine de bir bardak ısmarlamadan önce gözlerinde yaşlar olduğunu itiraf ediyor.[5] "Ugur beklemiyordum, beklemiyordum, Kathrin beklemiyordu, kimse böyle iyi bir sonuç elde edeceğimizi beklemiyordu" diyor Bourla. "Bir oyun değiştirici ile karşı karşıya olduğumuzu anladık." Alkol kullanmayan Uğur ve Özlem, Mainz'de birbirlerine siyah çay hazırlarken, mutlulukla "daireyi

dolaştıktan" sonra kızlarının yaptığı pastanın tadını çıkardılar. Uğur, “Büyük bir rahatlama” diye hatırlıyor. "Aşının bağışıklık sağladığına dair pek çok kanıt vardı" diyor ve "o zamana kadar kesin bir kanıt yoktu."
Uğur ve Özlem, aşının daha sonra virüs kapacak kişilere zarar vermeyeceğini ancak şimdi kesin olarak biliyorlardı. Berlin ve Mannheim'da okuduğum aşamaSadece aşının güvenliğini kanıtlamıştı, ancak daha sonraki bir enfeksiyon durumunda tetiklediği bağışıklık reaksiyonunun çok güçlü olup olmayacağını değil. Bu arada, primatlar üzerinde yapılan testler, aşının virüsün daha fazla hücreye bulaşmasına yardımcı olduğu enfeksiyon arttırıcı antikorlara dair hiçbir kanıt göstermedi. Ama şimdi öyle olmadığına dair gerçek kanıtlar vardı. 1960'larda Washington'da olduğu gibi ya da SARS ve MERS'e karşı bazı aşılar için hayvanlar üzerinde denenen ve görünüşe göre hasara yol açan hiçbir korku senaryosu olmamıştı. Bağışıklık ordusunun aşırı hevesli askerlerinin sağlıklı organlara saldırdığı bir "sitokin fırtınası" da gözlenmedi. Faz III çalışmasında, hiçbiri aşı uygulamasıyla ilgili olamayan altı ölüm meydana geldi. Uğur şaşkınlıkla Özlem'e bunun “mükemmel bir sonuç” olduğunu söyledi.
Ocak ayının sonundan bu yana, iki doktor her sabah kemiren bir sesle uyandılar, ancak "Lightspeed Projesi" nin sefil bir şekilde başarısız olacağını, dikkatlice kurdukları şirketin borç batacağını ve kanser tedavisi kaynaklarının tehlikeye gireceğini asla açık sözlü olarak düşünmediler. Şimdi kanepede yan yana oturuyorlardı, ellerinde çay fincanı ve ilk kez başarısızlığın yıkıcı sonuçları hakkında açıkça konuşuyorlardı. Uğur, “Aylardır ışık hızında seyahat ediyorduk ve şimdi aniden zaman durmuş gibi geldi” diyor. "Duygulanmamıza izin verdik ve başarılı olmasaydık bunun bizim ve aylarca gece gündüz çalışan ekip için ne anlama geleceğini düşündük." İki bilim adamı, onları bu noktaya getiren tesadüflerin yanı sıra birçok bilinçli seçimi inceledi. Özlem, "Bunun dünya için ne anlama geldiğini yüksek sesle düşündük" diyor. "Doğanın merhametli olduğunu gösterdiği için mutlu ve minnettardık."
Hem Pfizer hem de BioNTech halka açık şirketler olduğundan, çiftin sonuçları kamuya açıklanmadan önce yöneticileri ve memurları dışında kimseyle bu haberi paylaşması yasaklandı. Albert Bourla, "O zamanlar, bu dünyadaki en önemli bilgi parçasıydı," diyor, özellikle de Pfizer, FDA'dan mümkün olan en kısa sürede acil durum onayı için başvurmayı planladığı için. Uğur'un, iki yeteneğe olan sarsılmaz inancından dolayı fazlasıyla ödüllendirilmesi gereken, çiftin cömert destekçisi Thomas Strüngmann ile iletişime geçmesine izin verilmedi. Ama BioNTech denetleme kurulu başkanı Helmut Jeggle'ı ve Uğur'u Thomas Strungmann'la tanıştıran yatırımcı ve denetleme kurulu üyesi Michael Motschmann'ı aradı. Motschmann, sonuç hüsran olursa Uğur'a ne diyeceğini merak ederek, saat 22.00'de bir aşağı bir yukarı yürüyordu. "Düşünüyordum, eğer işler ters giderse onu nasıl yeniden kurabilirim?" diyor. Dakikalar sonra, tüm korkuları yatışmıştı. "Michael," dedi Uğur telefonda, "düşündüğümüzden bile daha iyi."

Ertesi öğleden sonra, 9 Kasım Pazartesi saat 12:45'te Pfizer ve BioNTech, çığır açan gerçekleri dünyayla paylaştı. Yanıt, her iki şirketin de beklediğinden daha da ezici oldu. Şirketlerin hisseleri yükseldi ve piyasa değerleri milyarlarca dolar yükseldi. BioNTech, aspirin üreticisi 157 yıllık ilaç devi Bayer kadar değerli oldu. Hisse senedi piyasaları genel olarak canlandı - S&P 500 New York'ta rekor bir yükseklikte açılırken, yatırımcılar şimdi pandeminin sona ermesini bekleyen British Airways'in ana şirketi IAG ve Air France-KLM gibi havayollarına para akıtarak ham petrolün fiyatını yükseltti petrol güçlü yükselsin.
Uğur ve Özlem, dünyanın dört bir yanından çok sayıda kişisel mesaj aldı. "Bütün arkadaşlarıma şunu söyleyeceğim.BioNTech ekibini tanıyorum. Normalde gösteriş yapmayız ama bu sefer yapıyoruz !!!!!!! ", erken bir yatırımcıdan gelen bir e-posta dedi. "Son 100 yılın en önemli keşfi olabilir !!!!", bir bilim meslektaşı ve uzun zamandır arkadaş olan bir arkadaş yazdı, bir diğeri mesajı gönderdi: Kutlayın!
Yüzde 75 etkili bir aşı bulmayı umut eden Anthony Fauci, sonucu "tek kelimeyle olağanüstü" olarak nitelendirdi ve gazetecilere sonuçların "mRNA platformunu doğruladığını" söyledi. Fauci, diğer aşıların da etkili olacağının ve sonunda insanlığa Covid-19 pandemisinden bir çıkış yolu sunacağının çok muhtemel olduğunu söyledi. Diğer üreticilerin çoğunun yumrulu çıkıntılara da odaklanacağına işaret ederek, "Bu, başak proteinini bir hedef olarak büyük ölçüde doğrular ... bağışıklık tepkisi" dedi. BioNTech ve Pfizer "ileriye dönük ilk üreticilerdi", ancak bunu faz III denemelerinden on bir aşı daha takip edecekti.[6]
Aşı cephesinden gelen olumlu haberler, hükümetlerin, özellikle ikinci bir dalganın ortaya çıktığı ve bir yaz görece özgürlükten sonra kısıtlamaların yeniden başlatıldığı Avrupa'da, karantinaları haklı çıkarmasını da kolaylaştırdı. Almanya birkaç gün önce "acil durum frenini" çekmiş, tüm restoranları ve etkinlik mekanlarını kapatmış ve özel haneler arasındaki temasları ciddi şekilde kısıtlamıştı.[7] Ancak BioNTech'in sonuçları dünyaya yeni bir umut verdi. Artık insanların ihtiyacı olan tek şey biraz daha sabırdı.
O zamana kadar matbaanın icadıyla tanınan şehir Mainz, tüm dünyada manşetlere hakim olan bir tıp devriminin merkez üssü haline geldi. BioNTech aşı şişesinin bir fotoğrafında British Daily Mirror'ın manşeti "Bizim küçük umut şişemiz" oldu.New York Times, Uğur ve Özlem'in laboratuvar önlükleri içinde ve kocaman sırıtarak çekilmiş eski bir fotoğrafının üzerine, şirketin dik hisse fiyatını gösteren bir grafikle, "Aşı, önümüzdeki baharda normal bir hayatın habercisidir ›" manşetinde bulundu.[8] The Economist, etkinlik verilerinin "pandeminin sonunun başlangıcını" işaret ettiğini söyledi.
Uluslararası medya, BioNTech'in Halkla İlişkiler departmanını her saat yüzlerce soru yağmuruna tuttu. Uğur ve Özlem ile ilk kez birlikte, iş ortağı ve evli bir çift olarak röportaj yapıldı. Mart 2020'de Uğur'un bir muhabir tarafından tasvir edilmenin doğru olmadığını, Jasmina Alatovic'in kendisi hakkında konuşmayı

sevmediğini söyledi. İkilinin uluslararası arenada yeni kazandığı önemin hakkını vermeyen arka planda yapayalnız bir bitki ile kendilerine derme çatma bir ofis olarak hizmet veren evlerindeki yemek odasından video konferans yoluyla gazetecilerle konuşmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Uğur, sık sık arkasından kapıyı kapatmayı unutarak aile oturma odasını ortaya çıkardı. Dünyanın her yerinde görülmekten kaçınmak isteyen ikisinin kızı, "Yerde emekleyerek profesyonel oldum" diye hatırlıyor. Keman dersleri imkansız hale geldi.
Çift haberlerde göründüğünde, Helmut Jeggle'ın aylardır yetersiz alışverişte bulunduğu Berlin ve Brüksel'den politikacılar da BioNTech denetleme kurulu başkanına kısa tebrikler gönderdiler. Ancak bir adam hala mutsuzdu. Kaybettiği seçimin yasallığını şimdiden sorgulayan Donald Trump, bir dizi tweet attı. «Uzun zamandır söylediğim gibi @Pfizer ve diğerleri, önceden cesaretleri olmadığı için ancak seçimden sonra bir aşı açıklayacaklardı. Aynı şekilde, @US_FDA'nın bunu siyasi nedenlerle değil, daha önce duyurması gerekirdi.Hayat kurtarmak, "diye yazdı.[9] Ayrıca Demokratların etkinlik çalışmasının sonuçlarını kasten geciktirdiğini iddia etti.[10] Trump üç ay içinde Beyaz Saray'da olmayacaktı, ancak halkın aşıya olan güvenini sarsma yeteneğine sahipti ve bu hala tehlikeliydi.

Bu arada, kamuoyu AB'ye neden burada her yerde geliştirilen en kaliteli aşının henüz sağlanmadığını merak ettiğinden, Avrupa'daki siyasi karar alıcılar ilgi odağındaydı. Birdenbire Brüksel ile müzakerelerde bir aciliyet duygusu belirdi. Pfizer'den meslektaşlarıyla birlikte AB ile müzakerelere öncülük eden Sean Marett, "Atın dörtnala gitmek üzere olduğunu fark ettiklerinde, onu durdurmak ve hızla atlamak istediler" diyor.
Her zaman ayık bilim adamı olan Uğur, AB'nin eylemlerini çok daha az eleştirel olarak gördü. Yeni bir teknolojiye dayalı bir aşı hakkında bilinçli bir karar vermek, uzmanlar verilere sahip olana kadar zordu. "Aşı yarışının başlangıcında atımız pek bilinmiyordu" diyor. "Komisyon kanıt bulunana kadar bekledi - bu kanıta dayalı bir stratejiydi."
Aslında, etkinlik sonuçlarının yayınlanmasından bir gün sonra, 11 Kasım'da Avrupa Birliği, 100 milyon doz daha ekleme seçeneği ile 200 milyon doz aşı satın alma sürecinde olduğunu belirten bir bildiri yayınladı. Bununla birlikte, ertesi gün imzalanan anlaşma, daha küçük bir nüfusa sahip olan ABD'nin neredeyse dört ay önce imzaladığı anlaşmanın yalnızca yarısı büyüklüğündeydi ve tüm AB üye ülkeleri değil[11] BioNTech aşısı üzerindeydiİlgili.[12] Son olarak, Federal Sağlık Bakanı Jens Spahn, şimdi katılmayı reddeden Avrupa ülkelerinin başarısızlığını telafi etmek için önceki siparişin çok daha büyük bir bölümünü - yaklaşık 100 milyon doz - devralmaya istekliydi. Almanya daha sonra 70 milyon kutuyu AB havuzuna iade etti[13], Fransa'nın kendi aşı geliştiricisi Sanofi'ye güvendiği ve sözleşmelerin ilk turuna katılmayı reddettiği yönündeki spekülasyonları körükledi - bu iddia Fransa tarafından

reddedildi.[14] Sözleşme sürecine aşina olan bir kişi, "Malta sipariş vermediği için orantılı miktardan 70 milyon kutu düşemeyeceğinizi varsayalım" dedi. Müzakerelerin tamamlanmasından kısa bir süre sonra, Avrupa Parlamentosu'ndaki en büyük siyasi grubun sağlık politikası sözcüsü, Brüksel'de BioNTech / Pfizer aşısını desteklemek için muhalefet olduğunu kamuoyuna doğruladı. Sözleşme müzakereleri hakkında bilgilendirilen Alman parlamenter Peter Liese, anlaşmanın bu kadar uzun sürdüğünü, çünkü kendi görüşüne göre "Pfizer ile ilgili sorunlar" olduğunu yazdı. BioNTech "ciddi bir Alman orta ölçekli şirketidir, Pfizer ise açıkça farklı fikirleri olan büyük bir Amerikan şirketidir ve bu nedenle iyi ve adil bir sözleşme yapmak için sabır ve baskı gerekliydi". CDU'nun bir üyesi olan Liese, "Pfizer'in, örneğin veri şeffaflığı ve sorumluluğuyla ilgili olarak kabul edilmesi zor fikirleri olduğunu" söylemeye devam etti.[15] .

BioNTech'in yönetim kurulu daha sonra Brüksel'de milletvekillerini şirketle veya "soğukkanlı kapitalizmin simgesi" olarak görülen ABD'li ortağıyla işbirliği yapmamaya ikna etmek için lobicilerin tutulduğunu öğrendi. Müzakere taktiklerine aşina olan bir kişiye göre, bu lobiciler, “CureVac veya Sanofi veya tamamen Avrupalı bir şirkete bir tane verelim.Euro, Avrupa için bir Euro'dur. BioNTech'e verirsek 50 senti her zaman ABD'de biter."

Bir hafta sonra Moderna, aşılarının yaklaşık yüzde 94,5 etkili olduğuna dair rakamlar yayınlayarak mRNA'nın Covid-19 ile savaşma yarışında lider teknoloji konumunu pekiştirdi.[16] BioNTech ve Pfizer, o vahim Pazar gününden beri, bağımsız komitenin ön analizinin aşılarının daha etkili olduğunu bulduğunu biliyorlardı, ancak herhangi bir hayal kırıklığını önlemek için, eğer bu son analiz sonuç verirse, sadece "yüzde 90'ın üzerinde" ifadesini kullanmaya karar verdiler. biraz daha düşük bir değer. 18 Kasım'da BioNTech ve Pfizer, koronavirüse yakalandığı bilinen 170 kişiden sadece sekizinin iki doz aşı aldığını ve ürünü yüzde 95 etkili hale getirdiğini tespit eden bu analizi yayınladı. Daha da önemlisi, yaşlılara karşı daha az koruyucu olma eğiliminde olan diğer bulaşıcı hastalıklara karşı aşıların genel eğiliminin aksine, virüsten en fazla risk altındaki nüfus olan 65 yaş ve üstü kişilerde yüzde 94'ten fazla etkiliydi. Bilinmeyen faktörler sonunda ortadan kaldırıldı: aşı işe yaradı, iyi tolere edildi ve en çok ihtiyacı olanları korudu. Her iki şirket de birkaç gün içinde İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'nde onay için başvuruda bulunacaklarını açıklayarak insanlık tarihinin en büyük aşı kampanyasının başlamasının önünü açtı.

Kutlamak için neredeyse hiç zaman yoktu. Aynı gün Almanya Federal Cumhurbaşkanı Frank-Walter Steinmeier'in Berlin'deki Tagesspiegel gazetesinde yayınlanan konuk makalesinde, “Özlem Türeci ve Uğur Şahin ve ekibinin takdire şayan başarıları sayesinde, belirleyici bir katkı yapmaktan gurur duyabiliriz. Corona Pandemisinin üstesinden gelmek için Almanya'dan gelecek."[17] Ancak, Avrupa'yı aşıyı kendi kullanımı için biriktirmemeye çağırdı. "Almanya ve Avrupa şimdi, örneğin daha yoksul ülkelerdeki sağlık

çalışanlarını olabildiğince çabuk korumak için, bu kotaların bir kısmından en baştan vazgeçmeye hazır olduklarına dair siyasi bir sinyal vermelidir" diye yazdı.
Bazıları, soğuk zincirle ilgili kısa vadeli gereksinimler ve gelişmekte olan ülkeler için olası önemi hakkında endişelerini dile getirdi - çünkü BioNTech aşısının nakliye sırasında yaklaşık eksi 70 santigrat derece sıcaklıkta saklanması gerekiyordu. Uğur Bill Gates, 2018'de Uğur Bill Gates'in mRNA aşılarının bulaşıcı hastalıklarla mücadelenin anahtarı olduğunu açıkladığı zaman, o Berlin otel odasında oturan Bill ve Melinda Gates Vakfı'ndaki immünolog Lynda Stuart, "Biraz acı tatlı bir bulgu" diyor. "İşe yaradığını öğrendiğimizde, aşıyı düşük gelirli ülkelere nasıl ulaştıracağımızın lojistik sorunuyla karşılaştık." Ancak o zamanlar, bu tür endişeler tamamen varsayımsaldı. BioNTech, aşının normal buzdolaplarında saklanabilmesi için BNT162b2'yi stabilize etmek için zaten çalışıyordu ve bu arada, Covid-19 aşılarına adil erişimi sağlamaya yönelik uluslararası girişim Covax, lojistik açıdan daha az zorlayıcı ürünler tedarik etmeye öncelik verecekti. Örneğin, birkaç hafta içinde dünya çapındaki düzenleyici kurumlar tarafından onaylanacak olan Oxford / AstraZeneca aşısı gibi.

Sean Marett, durmaksızın aşı dozlarını güvence altına almaya çalışan ülkelerden telefon alırken - karısı, sürekli rahatsızlık nedeniyle onu evden yasaklamış ve ön bahçeden uluslararası hükümet yetkililerini aramaya zorlamıştı - küçük bir kısmı işe yaradı. Lightspeed ekibinin birkaç ülkede onaylanması için gece gündüz çalışan aşının evraklarını hazırlıyor. Pfizer ile ortaklığın çok önemli olduğu bir kez daha kanıtlandı - çünkü BioNTech bir "pazarlama onayı başvurusu" için gerekli belgeleri kendi başına ve sıfırdan bir araya getiremedi. Halihazırda yüzlerce ilacı pazarlamış olan Amerikan ilaç devi, bu amaç için yıllar içinde geliştirilmiş ve artık BioNTech'in üretim süreçleri ve güvenlik testlerinden elde edilen kesin verilerle doldurulabilen bir şablona sahipti. Test merkezlerinden yeni bilgiler geldikçe eklenerek Londra, Amsterdam ve Maryland'deki yetkililere iletildi.
Amerikan FDA aksine, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) yerine derhal tıbbi acil sübvansiyon sona birinin, aşı için bir “şartlı pazarlama ruhsatı” için amaçlanmıştır. Bu yüzden artık birkaç hafta da olsa daha fazla veri gerekli. Bireysel AB üyesi ülkeleri kendi acil onayları yapmaları mümkündür ancak UK MHRA hariç, EMA gerisinde kaldığı idi. ülkesinin yıl sonuna kadar resmen Avrupa Birliği üyesi olmasına rağmen, kapıdan çıkar zaten tek ayak ve kendi onay süreci ile kendini güvence altına almak istedi.
Ekim ayından bu yana BioNTech ve Pfizer'den başvurular alan MHRA, şirketleri klinik araştırma sonuçlarını mümkün olan en kısa sürede göndermeye çağırdı ve böylece işlerin hızlanmasına yardımcı oldu. Ajansın beklediği en son veriler, aşının hamile kadınlar için güvenli olup olmadığını belirlemek için hamile sıçanlar üzerinde yürütülen ikinci bir toksikoloji çalışmasının sonuçlarını

içeriyordu. Fransa'nın Lyon kentinde yürütülen çalışma, sonuncusundan bu yana henüz tam olarak tamamlanmadı.Kalite kontrol sonuçlarının ikinci bir ekip tarafından iki kez kontrol edilmesi gereken bir adım hâlâ askıdaydı. Ancak, Birleşik Krallık düzenleyicisi bir ara raporu kabul etmeyi kabul etti.
2 Aralık 2020'de, Uğur'un Lancet makalesini okumasından tam on ay sekiz gün sonra ve etkinlik sonuçlarının açıklanmasından sadece üç hafta sonra, MHRA klinik olarak test edilmiş bir Covid-19 aşısını onaylayan ilk düzenleyici kurum oldu. Aynı zamanda tarihte bir mRNA ilacını onaylayan ilk düzenleyici kurumdur. "Lightspeed projesi"nden önce BioNTech, 2023'te kanser tedavilerinden biri için onay almayı planlamıştı. Küresel bir trajedi bu programı hızlandırmıştı. Ancak onay haberi geldiğinde ekibin mutlu olacak zamanı yoktu. Tarihi an, ertesi sabah sanal bir toplantıda tebriklerle dolu bir sunum çizelgesiyle belgelendi. Sıradan bir “Aferin”den sonra Uğur bir sonraki slayda tıkladı. "Şimdi bugünün görevlerine."
İngiltere, Sağlık Bakanı Matt Hancock da dahil olmak üzere, oradaki politikacılar, onayı Brexit için bir zafer olarak gördüğünden, İngiltere'de çok daha büyük bir coşku vardı, ancak Büyük Britanya, diğer AB üye ülkeleri gibi, EMA'nın merkezi planından herhangi bir zamanda sapmış olabilir. .[18] MHRA, onay haberlerinin siyasi olarak kullanılacağını çok iyi biliyordu ve bu nedenle sağlık politikası iletişiminde bir ders verdi. Sorumlu bakanlarla yan yana olmak yerine, ajansın başkanı ve farmakolog June Raine, onay sürecinde yer alan diğer iki bağımsız uzmanın da katıldığı kendi basın toplantısını düzenledi. Yavaş ve metodik bir şekilde, MHRA'nın kendisini bir aşıya "mümkün olduğunca çabuk" hazırlamak için nasıl "dinamik inceleme" ("yuvarlanan inceleme") gerçekleştirdiğini açıkladı. Sunum yaptı ve yazılı notlar ekledivurgulayarak ekledi: "Ancak bu, herhangi bir kısaltmanın alındığı anlamına gelmez, hiç de değil."[19]
Aynı sabah, EMA süreç akışının Birleşik Krallık Acil Durum Prosedüründen daha fazla kanıt ve güvenlik incelemesi gerektirdiğine işaret ederek bu mesajı biraz baltaladı.[20] Bilginin yetkililere iletilmesini yorulmadan sağlayan düzenleyici sistemden sorumlu Constanze Blume sunumu göreceli hale getirdi. "Yalnızca bir klinik çalışmamız vardı" diyor ve "sadece bir veya iki üretim tesisimiz vardı - nasıl farklı türde veriler üretebilirdik?"
Constanze Blume ile yakın işbirliği içinde çalışan Ruben Rizzi, tüm yetkililer için onay sürecinin hızının basitçe daha az bürokrasinin sonucu olduğuna dair hiçbir şüphe bırakmıyor. "Herkes tam anlamıyla 24 saat çalışmaya hazır olduğunda ve günde iki veya üç kez, normalde dağıtmak için on veya yirmi saatiniz olan sorular ve cevaplar aldığınızda, işleri halledersiniz" diyor. "Bu tür operasyonel hazırlık her yerde geçerliydi ve bu çoğu zaman tasarruf sağladı."

Düzenleyicilere bilgi edinme yarışı, aşının – artık yaygın olarak belirli bir makale tarafından atıfta bulunulan – tarih yazdığı andan itibaren ilgililerin dikkatini dağıttı. Edward Jenner'ın 18. yüzyılda çiçek hastalığını aşılamak için

kullandığı neşterin hemen yanında, Londra Bilim Müzesi'nde bir BNT162b2 ampulü ile ölümsüzleştirilen an. Ve böylece 1950'lerde Büyük Britanya'da BCG aşısını ilk alanlardan biri olan Maggie Keenan, 8 Aralık'ta bir hastanedeydi.English Coventry, klinik olarak kanıtlanmış ve onaylanmış ilk koronavirüs aşısını almakta özgür.[21] "Bu, bu yıl çoğunlukla yalnız kaldıktan sonra nihayet Yeni Yılda ailem ve arkadaşlarımla tekrar vakit geçirmeyi dört gözle bekleyebileceğim anlamına geliyor"[22] dedi Keenan. Takip eden saatlerde yüzlerce insan da aşıyı aldı ve Maggie gibi uluslararası basına mutlu röportajlar verdi.
Uğur ve Özlem bu sahnelerin hiçbirini fark etmemiştir. Mainz'deki evlerinde 700 kilometreden fazla uzaktaydılar, Avrupalı ve Amerikalı yetkililer tarafından ilacın yıl sonuna kadar kendi ülkelerinde onaylanması için gerekli olan belgeleri sürüyorlardı. Şişelerin İngiltere'ye olan yolculuğunu yakından takip ettik ve güncel tutulduk" diyen Özlem, "Ancak raporları canlı izleyemeyecek kadar meşguldük." Şirketinin bilimsel araştırmalarının başarısına duyduğu sessiz güven, pandemi ilerledikçe bile her zaman sarsılmaz görünen Uğur, gergin olduğunu itiraf ediyor. Aşının şu anda klinik deneylerde 44.000 kişiden 22.000'den fazlasına uygulandığını görmüş olmasına rağmen (geri kalanı plasebo aldı), "insanlar gerçek dünyada aşılandığında bu farklıdır" diyor.
Ancak daha sonra ikisi, Maggie ve diğer aşılı kişilerin kliplerini akıllı telefonlarında bağımsız olarak izledi. Uğur, “Çok duygulandım” diyor. "Her zaman kişiselleştirilmiş kanser tedavisi ilaçlarına odaklanmıştık ve o an, bulaşıcı bir hastalık aşısı geliştirirken bazen kişisel görünmediğini fark ettim, şimdi milyarlarca kişisel hikaye vardı." Özlem vakasında, yaşlı hastalara bakan hemşirelerin videoları, pratik çalışmalarını yaptıkları Homburg hastanesine dair anıları canlandırdı.Doktorluk eğitimi aldı ve çift bir araya geldi. Ayrıca çocukluğunda ve gençliğinde hep babasının hasta bakımını izlediği için koğuştaki işleri ve hastaların kişisel bakımını özlemişti. Uğur'la birlikte icat ettikleri yenilikleri artık nadiren görüyor veya duyuyor, ancak Salı akşamı bu insanlara isimler, yüzler verildi ve akrabaları ekranda ona gülümsedi. Özlem, "İşinizin sonucuna bir kez daha bu kadar yakın olmak harika bir duygu" diyor.

Atlantik genelinde FDA, aşıya halkın güvenini sağlamak için çalıştı. Ajans, Pfizer'den alacağı veriler üzerinde bir güvenlik riski almak istemedi: küçük bir yerleşik klavye ve LCD ekranlı şifreli bir sabit disk toplamak için silahlı subayları şirketin New York genel merkezine gönderdi. PIN'i girmek için çok sayıda başarısız girişimde bulunulması, sabit sürücünün otomatik olarak silinmesine neden olur. Ancak bu önlemlerle süreç radikal bir şekilde şeffaf hale geldi.
10 Aralık Perşembe günü, internet üzerinden canlı yayınlanan ve haber kanalları tarafından yayınlanan bir dış uzman paneli toplantısı düzenlendi. Evden engebeli video konferans yoluyla bağlanan panel üyeleri, aşının alerjisi olanlara, hamile kadınlara veya emziren kadınlara verilip verilmeyeceği gibi kapsamlı bir

güvenlik ve etkinlik endişeleri listesinden geçti. Ayrıca, Faz III denemesinde plasebo alanların gerçek aşıyı yaptırmaları gerekip gerekmediğine dair zorlu etik soruyu tartıştı.genel halk aldı. Uzun vadeli yan etkiler hakkında veri toplamak için aşı almamış ve karşılaştırma için kullanılabilecek bir kontrol grubu oluşturulmalıydı. Ancak teknik olarak temiz verilere sahip olmak için on binlerce insanın hayat kurtaran bir ilacını alıkoymak doğru muydu? Tartışma, acil bir çözüm olmaksızın ileri geri gitti.
Sekiz saatten fazla süren tartışmadan sonra, Panel Başkanı gündemdeki en önemli soruya döndü: "Mevcut tüm bilimsel kanıtlara dayanarak, Pfizer-BioNTech'ten Covid-19 aşısının faydaları, risklerden daha ağır basıyor mu? 16 yaş ve üzeri kişilerde kullanılır mı? » Oylama birkaç dakika sonra gerçekleşti. Panelin dört üyesi hayır oyu kullandı (ikisi daha sonra 16 ve 17 yaşındakiler hakkında ek verilere ihtiyaç duyduklarını söyledi) ve bir üye çekimser kaldı.[23] On yedi evet oyu verdi. Ertesi gün, FDA acil durum onayı verdi.
Takip eden günlerde, Uğur'un ve Özlem'in posta kutularına, çoğu kez aylarca süren acılı ayrılıktan sonra yakında yaşlı akrabalarına kavuşacak olan ailelerin, minnettar insanların fotoğrafları giderek arttı. Gazeteler, Uğur ve Özlem'in çok sevdiği Yüzüklerin Efendisi filmlerinin yıldızlarından İngiltere'de Ian McKellen'in de aralarında bulunduğu ünlü kişilerin enjekte edildiği fotoğraflarıyla doluydu. Başkan seçilen Joe Biden, aşıyı televizyondan canlı olarak aldı.
Görüntü seli, kararını en erken 29 Aralık'ta vereceğini açıklayan EMA'nın eleştirel bakışını yoğunlaştırdı. İrlandalı yönetmen Emer Cooke ajansın süreci hızlandırmak için "24 saat çalıştığını" söylediğinde,[24] fotoğraf çekenleri Amsterdam genel merkezine gönderdi ve haber sayfalarına EMA binasındaki ışıkların saat 23.00'te nasıl kapatıldığına dair fotoğraflar yayınladı.[25]Şüphesiz Cooke ve ajansın sıkı çalışması, BioNTech'in EMA'daki gizli belgelerine erişilen bir bilgisayar korsanlığı saldırısıyla kesintiye uğradı.
BioNTech'in kendisi, aşı kampanyasını başlatmak için 2021'in başına kadar beklemek yerine, AB için ayrılmış milyonlarca dozu serbest bırakması için çeşitli kurumlar tarafından baskı gördü. Ancak sözleşme müzakerelerinde yaşadığı tüm denemelere ve sıkıntılara rağmen, Sean Marett inatla bu isteklerine boyun eğmeyi reddetti. Ardından, 21 Aralık'ta, ilk veri dilimini aldıktan 76 gün sonra, EMA aşıyı onayladı ve tipik olarak birkaç ay süren bir süreci kısalttı. Avrupa Komisyonu Başkanı Ursula von der Leyen daha sonra, EMA'nın karar vermesi için geçen fazladan haftaların "güven ve güvenlik açısından kritik öneme sahip" olduğunu, ancak "gecikmeden dersler çıkarılması gerektiğini" söyledi. .[26] Ama o an suçlamadan çok rahatlama anıydı. Emer Cooke, onayı "2021'in 2020'den daha iyi bir yıl olabileceğinin bir işareti" olarak selamladı ve bir hafta sonra AB çapında bir başlangıç planlandı.
Bu arada, Avrupa Komisyonu, Avrupa'daki milletvekillerinden AB'nin neden daha önce vatandaşları için daha fazla aşı sağlamadığını soran ters rüzgarlarla

karşı karşıya kaldı. Bavyera Başbakanı ve CSU lideri olarak Angela Merkel'in koalisyon hükümetinin bir parçası olan Markus Söder, AB'nin "çok geç ve çok az" sipariş verdiğini ve üreticilerle müzakerelerde "cimri" olduğunu söyledi.[27] Avusturya, Polonya ve Macaristan'ın önde gelen politikacıları eleştirmenler korosuna katıldı.[28] Aylar sonra, Fransa Cumhurbaşkanı Emmanuel Macron AB'nin "yıldızlara ulaşmadığını" kabul etti ve şunları ekledi: "Yeterince hızlı değildik, yeterince güçlü değildik. Aşıların ortaya çıkmasının daha fazla zaman alacağını düşündük."[29]

6 Ocak 2021'de AB'nin Berlin'deki üst düzey temsilcisi Jörg Wojahn, Almanya Federal Meclisi'ne AB'nin yavaş aşı tedarik sürecini açıklamaya çalıştığı bir mektup gönderdi. "BioNTech ile müzakereler, aşının gerekli etkinliğe sahip olacağı ve 2020'de onaylanan ilk ilaç olacağı konusunda uzaktan bile emin olmadığı bir zamanda gerçekleşti" diye yazdı. "Bu kadar erken bir aşamada nesnel olarak tanımlanabilir olsaydı, tüm dünya BioNTech'e ve bu tek aşının üretim kapasitelerine yatırım yapardı ve şirketin bugün teslimat sorunu yaşamayacaktı." BioNTech'in dünyanın dört bir yanındaki yatırımcılardan üç katından fazla talep edilen bir finansman turunda topladığı bir milyar ABD dolarının dörtte üçü.

Ancak tek başına para muhtemelen süreci bu kadar hızlandırmazdı. Şubat ayının başında, AB Komisyonu'nun aşı müzakerecisi Sandra Gallina, ekibinin yaklaşımını savunmak için Avrupa Parlamentosu'nun bütçe komitesinin huzuruna çağrıldı.[30] "Daha fazla parayla bile, kesinlikle daha fazla kutu alamazdık" dedi, "çünkü sorun ... üretim."[31] Gallina'nın sözleri yorumcuların öfkesini çekti, özellikle Alfred Nobel Ekonomi Ödülü sahibi Paul Krugman, AB aşı tedarikini "neredeyse kesinlikle binlerce gereksiz ölümle sonuçlanan bir fiyasko" olarak nitelendirdi.[32] .

Ancak üretim artışını denetleyen Sierk Poetting, Sandra Gallina'nın haklı olduğuna inanıyordu. "Bence bu doğru" diyor iddiası. "Mümkün olduğunca çabuk inşa ettik, lipit arzımızı olabildiğince çabuk artırdık." Hammadde tedarikini güvence altına almak için küresel çaba biraz yardımcı olabilirdi, ancak sadece soruna para harcamak boşuna olmazdı.değişti. Poetting, Marburg'daki yeni tesise taşınmadan önce üretim için hangi ekipmana ihtiyaç duyacaklarını bile bilmiyorlardı, diyor. "[BioNTech için] 2 milyar avro daha olsaydı bile, Kasım ayında ek üretim yine de mümkün olmazdı." 12 milyar avroyu aşan aşı sözleşmeleriyle şirket, artık ek üretim tesisleri kurmayı göze alabilir. Poetting, 2020'deki çabalarla ilgili olarak, "Buna ayık bir gözle baktığımızda, daha fazlasını yapamazdık" diyor.

Pfizer'den Albert Bourla da benzer şekilde görüyor. Warp Speed Operasyonu'nun kendi görüşüne göre "o kadar çok para fırlattı ki bir kısmı bir yere takıldı" ve bununla Moderna'nın başarılı mRNA aşısını kasteden ABD'ye karşı daha eleştirel bir duruş sergiliyor. Fon kabul etmeyi reddettiği Trump yönetiminin "fonu düzgün bir şekilde dağıttığına" inanmıyor ve ABD'nin kendi nüfusu aşılanana kadar diğer ülkelere yurt içinde üretilen aşı ihracatını bu kadar

uzun süre durdurma girişimlerini eleştiriyor.[33] . Bourla, AB'yi “Avrupa üretiminin en azından bir kısmının diğer ülkelere gitmesine müsamaha gösterdi” diyor. "ABD'de çeşitli nedenlerle çok zordu."
ABD ve AB yaklaşımlarının nispi değerleri ne olursa olsun, Brüksel, Kasım ayında imzalanan sözleşmeden isteğe bağlı 100 milyon kutuyu güvence altına alarak eleştirmenlerini susturmak zorunda kaldı. BioNTech ve Pfizer, riskleri kendilerine ait olmak üzere Avrupa için ek kapasite sağlamıştır. Bununla birlikte, lipid nanoparçacıklarının üretimindeki bir komplikasyon nedeniyle, aşının mRNA'sını koruyan yağlı zarflar, başlangıçta önemli arz darboğazları olmalıdır.
Uğur'un bundan önceki haftalarda böyle bir sorunu vardı. Uygulanan etkinlik bildirimi. Bu önemli bileşenlerin çok büyük miktarlarda üretim sırasında bile aynı kalitede üretilmesini sağlamak için her partinin ayrı ayrı test edilmesi ve kontrol edilmesi gerekiyordu. Ancak ilk numuneler testleri geçemedi ve BioNTech veya Pfizer'deki hiç kimse nedenini tam olarak bilmiyordu. Aşı tesisleri durduğunda, her iki şirketin ekipleri de sorunun kaynağını bulmak için düzinelerce girişimde bulundu. Uğur, “Tuzların ve diğer kirleticilerin test süreci üzerindeki olası etkilerini anlamak için otuz yıl önce yayınlanmış çalışmaları okudum” diyor. Kısa süre sonra bunun bir dış tedarikçi tarafından yapılan lipid bileşenlerinden biriyle ilgili olduğu anlaşıldı. Pfizer'deki ekipler sorunu çözmenin bir yolunu buldular, ancak çözüm, üretim kaybını telafi etmek için çok geç geldi. 2020'nin son birkaç haftasında aşı üretiminin yarıya indirilmesi gerekiyordu: 100 milyon dozdan sadece 50 milyona.
Bu azaltılmış üretimin çoğu, erken alıcılara zaten vaat edilmişti: ABD ve Birleşik Krallık. AB Komisyonu Başkanı Ursula von der Leyen, BioNTech sürekli olarak ek üretim alanları oluşturmaya çalıştığı için kısa bir süre sonra bir cankurtaran simidi atacaktı. 24 Kasım'da Sean Marett, Sandra Gallina'ya bir e-posta gönderdi: "Komisyonun opsiyonunu kullanma isteğini tartıştık ..." diye yazdı, dijital damga nedeniyle bu talebin dikkate alınması gerektiğini çok iyi biliyordu. "Yaz ve sonbahar başındaki tartışmalarımızdan bildiğiniz gibi, önümüzdeki altı ayda üretim kapasiteleri çok sınırlı..." Marett, BioNTech'in Marburg tesisinden geçerek AB'ye yarısını vermek için bir yol bulduğunu da sözlerine ekledi. 100 milyon Euro Seçeneği yılın ilk yarısında sunabilmek, ancak bürokratik engellerin üstesinden gelinebilirse. Telefonda açıkladıKomisyon'a bu öneriyi uygulamak için "sizin desteğinize ihtiyacı olduğunu" söyledi. “İhtiyacımız olan tek şey üretim tesisimizin rekor sürede onaylanması. Her zamanki altı ila sekiz ay yerine, üç ayda yapmalıyız. "
23 Aralık'ta ek siparişi onaylayan bir e-posta aldım. Aylar sonra, BioNTech'in başlangıçta mali destek olmadan savaştığı üretim tesisi, AB'nin yüzünü kurtarmasına yardımcı olacaktı. Berlin'deki Federal Sağlık Bakanlığı, sitenin Şubat 2021'e kadar onaylanıp faaliyete geçirilebilmesi için Marburg yakınlarındaki yerel yetkililerle birlikte çalıştı.

O zamandan beri fabrikada dört yüz çalışan çalışıyor, bunların yarısı gece gündüz vardiyalı. Üretilmesi yaklaşık iki gün süren tek bir mRNA grubu, sekiz milyon doz için yeterli aşı sağladı. Diğer şeylerin yanı sıra, onaylı aşıyı alan ilk kişinin onuruna "Maggie" adlı bir lipid kabında üretilen ürün, paketlenmeden ve Avrupa'daki dolum ve rafinasyon tesislerine gönderilmeden önce saflaştırıldı ve formüle edildi. orada ampullere dolduruldu ve etiketlendi. Binadan çıkarken, değerli kargo BioNTech çalışanlarının yakın zamanda astığı parlak bir posterin yanından geçti. Şöyleydi: Marburg'dan dünyaya.

2020 yılının Noel arifesinde Uğur ve Özlem sonunda sessiz bir gurur anı yaşadılar. 76 yaşındaki Uğur'un profesörü Zürih'teki izni sırasında[34] İmmünolog Hans Hengartner, İsviçre aşı programının ikinci gününde BNT162b2 ile aşılandığını belirten bir mesaj gönderdi. Kısa bir süre sonra stratejik ortaklıklar ve lisanslama departmanının aktif başkanı Roshni Bhakta, Uğur'u video aracılığıyla aradı.ve Özlem'e çiftin büyük akrabalarının yaşadığı Türkiye ile şirketin yeni bir tedarik anlaşması imzaladığını bildirmek. Roshni Bhakta Uğur, atalarının topraklarında artık insanlara fayda sağlayacak bir ilaç geliştirmenin nasıl bir his olduğunu sorduğunda, durakladı. Uğur tablette, o sırada pandeminin merkez üssü ve Latin Amerika'da aşı kampanyası başlatan ilk eyalet olan Meksika'dan gelen görüntülere az önce bakmıştı. Halihazırda 120.000'den fazla insanı öldüren ülkeye 3.000 kutuluk ilk teslimat geldi, bu da dünyadaki dördüncü en yüksek rakam.[35] Mexico City'deki aşırı yük altındaki Rubén Leñero Hastanesi'nin yoğun bakım ünitesinde çalışan 59 yaşındaki hemşire Irene Ramírez, aşının ilk enjeksiyonunu yaparken görüntülendi ve tıbbi personel, hastalarını takip etmek için sıraya girdi. örnek. "Roshni," dedi Uğur, başını kaldırıp baktığında, "her şey çok kişisel geliyor."

10. Bölüm
Yeni normal
Sen yapmadıkça iyi bir şey yok.
ERICH KAESTNER

Noel tatili boyunca, Uğur adlı ve Özlem'in gelen kutularını başarı raporları ve fotoğraflar şeklinde motivasyonel mesajları aldı. Christoph Prinz - mRNA üretimini denetlenecektir vardı kalite güvence yöneticisi - AB çapında sevkiyata hazır olduklarını Puurs, Belçika Pfizer tesis, içinde aşı ile 1.600 "kuru buz" kutularının resmini gönderdi. Diğerleri Avrupa çapında dağıtım merkezlerine dünyanın en değerli ürün getirmek bitki dışında kuyruk kamyonların fotoğrafları gönderdi. Uğur ekibine “Haber için teşekkürler” yanıtını verdi. O bir tek santimetre yüksekliğinde bir anlık ekli "İşte bir fotoğraf kabaca biz ... başladık toplu büyüklüğünü gösteriyor ki var", sentetik mRNA ilk sarmalını içeren e-postaya küçük plastik tüp yirmi yıldır biraz önce ki o Özlem ve takım yapmıştı. arkasından basit molekül daha sonra oluşmuş - inanılmaz ama gerçek -

travmatize dünyaya getirdi rölyef, Lightspeed ait tükenmiş çalışanları saymıyorum çünkü tıbbi bir mucize için temeli. “Bu mümkün yapmak için Teşekkürler ve tebrikler,” Uğur email tamamladı. "Mutlu tatiller."
Doktorların ve hemşirelerin hayat kurtaran bir keşif yaptığı Amerika Birleşik Devletleri'nden de iyi haber geldi.[1] sonraİlk parti donmuş aşıyı çözdürdükten ve reçete edildiği gibi salinle sulandırdıktan sonra, ek bir altıncı doz için hala yeterli sıvı olduğunu buldular. BNT162b2'nin sıkı sevkiyatı, görünüşe göre anında beşte bir arttı ve pandemiden en fazla risk altındakileri korumak için on milyonlarca doz daha kullanılabilir hale geldi.
Haber kanalları bunu bir "Noel mucizesi" olarak selamladı. Ama Uğur için bundan başka bir şey değildi.Haftalarca her bir ampulden beş dozdan fazlasının çekilebileceği konusunda ısrar etmişti. Tüm şırıngalar eşit yaratılmadığından ve bazıları iç kısımda diğerlerinden biraz daha fazla sıvı tuttuğundan, üreticiler bunu güvenli oynuyor ve fazlalığa izin veriyor. Uğur, acemi bir netlikle, deneyimli Pfizer meslektaşlarına her bir ampulün içeriğinin yaklaşık yedi doz için yeterli olduğunu ve çok fazla aşının boşa harcandığını tavsiye etmişti. Uğur'un Pfizer'i bir ampulden ne kadar aşı çekilebileceği konusundaki tavsiyeyi değiştirmeye ikna etme girişimleri başarısız oldu. Pfizer ekibi konuya daha sonra geri dönmek istedi. Bundan memnun olmayan Uğur, Sierk Poetting'den, daha önce düzinelerce farklı şırınga türünü inceleyen Alex Muik tarafından tanımlanan milyonlarca özel “düşük ölü hacimli” şırınganın, farklılık fark edilir edilmez kliniklere dağıtılabilmesi için sipariş vermesini istedi. . Uğur'un öngörüsü bir kez daha meyvesini verdi. FDA, genel sağlık acil durumu göz önüne alındığında her ampulden altıncı doz almanın "kabul edilebilir" olduğunu söyledi. Yakında Avrupa İlaç Ajansı da aynı yolu izleyecek ve Poetting'in temin ettiği şırıngalar Avrupa aşı merkezlerine gönderilecekti.
Bu diş çıkarma sorunları çözüldükten ve BNT162b2'nin uluslararası iadesine başlandı, Uğur ve Özlem yavaş yavaş rahat bir nefes almaya başladı. Yılın başında birkaç gün izin aldılar ve onları evde kızlarıyla birlikte geçirdiler. Uğur'un on bir ay önce panik içinde Amazon'dan sipariş ettiği tüm vücudu koruyan koruyucu giysiler, çiftin koronavirüse karşı dünyanın ilk klinik olarak onaylanmış aşısını kurarken biraz ihmal edilmiş olan balkonlarını temizlemekle iyi iş çıkardı. Ancak ailenin geri kalanı aniden rahatsız oldu. Endişeli arkadaşlar ve meslektaşlar acil bir soruyla öne çıktılar: Aşı gerçekten işe yarar mı?
Paniğin nedeni, Birleşik Krallık sağlık yetkililerinin haftalık veri incelemeleri sırasında garip bir gözlem yaptığı Aralık ayının başından bu yana yayılan haberlerdi.[2] Londra'nın güneydoğusundaki Kent'te enfeksiyonlarda ani bir artış gösterdiler. Bir araştırma, "İngiltere'nin bahçesinde" yeni bir SARS-CoV-2 varyantının ortaya çıktığını gösterdi. Genellikle bir virüs ayda birkaç kez rastgele mutasyona uğrar[3] , ancak bu virüs zaten on yedi mutasyon geliştirmişti - bir patojenin yaşam döngüsünün bu aşamasında uzmanların gözlemlediğinden çok daha yüksek sayılar.[4] İngiltere Başbakanı Boris

Johnson, varyantın koronavirüsün orijinal "vahşi türü"nden yüzde 70 daha bulaşıcı olduğu konusunda uyardı ve uzmanlar, virüsün bu varyantının daha ölümcül olabileceğinden şüphelendi. Birkaç gün içinde İngiltere, hükümetlerin ülkeye giriş ve çıkışları yasakladığı bir parya devletine benziyordu. Ancak önlemler çok geç geldi. "Kent varyantı" kısa süre sonra Avustralya'dan Kıbrıs'a kadar düzinelerce ülkede keşfedildi.
Mutasyonlar bekleniyordu. Milyonlarca insana bulaşan koronavirüsün versiyonu fark yarattıWuhan'da keşfedilen patojenden sadece biraz farklıdır. Dünyanın her yerinde insanlar virolojik ilkelerden birini çabucak öğrendiler: Virüsler, çoğalmalarına izin verirseniz gelişir. Ya da sosyal medyada yayılan bir memenin dediği gibi: “Seni öldürmeyen şey mutasyona uğrar ve tekrar dener” (Seni öldürmeyen şey mutasyona uğrar ve tekrar dener).
Yine de, Kent varyantı bilim adamlarını korkuttu; çünkü bu varyantta aşının hedef antijeni, spike proteinin çıkıntısı önemli ölçüde değiştirildi.[5] Kısa bir süre sonra, Güney Afrika'da spike proteinin de değiştirildiği başka bir varyant keşfedildi.
Uğur ve Özlem, arkadaşlarına ve meslektaşlarına güvence verdi. Uğur, bir tanıdığına tamamen rahatlayarak "Herkes çok heyecanlı" dedi. "Her gün bir şeyler olmalı." Facebook ve Twitter'a ara verilmesi tavsiye edilir, diye ekledi. Çift, hayatta kalan enfeksiyon veya aşı yoluyla kazanılan bağışıklığı zayıflatıp zayıflatmayacağından emin olmadan belirli bir varyant hakkında paniğe kapılmanın aptalca olduğunu söyledi. Özlem, "Mutasyonları engelleyemezsiniz ve aşıyı uyarlamaya karar vermeden önce, halihazırda kullanılan aşıların yeni bir varyanta karşı yeterli koruma sağlamadığına dair bilimsel olarak sağlam bir bilgiye ihtiyacımız vardı" dedi. Uğur ve kendisi için asıl soru şuydu: Aşı adaptasyonu gerektirebilecek varyantları, gerektirmeyen mutasyonlardan nasıl ayırt ediyorsunuz?
Uğur'un geçen Haziran'da ısrar ettiği önemli değişiklik sayesinde, araştırma çifti netleşene kadar bekleyebilirdi. Uğur ve Özlem'in geciken B2.9'da son dakikaya kalması artık meyvesini verdi.
Bu kararı vermeden çok önce, Özlem, spike proteinin - özellikle de RBD kısmının - bilindiğini söylüyor. mutasyona duyarlıdır ve zamanla nötralize edici antikorlardan kurtulabilir. Lightspeed ekibinin bilinçli olarak antikorlardan ve T hücrelerinden gelen bağışıklık kuvvetlerinin kombinasyonuna güvenmesinin nedeni budur.
virüs proteinlerinin yüzeyine yapışan uzmanlaşmış antikorlar, düzgün mutasyona uğramış başak tanıyamaz olsaydı, hangi patojen tutunabilmektedir kendisi akciğer hücrelerine yerleştirme mekanizması kesmek için mümkün olmaz. Ama T hücreleri - Doktor birkaç yıldır tümörlere karşı kullanmıştı keskin nişancılar - enfekte hücreler üzerinde başak proteinin her kesimden birçok farklı özelliklerini tanımak ve daha sonra hücreleri ortadan kaldırır. , Çift, bulunan T hücreleri tarafından tanınan bu alanların çoğu (2021 yılında kendi Faz I çalışmasında elde edilen verilere tarafından doğrulandı bir hipotez) ve rağmen,

T hücreleri için tanınabilir kalmıştır SARS-CoV-2 çeşitli mutant varyantları boyunca muhafaza edilmişti başak mutasyonlar.[6] İlk ağdan geçen parçacıklar - antikorlar - ikinci ağ tarafından yakalanacaktı - kurtarmaya koşan T hücreleri. Tam başak proteini kodlayan başarılı B2.9, daha küçük reseptör bağlama alanını kodlayan B1'den çok daha geniş bir T hücre reaksiyonunu tetikleyebildi. Daha geniş bir bağışıklık tepkisi, T hücrelerinin spike proteinin daha fazla alanını hedeflediği anlamına geliyordu, bu nedenle virüsü akciğer hücrelerine girdikten sonra durdurma şansı daha yüksekti. "Geçmişe bakıldığında," diyor Özlem, "B1'i seçmiş olsaydık, varyantlara karşı koruma açısından bu kadar iyi konumda olmazdık."
Ve BioNTech aşısı orijinal virüse karşı çok etkili olduğu için şirketin biraz serbestliği vardı. Bir virüs mutasyonu aşıyı yüzde on daha az etkili yapsa bile, yine de yirmi aşıdan on yedisinden fazlası aşılanacaktı.İnsanları koru. Testler yakında, virüsün belirli suşlarına karşı aşının, aslında etkinlikte birkaç yüzde puanı kaybettiğini, ancak yine de çok etkili olduğunu ve diğer bulaşıcı hastalıklara karşı birçok geleneksel aşıdan çok daha fazla koruma sağladığını göstermelidir.
Çiftin güveninin başka bir nedeni daha vardı. Gazeteciler tarafından sorulan Uğur, BioNTech'in aşısını hızla değiştirebildiğini ve altı hafta içinde varyanta özel bir versiyonu üretime hazır hale getirdiğini söyledi. Her hasta için ayrı bir üretim gerektiren bireyselleştirilmiş kanser aşılarında yılların deneyimi bir kez daha avantaj oldu. Andreas Kuhn ve ekipleri, genetik bilgi analizi döngüsü boyunca, antijenleri veya aşı hedeflerini belirleyerek, mRNA'da kodlama yaparak ve nihayet yüzlerce kez bitmiş bir ilaç üreterek çoktan çalışmışlardı. "Pele Operasyonu" ile ayrı bir grup yer aldı[7] şirket hızla coronavirüs karşı bir aşı toplu dağıtmak mümkün ve dağıtım üretimi için uygun olması gerekiyordu - emanet - o "bir şey hiçbir şey büyük bir takım yarattı" Çünkü Uğur Brezilyalı futbolcu başvurmak için bu adı kullanılır diğer ilaçlar gelecekte onayladı. Bu arada kurulmuştu süreçler iyi yağlanmış bir makine gibi çalıştı.
Yeni bir varyantla mücadele etmek için aşıyı değiştirmek zor değildi.Temel makyaj aynı kalacaktı. RNA şablonunun, yani DNA şablonunun - hafif bulanık sıvı içeren küçük plastik şişenin - biraz farklı bir dizilimle gelmesi gerçeği dışında, üretim süreçleri de değişmeden devam edecekti. Bunun için başak protein kodundaki 4000 karakterden sadece birkaçının değiştirilmesi gerekir. 2021'in başlarında sorulması gereken soru, yetkililerin izin verip vermeyeceğiydi.Hafifçe değiştirilmiş bir aşıyla veya ek klinik deney verileri gerektirip gerektirmeyeceği konusunda doğrudan üretime geçin.

14 Ocak'ta Uğur ve Özlem aylar sonra ilk kez ofise döndüler ve orada diğer çalışanlarla sıraya girdiler ve kendilerine fayda sağlayabilecek tek BioNTech ilacını bir doktorun kendilerine vermesini istediler. Almanya Sağlık Bakanlığı, önemli üretim süreçlerinin hastalık nedeniyle kesintiye uğramamasını sağlamak

için ülke çapındaki aşı programının bir parçası olarak şirkete öncelik verdi, ancak Uğur, tercih edilme konusunda "karışık duygular" olduğunu söylüyor. Özlem, "BioNTech işaretli ampulü görünce çok duygulandı" diyor. "İnsanlığın savunmasızlığını bilmek bir yük gibi geldi - aniden artık her şey o kadar zor görünmedi."
İki ay sonra, 11 Mart'ta, nüfusun büyük bir bölümünü yalnızca BioNTech aşısıyla aşılayan ilk ülke olan İsrail'deki Sağlık Bakanlığı'ndan alınan veriler, omuzlarından daha fazla yük aldı. Aşının pratikte klinik çalışmalardan daha etkileyici olduğu ve ciddi veya ölümcül hastalıkları önlemede yüzde 97 oranında etkili olduğu ortaya çıktı. Analiz ayrıca aşının Ocak 2020'de Lancet makalesini okurken Uğur'u endişelendiren kabus benzeri senaryoyu önemli ölçüde azalttığını da ortaya koydu. BNT162b2'nin SARS-CoV-2'nin asemptomatik yayılmasına karşı korumada yüzde 94'e kadar etkili olduğu bulundu.
Sessiz saldırgan durdurulabilirdi - şimdilik.
Bu cesaret verici rakamların yayınlanmasının ardından Perşembe günü Uğur ve Özlem, Berlin'e gitmek üzere trene bindiler. Federal Cumhurbaşkanı Frank-Walter Steinmeier, Federal Almanya Cumhuriyeti Liyakat Nişanı Yıldızı ile Büyük Liyakat Nişanı ile ödüllendirilecek.
Ertesi sabah, aynı zamanda Özlem'in tanıştığı için "çok mutlu olduğu" bir bilim insanı olan Şansölye Angela Merkel ile planlanan öğle yemeği öncesinde, Federal Cumhurbaşkanı'nın neoklasik Bellevue Sarayı'ndaki konutunda bir tören düzenlendi. Steinmeier, birkaç ay önce sadece birkaç yurttaşın bildiği çifti, modern Almanya'nın önemli vatandaşları olarak övdü.
Yeşil çizgili kravatlı sıra dışı koyu renk bir ceket giyen Uğur ve lacivert pantolon takım elbise giyen Özlem, Federal Cumhurbaşkanı'nın çiftin cesaret, enerji ve alçakgönüllülük gibi erdemlerini övmesini gözle görülür bir şekilde dinledi. Televizyon kameraları solundaki bir masadaki iki parlak altın rozeti yakınlaştırırken, “Ülkemizde bu cesarete, bu sürüşe çok ihtiyacımız var” dedi.
Coşkulu övgü, BioNTech'in atılımının bir sonucu olarak Alman medyasının kapsamıyla büyük ölçüde çakıştı. İkiliyi “Alman kahraman çift” olarak nitelendiren Der Spiegel, ülkenin başarılı girişimciliği teşvik etme konusunda ABD'nin gerisinde kalmasına rağmen ustalıkla dolup taştığını belirtti.[8] Bununla birlikte, pek çok medya tepkisi, Uğur ve Özlem'in başarılarından çok kökenlerine odaklandı. Uğur'un büyüdüğü Kuzey Ren-Vestfalya eyaletinde “misafir işçi çocuğundan dünya koruyucusuna” manşetlerden biriydi.[9] diğer birçok makalenin konusuydu.
Ülkenin ortak vicdanına dönüşen eski dışişleri bakanı Federal Başkan Steinmeier daha incelikli bir mesaj verdi. Uğur ve Özlem'in başarısının kendilerinden başka kimseye ait olmadığını vurguladı.Vatandaşlık vermek” dedi. Aşı ne Almandır, ne Türk, ne de Amerikalı (...) Bilim adamları olarak ikiniz de olağanüstü çalışmalarınızdan etkilendiniz."
Bu açıklamalar heyecan verici olmasa da gerekliydi. Her ikisi de içe dönük olan Uğur ve Özlem, aile yürüyüşlerinde yabancıların kendileriyle selfie çekme

isteklerini biraz abartılı bulmuşlar, ancak özellikle hayatlarını sürükleyen bilimsel süreçlere ani ilgiyle, alışılmadık ilgiyle iyi anlaşmışlardır. . Ancak onları siyasi bir aksesuar olarak kullanma girişimleri can sıkıcı buldular.
Çift, yıllarca ısrarla siyasi olarak taraf tutmaktan kaçındı. Uzun süredir asistanı olan Helma Heinen, seçimler öncesinde CDU ve SPD'nin yerel derneklerinden bir fotoğraf çekimi için en başarılı Mainz girişimini ziyaret etmesini isteyen mektuplar aldığını söylüyor. Heinen, doktorların yanıt mektupları hakkında "Her ikisi de her zaman tarafsızdı" diye açıklıyor. "Hiçbir grup veya din hakkında kötü bir söz duymadım."
Tabii ki Uğur'a göre o ve Özlem, hikayelerinden cesaret alan göçmen kökenli insanlar olduğunu görüyor. "İnsanların ilgilendiği birkaç çekmeceye sığdıklarını" itiraf eden çift, kendilerini özdeşleştiren genç bilim insanlarına ilham kaynağı olmaktan çok mutlu. İkisi, başlangıçta Homburg'daki Üniversite Kliniğinde bir araya getirdikleri ortak kültürlerinden gurur duyuyorlar. Uğur'un her zaman "nazar"ı kovması gereken yuvarlak, mavi ve beyaz uçlu bir Türk "Nazar" kolyesi takar ve çiftin Türkçesi pek akıcı olmasa da, kızı yaptıklarında Türkçe iletişim kurmaya çalışırlar. ne olduğunu anlamamak gerekir.
Ancak başarılarından belirli bir siyasi yön çıkarmak, çiftin dünya görüşüyle çelişir. Uğur, “Bizi göç lehinde bir argüman olarak kullanabilirsiniz ve bir şeyler yolunda gitmiyorsa, buna karşı da kullanabilirsiniz” diyor Uğur. Bunun yerine, "gerçeklere odaklanmalıyız" diye ekliyor.
İnsanlık tarihinde ticari olarak en başarılı ilaç olma yolunda ilerleyen aşının geliştirilmesine gelince, gerçekler ortada. Uğur'un Ocak 2021'de Angela Merkel ile bir video konferansta gururla belirttiği gibi, Lightspeed uzman ekibi altmışın üzerinde ülkeden geldi ve yarısından fazlası kadındı. Uğur, New York Times'a verdiği demeçte, Pfizer ile ortaklığın, kendisinin ve Albert Bourla'nın "bilim adamları ve göçmenler olarak ortak geçmişleri" aracılığıyla kendilerini birbirlerine bağlı hissetmelerinin kolaylaştırdığını söyledi.[10] BNT162b2'de kullanılan mRNA platformu için temel bir yapı taşı oluşturan bir modifikasyon geliştiren Katalin Karikó, komünist Macaristan'dan ABD'ye kaçmıştı. Pfizer'in BioNTech ile ortak olmasını sağlayan ve bilim ekiplerine aşı geliştirme sürecinde liderlik eden Kathrin Jansen, Almanya'dan Amerika Birleşik Devletleri'ne göç etti. Warp Speed Operasyonu'nun başındaki Fas doğumlu Moncef Slaoui'nin ABD'de aşı tedariği için hızlı karar vermesi, ilk büyük aşı siparişlerinin alınmasına yol açtı. İngiltere'nin Coventry kentinde uluslararası televizyon kameraları Maggie Keenan'ın önünde ilk aşı çekimini yapan hemşire May Parsons, gururlu bir İngiliz Filipinli.[11]
Uğur ve Özlem'in dünya görüşüne göre, bu tarihi projede yer alanların çeşitliliği hiç de şaşırtıcı değil. Hem bilimde hem de hayatta felsefesi, ulusal kökene bakılmaksızın her zaman iyi fikirlere odaklanmak olmuştur. Ancak BioNTech'in (Almanya'daki bir ekonomiste göre) meteorik yükselişiTek başına 2021'de yüzde 0,5'lik bir ekonomik büyüme sağlar) bir bütün olarak toplum için öğreticidir, daha sonra çalışanlar açısından ulusal sınırların aşılması açısından

daha az, daha çok tüm alanlarda akademik, bilimsel ve ekonomik sınırların aşılması açısından öğreticidir. Şirketin.[12]
Federal Başkan Steinmeier, "Araştırmadan girişimciliğe çok uzun bir yoldu ve ne yazık ki bu ülkede akademik araştırmacıların şirket kurması hala alışılmadık bir durum" dedi. Doktor çift, revirden laboratuvara, iş, biyoteknoloji ve akademik eğitim dünyasına adım attı. İnsanları araştırma konularına göre sınıflandırma eğiliminde olan bir ortamda, ikisi sadece disiplinlerinin sınırlarında durmayı reddetti. Kişiselleştirilmiş kanser tedavileri için kurdukları şirket o kadar çok uzmanlığa sahipti ki, sonunda on yılların en ölümcül salgınını geri püskürttü.
Ve bu çok önemli arka plan.

2013 yılında Uğur, Özlem ve Mainz'deki ekipleri BioNTech'in kanser aşısı adaylarını iyileştirmek için çalışırken, eski ABD Ordusu doktoru Albay Matt Hepburn, Virginia, Arlington'daki Darpa Ajansı tarafından işe alındı ve açık bir talimat aldı. Üstlerinden öğrendiği işi, "salgınlardan kurtulmak"tı. Takip eden yıllarda, Ebola ve Zika salgınlarından etkilenen Hepburn, bu tür salgınları hızla kontrol altına almak için bir araştırma fonu programı başlattı. Bilim adamları, hayatta kalan birinden kan alıp yayılmasını önlemek için yeterli doz hazırladıktan sonraki altmış gün içinde antikor bazlı profilaksi geliştirmelidir.hastalığı önlemek için. O sırada mRNA araştırmacılarını da çağırdı - hem Moderna hem de CureVac, Darpa Ajansı'ndan destek aldı.
Çok az kişi böyle bir zaman çerçevesini gerçekçi buldu[13] veya mRNA tabanlı teknolojinin gerçekten böyle iddialı bir hedefe ulaşılmasına yardımcı olabileceğine inanıyordu. SARS ve MERS salgınlarından, temas takibi, karantina ve izolasyon gibi eski yöntemlerin ölümcül bir patojene karşı ilk savunma hattı olduğu dersleri öğrenilmişti. Veya Singapur'dan epidemiyolog Chew Suok Kai'nin 2007'de yerinde bir şekilde belirttiği gibi: "Yalnızca birkaç modern bilimsel araç kullanan 19. yüzyıldan kalma bir alet çantasıyla 21. yüzyılın belalarıyla hâlâ savaştığımız yönündeki genel gerçeği inkar edemeyiz. donanımlı. "[14] 2020'nin ilk on bir ayında bu, yeni koronavirüs için de geçerli görünüyordu. Darpa'nın radikal planı, Covid-19 salgınıyla mücadele için zamanında uygulanmamıştı. Bunun yerine, Hepburn nihayetinde Amerikan hükümetinin Covid-19 aşı ve terapi görev gücü olan "Operation Warp Speed" için çalıştı.
Dünyanın en zengin hükümeti tarafından finanse edilmemesine rağmen, BioNTech'in “Project Lightspeed” Hepburn'ün hedefine ulaşmaya çok yaklaştı. Uğur'un aşı üzerinde çalışmak için bir ekip oluşturduğu günden itibaren, kazanan aşının ilk kez bir insana enjekte edilmesi sadece 88 gün sürdü. Koronavirüs genomunun internete ilk yüklendiği 11 Ocak'tan itibaren sayarsanız, Mainz merkezli şirketin yakın tarihin en büyük genel sağlık acil durumuna yanıt vermesi 105 gün sürdü. Moderna, ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin güçlü desteği sayesinde klinik aşamaya daha da hızlı girdi.

Ancak bundan önce 200 gün daha geçti. mRNA aşıları, bir sonraki pandemi ile karşı karşıya kalanların kısaltmaya çalıştığı bir zaman dilimi olan genel halkın kullanımına sunuldu. “Son derece nadir görülen güvenlik sorunlarından hiçbirinin[15] , Covid-19 aşıları için Faz III çalışmalarında keşfedildi, "diyor Obama yönetimi için çalışan ve Koordinat domuz gribi salgınına müdahale etmeye yardımcı olan CEPI başkanı Richard Hatchett. "En yaygın yan etkiler, ilk güvenlik ve immünojenisite çalışmalarında kaydedilirken, son derece nadir olaylar ancak aşılar piyasaya sürüldükten sonra dikkatli ilaç izlemesiyle keşfedildi." Kapsamlı insan çalışmaları tarafından sağlanan en önemli bilgi, aşıların işe yarayıp yaramadığıydı. "Ve bir aşının etkinliğini onaylandıktan sonra yargılayabiliriz - bunu her yıl grip ile yapıyoruz."

Bu, G7'nin devlet başkanları Haziran 2021'de İngiltere'nin Cornwall kentinde bir araya geldiğinde ve Covid-19'a yanıt vermek için gereken sürenin sadece üçte birinde gelecekteki salgınlarla mücadele etme planını açıkladığında dikkate alacağı bir şeydi. İnsan Mücadelesi Denemeleri, İngiltere'nin kıdemli bilimsel danışmanı Sir Patrick Vallance liderliğindeki grubun 84 sayfalık 100 Günlük Görev raporundaki öneriler arasında yer aldı. Çok sayıda gönüllü aşılanacak ve ardından etkiyi test etmek için kasten enfekte olacaktı. Aşı işe yaradıysa, derhal halka açıklanacaktı.

Böyle bir yaklaşım, 2020'nin başlarında düzenleyici makamlar tarafından hızla reddedildi. Paul Ehrlich Enstitüsü'nden Isabelle Bekeredjian-Ding, "Bu bir seçenek değildi çünkü Covid-19'a karşı terapi yoktu" diyor. Virüs hayatını tehdit ederse bir katılımcıyı kurtarmanın bir yolu olmayacağından, böyle bir girişim etik dışı kabul edildi. Ancak Bekedjian olayı - Uğur ve Özlem'in toksikoloji çalışmasını istedikleri Şubat 2020'de de mevcuttu.farelere hava atmak veya üst üste binmek - o zamandan beri krizde milyonlarca hayat kurtarmak için aşı geliştirmeyi nasıl hızlandıracağını araştırmıştı.

"Sorun, Covid'in o kadar da kötü olmamasıydı - evet, birçok insan öldü, ama Ebola değildi" diyor. Hastalık, bilim insanlarını ve halkı yeterince korkutmadı ve her iki grup da, Faz III denemesinin tamamını dışarıda bırakan hızlandırılmış bir süreci kabul etmek için çok alarma geçmeliydi. Normal ilaç geliştirmenin her aşamasından geçen BNT162b2 için bile onay sürecini hızlandırdığı için kamuoyu eleştirileri vardı. Paul Ehrlich Enstitüsü ve diğer denetleme makamları, hiçbir kestirme yol alınmadığı ve hiçbir adımın atlanmadığı konusunda halkı tekrar tekrar temin etmek zorunda kaldı. Gelecekte, Bekeredjian-Ding, dizinin bir kısmının atlandığını söylüyorsa, "o zaman kimse onun yanında durmayacaktır". İnsanlar üzerinde yapılan testlere gelince, yeni normal eskisine çok benzer olabilir.

Ancak mRNA teknolojisi çok daha hızlı aşıların kapısını açtı. Bir dizi tak ve çalıştır platformu, bir sonraki felaketten önce test edilebilir ve güvenli olarak onaylanabilir. Daha sonra develerden veya yarasalardan insanlara yeni bir virüs yayılırsa, antijen yani bağışıklık sisteminin tanıması gereken hedef bu çerçeveye yerleştirilebilir ve klinik çalışmaların ardından genel uygulama için hemen aşı

üretilebilir. Küçük miktarlarda mRNA aşıları ile yerel salgınlara yanıt vermeye hazır mobil üretim tesisleri dünya çapında konuşlandırılabilir.[16] NIH'den Barney Graham, "Bütün pandemiler bölgesel sorunlar olarak başlar" diyor. Spike protein stabilizasyonu BioNTech ve Moderna'nın aşılarındaki en önemli yeniliklerden biri olan ve düşüncesi şu temellere dayanan adamdır.Gelecekteki salgınları önlemek. O ve diğerleri, hayvan rezervuarlarını daha iyi izleyerek ve gelişmekte olan ülkelerde hızlı aşı üretimi için kapasite sağlayarak, insanlığın tekrar benzer bir felaketle karşı karşıya kalmasından kurtulabileceğini savunuyor.

Yetkililer, ilaç geliştiricilerin, her bir unsuru yeniden test etmek yerine, yeni bir hastalık salgını durumunda diğer bulaşıcı hastalıklar için aynı tip aşı ile yapılan çalışmalardan toplanan verileri kullanmalarına izin verecek sözde platform düzenlemeleri öneriyorlar.[17] Haziran 2021'de bir grup düzenleyici uzman, "Açık bir soru, ürün bir platforma dayalıysa Faz III testlerinin kısaltılıp kısaltılamayacağıdır" dedi.[18] Bunun dünyayı "100 gün" hedefine yaklaştıracağını savundular.

Söz konusu G7 toplantısından kısa bir süre sonra BioNTech'in genel merkezinde strateji için gerçek koşullar altında bir test çalışması başladı.

Uğur ve Özlem, arkadaşlarına varyantlardan korkmamalarını söylediğinden, artık daha fazla veri mevcuttu. Ağır Covid-19 vakaları ve hastaneye yatıştan korunma konusunda, Temmuz ayında İsrail'den yayınlanan istatistikler, BNT162b2'nin hala çok etkili olduğunu gösterdi. Aşılanan nüfusun yüzde 90'ını korudu. Ancak sözde delta varyantı - şu anda birçok ülkede baskın tür - aşının enfeksiyon ve semptomatik hastalığı önleme yeteneğini azaltmış gibi görünüyordu.

Bunun için tek bir neden belirlemek zordur. Uğur ve Özlem'e göre en olası neden, ikinci aşılarını yaptırdıkları andan itibaren aşılananların antikor düzeylerinin düşmüş olmasıydı. İsrail'de yüksek riskli hastalarda son enjeksiyon altı ay önceydi. Daha sonraki çalışmalar o sırada mevcut değildi veya benzer şekilde yorumlanması zordu.

Uğur, gazetecilere verdiği demeçte, geniş aşı korumasını sürdürmek için, ilk ikisinden altı ay sonra üçüncü bir BNT162b2 dozunun gerekli olabileceğini söyledi. Ve gripte olduğu gibi, bundan sonra muhtemelen her yıl veya iki yılda bir takviye aşılara ihtiyacınız olacak. Gerekirse, bu ek dozlar, 100 günden daha kısa bir sürede yaygın varyantlarla mücadele etmek için uyarlanabilir. Aşı coşkusunun yerini alır almaz herkesin bildiği bir cümleyi devreye sokan Uğur, "Bu, yeni normal olabilir" diyor.[19]

Tüm olasılıkları kapsamak için, klinik geliştirmede Yunan bir uzman olan Eleni Lagkadinou liderliğindeki bir BioNTech ekibi, mutasyona uğramış varyantları hedefleyen aşı yapılarını test etmek için çalışmalara başladı. Bir versiyon, orijinal aşının antijenini veya “profilini”, Kent'te keşfedilen ilk mutasyon olarak adlandırılan “Alfa” varyantının spike proteiniyle değiştirir. Başka bir proje

"Delta" türünü hedeflerken, üçüncüsü delta ve alfa antijenlerinin bir üründe bulunduğu çok değerlikli bir aşıyı araştırıyor.
Temmuz 2021'e kadar Mainz'de halihazırda 14 gram yeni “Delta” yapısı üretmiş olan Andreas Kuhn'un ekipleri, Avusturya'da Polymun tarafından formüle edilecek olan aşı materyali üretmeye devam ediyor. Kuhn, “Geçen yıldan kalma bir deja vu gibi geliyor” diyor. Bunun dışında, "platform yaklaşımı" sayesinde, düzenleyici makamlar muhtemelen adapte edilmiş aşının bağışıklık tepkisini test etmek için birkaç yüz kişiyle klinik deneylerden fazlasını istemeyecek.
Uğur'a göre pandemi kontrol altına alındıktan sonra bile endemik salgınların devam etmesi muhtemel. "Dünya nüfusunun çok yüksek bir yüzdesi aşılanana kadar kapsamlı testler ve sosyal mesafe gibi koruyucu önlemleri dikkatli bir şekilde sürdürmemiz gerekecek" diye tahmin ediyor. enVaryantlara uyarlanmış aşılarla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, "aşı koruması ve şüpheli varyantlar hakkındaki bilgimizi artıracak" ve "aynı zamanda ilerlemenin en iyi yolunu bulmaya yardımcı olacak" diyor. BioNTech, yerleşik süreçler sayesinde her türlü olasılığa tepki verebilir. Lagkadinou, "Birkaç ay içinde bir Ypsilon varyantı ortaya çıkarsa, ona da hazır olacağız" diyor.
Hikaye burada sona ermiş olsaydı, BioNTech'in başarıları tıp ve ekonomi tarihinde çığır açıcı olarak anılacaktı. Merck ve Sanofi de dahil olmak üzere dünyanın en deneyimli aşı üreticilerinin çoğu hala uğraşırken, küçük bir Alman şirketinin bulaşıcı bir hastalığa karşı etkili bir aşı geliştirmeye yönelik ilk girişimi büyük bir başarı sağladı. Bu yazının yazıldığı sırada, dünya çapında 100'den fazla ülke ve bölgeye bir milyardan fazla doz BNT162b2 gönderildi. 2021'in sonunda, aşıyı tüm zamanların en yaygın kullanılan ilacı yapacak olan üç milyar olmalı. AB ile olan ilk zorluklara rağmen, BioNTech ve Pfizer, Mayıs 2021'de Brüksel'den 1,8 milyar kutuya kadar takip siparişi aldı.[20] Bu, muhtemelen onlarca yıl boyunca en büyük farmasötik teslimat siparişi olarak kalacaktır. 2020'nin başında şirketin yarım milyar avroluk zararı vardı; şimdi sadece 2021'de 16 milyar dolarlık aşı sözleşmeleri bekliyor.
Uğur ve Özlem için bu başarılar, insani felaketleri ele alma yarışında sadece pit stoplardır. Kağıt üzerinde multimilyarder olmalarına rağmen üniversitelerde seminerler vermeye ve doktora öğrencileri yetiştirmeye devam ediyorlar. Bu yazının yazıldığı sırada, hâlâ bir arabaya veya televizyona sahip olmayan ikili, tek bir BioNTech hissesi bile satmadı.
Ana hissedarlarının da sahip olduğu şey bu. Strüngmann ikizleri, tamamlanmadı. MIG'in ortak yatırımcıları, 2021'in başında BioNTech'teki hisselerini satarak birikimlerini fona yatıran normal Almanlar ve Avusturyalılar için yüzde 4500 kâr sağlarken, Bavyeralı kardeşler gemide kalıyor. Thomas Strungmann, Covid-19'un bir ara aşama olduğunu söylüyor. 71 yaşındaki “Hayalim her zaman kanser tedavisinde bir atılım yapmaktı” diyor. "İşte bunun için çalışıyoruz." Uğur ve Özlem'in 1990'larda genç bir çift olarak tasavvur ettikleri kişiselleştirilmiş terapiler için hükümet onayının sadece birkaç yıl uzakta olduğuna inanıyor.

Çiftin kendileri de benzer şekilde iyimser. Uğur, "Korona aşısının geliştirilmesi kanser araştırmalarından faydalandı ve şimdi kanser programlarımız korona aşımızın başarısından faydalanacak" diyor. On beş onkoloji ürünü şu anda şirket tarafından devam eden on sekiz çalışmada test ediliyor.
Her yıl yüz binlerce insanı hala öldüren bulaşıcı bir hastalık olan influenzaya karşı bir mRNA aşısı[21] , bir sonraki ürün olabilir. Uğur, Özlem ve ekipleri, her yıl başta küçük çocuklar olmak üzere 200 milyondan fazla insanı etkileyen sıtmaya karşı bir aşı üzerinde çalışıyor. Tüberküloz ve HIV ile ilgili mevcut programlara ek olarak, “üç büyük”ün sonuncusuna karşı savaşıyorsunuz. Mainz'de hala yapılacaklar listesinde çok sayıda başka bulaşıcı hastalık var. Bunlardan bazıları, üstesinden gelinecek yeni patojen için mevcut aşı yapılarının "profili" değiştirilerek yenilebilir. Prensip olarak, aynı anda birkaç virüs türüne veya çeşitli hastalıklara karşı koruma sağlayan - zaten BioNTech'in kanser ilaçlarının bir bileşeni olan - sözde polivalan aşılar da bir olasılıktır.
Temel olarak mRNA, BioNTech'e "sağlık hizmetlerini demokratikleştirme fırsatı" veriyor, diyor Uğur, uygun fiyatlı, kişiye özel ilaçlar da yaratmaya çalışarak. En nadir ve tedaviye en dirençli hastalıkları tedavi edin. Bir örnek vermek gerekirse: Şirket, bağışıklık sistemini saldırıya çağırmak yerine mRNA'nın bağışıklık tepkilerinin hedeflenen baskılanmasını sipariş etme yeteneğini kullanan bir multipl skleroz tedavisini klinik öncesi olarak test ediyor. Multipl skleroz, vücudun bağışıklık sistemi bir arıza nedeniyle sağlıklı hücrelere saldırdığında ortaya çıkar. BioNTech'in hastalığa karşı deneysel aşısı, bağışıklık sistemine aksi yönde talimatlar içeren bir “profil” gönderir. Bu, geri çekilmek ve dost ile düşman arasında daha kesin bir ayrım yapmak için istenir. Gelecekte, mRNA'nın vücuttaki hücrelerle iletişim kurma yeteneği, alerjiden kalp hastalığına kadar her şeyle savaşmak için kullanılabilir. İkincisi, örneğin kalp krizi durumunda daha fazla hücrenin ölmesini önleyerek. Moleküllerin bir gün yaşlanma sürecini tersine çevirmeye bile yardımcı olabileceğine inanan Özlem, "Prensip olarak, herhangi bir mekanizmayı biyolojik olarak, onun mekaniğini anlayacak kadar derinlemesine inceledikten sonra müdahale edebiliriz" diyor.
BioNTech'in ufku hem coğrafi hem de bilimsel olarak genişlemektedir. Nisan 2021'de Singapur'da bir lokasyon kurmak için Asya'ya seyahat eden Uğur, Şanghay'a da açılmak istiyor. Ülkedeki enfeksiyon sayısının düşmesi nedeniyle Çin'de Covid-19 aşısı için herhangi bir faz III çalışması olmamasına rağmen, tüm belgeler Pekin'deki İlaç Kurumu tarafından onaya sunuldu.
Mayıs ayında ABD hükümeti, gelişmekte olan ülkelerde aşı üretimini mümkün kılmak için fikri mülkiyet patentlerinin iptal edilmesini önerdi. Alman hükümeti teklife şüpheyle yaklaşırken, Şansölye Angela Merkel bunu "fırsattan çok risk" olarak gördüğünü söyledi.[22] ve üretim kalitesinin kontrol edilebileceğinden şüpheliydi. BioNTech konuştudefalarca doğrulanmış aşı üreticileriyle ortaklıklar kurmayı tercih eder. Temmuz ayında şirket, yalnızca Afrika için yılda en az 100

milyon doz korona aşısı üretmek için Cape Town'daki Biovac ile ortaklık yaptığını duyurdu. Kıtada bir gün sıtma ve tüberküloza karşı mRNA aşıları üretecek son teknoloji bir fabrika için de planlar var.
Elbette bu yolda aksilikler olacaktır. Uğur, “İnovasyon ve bilinmeyen alanlara giriş böyle işliyor” diyor. “Lightspeed Projesi”nin dikkatini çeken yatırımcılar, normal zamanlarda gerçekten bir ilaç geliştirmenin ne kadar sürdüğünü öğrenebilirler. Uğur, koronavirüse karşı aşının sadece bir "kavram kanıtı" olduğunu ekliyor. Bu mRNA 1.0'dı ve kendi kendini güçlendiren mRNA da dahil olmak üzere yeni nesil gelişmiş platformlar zaten sahne arkasında bekliyor. Veya Pfizer'den Philip Dormitzer'in sözleriyle: "ModRNA [Covid-19 dozlarının temeli] bir at gibidir, ancak kendini güçlendiren mRNA yarış atıdır." mRNA'yı transamplifiye eden başka bir BioNTech buluşu, "büyük bir potansiyele sahip" diyor, gözleri başka bir buluş ihtimaliyle parlayan Uğur. Çok küçük dozlarda çalıştığı için platform, nihayetinde birkaç ay içinde tüm dünya için yeterli aşı üretmeyi mümkün kılabilir.
Özlem, “Bu teknolojilerin beraberinde yeni bir devrim getireceğine inanıyoruz” diyor. Neredeyse her türlü hastalığı olan insanlara daha da hoş karşılanan bir “yeni normal”e inanmalarını sağlayan bir devrim.
"Bu," diye ekliyor, "sadece başlangıçtı."

Sonsöz

Bir laboratuvarın içini hiç görmemiş olanlar için bilim sakin sular gibi görünebilir. Diğer alanlardaki kariyerlerin karizma, şans eseri karşılaşmalar veya yönetim becerileri ile çok ilgisi olsa da, gerçeğin peşinde koşmanın mükemmel meritokrasi kadar yakın olduğuna inanıyoruz. Yalnızca en iyi fikirler, akran değerlendirmesinin sürekli eleştirel bakışı altında zirveye çıkar. Tecrübesizlere göre kişilik veya daha yüksek güçlerin hükümdarlığı önemsizdir.
Bu değerlendirme yaygındır. Bu kitabı yazdığımda, özellikle yeniliği teşvik etmesi gereken insanlarla tekrar tekrar karşılaştım. Politikacılar, araştırmaya ne kadar para harcadıklarından ve en umut verici yaklaşımları erken bir aşamada nasıl seçtiklerinden bahseder. Girişim kapitalistleri, en çok yayına veya ödüle sahip olanları seçmek için bilimsel dergileri araştırır. BioNTech'in hikayesinin, bilim insanlarının tıbbi ana akımın dışındaki araştırmalara daha fazla dikkat etmesi gerektiğini kanıtladığı söyleniyor. Ve en kalın mali yastığa sahip aktörlerin risk almaya daha istekli olmaları gerekiyor.
Bu sonuca kimse karşı çıkamaz. Ve yine de: Klinik olarak test edilen ilk Covid-19 aşısı, hem laboratuvarın içinde hem de dışında iyi bir doz simyanın sonucuydu. BNT162b2 için çok iyi olan yıldızlar bu takımyıldızda bir daha asla bir araya gelmeyebilir. ABir aşıya yanıt veren virüs, daha önce hiçbir bulaşıcı hastalık ilacını klinik testlere sokmamış bir şirket tarafından hedef alındı. Ve her şey, bilimsel sonuçların yayınlanması söz konusu olduğunda küresel olarak

büyük bir oyuncu olarak tanımlanabilecek, ancak bu uzmanlık bilgisinin onaylanabilir ilaçlara dönüştürülmesi söz konusu olduğunda her zaman ABD'nin gerisinde kalan Avrupa'da oldu. Dünyanın en iyi finansal tahmincileri bu başarıyı asla tahmin edemezdi ve asla tahmin edemezdi.
Bilimin tesadüflerle yaygın olarak varsayıldığından çok daha fazla ilgisi olduğu ortaya çıktı.

Bu kitabı yazmaya başladığımda, BioNTech aşısının tıbbi zaferini mümkün kılan tek atılımı arıyordum. Ancak bilimsel ilerleme doğrusal bir anlatı izlemez. Ya da Özlem'in her zaman vurguladığı gibi: "İnovasyon bir çırpıda olmaz." Paralel, bağımsız keşifler, bazen bir boşlukta, insanlar ve fikirler aniden buluşana ve insan çabası dev, toplu bir sıçrama yapana kadar gelişir. Bu süreç tersine mühendislikle yeniden oluşturulamaz. Parçalarının toplamından daha fazlasıdır.
Aynı şey bu hikaye için de geçerli. Karl Popper tesadüflerin bu kadar çok olmasına şaşırırdı. Konuştuğum hemen hemen herkesin bagajında özel bir hikayesi vardı: BioNTech'te fırsat doğduğunda nasıl bilime sırtını dönmüştü; Bir konferansta biriyle nasıl tanıştığını ve RNA araştırması konusunda nasıl heyecanlandığını. Birçoğu akademik kariyerlerinde bir çıkmaza girmişti ya da üstleriyle arası düşmüştü. Bazıları veterinerlik alanından, bazıları ise bilime katılmadan önce fizik veya işletmecilik alanından geliyordu.Biyolojiye döndü. Neredeyse hiç kimse A'dan Z'ye düz bir çizgide seyahat etmemişti. Ancak bir sabit vardı. Ve bu bana 2020'nin başında etkili bir aşının nereden gelebileceğinin ilk göstergesini verdi. Bu değişmeyen Uğur ve Özlem karakteri oldu. 1990'larda tesadüfen karşılaşmaları, dünyanın her yerinden fikirleri ve insanları çok şaşırtıcı bir şekilde çeken manyetik bir çekirdek oluşturdu. BioNTech'in başarısının ardındaki sırrın bu ikisinin kişiliğinin ne kadar önemli olduğunu bana hiçbir araştırma veya durum tespiti gösteremezdi. Bence, “Project Lightspeed” sonucunu yeniden üretmek istiyorsanız, bu belirli bir şeye sahip insanları bulmak ve desteklemek en güvenli yoldur. Farkı yaratan yayınlar değil, insanlardır.
Uğur, en sevdiği filmlerden birinden alıntı yapmayı sever: Batman Başlıyor. Orada Liam Neeson'ın canlandırdığı karakter Bruce Wayne'e şöyle diyor: "Eğitim hiçbir şey değildir, sadece irade belirleyicidir." Bizi bugün olduğumuz yere getirenin bu iki insanın saf iradesi olduğunu söylemek abartı olmaz.
BNT162b2 aşısının arkasındaki belirleyici etken madde RNA değil, Uğur Şahin ve Özlem Türeci idi.

aşının içinde ne var
Aktif madde:
SARS-CoV-2'nin başak glikoproteinini (S) kodlayan nükleozidle modifiye edilmiş mNRA

Aktif olmayan maddeler:
Tuzlar: Vücuttaki pH ile eşleşmesi için aşının pH'ı stabilize etmek için tamponladığı dört farklı tuz.
Lipitler: dört farklı yağ molekülü. Güvenli bir şekilde uygulanabilmesi ve vücutta hemen parçalanmaması için RNA'nın etrafında koruyucu bir kabuk oluştururlar.
Şeker veya sakaroz: Bu bir "antifriz" görevi görür. Yağların düşük sıcaklıklarda çok viskoz hale gelmemesini sağlar.
Aşıda neler yok:
Yumurtalar, jelatin, lateks, koruyucular, metal mikro elektronikler, elektrotlar, karbon nanotüpler veya yarı iletken nanoteller[1]

Teşekkür
Bu olağanüstü hikayeyi anlatmama yardım ettikleri için birkaç kişiye teşekkür borçluyum: Paha biçilmez tavsiyesi için John Mervin; Kim Gittleson, Claire Jones, Adam Taub, Kent De Pinto ve Josh Spero cesaretlendirici sözleri ve bana verdikleri ücretsiz atölye çalışmaları için.
Sam Katz, Ulusal Sağlık Enstitüleri'ndeki en parlak bilim adamlarından biridir. Bir "tahlil" in ne olduğunu ve çok daha fazlasını anlamama yardımcı oldu. İşleyen otodidaktizmin canlı kanıtı olan Joseph Schneck, bana biyolojide hızlandırılmış bir kurs verdi. Geoff Dyer ve Murray Withers, Financial Times'daki BioNTech hakkındaki ilk "büyük makaleme" son rötuşları koydu. Frankfurt'taki FT meslektaşlarım Martin Arnold, Olaf Storbeck ve Alexander Vladkow, ben kitabı yazarken çalışma alanıma göz kulak oldular. Peter Campbell, Erika Solomon, Hannah Kuchler, Donato Mancini, Claire Bushey, Alex Russell, Patrick Jenkins ve Tom Braithwaite gibi diğer birçok FT çalışanı yardımsever, cesaret verici ve en önemlisi çok sabırlıydı. Beni delirmekten kurtardıkları için Esther Marshall, Daniel Grabiner, Léo Gallier, Peter Littger, Simon Warner, Mike Stemke ve Julian Dillmann'a çok teşekkür ederim. Düşüncelerimi düzenlememe yardım ettiği için Richard Hatchett'e. Tüm yayıncılarıma ve editörlerime, özellikle Audible Books'tan Harry Scoble'a, St. Martin's'den George Witte'e, Rowohlt'tan Moritz Schuller ve Johanna Langmaack'e ve Welbeck'ten Ajda Vucicevic'e güvenleri ve hoşgörüleri için. Jonny Geller ve Viola Hayden'aİlk günden beri sırtımı özgür tutan ve yolun sonuna kadar her engeli ortadan kaldıran Curtis Brown'da. Ateşi olmasına rağmen siperlerde benimle savaştığı ve kitabın zaman baskısına rağmen olabilecek en iyi şekilde çıkmasını sağladığı için Jack Ramm'a teşekkürler. O olmasaydı, muhtemelen hala bazı ham taslaklara bakıyor olurdum.
Beatrice Goldenthal Benim kalbimle teşekkür ve Offenbach onun personeli, bana "aşı" uygulanan (ve diğer binlerce insan). Ve 2008 yılında benim için yolu açtı Jan Grant, için. Ve dört yıl ölümünden sonra bana hayatımın şans verdi Claire Prosser, için.

Ve son olarak, ama en az değil, BioNTech ve başka yerlerdeki tüm bilim adamlarına, araştırmacılara ve yöneticilere, bana zamanlarını cömertçe veren ve cehaletimle dalga geçmeyecek kadar kibar olan tüm kalbimle teşekkür ederim. Bu hikayeyi anlatmamın her adımında bağımsız olarak bana yardım eden Jasmina Alatovic'e. Ve tabii ki her yazar için bir nimet olan, aynı zamanda bana bilime ve hayata ücretsiz bir giriş yapan iki kahraman Uğur ve Özlem'e. Yıllar önce bir yaz akşamı Berlin'de bir restorana giren ve aynı zamanda hayatımı değiştiren Anna Noryskiewicz'e sevgi dolu bir teşekkür. Sen olmasaydın bunların hiçbiri olmazdı. Dzięki, kochanie.

Joe Miller, 23 Ağu 2021
Joe Miller bize aşımızın geliştirilmesiyle ilgili bir kitap üzerinde çalışmak isteyip istemediğimizi sorduğunda, başlangıçta şüpheciydik. Zaten diğer görevlerden bunalmıştık ve böyle bir ek proje için hala yeterli zamanımız ve enerjimiz olup olmadığını merak ettik. Ancak birkaç gün düşündükten sonra, bu projeyi oluşturan yüzlerce yapboz parçasının yanı sıra, çalışma ve tutkuları olmadan bu projenin sahip olamayacağı ekibimiz ve işbirliği ortaklarımız hakkında hem istek hem de ihtiyaç duyuldu. başarılı olmuştur.
"Işık Hızı Projesi"nin arkasındaki bilimi mümkün olduğunca doğru bir şekilde sunmak, oraya giden yolda atılan adımları ve kimin yaptığını kabul etmek için birçok yoldaşın çabalarını ve sıkı çalışmasını açıklamak amacıyla kitabın ortak yazarları olmayı kabul ettik. bu projeyi hayata geçirmek için ellerinden geleni yapıyorlar. Bu kitabı yazmak harika ve tatmin edici bir macera oldu ve Joe bir sırdaş ve sevgili bir arkadaş oldu.
Şimdi, kitabın tamamlanmasıyla birlikte, Lightspeed projesinde yer alan veya bilime katkıda bulunan sayısız meslektaş ve insanın çalışmalarını bir kitabın birkaç sayfasında yeterince çoğaltamadığımızı görüyoruz. Bu belki de başından beri bu kitap için en büyük zorluktu, çünkü yapbozun her parçası sayısız insanın katkıda bulunduğu birçok küçük parçadan oluşuyor ve ileriye doğru atılan her adım ilerlemeye dayanıyor.hangi sırayla başkalarının önceki başarılarına dayanmaktadır. Görünüşte imkansız olanı mümkün kılmaya yardım edenlere teşekkürlerimizi ve derin takdirlerimizi sunuyoruz.
Ayrıca kitapta adı geçmeyen herkese, BioNTech'teki meslektaşlarımıza ve ailelerine, Pfizer ve Fosun Pharma'daki meslektaşlarımıza, sayısız çalışana, bilimsel meslektaşlarımıza, teknisyenlere ve operatörlere, klinik çalışmalarımızda yer alan cesur gönüllülere minnettarız. ve çalışma doktorları ve ekipleri, sorumlu makamlar ve ofisler ve son olarak, yabancı bir ülkede yer edinmek için vatanlarını ve arkadaşlarını geride bırakma cesaretini gösteren ebeveynlerimiz.

Uğur Şahin ve Özlem Türeci, 23 Ağustos 2021

çevirmenler

Sylvia Bieker İngilizceden çevirmendir ve Bob Woodward (“Furcht”; “Öfke”), “The Mueller Report” (The Washington Post tarafından yayınlanmıştır) ve Barack Obama'nın “A Promised Land” çeviri ekiplerinde yer almıştır.

1942 doğumlu Hainer Kober, Soltau'da yaşıyor. Stephen Hawking, Steven Pinker, Jonathan Littell, Georges Simenon ve Oliver Sacks'in eserlerini tercüme etti.

Elisabeth Liebl, Malala Yousafzai, Amaryllis Fox, Tiziano Terzani ve Bob Woodward dahil olmak üzere Fransızca, İngilizce ve İtalyanca'dan Almanca'ya çeviri yapıyor.

Rita Seuß, Würzburg ve Padua'da Almanca, İtalyanca ve tarih okudu. Bertelsmann Lexikon Verlag'da birkaç yıl editör olarak çalıştıktan sonra, şimdi İngilizce ve İtalyanca'dan kurgu ve kurgu dışı çeviriler yapıyor. Roberto Saviano, Andrea Camilleri ve Wyndham Lewis'i tercüme etti, diğerleri arasında, Druck-Reif çeviri kolektifinin bir üyesi ve Berlin'de yaşıyor.

Barbara Steckhan, Almanca ve tarih okudu ve 35 yıl boyunca Druck-Reif kolektifi için çevirmen olarak çalıştı. Popüler kurgu dışı kitaplara, özellikle ekoloji, çağdaş tarih ve sanatçı biyografilerine odaklanıyor.

1963 doğumlu Thomas Wollermann, bugün yaşadığı Saarbrücken ve Berlin'de felsefe ve Romantizm eğitimi aldı. İngilizce ve Fransızca'dan edebiyat çevirileri yapıyor. Druck-Reif çeviri kolektifinin bir üyesi olarak çok sayıda yayıncı için çalıştı. Noam Chomsky, Christopher Wylie, Thomas Frank ve Madeleine Albright gibi yazarlarla, odak noktası politik olmayan kurgu üzerinedir.

Henriette Zeltner-Shane, uzun yıllardır çocuklara ve gençlere yönelik kitaplar ile yetişkinler için kurgu ve kurgu dışı kitaplar çevirmektedir. 2018 yılında “The Hate U Give” ile Alman Gençlik Edebiyatı Ödülü'ne layık görüldü. Michelle ve Barack Obama, Bob Woodward ve Michael Wolff'un çeviri ekiplerinin bir parçasıydı.

Notlar
Önsöz Coventry Mucizesi
[1]
https://www.rcn.org.uk/magazines/bulletin/2020/dec/may-parsons-nurse-first-vaccine-covid-19
[2]
https://www.uhcw.nhs.uk/news/landmark-moment-as-first-nhs-hasta-receives-covid-19-vaccination-at-uhcw/
[3]

McEnroe, Natasha, Covid Aşısı Sergilenecek, Bilim Müzesi Grubu, 14 Şubat 2020
[4]
Lo, Andrew W., Siah, Kien Wei, Wong, Chi Heem, Tahmini Başarı Olasılıkları Aşı ve diğer anti-enfektif Terapötik Geliştirme Programları, NBER, Mayıs 2020.
[5]
https://abcnews.go.com/Health/health-experts-warn-life-saving-coronavirus-vaccine-years/story?id=69032902
Bölüm 1 Salgın
[1]
Leuty, Ron: Biotech'in büyük JPM Health Care Konferansı Ocak'ta sanal olacak, San Francisco Business Times 10 Eylül 2020.
[2]
Chan, Jasper Fuk-Woo, Yuan, Shuofeng ve diğerleri, 2019 yeni koronavirüs ile ilişkili ailesel bir pnömoni kümesi, kişiden kişiye bulaşmayı gösterir: bir aile kümesi çalışması, The Lancet (15 Şubat 2020), Cilt. 395, No. 10223, sayfa 514-523.
[3]
J. Cherry, P. Krogstad: SARS: 20. Yüzyılın İlk Pandemisi. Pediatr (2004) Res 56, s. 1-5.
[4]
Hay, SI ve diğerleri.: Global Transport Networks and Infectious Disease Spread, Advances in Parasitology, (2006) 62, pp. 293-343.
[5]
https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003
[6]
https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1
[7]
https://www.t-online.de/region/mainz/news/id_87212460/mainz-unimedizin-endet-sich-auf-coronavirus-vor.html
[8.]
https://www.fraport.com/content/dam/fraport-company/documents/investoren/eng/aviation-statistics/Air_Traffic_Statistics_2019.pdf/_jcr_content/renditions/original.media_file.download_attachment.file/Air_Traffic_Statistics_2019.pdf
[9]
Fox, Maggie: Çocukların iki doz H1N1 grip aşısına ihtiyacı olacak, Reuters, 3 Kasım 2009
[10]

Borse, RH ve diğerleri: (2013). Aşı Programının Pandemik İnfluenza A (H1N1) Virüsüne Karşı Etkileri, Amerika Birleşik Devletleri, 2009-2010. Gelişen Bulaşıcı Hastalıklar, 19 (3), 439-448.
[11]
https://www.bild.de/video/clip/news/biontech-chef-hat-tuerkische-wurzeln-meine-eltern-haben-jeden-tag-um-4-30-uhr-74570942-74572298.bild. html
[12]
https://www.express.de/koeln/stolz-an-koelner-schule-irrer-lebensweg--ex-abiturient-wird-in-corona-zeit-zum-weltstar-37600434?cb=1616447564414
[13]
Boczkowski, D.: RNAissance Dönemi. Discovery Medicine, 16 Ağu 2016
[14]
Cobb, M.: Haberci RNA'yı kim keşfetti? Current Biology, (2005) Cilt 25, Sayı 13, sayfa R526-R532.
[15]
https://www.worldhealthsummit.org/about/history/2018.html
Bölüm 1 Salgın
[16]
https://www.youtube.com/watch?v=s4CMQJ75FWs&;t=282s
[17]
Bosch, J., van der Zee, R. ve diğerleri: Coronavirüs Spike Proteini, Sınıf I Virüs Füzyon Proteinidir: Füzyon Çekirdek Kompleksinin Yapısal ve İşlevsel Karakterizasyonu. ASM Journals, Journal of Virology, (2020) Cilt 77. Sayı 16.
[18]
https://www.tagesschau.de/inland/gesellschaft/rothe-coronavirus-101.html
Bölüm 2 Işık Hızı Projesi
[1]
Christian Damböck, bilim felsefesi, (ders 2016–2017) https://homepage.univie.ac.at/christian.damboeck/vo16–17/folien.pdf
[2]
https://www.welt.de/politik/deutschland/plus208030405/Coronakrise-78-Tage-bis-zum-Lockdown-Die-verloren-Wochen.html
[3]
https://www.tagesschau.de/multimedya/sendung/ts-35365.html
[4]
https://time.com/5770924/wuhan-coronavirus-youngest-death/
[5]
van Blargan, L., Goo, L. ve diğerleri: Antiviral Nötralize Edici-Antikor Tepkisinin Yapısızlaştırılması: Aşı Geliştirme ve Bağışıklık için Etkiler. ASM Dergileri, Mikrobiyoloji ve Moleküler Biyoloji İncelemeleri, (2016) Cilt 80, Sayı 4.
[6]

Hinz, T., diğerlerinin yanı sıra: RNA Bazlı Aşıların Avrupa Düzenleyici Ortamı, Yöntemler Mol Biol., (2017) 1499. s. 203-222. Britten, CM, diğerlerinin yanı sıra: Aktif olarak kişiselleştirilmiş kanser immünoterapileri için düzenleyici ortam, Nat Biotechnol., (2013), 31 (10), s. 880-82.
[7]
Lipid nanoparçacıklarından bahsedelim. Doğa İncelemeleri Materyali (2021) Cilt 6, Sayı 99.
[8.]
Şahin, U., Türeci, Ö. diğerlerinin yanı sıra: Dendritik hücrelere sistemik RNA iletimi, kanser immünoterapisi için antiviral savunmadan yararlanır, Nature (2016) 534 (7607), s. 396-401.
[9]
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234129/
[10]
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234129/
[11]
https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-052016/vorsicht- geht-ueber-alles/
[12]
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1828320/
[13]
https://www.theguardian.com/science/2016/mar/07/french-drug-trial-man-dead-expert-report-unprecidented-reaction
[14]
Borse, RH, diğerlerinin yanı sıra: Aşı Programının Pandemik İnfluenza A (H1N1) Virüsüne Karşı Etkileri, Amerika Birleşik Devletleri, 2009-2010, Gelişen Enfeksiyon Hastalıkları, (2013) 19 (3), s. 439-448.
Bölüm 3 Ölçülemeyenler
[1]
Enserink, M.: Güncelleme: Biraz geveze. Yeni koronavirüsün vaftiz edilmesi ve hastalık adı cunfosion yaratır, Science 12 Şubat 2020.
[2]
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4
[3]
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2
Bölüm 3 Ölçülemeyenler
[4]
https://www.rheinpfalz.de/panorama_artikel,-corona-virus-bundesregierung-h%C3%A4lt-risis-f%C3%BCr-deutschland-sehr-gering-_arid,1579340.html
[5]

https://www.dw.com/en/coronavirus-german-health-minister-calls-on-eu-to-allocate-funds/a-52355832
[6]
van Blargan, L., Goo, L. ve diğerleri: Antiviral Nötralize Edici-Antikor Tepkisinin Yapısızlaştırılması: Aşı Geliştirme ve Bağışıklık için Etkiler. ASM Dergileri, Mikrobiyoloji ve Moleküler Biyoloji İncelemeleri, (2016) Cilt 80, Sayı 4.
[7]
Randal, J.: Viral Karmaşıklık Tarafından Engellenen Hepatit C Aşısı, Birçok Teknik Kısıtlama, JNCI: Ulusal Kanser Enstitüsü Dergisi, (1999) Cilt 91, Sayı 11, sayfa 906-908.
[8.]
Riddle, MS, WH Chen, WH ve diğerleri: Enterik patojenler için aşılar üzerine güncelleme, Clinical Microbiology and Infection, (2018) Cilt 24, No. 10, sayfa 1039-1045.
[9]
https://www.reuters.com/article/us-china-health-reinfection-explainer-idUSKCN20M124
[10]
https://www.bbc.com/news/health-53889823
[11]
Graham BS., Modjarrad K., McLellan JS.: RSV aşıları için yeni antijenler. Curr Opin İmmünol. 2015. s. 30–38.
[12]
Harding, A.: Araştırmalar, 1960'ların RSV'sinin neden hasta çocukları vurduğunu gösteriyor. Reuters 23 Aralık 2008.
[13]
Delgado, M., Coviello, S., Monsalvo, A. ve diğerleri: Zayıf Toll benzeri reseptör uyarımı nedeniyle antikor afinite olgunlaşmasının olmaması, solunum sinsityal virüs hastalığının artmasına neden olur, Nature Medicine (2019) Cilt 15 (1) , s 34-41.
[14]
Amanat, F., Krammer, F.: SARS-CoV-2 Aşıları: Durum Raporu. Cell Press Journal, (2020) Cilt 52, Sayı 4, sayfa 583-589.
[15]
Czub, M., Weingartl, H. ve diğerleri. Gelinciklerde modifiye aşı virüsü Ankara bazlı rekombinant SARS aşısının değerlendirilmesi. Aşı (2005), 13, s. 2273-2279.
[16]
PMID: 30830861
[17]
Smatti, MK ve diğerleri: Viral-indüklenmiş Gelişmiş Hastalık Hastalığı. Frontiers Microbiology (2018), 9: 2991.

[18]
Smatti, M.: Virüsün İndüklediği Gelişmiş Hastalık Hastalığı, Mikrobiyolojide Sınırlar (2018) 9, 2991.
[19]
Yongfei Cai, Jun Zhang ve diğerleri: SARS-CoV-2 başak proteininin belirgin konformasyonel durumları. Bilim, 25 Eylül 2020, s. 1586-1592.
[20]
Coontz, R.: Science'ın 2013'ün En İyi 10 Buluşu. Science, 19 Aralık 2013.
[21]
Kramer, J.: Bir bulmacayı çözmek için 12 yıl harcadılar. İlk COVID-19 aşılarını üretti. National Geographic 31 Aralık 2020.
[22]
https://patentimages.storage.googleapis.com/68/47/0c/2b5bc4f43c9f74/WO2018081318A1.pdf
[23]
https://www.sciencemuseumgroup.org.uk/blog/coronavirus-the-spike
Bölüm 3 Ölçülemeyenler
[24]
Gilbert, SC: T hücresini indükleyen aşılar - gelecek ne? İmmünoloji. (2012), 135 (1), s. 19-26.
[25]
Zhao Z, Wei Y, Tao C.: Koronavirüs enfeksiyonunda sitokin fırtınası için aydınlatıcı bir rol. Klinik İmmünoloji Dergisi. (2021) 222: 108615.
[26]
https://www.welt.de/wirtschaft/article205424021/Coronavirus-Behoerden-baren-sich-auf-hunderte-Infierter-vor.html
[27]
https://www.theguardian.com/world/2020/feb/23/italy-draconian-measures-effort-halt-coronavirus-outbreak-spread
[28]
https://www.theguardian.com/world/2020/feb/25/tenerife-coronavirus-guests-hotel-quarantine
4. Bölüm Biyohackerlar
[1]
https://www.sueddeutsche.de/wirtschaft/bahn-idar-oberstein-regionalzug-gestoppt-coronavirus-verdacht-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-200226-99-87325 –200226 –99 –87325
[2]
https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2020-02/coronavirus-china-deutschland-hilfsversorgung-bundesregierung-epidemie-desinfektionsmittel-schutz-bekleidung?utm_referrer=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org 2F
[3]

«Evet, tabii ki İtalya'ya giderdim. Enfeksiyon yoğunluğunun o kadar yüksek olduğunu düşünmüyorum ki kazara hızla enfekte oluyorsunuz." Bakınız: https://www.ndr.de/nachrichten/info/coronaskript102.pdf
[4]
https://www.ndr.de/nachrichten/info/coronaskript100.pdf
[5]
https://www.latimes.com/archives/la-xpm-1991-01-01-vw-7522-story.html
[6]
https://www.nature.com/articles/d41586–020–02083–0
[7]
Baron, P.: Biyolojik Üreticilerde Viral Kontaminasyon ve Gelişen Tedaviler için Etkileri, Nature (2020) 38, s. 562-572.
[8.]
https://edition.cnn.com/2020/03/27/health/chicken-egg-flu-vaccine-intl-hnk-scli/index.html
[9]
https://www.cdc.gov/media/transcripts/2009/t091023.htm
[10]
Bender, E.: Hızlandırıcı Grip Koruması, Doğa 18 Eylül 2019.
[11]
InformedHealth.org. Köln, Almanya: Sağlık Hizmetlerinde Kalite ve Verimlilik Enstitüsü (IQWiG); 2006-. Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemleri. [30 Temmuz 2020'de güncellendi]
[12]
https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/steinman_lecture.pdf
[13]
Boczkowski, D.: RNAissance Dönemi. Discovery Medicine, 16 Ağustos 2016.
[14]
https://www.med.wisc.edu/çeyrek/volume-22-number-2/goodbye-dear-friend-dr-jon-wolff/
[15]
Wolff, J., Malone, R. ve diğerleri: Canlıda Fare Kasına Doğrudan Gen Transferi. Science, 23 Mart 1990, s. 1465-1468.
4. Bölüm Biyohackerlar
[16]
Martinon, F., Krishnan, S.: Lipozom-tutulmuş mRNA tarafından in vivo virüse özgü sitotoksik T lenfositlerin uyarılması, (1993) Cilt 23, No. 7, sayfa 1719-1722.
[17]
Schijns VEJC, Bölüm 1 - Aşı Yardımcı Maddelerinin Eylem Modu: “İmmünologun Kirli Küçük Sırrını” Çözmek, Modern Aşılarda İmmünopotentiatörler (İkinci Baskı), Academic Press, 2017, s. 1-22.

[18]
Bruno Lemaitre, B., Nicolas, E. ve diğerleri: The Dorsoventral Regulatory Gene Cassette spätzle / Toll / cactus Controls the Potent Antifungal Response in Drosophila Adults, Cell, (1996) Cilt 86, No. 6, sayfa 973- 983.
[19]
Poltorak, A., Xiaolong He ve diğerleri: C3H / HeJ ve C57BL / 10ScCr Farelerinde Arızalı LPS Sinyali: Tlr4 genlerinde mutasyonlar. Bilim, 11 Aralık 1998, s. 2085-2088.
[20]
Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P. & Janeway, C.: Drosophila Toll proteininin bir insan homologu, uyarlanabilir bağışıklığın aktivasyonuna işaret eder. Nature (1997) 388, s. 394-397.
[21]
Schijns, VEJC: Bölüm 1 - Aşı Yardımcı Maddelerinin Eylem Modu: "İmmünologun Kirli Küçük Sırrını" Çözmek, Modern Aşılarda İmmünopotentiatörler (İkinci Baskı), 2017, s. 1-22.
[22]
Enard, D., Petrov, D.: İnsan genomlarındaki son adaptasyonun merceğinden antik RNA virüsü salgınları. The Royal Society Publishing, 5 Ekim 2020.
[23]
Key, L.: Bir Pandemi İçin Hazırlık: Duke'ün RNA-tabanlı Aşı Geliştirmenin Uzun Tarihi. Duke Üniversitesi Tıp Fakültesi / Magnify, 23 Eylül 2020.
[24]
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2192710/pdf/je1842465.pdf
[25]
T hücrelerinin hücre ölümünü tetiklediği mekanizmalardan bazılarını deşifre eden Hans Hengartner tarafından yönetildi. Ve bağışıklık sisteminin virüs bulaşmış hücreleri nasıl tanıdığını ortaya koyan Nobel Ödüllü Rolf Zinkernagel'den.
[26]
Şahin, U., Türeci, Ö. diğerlerinin yanı sıra: Dendritik hücreler tarafından çıplak aşı RNA'sına seçici alım, makropinositoz tarafından yönlendirilir ve DC olgunlaşması üzerine iptal edilir, Nature (2011) 18, s. 702-708.
[27]
https://www.kleinezeitung.at/lebensart/5960692/BiontechVize-Katalin-Kariko_Mutter-der-CoronaImpfstoffe_Eine
[28]
Türeci, Ö., Şahin, U. ve diğerleri: Dendritik hücrelere sistemik RNA teslimi, kanser immünoterapisi için antiviral savunmadan yararlanır, Nature (2016) 534, pp. 396-401.
[29]
a.g.e.
[30]

DeFrancesco, L.: The 'Anti-Hype' aşısı, Nature Biotechnology (2017) 35, s. 193-197.
[31]
https://www.aacr.org/wp-content/uploads/2020/01/CRI18_Program-1.pdf
[32]
https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/
[33]
Şahin, U., Türeci, Ö. diğerlerinin yanı sıra: Bir RNA aşısı, kontrol noktası inhibitörü ile tedavi edilen melanomda bağışıklığı harekete geçirir, Nature (2020) 585, s. 107-112.
Bölüm 5 test aşaması
[1]
https://biontech.de/sites/default/files/2019-08/ –08 /
[2]
Başlangıçta mRNA kodlu antikorları hedeflemek için.
Bölüm 5 test aşaması
[3]
Alman moleküler biyolog Tim Beissert tarafından yönetilen bir şirket olan TRON'da Uğur ve Özlem'in çalışma grubuyla birlikte geliştirildi.
[4]
Ekip, Uğur ve Özlem, Katalin Karikó, Andreas Kuhn, Mustafa Diken, Tim Beissert'in yanı sıra genç bilim adamları, teknisyenler ve doktora öğrencileri de dahil olmak üzere, mRNA konusunda onlarca yıllık deneyime sahip karma bir uzman grubundan oluşuyordu.
[5]
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf?sfvrsn=849d0665_2
[6]
https://fa.oregonstate.edu/cpd-standards/appendix/room-and-space-types/basic-laboratory-design-biosafety-level-3-laboratories
[7]
Zhang, Y., Zhang, Z.: Kanser immünoterapisinde tarih ve gelişmeler: tümöre sızan bağışıklık hücrelerinin özelliklerini ve bunların terapötik etkilerini anlamak, Cellular & Molecular Immunology (2020) 17, s. 807-821.
[8.]
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-14-en.pdf?__blob=publicationFile
[9]
https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/anssprache-der-kanzlerin-1732108
Bölüm 6 İttifaklar Oluşturmak
[1]

https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/eli-lilly-and-biontech-announce-research-collaboration
[2]
https://www.cipherbio.com/data-viz/organization/BioNTech/funding
[3]
EY Biyoteknoloji Raporu 2020
[4]
https://www.reuters.com/article/us-usa-ipo-idUSKBN1WI00R
[5]
https://investors.biontech.de/node/7291/html
[6]
https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/darpa-awards-moderna-therapys-grant-25-million-develop
[7]
https://www.mercurynews.com/2020/04/25/9-santa-clara-deaths-reclassified-as-covid-19- Related/
[8.]
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200303-sitrep-43-covid-19.pdf?sfvrsn=76e425ed_2
[9]
https://www.youtube.com/watch?v=jbZUZ9JYNBE
[10]
https://www.dw.com/en/coronavirus-german-us-companies-sign-deal-to-develop-vaccine/a-52802822
[11]
https://www.ft.com/content/271ee270-6796-11ea-800d-da70cff6e4d3
[12]
https://www.fiercepharma.com/pharma/amgen-dealt-another-blow-closely-watched-pcsk9-patent-case-against-sanofi-regeneron
[13]
https://www.pfizercti.com/
7. Bölüm İlk insan çalışması
[1]
https://www.who.int/biologicals/expert_committee/BS2327_Ebola_Vaccines_Guidelines.pdf
[2]
https://www.ardmediathek.de/video/phoenix-vor-ort/angela-merkel-ffentliches-leben-sehen-weitgoing-still/phoenix/Y3JpZDovL3dkci5kZS9CZWl0cmFnLTkzMTA4MDUxLWU4MTMtNDax/ZiGVx
[3]
https://www.swr.de/swr2/leben-und-gesellschaft/der-proband-ein-mannheimer-laesst-einen-corona-impfstoff-an-sich-testen-swr2-leben-2021-02-04- 102.pdf

[4]
Feuer, A., Salcedo, A.: New York City, Cenaze Evlerini Virüs Suşları Olarak 45 Mobil Morg Dağıtıyor, New York Times 2 Nisan 2020.
[5]
Slotnik, DE: New York City'deki koronavirüsten ölenlerin onda birine kadar bir çömlekçi tarlasına gömülebilir, New York Times, 25 Mart 2021.
[6]
https://www.youtube.com/watch?v=jbZUZ9JYNBE
[7]
https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2020/08-erste-klinische-pruefung-sars-cov-2-impfstoff-in-deutschland.html ; jsessionid = 33181F02CE1DF38345D6BD6A63CF7F71.intranet241? nn = 171188
[8.]
https://www.ox.ac.uk/news/2020 - 04 - 23-oxford-covid-19-vaccine-begins-human-trial-stage
[9]
https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine
8. Bölüm Kendi Başınıza
[1]
Asher Hamilton, I.: Bill Gates, 7 potansiyel koronavirüs aşısı için yeni fabrikaların finanse edilmesine yardımcı oluyor, Insider 3 Nisan 2020.
[2]
Eaton, ES: Moderna 500 milyon dolar artırdı, BioCentury, 12 Şubat 2020.
[3]
Dams, J.: Donald Trump, Alman aşı şirketi Welt'e ulaştı, 15 Mart 2020.
[4]
Kelly, É., AB, 17 Mart 2020, Science Business, Trump tarafından takip edildiği bildirilen Alman Covid-19 aşı geliştiricisine 80 milyon Euro'ya kadar destek sunuyor.
[5]
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200320-sitrep-60-covid-19.pdf?sfvrsn=d2bb4f1f_2
[6]
https://www.cdc.gov/vhf/marburg/index.html
[7]
https://www.who.int/health-topics/marburg-virus-disease/#tab=tab_1
[8.]
https://de.gsk.com/de-de/%C3%BCber-uns/gsk-deutschland/marburg/#geschichte
[9]
Mancini, D.: AstraZeneca ve Oxford Üniversitesi koronavirüs aşısı geliştirmek için Anlaşmaya Vardı, Financial Times 30 Nisan 2020.

[10]
https://investors.biontech.de/node/7291/html
[11]
Grill, M., Mascolo, G.: BioNTech bir doz için 54.08 Euro istedi, Süddeutsche Zeitung 18 Şubat 2021.
8. Bölüm Kendi Başınıza
[12]
https://www.youtube.com/watch?v=jbZUZ9JYNBE
[13]
https://ec.europa.eu/regional_policy/en/funding/solidarity-fund/covid-19
[14]
https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_de
[15]
Castillo, JC, Ahuja, A., diğerleri arasında: COVID-19 aşı tedarikini hızlandırmak için pazar tasarımı, Science, 12 Mart 2021.
[16]
https://www.weizmann-usa.org/news-media/video-gallery/shot-of-hope-an-inside-look-at-pfizer-s-covid-vaccine/
[17]
Balzter, S.: Marburg'dan bir kahraman, Frankfurter Allgemeine Zeitung, 28 Nisan 2021.
[18]
https://www.bbc.com/news/world-europe-56009251
[19]
Crow D. ve diğerleri: Trump, Birleşik Krallık'taki Covid-19 aşısını ABD Seçimlerinden önce hızlandırmayı düşünüyor, Financial Times 25 Ağustos 2020.
[20]
Hayes, M., et al.: 7 Eylül Coronavirus Haberleri, CNN 7 Eylül 2020.
[21]
https://www.washingtonpost.com/washington-post-live/2020/08/07/coronavirus-vaccines-treats/
[22]
https://www.pfizer.com/news/hot-topics/an_open_letter_from_pfizer_chairman_and_ceo_albert_bourla
[23]
Anderson, J.: Amerika'nın Siyah insanları tıbbi olarak taciz etme geçmişi var. Birçoğunun COVID-19 aşılarına karşı ihtiyatlı olmasına şaşmamalı, USA Today 16 Şubat 2021.
9. Bölüm Çalışıyor!
[1]

Pengelly, M.: Joe Biden görev gücünü hazırlarken ABD, art arda dördüncü günlük Covid rekoru yayınladı, The Guardian, 8 Kasım 2020.
[2]
Zimmer, C.: 3 Covid-19 Denemesi Güvenlik Nedeniyle Duraklatıldı, New York Times, 14 Ekim 2020.
[3]
https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---3-november-2020
[4]
https://www.youtube.com/watch?v=jbZUZ9JYNBE
[5]
Mallapaty, S.: Nature'ın 2020'de bilimi şekillendirmeye yardımcı olan 10 insanı, Nature 15 Aralık 2020.
[6]
Gelles, D., Thomas, K., Zimmer, C.: Pfizer'in İlk Verileri Aşının %90'dan Fazla Etkili Olduğunu Gösteriyor, New York Times 9 Kasım 2020.
[7]
https://www.tagesschau.de/inland/corona-regel-november-103.html
[8.]
Blakely, R., Howard, T., Whipple, T.: Aşı kilometre taşı, önümüzdeki baharda normal yaşamı müjdeliyor, The Times 10 Kasım 2020.
9. Bölüm Çalışıyor!
[9]
https://apnews.com/article/election-2020-ap-fact-check-donald-trump-business-virus-outbreak-108077c4b716db604ee49b42c6d64af0
[10]
Feuerherd, B.: Trump, Demokratların ve FDA'nın coronacirus aşı haberlerini ertelediğini iddia ediyor, New York Post 10 Kasım 2020.
[11]
Chrysoloras, N., Nardelli, A.: Astra Aşısı Daha Pahalı Çekimlerden Kaçınan Ülkeleri Sallıyor, Bloomberg 31 Mart 2021.
[12]
Gotev, G., Nicolov, K.: Bulgaristan atlarını Pfizer, Modern aşılarla tutuyor, 8 Ocak 2021'de AstraZeneca, Euractiv'e umut veriyor.
[13]
https://www.bild.de/bild-plus/politik/inland/politik-inland/impfstoff-regierung-gab-70-mio-corona-impfdosen-weg-74776592
[14]
Adkins, W.: Fransa, 5 Ocak 2021'de Politico'nun Almanya üzerinden Fransız aşılarını satın alması için AB'ye baskı yaptığı iddialarını yalanladı.
[15]
https://www.peter-liese.de/en/32-english/press-releases-en/3492-last-minute-contract-closure

[16]
https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-etkinlik
[17]
Steinmeier, Frank-Walter: Birkaç ülkedeki herkesi aşılamayın - ancak tüm ülkelerde birkaçını aşılayın, Tagesspiegel 18 Kasım 2020.
[18]
Walker, P.: No 10 ve düzenleyici, Brexit Covid aşısı iddiası nedeniyle Hancock'unkiyle çelişiyor, Guardian 2 Aralık 2020.
[19]
https://www.youtube.com/watch?v=gbXo25h4ro8
[20]
https://www.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-britain-ema-idUKKBN28C177
[21]
https://www.bbc.com/news/av/health-57532766
[22]
Murray, J.: Covid Vaccine: Birleşik Krallıklı kadın dünyada Pfizer aşısı alan ilk kadın oldu, Guardian 8 Aralık 2020.
[23]
https://www.youtube.com/watch?v=2EtAzVy89ZU
[24]
Peltier, E.: AB'nin En İyi Uyuşturucu Düzenleyicisi Siber Saldırıdan Sonra Tamamen İşlevsel Olduğunu Söyledi, New York Times 10 Aralık 2020.
[25]
https://www.bild.de/politik/inland/politik-inland/ema-macht-das-licht-aus-dabei-arbeiten-sie-eigentlich-rund-um-die-uhr-74497204,jsPageReloaded=true.resim.html # remId = 1703072226374113611
[26]
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/speech_21_505
[27]
Chazan, G., Fleming, S., Peel, M.: Redemption shot: von der Leyen, AB aşısının kullanıma sunulmasıyla ilgili mücadeleye başlıyor, Financial Times 2 Mart 2021.
[28]
Deutsch, J., Herzenshorn, D.: Brüksel'deki şüpheler arttıkça AB ülkeleri yurtdışında aşı arıyor, Politico, 2. Mart 2021.
9. Bölüm Çalışıyor!
[29]
https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-vaccines-macron-idCNL8N2LM6PD
[30]

Kelly, E.: AB'nin önde gelen Covid-19 müzakerecisi sözleşmeyi savunuyor, Science Business 2 Şubat 2021.
[31]
Martuscelli, C.: Komisyon'dan Gallina, Politico 1 Şubat 2021'de koronavirüs aşı sözleşmelerini geri çekiyor.
[32]
Krugman, Paul: Aşılar: Çok Avrupalı Bir Afet, New York Times 18 Mart 2021.
[33]
https://www.federalregister.gov/documents/2020/12/11/2020-27455/ensuring-access-to-united-states-government-covid-19-vaccines
[34]
Doğum tarihi: 26 Şubat 1944
[35]
https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-mexico-vaccine-idUSKBN28Y1BT
Bölüm 10 Yeni Normal
[1]
https://www.cbsnews.com/news/pfizer-covid-vaccine-vials-more-doses-expected/
[2]
Kupferschmidt, K.: İngiltere'deki Mutant Coronavirüs alarm veriyor, ancak önemi belirsizliğini koruyor, Science 20 Aralık 2020.
[3]
Corum, J., Zimmer, C.: B.1.1.7 Coronavirüs Varyantının İçinde, New York Times 18 Ocak 2021.
[4]
a.g.e.
[5]
https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike- mutasyonlar / 563
[6]
Şahin, U., Türeci, Ö.: BNT162b2 aşısı, insanlarda nötralize edici antikorları ve poli-spesifik T hücrelerini indükler, Nature (2021) 595, s. 572-577.
[7]
Christoph Prinz ve Christoph Peter yönetiminde
[8.]
Klusmann, Steffen: Bir Alman kahraman çifti, Der Spiegel 21 Aralık 2020.
[9]
https://rp-online.de/panorama/coronavirus/biontech-gruender-ugur-sahin-vom-gastarbeiterkind-zum-retter-der-menschheit_aid-54532197
[10]
Gelles, D.: Kovid-19'u Çözmek İçin Önde Gelen Aşının Arkasındaki Karı-Koca Ekibi, New York Times 10 Kasım 2020.

[11]
https://www.youtube.com/watch?v=ugkqp0LGJtc
[12]
https://www.reuters.com/article/germany-economy-biontech/biontech-alone-could-lift-german-economy-by-0-5-this-year-economist-id USL'si 8N2 PH 32o -5- bu yıl-ekonomist-idUSL8N2PH32O
[13]
Amanat, F., Krammer, F.: SARS-Cov-2 Aşıları: Durum raporu, Bağışıklık, Perspektifler, (2020) 54 (4), s. 583-589.
Bölüm 10 Yeni Normal
[14]
Chew, SK: SARS: Bir pandemi ne kadar çabuk durduruldu, Bull World Health Organ, (2007) 85 (4), s. 324.
[15]
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm
[16]
https://www.imi.europa.eu/news-events/newsroom/recipe-next-disaster-new-pan-virus-methodology-ramping-vaccine-production
[17]
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-concept-paper-development-guideline-data-requirements-vaccine-platform-technology-master-files_en.pdf
[18]
Baay, M., Cavaleri M.: IABS / CEPi platform teknolojisi web semineri: Aşı gelişimini zamanla azaltmak mümkün müdür?, Biologicals, (2021) 71, s. 55-60.
[19]
Schlegel, Marion: BioNTech patronu Uğur Şahin: “Bu yeni normal olabilir”, Der Aktionär, 27 Şubat 2021.
[20]
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_2548
[21]
https://www.nasdaq.com/articles/is-the-market-for-a-flu-vaccine-disappearing-2021-04-04 -04-04
[22]
https://www.reuters.com/article/eu-india-merkel-idUSS8N2D400S
aşının içinde ne var
[1]
https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#Appendix-C