



Virolojide İşlev Kazanımı Araştırmaları: Endişeler, Riskler ve Faydalar

The Gain-of-Function Research in Virology: Concerns, Risks, and Benefits

Zehra Leyla YAPALAK¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

Article Info: Received; 22.12.2023. Accepted; 17.01.2024. Published; 19.01.2024.

Correspondence: Zehra Leyla Yapalak; MD., Department of Medical Microbiology, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye. E-mail: zehraleylayapalak@gmail.com

Cite as: Yapalak ZL. The Gain-of-Function Research in Virology: Concerns, Risks, and Benefits. Life Med Sci 2024; 3(1): 22-28.

Özet

İşlev kazanımı (*gain of function*, GOF) araştırmaları gen ürünlerinin biyolojik işlevlerini artırabilecek şekilde mikroorganizmaların genetik özelliklerini değiştiren biyoteknolojik araştırmalardır. Bu araştırmaların temel amacı; bulaşıcı hastalıkların patogenezi aydınlatmak, yeni aşı ve tedavi yöntemleri geliştirmek, kanser tedavilerini geliştirmek ve genoma faydalı özellik ekspresyonu ekleyerek belirli hedeflere ulaşmaktır. Bu önemli potansiyel faydalarına rağmen GOF araştırmaları, biyogüvenlik açısından bazı önemli ve ciddi riskler de barındırmaktadır. GOF araştırmaları ile ilgili endişe oluşturan en önemli patojen grubunu pandemi potansiyeli taşıyan solunum yolları virüsleri oluşturmaktadır. Son yıllarda yaşanan laboratuvar kazaları ve süregelen tartışmalar bu araştırmaların yüksek güvenli laboratuvarlarda yürütülmesi gerektiğini vurgulayarak önemli bir farkındalık sağlarken, uluslararası kuruluşlarca fonlanan araştırmalardaki sıkı denetlemelere rağmen, kayıt dışı araştırmalar için kötüye kullanımı engelleyecek mekanizmaların yetersizliği veya yokluğu nedeniyle bu çalışmaların sonuçlarına dair endişeler halen belirsizliğini korumaktadır. Üzerinde tartışılması gereken en önemli konu ise risk potansiyeli taşıyan araştırmaların sıkı kontrolü veya gerektiğinde engellenmesi yanında, insanlığın yararına olabilecek bilimsel çalışmaların ve gelişmelerin sürdürülebilir olmasını sağlayacak düzenlemelere olan gereksinimdir. GOF çalışmalarının değeri, güvenliği, etiği ve geçerliliği üzerine tartışmalar ise halen devam etmektedir. Bu yazıda GOF araştırmalarının virolojideki yerinin, güncel literatür örnekleri eşliğinde fayda zarar perspektifleriyle birlikte incelenmesi amaçlanmıştır.

Anhtar Kelimeler: İşlev kazanımı, Viroloji, Biyogüvenlik, Pandemi.

Abstract

Gain-of-function (GOF) research is biotechnological research that genetically modifies microbial gene products to enhance their biological function. The basic aim of this research is to elucidate the pathogenesis of infectious diseases, develop new vaccines and therapeutics, improve cancer treatments, and achieve specific goals by adding beneficial trait expression to the genome. Despite these significant potential benefits, GOF research can pose some important and serious biosafety risks. The main group of pathogens of concern in GOF research are respiratory viruses with pandemic potential. While laboratory accidents and ongoing discussions in recent years have raised important awareness that these studies should be carried out in high-safety laboratories, concerns about the results of these studies remain unclear due to the inadequacy or

absence of mechanisms to prevent misuse for informal research, despite the strict controls in research funded by international organizations. The most important issue to be discussed is the need to establish regulations that ensure the sustainability of scientific studies and developments that can benefit humanity, as well as strict control or, if necessary, a moratorium on potentially risky research. Debates on the value, safety, ethics, and validity of GOF studies are still ongoing. In this article, it is aimed to examine the status of GOF research in virology, with examples from the current literature, together with benefit and risk perspectives.

Keywords: Gain of function, Virology, Biosafety, Pandemic.

Giriş

"Gain of function (GOF) research" olarak bilinen ve dilimize işlev kazanımı araştırması şeklinde çevrilen çalışmalar dünya genelinde ilgi uyandırmaktadır. En zararsız haliyle GOF; bir gene, bir RNA'ya veya bir proteine yeni yetenekler ve yeni ifade modelleri kazandıran mutasyonları tanımlayan klasik bir genetik terimdir [1]. Bu tür araştırmalar, sorumlu bilim adamları tarafından yürütüldüğünde hastalık nedeni olan etkenlerin özelliklerinin, konakçılarla etkileşimlerinin ve çeşitli patojenler için pandemi potansiyellerinin anlaşılması amacını taşımaktadır [2-4].

Viral enfeksiyonların neden olduğu salgın ve pandemiler, maligniteler, immünsüpresyon ve nörolojik bozukluklar gibi ağır morbiditelere karşı insanlık; hızlı testler, aşılar, antiviraller ve monoklonal antikolar ile yanıtlar geliştirmeye çalışmaktadır [2]. Bununla beraber, mücadelenin yeterince etkili olmadığı zamanlarda veya potansiyel riskler henüz ortaya çıkmadan bu sorunları öngörebilmek ve önleyebilmek için daha farklı ve cesaret isteyen araştırmalara ilgi ve ihtiyaç duyulmaktadır [1]. Şüphesiz bu ilgede COVID-19 pandemisinin de önemli etkisi olmuştur [2,3]. Virüsler genellikle istenilen gen ifadesinin hedef dokularda ekspresyonunda vektör olarak kullanılmaktadır, ancak bazı durumlarda ortaya çıkması beklenen etki virüsün kendisinde olup araştırmalarda başrolde virüsler yer almaktadır.

COVID-19 pandemisine neden olan virüsün kökeni ve salgının nasıl başladığı konusunda dünya üzerinde bir konsensüs sağlanamamış olsa da [2,3,5], genetiği değiştirilmiş bir virüsün kasıtlı veya kasıtsız olarak tüm dünyaya yayılmış olabilme ihtimali, dikkatleri GOF araştırmalarına ve araştırmacılara çevirmiştir. Bunun nedeni ise, işlev kazanımı araştırmalarının, bazı patojenlerin bulaşıcılığını ve virülansını arttırmayı amaçlayan, dolayısıyla pandemiye sebep olabilecek deneyleri de içeriyor olmasıdır [6]. Oysaki laboratuvarlarda

güçlü bir genetik araç olan bu araştırmalar birçok çalışmanın temelini oluşturmakta ve moleküler biyolojinin sıra dışı kullanımını göstermektedir.

Bu yazıda, işlev kazanımı araştırmalarına genel bir bakış sunulması ve bu araştırmaların gelecekte insanlık ve bilim dünyası için olası olumlu ve olumsuz etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GOF Araştırmalarının Faydaları

Bu araştırmaların en etkili kullanıldığı ve en çok fayda sağladığı alanlardan biri olarak GOF araştırmaları, aşı üretimini geliştirmek amacıyla yeni viral suşlar üretmek için kullanılabilir. Örneğin 2006 yılında Güney Kore'de insan GM-CSF'sini (granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör) eksprese eden timidin kinaz geni silinmiş bir vaccinia virus (*Poxviridae*) olan JX-594 geliştirilmiş ve hedefe yönelik viro-terapötik bir ajan olarak etkinliği test edilmiştir [7]. GM-CSF eksprese etmek üzere genetik olarak modifiye edilmiş onkolitik bir herpesvirus (herpes simplex virus 1, HSV-1) olan Talimogene laherparepvec ise 2015 yılı sonlarında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (*Food and Drug Administration, FDA*) ve Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicine Agency, EMA*) tarafından ileri melanoma hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onay almış ve böylece onkolitik viroterapi alanında global (Amerika, Avrupa ve Avustralya) onay alan genetiği değiştirilmiş ilk virüs olmuştur [8,9].

Optimize edilmiş SARS-CoV-2 spike geninin insanlara zarar vermeyen adenovirus türlerine aktarılması ile geliştirilen AZD1222 (Oxford-AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson) ve Sputnik V (Gamaleya Research) aşıları ulusal, bölgesel veya uluslararası kuruluşlar tarafından acil kullanım onayları almıştır [10,11]. Bu grup aşılar, her ne kadar pandeminin son dönemlerine yetişmiş olsalar da vektör temelli aşı modelinin

daha iyi anlaşılması ile elde edilen kazanımların gelecekteki olası bir pandemi için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

İnfluenzavirus araştırmaları ilgili virüslerin pandemik potansiyeli nedeniyle dünya genelinde ilgi çekmektedir [6,12-15]. Aslında GOF teriminin bilim dünyasındaki kullanımı, memelilerde viral bulaşmanın artmasına yol açan kuş gribi virüsü çalışmalarını tanımlamak için kullanılması ile yaygınlaşmış ve zaman içerisinde diğer benzer çalışmaları da kapsayacak şekilde genişlemiştir [2,3,14,16]. Reseptör bağlanması, bulaşıcılık, patojenite, antijenik özellikler ve yumurtalarda antijen eldesinin verimini artırmak gibi çeşitli spesifik viral özelliklere odaklanan GOF çalışmaları da dahil olmak üzere geçmişteki influenza virusu araştırmalarından elde edilen bilgiler; türler arası bulaş mekanizmalarının ve bulaş kapasitelerinin anlaşılmasına, genel halk sağlığına, mevsimsel ve pandemik influenzaya yönelik aşuların üretim sürecine çeşitli şekillerde faydalar sağlamıştır [17,18]. GOF deneyleri, viral patogenezele ilgili bilinmeyenleri incelemek için de güçlü araçlardır. Örneğin, H5N1 influenza virusunun mutasyon analizi ile kuş ve memeli hücrelerinde viral replikasyon etkinliğinin, düşük pH'ta aktivasyonu kolaylaştıran hemaglutinin polimorfizmlerine bağlı olduğu gösterilmiştir [6].

Bu araştırmaların bir diğer faydası ise olası viral tehditleri tahmin etme, bunlara hazırlık yapma ve yanıt verme gibi avantajlara sahip olmamızı sağlamasıdır [1,4,14,16,19]. Bunun en önemli örnekleri ise; bazı kuş gribi virüslerinin memelilere bulaşıcılık kazanma kapasitesine sahip olduğunun ve yarasayla ilişkili koronavirüslerin insanlar için tehlike oluşturduğunun, hastalıkların yayılımından çok önce ortaya konulmuş olmasıdır [4,14].

Önemli bir hastalık grubu olan aterosklerotik kalsifikasyon ve hiperkolestrolemi hastalıkları, ilgili genleri kodlayan adeno-ilişkili virüs (*adeno-associated virus*) viral vektörlerin farelere enjeksiyonuyla in-vivo incelenebilmiştir [20-22]. Potasyum iyonlarına karşı ekstra duyarlı bakterilerin ve kısa saplı, kıvrıkcık yapraklı bir *Arabidopsis* bitkisinin ortaya çıkması yine bu çalışmalarla mümkün olmuştur [23,24]. İlginç bir araştırma alanı olarak iletkenliğin artırılmasına yönelik bilimsel çalışmalar da mevcuttur. Söz

gelimi virüslere karbon nanotüp ve katyon bağlanması için modifiye edilmiş kaplama proteini ekspresyonu özelliğinin eklenmesiyle biyolojik bir iskele oluşturulmuş ve bu sayede lityum pillerinin kapasitesinde kayda değer bir artış meydana getirilmiştir [25]. Daha hızlı ve daha verimli çalışan bilgisayarların elde edilmesini hedefleyen araştırmalara bir örnek olarak, temelde biyolojik yapılardan bir çeşit kablo veya tel oluşturulması prensibi ile yürütülen bir çalışmada ise M13 bakteriyofaj yüzeyinin elektrostatik bağlanma özelliğini güçlendiren ve kalıp (*template*) odaklı çekirdeklenme (*template-driven nucleation*) tekniği ile fajlardan iletken tel görevi gören biyolojik yapıları filamentler oluşturulmuştur [26]. Adenovirüslerin vektör olarak kullanıldığı başka bir çalışmada ise transkripsiyon faktörü genlerinin ekspresyonu ile ventriküler kardiyomyositlerde kalp pili aktivitesi benzer etki elde edilmiştir [27]. Bu farklı, ilginç ve geniş yelpazeli kullanım alanları; virüslerin kullanıldığı işlev kazanımı çalışmalarının insanlığa fayda sağlayan ve hayatı kolaylaştıran uygulamalarına dikkat çekmektedir.

GOF Araştırmalarının Riskleri

Bu araştırmaların potansiyel zararları ile ilgili en büyük endişe genel olarak biyogüvenliktir. Bir virüsün yeni işlevler eklenerek değiştirilmesinin tehlikeli bir patojene dönüşüme yol açabilmesi ve bu durumda pandemi gibi tüm dünyayı olumsuz etkileyecek global bir sorunla karşılaşılma olasılığı GOF araştırmalarının temel endişe kaynağıdır. Bununla ilgili bilinen ilk tartışma 1977'de H1N1 domuz gribinin yeniden ortaya çıkması ve bir pandemi oluşturmasından sonra işlev kazanımı araştırmalarının içerdiği etik ve fiziksel tehlikeler hakkında olmuştur [15]. Bunun nedeni ise H1N1'in 1950'de ortadan kaybolmasının ardından 1977'de insan dolaşımına yeniden girmesinin, bir laboratuvar suşunun kazara salınmasıyla başladığına dair güçlü ikinci dereceden kanıtların varlığıdır [28]. Hatta bazı bilim adamlarının yeni koronavirüsün doğal bir zoonotik sıçramayı tamamlaması için gerekli olan ara konakçı tür belirlenmediği sürece, etkenin viral seri pasajlar sonrası GOF çalışmaları ile ortaya çıkmış olabileceğini düşünmeleri, 1977'deki pandemiye genetiği değiştirilmiş H1N1 virüsünün sebep olduğuna dair şüphelerden kaynaklanmıştır [29].

İnfluenza çalışmalarında, pandemi olasılığı her zaman bir endişe kaynağıdır, çünkü olası bir zoonotik sıçramada vaka ölüm oranının çok yüksek olabileceği beklenmektedir. Gelinciklerle ve kokarcalarla akraba küçük bir etçil memeli türü olan feretler arasında hava yoluyla bulaşabilen yüksek derecede patojenik H5N1 (*avian influenza*) varyantlarının oluşturulmasını içeren çalışmalar endişe ile karşılanmış ve çalışma verilerinin yayınlanması araştırmacıların kendi kararları ile kısıtlamaya tabi tutulmuştur [13,30]. Sonrasında ise, bahsedilen çalışmalarda memelilere bulaşta rol oynayan ve tür bariyerinin aşıldığını gösteren mutasyonların literatürde yayınlanması ciddi eleştirilere sebep olmuştur. Neyse ki pratikte bu virüsler memeliler arasında doğal bulaşıcılık kazanmamış ve insandan insana yayılmanın doğrulanmış bir örneği ile karşılaşılmamıştır [31]. Bununla beraber, bu çalışmalarda kullanılan test virüsünün 1918 virüsüyle yüksek homolojiye sahip kuş gribi viral segmentlerini içerdiğinin belirlenmesi ile virüsün pandemik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir [13,14,32]. Feretler ile yürütülen iki influenza çalışmasına ait verilerin 2012 yılında yayınlanmasının ardından bu tür araştırmalar üzerindeki tartışmalar birkaç yıl boyunca sakin kalsa da, 2014 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) laboratuvarlarında yaşanan bir dizi biyogüvenlik ihlali sonrası ABD hükümeti influenza, MERS-CoV ve SARS-CoV gibi pandemi potansiyeli taşıyan patojenleri içeren GOF tipi araştırmalara yönelik bir moratoryumu zorunlu kılmıştır [31]. Bunun nedeni GOF araştırmalarının, influenzavirusların memeli konakçılara nasıl uyum sağladığına, hastalık patogenezi ve test edilen virüslerin diğer konakçılara nasıl yayıldığına dair önemli bilgiler sağlaması yanında, ciddi biyogüvenlik riskleri de oluşturabileceğine dair endişeler ve riskler barındırmasıdır [12].

Rekombinan virüsler (*myxoma virus* ve *ectromelia virus*) üzerinde tavşan ve fare "zona pellucida" glikoproteinlerinin ekspresyonu ile bu hayvanlarda kontrasepsiyonun sağlanması ve sarıhumma aşısında genetik dizilere rekombinant DNA teknolojisi ile dang virüsü dizilerinin eklenmesiyle aşı etkinliğinde değişimler izlenmesi bu alandaki diğer önemli çalışmalardır [33–36].

Yukarıda bahsedilen çalışmalar dışında 2002 yılında kimyasal bileşenlerden sentetik genomik yol ile "enfeksiyöz" bir çocuk felci virüsünün yapay sentezi, 2005 yılında ise yine aynı yöntemle 1918 "İspanyol Gribi" virüsünün laboratuvar ortamında yeniden yapılandırılması farklı kesimlerden ciddi eleştiriler almıştır [37,38].

Tartışma

Pandemileri öngörme, önleme ve zararlarını azaltmaya yönelik çabalar arasında; moleküler ve biyokimyasal etkileşimleri ayrıntılı olarak anlamak için viral alt birimlerle çalışmak, hayvan ve insan viral suşlarının genom dizilerini incelemek, konak tepkisini iyileştiren veya antiviral etkinliği olan tedaviler geliştirmek, universal aşilar tasarlamak, daha hızlı aşı üretimi için mevcut teknolojilerin iyileştirilmesi gibi çalışmalar yer almaktadır [39]. Çalışmanın bir parçası olarak patojen bir virüsün yer aldığı işlev kazanımı araştırmaları bu tür çalışmaların bir alt grubu olup, diğerlerinden farklı olarak, olası bir laboratuvar kazasının milyonların ölümüne yol açan bir salgını tetiklemesi gibi benzersiz bir riski beraberinde getirmesi ile farklı bir yerde durmaktadır.

İşlev kazanımı araştırmalarının, pandemik patojenleri geliştirmeye yönelik yüksek riskli veya kötü amaçlı faaliyetlerle eşanlamlı olduğu da düşünülmemelidir. ABD'de GOF araştırmaları, normal çalışmalardan farklı olarak CDC ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (*National Institutes of Health*, NIH) tarafından yayınlanan rehberler eşliğinde sıkı kontroller altında gerçekleştirilmekte olup, bu çalışmaların yayın süreçleri de global kuruluşlar tarafından incelenmektedir [2]. Herhangi bir risk durumunda çalışmaları durduracak mekanizmalar da mevcuttur. Bununla beraber kayıt dışı veya gizli yürütülen araştırmalar için kötüye kullanımı engelleyecek mekanizmaların yetersizliği veya yokluğu nedeniyle bu çalışmaların sonuçlarına dair endişeler halen belirsizliğini korumaktadır.

ABD'de biyogüvenlik seviyesi (*biosafety level*, BSL)-3 laboratuvarlarda seçilmiş ajanlarla yapılan her 1000 laboratuvar yılı çalışmada, en az iki kazara enfeksiyon meydana gelmektedir [40]. Bu oran, normal çalışmalarda kabul edilebilir bir oran olsa da riski laboratuvar dışına çıkacak patojenler için oldukça tehlikelidir. Bu nedenle tehlikeli patojenlerle çalışmak sıkı düzenlemelere tabidir.

ABD hükümeti 2014'te bu çalışmalardan yüksek riskli olanlara finansal desteği durdurmuş ve günümüzde de benzer bir durumun yaşanacağına dair sinyaller alınmaktadır ve bu durum geçmişte olduğu gibi günümüzde de virologlardan geniş yankılı tepkiler almıştır [2,41,42]. Benzer bir moratoryum, 2011-2012'de H5N1 araştırmaları sırasında da meydana gelmiş ve çalışmalar bir süre için durdurulmuştur, sonrasında ise bu tür çalışmalara ancak özel laboratuvarlarda ve ek hükümet gözetimi altında devam edilebilmiştir [41]. ABD fon kuruluşları ülke dışında yürütülen araştırmalar için de, gerekli gördüklerinde riskleri ve faydaları değerlendirmek için yeni protokoller geliştirmiş ve riskli patojenlerle işlev kazanımı araştırmalarına fon yardımını durdurmuştur [1].

ABD hükümetinin ebolavirus, şarbon basili ve botulizmden sorumlu bakterileri içeren 'seçilmiş ajanlar' listesindeki etkenler gibi tehlikeli insan patojenlerini içerdiğinde GOF araştırmaları için alarm zilleri çalmaya başlamaktadır. Diğer önemli endişeler arasında influenzavirus ve koronavirus gibi "pandemik potansiyele sahip patojenler" yer almaktadır. Solunum yoluyla bulaşan bu virüsler daha fazla endişe oluşturmaktadır, çünkü bu etkenlerin bulaşı ve toplumsal yayılımı çok daha kolay olmaktadır [1]. Ancak tüm kontrollere ve denetlemelere rağmen olası kötüye kullanımın değerlendirilmesindeki ciddi etik sorunlardan biri, kötüye kullanım olasılığını ve bunun potansiyel etkilerini tahmin etmenin zorluğudur. Büyük devletlerden, devlet dışı terör örgütlerine, hatta evlerinin bodrumlarında çalışan kötü niyetli bağımsız kişilere kadar herkesi kapsayan çok sayıda farklı senaryolar düşünülebilir ve bu kadar çeşitli aktörün oluşturabileceği etkileri sistematik olarak analiz etmek maalesef zordur [31].

İşlev kazanımı çalışmalarının risklerinin çeşitli yollarla azaltılabileceği de öne sürülmüştür. Daha güvenli ve virülansı düşük ve halihazırda koruyucu aşuları mevcut olan veya replikasyonu laboratuvar dışında engellenecek şekilde değiştirilmiş olan virüs türlerinin kullanılması, deneysel patojen türlere karşı aşuların geliştirilmesi ve kullanılması, geniş spektrumlu aşuların geliştirilmesi ve kullanılması (örneğin pan-influenza veya universal grip aşısı gibi), bir bağışıklık halkası oluşturmak için laboratuvar çalışanlarının aşılınması ve belki de en önemlisi biyogüvenlik uygulamalarının ve

laboratuvar altyapısının sürekli iyileştirilmesi bu yaklaşımlardan bazılarıdır [42]. Biyoteknolojideki ilerlemelerin yeni nesil biyolojik kitle imha silahlarının geliştirilmesine ve kullanılmasına olanaklar sağlaması ve söz konusu patojenlerle ilgili daha fazla veriye kolayca ulaşılabilmesi gibi nedenlerden dolayı güncel risk değerlendirmeleri yapılırken eskiye göre daha farklı bir dünyada yaşadığımızı kabul etmek durumundayız. Bu yüzden standartlaştırılmış ve geniş çapta kabul görmüş ve bilgi yayılımını sınırlamak için yasal olarak onaylanmış güçlü mekanizmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla beraber, bazı ülkelerdeki ulusal güvenlik sınıflandırmaları dışında bu tür mekanizmalar şu anda mevcut değildir.

GOF araştırmalarıyla önlenilecek veya etkileri hafifletilebilecek küresel bir salgın riskini ölçmenin, kazara salınım yoluyla ortaya çıkan bir pandemi riskini değerlendirmekten daha zor olduğu yönünde açıklamalar da yapılmıştır [31]. Dikkatli bir risk analizi bizi gelişmiş biyogüvenlik protokolleri ve hızlı halk sağlığı müdahaleleri gibi riski en aza indirmek için kritik olan faktörlere yönlendirebilir. Ancak kamuoyuna ve politika oluşturuculara bir kıyamet senaryosu öngörüsü olarak tanıtıldığında, bu tür analizler pratik mantığı aşan paniğe yol açma riski de taşıyor. Örneğin, istenmeyen bir olay toplumsal tepkiye yol açabilir ve/veya artan düzenlemeler, bilim adamlarını insanlığa faydalı belirli araştırmaları sürdürmekten caydırabilir [2]. Bu nedenle iki ucu keskin bu çalışmalar için daha rasyonel söylemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Zararlı yönlerini kontrol altında tutup, faydalı yönlerinden mahrum kalmamak adına bu gereklidir. Yelpazenin bir ucunda etik açıdan kabul edilebilir (*hatta etik açıdan övgüye değer ve belki de zorunlu*) çalışmalar, diğer ucunda ise etik açıdan en sorunlu ve kabul edilemez araştırmalar (*ve bu nedenle finanse edilmemesi ve yürütülmemesi gerekenler*) yer almaktadır [42].

Sonuç

GOF araştırmalarının risk-fayda analizini hesaplamak zorlu bir iştir. Çünkü bilim tarihi, beklenmedik sonuçların, deney tasarlandığında başlangıçta tahmin edilenlerden daha önemli olabileceğini göstermektedir ve bilimsel bulguların önemi çoğu zaman keşif anında belirgin değildir

[43]. Bu tür araştırmalar için pay ve paydanın değeri konusundaki anlaşmazlıklara rağmen risk-fayda analizlerinin yapılması konu üzerindeki tartışmaları teşvik eder ve deneysel tasarımın ve güvenliğin iyileştirilmesi için gerekli ek bilgilerin edinilmesini sağlayabilir [43]. Aslında belki de bu tartışmaların en önemli faydalarından biri tehlikeli patojenlerle çalışırken biyogüvenliğe artan ilgi olmuştur. Bu tür çalışmaların, en az BSL-3 olmak

üzere yüksek biyogüvenlik standartlarına sahip laboratuvarlarda yürütülmesi özellikle önemlidir. Bu makalede başlıca GOF araştırmaları ve ilişkili güvenlik risklerine odaklanılmış olmakla beraber, burada ele alınan konuların mikrobiyoloji ve bulaşıcı hastalıkların daha geniş alanlarıyla ilgili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tartışma konularının gelecekte diğer bilim alanlarını kapsayacak şekilde genişleyeceğini bekleyebiliriz.

Çıkar beyanı: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Dance A. The shifting sands of 'gain-of-function' research. *Nature* 2021; 598(7882): 554-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Goodrum F, Lowen AC, Lakdawala S, Alwine J, Casadevall A, Imperiale MJ, et al. Virology under the Microscope—a Call for Rational Discourse. *mSphere* 2023; 8(2): e0003423. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Casadevall A, Weiss SR, Imperiale MJ. Can Science Help Resolve the Controversy on the Origins of the SARS-CoV-2 Pandemic? *mBio* 2021; 12(4): e0194821. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015; 21(12): 1508-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Bahry D. Rational Discourse on Virology and Pandemics. *mBio* 2023; 14(3): e0031323. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Zaraket H, Bridges OA, Russell CJ. The pH of activation of the hemagglutinin protein regulates H5N1 influenza virus replication and pathogenesis in mice. *J Virol* 2013; 87(9): 4826-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Kim JH, Oh JY, Park BH, Lee DE, Kim JS, Park HE, et al. Systemic armed oncolytic and immunologic therapy for cancer with JX-594, a targeted poxvirus expressing GM-CSF *Mol Ther* 2006; 14(3): 361-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Conry RM, Westbrook B, McKee S, Norwood TG. Talimogene laherparepvec: First in class oncolytic virotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(4): 839-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Rehman H, Silk AW, Kane MP, Kaufman HL. Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Vanaparthi R, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P. Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants. *Infez Med* 2021; 29(3): 328-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Chen K, Shi D, Li C, Fang Z, Guo Y, Jiang W, et al. Adenovirus Vaccine Containing Truncated SARS-CoV-2 Spike Protein S1 Subunit Leads to a Specific Immune Response in Mice. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(2): 429. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Fouchier RA, Kawaoka Y, Cardona C, Compans RW, Fouchier RA, García-Sastre A, et al. Avian flu: Gain-of-function experiments on H7N9. *Nature* 2013; 500(7461): 150-1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, Chutinimitkul S, de Wit E, Munster VJ, et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science* 2012; 336(6088): 1534-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature* 2012; 486(7403): 420-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Rozo M, Gronvall GK. The Reemergent 1977 H1N1 Strain and the Gain-of-Function Debate. *mBio* 2015; 6(4): e01013-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Shinomiya N, Minari J, Yoshizawa G, Dando M, Shang L. Reconsidering the need for gain-of-function research on enhanced potential pandemic pathogens in the post-COVID-19 era. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10: 966586. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Langlois RA, Albrecht RA, Kimble B, Sutton T, Shapiro JS, Finch C, et al. MicroRNA-based strategy to mitigate the risk of gain-of-function influenza studies. *Nat Biotechnol* 2013; 31(9): 844-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Schultz-Cherry S, Webby RJ, Webster RG, Kelso A, Barr IG, McCauley JW, et al. Influenza gain-of-function experiments: their role in vaccine virus recommendation and pandemic preparedness. *mBio* 2014; 5(6): e02430-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Shikha S, Jogi MK, Jha R, Kumar RA, Sah T, Singh P, et al. Genome sequencing of SARS-CoV-2 omicron variants in Delhi reveals alterations in immunogenic regions in spike glycoprotein. *Front Immunol* 2023; 14: 1209513. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Goettsch C, Hutcheson JD, Hagita S, Rogers MA, Creager MD, Pham T, et al. A single injection of gain-of-function mutant PCSK9 adeno-associated virus vector induces cardiovascular calcification in mice with no genetic modification. *Atherosclerosis* 2016; 251: 109-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Louloudis G, Ambrosini S, Paneni F, Camici GG, Benke D, Klohs J. Adeno-Associated Virus-Mediated Gain-of-

Function mPCSK9 Expression in the Mouse Induces Hypercholesterolemia, Monocytosis, Neutrophilia, and a Hypercoagulable State. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 718741. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

22. Roche-Molina M, Sanz-Rosa D, Cruz FM, García-Prieto J, López S, Abia R, et al. Induction of sustained hypercholesterolemia by single adeno-associated virus-mediated gene transfer of mutant hPCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(1): 50-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

23. Kuo MM, Saimi Y, Kung C. Gain-of-function mutations indicate that *Escherichia coli* Kch forms a functional K⁺ conduit in vivo. *EMBO J* 2003; 22(16): 4049-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

24. Wang J, Yan DW, Yuan TT, Gao X, Lu YT. A gain-of-function mutation in IAA8 alters *Arabidopsis* floral organ development by change of jasmonic acid level. *Plant Mol Biol* 2013; 82(1-2): 71-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

25. Lee YJ, Yi H, Kim WJ, Kang K, Yun DS, Strano MS, et al. Fabricating genetically engineered high-power lithium-ion batteries using multiple virus genes. *Science* 2009; 324(5930): 1051-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

26. Loke DK, Clausen GJ, Ohmura JF, Chong T-C, Belcher AM. Biological-Templating of a Segregating Binary Alloy for Nanowire-Like Phase-Change Materials and Memory. *ACS Appl Nano Mater* 2018; 1(12): 6556-62. [[Crossref](#)]

27. Kapoor N, Liang W, Marbán E, Cho HC. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18. *Nat Biotechnol* 2013; 31(1): 54-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

28. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56(1): 152-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

29. Sirotkin K, Sirotkin D. Might SARS-CoV-2 Have Arisen via Serial Passage through an Animal Host or Cell Culture?: A potential explanation for much of the novel coronavirus' distinctive genome. *Bioessays* 2020; 42(10). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

30. Lipsitch M. Why Do Exceptionally Dangerous Gain-of-Function Experiments in Influenza? *Methods Mol Biol* 2018; 1836: 589-608. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

31. Imperiale MJ, Howard D, Casadevall A. The Silver Lining in Gain-of-Function Experiments with Pathogens of Pandemic Potential. *Methods Mol Biol* 2018; 1836: 575-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

32. Watanabe T, Zhong G, Russell CA, Nakajima N, Hatta M, Hanson A, et al. Circulating avian influenza viruses closely related to the 1918 virus have pandemic potential.

Cell Host Microbe 2014; 15(6): 692-705. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

33. Mackenzie SM, McLaughlin EA, Perkins HD, French N, Sutherland T, Jackson RJ, et al. Immunocontraceptive effects on female rabbits infected with recombinant myxoma virus expressing rabbit ZP2 or ZP3. *Biol Reprod* 2006; 74(3): 511-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

34. Jackson RJ, Maguire DJ, Hinds LA, Ramshaw IA. Infertility in mice induced by a recombinant ectromelia virus expressing mouse zona pellucida glycoprotein 3. *Biol Reprod* 1998; 58(1): 152-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

35. Juraska M, Magaret CA, Shao J, Carpp LN, Fiore-Gartland AJ, Benkeser D, et al. Viral genetic diversity and protective efficacy of a tetravalent dengue vaccine in two phase 3 trials. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(36): E8378-E8387. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

36. Stauff CB, Shen SH, Song Y, Gorbatshevych O, Asare E, Fletcher B, et al. Extensive recoding of dengue virus type 2 specifically reduces replication in primate cells without gain-of-function in *Aedes aegypti* mosquitoes. *PLoS One* 2018; 13(9): e0198303. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

37. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 2002; 297(5583): 1016-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

38. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solórzano A, Swayne DE, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310(5745): 77-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

39. Lipsitch M, Galvani AP. Ethical alternatives to experiments with novel potential pandemic pathogens. *PLoS Med* 2014; 11(5): e1001646. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

40. Henkel RD, Miller T, Weyant RS. Monitoring Select Agent Theft, Loss and Release Reports in the United States—2004–2010. *Applied Biosafety* 2012; 17(4): 171-80. [[Crossref](#)]

41. Duprex WP, Fouchier RA, Imperiale MJ, Lipsitch M, Relman DA. Gain-of-function experiments: time for a real debate. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(1): 58-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

42. Selgelid MJ. Gain-of-Function Research: Ethical Analysis. *Sci Eng Ethics* 2016; 22(4): 923-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

43. Casadevall A, Imperiale MJ. Risks and benefits of gain-of-function experiments with pathogens of pandemic potential, such as influenza virus: a call for a science-based discussion. *mBio* 2014; 5(4): e01730-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]