

ترجمه: از کتاب واکسن پلاتگین
دکتر هادی اسمعیلی گورچین قلعه، عضو هیات علمی ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
شبیم بهرامی، دانشجوی دکتری سلولی مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی

واکسن های ویروسی انسدادی تنفسی - پشما

RSV در سال ۱۹۵۶ کشف شد و اهمیت آن بعنوان یک پاتوژن تنفسی در نوزادان اندکی بعد از آن، مورد اذعان دانشمندان قرار گرفت، اما چند مشکل باعث شد که توسعه واکسن دچار مشکل شود. پیک بیماری شدید در نوزادان رخ می دهد، یعنی افرادی که به دلیل عدم بلوغ ایمونولوژیک، سرکوب پاسخ ایمنی توسط آنتی بادی مشتق شده از مادر یا هر دو، به واکسیناسیون واکنش کافی نشان نمی دهند. از آنجایی که بیماری جدی RSV می تواند در افراد پرریسکی که سابقه عفونت RSV دارند و همچنین نوزادان RSV رخ بدهد، این احتمال وجود دارد که برای ایمن سازی همه افراد، به بیش از یک نوع واکسن نیاز داشته باشیم. علاوه بر این، یک واکسن RSV نباید موجب تقویت بیماری طبیعی RSV شود، مانند واکسن FI-RSV (RSV غیرفعال شده با فرمالین) علی رغم این چالش ها، شاهد افزایش تحقیقات در مورد واکسن RSV در پنج سال گذشته هستیم، که بیش از ۶۰ واکسن در مرحله توسعه بالینی و بیش از ۲۰ واکسن در مرحله کارآزمایی بالینی هستند (این اطلاعات تا دسامبر ۲۰۱۶ می باشد). این فصل جدیدترین تلاش ها را برای توسعه واکسن های RSV موثر و ایمن توصیف می کند، اما تمرکز اصلی آن بر واکسن هایی است که فعلا در مرحله کارآزمایی بالینی هستند.

بیماری بالینی

آلودگی مجدد با RSV در کل زندگی رخ می دهد، اگرچه تظاهرات این بیماری فرق می کند. عفونت های RSV در کودکان، با طیفی از بیماری های تنفسی ارتباط دارد، مانند بیماری تنفسی خفیف فوقانی تا برونشیت و ذات الریه. در نوزادان کوچکتر از ۶ هفته، غذا خوردن کم و بیحالی ممکن است مشاهده شود، و آینه نیز ممکن است در نبود دیگر علائم

ویروس انسدادی تنفسی (RSV) مهم ترین دلیل بیماری حاد دستگاه تنفسی تحتانی ویروسی در نوزادان و کودکان در سرتاسر دنیا به شمار می آید. در ایالات متحده، برآورد می شود که سالانه تقریباً ۱۵۰ هزار نوزاد با پنومونی یا برونشیت RSV بستری می شود. یک بررسی جدید از پایگاه داده های ملی در ایالات متحده برآورد کرده است که نرخ مرگ و میر RSV در کودکان تقریباً ۳ تا ۴ نفر در هر ۱۰ هزار نفر پذیرش است، یا ۵۰ تا ۱۶۰ مرگ در هر سال، اگرچه برآوردهای تاریخی چند برابر بیشتر برای نوزادان نارس و برای افراد مبتلا به بیماری مزمن ریوی، بیماری قلبی مادرزادی، یا اختلالات اصلی نقص ایمنی است.

RSV علت اصلی ویروسی بستری شدن و کاهش عملکرد ریوی برای کودکان مبتلا به فیروز سیستمیک است. در کودکان بومی آلاسکا و بومیان آمریکا، ریسک بستری شدن بخاطر RSV سه تا پنج برابر بیشتر از ریسک کودکان ایالات متحده است. بخش عمده ای از مراجعات سرپایی کودکان آمریکایی کمتر از ۵ سال به RSV مربوط است. در سال ۲۰۰۵، برآورد شد که RSV، ۳۳،۸ میلیون (با فاصله اطمینان ۹۵ درصد، ۱۹،۳ تا ۴۶،۲) مورد بیماری دستگاه تنفسی حاد تحتانی در کودکان کمتر از ۵ سال ایجاد کرده است. بار جهانی مرگ و میر مرتبط با RSV با استفاده از روش های مختلف برآورد شده است؛ که عدد آن بین ۶۶ هزار تا ۱۹۹ هزار در سال ۲۰۰۵ و ۲۳۴ هزار در سال ۲۰۱۰ بود. محققان در تلاشند که برآوردهای جهانی دقیق تری در مورد مرگ و میر و بیماری RSV در کودکان ارائه کنند.

اگرچه RSV از گذشته بعنوان یک پاتوژن دوران کودکی شناخته شده است، اما این بیماری می تواند موجب بیماری ریوی خطرناک در دریافت کنندگان HSCT (پیوند سلول های بنیادی خونساز) شوند. بزرگسالان نیز در معرض بیماری شدید RSV هستند و برآورد می شود که بصورت سالانه، تقریباً ۱۸۰ هزار بستری ناشی از RSV سالمندان در ایالات متحده رخ می دهد.



مبتلا به بدخیمی های هماتولوژیک هستند و افرادی که HSCT یا پیوند ریه داشته اند، در معرض ریسک بالا برای بیماری شدید RSV هستند. در این بیماران، بیماری تنفسی فوقانی قبل از بیماری تنفسی تحتانی رخ می دهد و وجود آبریزش بینی، سینوزیت، یا اوتالژی ویژگی های بالینی هستند که به تمییز بین RSV و پنومونی سایتومگالوویروس کمک می کنند.

شدت بیماری به نوع و شدت سرکوب ایمنی بستگی دارد. نرخ پنومونی RSV در بیماران مبتلا به لوسمی ۷۵ درصد و نرخ پنومونی RSV در بیماران HSCT ۲۴ تا ۷۹ درصد است. برای دریافت کنندگان HSCT، عفونتی که قبل از پیوند رخ می دهد، بیشترین ریسک پنومونی و مرگ را دارد، اما با این حال، مرگ و میر افرادی که دچار پنومونی پس از پیوند می شوند، بالاست. در ایالات متحده، عفونت قبلی با اچ آی وی علی الظاهر موجب افزایش مرگ و میر مرتبط با عفونت های RSV در کودکان نمی شود، با این حال، دفع طولانی مدت ویروسی گزارش شده است. با این حال، در آفریقای جنوبی، RSV با مرگ و میر بیشتر در کودکان مبتلا به اچ آی وی به نسبت کودکان دیگر ارتباط دارد، اگرچه نقش بیماری های دیگر رانمی توان لحاظ نکرد.

ویروس

RSV عضوی از خانواده پارامیکسوویریده محسوب می شود. ژنوم ویروسی متشکل از یک رشته از آر آن ای منفی است که با پروتئین ویروسی ارتباط تنگاتنگی دارد تا نوکلوکپسید شکل بگیرد و پوشش ویروسی یک دولایه لیپیدی مشتق از غشای پلاسما است که حاوی پروتئین های غشائی رمزگذاری شده ویروسی است. یک پلیمرز ویروسی که آر آن ای ژنومیک را در آر آن ای پیام رسان رونویسی می کند، در ویریون بسته بندی می شود.

RSV عضوی از جنس پنوموویروس است و متشکل از ۱۵۲۲۲ نوکلئوتید است که سه پروتئین سطحی غشایی (F، G و SH)، دو پروتئین ماتریس (M و M2)، سه پروتئین های نوکلوکپسید (N، P و L) و دو پروتئین بدون ساختار (NS1 و NS2) را رمزگذاری می کند. گلیکوپروتئین های همجوشی سطحی F و پیوستی G، تنها مولفه های ویروسی است که آنتی بادی خنثی کننده RSV را القا می کند و بنابراین، اهداف مهمی برای توسعه واکسن محسوب می شود. پروتئین F در ترکیب با پروتئین های G و SH، مسئول همجوشی پوشش ویروسی با غشاهای سلولی میزبان و تشکیل سنسیسیوم در کشت سلولی است. ژنوم آن بین گروه های RSV به شدت تحت حفاظت قرار دارد. پروتئین جی همراه با پروتئین اف، در اتصال به سطح سلول میزبان دخالت می کند و تا حد زیادی مسئول تنوع آنتی ژنی مشاهده

تنفسی، رخ بدهد. اوتیت مدیا اغلب رخ می دهد؛ RSV علت اصلی اوتیت مدیا ویروسی در کودکان محسوب می شود.

ماهیت رابطه بین عفونت RSV در کودکان و بیماری راه هوایی واکنشی که بعد از آن ایجاد می شود، هنوز مشخص نیست. نوزادانی که با عفونت RSV بستری می شوند، بعد از رویداد اولیه، اغلب تا سال ها ناهنجاری هایی در کارکرد ریوی دارند (بررسی شده توسط وو و هارترت). با این حال، مشخص نیست که آیا RSV از طریق صدمه به ریه و ایمونومدلاسیون باعث کارکرد غیرنرمال مسیرهوایی می شود یا خیر، آیا RSV تنها یکی از محرک ها در افراد آسیب پذیر است یا خیر، یا هر دو: عوامل ژنتیک بر پاسخ ایمنی به RSV اثر می گذارند، و RSV پاسخ های ایمنی خاصی می طلبد که ممکن است به ریه صدمه بزنند. مطالعات مداخله ای ممکن است به حل این مسئله کمک کنند. یک کارآزمایی کنترل شده با دارونما جدید در مورد پالیویزوماب mAb (آنتی بادی مونوکلونال) RSV نوزادان دیررس نشان داد که در مقایسه با گروهی که دارونما دریافت کردند، نوزادانی که پالیویزوماب را دریافت کرده اند، تعداد روزهای کمتری به خس خس سینه دچار شدند. در نقطه مقابل، یک کارآزمایی کنترل شده با دارونما در مورد موتاویزوماب آنتی بادی مونوکلونال RSV در نوزادان سرخپوست آمریکایی نتوانست اثر آنرا بر شیوع خس خس تا سه سالگی اثبات کند. واکسن RSV و کارآزمایی های کارآمدی mAb که در ادامه فصل به آن می پردازیم، فرصت های مهمی برای ارزیابی بیشتر روابط علی بین RSV و آسم فراهم می کنند.

در افراد جوان، عفونت های RSV معمولاً با بیماری تنفسی خفیف فوقانی همراه می شود. سالمندان مبتلا به RSV ممکن است ترکیبی از علائمی نظیر آبریزش بینی (۶۷ تا ۹۲ درصد)، سرفه (۹۰ تا ۹۷ درصد)، تب (۲۰ تا ۵۶ درصد) و خس خس سینه (۶ تا ۳۵ درصد) داشته باشند. ذات الریه ممکن است برای ۱۰ درصد از این افراد رخ بدهد.

بیمارانی که سیستم ایمنی قوی ندارند، خصوصاً افرادی که

به این دلیل، عامل مهمی برای بیماری تنفسی بیمارستانی، خصوصاً در بخش کودکان محسوب می شود.

مکانیسم های ایمنی و حفاظت

پاسخ های ایمنی خاص ویروس تا حد زیادی مسئول حفاظت در برابر بیماری تنفسی تحتانی مرتبط با RSV و بهبود عفونت RSV است. سلول های اجرای ایمنی سلولی و هومورال نقشی در ایمنی در برابر RSV ایفا می کنند، از جمله آنتی بادی سرم، آنتی بادی ترشحی. گلیکوپروتئین RSV نیز می تواند پاسخ های ایمنی ذاتی را از طریق گیرنده های شبه تال و CD14 برانگیزاند. ایمنی طبیعی در برابر RSV کامل نیست و ممکن است فرد مجدداً در طول زندگی خود به این بیماری دچار شود، که این مسئله در مطالعات اپیدمیولوژیک و چالش که روی افراد جوان سالم انجام شده بودند به اثبات رسیده است.

البته، بزرگسالان و کودکان سالم معمولاً در برابر بیماری تنفسی تحتانی مرتبط با RSV مصون هستند. بصورت کلی، پاسخ های ایمنی هومورال (آنتی بادی های سرم و ترشحی) علی الظاهر در برابر عفونت دستگاه تنفسی تحتانی و فوقانی حفاظت ایجاد می کنند، در حالیکه پاسخ های سلولی مرتبط با پروتئین های درونی علی الظاهر به عفونت خاتمه می دهند و می توانند در پاکسازی ریه ها از ویروس نقش داشته باشند. لنفوسیت های تی سیتوتاکسیک خاص RSV در نوزادانی که از عفونت RSV خلاص شده اند، دیده شده اند و این ها می توانند در حفاظت کوتاه مدت نقش آفرینی کنند. اگرچه انتقال سازگار (انتخابی) سلول های T پرآیم شده تکثیر RSV را در موش مبتلا به نقص ایمنی متوقف می کند، اما انتقال انتخابی لنفوسیت های تی سیتوتاکسیک خاص RSV نیز می تواند تشدید بیماری شوند، که این مسئله نشان می دهد که ممکن است یک مولفه ایمنی در بیماری RSV نقش ایفا کند. پاسخ های مرتبط با CD4 هاپر تی نوع ۲ (Th2) با انوزینوفیلی، افزایش تولید مخاط، و تاخیر در پاکسازی ویروسی در برخی از مدل های کوچک حیوانی مرتبط دانسته شده اند و همچنین ممکن است نقشی در بیماری زائی RSV نقش داشته باشند.

نقش ایمنی موضعی (محلی) در حفاظت از دستگاه تنفسی فوقانی در برابر RSV با توجه داده های آزمایشگاهی برگرفته از مطالعات روی موش های پنه ای و داوطلبان بزرگسال و همچنین داده های مشاهده ای از نوزادان توصیف شده است. در بزرگسالان، وجود آنتی بادی خنثی کننده ترشحی و نه آنتی بادی سرمی - با حفاظت دستگاه تنفسی فوقانی در برابر

شده بین گروه های RSV هستند. یک فرم ترشح شده از پروتئین جی که فاقد سیگنال ترمینال ان / منطقه آنکور است نیز تولید می شود و گزارش شده که ۲۴ ساعت بعد از عفونت تا ۸۰ درصد از گلیکوپروتئین های ترشح شده از سلول ها، بدین فرم ترشح شده هستند. کارکرد پروتئین جی ترشح شده مشخص نیست، اگرچه احتمالاً نقشی بعنوان به دام انداختن آنتی بادی خنثی کننده RSV یا بعنوان مهارکننده پاسخ های ایمنی ذاتی داشته باشد. پروتئین های NS1 و NS2 مولفه اصلی دفاع ایمنی ذاتی میزبان را از طریق مسدودسازی القا (NS1) یا سیگنالینگ (NS2) اینترفرون های نوع ۱ و ۳ سرکوب می کنند. پروتئین NS2 نیز ممکن است در انسداد راه هوایی نقش داشته باشد که موجب ترویج ریزش سلول های عفونی اپیتلیال می شود.

برخی از مطالعات نشان می دهند که ایزوله های RSV را می توان به دو گروه تقسیم نمود، گروه آ و ب. اگرچه سویه های RSV آ و ب در تمام ۱۰ پروتئین ویروسی متفاوت هستند، اما گلیکوپروتئین جی بزرگترین تفاوت بین گروه هاست، بنحوی که تنها ۵۳ درصد همولوژی آمینواسید بین ویروس های پروتوتایپ RSV آ و ب وجود دارد. عفونت RSV گروه آ به نسبت گروه ب ممکن است باعث ایجاد بیماری شدیدتر شود، اگرچه این مسئله با قطعیت اثبات نشده است. اثر این دیمورفیسم آنتی ژنی، بصورت کامل برای ما مشخص نیست، اما کودکانی که دومین عفونت RSV خود را تجربه می کنند، با ویروسی از همان گروه مجدداً آلوده می شوند.

اپیدمیولوژی

تا دو سالگی، تقریباً تمام کودکان آلوده به RSV می شوند و تقریباً ۵۰ درصد از آنها برای بار دوم هم آلوده می شوند. عفونت مجدد با RSV ممکن است در طول زندگی رخ بدهد، و اغلب همراه با علائم است؛ با این حال، RSV معمولاً موجب ایجاد بیماری تنفسی تحتانی در افراد و کودکان سالم نمی شود.

اپیدمیک RSV هر سال در اواخر پاییز، زمستان و اوایل بهار در مناطق معتدل و در فصل بارانی در برخی از مناطق استوایی رخ می دهد. ویروس های گروه آ و ب در طول اپیدمیک با هم می گردند، اگرچه ممکن است یکی از آنها قوی تر از دیگری باشد. انسان ها، تنها منبع شناخته شده RSV هستند. گسترش RSV از ترشحات آلوده بینی از طریق قطرات بزرگ رخ می دهد و نه ذرات معلق در هوا. برای انتقال ویروس، تماس نزدیک با فرد بیمار یا سطح آلوده نیاز است. RSV می تواند بعنوان یک فومیت روی سطوح سخت برای چند ساعت دوام بیاورد، و

عفونت RSV ارتباط دارد. در نوزادان، تشکیل ایمنوگلوبولین آ در ترشحات بینی بصورت موقت با پاکسازی ویروسی بعد از عفونت طبیعی ارتباط دارد.

RSV منحصر در اپیتلیوم تنفسی تکثیر می شود. به این دلیل، آنتی بادی خنثی کننده سرم از عفونت پیشگیری نمی کند، همانند آنچه که برای پاتوژن هایی که ویروسی تولید می کنند- مانند سرخک و واریسلا. با این حال، تیترهای زیاد آنتی بادی خنثی کننده سرم RSV از دستگاه تنفسی تحتانی در برابر عفونت RSV یا بیماری RSV حفاظت می کنند که این مسئله در مطالعات حیوانی، مشاهدات اپیدمیولوژیکی در نوزادان و کودکان و کارآزمایی های بالینی در مورد هایپرایمنوگلوبولین RSV و mAb ها در نوزادان پرریسک به تایید رسیده است.

عفونت اولیه RSV همیشه موجب برانگیختن یک پاسخ ایمنی که از دستگاه تنفسی تحتانی محافظت کند نمی شود، چرا که بیماری تنفسی تحتانی مرتبط با RSV می تواند در خردسالانی که دومین اپیزود RSV خود را تجربه می کنند نیز رخ بدهد. نوزادان اغلب دارای آنتی بادی خنثی کننده و آنتی بادی گلیکوپروتئین جی و افی هستند که کودکان بزرگتر فقط ۱۵ تا ۲۵ درصد آنها را دارا هستند. با این حال، شاید علت کاهش این پاسخ های آنتی بادی بخاطر سرکوب آنتی بادی مشتق شده از مادر باشد و نه عدم بلوغ ایمنولوژیک، چرا که نوزادانی که آنتی بادی مشتق شده از مادر کمی دارند می توانند تیترهای بالایی از آنتی بادی خنثی کننده سرم در پاسخ به عفونت RSV شکل دهند. نوزادان ممکن است پاسخ های ایمنی ذاتی زیربهبینه و پاسخ های لنفوسیت T نامنظمی به RSV داشته باشند، اگرچه در این زمینه داده های فراوانی نداریم. پاسخ زیربهبینه برخی از نوزادان به عفونت اولیه RSV پیامدهای مهمی برای توسعه واکسن دارد، چرا که نشان می دهد که به بیش از یک دوز واکسن برای ایمن سازی فعال نوزادان نیاز است، خصوصا با توجه به این مطلب که این نوزادان ممکن است سطح بالایی آنتی بادی خنثی کننده از ایمن سازی مادرشان یا از یک mAb نیمه عمر گسترش یافته داشته باشند.

الزامات ایمنولوژیک برای حفاظت در برابر بیماری شدید RSV دقیقا تعریف نشده اند. اگرچه می دانیم که سطح بالای آنتی بادی خنثی کننده سرم (تیتر بیش از ۱:۲۰۰) برای حفاظت از دستگاه تنفسی تحتانی کافی است، اما نمی دانیم که آیا این مسئله برای واکسن هایی که القاء کننده پاسخ های ایمنی سلولی و هومورالی مخاطی و سیستمیک گسترده هستند ضروری است یا خیر. در بزرگسالان و کودکانی که پیشتر آلوده به

RSV شده اند، می توان انتظار داشت که یک واکسن RSV موثر سطح آنتی بادی های خنثی کننده سرم را تقویت کند. با این حال می توان تصور کرد که واکسیناسیون می تواند از نوزادانی که تابحال RSV را تجربه نکرده اند، در برابر RSV شدید محافظت کند، حتی اگر تیترهای بالایی از آنتی بادی های خنثی کننده القا نشود. در این نوزادان، «چالش» با دوز دوم یک واکسن زنده تضعیف شده به ما می گوید که آیا دوز اول برای فرد مصونیتی ایجاد کرده است یا خیر. آنتی بادی رقیب پالیویزوماب نیز در بافت کارآزمایی های واکسن نانوذرات RSV F اندازه گیری می شوند (به بحث «توسعه واکسن» مراجعه کنید) و می توان آن را در کارآزمایی های بالینی واکسن های زیرواحد دیگر RSV F ارزیابی کرد. همبسته های حفاظت در برابر بیماری شدید در نوزادان ممکن است بر حسب نوع واکسن بکار رفته متفاوت باشد و لذا می بایست در کارآزمایی های کارآمدی آن ها را ارزیابی کرد. مقایسه آنتی بادی تولیدشده در کارآزمایی های مختلف از طریق استفاده از سنجش های آنتی بادی خنثی کننده استاندارد یا از طریق توسعه یک استاندارد بیولوژیکی مشترک نیز مهم است تا نتایج حاصله قابلیت مقایسه مستقیم پیدا کنند. کارهایی در خصوص استانداردسازی توسط PATH (برنامه تکنولوژی مناسب برای سلامت) و سازمان جهانی بهداشت در حال انجام است.

ایمن سازی غیرفعال در برابر RSV

براساس داده های آزمایشگاهی در حیوانات و داده های اپیدمیولوژیک در انسان ها که نشان می دهند که آنتی بادی خنثی کننده RSV در برابر بیماری تنفسی تحتانی محافظت ایجاد کرده است، دو محصول حاوی تیتر بالا آنتی بادی خنثی کننده RSV برای استفاده بالینی مجوز گرفتند. یکی از آن ها با نام RSV-IGIV (گلوبولین ایمنی داخل وریدی RSV) با دوز ۷۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم، منجر به کاهش معنادار نرخ و شدت بیماری تنفسی تحتانی برای کودکان در معرض خطر شد. تیتر آنتی بادی خنثی کننده RSV در کودکانی که این دوز از RSV-IGIV را دریافت کردند، قابل مقایسه با موردی است که برای حفاظت از ریه موش پنبه ای در برابر عفونت RSV در مطالعات پیشین حاصل شده بود. اثر حفاظتی RSV-IGIV در این نوزادان در آزمایش کنترل شده با دارونمای بعدی تایید شد. RSV-IGIV جای خود را به یک آنتی بادی خنثی کننده مونوکلونال داد که بر ناحیه ۲ آنتی ژنیک گلیکوپروتئین RSV کار می کند که ریسک بستری شدن برای بیماری RSV در نوزادان

زودرس و نوزادان مبتلا به بیماری ریوی مزمن را کاهش می دهد. از آنجایی که پالیویزوماب ۵۰ تا ۱۰۰ بار قوی تر از RSV-IGIV است، می توان آن را به صورت درون ماهیچه ای بصورت دوزهای ماهیانه تزریق کرد. در نوزادان مبتلا به بیماری قلبی سیانوتیک، RSV-IGIV با افزایش شیوع رویدادهای نامطلوب ارتباط داشت، اما یک مطالعه سه مرحله ای نشان داد که پالیویزوماب در پیشگیری از بستری شدن به دلیل RSV کودکان مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی موثر و ایمن است.

در جولای ۲۰۱۴، آکادمی اطفال آمریکا براساس بار بیماری و ملاحظات مقرون بصرفگی، دستورالعمل های جدیدی برای استفاده از پالیویزوماب در کودکان و نوزادان پرریسک در ایالات متحده منتشر کرد. بجز نوزادان نارس سالم، این دستورالعمل های جدید استفاده از پالیویزوماب را بجای یک سالگی محدود به حداقل ۲۹ هفته بعد از باردار شدن می کند. نوزادانی که بین ۲۹ تا ۳۲ هفته به دنیا می آیند و به اکسیژن اضافه نیاز پیدا می کنند و همچنین نوزادانی که مبتلا به بیماری ریوی مزمن بخاطر نارس هستند، نوزادان مبتلا به اختلالات عصبی-عضلانی و نقص های ایمنی خاص و همچنین کودکان بومی آمریکا و آلاسکا نیز در طول سال اول زندگی شان باید تحت نظر قرار بگیرند. کودکانی که به اکسیژن نیاز پیدا می کنند یا کسانی که از نظر ایمنی وضعیت خوبی ندارند، ممکن است در طول فصل دوم RSV (تا ۲۴ ماهگی) پروفیلاکسی پالیویزوماب را دریافت کنند. توصیه های مفصلی در بیانیه سیاست آکادمی اطفال آمریکا ارائه شده است. کارآزمایی های مرحله ۱ نیز نشان داده اند که پالیویزوماب در تعداد کمی از دریافت کنندگان HSCT خوب پذیرش شده است. اگرچه کارآمدی پروفیلاکتیک RSV-IGIV و پالیویزوماب مبرهن است، اما به نظر می رسد که هیچ کدام اگر بصورت درمانی ارائه شوند، بیماری RSV را بهبود نمی بخشند. یک mAb قوی تر برای RSV، با نام MEDI-524 (موتاویزوماب) توسط شرکت مدایمون-آسترازنکا ساخته شد. براساس داده های حاصله از مطالعات پیش بالینی، موتاویزوماب در مقایسه با پالیویزوماب موجب افزایش فعالیت خنثی کننده درون تنی و برون تنی و کاهش تکثیر RSV در دستگاه تنفسی تحتانی و فوقانی می شود. دو کارآزمایی کارآمدی مرحله ۳ در مورد موتاویزوماب انجام شد. در یک کارآزمایی برابر، بصورت تصادفی به ۶۶۳۵ نوزاد نارس موتاویزوماب یا پالیویزوماب داده شد. نوزادان و کودکانی که موتاویزوماب را دریافت کردند، کاهش نسبی ۲۶ درصدی بستری شدن بخاطر RSV و کاهش نسبی ۵۰ درصدی بیماری تنفسی تحتانی به نسبت گروه دیگر داشتند.

موتاویزوماب همچنین در یک کارآزمایی تصادفی، دوسویه کور با گروه کنترل و دارونما مورد ارزیابی قرار گرفت، که در آن بیش از ۲۰۰۰ نوزاد سالم آمریکایی حضور داشتند. در این مطالعه، مشخص شد که موتاویزوماب باعث کاهش بستری های RSV تا حد ۸۷ درصد و بیماری های تنفسی تحتانی مرتبط با RSV را تا حد ۷۱ درصد کاهش داده است. در سال ۲۰۱۰، نهاد غذا و دارو ایالات متحده به موتاویزوماب مجوز نداد چرا که بهتر بودن آن به نسبت پالیویزوماب به خوبی مشخص نشده بود.

شرکت مدایمون در حال حاضر در حال ساخت یک mAb نیمه عمر گسترده شده برای اپی توپ خنثی کننده روی RSVF است. این mAb حاوی جهش YTE در بخش Fc ایمونوگلوبولین است. جهش های YTE منجر به افزایش اتصال به گیرنده F نوزادی و نیمه عمر گسترده شده می شوند. این محصول با نام MED18897 که این پتانسیل را دارد که در سرتاسر دنیا برای نوزادان مورد استفاده قرار بگیرد باید بصورت فصلی یا در بدو تولد -بسته به مکان جغرافیایی- تزریق شود. تاکنون، MED18897 برای نوزادان زودرس سالم مورد ارزیابی قرار گرفته است.

منابع

- 1- Higgins, D., Trujillo, C., & Keech, C. (2016). Advances in RSV vaccine research and development—a global agenda. *Vaccine*, 34(26), 2870-2875.
- 2- Anderson, L. J., Dormitzer, P. R., Nokes, D. J., Rappuoli, R., Roca, A., & Graham, B. S. (2013). Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development. *Vaccine*, 31, B209-B215.
- 3- Schickli, J. H., Dubovsky, F., & Tang, R. S. (2009). Challenges in developing a pediatric RSV vaccine. *Human vaccines*, 5(9), 582-591.
- 4- Boyoglu-Barnum, S., Chirkova, T., & Anderson, L. J. (2019). Biology of infection and disease pathogenesis to guide RSV vaccine development. *Frontiers in Immunology*, 10, 1675.
- 5- Graham, B. S., Modjarrad, K., & McLellan, J. S. (2015). Novel antigens for RSV vaccines. *Current opinion in immunology*, 35, 30-38.
- 6- Castilow, E. M., Olson, M. R., & Varga, S. M. (2007). Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease. *Immunologic research*, 39, 225-239.
- 7- Roberts, J. N., Graham, B. S., Karron, R. A., Munoz, F. M., Falsey, A. R., Anderson, L. J., ... & Beeler, J. A. (2016). Challenges and opportunities in RSV vaccine development: meeting report from FDA/NIH workshop. *Vaccine*, 34(41), 4843-4849.
- 8- Shaw, C. A., Ciarlet, M., Cooper, B. W., Dionigi, L., Keith, P., O'Brien, K. B., ... & Dormitzer, P. R. (2013). The path to an RSV vaccine. *Current opinion in virology*, 3(3), 332-342.
- 9- Schmoele-Thoma, B., Zareba, A. M., Jiang, Q., Maddur, M. S., Danaf, R., Mann, A., ... & Swanson, K. A. (2022). Vaccine efficacy in adults in a respiratory syncytial virus challenge study. *New England Journal of Medicine*, 386(25), 2377-2386.
- 10- Mazur, N. I., Terstappen, J., Baral, R., Bardají, A., Beutels, P., Buchholz, U. J., ... & Bont, L. (2022). Respiratory syncytial virus prevention within reach: The vaccine and monoclonal antibody landscape. *The Lancet Infectious Diseases*.
- 11- Simões, E. A., Center, K. J., Tita, A. T., Swanson, K. A., Radley, D., Houghton, J., ... & Gurtman, A. C. (2022). Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 386(17), 1615-1626.
- 12- Hammit, L. L., Dagan, R., Yuan, Y., Baca-Cots, M., Bosheva, M., Madhi, S. A., ... & Villafana, T. (2022). Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *New England Journal of Medicine*, 386(9), 837-846.