

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 ویروس انسدادی تنفسی - بخش ۲

مطالعاتی در خصوص کارآمدی واکسن در سطح جهان طراحی شده و در حال انجام است.

**تجربه گذشته: واکسن RSV غیر فعال شده با فرمالین**  
در اوایل دهه ۱۹۶۰، یک FI-RSV در نوزادان و کودکان تهیه و تست شد. این واکسن با نام Lot 100، بصورت دو یا سه دوز درون ماهیچه ای با فاصله های ۱ تا ۳ ماهه برای نوزادان و کودکان بین ۲ ماهه تا ۷ ساله تزریق شد. Lot 100 نه تنها نتوانست در برابر بیماری RSV نوع وحشی (wt) حفاظت ایجاد کند، بلکه در کودکانی که قبل از واکسیناسیون RSV را تجربه نکرده بودند، یک پاسخ بالینی اغراق شده القا کرد. بسیاری از دریافت کنندگان واکسن با بیماری تنفسی تحتانی بستری شدند؛ در یک مطالعه، نرخ بستری شدن دریافت کنندگان واکسن به ۸۰ درصد رسید، در حالیکه این نرخ برای گروه کنترل ۵ درصد بود. شوریختانه، دو نوزاد از گروه آزمایش به دلیل عفونت RSV نوع وحشی فوت کردند، یکی ۱۴ ماهه و دیگری ۱۶ ماهه. RSV به راحتی از دستگاه تنفسی تحتانی این نوزادان ایزوله شد.

مکانیسم های مسئول بهبود بیماری مرتبط با واکسن FI-RSV هنوز بصورت کامل شناخته نشده اند. با این حال، داده های حاصله از دریافت کنندگان Lot 100 و مدل های جواندگان منجر به این فرضیه شد که کودکانی که با FI-RSV واکسینه شده اند، باز هم در برابر عفونت RSV نوع وحشی آسیب پذیر هستند چرا که واکسیناسیون نتوانسته سطح کافی آنتی بادی خنثی کننده سرم ایجاد کند و موجب القاء ایمنی موضعی نشده است. زمانی که فرد با RSV نوع وحشی آلوده می شود، ویروس به راحتی از بین نمی رود، چرا که FI-RSV برای پاسخ

در شماره پیش بخش اول این مقاله بچاپ رسید که به مباحثی از قبیل بیماری بالینی، ویروس، اپیدمیولوژی، مکانیسم های ایمنی و حفاظت و ایمن سازی غیرفعال در برابر RSV پرداخته شد. ادامه این مقاله را می خوانیم.

### توسعه واکسن

واکسن های RSV تایید شده باید از بیماری جدی تنفسی تحتانی مرتبط با RSV افراد در معرض خطر پیشگیری کند. جمعیت اصلی هدف برای بهبود این بیماری از طریق واکسیناسیون RSV، نوزادان و سالمندان است اما خردسالان و کودکان پیش دبستانی نیز می توانند از واکسیناسیون بهره ببرند. اگرچه اکثر مرگ ها و بستری شدن های مرتبط با RSV در چند ماه نخست رخ می دهد، اما در سال اول زندگی، بار بیماری تنفسی تحتانی RSV شدید، چشمگیر است و همین مطلب برای بیماری RSV سرپایی در طول ۵ سال اول زندگی صادق است. بعید است که یک واکسن RSV واحد بتواند برای تمام کودکان مفید باشد. به این دلیل، تلاش هایی برای توسعه واکسن های غیرتکثیر برای حفاظت غیرفعال بدوتولد نوزادان از راه ایمن سازی مادر و واکسن های تکثیری (RSV زنده تضعیف شده یا واکسن های وکتوری) برای ایمن سازی فعال نوزادان کمی بزرگ تر در حال انجام است. واکسن های غیرتکثیری همچنین می توانند برای تقویت ایمنی خردسالان بکار روند و ممکن است با ادجوانت های جدید جهت تقویت ایمنی در سالمندان ترکیب شوند.

RSV به عنوان یک پاتوژن جهانی مهم کودکان و هدف مهم برای توسعه دهندگان واکسن، برای ناظران و سازمان های تامین مالی و محققان به شمار می آید و همه به دنبال ارزیابی واکسن های RSV هستند که از کودکان ساکن در کشورهای با درآمد کم، متوسط و زیاد حفاظت کنند. تاکنون،

لنفوسیت T سیتوتاکسیک CD8+ پرایم انجام نمی‌دهد و عفونت ویروسی، اثر سایتوپاتیک مستقیمی در دستگاه تنفسی تحتانی این نوزادان ایجاد کرده است. علاوه بر این، ایمن سازی با FI-RSV یک پاسخ شبه سلول Th2 را پرایم کرد و موجب افزایش تولید محلی اینترلوکین های ۴، ۵ و ۱۰ و هجوم لنفوسیت ها و ائوزینوفیل ها؛ ترشح میانجی گره های دیگر و التهاب و انقباض برونش حاصله شد. ایمن سازی با FI-RSV ممکن است موجب القای آنتی بادی با اویدیتی پایین شده باشد، که این امر منجر به رسوب کمپلکس ایمنی شده باشد. تجربه بالینی با FI-RSV و اطلاعات حاصل از مدل های حیوانی بهبود بیماری نشان داده اند که ویژگی های اصلی یک واکسن RSV برای نوزادانی که پیشتر در معرض RSV قرار نگرفته اند چیست. این واکسن باید سطح حفاظت کننده ای از آنتی بادی خنثی کننده و همچنین سلول های T سیتوتاکسیک خاص CD8 RSV و الگویی از پاسخ CD4 مشابه با پاسخ برانگیخته شده بواسطه RSV نوع وحشی را القا کند. یک RSV بومی تضعیف شده زنده یا واکسن وکتوری می تواند این شرایط را ایجاد کند. واکسن های غیرتکثیری را می توان برای تقویت ایمنی در کودکان بزرگ تر و سالمندان در معرض خطر یا برای حفاظت غیرفعال از نوزادان از طریق ایمن سازی مادر بکار برد.

### زیرواحد RSV و واکسن های نانوذرات

پیشرفت های قابل توجهی در توسعه واکسن های نانوذرات و زیرواحد RSV حاصل شده است، به نحوی که ۲۸ واکسن در توسعه پیش بالینی و ۸ واکسن در توسعه بالینی قرار دارند. جمعیت هدف اصلی این واکسن ها، سالمندان و زنان باردار هستند، که برای پیشگیری از بیماری شدید نوزادان شان از طریق انتقال غیرفعال آنتی بادی ایمن سازی می شود. اکثر این واکسن ها حاوی گلیکوپروتئین فیوژن (F) RSV هستند. RSV F برای عفونت ویروسی الزامی است، محل اکثر فعالیت های خنثی کننده در سرم انسانی است و تا حد زیادی بین سویه های RSV A و RSV B محافظت می شود. علاوه بر این، پالیویوماب که بصورت موثر از نوزادان در معرض ریسک در برابر بیماری RSV شدید محافظت می کند، به دنبال اثرگذاری روی ناحیه ۲ اپی توپ گلیکوپروتئین RSV F است. توسعه واکسن های RSV F با پیشرفت های اخیر در درک ساختار آنتی ژنی گلیکوپروتئین RSV F بهبود یافته است. RSV F یک گلیکوپروتئین فیوژن کلاس ۱ است که برای فعالسازی به

تقسیم پروتئولیتیک نیاز دارد. گلیکوپروتئین F بالغ دارای دو زیرواحد است (F1 و F2) که بواسطه پیوندهای دی سولفیدی بهم متصل هستند و بعنوان تریمر شکل می گیرند. RSV F روی سطح ویروسی در ترکیب قبل و بعد از فیوژن وجود دارد. ترکیب قبل از فیوژن ثبات کمتری دارد و تحریک F قبل از فیوژن منجر به فیوژن غشاهای سلولی و ویروسی و تغییر در ترکیب می شود بنحوی که RSV F فرم ثابت پس از فیوژن را می گیرد. اکثر فعالیت های خنثی کننده در سرم بالغ انسان روی فرم پیش از فیوژن RSV F شکل می گیرد.

ساختارهای کریستالی (بلوری) پیش و پس از فیوژن حل شده است که منجر به محلی شدن اپی توپ های خنثی کننده روی هر دو ساختار می شود. mAb های مخصوص هر یک از این اپی توپ ها از اتصال ویروس جلوگیری نمی کنند، بلکه از فیوژن ویروس و غشاهای سلولی جلوگیری می کنند. اپی توپ ها مکان های دو و چهار روی F پیش و پس از فیوژن موجود هستند. اپی توپ مکان تهی خاص F پیش از فیوژن است و آنتی بادی های خاص مکان تهی دارای خاصیت خنثی کنندگی بالا هستند. اخیراً، مشخص شد که mAb AM14 یک اپی توپ کوآترنری خنثی کننده قوی و جدید را شناسایی می کند که تریمر پیش از فیوژن RSV F را بسط می دهد.

### ساختار مولکولی ترکیبات پیش از فیوژن (چپ) و پس از فیوژن (راست) گلیکوپروتئین RSV F

درک ساختارهای پیش و پس از فیوژن RSV F موجب بهبود توسعه و تعریف واکسن های احتمالی زیرواحد RSV F شده است. پیشرفته ترین گزینه در کارآزمایی های بالینی، یک RSV F تقسیم نشده بیان شده باکولوویروس در ترکیب پس از فیوژن است که نانوذراتی را شکل می دهد و ساخته شده شرکت نوواواکس است. در یک مطالعه تعیین دوز مرحله یک در بزرگسالان سالم، واکسن نانوذرات RSV F به خوبی توسط دریافت کنندگان تحمل شد و یک دوز ۶۰ میکروگرمی با آلوم موجب افزایش دو برابری آنتی بادی های خنثی کننده شد، البته در جمعیت با تیتراهای کمتر میکروخنثی ساز خط مبنا، شاهد افزایش های بیشتری بودیم. در نقطه مقابل، این واکسن موجب افزایش ۱۰ برابری آنتی بادی جی ایمونوگلوبولین بسته به F پس از فیوژن شد. افزایش های مشابهی در آنتی بادی جی ایمونوگلوبولین آنتی بادی رقیب پالیویوماب که متصل به مکان آنتی ژن ۲ است رخ داد و برای متصل

شدن به اف پس از فیوژن با پالیویزوماب رقابت کرد. این داده ها نشان می دهد که واکسن نانوذره RSV F القاکننده سطح بالاتری از آنتی بادی غیرخنثی کننده به نسبت آنتی بادی خنثی کننده است. زمانی که واکسن نانوذره در یک مطالعه فاز ۲ در زنان سن باروری ارزیابی شد، نتایج مشابهی حاصل شد.

یک مطالعه فاز ۲ که یک دوز ۱۳۵ میکروگرمی غیرادجوانتی این واکسن را با دارونما در سالمندان مقایسه می کرد، نشان داد که این واکسن در برابر تمام بیماری های RSV ۴۴ درصد و در برابر بیماری تنفسی تحتانی ۴۴ درصد کارآمدی دارد (داده های منتشر نشده، کنفرانس خبری نوواواکس، دهم اوت، ۲۰۱۵، قابل دسترس از طریق لینک زیر <http://www.multivu.com/players/English/7590851-novavax-rsv>).

در نوامبر ۲۰۱۵، نوواواکس یک کارآزمایی کارآمدی فاز ۳ را در مورد واکسن نانوذره RSV F در میان سالمندان شروع کرد (۱۳۵ میکروگرم، غیرادجوانتی) اما کارآمدی آن اثبات نشد.

مطالعات دیگری با یک فرمولاسیون ادجوانتی در حال انجام است. در دسامبر ۲۰۱۵، نوواواکس یک کارآزمایی کارآمدی فاز ۳ را در خصوص واکسن نانوذره RSV F در زنان در سه هفته سوم بارداری جهت پیشگیری از بیماری RSV در نوزادانشان شروع کرد (۱۲۰ میکروگرم با آلوم). کارآزمایی های کنترل شده با دارونما در مورد واکسن نانوذره RSV F ادجوانت شده با آلوم در خصوص کودکان با سرم مثبت RSV در جریان است.

هم اکنون، شرکت های مدایمیون و گلاکسواسمیت کلاین واکسن های RSV F در کارآزمایی های بالینی دارند. واکسن RSV F پیش از فیوژن گلاکسواسمیت کلاین بخوبی توسط مردان سالم تحمل شد و پاسخ های آنتی بادی خنثی کننده را در اکثر واکسن ها برانگیخت. ارزیابی این واکسن روی زنان سالم در جریان است، و برنامه هایی برای ارزیابی آن روی زنان باردار بعنوان جمعیت هدف مطرح شده است. یک واکسن RSVF پس از فیوژن نیز توسط شرکت گلاکسواسمیت کلاین در مرحله ساخت قرار دارد و در افراد سالم به دو صورت با و بدون ادجوانت MF59 در حال ارزیابی است. شرکت مدایمیون یک واکسن RSV F قابل حل با ادجوانت لیپید آ گلوکوپیرانوزیل در یک امولیشن ثابت روغن در آب مبتنی بر اسکوالین (GLA-SE) برای استفاده روی سالمندان ساخته است. RSV sF در حال حاضر با دوزهای مختلف GLA-SE در بزرگسالان

(بیش از ۶۰ سال) به صورت تنها و به صورت ترکیبی با واکسن آنفولانزا غیرفعال در حال ارزیابی است. تعدادی از واکسن های زیرواحد RSV F در مرحله توسعه پیش بالینی هستند، از جمله آنها می توان به DS-Cav1 اشاره کرد که یک سازه با ثبات پیش از فیوژن است. در نخستی های غیرانسانی، DS-Cav1 پاسخ های آنتی بادی خنثی کننده را موجب می شود که تقریباً ۱۰ تا ۱۱ برابر پاسخ هایی است که توسط اف پس از فیوژن موجب می شود.

واکسن های زیرواحد با هدف RSV G، گلیکوپروتئین سطحی ویروسی که در اتصال دخالت می کند، نیز در حال ساخت است. علاوه بر این، ژن RSV SH، که ویروپورین را رمزگذاری می کند، نیز برای توسعه واکسن لحاظ شده است و یک واکسن حاوی دامنه خارج سلولی SH (She) و دیپوواکس ادجوانت (DPX-RSV) در حال حاضر در حال ارزیابی در بین میانسالان سالم هستند.

### واکسن های RSV زنده تضعیف شده

ممکن است واکسن های زنده تضعیف شده مزایایی بر واکسن های غیرتکثیری داشته باشند، خصوصاً برای نوزادان و کودکانی که تابحال RSV را تجربه نکرده اند. ایمن سازی درون بینی با یک واکسن زنده تضعیف شده باید موجب القاء ایمنی محلی و سیستمیک شود و بنابراین ممکن است در برابر بیماری های تنفسی تحتانی و فوقانی حفاظت ایجاد کند. همچنین، پاسخ ایمنی به یک واکسن زنده باید شباهت زیادی به پاسخ به عفونت طبیعی داشته باشد و لذا نباید در صورت مواجهه با ویروس نوع وحشی، موجب تشدید بیماری شود. مشخص شده که واکسن های RSV درون بینی زنده، همانند واکسن های ویروس تنفسی درون بینی زنده و تضعیف شده در حضور آنتی بادی مادر، در نوزادان تکثیر می شود. این ویژگی برای موفقیت واکسن های RSV زنده و تضعیف شده در نوزادان ضروری است. احتمالاً، برای این نوزادان به چند دوز واکسن نیاز باشد.

### واکسن های RSV زنده تضعیف شده و مشتق شده

#### از بیولوژیک

برخی از راهبردها برای توسعه یک واکسن RSV زنده تضعیف شده بررسی شده اند مانند ساخت جهش های دامنه میزبان، جهش های cp (پاساژ سرد) و جهش های ts (حساس به دما که نمی توانند در دماهای زیاد رشد پیدا



کنند). به صورت خلاصه می توان گفت که این واکسن ها یا کمتر از حد تضعیف شده اند و قابل انتقال هستند (cpRSV) و (RSV ts-1) یا بیش از حد تضعیف شده اند (RSV ts-2). نکته حائز اهمیت، زمانی که نوزادانی که RSV ts-1 یا cpRSV را دریافت کرده بودند بصورت طبیعی آلوده به wt RSV شدند، روی شدت بیماری اثر قابل توجهی نگذاشت. یک سری از واکسن های RSV A cpts 248/404 زنده تضعیف شده از تضعیف شدن بیشتر cpRSV از طریق جهش زائی شیمیایی مشتق می شوند. چندین واکسن تزریق شده به صورت درون بینی در کارآزمایی های بالینی فاز ۱ روی کودکان و بزرگسالان ارزیابی شده اند و یک واکسن با نام cpts248/404 در این نوزادان بسیار تضعیف شد اما موجب گرفتگی بینی شد که در برخی از موارد در خواب و خوراک فرد اختلال ایجاد کرد. اگرچه واکسن cpts248/404 برای نوزادان به اندازه کافی تضعیف شده نبود، اما ارزیابی این واکسن اطلاعات مهمی در خصوص تکثیر و ایمنی زائی یک واکسن RSV تضعیف شده زنده در حضور آنتی بادی های مادری، ثبات فنوتیپیک یک واکسن cpts و شواهد مقدماتی دال بر حفاظت در برابر بیماری بعد از عفونت wt RSV فراهم کرده است.

#### واکسن های RSV زنده تضعیف شده که با روش مهندسی ژنتیک (مشتق از دی ان ای مکمل) ساخته شده اند

قابلیت بهبود از ویروس عفونی از کلون های دی ان ای مکمل RSV باعث درک بیشتر ما نسبت به مبنای ژنتیکی تضعیف واکسن های مشتق شده از بیولوژیک شده و توسعه واکسن های RSV زنده و تضعیف شده را از طریق استفاده از تکنولوژی نو ترکیب شتاب داده است. جهش های موجود در cpRSV و شش مورد از مشتقات آن بصورت تک و ترکیبی قرار داده شد و اکثریت جهش های تضعیفی در ژن پلیمرز رخ می دهد، بجز استثناء قابل توجهی به نام جهش ۴۰۴ در ژن ام که سیگنال را شروع می کند. واکسن های مشتق شده از بیولوژیک از جهش های تضعیفی با استفاده از این اطلاعات ترکیب می شوند تا واکسن هایی تولید کنند که بیش از پیش تضعیف شده اند. علاوه بر این، حذف یک ژن غیر ضروری (SH، NSI، NS2 یا M2-2) در ترکیبی با جهش های شناخته شده تضعیف کننده cp و ts نیز برای تولید واکسن های به شدت تضعیف کننده بکار رفته است. دو مورد از این واکسن ها روی کودکان ارزیابی شده اند یعنی rA2cp248/404/1030ΔSH و rA2cp248/404ΔSH.

rA2cp248/404ΔSH به نسبت والد بیولوژیک آن یعنی cpts248/404 تضعیف شده تر نبود. با این حال، اضافه کردن جهش آمینواسید ۱۰۳۰ به rA2cp248/404ΔSH باعث تشکیل rA2cp248/404/1030ΔSH شد که در نوزادان ۱ تا ۲ ماهه بسیار ضعیف شده و نسبتاً ایمنی زا بود. این واکسن که با نام MEDI-559 شناخته می شود نیز در کارآزمایی های فاز ۱ و ۲ در نوزادان و کودکان ۵ تا ۲۴ ماهه ارزیابی شد. پذیرش واکسن که بر حسب پاسخ سرم یا ریزش ویروس واکسن سنجش شد، در ۹۵ درصد از واکسن ها مشاهده شد؛ ۵۹ درصد یک پاسخ آنتی بادی داشتند که بر حسب سنجش میکروترنزالیزاسیون سنجش شد. در ۲۸ روز بعد از واکسیناسیون، در مقایسه با دریافت کنندگان دارونما، شیوع بالاتر بیماری تنفسی تحتانی در دریافت کنندگان واکسن گزارش شد (۹ درصد در برابر ۲ درصد، بدون معناداری آماری). هیچ یک از این اپیزودها با ریزش ویروس واکسن همراه نشد و شیوع بیماری تنفسی تحتانی بعد از ۲۸ روز بین گروه ها تفاوتی نکرد. محققان نتیجه گرفتند که ما به ارزیابی های ایمنی بیشتر قبل از شروع کارآزمایی ها در نوزادان نیاز داریم.

طراحی منطقی واکسن مبتنی بر درک تابع ژن RSV منجر به طرح حذف واکسن های جهشی شده است. یکی از این واکسن ها با نام RSVΔM2-2 فاقد ژن RSV M2-2 است. RSVΔM2-2 در مقایسه با wt RSV موجب افزایش انباشت پیام رسان ویروسی درون سلولی آر ان ای و افزایش بیان پروتئین های RSV شده است که این امر می تواند ایمنی القاشده بواسطه واکسن را به ازای هر واحد عفونی ویروس بهبود ببخشد. این ویروس واکسن در نخستی های غیر انسانی تضعیف شد. RSV MEDI ΔM2-2 در یک کارآزمایی بالینی فاز ۱ ارزیابی شد و مشخص شد که تکثیر را بسیار محدود می کند و به نسبت rA2 cp248/404/1030/ΔSH (واکسن RSV زنده تضعیف شده قبلی) ایمنی زائی بیشتری دارد. RSV MEDI ΔM2-2 نیز یک پاسخ آنامستیک را بعد از اکسپوزر طبیعی به wt RSV پراپیم کرد. این کاستن از تکثیر ویروس واکسن و ایمنی زائی، پیشرفت مهمی در توسعه واکسن های RSV زنده و تضعیف شده محسوب می شود. توسعه واکسن های دیگر حاوی جهش ΔM2-2 در جریان است.

باثبات بود. ارزیابی بالینی این واکسن وکتوری امری است که محققان باید به دنبال آن باشند.

وکتورهای کمبود تکثیر مبتنی بر ژن، رویکردی برای توسعه واکسن های RSV هستند. شرکت گلاکسواسمیت کلاین ارزیابی فاز ۱ را روی ایمن سازی بزرگسالان با وکتورهای بیان کننده RSV F, N و ژن های M2-1 تکمیل کرد: وکتور آدنووایروس شمپانزه PanAd3-RSV و آنکارا ویروس واکسینیا اصلاح شده (MVA)-RSV در چند ترکیب تقویت کننده پرایم تست شدند، که در آن چند دوز واکسن آدنووایروس شامپانزه بصورت درون بینی تزریق شد. تیتراهای آنتی بادی خنثی کننده RSV بعد از پرایم RSVT-PanAd3 تقویت شدند و پاسخ های سلول RSV بعد از تقویت MVA-RSV بیشترین بودند. شرکت یانسن در حال حاضر در حال ارزیابی ترکیبات تقویت/پرایم وکتورهای آدنووایروس ۲۶ و آدنووایروس ۳۵ بیان کننده RSV F (Ad26.RSV.FA2 و Ad35.RSV.FA2) در بزرگسالان 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- Schmoel-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., Bardaji, 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.

یک سری از واکسن های حذف جهشی، با نام های rA2cpΔNS2، rA2cp248/404ΔNS2 و rA2cp530/1009ΔNS2 نیز در کارآزمایی های بالینی ارزیابی شدند. نقطه مشترک همه این واکسن ها، حذف ژن NS2 آنتاگونیست اینترفرون بود که از نظر تئوری می تواند پاسخ های ایمنی انطباقی و ذاتی را بهبود ببخشد. rA2cpΔNS2 برای بزرگسالان بیش از پیش تضعیف شد، و rA2cp530/1009ΔNS2 و rA2cp248/404ΔNS2 نیز برای کودکان بیش از پیش تضعیف شدند. با این حال، این مطالعات نشان داده اند که حذف NS2 موجب تضعیف عفونت RSV می شود. ΔNS2Δ131311314L نیز در کودکان در حال ارزیابی است. بصورت مشابه، حذف ژن NS1 که موجب مهار القاء IFN آلفا و IFN بتا می شود، ممکن است بتواند یک واکسن RSV نوترکیب تضعیف شده تولید کند.

#### واکسن های RSV وکتوری

تکنولوژی نوترکیب نیز فرصتی برای ساخت ویروس های کایمیریک حاوی RSVF و گلیکوپروتئین سطح RSV F و RSV G، با یک یا چند ژن درونی ارائه شده توسط ویروس های تنفسی مربوطه، ایجاد می کند. یک واکسن کایمیریک نوترکیب حاوی ستون فقرات گاو PIV3، گلیکوپروتئین های سطحی انسانی PIV3 در یک کارآزمایی فاز ۱ روی ۴۹ کودک مبتلا به RSV و سرم منفی دوبل HPIV3 ۶ تا ۲۴ ماهه ارزیابی شد. این کودکان به صورت تصادفی سه دوز واکسن یا دارونما دریافت کردند. همه کودکانی که بیشترین دوز واکسن را دریافت کردند، با ویروس واکسن آلوده شدند، و تبدیل سرم به RSV و HPIV3 به ترتیب در ۵۰ و ۱۰۰ درصد از دریافت کنندگان این دوز واکسن رخ داد. ارزیابی ویروس واکسن ریزش شده توسط مشارکت کنندگان در مطالعه نشانگر تغییرات نوکلئوتیدی بود که برای کاهش بیان RSVF مورد انتظار بود که می تواند توجیه گر پاسخ آنتی بادی زیربینه به RSV باشد. قرار نیست که در خصوص این واکسن احتمالی ارزیابی های دیگری انجام شود. موسسه ملی سلامت یک وکتور rB/HPIV3 جدید حاوی پروتئین اف قبل از فیوژن RSV توسعه داده است. در یک مدل همستر، این واکسن تیتراهای زیاد آنتی بادی خنثی کننده RSV الفا کرد، و از چالش با RSV wt محافظت کرد و بصورت ژنتیکی