



Scan online to view this article

A Review of Strategies Based on the Effectiveness of Nanoparticles in the Detection, Prevention and Treatment of Covid 19

Mahdiyeh Moghimipour¹, Nadia Mahmoudi Khatir^{1*}, Zahra Nazem Bokaei², Farzaneh Sabbagh³

1. Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran.

2. Department of Plant Sciences, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran

3. Department of chemical engineering, Chungbuk national university, Cheongju, Chungbuk 28644, Republic of Korea

Abstract

Nanoparticles have a great impact in various fields of medicine and therapy, including biosensors, imaging and smart drug delivery. SARS-Covid 2 is a coating virus and has particle-like properties with a diameter of 140-160 nm. The synthesized nanoparticles are very similar to the virus and will easily interact with its proteins. Therefore, nanoparticle solutions, including antiviral mechanisms to prevent the growth, proliferation and penetration of the virus, the production of masks, vaccines, is a good option to combat the virus. Due to the impact and prevalence of the Covid-19 disease and its risks to the health of people around the world, after the first days of identifying the virus, researchers sought ways to diagnose the disease in individuals, as well as its prevention and treatment. So far, vaccination has been the best way to fight against the Covid-19. In the meantime, nanoparticles due to their special properties could have many uses, including diagnosis, vaccine and drug production. In this paper, we examine the implementations of nanoparticles against the Covid-19.

Keywords: Coronavirus, Covid-19, SARS-Covid 2, Vaccine, Nanoparticles, Drug, . Iau Science .

Corresponding author:

Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran

Email: n.khatir@alzahra.ac.ir



برای مشاهده این مقاله به صورت آنلاین اسکن کنید

مروری بر راهبردهای مبتنی بر اثربخشی نانوذرات

در تشخیص، پیشگیری و درمان کووید ۱۹

مهدیه مقیمی پور^۱، نادیا محمودی خطیر^{۱*}، زهرا ناظم بکایی^۲، فرزانه صباغ^۳

۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

۲. گروه علوم گیاهی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

۳. گروه مهندسی شیمی، دانشگاه چانگ باک، چانگ باک، جمهوری کره

چکیده

نانوذرات تأثیر بسزایی در حوزه‌های مختلف پزشکی و درمانی از جمله حسگرهای زیستی، تصویربرداری و دارورسانی هوشمند دارند. سارس-کووید ۲ ویروس پوششی است و دارای خواص ذره ماندی به قطر ۶۰-۱۴۰ نانومتر است. نانوذرات سنتز شده شباهت بسیاری به ویروس دارند و به راحتی با پروتئین‌های آن بر هم کنش خواهند داشت. بنابراین راهکارهای در نظر گرفته با نانوذرات از جمله مکانیسم ضد ویروسی جهت جلوگیری از رشد، تکثیر و نفوذ ویروس، تولید ماسک، واکسن، گزینه مناسبی برای مقابله با ویروس است. نظر به تأثیر و همه‌گیری بیماری کووید و خطرهای آن برای سلامت کل افراد دنیا پس از اولین روزهای شناسایی این ویروس پژوهشگران به دنبال راه‌هایی برای تشخیص این بیماری در افراد و هم‌چنین پیشگیری و درمان آن گشتند. تاکنون واکسیناسیون بهترین راه برای مقابله با کووید بوده است. در این بین نانوذرات به دلیل خواص ویژه خود توانستند استفاده‌های زیادی اعم از تشخیص، طراحی واکسن و تولید دارو داشته باشند. در این مقاله به بررسی کاربردهای نانوذرات در مقابله با کووید می‌پردازیم.

واژه‌های کلیدی: کرونا ویروس، کووید ۱۹، سارس-کووید ۲، واکسن، نانوذرات، دارو، Iau Science.

مقدمه

کرونا^۱ یک بیماری ویروسی با توانایی انتقال بالا است که بافت ریه و اندام‌های تنفسی را درگیر می‌کند و علائمی مانند آنفولانزا ایجاد می‌کند و در صورت التهاب بالا مرگ بر اثر از کار افتادن دستگاه تنفسی رخ می‌دهد. آنالیزهای اخیر ژنتیکی نشان می‌دهند که

نویسنده مسئول:

گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، ایران

پست الکترونیکی: n.khatir@alzahra.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۱۱

ژنوم ویروس سارس-کووید-۲ ۹۶٪ با ویروس کرونای خفاش^۲ که میزبان آن خفاش نعل اسبی^۳ است هم-پوشانی دارد. هم‌چنین در آزمایش‌های صورت گرفته بر روی هفت نوع مورچه خوار پولک‌دار^۴ مشخص شد؛ این جانوران به ویروسی بسیار شبیه سارس-کووید-۲ مبتلا بودند. این اطلاعات دانشمندان را به منشاء احتمالی ویروس کرونا نزدیک می‌کند (۱). شکل ۱ نمایی شماتیک از ویروس کرونا را نشان می‌دهد. مبارزه با پاندمی نیازمند رویکردهای همه‌جانبه است اولین قدم برای مبارزه با ویروس تشخیص آن است.

² Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

³ BatCoV RaTG13

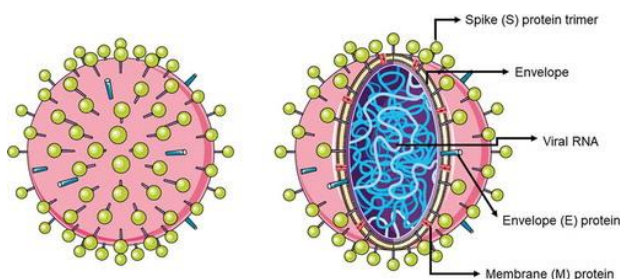
⁴ Rhinolophus affinis

⁵ Pangolin

¹ COVID-19

ویروس‌ها به سلول‌های میزبان و مسدود کردن تکثیر ویروس است. این مکانیسم‌ها با توجه نوع و شکل نانوذرات متفاوت خواهد بود (۳). از دیگر مکانیسم‌های اصلی و مستقیم فعالیت ضد ویروسی با واسطه نانوذرات با عمل میدانی موضعی^{۱۳} علیه گیرنده‌های سطح ویروس مرتبط است (۴).

در این مکانیسم، نانوذرات جذب شده در سطح سلول می‌توانند پتانسیل غشاء را تا حد زیادی تغییر دهند. مکانیسم ضد ویروسی غیرمستقیم نانوذرات شامل مسدود کردن نفوذ ویروس به داخل سلول به دلیل تغییر پتانسیل غشایی است. در مجموع، مکانیسم‌های اصلی فعالیت ضد ویروسی نانوذرات شامل برهم‌کنش با gp۱۲۰، اتصال رقابتی بین ویروس و نانوذرات برای سلول میزبان، تداخل با اتصال ویروسی، مهار اتصال نفوذ ویروس به سلول میزبان، اتصال به غشای پلاسمایی است. غیر فعال سازی ذرات ویروسی قبل از ورود و تعامل با دی‌ان‌ای دو رشته‌ای و/یا اتصال با ذرات ویروسی است (۵، ۶). در حالی که نانوذرات فلزی با ذرات ویروسی تعامل دارند، تکثیر ویروس مسدود می‌شود (شکل ۲).



شکل ۱. نمایی شماتیک از ساختار ویروس کرونا (۲)

مکانیسم احتمالی فعالیت ضد ویروسی نانوذرات غیر سمی مانند طلا از تکثیر ویروس ممانعت می‌کند و از انتشار ذرات ویروسی به داخل سلول میزبان جلوگیری به عمل می‌آورد. این مهار می‌تواند توسط نانوذرات به عنوان مسدودکننده آنزیم نورآمینیداز^{۱۴} عمل کند که اتصال بین هم‌آگلوتنین^{۱۵} روی ویروس نتاج و

توسعه روش‌های آزمایش سریع^۶ می‌تواند با شناسایی افراد مبتلا، در کنترل این همه‌گیری کمک کند. روش‌های تشخیصی باید ارزان و همچنین سریع و به‌طور گسترده در دسترس باشند در مرحله بعد باید داروهایی برای مقابله با اثرهای ویروس و کم کردن التهاب تولید شوند و در آخر تولید واکسن می‌تواند از ابتلای افراد جدید به عفونت‌های شدید ویروس جلوگیری کند و احتمال مرگ را کاهش دهد و منجر به ایمنی همگانی شود. تصاویر گرفته‌شده با میکروسکوپ الکترونی از سارس-کووید-۲ نشان می‌دهد که ویروس قطری در رنج ۶۰-۱۴۰ نانومتر دارد. با توجه به خواص ذاتی، مورفولوژی و محدوده اندازه سارس-کووید-۲، استراتژی‌های مبتنی بر نانوذرات^۷ یک رویکرد مناسب برای مقابله با این ویروس ارائه می‌دهند. اکثر روش‌های تشخیصی از ویروسی بر اساس واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز رونویسی معکوس^۸ انجام می‌شود. اگرچه RT-PCR^۹ به‌طور گسترده‌ای به عنوان روش استاندارد تشخیص کرونا شناخته می‌شوند، برخی مشکلات در استفاده از آن وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد، از جمله این موارد می‌توان به بازده استخراج پایین، استفاده از فرایندهای وقت‌گیر و پاسخ مثبت کاذب ناشی از آلودگی اشاره کرد. در مورد بهبود روش‌های تشخیص ویروس، به دلیل اندازه فوق‌العاده کوچک نانوذرات نه تنها در روش‌های اِ-تی-پی-سی-ار بلکه در سایر روش‌های تشخیص ویروس مانند روش ایمونوسوربنت مرتبط با آنزیم^{۱۱} و ایزوترمال حلقه رونویسی معکوس^{۱۲} استفاده شده‌اند.

مکانیسم ضد ویروسی نانوذرات

مکانیسم‌های ضد ویروسی نانوذرات اتصال، نفوذ، تکثیر و رشد ویروس‌ها را مورد هدف قرار می‌دهد. از دیگر مکانیسم‌های احتمالی نانوذرات غیرفعال کردن ویروس به صورت مستقیم یا غیر مستقیم، جلوگیری از اتصال

^۶Rapid test

^۷Nano Particles(NP)

^۸Ribonucleic acid (RNA)

^۹Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)

^{۱۰}Reverse transcription polymerase chain reaction

^{۱۱} Enzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA)

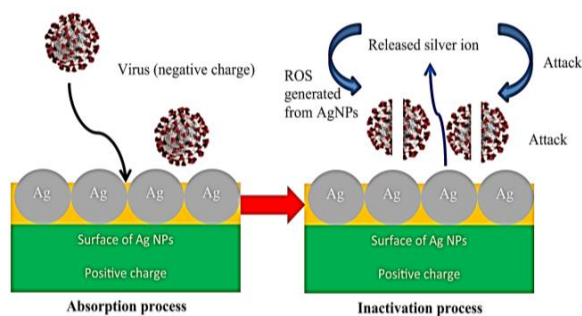
^{۱۲} Loop-mediated isothermal amplification(LAMP)

^{۱۳} local-field action

^{۱۴} Neuraminidase enzyme

^{۱۵} Hemagglutinin

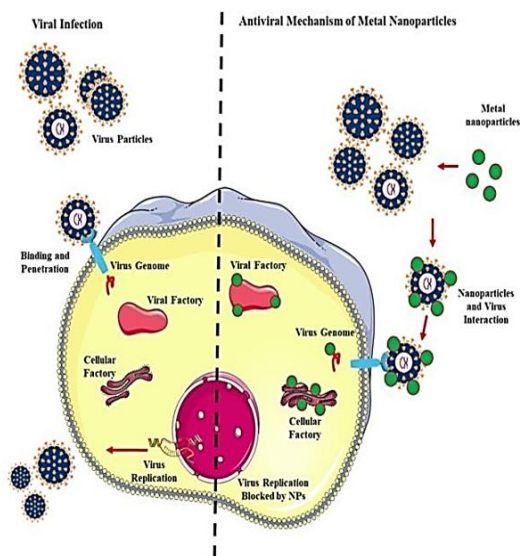
اجمالی تولید برخی نانوذرات پرکاربرد، در مورد مکانیسم ضد ویروسی آن‌ها توضیحاتی ارائه خواهد شد.



شکل ۳. مکانیسم ضد ویروسی نانوذرات نقره (۱۲)

برای آماده‌سازی کنترل‌شده نانوذرات طلا در محدوده اندازه ۶ تا ۲۲ نانومتر با کاهش (احیا) تتراکلوئوریک اسید در حضور مالتوز و سورفاکتانت غیریونی توپین با غلظت‌های مختلف برای کنترل اندازه نانوذرات طلا تولید می‌شوند. با افزایش غلظت توپین 10^{-8} ، کاهش اندازه نانوذرات طلا تولیدشده همراه با کاهش قابل‌توجهی در توزیع اندازه آن‌ها مشاهده می‌شود. مکانیسم کاتالیزوری الی-ریدال^{۱۸} به‌عنوان مناسب‌ترین روش برای تولید نانوذرات طلا مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳). برای ساخت نانوذرات نقره نیز روش‌های متفاوتی وجود دارد نمونه‌های قابل‌توجه شامل فرسایش لیزری، تابش گاما، تابش الکترون، کاهش شیمیایی، روش‌های فتوشیمیایی، پردازش میکروویو، سل-ژل (۱۴) و روش‌های سنتز بیولوژیکی است (۱۵). لیپوزوم‌ها با روش فیلم خشک^{۱۹} و با عبور از غشایی با منافذ حدود ۲۰۰ نانومتر تولید می‌شوند. این روش یک محلول از لیپوزوم‌ها به‌صورت یکنواخت ایجاد می‌کند. اندازه و مورفولوژی لیپوزوم‌ها با میکروسکوپ الکترونی عبوری^{۲۰} تجزیه و تحلیل می‌شود. سنتز کلئیدی یکی از مقرون‌به‌صرفه‌ترین روش‌ها برای سنتز کوانتوم دات‌ها است. این فرآیند شیمیایی مبتنی بر محلول، شامل گرم کردن محلول‌های پیش‌ساز برای تشکیل

گیرنده اسید سیالیک روی سلول میزبان را قطع می‌کند. در این صورت نانوذرات از این مرحله شکاف جلوگیری کرده و با آزادسازی ظاهر ویروس از سلول‌های میزبان آلوده و پس از این از پیشرفت عفونت جلوگیری می‌کنند. بنابراین مکانیسم ضد ویروسی ممکن می‌تواند مهار فعالیت هم‌اگلوتینین و نورآمینیداز باشد. علاوه بر این، مانند نانوذرات طلا مانع از اتصال ویروس به سلول‌های میزبان می‌شود (۷).



شکل ۲. مکانیسم ضد ویروسی نانوذرات (۷)

فعالیت ضد ویروسی نانوذره با اثر مستقیم روی غشای ویروس و یا با اتصال به پروتئین کرونا ویروس آن را تجزیه می‌کند (۸). مکانیسم فعالیت ضد ویروسی نانوذرات نقره را می‌توان با تولید گونه‌های فعال اکسیژن^{۱۶} که یون‌های نقره ایجاد می‌کنند و استرس را کاهش می‌دهند توضیح داد (۱۰، ۹). در نتیجه، مواد مناسبی برای استفاده در مراقبت‌های بهداشتی و فیلتراسیون در برابر عفونت‌های ویروسی است (۱۱). مکانیسم غیرفعال کردن ویروس توسط نانوذرات نقره در شکل ۳ نشان داده شده است (۱۲).

انواع نانوذرات مؤثر در مقابله با کووید

نانوذرات مختلفی در حوزه‌های گوناگون پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در ادامه، ضمن بررسی کوتاه و

¹⁷ Tween 80 (نوعی امولسیون کننده)

¹⁸ Eley-Rideal (نوعی واکنش در سطح)

¹⁹ نوعی لایه برای عبور مولکول‌ها در اندازه خاص (dry-film)

²⁰ Transmission electron microscopy (TEM)

¹⁶ Reactive oxygen species (ROS)

مونومرهای هسته دار است که در دماهای بالا گرم شده و منجر به رشد نانوکریستال می شود (۱۶).

نانوذرات سیلیس به روش های متفاوتی ساخته می شوند. نانوذرات سیلیس به طور کلی با تترا اتیل ارتوسیلیکات به عنوان پیش ساز در محیط قلیایی سنتز می شوند نانوذرات سیلیکا کروی شکل و غیر متراکم تولید می شوند و اندازه ذرات آن ها با افزایش غلظت تترا اتیل ارتوسیلیکات^{۲۱} و آمونیاک افزایش می یابد. برای سنتز نانوذرات سیلیکای غیر تجمع یافته از محلول سدیم سیلیکات در شرایط قلیایی محلول سدیم سیلیکات با آب رقیق شده و به آرامی در مخلوط اتانول و اضافه می شود تا یک حلال تشکیل شود و با سانتریفیوژ نانوذرات تولید شوند (۱۷). یک پروتکل برای ساخت نانوذرات مغناطیسی پلاسمونی وجود دارد که بر پایه میکرو امولسیون های روغن در آب است. در این روش تولید نانوذرات با اندازه دلخواه با استفاده از نانوذرات کوچک تر صورت می گیرد. در این روش از یک ماده مانند ذرات طلا، اکسید آهن یا مواد نیمه رسانا استفاده می شود. جمع آوری ذرات اولیه و تولید نانوذره کروی بزرگ تر خواص ذرات را افزایش می دهد. این روش با یک واکنش ساده در یک ظرف انجام می گیرد. برای ساخت پایه نانوذرات مغناطیسی اسید اولئیک^{۲۲}، اولئیل آمین^{۲۳}، گزادکاندیول^{۲۴} و فنیل اتر^{۲۵} را درون یک فلاسک ریخته و مخلوط بعد از هم زدن به مدت ۱ ساعت در فلاسک گرم شد. درجه حرارت باید زیر ۲۶۰ درجه سانتی گراد نگهداری شود. یک پوخته طلا روی پایه مواد قرار داده استات طلا، اسید اولئیک، اولئیل آمین، ۱،۲ هگزادکاندیول و فنیل اتر به یک فلاسک ته گرد اضافه گردید. اتانول برای رسوب نانوذرات اولیه هیبرید اضافه و سانتریفیوژ می شود؛ با استفاده از سونیکاتور^{۲۶}، رسوب در هگزان مجدداً محلول شد. سپس اتانول برای رسوب نانوذرات ترکیبی اولیه اضافه گردید. مواد را سانتریفیوژ کرده و دوباره رسوب در هگزان حل می شود این مرحله ۳ بار تکرار می شود با استفاده از خشک کن خلاء نانوذرات

هیبریدی خشک می گردد (۱۸). هم چنین نانوذرات طلا با کاهش (احیا) ذرات طلا به عنوان پیش ماده در محیطی با هیدروکسیل آمین^{۲۷} به عنوان عامل کاهنده تولید می شوند (۱۹). نانوذرات مختلفی در تشخیص ویروس ها تاکنون به کار رفته اند از جمله نانوذره های فلزی، نانولوله های کربنی، نانوذره های سیلیکا، کوانتوم دات، نانوستاره ها^{۲۸} و نانوذره های پلی مری را می توان نام برد. از این میان نانوذرات فلزی، نانو جزیره های فلزی، نانو ذرات مغناطیسی، نانوستاره های طلا و کوانتوم دات (ذرات کوانتومی)^{۲۹} تاکنون برای تشخیص کووید به کار رفته اند. بیش تر روش های تشخیصی بر مبنای روش های رنگ آمیزی، الکتروشیمیایی، فلورسانس و در کل بر مبنای تشخیص اپتیکال^{۳۰} هستند (۲۰، ۲۱). جدول ۱ خلاصه ای از نانوذرات مورد استفاده در تشخیص ویروس کرونا را نشان می دهد.

نانو ذرات و نانو جزیره های فلزی نانو ذراتی مربوط به فلزات نجیب مثل طلا و نقره و مس هستند مشخصات اپتیکال خاصی دارند. پدیده تشدید پلاسمون سطحی نوعی برانگیختگی ناشی از برهم کنش امواج الکترومغناطیسی در ناحیه مرئی با الکترون های آزاد نانوذرات طلا و نقره است. امروزه کاربردهای پدیده تشدید پلاسمون سطحی^{۳۱} شامل شناسایی و آشکارسازی مواد و گازهای شیمیایی و مولکول های زیستی است. در این روش پاسخ الکترون های آزاد نانوذره به میدان الکترومغناطیسی در حضور مولکول های زیستی به صورت تغییرات در طول موج و شدت جذب قابل مشاهده است. یکی از مهم ترین کاربردهای پدیده تشدید پلاسمون سطحی تشخیص ویروس و باکتری هاست.

نانوذرات اکسید آهن می توانند یک کمپلکس پایدار با پروتئین اسپایک^{۳۲} ویروس کرونا تشکیل دهند. نانوذرات

²⁷ Hydroxylamine

²⁸ Nanostar

²⁹ Quantum Dots (QDs)

³⁰ Optical Detection

³¹ Localized Surface Plasmon resonance (LSPR)

^{۳۲} پروتئینی که به ویروس کمک می کند تا وارد سلول میزبان شود.

پروتئین S

²¹ Tetraethyl orthosilicate (TEOS)

²² Oleic acid

²³ Oleylamine

²⁴ Hexadecanediol

²⁵ Phenyl ether

^{۲۶} نوعی همزن

منبع	تکنیک تشخیص	اساس روش تشخیص	اندازه (nm)	همراه با...	نانوذره
(۲۲)	رنگ سنجی رنگ سنجی رنگ سنجی	LSPR LSPR LSPR & RT-LAMP	۱۳ ۱۹ - -	یون سیترات یون سیترات استرپتاویدین ^{۳۳} الیگونوکلتوتید های آنتی سنس	AuNPs
(۲۳)	ژل الکتروفورز	PPT and PCR	۴۰ -	-	AuNIs
(۲۴)	رنگ سنجی	LSPR	۱۹	یون سیترات	AgNPs
(۲۵)	حسگر فلورسنت	magnetic and PCR	-	سیلیکا و توالی الیگونوکلتوتید	SMNPs
(۲۶)	-	magnetic and RT-PCR	۱۰	پلی آمینواستر و کربوکسیل	MNPs
(۲۷)	حسگر فلورسنت	optical	-	RNA آپتامر	QDs-605
(۲۸)	حسگر کایرال نوری	optical and LSPR	AuNPs ^{۷-۶} QDs ^{۵۰}	آنتی بادی های وایرال	CdTeQDs & AuNPs
(۲۹)	حسگر نوری	optical, LSPR, and magnetic	MNPs ^{۳-۲} QDs ^{۵۰}	آنتی بادی های وایرال	ZrQDs & MPNPs

جدول ۱. نانو ذرات مورد استفاده در تشخیص کرونا

کلمات مخفف و اختصاری:

Au: طلا، NI: نانو جزیره، Ag: نقره، Cd: کادمیوم، Te: تلوریم، Zr: زیرکونیوم، آپتامر: نوکلئیک اسیدهای تک رشته که قادر به اتصال به یک هدف اختصاصی با تمایل بالا هستند وایرال: ویروسی، مربوط به ویروس، حسگر کایرال نوری: نوعی حسگر که تغییرهای نوری را اندازه گیری می کند.

MNPs: Metallic nanoparticles, MPNPs: magnetoplasmonic nanoparticles, LSPR: Localized Surface Plasmon resonance

علاوه بر این جهت تشخیص کووید ۱۹ از بیوسنسور بر پایه نانوذرات هم می توان استفاده کرد، محل نمونه^{۳۸} محل اختلاط نمونه^{۳۹}، پد جذبی و غشای نیتروسلولوز، آنتی بادی آنتی فلورسین^{۴۰} خرگوش، آنتی بادی آنتی دایوکسیژنین^{۴۱} گوسفند (برای لیبل کردن اسیدهای نوکلئیک) بواوین سرم آلبومین ترکیب های استرپتاویدین^{۴۲} پوشانده شده با نانوذرات پلی مری (برای تشخیص پروب های بیوتینیل شده^{۴۳} در فلوسایتمتری) برای تست وجود کووید مقداری از ترکیبی که واکنش روی آن انجام شده، به ناحیه مورد آزمایش ریخته شد. سپس ۸۰ میکرولیتر بافر فسفات سالین اضافه گردید. حضور کووید در غشای نیتروسلولوز خطوط قرمز ایجاد می کند و این امر حدود ۱ دقیقه طول می کشد (۳۶،۳۵). نانوذرات نقره یکی از نانوذراتی هستند که با توجه به خواصشان می شود به عنوان بیوسنسور استفاده کرد یا به دلیل خواص ضد میکروبی در کمپلکس های مختلف از آن ها استفاده کرد (۳۷). نانوذرات طلا یکی از پرکاربردترین نانوذرات برای تشخیص ویروس ها هستند که علاوه بر خواص اپتیکال پایداری بالایی دارند. تجمع^{۴۴} نانوذرات طلا باعث شیفیت قرمز در پیک پدیده تشدید پلاسمون سطحی شده و در نتیجه باعث تغییر رنگ محلول از قرمز به آبی می شود که با چشم غیر مسلح هم قابل دیدن است. استفاده از نانوذرات طلا برای تشخیص سارس کووید گزارش شده است. در این گزارش تفاوت ویژگی های الکترواستاتیکی تک رشته های دی-ان-ا^{۴۵} و دی-ان-ا دو رشته ای^{۴۶} مبنای کار بوده است. آن ها می توانند با یون های سیترات در سطح نانوذرات طلا برهم کنش انجام دهند و ذرات را پایدار کنند. نانوذرات می توانند به دلیل سایزی که دارند در محدوده وسیعی مورد استفاده قرار بگیرند. برای مثال در دارورسانی هوشمند^{۴۷}، نانوذرات از راه های مختلفی از جمله تنفس و تزریق می توانند

اکسید آهن و نانوذرات نقره خاصیت خنثی کنندگی روی سوبیه های مختلف آنفولانزا و کرونا ویروس با مکانیسم فیزیکی اتصال به ویروس و جلوگیری از ورود آن به سلول های میزبان نشان داده اند (۳۰). از مهم ترین نانوذرات مورد استفاده برای مقابله با کرونا نانوذرات لیپیدی مانند؛ نانو حامل های چربی جامد^{۳۴} و نانولیپوزوم ها^{۳۵} هستند (۳۱).

نانوذرات اکسید نیتروس^{۳۶} با پتانسیل مبارزه با انواع ویروس ها، باکتری ها و قارچ ها شناخته شده است. از این رو نانوذرات اکسید نیتروژن می تواند برای درمان های مختلف و مبارزه با انواع میکروب ها مورد استفاده قرار گیرد. نانوذرات اکسید نیتروس به عنوان یک عامل مؤثر برای مقابله با ویروس کرونا و سایر بیماری های ریوی مورد توجه قرار گرفته است (۳۲). درمان هایی مبتنی بر استنشاق نانوذرات نانوذرات اکسید نیتروس در ایالات متحده و چین مورد ارزیابی قرار گرفته اند. تحقیقات نشان داده اند که ترکیبات نانوذرات اکسید نیتروس می توانند در مبارزه با تکثیر ویروس سارس-کووید-۲ مؤثر باشند (۳۳).

کاربردهای اخیر نانوذرات در جهت پیشگیری

از ابتلا به کووید ۱۹

کاربرد نانوذرات در تشخیص کووید ۱۹

Moitra و همکارانش (۳۴) یک سنجش زیستی رنگی بر اساس نانوذرات طلا پوشش داده شده با الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس^{۳۷} اصلاح شده تیول و هدف قرار دادن ان-ژن COVID-19 طراحی کردند و می تواند کووید-۱۹ را در چند دقیقه به طور دقیق تشخیص دهد. در همین حال، نانوذرات طلا پوشش داده شده با الیگونوکلئوتید آنتی سنس اصلاح شده تیول نیز در یک آزمایش چشم غیر مسلح برای تشخیص کووید ۱۹ استفاده شد که در کم تر از ۱۰ دقیقه مؤثر بود (شکل ۴).

^{۳۴} Solid lipid nanocarriers (SLNs)

^{۳۵} کیسه هایی در ابعاد نانو که از یک یا چند لایه فسفولیپید تشکیل شده اند.

^{۳۶} Nitrous oxide (NO) nanoparticles

^{۳۷} Antisense oligonucleotides (ASOs)

^{۳۸} Sample pad

^{۳۹} Conjugation pad

^{۴۰} نوعی ماده ردیاب فلورسنت

^{۴۱} Digoxigenin

^{۴۲} Bioinylated Streptavidin conjugates

^{۴۳} Biotinylated

^{۴۴} Aggregation

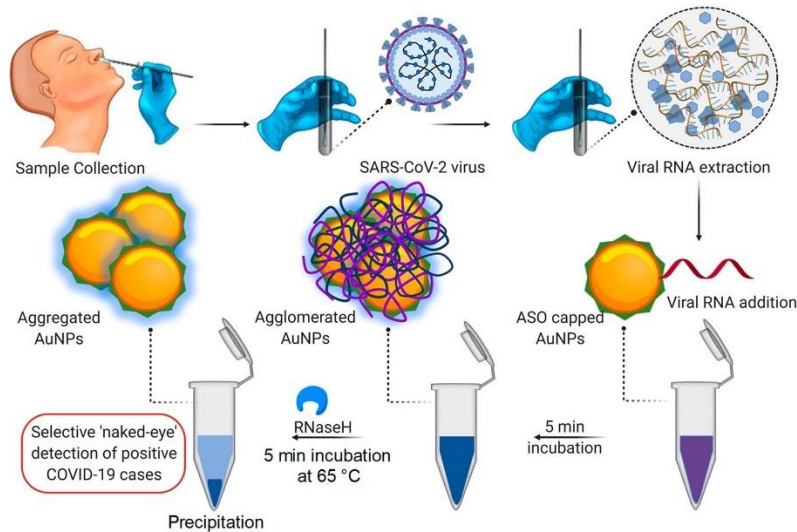
^{۴۵} Single strand DNA (ssDNA)

^{۴۶} Double strand DNA (dsDNA)

^{۴۷} Smart drug delivery

که با تنفس وارد راه‌های تنفسی شوند، وارد کیسه‌های هوایی در ریه شده و در این مکان نانوذرات می‌توانند

مورد استفاده قرار بگیرند (۱۵). ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانوذرات این امکان را به آن‌ها می‌دهد



شکل ۴. طرح شماتیک برای تشخیص آر-ان-ا سارس کووید-۲ با واسطه نانوذرات طلا دارای پوشش الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس

پس از مالش یک بادکنک موها به آن می‌چسبد ذرات به ماسک چسبیده و از عبور آن‌ها جلوگیری می‌شود. ورود ذرات در محدوده ۱۰۰-۲۰۰ نانومتر در این ماسک‌ها دیده شده است. البته دستگاه فیلتر تنفس صورت ۴۲٪ مؤثر بوده‌اند در دستگاه فیلتر تنفس صورت‌هایی که لایه فعال پلی پروپیلن^{۵۳} در بین آن‌ها قرار داشت حفاظت بهتری در مقابل آئروسول‌ها به‌خصوص کووید دارند. در حال حاضر ماسک با بازدهی ۹۵٪ پرکاربردترین ماسک مورد استفاده و مؤثرترین برای پیشگیری از کووید است. این ماسک ۸۵٪ کارایی برای ذرات کوچک‌تر از ۳۰۰ نانومتر دارد قطر کووید بین ۶۰-۱۴۰ نانومتر است و این مسئله نیاز به فیلترهای ماسک مؤثرتر را نشان می‌دهد. پیشرفت تولید نانو فیبرها که با الکترو اسپینینگ^{۵۴} تولید می‌شوند بسیار می‌تواند کارآمد در این زمینه باشد (۴۰، ۳۹). همان‌طور که پیش‌تر به فعالیت ضد میکروبی نانوذرات اشاره شد، نانوذرات از جمله نانوذرات نقره می‌توانند میکروب‌ها را خنثی کنند به‌طوری‌که دیگر توانایی ورود به سلول‌های میزبان خود را نداشته باشند. در حال حاضر از نانوذرات برای ساخت فیلترهای هوا و تصفیه هوا استفاده شده که برای جلوگیری از شیوع بیش‌تر کووید می‌توان از آن‌ها

در تماس با سلول‌های اپیتلیال^{۴۸} و سورفکتانت^{۴۹} قرار بگیرند (۳۸).

تولید ماسک بر پایه نانوذرات

کاربرد نانوذرات در ارتباط با کووید محدود به حوزه درمان و تشخیص نیست. با توجه به این‌که بیش‌ترین موارد ابتلا به کووید ۱۹ از طریق استنشاق قطرات حاوی ویروس است که این قطرات از طریق سرفه یا عطسه تولید می‌شوند. این قطرات یا در محیط شناور می‌مانند یا به سطوح اطراف می‌چسبند. بنابراین استفاده از ماسک‌های تنفسی در حال حاضر مؤثرترین روش برای کسانی است که ممکن است در مقابله با هوای آلوده به ویروس قرار بگیرند. در یک مطالعه کارایی فیلتراسیون ماسک با بازدهی ۹۵٪^{۵۰}، دستگاه فیلتر تنفس صورت^{۵۱} و ماسک با بازده ۹۵٪ چینی^{۵۲} از طریق بررسی ۱۳۶ دستگاه تنفسی به‌دقت مورد مطالعه قرار گرفت. دستگاه فیلتر تنفس صورت فقط به فیلتراسیون فیزیکی می‌پردازد و فیلتراسیون الکترواستاتیک در آن‌ها بسیار کم بوده است. فیلتراسیون الکترواستاتیک یعنی به همان روشی که

^{۴۸} سلول پوششی

^{۴۹} ماده فعال سطحی در ریه

^{۵۰} Non-oil mask with 95% efficiency (N95)

^{۵۱} Filtering facepiece respirator (FFR)

^{۵۲} Non-oil mask with 95% efficiency that manufactured in China (KN95)

^{۵۳} Polypropylen

^{۵۴} برق ریزی، روشی جهت تولید الیاف نانو ساختار

استفاده کرد. فعالیت ضد ویروسی نانوذرات در فیلترهای هوا را نشان می دهد.

از سوی دیگر غیرفعال کردن ویروس ها می تواند روش دیگری باشد تا از ورود آن ها به سلول ها جلوگیری شود. نانو اسفنج ها دسته ای دیگر از نانو مواد هستند که از غشاء سلول ها منشاء می گیرند و هدف طبیعی ویروس کووید به شمار می آیند این نانو اسفنج ها به طور کامل به ویروس متصل می شوند و تحقیقات نشان داده اند که نانو اسفنج ها به طور کامل ویروس را خنثی می کنند به طوری که دیگر نمی تواند به سلول های میزبان متصل شود. بر اساس اطلاعات فعلی ما از ویروس سارس-کووید-۲ تا به حال دو نوع نانواسفنج ساخته شده است؛ نانواسفنج های سلول اپیتلیال II ریه انسان و نانواسفنج ماکروفاژ^{۵۵} انسانی استفاده از این نانواسفنج ها اثر ضد ویروسی واضحی را از خود نشان داده اند (۴۲).

تولید واکسن بر پایه نانوذرات

در آوریل ۲۰۲۰ بیش از ۱۰۰ نوع واکسن برای کووید در حال مطالعه و کار آزمایی بالینی بودند. شامل انواع مختلف آر-ان-۱^{۵۶} واکسن، دی-ان-۱^{۵۷} واکسن، واکسن آدنو ویروس^{۵۸}، ویروس های غیرفعال شده، ذرات پپتیدی، واکسن های شبه ویروسی^{۵۹}، واکسن های نو ترکیب یا زیر واحد پروتئینی در مقایسه با بقیه واکسن ها، واکسن های زیر واحد پروتئینی امن تر و ارزان تر تولید می شوند. در پژوهش های انجام شده برای تولید واکسن سارس^{۶۰} که واکسن زیر واحد پروتئینی تولید شده نشان داده شده است که پادتن های تولیدی می توانند به خوبی از اتصال ویروس سارس به سلول ها جلوگیری کنند. ژن پروتئین اس- سارس شبیه پروتئین اس- کووید ۱۹ است. با این وجود ایمنی زایی ایجاد شده توسط به زیر واحد آزاد پروتئینی به تنهایی ضعیف است. مکانیسم های سیستم ایمنی بدن انسان گاهی می توانند در انجام عملکرد

واکسن اختلال ایجاد کنند برای مثال گیرنده ها^{۶۱} می توانند در عملکرد واکسن اختلال ایجاد کنند. برای حل این مشکل با استفاده از علم نانو می توان از نانولیپوزوم های کاتیونی برای حمل زیر واحد S1 ویروس استفاده کرد. علاوه بر این نانوذراتی هستند که نقش کمکی^{۶۲} ایفا می کنند یعنی جلوی تخریب زود هنگام آنتی ژن را می گیرند که از آن ها نیز می توان استفاده کرد. همان طور که اشاره شد؛ نانوذرات پتانسیلی برای فرستادن آنتی ژن و کمکی به غدد لنفاوی و سلول ارائه کننده آنتی ژن^{۶۳} ها دارند و داده ها نشان می دهند که همراهی آنتی ژن و کمکی در واکسن باعث افزایش قدرت واکسن در دوز های کم تر و کاهش عوارض جانبی آن می شود (۴۴، ۴۳).

مؤثر بودن استفاده از لیپیدها برای رساندن اسیدهای نوکلئیک به سلول به طور کامل اثبات شده است. لیپیدها به دلیل سازگاری با غشاء سلول ها ماده ای ایده آل برای انتقال پیام رسان آر-ان-۱^{۶۴} هستند و اجازه می دهند ترکیب های درون نانوذرات لیپیدی با سلول های هدف و آزاد سازی مؤثر آن ها در سیتوزول^{۶۵} آن ها به روشی مشابه با ویروس ها انجام می پذیرد. از اوایل دهه ۱۹۹۰ لیپوزوم ها برای تحویل پیام رسان آر-ان-۱ به موش ها استفاده می شود در دهه های گذشته سیستم های تحویل مبتنی لیپید طراحی و ساخته شده است و به صورت تجاری در دسترس هستند مانند لیپوفکتامین^{۶۶} و استمفکت^{۶۷}. فناوری های دیگری از جمله لیپوزوم های الاستیک حامل های نانو ساختار لیپیدی، لیپوبرید ها^{۶۸} پلی مرهای هیبرید نانوذره ای هستند که ممکن است برای تحویل اسیدهای نوکلئیک به سلول های هدف سازگار باشند. این نانو ساختارهای لیپیدی به اصطلاح نرم شامل مسیل ها لیپوزوم ها و لیپوپلکس ها که به طور کلی یک یا دو ترکیب لیپیدی مختلف در ساختار

⁶¹ گیرنده هایی در سطح سلول ها که در ایجاد سیگنال های ناشی از (Toll like receptor). پاتوژن ها دخیل اند

⁶² ماده کمکی در سیستم ایمنی که می تواند سبب تحریک تولید لنفوسیت ها شود (adjuvant).

⁶³ Antigen presenting cell (APC)

⁶⁴ Messenger RNA (mRNA)

⁶⁵ درون سلول های زنده

⁶⁶ Lipofectamine

⁶⁷ Stemfect

⁶⁸ lipobrid

⁵⁵ Macrophage

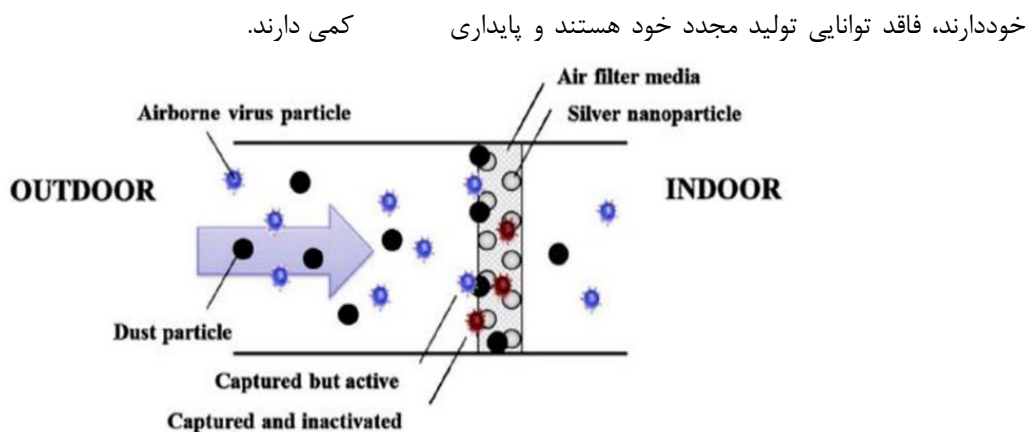
⁵⁶ RNA

⁵⁷ DNA

⁵⁸ Adenovirus

⁵⁹ Virus like particle vaccine

⁶⁰ Severe acute respiratory syndrome (SARS)



شکل ۵. فعالیت ضد ویروسی نانوذرات در فیلترهای هوا (۴۱)

در حال حاضر نانوذرات پلی مری، هیبرید لیپید پلی مر، کیتوسان^{۷۰} و انواع دیگر نانوذرات برای ساخت واکسن ها برای مرس^{۷۱} به طور کامل موفقیت آمیز استفاده شده اند.

تکنیک رونویسی معکوس متعدد با تکثیر ایزوترمال متصل به حلقه^{۷۲} که برای شناسایی آر-ان-ا به کار می رود. تکنیک حلقه برخلاف پی-سی-ار^{۷۳} که به صورت مرحله ای و با تغییرات دما انجام می شود در دمای ثابتی صورت می گیرد و نیازی به تغییر دهنده دما ندارد در حلقه توالی در دمای ۶۰-۶۵ درجه سانتی گراد با استفاده از دو یا چند مجموعه پرایمر و یک آنزیم پلی مراز تکثیر می شود. یک جفت پرایمر حلقه ای اضافی نیز می توانند سرعت واکنش را تسریع کنند و مقدار اسید نوکلئیک تولید شده در این روش به طور قابل توجهی از پی-سی-ار بیشتر است. نگرانی عمده این است که آیا جهش یافته های کوئید به واریته های مقاوم در برابر محافظت از واکسن های موجود تبدیل می شوند یا خیر، زیرا اکثر واکسن های فعلی بر اساس پروتئین اسپایک ویروس ها بودند که در اوایل شیوع داشت (۴۸،۴۷).

ذرات میسلار^{۶۹} اگر از مقدار خاصی کم تر باشند ممکن است تجزیه شوند و اگر برای افزایش پایداری آن ها مقدارشان را زیاد کنیم ممکن است باعث افزایش سمیت شوند. لیپوپلکس ها هم موفقیت کمی در استفاده در درون بدن از خودشان نشان داده اند. لیپوزوم ها هم به دلایلی برای تحویل اسید های نوکلئیک غیر کاربردی هستند. نانوذرات لیپیدی در تعریف جدید آن ها سیستم های لیپیدی در اندازه نانو یعنی کوچک تر از ۱ میکرومتر هستند که از ۲ یا چند به طور معمول ۴ لیپید با نسبت های مختلف ساخته شده اند بسته به فرمولاسیون و محموله آن ها ممکن است یک هسته نانو ساختار یک پوشش هسته و ساختارهای ویزیکولار چندلایه داشته باشند. این ویژگی نانوذرات آن ها را به سیستمی مؤثر برای انتقال واکسن های پیام رسان آر-ان-ا به درون سلول ها تبدیل کرده است. معمول ترین ترکیب برای سیستم های نانوذرات لیپیدی پیام رسان آر-ان-ا متشکل از یک لیپوکاتیون یک فسفولیپید کلسترول و یک لیپید پلی اتیلن گلیکول است. لیپوکاتیون ها مولکول هایی هستند با دوسر آب دوست و آب گریز که یک گروه آمین با بار مثبت دارند. با توجه به بار مثبت آن ها به راحتی اسید های نوکلئیک با بار منفی به آن ها متصل می شوند (۴۵،۴۲). نانوذرات لیپیدی، فرمولاسیون واکسن های پیام رسان آر-ان-ا در شکل ۶ نشان داده شده است.

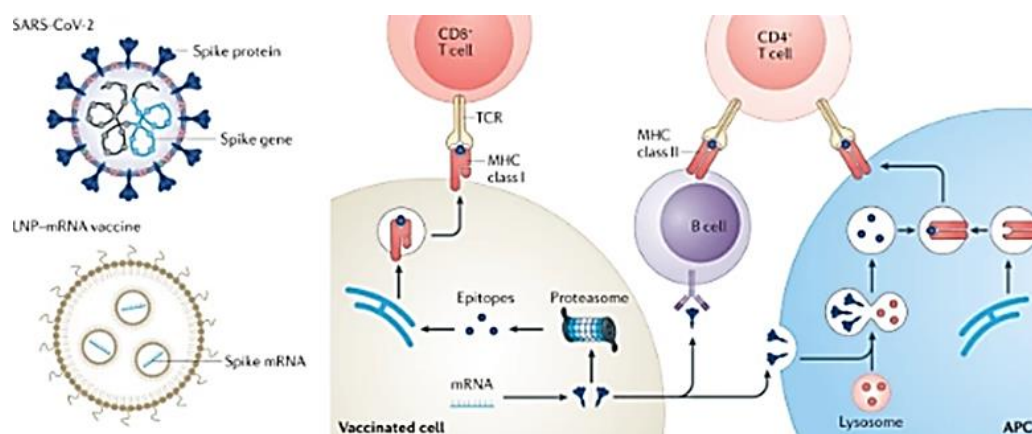
⁷⁰ Chitosan

⁷¹ Middle east respiratory syndrome (MERS)

⁷² Multiplex reverse transcription loop mediated isothermal amplification combine with nanoparticle based lateral flow biosensor (mRT-LAMP)

⁷³ PCR

⁶⁹ Micellar



شکل ۶. نانوذرات لیپیدی، فرمولاسیون واکسن‌های پیام رسان ارن-ا (۴۶).

ویروس نوع B.1.1.7 را خنثی می‌کنند اما ویروس نوع Y.V2501 را خیلی ضعیف خنثی می‌کنند. ترکیبی از ۳ جهش (N501Y و E484K, K417N) در منطقه دامنه اتصال گیرنده 501Y.V2 ممکن است منجر شود برهم‌کنش بین آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و پروتئین اسپایک را کاهش دهد. روی‌هم‌رفته، این نتایج نشان می‌دهد که با جمع شدن جهش‌ها در دامنه اتصال گیرنده، پروتئین‌های اسپایک ممکن است یک تغییر آنتی ژنیک به‌دست آورند که انواع سارس-کووید-۲ را قادر می‌سازد تا در نهایت در برابر واکسن‌های فعلی مقاومت کنند؛ بنابراین، برای کنترل همه‌گیر ویروسی، نظارت فشرده بر جهش‌های ویروسی و تنظیم به‌موقع واکسن‌های طراحی شده لازم است (۵۰، ۵۱). مطالعات انجام شده در کشورهای مختلف به‌خوبی اثربخشی واکسن‌ها را حتی بر روی جهش یافته‌های اخیر نشان می‌دهند، برای مثال اثر بخشی واکسن‌ها در جمعیت‌هایی که فقط سویه دلتا شیوع دارد کم‌تر از جمعیت‌های با شیوع سویه آلفا است. شکل ۷ اثربخشی واکسن‌های فایزر و استرازنکا بر روی سویه‌های موجود ویروس را نشان می‌دهد.

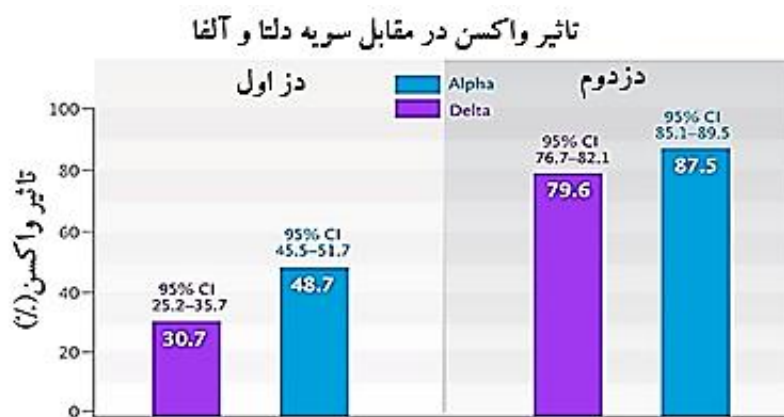
به‌تازگی، دریکی از مطالعات کارایی نانوذرات فریتین که به‌طور هم‌زمان ۲۴ نسخه دامنه اتصال گیرنده^{۷۴} از ارائه می‌دهد و پاسخ‌های ایمنی محافظتی قوی در برابر نوع وحشی سارس-کووید-۲ ایجاد می‌کند. واکسن نانوذرات دامنه اتصال گیرنده از نانوذرات فریتین^{۷۵} و باکتری هلیکوباکتر پیلوری^{۷۶} تشکیل شده است که هرکدام دارای ۲۴ نسخه از رسپتورهای پروتئین اسپایک سارس-کووید-۲ هستند (۴۹).

سویه‌های جدید کووید ۲ (سارس-کووید-۲) با چندین جهش غالب در پروتئین اسپایک به‌تازگی شناسایی شده است و موضوعات مهم مرتبط با احتمال عفونت مجدد بیماران بهبودیافته و کارایی واکسن‌هایی که بر اساس سویه‌های اپیدمی در اوایل ۲۰۲۰ طراحی شده‌اند مورد بحث است. در اینجا، ما شواهدی ارائه می‌دهیم که سرم‌های جمع‌آوری شده از بیماران کووید ۱۹ در اوایل سال ۲۰۲۰ و موش‌های واکسینه شده با نانوذرات مبتنی بر گیرنده دامنه اتصال گیرنده به‌طور مؤثر انواع ویروسی D614G و B.1.1.7 را خنثی می‌کنند و نوع Y.V2501 را به‌طور ضعیف خنثی می‌کنند، با توجه به اطلاعات به‌دست آمده از مطالعات اخیر ما می‌دانیم که که موش‌های واکسن شده با نانوذرات دامنه اتصال گیرنده به‌طور مؤثر

⁷⁴ receptor-binding domain (RBD)

⁷⁵ ferritin

⁷⁶ Helicobacter pylori



شکل ۷. اثربخشی واکسن های فایزر و استرازنکا بر روی سویه های موجود وپروس (۵۲)

آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین جلوگیری می کنند. سلول های ریه و راه های تنفسی سلول های اصلی بیان کننده رستور آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین هستند. نانوذرات را می توان به گونه ای مهندسی کرد که حاوی ایمونوگلوبولین اف-سی باشند. این نانوذرات به صورت خوراکی مصرف می شوند و پتانسیل آن را دارند که در سلول های اپیتلیال تنفسی که بیش تر از همه تحت تأثیر کووید هستند تجمع یابند. بسیار مهم است که روش های درمانی ای ایجاد شوند که در زنان باردار تأثیری بر جنین نداشته باشند. مطالعات قبلی نشان می دهد که استفاده از نانوذرات مذکور راه حل مناسبی است و این نانو ذرات نمی توانند از جفت عبور کنند. توانایی نانوذرات مذکور راه حل مناسبی است و این نانوذرات نمی توانند از جفت عبور کنند. توانایی نانوذرات برای کاهش سطح آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین در رده های مختلف سلولی و در نتیجه کاهش جذب وپروس با کاهش بیان پروتئین اسپایک این روش را بسیار مناسب کرده است. اندازه نانوذرات تولیدی با استفاده از پراکندگی نور پویا^{۸۳} مشخص شده و اندازه آن ها به طور تقریبی ۷۰-۸۰ نانومتر و پتانسیل ۳۰ میلی ولت و با ۲۰٪ آیورمکتین بودند. لودینگ آیورمکتین به وسیله کروماتوگرافی مایع با کارایی^{۸۴} بالا انجام شده. ایمونوگلوبولین اف-سی با اتصال به قطعات تیول منجر به تجمع قطعات اف-سی می شود. به طور کلی این نانوذرات ناقل آیورمکتین درمان بسیار مناسبی برای کووید است ولی

پروتئین اسپایک وپروس سارس-کووید-۲ با رستورهای آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین^{۷۷} سلول های ریه برهم کنش انجام می دهد که باعث می شود وپروس بتواند فعالیت وپروسی خود را داشته باشد. بیش تر آسیب های بافتی به دلیل پاسخ ایمنی و التهاب است. مطالعات جدید بر ممانعت کننده های خاص کووید از ترکیب های طبیعی مثل فلانوئیدها تمرکز می کنند. در یک مطالعه گزارشی از یک داروی خوراکی به نام آیورمکتین^{۷۸} همراه با نانوذرات و توانایی آن در کم کردن بیان آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و پروتئین اسپایک وپروس می پردازد. نانو فرمولاسیون آیورمکتین این اجازه را می دهد که دارو به تدریج در خون پخش شود و درمان آهسته و با سرعت مناسب انجام شود و ماده آزاد شده در جریان خون در سطح مشخصی حفظ می شود و زیر حداکثر دوز قابل تحمل نگه داشته می شود. نانوذرات با استفاده از پلی (لاکتید کو گلیکولید)^{۷۹}، پلی اتیلن گلیکول-مالیمید^{۸۰} و متصل به یک قطعه ایمونوگلوبولین^{۸۱} با قابلیت تبلور (اف-سی)^{۸۲} هستند. استفاده از اف-سی باعث می شود که نانوذرات از سد اپیتلیال روده عبور کنند و وارد خون شوند. این نانوذرات یک گزینه درمانی کاربردی برای کووید هستند که نه تنها ماهیت عفونی وپروس را کم می کنند بلکه از وپروس به سلول ها با

⁷⁷ Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)

⁷⁸ Ivermectin (IVM)

⁷⁹ Poly(lactide-co-glycolide)

⁸⁰ Polyethylene glycol maleimide

⁸¹ Immunoglobulin

⁸² Fragment of crystallizable (FC)

⁸³ Dynamic light scattering (DLS)

⁸⁴ High performance liquid chromatography (HPLC)

نشان داد که هر دو Fe_2O_3 و Fe_3O_4 به طور مؤثر با سارس-کووید-۲ دامنه اتصال گیرنده برهم کنش دارند. Fe_3O_4 یک مجموعه پایدارتر با S1- دامنه اتصال گیرنده تشکیل می دهد درحالی که Fe_2O_3 با گلیکوپروتئین های^{۹۰} ویروس هپاتیت ویروس سی ارتباط قوی تری دارد. انتظار می رود که این برهمکنش های نانوذرات آهن^{۹۱} با تغییرات ساختاری پروتئین های ویروسی و در نتیجه غیرفعال شدن ویروس همراه باشد (۵۳). پس از انتشار داده های فاز ۳ واکسن های فایزر و مدرنا و ادعای اثر بخشی بالای ۹۰٪ این واکسن ها مهم است که کاربرد نانوتکنولوژی را در این واکسن ها بدانیم. برای ایمن بودن، مؤثر بودن و رسیدن واکسن به سیتوزول سلول های هدف واکسن نیاز به یک حامل دارد در حین توسعه واکسن، قسمت آنتی ژنی ویروس یا پیام رسان ار-ان-ا سازنده آن در نانوحامل کپسوله شده و یا به همراه مواد کمکی به سطح نانوذرات متصل می شود. بسیاری از درمان های مبتنی بر پیام رسان ار-ان-ا برای حمل آن از نانوذرات لیپیدی استفاده می کنند. کمپلکس لیپید-پیام-رسان ار-ان-ا مقاوم تر و در برابر تخریب پایدارتر است. نانوذرات لیپیدی پس از اندوسیتوز پیام رسان ار-ان-ا را در سیتوزول رها می کنند جایی که پیام رسان ار-ان-ا به آنتی ژنی ترجمه می شود که سیستم ایمنی را تحریک به تولید پادتن می کند (۵۴،۵۵). نانولیپیدهای مورد استفاده در واکسن ها به احتمال نقش کمکی نیز دارند. البته کاربرد نانوذرات لیپیدی به عنوان کمکی باید بیش تر مورد مطالعه قرار بگیرد (۵۶،۵۷).

نتیجه گیری

استفاده از نانوتکنولوژی در تولید داروها، واکسن ها و وسایل حفاظت شخصی مانند ماسک و گان و تولید کیت های تشخیص کرونا نقش بسیار مهمی داشته است. امروزه نانوتکنولوژی ابزاری مهم در انتقال داروها و واکسن های مختلف به شمار می آید. در تولید واکسن های مورد استفاده برای مقابله با ویروس کرونا مانند فایزر و مدرنا که هم اکنون در دسترس هستند نانوتکنولوژی نقش مهمی داشته است و همین طور که اشاره شد کاربرد آن در دارورسانی هوشمند بسیار حائز اهمیت است. در بسیاری از موارد بررسی چگونگی عملکرد داروهای مختلف نیز به کمک نانوتکنولوژی

باید سمیت و دیگر آزمایش های مربوطه آن انجام شوند. نانوذرات تحریک کننده سیستم ایمنی نیستند و تجمع آن ها در ریه باعث فعال شدن سیستم ایمنی به طور مضاعف نمی شوند بنابراین درمان بسیار مؤثری می تواند باشد یکی دیگر از کاربردهای نانوذرات ساخت ذرات شبیه ویروسی^{۸۵} است؛ یعنی مهندسی نانوذرات به شکلی که ویژگی های فیزیکی و شیمیایی ویروس را نشان دهند آن هم وقتی ماده ژنتیک ندارند و قابلیت همانندسازی در آن ها وجود ندارد! در مورد کووید مدنظر است که یکی از پروتئین های ساختاری کرونا که پروتئین اس است می تواند به صورت نانوذرات شبیه ویروس ساخته شود. در مطالعات گذشته این نانوذرات شبیه ویروس توانسته اند پاسخ های ایمنی ذاتی علیه هپاتیت بی و ویروس پاپیلوم انسانی^{۸۶} در بدن ایجاد کنند و به عنوان واکسن مورد استفاده قرار بگیرند. نانوذرات طلا به طور خاص می توانند در تولید نانوذرات شبیه ویروس به دلیل بالا بودن سطح انرژی شان و سایر ویژگی های خاص مورد استفاده قرار بگیرند. نانوذرات می توانند به گونه ای طراحی شوند که پروتئین اس را مورد هدف قرار داده و ساختار آن را تخریب کنند و برهم کنش آن ها با پروتئین اس باعث شود که دیگر ویروس نتواند به سلول ها متصل شود. تعدادی از نانوذرات خاصیت ضد ویروسی برای بسیاری از ویروس های کشنده از خودشان نشان داده اند. برای مثال نانوذرات نقره هم کاربرد ضد باکتری دارند و هم ضد ویروسی و می توان برای ساخت فیلتر ماسک های ارزان قیمت مورد استفاده قرار گیرند. هم چنین مبارزه نانوذرات نقره با ویروس های اچ-ای-وی^{۸۷} و ویروس هرپس انسانی اثبات شده است (۲۰). همان طور که پیشتر گفته شد فعالیت ضد میکروبی نانوذرات اکسید آهن قبلاً تأیید شده است. نانوذرات اکسید آهن^{۸۸} پیشتر توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده^{۸۹} برای درمان کم خونی تأیید شده اند هم چنین فعالیت ضد ویروسی آن را در شرایط آزمایشگاهی نشان داده اند. در یکی از مطالعات اخیر بررسی برهم کنش Fe_2O_3 و Fe_3O_4 با گیرنده پروتئین اسپایک (S1- دامنه اتصال گیرنده) سارس-کووید-۲ که برای اتصال ویروس به گیرنده های سلول میزبان مورد نیاز است، انجام شده. تجزیه و تحلیل اتصال ها مشابه با گلیکوپروتئین های ای-۱ و ای-۲ ویروس هپاتیت سی انجام شد. این مطالعات

⁸⁵ Virus like particles (VLP)

⁸⁶ Human Papillomavirus (HPV)

⁸⁷ human immunodeficiency virus (HIV)

⁸⁸ Iron oxide nanoparticles

⁸⁹ FDA

⁹⁰ Hepatitis C virus (HCV)

⁹¹ Iron oxide nanoparticles (IONPs)

صورت می‌پذیرد که همگی این موارد اهمیت فوق‌العاده آن را در مقابله با ویروس کرونا و کنترل آن نشان می‌دهند. در مواردی استفاده از نانو ذرات باعث بروز سمیت می‌شوند که باید استفاده از آن‌ها را کنترل کرد و این امر نیازمند آزمایش‌های بیش‌تری است. فعالیت ضد میکروبی تعدادی از نانوذرات به اثبات رسیده و البته کاربرد بسیاری از آن‌ها به‌صورت آزمایشات بالینی باید مورد بررسی قرار گیرد. با توجه به کاربردهای حال حاضر نانوذرات در موارد مختلف برای مقابله با کووید ۱۹ و همچنین پتانسیل آن‌ها در موارد مختلف امید می‌رود که در مطالعات و پژوهش‌هایی در آینده درمانی قطعی برای کووید با کمک نانوذرات ارائه شود. با توجه به تلاش شرکت‌های مختلف داروسازی و تجهیزات پزشکی در تولید واکسن‌های مؤثر، تست‌های سریع و همچنین وسایل محافظ مؤثرتر می‌توان انتظار داشت که با کمک داده‌های مطالعات انجام شده به کمک نانوتکنولوژی سریع‌تر به ایمنی گروهی برسیم و این بیماری را شکست دهیم.

1. Hassanin A, Grandcolas P, Veron G. Covid-19: natural or anthropic origin? *Mammalia*. 2021;85(1):1-7.
2. Pereira-Silva M, Chauhan G, Shin MD, Hoskins C, Madou MJ, Martinez-Chapa SO, et al. Unleashing the potential of cell membrane-based nanoparticles for COVID-19 treatment and vaccination. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021:1-20.
3. Chen L, Liang J. An overview of functional nanoparticles as novel emerging antiviral therapeutic agents. *Materials Science and Engineering: C*. 2020;112:110924.
4. Lysenko V, Lozovski V, Lokshyn M, Gomeniuk YV, Dorovskih A, Rusinchuk N, et al. Nanoparticles as antiviral agents against adenoviruses. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. 2018;9(2):025021.
5. Sim W, Barnard RT, Blaskovich M, Ziora ZM. Antimicrobial silver in medicinal and consumer applications: a patent review of the past decade (2007–2017). *Antibiotics*. 2018;7(4):93.
6. Lara Y, Nguyen T, Marilena L, Alexander M. Toxicological considerations of clinically applicable nanoparticles. *Nano Today*. 2011;6:585-607.
7. Gurunathan S, Qasim M, Choi Y, Do JT, Park C, Hong K, et al. Antiviral potential of nanoparticles—Can nanoparticles fight against coronaviruses? *Nanomaterials*. 2020;10(9):1645.
8. Siadati SA, Afzali M, Sayyadi M. Could silver nano-particles control the 2019-nCoV virus?; An urgent glance to the past. *Chemical Review and Letters*. 2020;3(1):9-11.
9. Pulit-Prociak J, Banach M. Silver nanoparticles—a material of the future...? *Open Chemistry*. 2016;14(1):76-91.
10. Kosiol P, Müller MT, Schneider B, Hansmann B, Thom V, Ulbricht M. Determination of pore size gradients of virus filtration membranes using gold nanoparticles and their relation to fouling with protein containing feed streams. *Journal of Membrane Science*. 2018;548:598-608.
11. Clement R. Is it time for an evidence based uniform for doctors? *Bmj*. 2012;345.
12. Ishihara M, Nguyen VQ, Mori Y, Nakamura S, Hattori H. Adsorption of silver nanoparticles onto different surface structures of chitin/chitosan and correlations with antimicrobial activities. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(6):13973-88.
13. Suchomel P, Kvitek L, Pucek R, Panacek A, Halder A, Vajda S, et al. Simple size-controlled synthesis of Au nanoparticles and their size-dependent catalytic activity. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-11.
14. Khatir NM, Abdul-Malek Z, Zak AK, Akbari A, Sabbagh F. Sol-gel grown Fe-doped ZnO nanoparticles: antibacterial and structural behaviors. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. 2016;78(1):91-8.
15. Iravani S, Korbekandi H, Mirmohammadi SV, Zolfaghari B. Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods. *Research in pharmaceutical sciences*. 2014;9(6):385.
16. Drbohlavova J, Adam V, Kizek R, Hubalek J. Quantum dots—characterization, preparation and usage in biological systems. *International journal of molecular sciences*. 2009;10(2):656-73.

17. Zulfiqar U, Subhani T, Wilayat Husain S. Synthesis of silica nanoparticles from sodium silicate under alkaline conditions. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*. 2016;77(3):753-8.
18. Wu C-H, Sokolov K. Synthesis of immunotargeted magneto-plasmonic nanoclusters. *J Vis Exp*. 2014(90):52090.
19. Minati L, Benetti F, Chiappini A, Speranza G. One-step synthesis of star-shaped gold nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2014;441:623-8.
20. Medhi R, Srinoi P, Ngo N, Tran H-V, Lee TR. Nanoparticle-based strategies to combat COVID-19. *ACS Applied Nano Materials*. 2020;3(9):8557-80.
21. Pramanik A, Gao Y, Patibandla S, Mitra D, McCandless MG, Fassero LA, et al. Aptamer Conjugated Gold Nanostar-Based Distance-Dependent Nanoparticle Surface Energy Transfer Spectroscopy for Ultrasensitive Detection and Inactivation of Corona Virus. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2021;12(8):2166-71.
22. Li H, Rothberg L. Colorimetric detection of DNA sequences based on electrostatic interactions with unmodified gold nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(39):14036-9.
23. Lee Y, Kang B-H, Kang M, Chung DR, Yi G-S, Lee LP, et al. Nanoplasmonic on-chip PCR for rapid precision molecular diagnostics. *ACS applied materials & interfaces*. 2020;12(11):12533-40.
24. Teengam P, Siangproh W, Tuantranont A, Vilaivan T, Chailapakul O, Henry CS. Multiplex paper-based colorimetric DNA sensor using pyrrolidiny peptide nucleic acid-induced AgNPs aggregation for detecting MERS-CoV, MTB, and HPV oligonucleotides. *Analytical chemistry*. 2017;89(10):5428-35.
25. Gong P, He X, Wang K, Tan W, Xie W, Wu P, et al. Combination of functionalized nanoparticles and polymerase chain reaction-based method for SARS-CoV gene detection. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2008;8(1):293-300.
26. Zhao Z, Cui H, Song W, Ru X, Zhou W, Yu X. A simple magnetic nanoparticles-based viral RNA extraction method for efficient detection of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020.
27. Roh C, Jo SK. Quantitative and sensitive detection of SARS coronavirus nucleocapsid protein using quantum dots- conjugated RNA aptamer on chip. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. 2011;86(12):1475-9.
28. Ahmed SR, Nagy É, Neethirajan S. Self-assembled star-shaped chiropasmonic gold nanoparticles for an ultrasensitive chiro-immunosensor for viruses. *RSC advances*. 2017;7(65):40849-57.
29. Ahmed SR, Kang SW, Oh S, Lee J, Neethirajan S. Chiral zirconium quantum dots: a new class of nanocrystals for optical detection of coronavirus. *Heliyon*. 2018;4(8):e00766.
30. Sharma A, Kontodimas K, Bosmann M. Nanomedicine: A Diagnostic and Therapeutic Approach to COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
31. Üner M, Yener G. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspectives. *International journal of nanomedicine*. 2007;2(3):289.
32. Manigandan S, Praveenkumar TR, Brindhadevi K. A review on role of nitrous oxide nanoparticles, potential vaccine targets, drug, health care and artificial intelligence to combat COVID-19. *Applied Nanoscience*. 2021.
33. Pieretti JC, Rubilar O, Weller RB, Tortella GR, Seabra AB. Nitric oxide (NO) and nanoparticles—potential small tools for the war against COVID-19 and other human coronavirus infections. *Virus Research*. 2020:198202.

34. Moitra P, Alafeef M, Dighe K, Frieman MB, Pan D. Selective naked-eye detection of SARS-CoV-2 mediated by N gene targeted antisense oligonucleotide capped plasmonic nanoparticles. *ACS nano*. 2020;14(6):7617-27.
35. Zhu X, Wang X, Han L, Chen T, Wang L, Li H, et al. Multiplex reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with nanoparticle-based lateral flow biosensor for the diagnosis of COVID-19. *Biosensors and Bioelectronics*. 2020;166:112437.
36. Clayton K, Moehling T, Lee DH, Wereley S, Linnes J, Kinzer-Ursem T. Particle Diffusometry: An Optical Detection Method for *Vibrio cholerae* Presence in Environmental Water Samples. *Scientific Reports*. 2019;9:1739.
37. Senapati S. Biosynthesis and immobilization of nanoparticles and their applications. 2005.
38. Luo M-X, Hua S, Shang Q-Y. Application of nanotechnology in drug delivery systems for respiratory diseases. *Molecular Medicine Reports*. 2021;23(5):1-17.
39. Hao J, Passos de Oliveira Santos R, Rutledge GC. Examination of Nanoparticle Filtration by Filtering Facepiece Respirators During the COVID-19 Pandemic. *ACS Applied Nano Materials*. 2021-۳۶۷۵:(۴)۴; ۸۵.
40. Zhang Q, Honko A, Zhou J, Gong H, Downs SN, Vasquez JH, et al. Cellular nanosponges inhibit SARS-CoV-2 infectivity. *Nano letters*. 2020;20(7):5570-4.
41. Behbudi G. Effect of silver nanoparticles disinfectant on covid-19. *Advances in Applied NanoBio-Technologies*. 2021;2(2):63-7.
42. Pilkington EH, Suys EJ, Trevaskis NL, Wheatley AK, Zukancic D, Algarni A, et al. From influenza to COVID-19: Lipid nanoparticle mRNA vaccines at the frontiers of infectious diseases. *Acta Biomaterialia*. 2021.
43. Kreutz M, Giquel B, Hu Q, Abuknesha R, Uematsu S, Akira S, et al. Antibody-antigen-adjuvant conjugates enable co-delivery of antigen and adjuvant to dendritic cells in cis but only have partial targeting specificity. *PloS one*. 2012;7(7):e40208.
44. Wang Z-B, Xu J. Better adjuvants for better vaccines: Progress in adjuvant delivery systems, modifications, and adjuvant-antigen codelivery. *Vaccines*. 2020;8(1):128.
45. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;601:120586.
46. Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature Reviews Materials*. 2021:1-17.
47. Zhu X, Wang X, Han L, Chen T, Wang L, Li H, et al. Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with nanoparticles-based biosensor for diagnosis of COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.03.17.20037796.
48. Surnar B, Kamran MZ, Shah AS, Dhar S. Clinically Approved Antiviral Drug in an Orally Administrable Nanoparticle for COVID-19. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2020;3(6):1371-80.
49. Li H, Guo L, Zheng H, Li J, Zhao X, Li J, et al. Self-Assembling Nanoparticle Vaccines Displaying the Receptor Binding Domain of SARS-CoV-2 Elicit Robust Protective Immune Responses in Rhesus Monkeys. *Bioconjugate Chemistry*. 2021;32(5):1034-46.

50. Li R, Ma X, Deng J, Chen Q, Liu W, Peng Z, et al. Differential efficiencies to neutralize the novel mutants B.1.1.7 and γ Y.V2 by collected sera from convalescent COVID-19 patients and RBD nanoparticle-vaccinated rhesus macaques. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(4):1058-60.
51. He L, Lin X, Wang Y, Abraham C, Sou C, Ngo T, et al. Single-component, self-assembling ,protein nanoparticles presenting the receptor binding domain and stabilized spike as SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Science Advances*. 2021;7(12):eabf1591.
52. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B. 1.617. 2 (delta) variant. *New England Journal of Medicine*. 2021.
53. Abo-zeid Y, Ismail N, McLean G, Hamdy NM. A Molecular Docking Study Repurposes FDA Approved Iron Oxide Nanoparticles to Treat and Control COVID-19 Infection. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;153:105465.
54. Nanomedicine and the COVID-19 vaccines. *Nature Nanotechnology*. 2020;15(12):963.-
55. Chintagunta AD, Nalluru S, NS SK. Nanotechnology: an emerging approach to combat COVID-19. *Emergent Materials*. 2021:1-12.
56. Calcagnile S, Zuccotti GV. The virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Expert opinion on biological therapy*. 2010;10(2):191-200.
57. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano*. 2020;14(10):12522-37.