نشریه تحقیقات کاربردی در شیمی

سال ۲، شماره ۱ (مسلسل: ۵)، بهار ۱۴۰۰

https://science-journals.ir

پیشرفت های اخیر علم نانو در پیشگیری، تشخیص و درمان عفونت های کرونا ویروس

فاطمه پوربهمن[1*]، ابوالفضل شهروئی[2]

[1] گروه شیمی کاربردی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب

چکیده

سندرم حاد تنفسی حاد کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-۲) به طور تصاعدی در سراسر جهان گسترش می یابد و منجر به شیوع ذات الریه ویروسی جدی می شود. روش های درمانی ضد ویروسی با استفاده از کلروکین ، هیدروکسی کلروکین و فاویپیراویر توسط چندین کشور تأیید شده است تا کیفیت زندگی بیماران آلوده به SARS-CoV-۲ افزایش یابد. در حال حاضر، چندین شرکت به طور فشرده در حال تولید واکسن های ویروس کرونا CoV هستند و در نتیجه برخی از واکسن های خاص برای عفونت CoV در انسان تأیید شده اند. با این وجود، برای مقابله با تنوع بیولوژیکی و جهش سریع در عفونت های CoV، پیشگیری، درمان و تشخیص کارآمد و خاص مورد نیاز است. اخیراً، توجه قابل توجهی به نانوفرمولاسیون با نانوذرات (NP) اختصاص داده شده است که به دلیل ویژگی های خاص آنها از جمله نسبت سطح به حجم بالا، توانایی کپسوله سازی دارو و ویژگی های نوری خاص برای از بین بردن عوارض گزینه های معمول درمانی و تشخیصی است. در این راستا، NP ها به طور فزاینده ای به عنوان عوامل ضد CoV جدید، حامل های واکسن یا مواد کمکی و عناصر شناخت زیستی در مقیاس نانو استفاده می شوند. مقاله مروری حاضر بحث جامعی در مورد به روزرسانی های اخیر در مورد پیشگیری، تشخیص و درمان عفونت های مختلف CoV با تأکید بر کاربرد NP ها در واکسیناسیون، درمان و تشخیص عفونت های CoV ارائه می دهد.

نشریه تحقیقات کاربردی در شیمی

سال ۲، شماره ۱ (مسلسل: ۵)، بهار ۱۴۰۰

https://science-journals.ir

کلمات کلیدی: عفونت های کرونا ویروس، علم نانو، واکسناسیون

مقدمه

در دهه‌های اخیر عفونت با ویروس‌های کرونا در بالای لیست مهمترین دلایل مرگ و میر انسانی بوده است. در اواخر سال ۲۰۱۹، شیوع همه‌گیر عفونت CoV جدید در انسان، معروف به سندرم تنفسی حاد (SARSCoV- ۲) CoV-۲ یا COVID-۱۹، باعث اضطراب عمومی شد. درمان‌های ضد ویروسی فعلی در درمان عفونت‌های CoV نسبتاً مفید است. تا به امروز، برخی از کشورها برخی از داروهای ضد ویروس را به عنوان گزینه‌های درمان دارویی COVID-۱۹ تأیید کرده اند. با این حال، برخی از واکسن های تایید شده مخصوص COVID-۱۹ در دسترس هستند. چندین شرکت کاندیداهای واکسن مختلفی را برای عفونت های CoV (HCoV) انسانی ایجاد کرده‌اند که در مرحله آزمایش بالینی هستند. مشابه سایر سیستم های درمانی و تشخیصی مرسوم، درمان های CoV و سیستم‌های تشخیصی نیز از محدودیت‌های استفاده کارآمد آنها در شرایط بالینی برای پیشگیری، درمان و تشخیص عفونت‌ها رنج می برند. سمیت داروهای ضد ویروسی، پایداری فیزیکوشیمیایی پایین عوامل درمانی، داروی نامناسب دارویی و فراهمی زیستی، حساسیت کم و روش‌های زیاد و زمان‌بر، مانع پیشرفت فرمول‌های جدید شده است.

تأثیر فعلی COVID-۱۹ بر سلامت جهانی بسیار زیاد است، اما علاوه بر این، تأثیر جهانی بر اقتصاد، کارمندان و شرکت‌ها بسیار چشمگیر خواهد بود و ممکن است تأثیرات اقتصادی منفی و همچنین عواقب ژئوپلیتیکی را به همراه داشته باشد. این شرایط اضطراری جهانی نیاز به پاسخگویی به روش همه گیر COVID-۱۹ با ابزارهای علمی و فناوری دارد که در آن رویکردهای فناوری نانو ممکن است با راه حل‌های پیشرفته برای حل این بحران کمک کند. فناوری نانو با در نظر گرفتن این نکته که SARS-CoV-۲ دارای ابعاد نانومتری با نانوساختار پوسته‌ای هسته‌ای است، می‌تواند به عنوان یک ماده نانو کاربردی در نظر گرفته شود.

فرمولاسیون‌های مبتنی بر فناوری نانو روش‌های امیدوارکننده در حال توسعه هستند که از ویژگی‌های برجسته‌ی زیر برخوردار می باشند:

۱. نسبت سطح به حجم بالا

۲. اصلاح سطح آسان

۳. افزایش پایداری فیزیکوشیمیایی

۴. ویژگی‌های خاص نوری

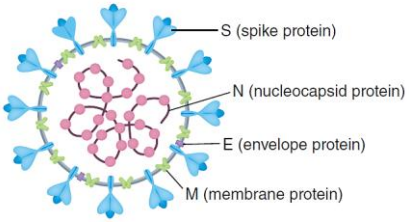
۵. قابلیت انتشار هدفمند و کنترل شده

که می تواند منجر به سمیت پایین تر و بالاتر شود. اثربخشی، آنها را برای پیشگیری، درمان و تشخیص موثر عفونت‌های ویروسی، به ویژه عفونت‌های CoV، مطلوب‌تر می‌کند. در حال حاضر، عوامل ضد ویروسی مبتنی بر نانوذرات (به ویژه نانو ذرات‌های طلا و پلیمری) به دلیل ویژگی‌های خاص نوری و کپسول‌سازی برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف ویروسی مانند ابولا، آنفلوانزا، HSV و HIV، توجه دانشمندان را به خود جلب کرده‌اند[۱-۵].

ساختار ویروس کووید-۱۹

SARS-CoV-۲ شامل چهار پروتئین ساختاری شامل پروتئین های سنبله (S) ، غشای (M) ، نوکلئوکپسید (N) و پاکت (E) است. پروتئین S با وزن مولکولی ۲۵۰ کیلو دالتون در سطح ویروس یافت می‌شود و در تشکیل تاج نقش دارد (شکل ۱). SARS-CoV-۲ از طریق پروتئین S وارد سلول‌های میزبان می‌شود و ژنوم آن را در سلول‌های میزبان تکثیر می‌کند. در واقع، مرحله اصلی در پاتوژنز توسط SARS-CoV ۲ ورود SARS-CoV-۲ به سلول‌های میزبان است، که با اتصال به یک گیرنده خاص در سطح سلول‌های میزبان و سپس ورود به آندوزوم و در نهایت ذوب لیزوزومی و غشاهای ویروسی شکل می گیرد. سرکوب فعالیت پروتئین S یکی از راه‌های درمان بیماری SARS-CoV-۲ است که می‌تواند ویروس را مسدود کند. پروتئین N دارای وزن مولکولی ۴۳-۵۰ کیلو دالتون تنها پروتئین در میان پروتئین‌های ساختاری SARS-CoV-۲ است که نقش اصلی آن اتصال به ژنوم ویروس با

چندین اسید آمینه، لیزین و آرژنین و تشکیل نوکلئوکپسیدها است. مشاهده شده است که بیان گذرا پروتئین N تولید ذرات ویروسی مانند (VLPs) را به میزان قابل توجهی افزایش می دهد، و این نشان می دهد که این ماده ممکن است به جای یک پاکت ویروسی در تشکیل یک ویروسی کامل نقش داشته باشد. پروتئین M، دارای وزن مولکولی ۲۵-۳۵ کیلو دالتون، یک گلیکوپروتئین از نوع غشایی III است و فراوان ترین پروتئین در سطح ویروس است. این پروتئین سازمان دهنده اصلی مونتاژ ویروس است و با سایر پروتئین های ساختاری ارتباط برقرار می‌کند. اتصال پروتئین‌های M و N به یکدیگر هم هسته نوکلوکپسید و هم هسته داخلی ویرون را تثبیت می کند، که در نهایت مجموعه ویروسی را کامل می‌کند. در میان پروتئین‌های ساختاری SARS-CoV-۲، پروتئین E کوچکترین پروتئین با وزن مولکولی ۱۰-۷۴ کیلو دالتون است. پروتئین E در طی چرخه تکثیر به وفور در سلول‌های آلوده بیان می‌شود، با این حال، بخش کمی در پاکت ویریون گنجانیده شده است. علاوه بر پروتئین‌های ساختاری رمزگذار در ژن‌ها، مناطق خاصی از ژنوم ویروس شناسایی شده است که پروتئین های مورد نیاز برای تکثیر ویروس را رمزگذاری می کند، از جمله پروتئاز مانند پاپائین و پروتئاز اصلی کرونا ویروس[۶-۸].



شکل ۱: ساختار ویروس کووید-۱۹

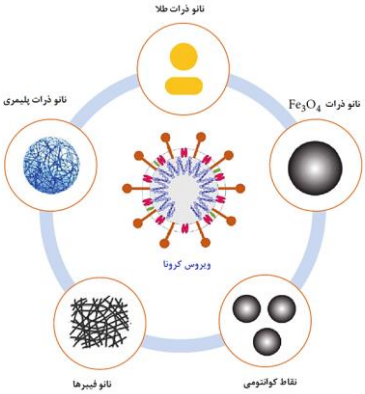
نشریه تحقیقات کاربردی در شیمی

سال ۲، شماره ۱ (مسلسل: ۵)، بهار ۱۴۰۰

https://science-journals.ir

فناوری نانو در عفونت‌های ویروس کرونا

منظور از فناوری نانو، طراحی، سنتز و کاربرد موادی با حداقل اندازه در مقیاس نانو (<۱۰۰ نانومتر) در یک بعد است. به دلیل اندازه کوچک، سطح وسیع و ظرفیت بارگیری زیاد و همچنین ویژگی‌های نوری خاص نانو ذرات، آنها به طور گسترده‌ای در انواع سیستم‌های بیولوژیکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا عملکرد درمانی یا تشخیصی مورد نظر را بدست آورند. در حال حاضر، انواع نانو ذرات‌ها به عنوان نانو داروها یا داروهای نانو اندازه، برای پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف انسان مانند عفونت‌های ویروسی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بیشتر محصولات تایید شده نانو در بازار سمیت کمتر و اثر درمانی بالاتری در مقایسه با فرمولاسیون-های معمولی نشان داده‌اند. با این وجود، نانو فرمولاسیون‌ها در حال حاضر در آزمایش‌های بالینی نتایج مثبتی را نشان داده اند. امروزه، یک کاربرد مهم در پاسخ به شیوع فزاینده عفونت-های ویروسی به ویژه عفونت‌های ویروس کرونا، تولید محصولات ضد ویروسی بهبود یافته است. نانو ذرات‌های اعمال شده در پیشگیری، تشخیص و درمان عفونت‌های CoV در شکل ۲ نشان داده شده است.[۹-۱۵]



شکل ۲: نانو ذرات کاربردی برای پیشگیری، شناسایی و تشخیص عفونت‌های CoV.

مقابله با عفونت‌های CoV یک چالش بزرگ برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی است، در درجه اول به دلیل سرعت انتقال بالا و احتمال زنده ماندن ویروس از طریق جهش‌های متعدد. تاکنون داروهای کمی برای عفونت CoV (به ویژه COVID-۱۹) تأیید شده است. با این حال، تولید و طراحی داروهای قدیمی و جدید هنوز برای انسان ضروری است. در حال حاضر، برخی واکسن های مجاز برای محافظت از COVID-۱۹ وجود دارد، اما جلوگیری از شیوع آن با تکنیک های مختلف، مانند انزوای بیماران آلوده، استفاده از وسایل محافظ شخصی و ضد عفونی کننده‌ها و سیستم‌های تشخیص سریع و زود هنگام، بسیار مهم است. به عنوان سیستم های جدید، مزایای فناوری نانو منجر به طراحی و توسعه سیستم های مختلف در مقیاس نانو برای پیشگیری، درمان و تشخیص عفونت های CoV می‌شود. فرمولاسیون های مبتنی بر فناوری نانو می‌توانند رهاسازی کنترل شده و پایدار آنتی ژن ها و عوامل درمانی را فراهم کنند و همچنین با ورود ویروس به سلول ها تداخل کنند تا اقدامات پیشگیری و درمان در برابر عفونت های CoV افزایش یابد. علاوه بر این، فناوری نانو می تواند به توسعه سیستم های تشخیص سریع، مقرون به صرفه و با حساسیت بالا برای عفونت های CoV کمک کند. با این حال، اکثر مطالعات در زمینه فناوری نانو CoV در مراحل اولیه تولید دارو ادامه دارد و تا زمانی که این سیستم ها نتوانند به استفاده بالینی برسند، مشکلات همچنان وجود دارد. اثربخشی، پایداری و ایمنی سیستم‌های پیشگیری و درمانی و تشخیصی مبتنی بر مقیاس نانو باید توسط نقاط نهایی بالینی مرتبط ارزیابی شود. مطالعات در حال انجام برای رسیدگی به این مسائل باید ادامه یابد. در نهایت، فناوری نانو چندین سیستم جالب برای ارتقا زمینه‌های پیشگیری، درمان و تشخیص CoV فراهم می‌کند.

تا به امروز، سیستم‌های مبتنی بر فناوری نانو در مطالعات بالینی در مورد عوامل بیماری زای ویروسی از جمله ویروس های تنفسی، هرپس سیمپلکس، ویروس پاپیلومای انسانی و HIV موثر بوده اند. از تکنیک‌های مبتنی بر فناوری نانو می‌توان برای مبارزه با بیماری همه گیر COVID-۱۹ به روش های مختلفی از جمله توسعه یک ابزار تشخیصی حساس، سریع و خاص برای COVID-۱۹، استفاده از نانومواد برای ارائه عوامل ضد ویروسی، بهبود ابزارهای ردیابی تماس، پوشش سطوح نانومواد استفاده کرد. عوامل ضد ویروسی برخلاف واکسن‌هایی که برای تقویت سیستم ایمنی بدن انسان استفاده می‌شوند، در مراحل خاصی از چرخه تکثیر ویروس برای جلوگیری از وقوع آنها تداخل می‌کنند. نانومواد قادر به تغییر خواص فارماکوکینتیک داروی کپسوله شده هستند و از طریق مکانیزم رهاسازی کنترل شده می‌توانند غلظت مورد

نیاز دارو را کاهش دهند. علاوه بر این، با اتصال یک لیگاند خاص به سطح نانوذره حاوی دارو برای شناسایی اجزای مولکولی بافت/ اندام مورد نظر، می‌توان اثرات ضد ویروسی داروی نانو تاسیس شده را بهبود بخشید.

شیوع اخیر عفونت CoV در صورت عدم وجود درمان های متداول موثر اهمیت پیشگیری و کنترل انتقال CoV را برجسته می کند. پیشرفت در فناوری نانو منجر به تولید واکسن ها ، ماسک ها و ضد عفونی کننده های مبتنی بر فناوری نانو برای کنترل عفونت های CoV شده است که در بخش های بعدی ارائه می شود[۱۶-۲۱].

۱-۳-واکسن های مبتنی بر فناوری نانو برای عفونت‌های ویروس کرونا

امروزه، واکسیناسیون به دلیل نتایج امیدوارکننده در مبارزه با عفونت‌های مختلف و کاهش هزینه‌ها و همچنین مرگ و میر در سراسر جهان، مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. ظهور سریع عفونت CoV اخیراً نشان داده است که واکسیناسیون می‌تواند به عنوان یک عملکرد مهم در مدیریت ایمنی اجتماعی و بهداشت عمومی عمل کند. واکسیناسیون ویروس کرونا ممکن است افراد را در برابر عفونت حفظ کند یا تأثیر درمانی داشته باشد. با این حال، تولید واکسن CoV با محدودیت‌هایی از جمله محافظت ناکافی، عدم وجود مدل‌های حیوانی با توان بالا، تولید مقیاس و نگرانی‌های ایمنی روبرو شده است. در حال حاضر انواع مختلفی از فرمولاسیون واکسن وجود دارد که شامل ویروس‌های ضعیف شده، پروتئین‌های ویروسی (زیر واحد یا ذرات شبیه ویروس)، اسیدهای نوکلئیک یا وکتورهای ویروسی نوترکیب است که برای هدف قرار دادن CoV های مختلف استفاده شده است. با این وجود، آنها به طور قابل توجهی با خطر پاسخ ایمنی ضعیف، بازگشت به حالت بیماری‌زا و ایمنی زایی ناکافی و محافظت جزئی ارتباط دارند. از این رو، ضمن بهبود ایمنی و کارایی واکسن های کاندیدا، باید گزینه‌های جایگزینی در تولید واکسن در نظر گرفته شود تا زمان دسترسی کوتاه شود. امروزه، سیستم‌های واکسیناسیون مبتنی بر فناوری نانو، پتانسیل‌های امیدوارکننده‌ای را در حل محدودیت‌های فرمولاسیون واکسن معمولی نشان داده اند. آنها دارای قابلیت های متعددی همچون:

۱. تجویز واکسن از طریق راه‌های بینی یا دهان برای تحریک واکنش های ایمنی مخاطی.

۲. انتشار هدفمند و کنترل شده آنتی ژن‌های منفرد یا چندگانه به سلول‌های آنتی ژن دار، منجر به طولانی شدن نیمه عمر و ارائه آنتی ژن به سلول‌های ایمنی می شود.

۳. ایمنی زایی واکسن ها و مواد کمکی را افزایش می دهد.

۴. کاهش بالقوه مسمومیت آنتی ژن

۵. حفاظت از آنتی ژن های محصور شده در شرایط سخت.

۶. تحریک سیستم ایمنی به عنوان یار کمکی

این یافته ها و مشاهدات باعث تحریک دانشمندان برای تقلید از عفونت ویروسی برای تولید سیستم های واکسیناسیون مبتنی بر فناوری نانو شده است. طراحی واکسن CoV استراتژی های مختلفی را اتخاذ می کند. با این حال، بیشتر آنها پروتئین های ساختاری از جمله S یا spike، N ، پاکت (E) و غشای (M) را هدف قرار می‌دهند که ممکن است به عنوان مهمترین القاکننده‌های آنتی بادی خنثی کننده عمل کنند.

۲-۳- فناوری نانو فیلتر ها در پیشگیری از عفونت‌های ویروس کرونا

مسدود کردن مسیرهای انتقال به ویژه دهان و بینی یک استراتژی مهم برای مبارزه با CoVs است. از این رو، دستگاه‌های محافظت شخصی کارآمد در برابر ذرات معلق در هوا با ذرات معلق CoV توجه بیشتری را به خود جلب کرده اند. آئروسل های کوچکتر و ویروس های منتقل شده در هوا ممکن است به سیستم تنفسی منتقل شده و منجر به عفونت شود. با این حال، ماسک های N۹۵ و N۹۸ از افراد در برابر آئروسل هایی با اندازه ۳۰۰ نانومتر موثر واقع شده‌اند. در مورد اندازه مقیاس نانو CoV ها، بسیاری از گروه های تحقیقاتی بر روی تولید ماسک‌های فیلتر نانو متمرکز شده‌اند تا از انتقال ذرات معلق در هوا با ابعاد کوچکتر از ۳۰۰ نانومتر جلوگیری کنند. اخیراً ، Leung و Sun یک فیلتر نانوالیاف بر اساس یک یا چند لایه نانو الیاف پلی وینیلیدن فلوراید (PVDF) با الکترواستاتیک (با دامنه اندازه ۸۴ ، ۱۹۱ ، ۳۴۹ و ۵۲۵ نانومتر) روی یک لایه حصیر رسوب داده اند تا COVID موجود در هوا را شبیه سازی

کنند. نتایج نشان داد که نانو الیاف کوچکتر (۸۴ نانومتر) می توانند جذب مکانیکی بالاتری از آئروسل های کلرید سدیم خنثی را که به عنوان یک مدل ویروس استفاده می شود، ارائه دهند که می تواند به سطح خاص بزرگ آنها اختصاص یابد. در مقایسه با فیلترهای تک لایه مبتنی بر نانوالیاف کوچک، فیلترهای نانو الیاف کوچک و بزرگ چند لایه قادر به ضبط ۹۰٪ از ذرات ۱۰۰ نانومتری شبیه سازی شده در اندازه COVID-۱۹ در هوا هستند که ممکن است برای ویروس های دارای بار منفی امیدوار کننده باشد. در تحقیقی دیگر، آنها یک فیلتر نانو الیاف چند لایه PVDF شارژ برای فیلتر کردن هوای شبیه سازی شده COVID-۱۹ با استفاده از نانوآئروسل های محیط تولید کرده اند. نتایج آنها نشان داد که می توان از فیلتر نانو الیاف ۶ لایه شارژ شده برای فیلتر کردن نانوآئروسل های محیطی ۵۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ نانومتری با استفاده از ۸۸٪ ، ۸۸٪ و ۹۶٪ بازده جذب در حالی که راندمان فیلتر ۹۲٪ ، ۹۴٪ و ۹۸٪ را می توان برای آئروسل های کلرید سدیم با همان اندازه به دست آورد. اخیراً، موسسه علوم و فناوری پیشرفته کره جنوبی یک فیلتر مبتنی بر نانو الیاف قابل شستشو و قابل استریل با اتانول تولید کرده است که می تواند به راحتی در داخل ماسک معمولی قرار گیرد تا ۹۴٪ از آلودگی ها را فیلتر کند.

۳-۳- ضد عفونی کننده‌ی سطوح مبتنی بر فناوری نانو در برابر عفونت‌های ویروس کرونا

به عنوان یکی دیگر از استراتژی‌های کاهش مواجهه با CoVs و با توجه به اهمیت سطوح آلوده در گسترش CoVs ، توجه ویژه‌ای نیز به ضد عفونی شدن سطوح با استفاده از ۷۰-۸۵٪ اتانول، NaClO و ضد عفونی کننده های پایه ید شده است. از طرف دیگر، یافته‌ها فعالیت ضد ویروسی نانوذرات را تأیید کرده و منجر به استفاده از آنها به عنوان ضد عفونی کننده‌های سطحی با مهار تکثیر ویروس ورودی غشای سلولی و همچنین اتصال سطح ویروس به سلول ها می شود. بنابراین، شرکت Nanotech Surface اخیراً فرمولاسیون خود استریل کننده بر اساس دی اکسید تیتانیوم و یونهای نقره را برای ضد عفونی ساختمانها در میلان ایجاد کرده است. روی هم رفته، فیلترهای مبتنی بر فناوری نانو (ماسک های صورت) و ضد عفونی کننده-ها، محصولات امیدوار کننده‌ای برای محافظت شخصی و عمومی در برابر CoVs هستند که نیاز به تحقیقات بیشتر دارند.

۳-۴- فناوری نانو در تشخیص عفونت های ویروس کرونا

تکنیک تشخیص سریع و دقیق می‌تواند از شیوع و عفونت عفونت CoV بکاهد. روش‌های بی شماری برای تشخیص عفونت CoV وجود دارد. با این حال، بیشتر آنها از برخی محدودیتها از جمله حساسیت کم، روش‌های زمان‌بر، هزینه‌های زیاد و تشخیص دیر هنگام رنج می برند. تکنیک استاندارد فعلی برای تشخیص CoV، RT-PCR، یک تکنیک بسیار زمان‌بر است که نیاز به کاربران متخصص و دستگاه‌های پیچیده دارد، و نیاز به تشخیص حساس و به موقع عفونت CoV را برجسته می کند. سنجش‌های ردیابی جدید مبتنی بر فناوری نانو مورد توجه روزافزون قرار گرفته است. خصوصیات منحصر به فرد نانو ذرات از جمله سطح به حجم بالای آنها، قابلیت عملکرد آسان و ویژگی‌های نوری خاص باعث کاربرد آنها به عنوان سیستم های تشخیصی سریع، حساس و مقرون به صرفه با حجم نمونه کمتر و تجهیزات آزمایشگاهی شده است. طی دهه‌های گذشته، تلاش زیادی برای استفاده از نانو ذرات در طراحی انواع حسگرهای نانو برای تشخیص بیماری های عفونی انجام شده است. در این بخش، کاربردهای مختلف نانو ذرات در طراحی سنسورهای رنگ سنج، نوری و الکتروشیمیایی برای تشخیص عفونت‌های CoV ارائه شده است[۲۲-۲۹].

۱-۴-۳- فناوری نانو در تشخیص رنگ سنجی عفونت های ویروس کرونا

حسگرهای زیستی رنگی ابزاری حساس، انتخابی و کم هزینه هستند که قادر به تشخیص آنالیتها بر اساس تغییرات رنگ هستند که به راحتی توسط چشم غیر مسلح یا آشکارسازهای نوری قابل حمل ساده قابل تشخیص هستند. خصوصیات فیزیکی و شیمیایی ویژه نانو ذرات منجر به ظهور سیستم‌های جدید تشخیصی رنگ سنجی شده است. در میان نانو ذرات مختلف، نانو ذرات طلا توجه روزافزونی را در تولید حسگرهای زیستی دارند که از ویژگی‌های نوری جذاب آنها که مربوط به جذب تشدید پلاسمون سطح (SPR) هستند، برخوردار هستند. SPR در اثر بروز نور بر روی سطح فلز ایجاد می شود و باعث نوسان منسجم جمعی الکترون‌های هدایت می شود. اگر فرکانس منبع نور با پلاسمون سطح مطابقت داشته باشد، دامنه نوسان الکترون افزایش می یابد که به عنوان SPR یا SPR موضعی (LSPR) در نانو ذرات شناخته می شود، در نتیجه جذب شدید نور حادث می شود که می تواند با استفاده از طیف سنج VU اندازه گیری شود. طیف سنج SPR می تواند توسط شکل، اندازه و ثابت دی الکتریک فلز و

فاصله بین نانو ذرات تحت تأثیر قرار گیرد. نانو ذرات طلا ، به عنوان یکی از نانو ذرات پلاسمونیک، یک رنگ خاص یا باند LSPR را نشان داده اند که با افزودن مواد خارجی مانند مولکول های زیستی یا یون ها ، ممکن است به رنگ دیگری یا باند LSPR تبدیل شود. همچنین می توان از نانو ذرات طلا در ترکیب با سایر سیستم های تشخیصی مانند حسگرهای زیستی فیبر نوری برای تشخیص حساس ویروس استفاده کرد.

۲-۴-۳- فناوری نانو در سنجش الکتروشیمیایی عفونت های ویروس کرونا

روش تحلیلی دیگری که برای کشف عفونت های ویروسی بررسی شده است، سنجش الکتروشیمیایی است. سنسورهای الکتروشیمیایی معمولی شامل یک الکترولیت، یک مانع نفوذ، یک الکترود سنجش (به عنوان عنصر انتقال) و یک الکترود ضد رفرنس هستند، در نتیجه سیگنال الکتریکی از تعامل آنالیت هدف و لایه تشخیص الکترود سنجش می شود. خواص جذاب نانو ذرات (به ویژه نانو ذرات فلزی و نیمه هادی) از جمله سطح زیاد، رسانایی و خاصیت کاتالیزوری منجر به استفاده از آنها در

- ایجاد حالت سکون در سطح مولکول‌های زیستی
- غنی سازی انتقال الکترون
- کاتالیز موثر
- برچسب گذاری مولکول‌های زیستی

حسگرهای ایمنی الکتروشیمیایی از بی حرکتی سطح الکترود با مولفه تشخیص (به عنوان مثال، آنتی بادی یا آنتی ژن) تشکیل شده اند و به عنوان یک پلت فرم سنجش قابل اطمینان و کارآمد برای تشخیص عفونت های ویروسی، توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده اند.

۳-۵- فناوری نانو در تشخیص مبتنی بر RT-PCR عفونت‌های ویروس کرونا

همانطور که قبلاً ذکر شد، RT-PCR اصلی ترین روش تشخیصی متعارف برای عفونت های CoV است. این روش برای تولید سیگنال‌های قوی و نتایج منفی کاذب کم به استخراج اسیدهای نوکلئیک با خلوص بالا نیاز دارد. با توجه به اینکه روش‌های کنونی برای استخراج

اسیدهای نوکلئیک با استفاده از فیلتراسیون یا سانتریفیوژ بسیار وقت گیر و پر کار هستند، استفاده از نانو ذرات مغناطیسی در تهیه نمونه توجه بیشتری را مجذوب خود کرده است. نانو ذرات‌های مغناطیسی را می‌توان به راحتی با استفاده از یک میدان مغناطیسی خارجی در حین آماده سازی نمونه، که پیش غنی سازی نیز نامیده می شود، از رسانه جدا کرد. در سال های اخیر، نانو ذرات‌های مغناطیسی به عنوان جاذب‌های فاز جامد مختلف از بیومکرومولکول ها توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده اند. این روش به دلیل کوتاه بودن زمان پردازش، کاهش مصرف مواد شیمیایی و روش ساده تر از طریق اتوماسیون از روشهای مرسوم برتر است.

۶-۳- فناوری نانو در درمان عفونت های ویروس کرونا

عدم وجود داروهای ضد CoV خاص و همچنین ظهور مداوم عفونت های CoV جدید، تقاضای درمان های خاص ضد ویروسی را افزایش می دهد. همانطور که قبلاً ذکر شد، درمانهای COVID-۱۹ از MERS-CoV، SARS-CoV و H۱N۱ آنفلوانزا که ترکیبی از عوامل ضد ویروسی مختلف از جمله مهارکننده های پروتئاز، آنالوگهای نوکلئوزید و کورتیکواستروئیدها است، استنباط می شود. امروزه، با پیشرفت فناوری نانو، تمرکز فزاینده‌ای به مواد ضد ویروسی در مقیاس نانو به عنوان سیستم عامل فرآیند تعدیل کارآمد برای عفونت های ویروسی اختصاص یافته است. از مواد ضد ویروسی در مقیاس نانو می توان برای

- رساندن داروهای هدف به مکان‌های عفونت CoV
- رهش طولانی مدت دارو برای درمان کارآمد
- کاهش سمیت دارو و عوارض جانبی مرتبط
- بهبود دارو استفاده کرد.

مواد ضد ویروسی در مقیاس نانو برای جلوگیری از تداخل ویروس و گیرنده های سلول طراحی شده است. در حقیقت، نسبت سطح به حجم زیاد نانو ذرات‌ها منجر به پیوستگی کارآمد آنها به سلول‌های سالم یا غیرآلاینده شده که منجر به انسداد ورود ویروس به سلول‌ها می‌شود.

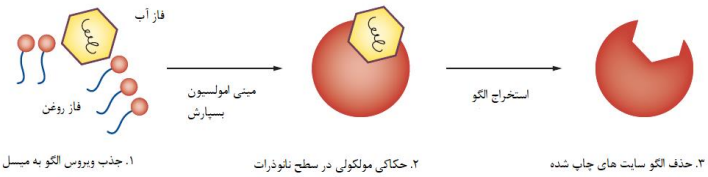
فناوری نانو همچنین می تواند تولید واکسن را بهبود بخشد. در حال حاضر ، امیدوار کننده ترین واکسنها برای COVID-۱۹ از mRNA از پروتئینهای سطحی SARS-CoV-۲ ساخته

شده و در نانولیپوزومها با خواص فیزیکی و شیمیایی خاص کپسول می شوند. از آنجا که COVID-۱۹ از طریق قطرات تنفسی و تماس مستقیم منتقل می شود، ضد عفونی هوا، پوست یا سطوح اطراف آن اقدامات مهم پیشگیرانه است. علیرغم اثربخشی مواد ضد عفونی کننده شیمیایی در ضدعفونی کننده هوا و سطوح آلوده، آنها با مشکلاتی از جمله نیاز به غلظت های بالاتر برای مهار کامل ویروس، ناکارآیی کافی در طول زمان و تهدیدهای احتمالی برای بهداشت عمومی و محیط مواجه هستند. نانوذرات فلزی مانند نقره، مس و دی اکسید تیتانیوم گزینه هایی برای ضد عفونی کننده‌های شیمیایی مورد استفاده در حال حاضر با فعالیت ضد ویروسی منحصر به فرد، دوام و اثربخشی در غلظت‌های کم هستند[۳۰-۴۲].

۴- لیستی از مواد نانوساختار با فعالیت‌های ضد ویروسی فعال و موثر در پیشگیری و درمان عفونت ویروسی کووید-۱۹:

- مواد نانوساختار مبتنی بر پلیمری

مواد نانوساختار مبتنی بر پلیمر ممکن است ابزاری قدرتمند در مبارزه با COVID-۱۹ باشد. آنها دارای مشخصات ایمنی قابل قبول، زیست سازگاری خوب و تجزیه بیولوژیکی خوب ، پروتکل های مصنوعی عملی هستند ، از تخریب داروهای کپسوله شده جلوگیری می کنند و قابلیت تغییر ساده در شکل ها و اندازه های ترجیحی و ویژگی های قابل تنظیم را دارند. پلی (اسید لاکتیک-کو-گلیکولیک) (PLGA) و PEG از پلیمرهای مورد تایید FDA هستند که می توانند در برابر COVID-۱۹ استفاده شوند. این امر به دلیل سازگاری و تجزیه بیولوژیکی برجسته آنها هنگام ورود به بدن انسان است. گرچه نانوذرات پلیمری ابزار مفیدی برای انتقال دارو هستند، اما به سرعت توسط سیستم رتیکولواندوتلیال جذب می‌شوند. برای غلبه بر اشکال فوق الذکر، اصلاح سطح توسط PEG لازم است. به عنوان مثال، Sankarakumar و همکاران. گیرنده های ویروس پلیمری را با استفاده از روش چاپ مولکولی به عنوان یک روش مقرون به صرفه ، با ثبات تر، سریع و ایمن از درمان ضد ویروسی توسعه داده اند (شکل ۳).



شکل ۳. نمایش شماتیک گیرنده های ویروس پلیمری که با استفاده از تکنیک های چاپ مولکولی ساخته شده است.

- نانوذرات مبتنی بر پروتئین خود مونتاژ

گروه جدیدی از نانوذرات از طریق اولیگومریزاسیون پروتئین های مونومر تولید شده هستند که در آن بلوک‌های سازنده با استفاده از فناوری های نوترکیب به دست آمده است، همچنین در تشکیل نانوذرات مبتنی بر پروتئین های خود جمع شده (SANPs) که دارای چندین کاربرد پزشکی هستند تولید SANP در محدوده اندازه ویروس (۲۰ تا ۱۰۰ نانومتر) آنها را به کاندیداهای مناسب تولید نانو واکسن علیه ویروس های تنفسی تبدیل میکند.

- مطالعات نانوذرات مبتنی بر پپتید

گزارش‌ها حاکی از این است که جهش‌های اسیدهای آمینه و مهارکننده‌های کوتاه پپتید (SPI) ابزار امیدوار کننده‌ای در برابر عفونت‌های مرتبط با SARS-CoV است. تولید واکسن بر اساس پپتیدهایی که می توانند ناحیه تکرار هپتاد C- ترمینال را بیان کنند، در یک مرحله ترکیب سیم پیچ سه بعدی، یک روش درمانی ایده آل برای درمان عفونت های مرتبط با SARS-CoV است و این استراتژی با استفاده از پپتیدهای پایه نانو ذرات (PBNP) ایجاد می شود.

- نانوذرات معدنی و فلزی

نانوذرات معدنی طیف گسترده‌ای از کاربردها را در پرونده پزشکی به نمایش می‌گذارند. ویژگی-های جذاب آنها مانند سازگاری زیستی، سهولت سنتز، اندازه قابل کنترل و ویژگی‌های منحصر به فرد نوری و فیزیوشیمیایی آنها را برای کاربردهای بیولوژیکی مناسب می‌کند. این گروه از نانوذرات شامل ترکیبی پیچیده از مواد است که در آن هسته آن از عوامل غیر آلی ساخته شده

در حالی که پوسته خارجی آن از قسمت‌های آلی تشکیل شده است. در میان نانوذرات معدنی، نانوذرات طلا (AuNP) برای تولید واکسن ایده‌آل هستند، زیرا این نانوذرات به راحتی از طریق سلول های دندریتیک و ماکروفاژها داخلی می‌شوند و منجر به فعال شدن آنها می‌شود[۴۳-۵۳].

استراتژی های احتمالی آینده برای مقابله با COVID-۱۹ با استفاده از فناوری نانو

توسعه داروهای نانو پزشکی موثر بر علیه COVID-۱۹ بر اساس رویکردهای زیر است: توانایی نانو ابزارها برای دور زدن محدودیت‌های متداول داروهای ضد ویروسی، تحویل همزمان یا داروهای ترکیبی با استفاده از نانو ابزارها، هدف گیری فعال توسط مزدوج (نانو)، توسعه نانو-حسگرهای زیستی برای تشخیص سریع، پوشش‌های ضد ویروسی سطح از طریق نانومواد به عنوان یک هدف اصلی پیشگیری، و همچنین ترکیب نانومواد با خواص ضد ویروسی در ماسک صورت، دستکش و سایر سطوح آلوده، توانایی مواد نانو به عنوان ابزار ضد عفونی کننده برای غیرفعال سازی یا از بین بردن مواد میکروارگانیسم های بیماری زا و تولید واکسن با استفاده از نانومواد و داروهای مهندسی شیمی برای بهبود سازگاری داروها با نوع یا کلاس خاصی از نانو ابزارها، یک رویکرد عمومی برای کاندیداهای درمانی با خواص فیزیک و شیمیایی مشابه.

شکل ۴. نمایش شماتیک استراتژی های احتمالی برای مقابله با ویروس کرونا با استفاده از فناوری نانو

منابع و مآخذ

[۱] H. Lu, “Drug treatment options for the ۲۰۱۹-new coronavirus (۲۰۱۹-nCoV),” Bioscience Trends, vol. ۱٤, no. ۱, pp. ٦۹–۷۱,۲۰۲۰.

[۲] M. L. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist et al., “First case of ۲۰۱۹ novel coronavirus in the United States,” New England Journal of Medicine, vol. ۳۸۲, no. ۱۰, pp. ۹۲۹–۹۳٦, ۲۰۲۰.

[۳] J. Gao, Z. Tian, and X. Yang, “Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-۱۹ associated pneumonia in clinical studies,” Bioscience Trends, vol. ۱٤, no. ۱, pp. ۷۲-۷۳, ۲۰۲۰.

[٤] W.-H. Chen, U. Strych, P. J. Hotez, and M. E. Bottazzi, “The SARS-CoV-۲ vaccine pipeline: an overview,” Current Tropical Medicine Reports, vol. ۷, no. ۲, pp. ٦۱–٦٤, ۲۰۲۰.

[٥] P. S. Kim and S. W. Read, “Nanotechnology and HIV: potential applications for treatment and prevention,” Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology,vol. ۲, no. ٦, pp. ٦۹۳–۷۰۲, ۲۰۱۰.

[٦] Rahimi H, Salehiabar M, Barsbay M *et al.* CRISPR systems for COVID-١٩ diagnosis. *ACS Sensors*doi:١٠,١٠٢١/acssensors.٠c٠٢٣١٢ (٢٠٢١) (Epub online ahead of print).

[٧] Asghari A, Naseri M, Safari H, Saboory E, Parsamanesh N. The novel insight of SARS-CoV-٢ molecular biology and pathogenesis and therapeutic options. *DNA Cell Biol.* ٣٩(١٠), ١٧٤١–١٧٥٣ (٢٠٢٠).

[٨] Chauhan DS, Prasad R, Srivastava R, Jaggi M, Chauhan SC, Yallapu MM. Comprehensive review on current interventions, diagnostics, and nanotechnology perspectives against SARS-CoV-٢. *Bioconjug. Chem.* ٣١(٩), ٢٠٢١–٢٠٤٥ (٢٠٢٠).

[٩] M. Abedi, S. S. Abolmaali, M. Abedanzadeh, F. Farjadian, S. Mohammadi Samani, and A. M. Tamaddon, "Core-shell imidazoline-functionalized mesoporous silica superparamagnetichybrid nanoparticles as a potential theranostic agent for controlled delivery of platinum(II) compound," International Journal of Nanomedicine, vol. Volume ١٥, pp. ٢٦١٧–٢٦٣١, ٢٠٢٠.

[١٠] M. Abedi, S. S. Abolmaali, M. Abedanzadeh, S. Borandeh, S. M. Samani, and A. M. Tamaddon, "Citric acid functionalized silane coupling versus post-grafting strategy for dual pH and saline responsive delivery of cisplatin by Fe٣O٤/carboxyl functionalized mesoporous SiO٢ hybrid nanoparticles: a-synthesis, physicochemical and biological characterization," Materials Science and Engineering: C, vol. ١٠٤, p. ١٠٩٩٢٢, ٢٠١٩.

[۱۱] Z. Rahiminezhad, A. M. Tamaddon, S. Borandeh, and S. S. Abolmaali, “Janus nanoparticles: new generation of multifunctional nanocarriers in drug delivery, bioimaging and theranostics,” Applied Materials Today, vol. ۱۸, p. ۱۰۰۵۱۳, ۲۰۲۰.

[۱۲] V. Alimardani, S. S. Abolmaali, A. M. Tamaddon, and M. Ashfaq, “Recent advances on microneedle arraysmediated technology in cancer diagnosis and therapy,” Drug Delivery and Translational Research, ۲۰۲۰.

[۱۳] V. Alimardani, S. S. Abolmaali, G. Yousefi et al., “Microneedle arrays combined with nanomedicine approaches for transdermal delivery of therapeutics,” Journal of Clinical Medicine, vol. ۱۰, no. ۲, p. ۱۸۱, ۲۰۲۱.

[۱٤] T. S. Hauck, S. Giri, Y. Gao, and W. C. W. Chan, “Nanotechnology diagnostics for infectious diseases prevalent in developing countries,” Advanced Drug Delivery Reviews, vol. ٦۲, no. ٤-٥, pp. ٤۳۸–٤٤۸, ۲۰۱۰.

[۱٥] L. Singh, H. G. Kruger, G. E. Maguire, T. Govender, and R. Parboosing, “The role of nanotechnology in the treatment of viral infections,” Therapeutic Advances in Infectious Disease, vol. ٤, no. ٤, pp. ۱۰٥–۱۳۱, ۲۰۱۷.

[۱۶] K. C. Halfpenny and D. W. Wright, “Nanoparticle detection of respiratory infection,” Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, vol. ۲, no. ۳,pp. ۲۷۷–۲۹۰, ۲۰۱۰.

[۱۷] C. Reusken, H. Mou, G. J. Godeke et al., “Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray,” Eurosurveillance, vol. ۱۸, no. ۱٤, p. ۲۰٤٤۱, ۲۰۱۳.

[۱۸] U. Buchholz, M. A. Müller, A. Nitsche et al., “Contact investigation of a case of human novel coronavirus infection treated in a German hospital, October-November ۲۰۱۲,” Eurosurveillance, vol. ۱۸, no. ۸, p. ۲۰٤۰٦, ۲۰۱۳.

[۱۹] K. Shirato, S. Semba, S. A. El-Kafrawy et al., “Development of fluorescent reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) using quenching probes for the detection of the Middle East respiratory syndrome coronavirus,” Journal of Virological Methods, vol. ۲٥۸, pp. ٤۱–٤۸, ۲۰۱۸.

[۲۰] M. Espy, J. Uhl, L. Sloan et al., “Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing,” Clinical Microbiology Reviews, vol. ۱۹, no. ۱, pp. ۱٦٥–۲٥٦, ۲۰۰٦.

[۲۱] V. Corman, T. Bleicker, S. Brünink, and M. Zambon, Diagnostic detection of Wuhan coronavirus ۲۰۱۹ by real-time RT-PCR, vol. ۱۳, World Health Organization, Geneva, ۲۰۲۰.

[۲۲] M. S. Diamond and T. C. Pierson, “The challenges of vaccine development against a new virus during a pandemic,” Cell Host & Microbe, vol. ۲۷, no. ٥, pp. ٦٩٩–٧٠٣, ۲۰۲۰.

[۲۳] N. M. Okba, V. S. Raj, and B. L. Haagmans, “Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines: current status and novel approaches,” Current Opinion in Virology, vol. ۲۳, pp. ٤٩–٥٨, ۲۰۱۷.

[۲٤] M.-G. Kim, J. Y. Park, Y. Shon, G. Kim, G. Shim, and Y.-K. Oh, “Nanotechnology and vaccine development,” Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. ۹, no. ٥, pp. ۲۲۷–۲۳٥, ۲۰۱٤.

[۲٥] S. Al-Halifa, L. Gauthier, D. Arpin, S. Bourgault, and D. Archambault, “Nanoparticle-based vaccines against respiratory viruses,” Frontiers in Immunology, vol. ۱۰, p. ۲۲, ۲۰۱۹

[۲٦] E. P. Rybicki, “Plant molecular farming of virus-like nanoparticles as vaccines and reagents,” Wiley Interdisciplinary ۱۸ Journal of NanomaterialsReviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, vol. ۱۲, no. ۲, article e۱٥۸۷, ۲۰۲۰.

[۲۷] A. Parodi, R. Molinaro, M. Sushnitha et al., “Bio-inspired engineering of cell- and virus-like nanoparticles for drug delivery,” Biomaterials, vol. ۱٤۷, pp. ۱٥٥–۱٦۸, ۲۰۱۷.

[۲۸] H.-W. Chen, C.-Y. Huang, S.-Y. Lin et al., “Synthetic viruslike particles prepared via protein corona formation enable effective vaccination in an avian model of coronavirus infection,” Biomaterials, vol. ۱۰٦, pp. ۱۱۱–۱۱۸, ۲۰۱٦.

[۲۹] L. C.-W. Lin, C.-Y. Huang, B.-Y. Yao et al., “Viromimetic STING agonist-loaded hollow polymeric nanoparticles for safe and effective vaccination against Middle East respiratory syndrome coronavirus,” Advanced Functional Materials, vol. ۲۹, no. ۲۸, article ۱۸۰۷٦۱٦, ۲۰۱۹

[۳۰] S. Yu, S. Kim, and J. Kang, “Face mask policies in South Koreain response to COVID-۱۹,” Asia Pacific Journal of Public Health, vol. ۳۲, no. ۸, pp. ٤۹۷–٤۹۹, ۲۰۲۰.

[۳۱] M. C. Sportelli, M. Izzi, E. A. Kukushkina et al., “Can nanotechnology and materials science help the fight against SARS-CoV-۲?,” Nanomaterials, vol. ۱۰, no. ٤, p. ۸۰۲, ۲۰۲۰.

[۳۲] M. Rai, S. D. Deshmukh, A. P. Ingle, I. R. Gupta, M. Galdiero,and S. Galdiero, “Metal nanoparticles: the protective nanoshield against virus infection,” Critical Reviews in Microbiology, vol. ٤۲, no. ۱, pp. ٤٦–٥٦, ۲۰۱٦.

[۳۳] E. Priyadarshini and N. Pradhan, “Gold nanoparticles as efficient sensors in colorimetric detection of toxic metal ions: a review,” Sensors and Actuators B: Chemical, vol. ۲۳۸, pp. ۸۸۸ -۹۰۲, ۲۰۱۷.

[۳٤] Z. Zhang, H. Wang, Z. Chen, X. Wang, J. Choo, and L. Chen, "Plasmonic colorimetric sensors based on etching and growth of noble metal nanoparticles: strategies and Journal of Nanomaterials ۱۹ applications," Biosensors and Bioelectronics, vol. ۱۱٤, pp. ٥۲–٦٥, ۲۰۱۸.

[۳٥] M. Sastry, M. Rao, and K. N. Ganesh, "Electrostatic assembly of nanoparticles and biomacromolecules," Accounts of Chemical Research, vol. ۳٥, no. ۱۰, pp. ۸٤۷–۸٥٥, ۲۰۰۲.

[۳٦] E. Verveniotis, A. Kromka, M. Ledinský, J. Čermák, and B. Rezek, "Guided assembly of nanoparticles on electrostatically charged nanocrystalline diamond thin films," Nanoscale Research Letters, vol. ٦, no. ۱, p. ۱٤٤, ۲۰۱۱.

[۳۷] H. Kim, M. Park, J. Hwang et al., "Development of label-free colorimetric assay for MERS-CoV using gold nanoparticles," ACS Sensors, vol. ٤, no. ٥, pp. ۱۳۰٦–۱۳۱۲, ۲۰۱۹.

[۳۸] J. C. Huang, Y.-F. Chang, K.-H. Chen et al., "Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in human serum using a localized surfaceplasmon coupled fluorescence fiber-optic biosensor," Biosensors and Bioelectronics, vol. ۲٥, no. ۲, pp. ۳۲۰–۳۲٥, ۲۰۰۹.

[۳۹] M. R. de Eguilaz, L. R. Cumba, and R. J. Forster, "Electrochemical detection of viruses and antibodies: a mini review," Electrochemistry Communications, vol. ۱۱٦, p. ۱۰٦۷٦۲, ۲۰۲۰.

[٤٠] F. Cui, Z. Zhou, and H. S. Zhou, “Molecularly imprinted polymers and surface imprinted polymers based electrochemical biosensor for infectious diseases,” Sensors, vol. ٢٠, no. ٤, p.٩٩٦, ٢٠٢٠.

[٤١] L. Rassaei, F. Marken, M. Sillanpää, M. Amiri, C. M. Cirtiu, and M. Sillanpää, “Nanoparticles in electrochemical sensors for environmental monitoring,” TrAC Trends in Analytical Chemistry, vol. ٣٠, no. ١١, pp. ١٧٠٤–١٧١٥, ٢٠١١.

[٤٢] U. Jarocka, R. Sawicka, A. Góra-Sochacka et al., “Electrochemical immunosensor for detection of antibodies against influenza A virus H٥N١ in hen serum,” Biosensors and Bioelectronics, vol. ٥٥, pp. ٣٠١–٣٠٦, ٢٠١٤.

[٤٣] Herv´e P-L, Deloizy C, Descamps D *et al.* RSV N-nanorings fused to palivizumab-targeted neutralizing epitope as a nanoparticle RSV vaccine. *Nanomedicine* ١٣(٢), ٤١١–٤٢٠ (٢٠١٧).

[٤٤] Balke I, Zeltins A. Recent advances in the use of plant virus-like particles as vaccines. *Viruses* ١٢(٣), ٢٧٠ (٢٠٢٠).

[٤٥] Mohsen MO, Zha L, Cabral-Miranda G, Bachmann MF. Major findings and recent advances in virus–like particle (VLP)-based vaccines. *Semin. Immunol.* ٣٤, ١٢٣–١٣٢ (٢٠١٧).

[۴۶] Lee YT, Ko EJ, Lee Y *et al.* Intranasal vaccination with M۲e۵x virus-like particles induces humoral and cellular immune responses conferring cross-protection against heterosubtypic influenza viruses. *PloS ONE* ۱۳(۱), e۰۱۹۰۸۶۸ (۲۰۱۸).

[۴۷] Mcreynolds S, Jiang S, Guo Y *et al.* Characterization of the prefusion and transition states of severe acute respiratory syndrome coronavirus S۲-HR۲. *Biochemistry* ۴۷(۲۶), ۶۸۰۲–۶۸۰۸ (۲۰۰۸).

[۴۸] Pimentel TA, Yan Z, Jeffers SA, Holmes KV, Hodges RS, Burkhard P. Peptide nanoparticles as novel immunogens: design and analysis of a prototypic severe acute respiratory syndrome vaccine. *Chem. Biol. Drug Des.* ۷۳(۱), ۵۳–۶۱ (۲۰۰۹).

[۴۹] Han Y, Kr´aL LP. Computational design of ACE۲-based peptide inhibitors of SARS-CoV۲. *ACS Nano* ۱۴(۴), ۵۱۴۳–۵۱۴۷ (۲۰۲۰).

[۵۰] Mansoor F, Earley B, Cassidy JP, Markey B, Doherty S, Welsh MD. Comparing the immune response to a novel intranasal nanoparticle PLGA vaccine and a commercial BPI۳V vaccine in dairy calves. *BMC Vet. Res.* ۱۱(۱), ۲۲۰ (۲۰۱۵).

[۵۱] Maiti D, Zhong J, Zhang Z *et al.* Polyoxomolybdate (POM) nanoclusters with radiosensitizing and scintillating properties for low dose X-ray inducible radiation-radiodynamic therapy. *Nanoscale Horizons* ۵(۱), ۱۰۹–۱۱۸ (۲۰۲۰).

[۵۲] Abhari F, Charmi J, Rezaeejam H *et al.* Folic acid modified bismuth sulfide and gold heterodimers for enhancing radiosensitization of mice tumors to X-ray radiation. *ACS Sustain. Chem. Eng.* ۸(۱۳), ۵۲٦۰–۵۲٦۹ (۲۰۲۰).

[۵۳] Ahmadian E, Eftekhari A, Kavetskyy T, Khosroushahi AY, Turksoy VA, Khalilov R. Effects of quercetin loaded nanostructured lipid carriers on the paraquat-induced toxicity in human lymphocytes. *Pestic. Biochem. Physiol.* ۱٦۷, ۱۰٤۵۸٦ (۲۰۲۰).