پژوهش های شیمی
C
R

نانوفناوری برای مقابله با ویروس کووید-۱۹

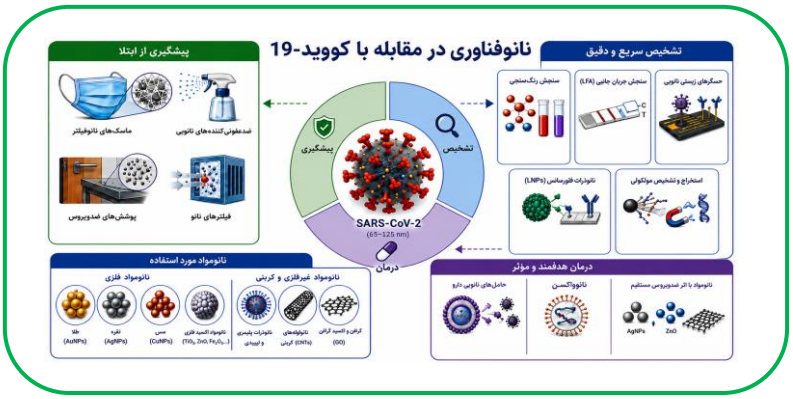
مریم آصفی[۱]، فاطمه زهرا مرادی[۲]، الهام ترابی فرخانی[۱]، امیرحسن امیری[۱*] و مسعود میرزائی شهرابی[۱]

[۱]گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۲]گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

تاریخ دریافت: ۱ خرداد ۱۴۰۴ **تاریخ پذیرش: ۲۷ مرداد ۱۴۰۴**

چکیده: ویروس کووید-۱۹ به عنوان یک بحران جهانی سلامت، چالش‌های قابل توجهی برای سامانه‌های بهداشتی و درمانی در سراسر جهان ایجاد کرده است. در این راستا، نانوفناوری به عنوان یک ابزار نوین و قدرتمند، توانایی عظیمی در مقابله با این ویروس از خود نشان داده است. نانوذرات، نانومواد و فناوری‌های مبتنی بر نانو می‌توانند به طور مؤثری در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری کووید-۱۹ نقش آفرینی کنند. این فناوری‌ها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردی همچون مساحت سطح بالای مواد، قابلیت عملکرد در مقیاس نانو و تعامل ویژه با ساختارهای زیستی، امکان طراحی داروها و واکسن‌های پیشرفته را فراهم می‌آورند. استفاده از نانوذرات برای بهبود کارآیی داروها و واکسن‌ها، طراحی حسگرهای نانو برای تشخیص سریع و دقیق ویروس، و همچنین کاربرد نانوصافی‌ها در تولید ماسک‌ها و تجهیزات حفاظتی از جمله پیشرفت‌های چشمگیر این حوزه است. در مجموع، نانوفناوری به‌عنوان یک راهبرد نوین و مؤثر، می‌تواند در کاهش انتشار ویروس و تسریع فرایند درمانی و واکسینه کردن نقش حیاتی ایفا کند و به‌عنوان یک ابزار ضروری در مقابله با پاندمی‌های مشابه در آینده شناخته شود. مقاله مروری حاضر تصویری جامع و کلی از وضعیت کنونی پژوهش‌های موجود درمورد کووید-۱۹ را ارائه می‌دهد.

کلید واژه: کووید-۱۹، نانوفناوری، ضدویروس، واکسن



۱- مقدمه

خانواده کرونا ویریده که معمولاً به عنوان کرونا ویروس نام گذاری می‌شوند دامنه گسترده‌ای از میزبان، از پرندگان و جوندگان تا پستانداران اهلی و وحشی و انسان‌ها را آلوده می‌کنند. بسته به گونه و میزبان، می‌توانند موجب بیماری‌هایی چون پنومونی، هپاتیت، آنسفالومیلیت، گاستروآنتریت یا التهاب سیستمیک شوند. شدت بیماری‌ها از موارد خفیف تا کشنده متغیر است [۱]. در انسان نیز کرونا ویروس‌ها باعث بیماری‌هایی نظیر سرماخوردگی، سارس، مرس و کووید-۱۹ می‌شود. در دسامبر ۲۰۱۹ برای نخستین بار بیماری عفونی ویروسی در شهر ووهان، مرکز استان هوبئی کشور چین مشاهده گردید و در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ به عنوان یک بیماری همه گیر شناخته شد. سازمان جهانی بهداشت این ویروس جدید کرونا را به سارس-کووید ۲۰۱۹ و این بیماری را کووید-۱۹ (کرونا ویروس) نامید [۲]. بحران جهانی ناشی از فراگیرشدن

ویروس سارس-کووید-۲۰۱۹، پیامدهای مختلفی داشته است و نظم سامانه طبیعی جهان را برهم زده است که نتیجه‌ی آن مرگ بسیاری از افراد و ابتلای چندین میلیون نفر به این بیماری و همین طور مشکلات اجتماعی و اقتصادی بوده است. بنابراین بسیاری از پژوهشگران و دانشمندان جهان در پی یافتن راهکاری برای برقراری مجدد این نظم هستند. از آنجایی که کووید-۱۹ دارای ساختار پوسته هسته‌ای در ابعاد نانو (۶۵ تا ۱۲۵ نانومتر) می‌باشد و نانومواد دارای قابلیت‌های ضد ویروسی گسترده‌ای هستند، فناوری نانو می‌تواندکمک بزرگی به پژوهشگران در زمینه مقابله با ویروس کووید-۱۹ داشته باشد. بیشتر محورهای فناوری نانو روی موارد تشخیصی، واکسن و درمان این بیماری است که در کانون توجه بسیاری از دانشمندان قرار گرفته است.

۲- معرفی انواع نانومواد

۲-۱-نانوذرات غیرفلزی

۲-۱-۱-نانوذرات پلیمری. نانوذرات پلیمری، جامدهاي کلوئیدی با اندازه‌های ۱۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند. اندازه کوچک می‌تواند نفوذ و جذب مویرگی توسط سلول‌ها را افزایش دهد و در نتیجه غلظت در نقاط هدف افزایش یابد. پلیمرهای مورد تایید سازمان بهداشت جهانی و سازمان غذا و دارو برای استفاده در داروها و داروسازی‌ها شامل پلی‌لاکتیک اسیدها (PLA)، پلی‌گلیکولیک اسیدها (PGA) و پلی(لاکتیک-کو-گلیکولیک‌ها) (PLG) هستند. نانوذرات پلی‌لاکتیک-گلیکولیک به دلیل زیست سازگاری برتر و تجزیه زیستی بیشترین کاربرد را دارند. اصلاح سطح این پلیمرها با پلیمرهای آب‌دوست مانند پلی‌اتیلن گلیکول برای کاهش برهم کنش‌های غیراختصاصی آنها با پروتئین‌های سرم، کاهش حساسیت به اپسونیزه‌شدن (فرایندی که در آن باکتری‌ها توسط اپسونین‌ها تغییر می‌یابند تا با کارآمدی بیشتری توسط فاگوسیت‌ها درگیر شوند) و به تعویق انداختن جذب توسط فاگوسیتوز ضروری است. در نتیجه این کار نیمه عمر دارو طولانی می‌شود و هم چنین توزیع زیستی و دارویی بهبود می‌یابد [۳ و ۴].

۲-۱-۲- نانوذرات لیپیدی جامد (SLN). نانوذرات لیپیدی جامد یک سامانه دارویی جایگزین برای نانوذرات کلوئیدی معمولی است. تولید در مقیاس بالاي این نانوذرات یک چالش اساسی است که کاربرد آنها را در حمل دارو محدود می‌کند، در حالی که تولید نانوذرات لیپیدی جامد را می‌توان به دو روش مقرون به صرفه و نسبتاً ساده (با همگن سازی فشار بالا و روش‌های میکروامولسیون) تولید کرد. مزایای دیگر استفاده از این نانوذرات، افزایش پایداری، ایمنی، در دسترس بودن و کاهش سمیت، با بهبود رها سازی دارو در مقایسه با نانوذرات پلیمری می‌باشد. اندازه این نانو ذرات بین ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر می‌باشد [۵].

۲-۱-۳- نانوکپسول‌ها. نانوکپسول‌ها، کره‌ای توخالی هستند که در آن دارو درون یک حفره داخلی قرار می‌گیرد و توسط یک پوشش پلیمری احاطه می‌شود. اندازه آنها می‌تواند از ۵۰ تا ۳۰۰ نانومتر تغییر کند و دارای ویژگی چگالی کم و ظرفیت بارگیری بالا هستند [۶]. مزیت نانوکپسول‌ها این است که می‌توان اندازه‌ی آنها را با توجه به نیاز تغییر داد و سرعت آزادسازی محموله داخلی برحسب شرایط محیطی قابل کنترل است. همچنین این مواد قابلیت نگهداری مواد ناپایدار را در یک بازه طولانی در خود دارند.

۲-۱-٤- نانومواد کربنی. نانولوله‌های کربنی (CNT) نانومواد لوله‌ای یک بُعدی هستند که از ورق‌های گرافن ساخته شده‌اند و در اطراف یک محور مرکزی پیچ خورده‌اند. با توجه به تعداد لایه، می‌توان آن را به نانولوله‌های کربنی تک دیواره (SWCNT) و نانولوله‌های کربنی چند دیواره (MWCNT) دسته بندی کرد. از آنجا که نانولوله‌های کربنی دارای مساحت سطحی بالا و عملکرد جذب خوبی هستند [۷]، برای غیرفعال سازی ویروس‌ها در آب استفاده می‌شوند و هم چنین به دلیل اثر به دام انداختن بسته‌های نانولوله در نانولوله‌های کربنی، توسط جذب الکترواستاتیک می‌تواند به طور موثر اکثر ویروس‌های موجود در آب آلوده را از بین ببرد [۸].

گرافن یک نانوماده کربنی دو بُعدی شش ضلعی با یک شبکه لانه زنبوری است که از اتم‌های کربن با هیبرید sp^2 تشکیل شده است. این ماده با مساحت سطح ویژه بالا، هدایت زیاد و تحرک بار زیاد، منجر به ایجاد مکان‌های سطحی فعال و قابلیت چسبندگی خوب به میکروارگانیسم‌ها می‌شود [۹]. علاوه براین، به‌عنوان یک ماده دو بُعدی، گرافن قابلیت پراکندگی سطحی بسیار خوبی را از خود نشان می‌دهد و می‌تواند به عنوان بستری برای سامانه‌های کاتالیستی مورد استفاده قرار گیرد. این ماده به عنوان محرک و حساس کننده بسیار موثر برای بهبود عملکرد کاتالیست نوری نیمه هادی‌های اکسید فلزی استفاده شده است [۱۰].

گرافن اکسید (GO) به عنوان مشتق گرافن، فرم پوسته پوسته شده پس از اکسایش گرافیت است. سطح گرافن اکسید دارای گروه‌های کربوکسیل، هیدروکسیل و اپوکسید است که غنی از اکسیژن هستند و عملکرد گرافن اکسید را آسان می‌کنند [۱۱]. علاوه بر این، در طی فرآیند ضدعفونی‌کننده ویروس، لبه‌های تیز گرافن اکسید می‌توانند پوسته‌های پروتئین ویروس را از بین ببرند و غیرفعال کنند. همچنین قرص گرافن اکسید می‌تواند به‌عنوان حامل و تثبیت کننده مورد استفاده قرار گیرد، از تجمع نانوذرات نقره جلوگیری کند، اندازه مناسبی برای فعالیت ضد ویروسی دارد و نقره را تثبیت کند تا سمیت زیستی آن

کاهش دهد [۱۲].

۲-۲- نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی می‌توانند کوچک تر از نانوذرات آلی باشند (بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر)، در حالی که اثر بارگذاری آنها بسیار بیشتر است. دو روش اصلی برای سنتز نانوذرات فلزی وجود دارد: روش "پایین به بالا" (رویکرد مونتاژ) که به ساخت نانوذرات به صورت سطح به سطح (به‌عنوان مثال اتم با اتم یا خوشه به خوشه) اشاره دارد و رویکرد "بالا به پایین" که از روش‌های شیمیایی یا فیزیکی برای کاهش مواد غیر آلی و تبدیل آنها به نانوساختار استفاده می‌کند. می‌توان از شرایط واکنش (pH، دما، زمان و غلظت) برای اصلاح ویژگی‌های نانوذرات (اندازه و شکل) استفاده کرد، در حالی که انتخاب عامل کاهنده می‌تواند بر ویژگی‌هایی مانند ظرفیت بارگیری، انتشار و تجمع پروفیل‌ها تأثیر بگذارد [۱۳].

۲-۲-۱- نانوذرات طلا. نانوذرات طلا به دلیل قابلیت هدایت عالی، انعطاف پذیری در اصلاح سطح، سازگاری زیستی و روش‌های آماده سازی ساده، به طور گسترده به عنوان نانو حامل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. دیگر مزایا شامل خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد آنها هم چون خاصیت فوتوفیزیکی هسته طلا است که بی‌اثر و غیرسمی است و می‌تواند رها سازی موثر دارو را از راه دور تسهیل کند. سطح این نانوذرات به عنوان یون‌های فلزی نرم، به آسانی می‌تواند به لیگاندهایی مانند تیول متصل شود [۱٤]. روش‌های سنتز ساده و دقیق این نانوذرات همچنین امکان کنترل اندازه و شکل (نظیر نانوذرات کروی، میله‌ای، و قفس‌مانند) را فراهم می‌کنند که تعیین کننده رفتار زیستی و قدرت نفوذ آن‌ها به بافت هدف است

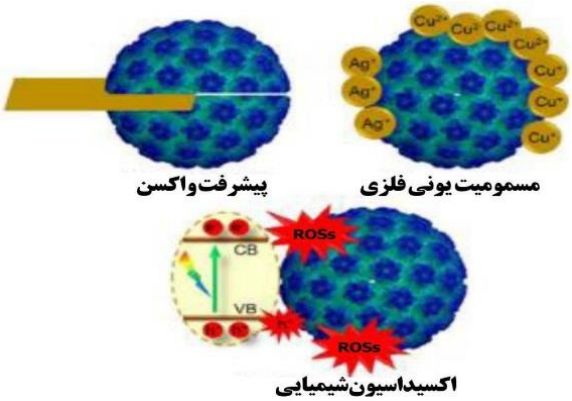
۲-۲-۲- نانوذرات نقره. نانوذرات نقره به دلیل توانایی ذاتی بازدارندگی و آنتی‌باکتریایی یون نقره و نیز به دلیل هدایت خوب، خاصیت کاتالیستی و پایداری شیمیایی بالای آن، موثرترین نانوذرات فلزی در برابر باکتری‌ها، ویروس‌ها و سایر میکروارگانیسم‌های یوکاریوتی هستند. سازوکارهای اصلی عملکرد نانوذرات نقره آزاد سازی یون‌های نقره (که فعالیت ضد میکروبی را افزایش می‌دهد) اختلال در غشای سلول و آسیب به DNA ویروس است [۱۵].

۲-۲-۳-نانوذرات مس. نانوذرات مس ارزان تر از نقره می‌باشند و دارای فعالیت ضد ویروسی گسترده‌ای است اما سازوکار ضد ویروسی آن هنوز نامشخص است. یک نظریه این است که سطح مس با بار مثبت از طریق برهم کنش الکترواستاتیکی ویروس را جذب می‌کند و یون‌های مس می‌توانند تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن را که قادرند لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA را اکسید کند، کاتالیز کنند که دو کاتالیست فلزی Ag/Al_2O_3 و Cu/Al_2O_3 انتقال ویروس سارس و سایر عفونت‌های تنفسی را مسدود می‌کنند [۱٦]. این کاتالیست‌ها به صورت کامپوزیت فلزی می‌توانند توانایی تکثیر و تولید مثل ویروس کرونا، باکولوویروس و اشریشا کلی را در مناطق سطحی از بین ببرند. جالب اینجاست که فقط هنگامی که ویروس روی سطح کاتالیست با هوا در تماس است، کاتالیست‌های فلزی توانایی غیرفعال سازی را دارند. Cu^{2+} در غلظت کم می‌تواند عفونت ویروس H9N2 را در سلول‌های MDCK مهار کند. تجزیه و تحلیل میکروسکوپ الکترونی نشان داد که ویروس H9N2 تحت درمان با Cu^{2+} دارای ریخت غیرطبیعی است. نانوذرات Cu می‌توانند رادیکال‌های $^{\bullet}OH$ در آب تولید کنند، بنابراین ویروس آنفلوانزای H1N1 غیرفعال می‌شود [۱۷].

۲-۳- نانوکاتالیست‌های نوری مبتنی بر اکسید فلز

وقتی سطح انرژی نور از پهنای نوار ماده نیمه هادی اکسید فلز بزرگتر یا مساوی باشد، الکترون‌های نوار ظرفیت نیمه هادی برای انتقال به نوار هدایت برانگیخته می‌شوند و هم زمان شکاف‌های متناوب ایجاد می‌شوند. بخشی از الکترون‌ها و حفره‌های تولید شده توسط نور تحت تأثیر میدان الکتریکی داخلی به سطح ماده مهاجرت می‌کنند و سطح کاتالیست رادیکال‌های $^{\bullet}OH$، $O_2^{\bullet-}$ و سایر گونه‌های فعال اکسیژن را تولید می‌کند که ویروس‌های جذب‌شده را اکسید کرده و به پروتئین‌ها و ژن‌های آن آسیب می‌رسانند. از آنجا که مزیت وسیع ضدویروس کاتالیست‌های نوری، ماندگاری وکارایی بالا است، می‌تواند یک راهبرد ضدعفونی کننده جایگزین برای بهبود عملکرد ضد عفونی کنندگی ویروس باشد. در حال حاضر، نانو کاتالیست‌های نوری اکسید فلزی با عملکرد ضد ویروسی معروف TiO_2، ZnO، Fe_2O_3، WO_3 و غیره هستند. همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، کاتالیست‌های نوری علاوه بر تولید گونه‌های فعال اکسیژن اکسنده ویروس، می‌توانند با لبه‌های تیز در ساختار نانویی خود باعث آسیب فیزیکی به ساختار ویروس شوند، در حالی‌که یون‌های فلزی بارگیری شده می‌توانند برای ویروس سمی باشند. طبق تحقیقات، فرآیند معمول غیرفعال سازی کاتالیست نوری ویروس‌ها شامل سه مرحله نشان داده شده در شکل ۱ سات.

از بین نانوکاتالیست‌های نوری اکسید فلزی، تیتانیوم دی‌اکسید متداول ترین کاتالیست نوری با مزایایی هم چون عملکرد گسترده ضد ویروس، ساختار پایدار، غیر سمی برای انسان و هزینه کم است [۱۹] .



شکل ۱. فرایند غیرفعال سازی کاتالیست نوری ویروس [۱۸].

۳-استفاده از نانومواد برای مقابله با ویروس کووید-۱۹

۳-۱-استفاده از نانومواد برای پیشگیری از ابتلا به کووید-۱۹

با وجود تلاش‌های جهانی برای درک روش‌های درمانی خاص برای کووید-۱۹، نگرانی‌های مختلف هنوز حل نشده است. کووید-۱۹ که از ویروس‌های RNA تولید می‌شود، مستعد نوترکیبی و جهش ژنتیکی است، بنابراین در آینده به‌عنوان یک تهدید جدی برای سلامت جهانی در نظر گرفته خواهد شد. به‌دلیل نیازهای تولید در مقیاس بزرگ و همچنین کارهای نظارتی طولانی و دقیق، تولید واکسن همگانی زمان‌بر خواهد بود اما تا آن زمان می‌توان با روش‌های گفته‌شده تا حدودی از ابتلا به این بیماری پیشگیری کرد. از طرفی برای کنترل بیماری‌ها، پیشگیری بهتر از درمان است.

تحقیقات نشان داده است که ویروس کرونا نمی‌توانند در سطح غیر زنده مانند پلاستیک، پارچه، چوب، سطوح شیشه‌ای و فلزی تکثیر شوند، اما می‌توانند چندین ساعت تا چند روز زنده بمانند. ویروس‌های کرونا می‌توانند از طریق راه‌های مختلف از جمله مایع‌هاي زیستی، قطره‌هاي تنفسی و سرفه منتقل شوند و به‌نظر می‌رسد که یک راهکار خوب برای مقابله با این دشمن نامرئی، جلوگیری از انتشار آن با استفاده از مواد ضد عفونی کننده به طور مرتب بر روی سطح اطراف، پوست یا هوا است. چندین ماده ضدعفونی‌کننده مانند سدیم هیپوکلریت (۰/۱ درصد)، هیدروژن پراکسید (۰/۵ درصد) یا اتانول (۶۲-۷۱ درصد)، الکل‌ها، آمین‌های چهارتایي، پراکسیدها و کلر برای مقابله با عوامل بیماری‌زا با ضدعفونی‌کردن سطوح و تجهیزات حفاظت شخصی استفاده شده است [۲۰]. مشخص شده است که ماسک می‌تواند ذرات ویروس را فیلتر کند، اما یک ماسک معمولی، دارای منافذی است که نمی‌تواند به طور کامل مانع ورود ویروس‌ها شود اما ماسک‌های ترکیبی مانند ماسک‌های شیفون-کتان، ابریشم-پنبه و کتان-پشم می‌توانند ۸۰ تا ۹۰ درصد مانع از ورود ویروس شوند که به دلیل برهم کنش‌های مکانیکی و الکتروستاتیکی بین ویروس و ماسک می‌باشد. از طرفی، گروه دیگری از ماسک‌ها هم وجود دارند که دارای صافي‌هایی با بافت نانو می‌باشند و این ماسک‌ها قادرند کرونا ویروس‌ها را در هوا بکشند. هم چنین نانوساختارهای گرافن هم می‌توانند بر روی سطح ماسک‌های جراحی قرار گیرند و خاصیت آبگریزی بالایی به آنها بدهند و منجر به استرلیزه شدن ماسک در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد شود. هم چنین این ماسک‌ها را می‌توان به راحتی ضدعفونی کرد. این خواص باعث می‌شود که بتوان از این نوع ماسک‌ها چندین مرتبه استفاده کرد که این قابلیت در ماسک‌های معمولی وجود ندارد. اگرچه ضدعفونی کننده‌های شیمیایی نتایج امیدوارکننده‌ای را به نمایش می‌گذارند، اما به دلیل معایبی هم چون خطرات احتمالی برای محیط زیست و بهداشت عمومی، اثر محدود آنها در طول زمان و مهار ویروسی صد درصدی فقط در غلظت بالا، به تدریج کاربرد آنها محدود شده است [۲۱]، بنابراین، نانوذرات معدنی، به ویژه نانومواد مبتنی بر فلز مانند نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید، مس و نقره، به دلیل ماندگاری و توانایی آنها در مقادیر بسیار پایین و فعالیت‌های ضد ویروسی ذاتی در طیف گسترده‌ای موثر هستند و به عنوان گزینه‌های موثر در برابر ویروس‌های نوظهور پیشنهاد شده‌اند [۲۲]. براین اساس، می‌توان نتیجه گرفت که راهبردهاي مبتنی بر پزشکی نانو ابزاری قدرتمند برای مقابله با بیماری همه گیر کووید-۱۹ هستند. راهبردهاي ممکن برای مقابله با کووید-۱۹با استفاده از فناوری نانو در شکل ۲ نشان داده شده است.

شکل ۲. راهبردهای مقابله با ویروس کرونا [۲۳].

از زمان شیوع کووید-۱۹، تحقیقات گستردهاي بر روی ساخت واکسن‌ها و داروهای کارآمد متمرکز شده است. با این حال، اولین خط ایمنی در برابر عفونت ویروسی بیشتر به آگاهی و اقدامات بهداشتی فرد بستگی دارد.

نانوواکسینولوژی می‌تواند برای افزایش جذب آنتی ژن یا به عنوان یک کمکی برای تحریک ایمنی استفاده شود. این روش مزایای بسیاری نسبت به طراحی واکسن سنتی (ایمنی‌زایی ضعیف، بی ثباتی ذاتی در داخل بدن، سمیت و نیاز به چندین دوز) دارد [۲۴].

افزایش پاسخ ایمنی هومورال و سلولی که توسط واکسن‌های مبتنی بر نانو ایجاد می‌شود به دلیل اندازه کوچک تر آن است که باعث افزایش جذب توسط سلول‌های فاگوسیتیک، بافت لنفاوی مرتبط با روده و مخاط می‌شود و این امر منجر به افزایش و شناسایی آنتی ژن می‌شود.

اولین بار در تاریخ، دو واکسن مبتنی بر mRNA با نانوذرات لیپید ساخته شده‌اند که از طرف سازمان غذا و داروي ایالات متحده مجوز استفاده اضطراری از آن برای درمان‌های بالینی علیه کووید-۱۹ داده شد [۲۵] و در نتیجه تردید در مورد توانایي رویکردهای مبتنی بر فناوری نانو از بین رفت. نانوذرات مزایای منحصربه فردی در مقایسه با سایر حامل‌های دارویی متداول از جمله آزاد سازی متناسب دارو، افزایش سطح، محافظت از بار در برابر تخریب و تعدیل فارماکوکینتیک دارو ارائه می‌دهند. فناوری نانو به سرعت تولید واکسن‌های کووید-۱۹ مبتنی بر mRNA را که توسط شرکت مدرنا و فایزر اختراع شده است، را پیگیری کرد. در ۱۶ نوامبر ۲۰۲۰، مدرنا رسماً داده‌های مقدماتی آزمایش بالینی فاز سوم واکسن mRNA-1273 کووید-۱۹ را به اشتراک گذاشت و به دنبال آن فایزر در ۱۸ نوامبر ۲۰۲۰ با نتایج آزمایش بالینی واکسن کووید-۱۹ خود BNT162b2 را به اشتراک گذاشت. واکسن مدرنا بر اساس mRNA تثبیت شده و پروتئین شاخکدار ویروسی و BNT162b2 بر اساس RNA اصلاح شده نوکلئوزیدی (modRNA) ویروس کووید-۱۹ ساخته شده است [۲۶]. کارآیی، سنجه مهمی برای واکسن‌ها است و به عنوان کاهش درصد بروز بیماری در بین گروه واکسینه شده در طول آزمایش بالینی در مقایسه با یک گروه کنترل واکسینه نشده در شرایط مشابه تعریف می‌شود [۲۷]. داده‌های اولیه نشان داد که BNT162b2 و mRNA-1273 به ترتیب ۹۵ و ۹۴/۵ درصد در برابر کووید-۱۹ اثر بخش هستند.

به مرور، واکسن‌های دیگری تولید شد و اکنون به طور منظم مورد استفاده قرار می‌گیرند. واکسن‌های مهم بیشتر شامل ویروس‌های ضعیف‌شده/زنده ضعیف شده، پروتئین نوترکیب، ناقل ویروسی نوترکیب، واکسن DNA و واکسن‌های مبتنی بر پیام رسان RNA (mRNA) هستند [۲۸]. واکسن‌های کووید-۱۹ مبتنی بر فناوری‌های متداول شامل واکسن‌های تولید شده توسط آسترازنکا/آکسفورد (انگلیس)، جانسون (ایالات متحده)، موسسه تحقیقاتی گامالِیا (روسیه)، بهارات بیوتک (هند)، سینوواک (چین)، سینوفارم (چین) و دیگر کشورها است [۲۹]. این واکسن‌های معمولی مبتنی بر ویروس‌های غیرفعال/زنده مزایایی مانند پاسخ ایمنی قوی، سهولت ذخیره سازی و حمل و نقل را ارائه می‌دهند، در حالی که از معایب آن می‌توان به مشکل در تولید با مقادیر کافی، هزینه در هر دوز و نیاز به چندین دوز برای دستیابی به ایمنی اشاره کرد [۳۰]. با این حال، واکسن‌های مبتنی بر mRNA با تأیید بالینی اولویت بندی شده‌اند زیرا این فناوری، ثبات mRNA را همراه با افزایش کارایی تحویل برای انتقال mRNA در داخل سلول میزبان تضمین می‌کند. واکسن‌های mRNA هر دو غیرعفونی بوده و در نتیجه ایمن تر هستند و نیازی به نفوذ به هسته ندارند [۳۱]. به علاوه، این واکسن‌ها می‌توانند به سرعت تولید شوند که یک مزیت عمده در بیماری همه گیر، در جایی که میلیاردها دوز در مدت زمان کوتاهی برای واکسینه کردن جمعیت جهان مورد نیاز است، می‌باشد [۳۲]. جذب mRNA توسط سلول یک کار بسیار چالش برانگیز است. اولاً، به دلیل وجود آنزیم‌های تجزیه کننده RNA، که هر مولکول آن، RNA را کاهش می‌دهد و ثانیاً به دلیل وجود بار منفی، mRNA نمی‌تواند به راحتی از بار منفی غشای سلولی عبور کند. از این رو، محققان برای حل این چالش مولکول‌های حامل مبتنی بر نانوذرات لیپیدي را برای حفظ یکپارچگی mRNA و تقویت جذب آن در داخل سلول طراحی کرده‌اند [۳۳]. نانوذرات لیپیدي سامانه‌های پیچیده‌ای هستند که به انتقال موثر siRNA یا mRNA به سلول‌های میزبان کمک می‌کنند. نانوذرات لیپیدي به عنوان یک حامل مورد تأیید سازمان غذا و داروي ایالات متحده آمریکا، برای تحویل mRNA رمزگذار آنتی‌ژن، کپسوله سازی آنتی ژن‌های ویروسی علیه آنفلوانزا، هاری، ویروس نقص ایمنی انسانی (ایدز)، ویروس سیتومگال و دیگر ویروس‌ها بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند.

از آنجا که غشاهای زیستی و اسیدهای نوکلئیک بار منفی دارند، انتقال mRNA از طریق این دو دشوار است. نانوذرات لیپیدي یک بستر ایده‌آل برای عبور از نوکلئیک اسید ارائه می‌دهد زیرا لیپیدهای یونیزه در pH فیزیولوژیکی تقریباً خنثی هستند. با این حال، در محفظه‌های آندوزومی اسیدی (pH = 4.5) یونیزه و باعث رهاسازی اندوزومی برای تکثیر موثر درون سلولی می‌شوند. نانوذرات لیپیدي نسبت به لیپوزوم‌ها سمیت سلولی و ایمنی زایی نسبتاً کمی دارند، بنابراین درمان‌های مبتنی بر نوکلئیک اسید را ترجیح می‌دهند [۳۴].

لیپیدهای مورد استفاده در فرموله کردن این نانوذرات زیست سازگار بوده و توسط اسیدهای چرب، تری گلیسیرید،

موم و استروئیدها به خوبی پوشش داده می‌شوند. علاوه بر این، انتخاب یک ترکیب خوب از امولسیون کننده‌ها می‌تواند فرمول بندی با کارایی بالا را پایدارتر کند. از نظر افزایش مقیاس صنعتی، نانوذرات لیپیدي داراي مزایای متعددی مانند تولید در مقیاس بزرگ با استفاده از میکروسیال یا مخلوط کردن اتصال T، پایداری و هزینه کم مواد اولیه در مقایسه با سایر سامانه‌های حامل هستند [۳۵]. مهم ترین سنجه‌ها در ویژگی‌های نانوذرات لیپیدي شامل اندازه ذرات، توزیع اندازه آنها، درجه چند شکلی، تبلور، بارگذاری و رها سازی دارو است [۳۶]. ترشح دارو از نانوذرات لیپیدي بیشتر به نوع ماتریس مورد استفاده و موقعیت دارو در فرمول بندي ماتریس بستگی دارد. مواد تشکیل دهنده ماتریس لیپید، سنجه‌های تولید و غلظت سورفاکتانت مانند سرعت هم زدن، دما و غیره می‌توانند مشخصات انتشار دارو را تعدیل کنند. به طور خلاصه، اساسی ترین دلیل استفاده از نانوذرات لیپیدي به عنوان جایگزینی برای نانوذرات پلیمری، سادگی تولید در مقیاس بزرگ و سمیت کم آنها است [۳۷].

برای مهار چالش‌های توانایي درمان mRNA در آینده، این موارد نیاز به توجه ویژه دارند: (۱) ایمنی زایی ذاتی، (۲) (mRNA) گرایش به تخریب آنزیمی و حرارتی و (۳) عدم توانایی عبور از غشاهای سلولی با بار منفی. میانگین نیمه عمر واکسن‌های mRNA با افزایش دما کاهش می‌یابد و متاسفانه ذخیره سازی طولانی مدت آنها یک چالش است. با این حال، اصلاح شیمیایی با استفاده از یک پوشش خارجی سورفاکتانت غیر یونی یا یونی، پایداری حرارتی mRNA را افزایش می‌دهد. این تغییرات شیمیایی ابعاد نانوذره را تغییر می‌دهد و به حمل موثر mRNA با پایداری حرارتی بالاتر کمک می‌کند. برخی از واکنش‌های آلرژیک گزارش شده به نانو واکسن نانوذرات لیپیدي را می‌توان با استفاده از پلي‌اتیلن‌گلیکول کمپلکس شده با لیپیدها که زیست سازگاری را بهبود بخشیده‌اند، به حداقل رساند. از این رو، در آینده نانو واکسن‌های مبتنی بر mRNA باید دارای مشخصات ایمنی بهبود یافته، پایداری بالاتر (برای ذخیره در دمای بالاتر) و نفوذ سلولی بیشتر باشند [۳۸].

واکسن‌های فایزر و مدرنا بدون شک امیدواری زیادی برای سال‌های پیش رو ایجاد کرده‌اند. در حالی که EUA این واکسن‌های mRNA، امیدواری را برای کشورهای پیشرفته ایجاد می‌کند، این واکسن‌ها به دلایل اقتصادی و نیاز به شرایط خاص نگهداری، تا حد زیادی از دسترس کشورهای در حال توسعه و توسعه نیافته دور باقی می‌مانند. در دمای بالا یا در دمای اتاق، mRNA ثبات ضعیفی دارد و بنابراین واکسن‌های مبتنی بر mRNA باید در دمای پایین ذخیره شوند. واکسن‌های mRNA عاری از عوارض جانبی نیستند و عوارض آن شامل درد در محل تجویز، تب، لرز، خستگی، سردرد، درد عضلانی و مفصل است. هم چنین، برخی از بیماران پاسخ‌های آلرژیک را تجربه کرده‌اند که این امر با وجود پلي‌اتیلن‌گلیکول در فرمول بندي مرتبط بوده است. عوارض جانبی، مدت زمان محافظت و نگهداری در دمای بسیار پایین موارد مهمی است که نیاز به بررسی دقیق نانو واکسن‌های کووید-۱۹ دارد [۳۹].

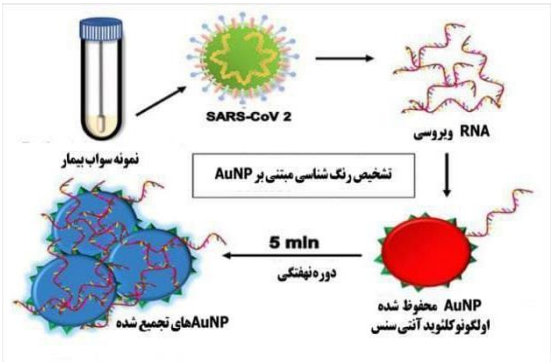
۲۸۳۷- نانو مواد برای شناسایی ویروس و تشخیص بیماری

امروزه ابزارهای تشخیص گوناگونی برای مبارزه و شناسایی کووید-۱۹ در دسترس هستند که مهم ترین آنها آزمایش PCR (آزمایش نوکلئیک اسید بر اساس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز) و آزمایش‌های سرولوژی است. تشخیص بیماری در مرحله‌ی اول از طریق تشخیص ژنوم ویروسی و با استفاده از آزمون PCR انجام می‌گیرد. از طرفی، دقت تشخیص مبتنی بر RT-PCR SARS-CoV-2 به دلیل تنوع ژنتیکی و تکامل سریع ویروس و مهارت‌های فنی مطلقاً دقیق نیست و تعیین مقدار ایموگلوبین از طریق سایر آزمایش‌ها مشخص می‌شود. برای جلوگیری از خطاهای مثبت و منفی کاذب نتایج آزمون PCR، از روش‌های فوق حساس مبتنی بر فناوری نانو استفاده می‌شود [۴۰].

تحقیقات بسیاری در مورد کاربرد مجموعه‌ای از نانو مواد در شناسایی ویروس کرونا در حال انجام است. DNA، RNA، آنتی‌بادی و آنتی ژن‌ها می‌توانند روی سطح نانوذرات متصل شوند در نتیجه این ویژگی باعث تشخیص مستقیم آنها می‌شود. برای نمونه، استفاده از نانوذرات تهیه شده از پلی‌استایرن آلاییده شده با لانتانید (نانوذرات لیپیدي)، یک سنجش سریع و حساس جریان جانبی جهت تشخیص ایمونوگلوبولین G (IgG) ضد sSARS-Cov-2 در نمونه‌های سرم می‌باشد [۴۱]. در این روش از فسفوپروتئین N اختصاصی SARS-CoV-2 برای تشخیص آنتی بادی‌های اختصاصی در سرم استفاده شد و زمان تشخیص سنجش تنها ۱۰ دقیقه است.

یک نمونه دیگر، استفاده از روش رنگ سنجی می‌باشد. آزمایش رنگ سنجی آسان، سریع و قابل اعتماد است (شکل ۳). تشخیص سارس-کووید-۱۹ با چشم غیر مسلح یک ضرورت فوری است که توسط رنگ سنجی امکان پذیر شد. سنجش‌های رنگ سنجی از ویژگی‌های نوری نانوذرات طلا استفاده می‌کند و از الیگونوکلئوتیدهای خاص (ASOs) جهت اصلاح فسفوپروتئین NSARS-CoV-2 استفاده شد. این روش برای دو منطقه از ژن NSARS-COV-2 طراحی شد و نانوذرات در حضور RNA ویروس هدف تجمع می‌یابند. تشخیص در عرض ۱۰ دقیقه پس از جداسازی RNA انجام می‌شود [۴۲].

حسگر زیستی وسیله‌ای است که برای تشخیص آنالیت‌های موجود در مایع‌ها، محلول‌ها، در اثر ترکیب با



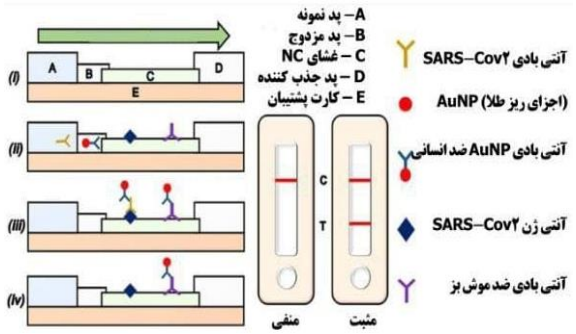
شکل ۳. تشخیص مبتنی بر روش‌های رنگ سنجی [۴۳].

یک عنصر تشخیص زیستی و یک مبدل فیزیکی استفاده می‌شود. هنگامی که یک آنالیت با یک عنصر زیستی در تعامل است، علامت تجزیه‌ای تولید می‌شود که توسط مبدل فیزیکی قابل اندازه گیری است. مبدل‌های فیزیکی بیشتر سامانه‌های نوری، الکتروشیمیایی و پیزوالکتریک هستند، در حالی‌که مولفه تشخیص زیستی شامل اسیدهای نوکلئیک مانند DNA یا RNA، پروتئین‌هایی مانند آنزیم‌ها یا آنتی‌بادی‌ها، گیرنده‌های آلی و زیستی، سلول‌های کامل و بافت‌ها است [۴۴]. نانومواد را می‌توان به دلیل ماهیت بسیار پایدار در محیط‌های مختلف و سازگاری زیستی آنها با مایع‌هاي فیزیولوژیکی به‌عنوان مبدل انتخاب و مورد استفاده قرار داد. علاوه بر این، نانومواد می‌توانند برای پیوند زیستی با مولکول‌ها و هم چنین انرژی سطحی بالا و اثر تقویت قوی روی سیگنال‌ها مفید باشد. نانوذرات فلزی مانند نانوذرات طلا و نقره، نانومواد مبتنی بر کربن (نانولوله‌هاي كربني و گرافن)، بلورهای فوتونی، نانوژل‌ها و میکروژل‌ها به عنوان حسگر زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرند. قبلاً ثابت شده است که ذرات مبتنی بر نانوکربن بستر مناسبی برای تشخیص باکتری‌ها با استفاده از روش‌های مختلف مانند الکتروشیمی و پیزوالکتریک و هم چنین برای تهیه کیت‌های مبتنی بر میکروسیال فراهم می‌کند [۴۵].

آزمایش در نقطه مراقبت به عنوان آزمایش انجام شده با استفاده از کیت یا نوار در خانه یا مکانی که بیمار تحت مراقبت است، تعریف می‌شود. مهم ترین جزء آزمایش در نقطه مراقبت، حسگر زیستی است که جهت تشخیص عامل بیماری زا استفاده می‌شود. مزایای استفاده از آزمایش در نقطه مراقبت عبارت‌اند از: حداقل فضای مورد نیاز برای آزمایش و ذخیره سازی، تجزیه و تحلیل در مقیاس وسیع، امکان انجام آزمایش در مکان‌های مختلف و انعطاف پذیر در برآوردن نیازهای مختلف پزشکی [۴۶].

آزمایش‌هاي در نقطه مراقبت، تشخیص را بدون ارسال نمونه به آزمایشگاه‌های تخصصی امکان‌پذیر می‌کند. سنجش جریان جانبی یکی از روش‌های آزمایش در نقطه مراقبت برای تشخیص سارس-کووید-۱۹ است که برای تشخیص کووید-۱۹ در حال توسعه است. سنجش جریان جانبی آمیخته شده با نانوذرات، دستگاه را قابل اطمینان تر و حساس تر می‌کند. این تکنیک شامل نوارهای جریان جانبی متشکل از یک غشای کاغذ مانند هستند که عموماً از نیتروسلولز با دو خط پوشیده شده‌اند: خط اول آنتی‌بادی آمیخته شده (مزدوج شده) با نانوذرات است که به عنوان خط آزمایش معروف است. خط دوم، آنتی بادی‌هایی است که به‌عنوان خط کنترل شناخته می‌شوند. نمونه بر روی غشاء رسوب می‌کند و آنالیت‌ها در سراسر نوار حرکت می‌کنند تا با عمل مویرگی (موییننگی) به خط اول برسند. با حرکت بیشتر آنالیت‌ها در اولین خط آزمایش، آنتی‌ژن‌های موجود در آنالیت به مزدوج متصل می‌شوند و این مجموعه از طریق غشا به جلو حرکت می‌کند. هنگامی که به خط دوم می‌رسد، به آنتی بادی‌های گیرنده متصل می‌شود و یک خط رنگی ظاهر می‌شود. سنجش جریان جانبی مبتنی بر نانوذرات طلا (AuNP-LF) برای تشخیص سریع آنتی‌بادی IgM تولید شده علیه سارس-کووید-۱۹ ایجاد شد (شکل ۴). نوارهای AuNP-LF با استفاده از غشای نیتروسلولزی پوشانده شده با پروتئین SARS-CoV-2 N، برای گرفتن نمونه تهیه و از آنتی بادی ضد انسانی IgM-AuNP به عنوان آشکارساز استفاده شد. قابلیت سنجش AuNP-LF با استفاده از نمونه سرم خون از گروه‌های سالم و آلوده تایید شد. نتایج به دست آمده با روش استاندارد RT-PCR طلا مقایسه شد و حساسیت و ویژگی سنجش AuNP-LF به ترتیب ۱۰۰ و ۹۳/۳ به‌دست آمد [۴۷].

استخراج نوکلئیک اسید از نمونه بالینی، اولین مرحله در تشخیص مولکولی کووید-۱۹ است که پرهزینه و زمان‌بر است. برای استخراج RNA ویروسی، نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با پلی‌کربوکسیل(pcMNPs) توسعه داده شد تا استخراج برای تشخیص حساس SARS-CoV-2 RNA ساده ترشود. همچنین از pcMNP-RNA می‌توان برای RT-PCR استفاده کرد.



شکل ۴. سنجش جریان جانبي با استفاده از نانوذرات طلا [۴۸].

جدول ۱. روش‌های تشخیص کووید-۱۹ مبتنی بر فناوری نانو

نانوذرات مورد استفاده	روش جداسازی	نقش نانوذرات	حساسیت	منبع
نقاط کوانتومی	نقاط کوانتومی-فلورسانس-برپایه واکنش ساندویچ	باعث کاهش زمان تشخیص و افزایش دقت نسبت به روش‌های رایج مانند RT-PCR شده است.	LOD 79.15 EID/50 µl	[۵۰]
نانوذرات پلی‌استایرن	ایمونواسی جریان جانبی با لانتانید-پلی‌استایرن	به‌صورت برچسب‌هایی رنگی در نوارهای تست سریع مورد استفاده قرار می‌گیرند.	-	[۵۱]
نانوذرات طلا	۱) سنجش مبتنی بر تجمع/تغییر رنگ ۲) ایمونواسی جریان جانبی ۳) ایمونواسی جریان جانبی	به دلیل ویژگی رنگ قرمز متالیک آنها، حضور آنتی‌ژن ویروسی باعث تجمع نانوذرات و ایجاد خط رنگی قابل مشاهده در نوار تست می‌شود.	1) 0.18 ng/µl 2) 69.1% 3) 100%	[۵۲] [۵۳] [۵۴]
نانوجزیره طلا	اثر فتوترمال پلاسمونیک و سطح موضعی حسگر مبتنی بر تشدید پلاسمونیک	بین توالی‌های ژنتیکی بسیار مشابه مانند SARS-CoV-1 و SARS-CoV-2تمایز قائل می شود.	LOD 0.22 pm	[۵۵]
نانوذرات مغناطیسی	روش استخراج RNA برای تشخیص سارس-کووید-۲ توسط MNPهای عامل دار شده با پلی‌کربوکسیل	قادر به جذب اختصاصی RNA ویروسی از نمونه‌های زیستی مانند بزاق، خلط یا سواب بینی هستند.	۱۰ نسخه از سارس-کووید-۲	[۵۶]

pcMNP چندین مزیت نسبت به روش استخراج مبتنی بر ستون معمولی دارند. این برتري‌ها شامل عملکرد خوب اتصالRNA ویروسی آن‌ها و افزایش ۱۰ برابری حساسیت است. از سوي دیگر، pcMNP–RNA به دست آمده با روش جداسازی MNP را می‌توان به راحتی مانند روش تکثیر هم دمای متصل به حلقه استفاده کرد. بنابراین، می‌توان از این روش برای توسعه دستگاه‌های آزمایش در نقطه مراقبت استفاده کرد [۴۹].

جدا از فناوری‌های نوظهور که در بالا مورد بحث قرار گرفت، در جدول ۱ چند روش دیگر مبتنی بر فناوری نانو برای تشخیص ویروس‌ها ارائه شده است. سامانه‌های متعددی مانند سامانه‌های مبتنی بر کاغذ، میکروسیالات، پراکندگی رامان با افزایش سطح، سامانه‌های رنگ‌سنجی، سامانه‌های مبتنی بر تلفن‌های هوشمند و حسگرهای الکتروشیمیایی در حال توسعه هستند. چنین رویکردهایی در مراحل اولیه خود هستند و در حال حاضر استفاده از آنها برای تشخیص کووید-۱۹ دشوار است.

۳-۳- نانومواد جهت درمان

ویژگی‌های منحصربه فرد نانوذرات مانند: (۱) اندازه ذرات کوچک (که می‌تواند انتقال دارو را تسهیل کند)، (۲) نسبت سطح به حجم زیاد (که اطمینان می‌دهد محموله‌های بزرگ دارویی را در خود جای می‌دهد) و (۳) بار سطحی قابل تنظیم (برای تسهیل ورود سلول از طریق غشای سلولی با بار منفی) باعث می‌شود که نانوذرات ابزارهای جذابی برای درمان ویروسی باشند. هم چنین نشان داده شده است که نانوذرات می‌توانند دارای خواص زیست تقلیدي باشند که منجر به بهبود خواص ضدویروسی ذاتی می‌شوند [۵۷]. نانومواد‌ی مانند نانوذرات لیپیدی، طلا، یا نانوکپسول‌ها می‌توانند دارو را مستقیماً به سلول‌های آلوده به ویروس SARS-CoV-2منتقل کنند. این کار باعث افزایش تمرکز دارو در محل عفونت و کاهش آسیب به بافت های سالم می شود. برای نمونه نانوذرات لیپیدی به صورت هدفمند داروی رمدسیویر را به ریه می رساند [۳۶]. برخی نانومواد، مانند نانوذرات نقره یا روی اکسید، مستقیما RNA ویروس را غیرفعال می‌کنند [۱۵].

۴- نتیجه گیری

ویروس کرونا شرایط اضطراری در سرتاسر جهان ایجاد کرد و نتیجه آن چندین میلیون فرد آلوده و مرگ بسیاری از افراد بود. علاوه براین مشکلات اجتماعی و اقتصادی زیادی را به همراه داشت. در این شرایط اضطراری، استفاده از نانومواد باعث کاهش سطح انتقال و کنترل سطح آلودگی مکان‌های عمومی شده است. پوشش‌های ضدویروسی مبتنی بر نانومواد برای جلوگیری و از بین بردن ویروس در ماسک صورت وغیره تولید می‌شوند. ترکیبات نانو در ساخت مواد ضد عفونی کننده دست، کیت‌های تشخیصی و پیشگیری و ساخت واکسن و داروهای ضد ویروسی مشترک هستند. ثبت اختراع‌هاي ایسپاسنت نشان می‌دهد که تا ماه مي سال ۲۰۲۰، از مجموع ۱۳۳۷۹ اختراعات انجام شده در برابر ویروس کرونا، ۱۳۷۰ مورد مربوط به فناوری نانو بوده است که این تعداد نشان‌دهنده‌ی نقش کلیدی و برجسته این شاخه علم می باشد.

***عهده دار مکاتبات**

نشانی: گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. پیام نگار: ah.amiri@um.ac.ir

مراجع

[1] W. Wu, A. Wang, M. Liu, Lancet **395**, 497 (**2020**).
[2] D. Yang, Int. J. Nanomed. **16**, 623 (**2021**).
[3] S. J. T. Rezaei, E. Sarijloo, H. Rashidzadeh, S. Zamani, A. Ramazani, A. Hesami, E. Mohammadi, React. Funct. Polym. **146**, 104399 (**2020**).
[4] H. Rashidzadeh, H. Danafar, H. Rahimi, F. Mozafari, M. Salehiabar, M. A. Rahmati, M. Mirsaeidi, Nanomed. **16**, 497 (**2021**).
[5] H. A. Hussein, F. L. Khaphi, R. Sivaramakrishnan, S. Poornima, M. A. Abdullah, J. Microencapsul. **1**, 31 (**2025**).
[6] D. Purohit, P. Jalwal, D. Manchanda, S. Saini, R. Verma, D. Kaushik, V. Mittal, M. N. Kumar, T. Bhattacharya, M. Rahman, R. Dutt, P. Pandey, Recent Pat. Nanotechnol. **17**, 190 (**2023**).

[34] Z. Wang, W. Ma, X. Fu, Y. Qi, Y. Zhao, S. Zhang, Biotechnol. Adv. **64**, 108171 (**2023**).
[35] R. John, J. Monpara, S. Swaminathan, R. Kalhapure, Pharmaceutics. **16**, 131 (**2024**).
[36] Z. Tang, X. Zhang, Y. Shu, M. Guo, H. Zhang, W. Tao, Nano Today. **36**, 101019 (**2021**).
[37] M. Mehta, T. A. Bui, X. Yang, Y. Aksoy, E. Goldys, W. Deng, ACS Materials Au. **3**, 1234 (**2023**).
[38] A. Wadhwa, A. Aljabbari, A. Lokras, C. Foged, A. Thakur, Pharmaceutics. **12**, 102 (**2020**).
[39] M. Uddin, M. A. Roni, Vaccines. **9**, 1033 (**2021**).
[40] P. Moitra, M. Alafeef, K. Dighe, M. B. Frieman, D. Pan, ACS Nano. **14**, 7617 (**2020**).
[41] R. Gupta, P. Sagar, N. Priyadarshi, S. Kaul, R. Sandhir, V. Rishi, N. K. Singhal, Front. Nanotechnol. **2**, 6 (**2020**).
[42] G. Rocchitta, A. Spanu, S. Babudieri, G. Latte, G. Madeddu, G. Galleri, S. Nuvoli, P. Bagella, M. I. Demartis, V. Fiore, P. A. Serra, Sensors 16 (2016) 780.
[43] A. Sharma, N. Sharma, A. Kumari, H. J. Lee, T. Kim, K. M. Tripathi, Applied Materials Today **18**, 100467 (**2020**).
[44] S. K. Vashist, Point-of-care diagnostics: Biosensors. **7**, 62 (**2017**).
[45] C. Huang, T. Wen, F. J. Shi, X. Y. Zeng, Y. J. Jiao, ACS Omega. **5**, 12550 (**2020**).
[46] R. Gupta, P. Sagar, N. Priyadarshi, S. Kaul, R. Sandhir, V. Rishi, N. K. Singhal, Front. Nanotechnol. **2**, 6 (**2020**).
[47] Z. Zhao, H. Cui, W. Song, X. Ru, W. Zhou, X. Yu, BioRxiv. (**2020**).
[48] S. R. Ahmed, S. W. Kang, S. Oh, J. Lee, S. Neethirajan, Heliyon. **4**, e00766 (**2018**).
[49] Z. Chen, Z. Zhang, X. Zhai, Y. Li, L. Lin, H. Zhao, L. Bian, P. Li, L. Yu, Y. Wu, G. Lin, Anal. Chem. **92**, 7226 (**2020**).
[50] P. Moitra, M. Alafeef, K. Dighe, M. B. Frieman, D. Pan, ACS Nano. **14**, 7617 (**2020**).
[51] T. Wen, C. Huang, F. J. Shi, X. Y. Zeng, T. Lu, S. N. Ding, Y. J. Jiao, Analyst **145**, 5345 (**2020**).
[52] C. Huang, T. Wen, F. J. Shi, X. Y. Zeng, Y. J. Jiao, ACS Omega. **5**, 12550 (**2020**).
[53] G. Qiu, Z. Gai, Y. Tao, J. Schmitt, G. A. Kullak-Ublick, J. Wang, ACS Nano. **14**, 5268 (**2020**).
[54] J. Zhang, B. Xie, K. Hashimoto, Brain. Behavior and Immunity **87**, 59 (**2020**).
[55] G. Qiu, Z. Gai, Y. Tao, J. Schmitt, G. Kullak-Ublick, J. Wang, ACS Nano. **14**, 5268 (**2020**).
[56] M. G. Kim, J. Y. Park, Y. Shon, G. Kim, G. Shim, Y. K. Oh, Asian J. Pharm. Sci. **9**, 227 (**2014**).
[57] S. A. Meo, I. A. Bukhari, J. Akram, A. S. Meo, D. C. Klonoff, Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 1663 (**2021**).
[7] H. Miao, Z. Teng, C. Wang, H. Chong, G. Wang, Chem. Eur. J. **25**, 929 (**2019**).
[8] X. Li, J. Yu, S. Wageh, A. A. Al-Ghamdi, J. Xie, Small. **12**, 6640 (**2016**).
[9] H. Kenar, E. Akman, E. Kacar, A. Demir, H. Park, H. Abdul-Khaliq, C. Atas, E. Karaoz, Colloids Surf. B. **108**, 305 (**2013**).
[10] J. Wang, G. Zhang, P. Zhang, Appl. Catal. B. **239**, 77 (**2018**).
[11] H. Zazo, C. I. Colino, J. M. Lanao, J. Controlled Release. **224**, 86 (**2016**).
[12] S. Guha, S. Chakrabarty, Adv. Phys. X. **10**, 2101234 (**2025**).
[13] A. M. El-Khawaga, A. Zidan, A. El-Mageed, J. Mol. Struct. **1288**, 135787 (**2023**).
[14] N. K. Pandey, L. Chudal, J. Phan, L. Lin, O. Johnson, M. Xing, J. Ping Liu, H. Li, X. Huang, Y. Shu, W. Chen, J. Mater. Chem. B. **7**, 6630 (**2019**).
[15] T. Frippiat, T. Art, C. Delguste, Nanomaterials. **15**, 202 (**2025**).
[16] C. Zhang, Y. Li, D. Shuai, Y. Shen, D. Wang, Biochem. Eng. J. **355**, 399 (**2019**).
[17] R. Li, L. Cui, M. Chen, Y. Huang, Aerosol Sci. Eng. **5**, 1 (**2021**).
[18] H. Fathizadeh, P. Maroufi, M. Momen-Heravi, S. Dao, K. Ganbarov, P. Pagliano, S. Spotsito, H. S. Kafil, Infez. Med. **28**, 185 (**2020**).
[19] S. Talebian, G. G. Wallace, A. Schroeder, F. Stellacci, J. Conde. Nat. Nanotechnol. **15**, 618 (**2020**).
[20] M. C. Sportelli, M. Izzi, E. A. Kukushkina, S. I. Hossain, R. A. Picca, N. Ditaranto, N. Cioffi, Nanomaterials. **10**, 802 (**2020**).
[21] H. Rashidzadeh, H. Danafar, H. Rahimi, F. Mozafari, M. Salehiabar, M. A. Rahmati, S. Rahamooz-Haghighi, N. Mousazadeh, A. Mohammadi, Y. N. Ertas, A. Ramazani, Nanomedicine. **16**, 497 (**2021**).
[22] B. Tilocca, A. Soggiu, V. Musella, D. Britti, M. Sanguinetti, A. Urbani, P. Roncada, Microbes and Infection. **22**, 218 (**2020**).
[23] Z. Chen, Z. Zhang, X. Zhai, Y. Li, L. Lin, H. Zhao, L. Bian, P. Li, L. Yu, Y. Wu, G. Lin, Anal. Chem. **92**, 7226 (**2020**).
[24] L. Dai, G. F. Gao, Nature Reviews Immunology. **21**, 73 (**2021**).
[25] E. Shim, A. P. Galvani, Vaccine. **30**, 6700 (**2012**).
[26] S. P. Kaur, V. Gupta, Virus Research. **288**, 198114 (**2020**).
[27] H. Wang, Y. Zhang, B. Huang, W. Deng, Y. Quan, W. Wang, X. Yang, Cell. **182**, 713 (**2020**).
[28] A. Bouazzaoui, A. A. Abdellatif, F. A. Al-Allaf, N. M. Bogari, S. Al-Dehlawi, S. H. Qari, Pharmaceutics. **13**, 140 (**2021**).
[29] N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, D. Weissman, Nat. Rev. Drug Discovery. **17**, 261 (**2018**).
[30] M. A. Islam, Y. Xu, W. Tao, J. M. Ubellacker, M. Lim, D. Aum, J. Shi. Nat. Biomed. Eng. **2**, 850 (**2018**).
[31] K. A. Hajj, K. A. Whitehead, Nat. Rev. Mat. **2**, 1 (**2017**).
[32] M. D. Buschmann, M. J. Carrasco, S. Alishetty, M. Paige, M. G. Alameh, D. Weissman, Vaccines. **9**, 65 (**2021**).
[33] X. Wang, H. Chen, Z. Luo, X. Fu, Carbohydr. Polym. **138**, 192 (**2016**).