

نانوذرات برای مقابله با کووید-۱۹

نرگس نیکوفرد^{۱*}، نرگس کریمی زاده^۲

۱- پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان

۲- گروه حالت جامد، دانشکده فیزیک، دانشگاه علم و صنعت، تهران

چکیده

گسترش کووید-۱۹ در سراسر جهان تهدیدی جدی برای سلامت انسان و اقتصاد جهانی است و به عنوان یک چالش جدید در زمینه پزشکی در نظر گرفته می شود. در این مقاله اطلاعات کاملی در زمینه درمان ویروس ها با کمک نانوذرات از طریق اتصال به ویروس، آزادسازی گونه های اکسیژن واکنش پذیر یا یون های مخرب ارائه می شود. در مقاله حاضر، کاربردهای کنونی و بالقوه فناوری نانو برای مقابله با ویروس ها در تولید انواع مواد مبتنی بر نانو مانند سامانه های نانوحامل برای درمان، ضد عفونی کننده ها، وسایل محافظت شخصی و دستگاه های تشخیص مورد بررسی قرار گرفته است. این روش ها می توانند برای ویروس های جدیدی که در آینده ظاهر می شوند نیز مورد استفاده قرار بگیرد.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، نانوذرات، نانوپزشکی، ویروس

* ایمیل نویسنده مسئول: nikoofard@kashanu.ac.ir

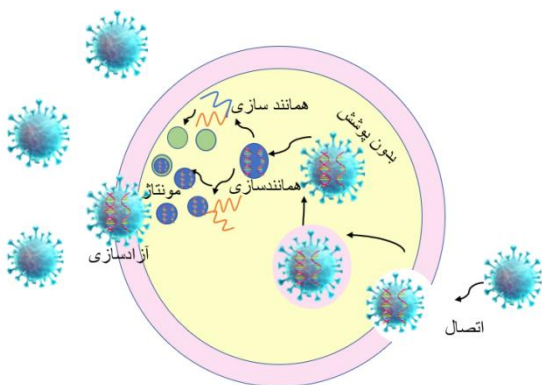
۲- فرایند تکثیر ویروس در سلول های میزبان

مخاطب تنفسی انسان محل اصلی ورود ویروس های تنفسی از جمله آنفولانزا و کووید-۱۹ است [۱۰]. مراحل متفاوت از ورود ویروس به سلول میزبان تا تکثیر آن و سپس آزادسازی ویروس های جدید در سلول های دیگر در شکل ۱ نشان داده شده است. برای ورود، پروتئین اسپایک در سطح غشای کووید-۱۹ به پروتئین آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) اتصال می یابد. در پی اتصال، همجوشی با غشای سلولی میزبان آغاز شده و سپس ماده ژنتیکی ویروس در سیتوپلاسم سلول میزبان منتشر می شود. ویروس از ماشین سلولی میزبان برای تکثیر RNA استفاده می کند و همزمان mRNA ویروسی تولید پروتئین های مورد نیاز ویروس را هدایت می کند. پروتئین های ساخته شده به همراه RNA تکثیر شده در ویروس های جدید سامان می یابند و از طریق برون ریزی در سلول های همسایه آزاد می شوند [۱۱].

۱- مقدمه

بیماری های عفونی بخش مهمی از مرگ و میرهای جهان را موجب می شوند و ویروس ها عامل اصلی در یک سوم آنها هستند [۱]. به عنوان مثال، ویروس های کرونا خانواده بزرگی از ویروس های دارای RNA هستند که عامل ایجاد سندرم تنفسی حاد در انسان و حیوانات اهلی می باشند [۲]. به طور خاص، کووید-۱۹ در درجه اول دستگاه تنفسی را آلوده می کند، ولی می تواند اندام های دیگر را نیز درگیر کرده و شرایط پیچیده ای را ایجاد بکند [۳]. عوارض خاصی در دستگاه قلبی عروقی [۴] همچون انعقاد خون [۵]، آمبولی ریه [۶] و مشکلات کبدی [۷] نیز برای این بیماری گزارش شده است. در نتیجه، استفاده از مواد جدید برای مقابله با کووید-۱۹ و کاهش عوارض ناشی از آن، امری مطلوب است [۸].

هدف از این مقاله، مروری بر روش های استفاده از مواد در ابعاد نانو برای درمان، تشخیص و فعالیت ضد ویروسی علیه کووید-۱۹ است. در مورد کووید-۱۹، راهکارهای عدم انتقال شامل رعایت بهداشت فردی (در کنار واکسیناسیون) می باشد. بنابراین، یک رویکرد استفاده از نانوذرات در تجهیزات محافظت شخصی (همچون ماسک) می باشد. رویکردهای متفاوت دیگر شامل فعالیت های نوری ضد ویروسی، درمان های مبتنی بر نانوذرات و ایجاد حسگرهای تشخیصی است که برای درمان و قرنطینه بموقع افراد مبتلا مفید هستند. کلیه این روش ها می توانند به عنوان راهی برای ادامه استفاده از فناوری نانو در برابر انواع ویروس ها باشند، زیرا توانایی نانوذرات برای مقابله با کروناویروس ها در گذشته نیز به کار گرفته شده است [۹].



شکل ۱. فرایند ورود ویروس به سلول و تکثیر آن در سلول میزبان.

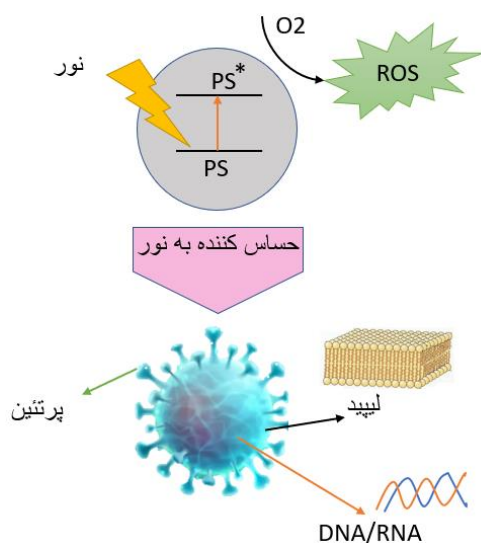
نسبت به حالتی که نانوذره وجود ندارد ایجاد شود. در عین حال، سرم خون موش‌هایی که این واکسن را دریافت کردند، حاوی مقدار بیشتری پادتن بوده است [۲۴].

مواد کمکی برای افزایش کارایی واکسن‌ها برای افراد مسن نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۲۵]. با در نظر گرفتن احتمال جهش‌های تصادفی ویروس که ممکن است شکل آنتی‌ژن را تغییر دهند، نانومواد کاربردی با تعداد زیادی مولکول به طور همزمان برای افزایش کارایی واکسن‌ها و توانایی پیشگیری آن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۴].

۴- غیر فعال سازی از طریق فوتودینامیک

درمان فوتودینامیک (PDT) یک روش متداول برای درمان سرطان است. درمان فوتودینامیکی از طریق هدایت عامل حساس به نور (PS) به محل مورد نظر و سپس تابش نور با طول موج مناسب صورت می‌گیرد. برای سطح بدن از طول موج‌های کوتاه و برای بافت‌های عمیق از طول موج‌های بلند که عمق نفوذ بیشتری دارند، استفاده می‌شود. تابش نور به عامل حساس به نور موجب ایجاد گرما و رهایش گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) و مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود. لازم به توضیح است که کوتاه بودن طول موج منابع نوری مربوطه استفاده از این روش را برای درمان تومورهای عمیق محدود می‌کند [۲۶].

تاکنون، درمان فوتودینامیک برای درمان انواع ویروس‌های پوشش‌دار و بدون پوشش و باکتری نیز مورد استفاده قرار گرفته است. این روش قابلیت خوبی برای درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی و پاکسازی شاره‌ها - برای نمونه پلاسمای خون - از آلودگی‌ها دارد [۲۷]. شکل ۲ طرحواره‌ای از این پدیده را نشان می‌دهد، که گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر موجب آسیب به ژنوم، غشا یا پروتئین‌های ویروس می‌شود. استفاده از درمان فوتودینامیک برای کووید-۱۹ نیز پیشنهاد شده است [۲۸].



شکل ۲. طرحواره فرایند مهار فوتودینامیکی ویروس.

۳- استفاده از نانوذرات در واکسن‌ها

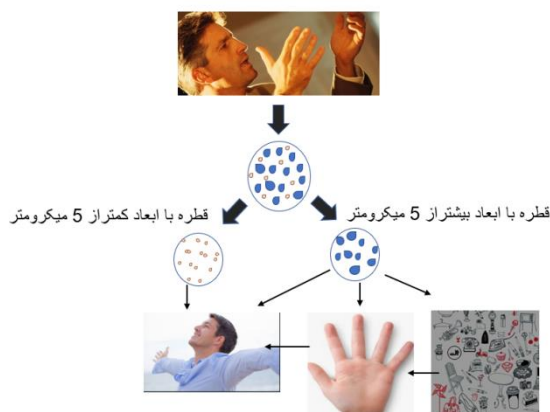
دستگاه ایمنی با شناسایی ساختارهایی که ویروس ایجاد می‌کند، برای مقابله با ویروس اقدام می‌کند [۱۲]. در تولید اکثر واکسن‌ها، رهیافت اصلی شناسایی پروتئین اسپایک است که در سطح ویروس قرار دارد. به این منظور از روش‌های متفاوتی همچون ویروس کشته یا ضعیف شده، بهره‌گیری از ناقل ویروسی و DNA یا mRNA استفاده می‌شود [۱۳].

در رهیافت استفاده از ناقل ویروسی، ژن مربوط به پروتئین اسپایک از طریق یک حامل ویروسی به بدن منتقل می‌شود. این ژن در داخل سلول‌های میزبان تکثیر شده و سیستم ایمنی برای پاسخ به آن پادتن‌های مورد نیاز را می‌سازد. در نتیجه بدن فرد در مقابله با ویروس اصلی مجهز به پادتن‌های لازم برای شناسایی پروتئین اسپایک خواهد بود. در روش DNA یا mRNA ژن مربوط به پروتئین اسپایک به طور مستقیم و بدون حامل ویروسی به سلول‌ها فرستاده می‌شود [۱۴]. البته، به طور عمومی تردیدهایی در مورد واکسن‌های مبتنی بر پروتئین اسپایک وارد شده است [۱۵].

نانوذرات به دلیل تنوعی که دارند می‌توانند در طراحی واکسن‌هایی با اثرگذاری بالا به کار گرفته شوند [۱۶]. از جمله، استفاده از نانوذرات برای محافظت از واکسن‌های مبتنی بر آنتی‌ژن (m-RNA و DNA) و جلوگیری از تجزیه آنتی‌ژن در جریان خون ضروری است [۱۷]. آنتی‌ژن‌ها می‌توانند داخل نانوحامل قرار داده شده و یا روی آن نشاندگی شوند. در صورتی که سطح نانوذره با مواد مناسب پوشانده شود، می‌تواند در رسانش هدفمند آنتی‌ژن به سلول‌های ارائه‌دهنده ژن (antigen presenting cells) و دیگر سلول‌های دستگاه ایمنی عملکرد خوبی داشته باشند. به علاوه، بعضی از نانوذرات به طور ذاتی محرک دستگاه ایمنی بوده و می‌توانند پاسخ به واکسن را افزایش بدهند [۱۸].

انتخاب نانوحامل مناسب بسته به مشخصات آنتی‌ژن دارد. مثلاً یکی از واکسن‌های مربوط به کووید-۱۹ که بر پایه m-RNA ساخته شده است از نانوذرات لیپیدی به عنوان حامل استفاده می‌کند (واکسن مدرنا) [۱۹]. نانوذرات لیپیدی از چهار جزء اصلی تشکیل شده‌اند: یک لیپید کاتیونی که عامل اصلی تشکیل نانوذره است، پلی‌اتیلن گلیکول متصل به لیپید، کلسترول و فسفولیپیدهای طبیعی [۱۷]. دو واکسن مبتنی بر m-RNA - که از نانوذرات لیپیدی استفاده می‌کنند - بازدهی بیش از ۹۵ درصد از خود نشان داده‌اند و این به دلیل محافظت خوب از آنتی‌ژن و راحتی نفوذ نانوذرات لیپیدی به داخل سلول‌هاست [۲۰].

مواد کمکی واکسن موادی هستند که موجب می‌شوند سیستم ایمنی پاسخ بهینه‌تری به یک آنتی‌ژن خاص داشته باشد [۲۱]. نانوذرات می‌توانند خواص ذاتی داشته باشند که خودشان به عنوان مواد کمکی استفاده شوند یا به عنوان حامل برای مواد کمکی مورد استفاده قرار بگیرند [۱۴]. در مورد کووید-۱۹، نشان داده شده است که اتصال پتید واقع در سطح پروتئین اسپایک روی یک نانوذره باعث می‌شود که پاسخ ایمنی بهتری



شکل ۳. روش های انتقال ویروس

انواع متفاوتی از نانوذرات برای پاکسازی هوا، سطوح و تجهیزات محافظتی پیشنهاد شده‌اند. این نانوذرات با آزاد کردن یون‌های مخرب، گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و یا برهمکنش‌های نورگرمایی که موجب آزاد شدن گرما و تخریب غشای ویروس می‌شود عمل می‌کنند [۴۰]. نشان داده شده است که پارچه‌های معمولی در صورتی که به شکل ترکیبی (مثلاً کتان-ابریشم) استفاده شوند، می‌توانند تا ۸۰ درصد مانع از عبور ذرات با اندازه کمتر از ۳۰۰ نانومتر بشوند [۴۱]. ماسک‌های خودتمیزشونده مبتنی بر نانوفیبرهای حاوی TiO_2 برای محافظت در برابر کووید-۱۹ ساخته شده‌اند. قابلیت استفاده مجدد از این ماسک‌ها نگرانی عمومی در مورد تجمع ماسک‌های مصرف شده در طبیعت را کم می‌کند [۴۲]. استفاده از گرافن بر روی ماسک و تجهیزات پزشکی و سپس پاکسازی ویروس از سطح گرافن با نور و گرما امکان‌پذیر است [۴۳]. زیرا مواد جدید همچون گرافن و اکسید گرافن قابلیت جذب آلودگی‌ها و خاصیت ضد میکروبی دارند و استفاده از آنها برای ساخت فیلتر هوا نیز با موفقیت صورت گرفته است [۴۴، ۴۵].

۶- درمان‌های دارویی مبتنی بر نانوذرات

یک راهکار عمده برای درمان کووید-۱۹ هدف قرار دادن پروتئین اسپایک توسط پادتن‌های خنثی‌کننده است. به این منظور پادتن‌های متفاوت بدن -از نظر قابلیت آنها برای اتصال به ناحیه سطحی پروتئین اسپایک- مورد بررسی قرار می‌گیرند. راهکار دیگر هدف قرار دادن ژنوم ویروس کووید-۱۹ توسط RNA مداخله‌گر است. RNA مداخله‌گر توالی مکمل ژنوم ویروس دارد و با اتصال به ژنوم ویروس آن را خنثی می‌کند [۴۶]. یک چالش، جهش‌های مکرر ویروس هست ولی با شناسایی نواحی از پروتئین اسپایک و ژنوم که از تغییر حفظ می‌شوند می‌توان بر این مشکل غلبه کرد [۴۷]. نانوذرات به خصوص آنهایی که برای موارد غذایی و دارویی مورد تایید قرار گرفته‌اند، می‌توانند به عنوان حامل برای این دو دسته دارو استفاده شوند [۴۸].

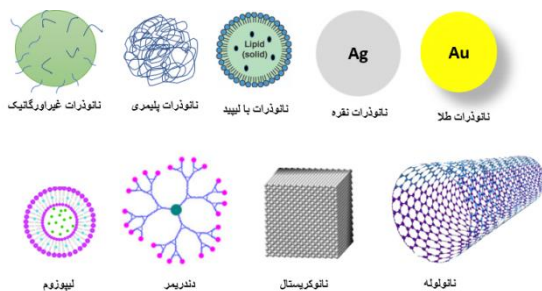
نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن عامل‌دار شده با مولکول‌های کلروپن و آپتامرهای مشخصه باکتری برای شناسایی و پاکسازی خون از باکتری به روش فوتودینامیک مورد استفاده قرار گرفته‌اند. توانایی این نانوذرات برای پاکسازی به حدی است که از خون پاکسازی شده برای تزریق مجدد به موش بهره‌گیری شده است [۲۹]. به طور کلی، تاثیر نانوذرات در رسانش بهتر و گزینش انتخابی عوامل حساس به نور موجود است [۳۰]. رسانش بهتر به نواحی مورد نظر موجب کاهش آسیب به بافت‌های دیگر بدن می‌شود. برای نمونه می‌توان نانوذره را درون غشای لیپیدی به همراه مواد دارویی دیگر قرار داد. این امر موجب می‌شود که با تابش لیزر گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر غشای لیپیدی را پاره کرده و به همراه داروی مورد نیاز در مکان مورد نظر آزاد شوند [۳۱].

نشان داده شده است که ویروس کووید-۱۹ تمایل به اتصال به پورفیرین در مولکول هموگلوبین دارد و همین موجب کاهش اکسیژن خون در مبتلایان می‌شود [۳۰]. از طرف دیگر، نانوذرات آهن مغناطیسی عامل‌دار شده با پورفیرین در گذشته برای غیرفعال‌سازی نوری موجودات زنده در ابعاد میکرو مورد استفاده قرار گرفته است [۳۲]. این نتایج، یک امکان استفاده از نانوذرات در درمان فوتودینامیک کووید-۱۹ را نشان می‌دهند. همچنین در سال‌های اخیر، پژوهش‌های متفاوتی در زمینه درمان فوتودینامیکی کووید-۱۹ با نانوذرات صورت گرفته است. از جمله نانوذرات استفاده شده می‌توان نانومیل‌های طلای عامل‌دار شده با ACE-2 [۳۳]. نانوذرات با هسته پلیمر نیمه‌رسانا و سطح پلی‌اتیلن گلیکول آرایش شده با پادتن‌های خنثی‌کننده [۳۴] و نانوذرات کورکومین در کوپلیمر اسید گلایکولیک-کو-لاکتیک [۳۵] را نام برد.

۵- پایداری ویروس در هوا و سطوح و روش پیشگیری

با شروع همه‌گیری کووید-۱۹، مطالعات بسیاری بر پایداری ویروس بر روی سطوح متفاوت پرداخته و مدت زمان پایداری آن را گزارش کردند [۳۶]. با گذشت زمان و افزایش دانش عمومی در زمینه این ویروس، مشخص شده است که اصلی‌ترین راه انتقال ویروس از طریق هواست و ویروس به ندرت بر روی سطوح یافته شده است [۳۷].

صحبت و حتی تنفس افراد موجب پراکنده شدن قطرات درشت و ذرات ریز در هوا می‌شود. محاسبات نظری نشان می‌دهند که ذرات ریز حاوی ویروس تا ۳ روز می‌تواند در هوا باقی بمانند [۳۸]. این قطرات در دمای کمتر و رطوبت بالاتر تا سه برابر دورتر می‌توانند منتقل بشوند [۳۹]. با توجه به این امر، اصلاح راهکارهای پیشگیری از بیماری اهمیت دارد. برای نمونه، در سامانه‌های حمل و نقل شهری تاکید بیشتری بر استفاده از ماسک و رعایت فاصله اجتماعی، و همچنین توجه بیشتری به تهویه هوا بایستی انجام شود [۳۷]. شکل ۳ هر دو مسیر انتقال ویروس (قطرات تنفسی و اقلام آلوده به ویروس) را نشان می‌دهد.



شکل ۴. نمایی از نانوذرات مورد استفاده در درمان ویروس‌ها

داروهای موجود همانند پادتن خنثی‌کننده و RNA مداخله‌گر برای هر ویروس متفاوت هستند و دارویی که برای کلیه ویروس‌ها اثرگذار باشد وجود ندارد. همچنین، توانایی عمومی نانوذرات در اتصال به ویروس و ممانعت از ورود آن به سلول بازگشت‌پذیر است و در نتیجه وقتی به عنوان دارو و در غلظت‌های کم مورد استفاده قرار می‌گیرند، تاثیری بر ویروس ندارند. نکته دیگر در استفاده از نانوذرات اطمینان از غیرسمی بودن آنها با توجه به ضعف عمومی بیمار است. با توجه به این موارد، به تازگی نانوذرات طلا پوشیده شده با آندکان اسید سولفونیک و ۱-اکتان تیول طراحی شده‌اند که به صورت بازگشت‌ناپذیر به ویروس متصل شده و موجب تغییر شکل ویروس می‌شوند. آندکان اسیدسولفونیک زنجیره بلند آبگریزی دارد که به اسید سولفونیک آزادی حرکت داده و باعث اتصال چندظرفیتی نانوذرات طلا به ویروس می‌شود. از طرف دیگر ۱-اکتان تیول نیز موجب افزایش حلالیت و زیست‌سازگاری نانوذره می‌شود. این نانوذرات غیرسمی بوده و قابلیت از بین بردن ویروس‌های متفاوت را نشان داده‌اند [۵۸]. با توجه به این اهداف مشترک، داروی غیرسمی و عمومی برای ویروس‌ها با استفاده از سیکلودکسترین نیز ساخته شده است [۵۹].

۶-۱- تنظیم سیستم ایمنی

مهم‌ترین عامل فوت در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ سندرم پریشانی تنفسی حاد است. این عارضه ناشی از سندرم آزادسازی سیتوکین یا طوفان سیتوکین است. آزادسازی سیتوکین‌ها و ایجاد التهاب اموری هستند که در جریان مقابله طبیعی سیستم ایمنی با ویروس رخ می‌دهند. اما پاسخ فزاینده سیستم ایمنی موجب ترشح بیش از حد سیتوکین می‌شود که به آسیب به ریه و دیگر اندام‌ها و نهایتاً مرگ منتهی می‌شود. انواع متفاوتی از داروها برای تنظیم عملکرد سیستم ایمنی بدن پیشنهاد شده‌اند [۶۲، ۶۳].

برای نمونه، استفاده از دگزامتازون نانوفرموله شده برای درمان کووید-۱۹ پیشنهاد شده است. دگزامتازون در کلیه مراحل متفاوت کووید-۱۹ شامل طوفان سیتوکین، تجمع شاره و سلول‌های ایمنی در ریه‌ها و فیبری شدن سلول‌های ریه نقش خوبی در کنترل بیماری نشان داده است. استفاده از لیپوزوم‌ها

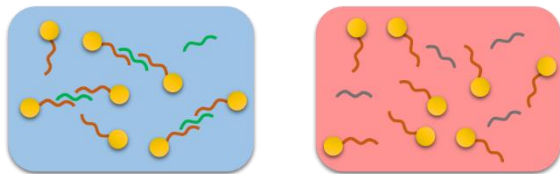
با توجه به نوظهور بودن ویروس کووید-۱۹، یافته‌های علمی در مورد درمان‌های مبتنی بر نانوذرات که خاص آن باشد اندک است. با این حال، می‌توان از نتایج پژوهش‌های قبلی در زمینه ویروس‌ها برای یافتن درمان‌های مبتنی بر نانوذرات برای کووید-۱۹ بهره گرفت. نقش نانوذرات در رسانش داروهای مرتبط با کووید-۱۹ همانند نقشی است که در سایر زمینه‌های پزشکی دارند.

در بعضی موارد، استفاده از حامل‌های نانوذرات برای اثرگذاری داروها ضروری است و موجب رسانش مقدار مورد نیاز دارو به سلول‌ها می‌شود [۴۹]. نانوحامل‌ها می‌توانند برای رفع محدودیت‌های خاص یک دارو مثلاً انحلال‌پذیری کم آن [۵۱] یا سمیت عمومی آن برای بدن [۵۰] مورد استفاده قرار بگیرند. همچنین می‌تواند برای رسانش بهتر آن به سلول‌های مورد نظر در بیماری انتخاب بشود [۵۲]. در بعضی موارد، دارو برای تطبیق بهتر با نانوحامل تغییر داده می‌شود [۵۳]. همچنین، نانوذرات می‌توانند برای تحویل همزمان ترکیبی از داروها نیز مورد استفاده قرار بگیرند تا بازدهی درمان را افزایش بدهند [۴۶].

نانوذرات اقزون بر اینکه حامل‌هایی برای رسانش هدفمند دیگر داروها هستند، به طور ذاتی نیز خاصیت ضدویروسی از خود نشان می‌دهند. نانوذرات شامل نانوذرات نقره (Ag)، نانوذرات طلا (Au)، نقاط کوانتومی (QD)، اکسید گرافن (GO)، مواد سیلیکونی، پلیمرها و درخت‌سان‌ها دارای فعالیت ضدویروسی ذاتی هستند [۱۱]. نانوذرات سلنیوم نیز قابلیت ضدویروسی از خود نشان داده‌اند [۵۴]. علاوه بر اینها، آگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های بنیادی به عنوان نانوحامل‌های با قابلیت هدفگیری و زیست‌سازگاری بالا برای انتقال داروهای کووید-۱۹ پیشنهاد شده‌اند [۶۰]. شکل ۴ به صورت طرح‌وار تنوع نانوذرات پرکاربرد در مقابله با ویروس‌ها را نشان می‌دهد.

به طور کلی، نانوذرات فلزی همانند نقره و مس از طریق سه ساز و کار موجب نابودسازی ویروس می‌شوند، (۱) آزادسازی یون‌ها یا گونه‌های مخرب ویروس، (۲) اتصال به ویروس و ممانعت از اتصال ویروس به میزبان و (۳) آزادسازی گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر در درمان فتودینامیک. نانوذرات از جهت اتصال چندظرفیتی با ویروس و پروتئین‌های سطح آن می‌توانند نقش موثری در درمان کووید-۱۹ داشته باشند [۵۵].

می‌توان از آرایش سطح نانوذره با پپتیدهای مناسب برای برهمکنش قوی‌تر با ویروس بهره گرفت. در یک پژوهش اخیر، اتصال موثر، خاص و طولانی‌مدت ویروس کووید-۱۹ به نانوذرات طلای متصل به پپتید مشخصه روی سطح ACE2 مورد مطالعه قرار گرفته است [۵۶]. نانوذرات ساخته شده از وژیکول‌های دارای غشای سلولی و پروتئین‌های سطحی مناسب می‌توانند ویروس و سیتوکین‌های التهابی را جذب کرده و از سلول‌های بدن محافظت کنند [۵۷]. اکسید گرافن نیز از طریق اتصال به ویروس موجب کاهش جذب آن به سلول می‌شود و همزمان می‌تواند برای رسانش دارو نیز مورد استفاده قرار گیرد [۴۴].



شکل ۵. طرحواره تشخیص کرونا بر اساس نانوذرات. توالی مکمل ژن خاص کووید-۱۹ به سطح نانوذرات طلا متصل شده است. در صفحه سمت راست (چپ)، ژنی که به محلول اضافه شده است، با توالی متصل به نانوذره جفت نیست (هست).

حسگر کووید-۱۹ بر اساس اسپکتروسکوپی انتقال انرژی سطح نانوذره با استفاده از نانوستاره‌های طلا متصل به آبتامر DNA قابلیت شناسایی مقادیر بسیار اندک ویروس را دارد. این ساختار نانوستاره‌ای همزمان می‌تواند با اتصال به ویروس مانع عفونت‌زایی آن شود [۷۲]. حسگرهایی برای شناسایی کووید-۱۹ بر اساس نانوخوشه‌های نقره [۷۳]، بر اساس نانوزایم (آنزیم‌های مصنوعی) بر پایه کاغذ [۷۴] و بر پایه نانومواد چندگانه با قابلیت شناسایی ویروس در تنفس افراد [۷۵] ساخته شده‌اند. حسگرهایی مبتنی بر نانوذرات پلاسمونی با قابلیت تشخیص با چشم غیرمسلح نیز طراحی شده است [۷۶]. یک حسگر مبتنی بر ترانزیستور اثر میدان برای شناسایی سریع کووید-۱۹ با استفاده از گرافن که روی سطح آن پادتن مربوط به پروتئین اسپایک نشانداده شده، ساخته شده است. این حسگر بسیار حساس بوده و نیازی به پیش‌پرداخت یا برچسب زدن نمونه ندارد [۷۷]. مقایسه بین رهیافت قدیمی و رهیافت‌های سریع جدید برای شناسایی کووید-۱۹ مزایا و معایب هریک از آنها را نشان می‌دهد [۷۸]. همچنین، شناسایی افرادی که سرم خون آنها دارای پادتن برای مقابله با کووید-۱۹ هست، برای درمان‌های مبتنی بر پلاسمای خون امری دارای اهمیت است و حسگرهایی به این منظور طراحی شده‌اند [۷۹].

۸. نتیجه گیری

امروزه نانوفناوری در زمینه پزشکی جایگاه ویژه‌ای پیدا نموده است. این مقاله با مرور طیف گسترده‌ای از کاربردهای نانوفناوری در بخش‌های پیشگیری، تشخیص و درمان همچون واکسن‌های مبتنی بر نانوذرات، فرایندهای نوری ضدویروسی مانند درمان فوتودینامیک و تشخیص توسط نانوحسگرها سعی در روشن نمودن برخی از کاربردهای این فناوری نوین در پیشگیری و درمان ویروس‌ها به ویژه ویروس کووید-۱۹ نموده است. نتایج مطالعات گسترده نشان داده است که کاربرد فناوری نانو در پزشکی در غلبه بر ویروس‌ها نتایج بسیار خوبی را از خود نشان داده است. بنابراین، همان گونه که بررسی شد، یک فرصت خوب برای مبارزه با کووید-۱۹، ارائه فرایندها، مواد و ابزار برای افزایش حساسیت، سرعت و قابلیت تشخیص و ارائه گزینه‌های موثرتر برای درمان‌های مبتنی بر نانوذرات است. تولید و تبدیل دانش به محصول، افزون بر مبارزه با همه‌گیری کنونی، ابزاری برای پیشگیری از شیوع ویروس در آینده را فراهم

برای انتقال دگزامتازون به دلیل تجمع ذاتی این نانوذرات در ماکروفاژها (سلول‌های بیگانه‌خوار) -وقتی از طریق تزریق یا تنفس وارد بدن می‌شوند- مناسب است [۶۱]. استفاده از نانوحامل‌ها برای رسانش هدفمند داروها به سیستم ایمنی می‌تواند نقش اساسی در محدود کردن عوارض داشته باشد. در کنار آن، خود نانوذرات نیز می‌توانند برای تنظیم رفتار سیستم ایمنی بدن مورد استفاده قرار بگیرند. به عنوان یک درمان گیاهی، نانوکورکومین نقش موثری در کاهش سیتوکین‌های التهابی از خود نشان داده است [۶۴]. راهکار دیگر، حذف سیتوکین‌های التهابی از جریان خون است. جاذب‌های کربن مزوحفره و گرافن از موادی هستند که در این جهت استفاده شده‌اند [۶۵].

۷- نانوذرات در فناوری‌های تشخیص کووید-۱۹

روش پایه‌ای در شناسایی ویروس، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز -رونویسی معکوس (RT-PCR) است [۶۶]. این رهیافت زمانبر هست و از این جهت روش‌های تشخیصی سریع‌تر برای جلوگیری از انتقال بیماری مورد نیاز است. یک روش ساده که نانوفناوری برای شناسایی پیشنهاد می‌دهد، استفاده از نانوذرات طلای متصل به پادتن ویروس است. در نمونه‌هایی که ویروس در محلول وجود داشته باشد، نانوذرات متصل به پادتن از طریق ویروس به یکدیگر اتصال پیدا کرده و رنگ نمونه از قرمز به آبی تغییر پیدا می‌کند (شکل ۵) [۶۷]. برای آسان شدن تشخیص در روش پایه (RT-PCR) نیز از نانوذرات طلا بهره‌گیری شده است [۶۸]. بر این اساس، حسگرهای ارزان قیمت و با قابلیت تشخیص مقادیر بسیار کم برای شناسایی کووید-۱۹ ساخته شده‌اند [۶۹].

حسگر زیستی دیگری بر اساس خواص پلاسمونی و نورگرمایی نانوذرات طلا برای افزایش دقت شناسایی کووید-۱۹ در مقایسه با روش پایه‌ای RT-PCR پیشنهاد داده شده است. در این حسگر نانوذرات طلا همراه با گیرنده‌های DNA مکمل روی سطح‌شان در یک آرایه دوبعدی قرار داده شده‌اند. این حسگر قابلیت تشخیص مقادیر در حد پیکومولار و شناسایی هدف در مخلوطی از چند ژن را دارد [۷۰]. حسگر الکتروشیمیایی ارزان، سریع و حساس دیگری نیز با استفاده از نانوذرات طلا با گیرنده‌های DNA مکمل ساخته شده است. این حسگر بر پایه کاغذ ساخته شده است که استفاده از آن را آسان می‌کند، در زمان کمتر از ۵ دقیقه می‌تواند نتیجه را مشخص کند و جهش‌های ژنتیکی نیز بر نتیجه آن اثرگذار نیست [۷۱].



T. De Oliveira, M. Vermeulen, K. Van der Berg, and T. Rossouw, *Nature Medicine*, 27, 622-625 (2021).

[16] P. Lung, J. Yang, and Q. Li, *Nanoscale*, 12, 5746-5763 (2020).

[17] N. Pardi, M.J. Hogan, F.W. Porter, and D. Weissman, *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, 261-279 (2018).

[18] R. Pati, M. Shevtsov, and A. Sonawane, *Frontiers in immunology*, 9, 2224 (2018).

[19] F. Amanat, and F. Krammer, *Immunity*, 52, 583-589 (2020).

[20] A. Khurana, P. Allawadhi, I. Khurana, S. Allwadh, R. Weiskirchen, A.K. Banothu, D. Chhabra, K. Joshi, and K.K. Bharani, *Nano Today*, 38, 101142 (2021).

[21] V. Schijns, D. O'Hagan, *InPractical Aspects of Vaccine Development*, 9-25 (2016).

[22] S.P. Kasturi, I. Skountzou, R.A. Albrecht, D. Koutsonanos, T. Hua, H.I. Nakaya, R. Ravindran, S. Stewart, M. Alam, M. Kwissa, and F. Villinger, *Nature*, 470, 543-547 (2011).

[23] X. Tan, L. Sun, J. Chen, and Z.J. Chen, *Annual Review of Microbiology*, 72, 447-478 (2018).

[24] Y.F. Kang, C. Sun, Z. Zhuang, R.Y. Yuan, Q. Zheng, J.P. Li, P.P. Zhou, X.C. Chen, Z. Liu, X. Zhang, and X.H. Yu, *ACS Nano*, 15, 2738-2752 (2021).

[25] A.L. Cunningham, H. Lal, M. Kovac, R. Chlibek, S.J. Hwang, J. Díez-Domingo, O. Godeaux, M.J. Levin, J.E. McElhaney, J. Puig-Barberà, and C. Vanden Abeele, *New England Journal of Medicine*, 375, 1019-1032 (2016).

[26] J. Xie, Y. Wang, W. Choi, P. Jangili, Y. Ge, Y. Xu, J. Kang, L. Liu, B. Zhang, Z. Xie, and J. He, *Chemical Society Reviews* (2021).

[27] J.A. Willis, V. Cheburkanov, G. Kassab, J.M. Soares, K.C. Blanco, V.S. Bagnato, and V.V. Yakovlev, *Applied Physics Reviews*, 8, 021315 (2021).

[28] R. Fekrazad, *Photobiomodulation and antiviral photodynamic therapy as a possible novel approach in COVID-19 management*, 255-257 (2020).

[29] J. Wang, H. Wu, Y. Yang, R. Yan, Y. Zhao, Y. Wang, A. Chen, S. Shao, P. Jiang, and Y.Q. Li, *Nanoscale*, 10, 132-141 (2018).

[30] N. Kipshidze, N. Yeo, and N. Kipshidze, *Nature Photonics*, 14, 651-652 (2020).

[31] K. Zhu, G. Liu, J. Hu, and S. Liu, *Biomacromolecules*, 18, 2571-2582 (2017).

[32] C. M. Carvalho, *et al*, *ACS Nano*, 4, 7133-7140 (2010).

[33] H. I. Labouta, N. Hooshmand, T. Upreti, and M. A. El-Sayed, *Plasmonics*, 1-5 (2021).

[34] X. Cai, *et al*, *bioRxiv* (2020).

می کند. هرچند که استفاده از نانوذرات در مقابله با ویروس‌ها مفید فایده تشخیص داده شده است لیکن تاکنون اثرات این ذرات بر روی بدن انسان به خوبی مشخص نشده است که این امر تا حدودی مانع از استفاده گسترده صنعتی این روش در درمان ویروس‌ها شده است.

۹. تشکر و قدردانی

از آقای دکتر مهدی اسماعیلزاده برای مطالعه پیش‌نویس مقاله و نظرات سازنده تشکر می‌کنیم.

۱۰. منابع

[1] R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman, S. Lim, K. Shibuya, V. Aboyans, J. Abraham, T. Adair, R. Aggarwal, S.Y. Ahn, and M.A. AlMazroa, *The Lancet*, 380, 2095-2128 (2012).

[2] S. Perlman, and J. Netland, *Nature Reviews Microbiology*, 7, 439-450 (2009).

[3] C. Robba, D. Battaglini, P. Pelosi, and P. R. Rocco, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14, 865-868 (2020).

[4] Y.Y. Zheng, Y.T. Ma, J.Y. Zhang, and X. Xie, *Nature Reviews Cardiology*, 17, 259-260 (2020).

[5] Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang, P. Xia, W. Cao, W. Jiang, H. Chen, X. Ding, H. Zhao, H. Zhang, and C. Wang, *New England Journal of Medicine*, 382, e38 (2020).

[6] G.B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi, and E. Gherbesi, *European Heart Journal*, 41, 1858-1858 (2020).

[7] C. Zhang, L. Shi, and F.S. Wang, *The lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5, 428-430 (2020).

[8] Z. Tang, N. Kong, X. Zhang, Y. Liu, P. Hu, S. Mou, P. Liljeström, J. Shi, W. Tan, J.S. Kim, and Y. Cao, *Nature Reviews Materials*, 5, 847-860 (2020).

[9] R. Medhi, P. Srinoi, K. Ngo, H.V. Tran, and T.R. Lee, *ACS Applied Nano Materials*, 3, 8557-8580 (2020).

[10] J.S. Kutter, M.I. Spronken, P.L. Fraaij, R.A. Fouchier, and S. Herfst, *Current Opinion in Virology*, 28, 142-151 (2018).

[11] S. Gurunathan, M. Qasim, Y. Choi, J.T. Do, C. Park, K. Hong, J.H. Kim, and H. Song, *ACS Nano*, 15, 2738-2752 (2020).

[12] M. Rokni, V. Ghasemi, and Z. Tavakoli, *Reviews in Medical Virology*, 30, e2107 (2020).

[13] N. Lurie, M. Saville, R. Hatchett, and J. Halton, *New England Journal of Medicine*, 382, 1969-1973 (2020).

[14] G. Chauhan, M.J. Madou, S. Kalra, V. Chopra, D. Ghosh, and S.O. Martinez-Chapa, *ACS Nano*, 14, 7760-7782 (2020).

[15] C.K. Wibmer, F. Ayres, T. Hermanus, M. Madzivhandila, P. Kgagudi, B. Oosthuysen, B.E. Lambson,

- Proceedings of the National Academy of Sciences, 115, E9944-E9952 (2018).
- [53] T.A. Kulkarni, A.N. Bade, B. Sillman, B.L.D. Shetty, M.S. Wojtkiewicz, N. Gautam, J.R. Hilaire, S. Sravanam, A. Szlachetka, B.G. Lamberty, and B.M. Morsey, *Nature Materials*, 19, 910-920 (2020).
- [54] L. He, J. Zhao, L. Wang, Q. Liu, Y. Fan, B. Li, Y.L. Yu, C. Chen, and Y.F. Li, *Nano Today*, 36, p.101037 (2021).
- [55] T.A. Tabish and M.R. Hamblin, *Nano Today*, 35, p.100962 (2020).
- [56] V.S.D. Mesias, H. Zhu, X. Tang, X. Dai, Y. Guo, W. Liu, and J. Huang, *Chemical Communications* (2021).
- [57] L. Rao, S. Xia, W. Xu, R. Tian, G. Yu, C. Gu, P. Pan, Q.F. Meng, X. Cai, D. Qu, and L. Lu, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 27141-27147 (2020).
- [58] V. Cagno, P. Andreozzi, M. D'Alicarnasso, P.J. Silva, M. Mueller, M. Galloux, R. Le Goffic, S.T. Jones, M. Vallino, J. Hodek, and J. Weber, *Nature Materials*, 17, 195-203 (2018).
- [59] S.T. Jones, V. Cagno, M. Janeček, D. Ortiz, N. Gasilova, J. Piret, M. Gasbarri, D.A. Constant, Y. Han, L. Vuković, and P. Král, P., 2020. *Science Advances*, 6, p. eaax9318 (2020).
- [60] S. Gupta, V. Krishnakumar, Y. Sharma, A.K. Dinda, and S. Mohanty, *Stem Cell Reviews and Reports*, 17, 33-43 (2021).
- [61] T. Lammers, A.M. Sofias, R. van der Meel, R. Schiffelers, G. Storm, F. Tacke, S. Koschmieder, T.H. Brümmendorf, F. Kiessling, and J.M. Metselaar, *Nature Nanotechnology*, 15, 622-624 (2020).
- [62] T. Hirano and M. Murakami, *Immunity*, 52, 731-733 (2020).
- [63] P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, and J.J. Manson, *The Lancet*, 395, 1033-1034 (2020).
- [64] H. Valizadeh, S. Abdolmohammadi-Vahid, S. Danshina, M.Z. Gencer, A. Ammari, A. Sadeghi, L. Roshangar, S. Aslani, A. Esmailzadeh, M. Ghaebi, and S. Valizadeh, *International Immunopharmacology*, 89, 107088 (2020).
- [65] C. Weiss, M. Carriere, L. Fusco, I. Capua, J.A. Regla-Nava, M. Pasquali, J.A. Scott, F. Vitale, M.A. Unal, C. Mattevi, and D. Bedognetti, *ACS Nano*, 14, 6383-6406 (2020).
- [66] B. Udugama, P. Kadhiresan, H.N. Kozlowski, A. Malekjahani, M. Osborne, V.Y. Li, H. Chen, S. Mubareka, J.B. Gubbay, and W.C. Chan, *ACS Nano*, 14, 3822-3835 (2020).
- [67] T.T.S. Lew, K.M.M. Aung, S.Y. Ow, S.N. Amrun, L. Sutarlie, L.F. Ng, and X. Su, *ACS Nano* (2021).
- [35] M. Pourhajibagher, M. Azimi, V. Haddadi-Asl, H. Ahmadi, M. Gholamzad, S. Ghorbanpour, and A. Bahador, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 34, 102286 (2021).
- [36] N. Van Doremalen, T. Bushmaker, D.H. Morris, M.G. Holbrook, A. Gamble, B.N. Williamson, A. Tamin, J.L. Harcourt, N.J. Thornburg, S.L. Gerber, and J.O. Lloyd-Smith, *New England journal of medicine*, 382, 1564-1567 (2020).
- [37] *Nature*, 590, 7 (2021), <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00277-8>
- [38] R.R. Netz, *The Journal of Physical Chemistry B*, 124, 7093-7101 (2020).
- [39] L. Zhao, Y. Qi, P. Luzzatto-Fegiz, Y. Cui, and Y. Zhu, *Nano Letters*, 20, 7744-7750 (2020).
- [40] S. Talebian, G.G. Wallace, A. Schroeder, F. Stellacci, and J. Conde, *Nature Nanotechnology*, 15, 618-621 (2020).
- [41] A. Konda, A. Prakash, G.A. Moss, M. Schmoldt, G.D. Grant, and S. Guha, *ACS Nano*, 14, 6339-6347 (2020).
- [42] Q. Li, Y. Yin, D. Cao, Y. Wang, P. Luan, X. Sun, W. Liang, and H. Zhu, *ACS Nano*, 15, 11992-12005 (2021).
- [43] V. Palmieri, and M.J.N.T. Papi, *Nano Today*, 33, 100883 (2020).
- [44] Y. Tu, M. Lv, P. Xiu, T. Huynh, M. Zhang, M. Castelli, Z. Liu, Q. Huang, C. Fan, H. Fang, and R. Zhou, *Nature Nanotechnology*, 8, 594-601 (2013).
- [45] M.G. Stanford, J.T. Li, Y. Chen, E.A. McHugh, A. Liopo, H. Xiao, and J.M. Tour, *ACS Nano*, 13, 11912-11920 (2019).
- [46] G. Chauhan, M.J. Madou, S. Kalra, V. Chopra, D. Ghosh, and S.O. Martinez-Chapa, *ACS Nano*, 14, 7760-7782 (2020).
- [47] M.J. van Dongen, R.U. Kadam, J. Juraszek, E. Lawson, B. Brandenburg, F. Schmitz, W.B. Schepens, B. Stoops, H.A. van Diepen, M. Jongeneelen, and C. Tang, *Science*, 363, eaar6221 (2019).
- [48] Z. Tang, X. Zhang, Y. Shu, M. Guo, H. Zhang, and W. Tao, *Nano Today*, 36, 101019 (2021).
- [49] J.E. Dahlman, C. Barnes, O.F. Khan, A. Thiriot, S. Jhunjunwala, T.E. Shaw, Y. Xing, H.B. Sager, G. Sahay, L. Speciner, and A. Bader, *Nature Nanotechnology*, 9, 648-655 (2014).
- [50] Y. Zhang, N. Li, H. Suh, and D.J. Irvine, *Nature Communications*, 9, 1-15 (2018).
- [51] A.E. LaBauve, T.E. Rinker, A. Noureddine, R.E. Serda, J.Y. Howe, M.B. Sherman, A. Rasley, C.J. Brinker, D.Y. Sasaki, and O.A. Negrete, *Scientific Reports*, 8, 1-13 (2018).
- [52] C.D. Sago, M.P. Lokugamage, K. Paunovska, D.A. Vanover, C.M. Monaco, N.N. Shah, M.G. Castro, S.E. Anderson, T.G. Rudoltz, G.N. Lando, and P.M. Tiwari,



- [68] W.S. Zhang, J. Pan, F. Li, M. Zhu, M. Xu, H. Zhu, Y. Yu, and G. Su, *Analytical Chemistry*, 93, 4126-4133 (2021).
- [69] E.B. Aydın, M. Aydın, and M.K. Sezgintürk, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 345, 130355 (2021).
- [70] G. Qiu, Z. Gai, Y. Tao, J. Schmitt, G.A. Kullak-Ublick, and J. Wang, *ACS Nano*, 14, 5268-5277 (2020).
- [71] M. Alafeef, K. Dighe, P. Moitra, and D. Pan, *ACS Nano*, 14, 17028-17045 (2020).
- [72] A. Pramanik, Y. Gao, S. Patibandla, D. Mitra, M.G. McCandless, L.A. Fassero, K. Gates, R. Tandon, and P.C. Ray, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 12, 2166-2171 (2021).
- [73] D. Li, H. Chen, X. Gao, X. Mei, and L. Yang, *ACS Sensors*, 6, 613-627 (2021).
- [74] D. Liu, C. Ju, C. Han, R. Shi, X. Chen, D. Duan, J. Yan, and X. Yan, *Biosensors and Bioelectronics*, 173, 112817 (2021).
- [75] B. Shan, Y.Y. Broza, W. Li, Y. Wang, S. Wu, Z. Liu, J. Wang, S. Gui, L. Wang, Z. Zhang, and W. Liu, *ACS Nano*, 14, 12125-12132 (2020).
- [76] P. Moitra, M. Alafeef, K. Dighe, M.B. Frieman, and D. Pan, *ACS Nano*, 14, 7617-7627 (2020).
- [77] G. Seo, G. Lee, M.J. Kim, S.H. Baek, M. Choi, K.B. Ku, C.S. Lee, S. Jun, D. Park, H.G. Kim, and S.J. Kim, *ACS Nano*, 14, 5135-5142 (2020).
- [78] N.P. Shetti, A. Mishra, S.D. Bukkitgar, S. Basu, J. Narang, K. Raghava Reddy, and T.M. Aminabhavi, *ACS Applied Bio Materials*, 4, 1178-1190 (2021).
- [79] F. Amanat, D. Stadlbauer, S. Strohmeier, T.H. Nguyen, V. Chromikova, M. McMahon, K. Jiang, G.A. Arunkumar, D. Jurczyszak, J. Polanco, and M. Bermudez-Gonzalez, *Nature Medicine*, 26, 1033-1036 (2020).

Nano-particles against SARS-Cov2

Narges Nikoofard^{1,*}, Narges Karimizadeh²

¹ Institute of Nano-science and Nano-technology, University of Kashan, Kashan

² Department of Physics, Iran University of Science and Technology, Tehran

Abstract:

The fast spread of COVID-19 in the world has raised as a serious threat for human health and global economy and is considered as a new challenge in medicine. In this paper, complete information is presented about treatment of viruses with the aid of nano-particles via attachment to the virus, release of reactive oxygen species, or destructive ions. In the present paper, present and potential applications of nano-technology to deal with viruses are reviewed, in the synthesis of various nano-based materials such as nano-delivery systems for treatment, personal protective equipment, and diagnostic devices. Here, the role of nano-materials in drug delivery is similar to other fields in nano-medicine; however, their intrinsic accumulation in macrophages is favorable for COVID-19. Nano-materials can be used in masks for longer usage times or air filters to ensure more protection. The new nano-based diagnostics are faster and sometimes more accurate than the traditional PCR method. The discussed nano-particle based methods for COVID-19 can also be considered for new viruses that will appear in future.

Keywords: COVID-19, Nano-particles, Nano-medicine, Virus