

ذرات شبه ویروسی و کاربرد آن در نانوزیست فناوری

ناهید السادات شریعت نبوی^۱، عفت عالم زاده^۲، عصمت عالم زاده^{۳*}

^۱ گروه زیست فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

^۳ گروه زیست فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

چکیده

فناوری کاربرد نانوحامل های طبیعی باعث رشد امیدهایی در دگرگونی دانش پزشکی به ویژه در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری ها گردیده است. نانوذرات ویروسی (Virus nanoparticles; VNPs) و زیرمجموعه ی آنها، ذرات شبه ویروسی (Virus like particles; VLPs)، جزئی از این واحدهای ساختاری اند. ذرات شبه ویروسی به صورت غیرپوشش دار و پوشش دار بوده و می توانند به صورت نو ترکیب بعد از بیان شدن یک یا تعدادی پروتئین ساختمانی ویروسی ساخته شوند. امروزه ذرات شبه ویروسی گیاهی در زمینه های گوناگون دانش به عنوان نانوذراتی جدید و پراهمیت شناخته شده اند. کپسید ویروس های گیاهی به عنوان قالب های زیستی، ناقل های دارو و نانودستگاه در علوم مختلفی استفاده شده است. از طریق کشف ویژگی های ظاهری، ژنتیکی، شکل فضایی، روش تکثیر و مونتاژ پروتئین پوششی ویروس ها، می توان به واسطه ی دستکاری در ژنوم و پروتئین های ویروسی در زمینه های گوناگونی از آنها بهره برد. از شاخص ترین مزیت های کاربرد نانوذرات ویروس گیاهی، ایجاد حداقل سمیت در انسان و همچنین تاثیر اختصاصی آنهاست. برخی از ذرات شبه ویروسی به توسعه ی بالینی ورود کرده و تعداد کمی هم مجوز دریافت کرده و تجاری شده اند. در این بررسی پیش از بیان برخی از کاربردهای ذرات شبه ویروسی و ویروس های گیاهی در حوزه ی علم پزشکی و زیست فناوری به تعریف، تقسیم بندی، مزایا و معایب آنها پرداخته شده است.

ایمیل نویسنده مسئول: esmat.alemzadeh@gmail.com*

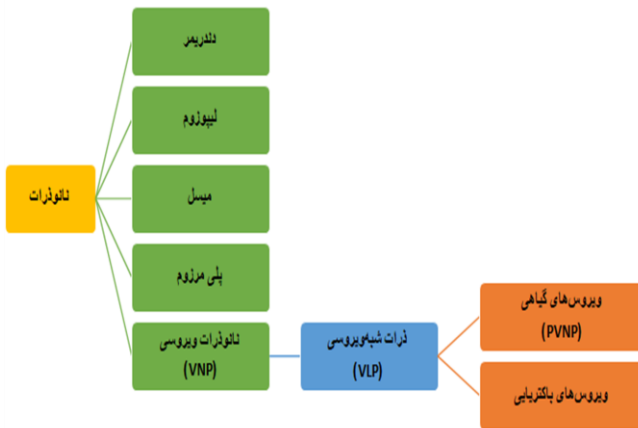
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۰ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۱/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۱

۱- مقدمه

امیدهای زیادی در علم پزشکی و زیست‌شناسی به واسطه‌ی پیشرفت‌های سریع کنونی در زمینه‌ی نانو فناوری، مهندسی پروتئین و علوم مواد پدید آمده است [۱]. نانوذرات برای کاربردهای زیست‌پزشکی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲ و ۳]. این حامل‌ها در بخش‌های زیادی از علوم پزشکی مثل بسته‌بندی و ره‌ایش هدفمند دارو توانایی بالقوه زیادی دارند و از مزایایی نظیر ممانعت از تعامل با محیط بیولوژیکی‌شان و تخریب دارو، افزایش جذب دارو به بافت مورد نظر مثل بافت تومور برخوردارند [۳ و ۱]. از جمله‌ی نانوحامل‌های مورد بررسی می‌توان دندریمرها، لیپوزوم‌ها، پلی‌مرزوم‌ها، میسل‌ها و ذرات شبه ویروسی (VLP) را نام برد که هر کدام مزایا و معایبی در درمان دارند (شکل ۱) [۵ و ۱].

ویروس‌ها عوامل عفونی میکروسکوپی و موجودات منحصراً درون سلولی هستند که به سلول‌های حیوانی، گیاهی یا باکتریایی جهت تکثیر

وابسته هستند [۶ و ۷]. در واقع ویروس‌ها برای حمله به میزبان خاص و انواع سلول تکامل یافته‌اند و برخی از آن‌ها قادر به ادغام ژنوم خود در میزبان گیاهی یا حیوانی خود هستند [۸]. همه‌ی ویروس‌ها دارای یک نوکلئیک اسید DNA یا RNA هستند که درون یک پوشش پروتئینی محصور شده و از ژن‌های ویروسی محافظت می‌کنند. بسیاری از ویروس‌ها همچنین دارای یک کپسید ویروسی هستند که نوکلئوکپسیدها را تشکیل می‌دهند و متشکل از لیپیدها و پروتئین‌های غشای سلولی میزبان و گلیکوپروتئین‌های ویروسی هستند. نوکلئوکپسیدها از ویروس‌ها در برابر تخریب محافظت و به اتصال آن‌ها به غشای سلول میزبان کمک می‌کنند. اخیراً، پیشرفت در ویروس‌شناسی و زیست‌شناسی مولکولی امکان ایجاد بسترهایی برای تولید [۶] گروهی از نانوذرات بیولوژیکی طبیعی و انواع وسیعی از نانوذرات ویروسی را امکان پذیر کرده است. ذرات شبه ویروسی زیرمجموعه‌ای از نانوذرات ویروسی فاقد ژنوم هستند که از پروتئین‌های ساختاری ویروسی تشکیل شده‌اند اما هیچ یک از قابلیت‌های عفونت یا تکثیر خود را حفظ نمی‌کنند و هنگامی که در سیستم‌های نو ترکیب بیان می‌شوند، تشکیل ساختارهای چند پروتئینی را تقلید می‌کنند (شکل ۱) [۳ و ۶ و ۹ و ۱۰]. در واقع،



شکل ۱. انواع نانوذرات مورد استفاده به عنوان وکتور

ذرات شبه‌ویروسی نانوساختارهایی مشابه ویروس‌های طبیعی از نظر تمامی خصوصیات مورفولوژیکی مانند شکل و اندازه با تنها تفاوت در فاقد ژنوم بودن، هستند [۱۱]. ساختارهای تکراری بدنه‌ی VLP‌ها سبب تحریک قوی سیستم ایمنی در هنگام دریافت و پس از دریافت این ذرات می‌شود [۷ و ۱۱]. VLP‌ها اخیراً به علت کاربردهای موفق در تحویل داروی هدفمند و استفاده در ژن‌درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۲].

مطالعات نشان داده است که ویروس‌های گیاهی سیستم ایمنی پستانداران را به خوبی تحریک می‌کنند و از سویی دیگر، قادر به ایجاد بیماری و عفونت در پستانداران نیستند. از این‌رو زیرمجموعه‌ای از VLP‌ها محسوب می‌شوند (شکل ۱) [۱۱ و ۱۳]. پیشرفت‌های حاصل شده در سال‌های اخیر برای افزایش گرایش به استفاده‌ی مفید از این ویروس‌ها به‌عنوان قالب‌های زیستی و انواع کاربردهای متنوع از واکنس‌سازی گرفته تا وسایل الکترونیکی به‌دلیل وجود همین ویژگی‌هاست [۳].

۲- تقسیم بندی ذرات شبه‌ویروسی براساس ساختار

ذرات شبه‌ویروسی از یک یا چند پروتئین ساختاری تشکیل شده‌اند. هنگامی که این ذرات به‌صورت نو ترکیب بیان می‌شوند، به‌دلیل توانایی ذاتی قادر به خودمونتاژی هستند [۷ و ۱۱]. این پروتئین‌ها توانایی مونتاژ در یک، دو یا سه لایه را دارند. VLP‌های با منشأ پاپیلوما ویروس انسانی، از یک یا چند

۳- مزایای نانوذرات ویروسی و ذرات

شبه‌ویروسی

واحدهای ساختاری نانوذرات ویروسی با خاصیت خودمونتازی می‌توانند به‌عنوان گزینه‌ی مناسبی جهت تولید نانوحامل‌ها در نظر گرفته شوند [۱ و ۲]. نانوذرات ویروسی ساختارهایی با اندازه‌های یکسانند که قابلیت تولید در مقادیر بالا را دارند و برطبق ساختارهای بسیار متقارنشان قادرند به‌عنوان یکی از پیشرفته‌ترین نانومواد طبیعی به حساب آیند به‌طوری که منفذهای درونی شان را می‌توان با مواد تصویربرداری، مولکول‌های دارویی و سایر نانوذرات پر نمود. ضمن اینکه می‌توان سطح بیرونی را برای محل‌های اتصال هدف طراحی کرد تا به سلول‌های ویژه ای متصل گردند. این ذرات با بهره‌گیری از بقایای اسیدآمینه فعال مانند لیزین یا باقیمانده‌های سیستمین تغییرات شیمیایی درون و بیرون را ممکن می‌سازند. به طور خاص، VLP‌ها را می‌توان با گروه‌های هدف مهندسی کرد و ویژگی این ابزار تحویل را افزایش داد. بسیاری از VLP‌ها همچنین می‌توانند به مونومرها و دایمرهای پروتئین پوششی متلاشی شوند و سپس در اطراف محموله‌ها دوباره جمع شوند تا به راحتی عوامل تصویربرداری، آنزیم‌ها و مواد درمانی را در داخل خود بارگیری کنند [۹].

VLP‌ها بسیار ایمن هستند و قادر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی با مسیرهای متفاوت از ایمنی ایجاد شده توسط واکنش‌های ویروسی غیرفعال می‌باشند [۱۲]. VLP‌ها از طریق تحریک ایمنی ذاتی در القای پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال نقش مهمی ایفا می‌کنند [۲۲]. توسعه‌ی اشکال مؤثرتر و هدفمندتر VLP با تغییر سطح ذرات به‌گونه‌ای که می‌توان آن‌ها را در سلول‌ها یا بافت‌های مشخصی معرفی کرد یا نیمه عمر آن‌ها را در میزبان افزایش داد، احتمالاً در آینده کاربرد آن‌ها را گسترش می‌دهد [۱۲].

در بین نانوذرات ویروسی، نانوذرات ویروسی گیاهی چندین جنبه‌ی مثبت را نسبت به نانوذرات عمومی مانند لیپوزوم‌ها، دندیرم‌ها یا نقاط کوانتومی ارائه می‌دهند. برخی از این مزایا شامل تجزیه‌پذیری، ایمنی برای ساختارهای شناخته شده‌ی انسانی، امکان اتصال لیگاند با کنترل شدید ساختار، دنیای نانو در دسترس بودن برای دستکاری‌های ژنتیکی و شیمیایی و روش‌های بسیار انعطاف‌پذیر برای تهیه‌ی آن‌ها می‌باشند [۲، ۲۳]. در واقع نانوذرات

پروتئین ساختمانی منفرد ساخته می‌شوند. پیکره‌ی اصلی ذره با قرار گرفتن تکراری شماری از این پروتئین‌ها در کنار هم تشکیل می‌شود. VLP‌های پیچیده‌تر حاوی چندین پروتئین ساختمانی‌اند. VLP‌های خانواده Reoviridae شامل دو تا چهار پروتئین متفاوت است که در چند لایه مستقر می‌شوند [۱۱ و ۱۴]. برخی از VLP‌ها نیز دارای یک پوشش لیپیدی خارجی هستند، که در این صورت بواسطه‌ی فرایند جوانه‌زنی از سلول خارج شده و در بخشی از غشای سلولی کپسید را در برمی‌گیرند [۱۱ و ۱۵]. لذا، از آنجا که VLP‌های پوششی شامل پروتئین‌های بیانی در غشای خود می‌باشند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. اخیراً VLP‌های نوترکیب که شکل نوینی از این ذراتند، گسترش یافته که ساختمانشان از یک پروتئین ویروسی مشتق شده و پروتئین‌های پوششی در آن‌ها از ویروس دیگر نشئت گرفته‌اند. در نتیجه این نوع VLP‌ها قابلیت استفاده در سیستم‌های دارورسانی را دارند. به نحوی که می‌توان پپتید مورد نظر را بر روی ذره سوار کرد. همچنین پروتئین‌های پوششی برای گیرنده‌های بافتی ویژه می‌توانند مانند یک نشانه عمل کنند. از این‌رو، VLP‌ها کاربردهای نوینی در ژن‌درمانی، انتقال دارو و درمان سرطان دارند [۱۱ و ۱۶ و ۱۹].

به طور کلی ذرات شبه‌ویروسی بر اساس ساختار ویروس‌های والدی [۲۰]، وجود یا عدم وجود پوشش‌های لیپیدی در دو گروه کلی ذرات شبه‌ویروسی غیرپوششی و ذرات شبه‌ویروسی پوشش‌دار قرار می‌گیرند [۲۰ و ۲۰].

۱-۲- ذرات شبه‌ویروسی غیرپوششی

ذرات شبه‌ویروسی غیرپوششی معمولاً از یک یا چند جزء که قابلیت خودمونتازی ذرات را داشته باشند، تشکیل می‌شوند و شامل هیچ یک از اجزای میزبان نمی‌باشند [۲۰، ۲۰].

۲-۲- ذرات شبه‌ویروسی پوششی

ذرات شبه‌ویروسی پوششی ساختارهای تقریباً پیچیده‌ای هستند که از غشای سلولی میزبان (به‌عنوان پوشش) با آنتی ژن‌های هدف در سطح بیرونی تشکیل شده‌اند که با چالش‌های تایید نظارتی و پایداریشان مواجه می‌شوند [۲۰ و ۲۰].

شکل VLP و تغییر یک اسیدآمینومی منفرد در توالی پروتئینی و بهبود عملکرد آن، دستیابی به پلی‌مورفیسم کنترل شده به‌واسطه‌ی تغییر طول و نوع درج توالی اسیدهای آمینه در حلقه‌ی خارجی تا حدودی چالش‌های این نانوذرات را کاهش داده است [۹ و ۱۲ و ۲۴].

۵- کاربردهای ذرات شبه ویروسی در زیست پزشکی

ساختار، یکنواختی، پایداری و عملکرد VLP‌ها توجه دانشمندان را در استفاده از آن‌ها به‌عنوان ابزاری منحصر به فرد در کاربردهای مختلف در زمینه‌های زیست‌پزشکی جلب کرده است [۲۷].

۵-۱- تولید واکسن

واکسن از مهمترین دستاوردهای بشریت است. در اواخر قرن بیستم، تلاش‌های دانشمندان برای جلوگیری از بیماری‌های عفونی از طریق واکسیناسیون و بهداشت عمومی به حدی موفقیت‌آمیز بود که امید به زندگی حدود ۳۰ سال افزایش یافت [۲۵]. هرچند واکسن‌های موجود و واکسن‌های علیه بیماری‌های ویروسی به شکل متداول که متکی بر سویه‌های ویروس و پاتوژن‌های زنده‌ی غیرفعال یا ضعیف شده از ویروس عفونی‌اند، تأثیرگذاری بالایی دارند، ولی غالباً در برخی از جمعیت‌ها سبب القای عوارض جانبی می‌شوند و همین امر تأکید کننده‌ی ضرورت گسترش و توسعه‌ی واکسن‌های با ایمنی بالاتر می‌باشد. اخیراً با پیشرفت در فناوری‌های مهندسی ژنتیک و DNA نوترکیب واکسن‌های زیرواحد توسعه یافته است. اگرچه واکسن‌های زیرواحد در برخی پاتوژن‌ها تأثیرگذار بوده اما غالباً به علت تغییر یا تاخوردگی نادرست پروتئین دارای ایمنی‌زایی پایینی هستند. VLP‌ها دسته‌ی ویژه‌ای از واکسن‌های زیرواحدی ویروسی‌اند که از ساختمان کلی ذره‌های ویروس تقلید می‌کنند، بنابراین ترکیب طبیعی آنتی‌ژنیک پروتئین‌های ایمنی‌زا را حفظ می‌کنند [۲۰ و ۲۱]. در طراحی واکسن ضدویروسی، واکسن‌های مبتنی بر VLP کاندیدهای چند منظوره‌ی جذابی با مزایایی مانند ساختارهای نانومقیاس خودمونتاز، اپی‌توپ‌های سطحی تکراری، سهولت تغییرات ژنتیکی و شیمیایی، تطبیق پذیری به‌عنوان پلتفرم‌های ارائه‌ی آنتی‌ژن، ایمنی ذاتی، مشخصات ایمنی بالاتر در مقایسه با

ویروسی گیاهی و باکتریایی از آنجا که علاوه بر زیست‌سازگاری و قابل تجزیه بودن، برای انسان و سایر پستانداران، غیربیماری‌زا و بی‌خطر هستند، با ارزش می‌باشند [۳]. ایده‌ی استفاده از VLP‌های گیاهی، ارزش درمان مبتنی بر ویروس را متحول کرده است، زیرا VLP‌های مبتنی بر ویروس‌های انسانی می‌توانند یک خطر ایمنی در نظر گرفته شوند. VLP‌های گیاهی از طریق جریان خون می‌توانند به بدن معرفی شوند و از طریق گردش خون به سلول‌های هدف برسند. اندازه و شکل پروتئین‌های کپسیدی ویروس‌های گیاهی (به قطر ۱۰ نانومتر) ایده آل برای گردش در جریان خون و انتقال به سلول‌های هدف می‌باشد [۸]. حفره‌های داخلی و سطوح بیرونی انواع ویروس‌های گیاهی با عوامل شیمیایی و ژنتیکی می‌تواند اصلاح شود. این تغییرات مکان‌های مناسبی را برای اتصال نشانگرها و مولکول‌های دارویی برای تصویربرداری عروقی و هدف قرار دادن تومور و سایر سلول‌ها فراهم می‌کند [۲].

۴- چالش‌های نانوذرات ویروسی و ذرات شبه‌ویروسی

ذرات شبه ویروس با توجه به مزیت‌های فراوانشان، به‌عنوان واکسن‌های مصنوعی، سیستم‌های انتقال دارو، ژن‌رسانی و بسیاری از کاربردهای تشخیصی و درمانی از پتانسیل قابل توجهی برخوردار هستند. با این حال، هنوز چالش‌های بسیاری برای این نانوذرات وجود دارد که باید در آینده مورد توجه قرار گیرد [۱۲]. از جمله‌ی این چالش‌ها می‌توان به نو بودن این فناوری، پیچیدگی مطالعات بالینی در آن [۲۰]، دستیابی به پلی‌مورفیسم کنترل شده با استفاده از یک زیرواحد پروتئین منفرد [۲۴]، مطالعات فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک [۲ و ۲۵]، بررسی در فاز حیوانی، نیمه‌عمر در میزبان [۱۲]، ایمنی‌زایی کمتر نسبت به ویروس والدی، عدم تاخوردگی و ساختار صحیح این ذرات در مقایسه با ویروس عفونت‌زای والدی، عدم همانندی الگوی اتصال این ذرات با ویروس والدی [۲۰] و احتمال خطر ایمنی VLP‌های مبتنی بر ویروس‌های انسانی اشاره کرد [۲۶ و ۸].

راهبردهایی مانند تغییر سطح ذرات برای افزایش نیمه عمر ذرات شبه‌ویروسی، جهش‌های نقطه‌ای در سطح ژنتیکی جهت ایجاد تغییر در اندازه و یا

۵-۲- واکسن سرطان

در دهه‌ی گذشته، ایمونوتراپی سرطان با مهارکننده‌های ایست بازرسی به نتیجه‌ی بالینی قابل توجهی در بیماران با مراحل پیشرفته‌ی سرطان رسیده‌است [۴۰]. با این حال، هزینه‌ی بالای چنین روش‌های درمانی و درصد کم پاسخ دهندگان بیمار لزوم یافتن راهکارهای جدید مبتنی بر ایمنی برای مبارزه با سرطان را نشان می‌دهد که برای بیمار مقرون به صرفه و کارآمد هستند [۴۱ و ۴۲]. آنتی‌ژن مرتبط با تومور و آنتی‌ژن‌های مخصوص تومور (نئوآنتی‌ژن) فرصتی برای تشخیص و تخریب تومور توسط سیستم ایمنی بدن ایجاد می‌کنند. با این حال، سلول‌های سرطانی چندین راهکار برای جلوگیری از تشخیص سیستم ایمنی اتخاذ کرده‌اند و منجر به حالت تحمل تومور می‌شوند [۴۳]. اصلاح‌کننده‌های پاسخ بیولوژیکی (مانند واکسن‌ها) پتانسیل مبارزه با سرطان را دارند و می‌توانند برای شکستن تحمل تومور استفاده شوند. واکسن باید تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های سرطانی را به سلول‌های B و T تحویل دهد. با پلتفرم VLP، حتی پپتیدهای کوتاه موجود در سلول‌های توموری می‌توانند به سلول‌های دندریتیک عرضه شوند تا پاسخ سلولی یا هومورال در برابر سرطان را القا کنند. نتایج مطلوب به دست آمده توسط واکسن‌های پیشگیرانه مبتنی بر VLP علیه سرطان ناشی از بیماری‌های عفونی این مفهوم را تقویت می‌کنند و تلاش‌های بسیاری در حال حاضر برای توسعه‌ی واکسن‌های مبتنی بر VLP در برابر بسیاری از سرطان‌های غیر عفونی نظیر سرطان‌های دهانه‌ی رحم، پوست، لوزالمعده، روده‌ی بزرگ، سینه و کارسینوم کبدی در دست اقدام است [۲۵ و ۴۴].

واکسن‌های زنده ضعیف شده و واکسن‌های غیرفعال می‌باشند [۲۱ و ۲۲]. ذرات شبه‌ویروسی ایمنی‌زایی قوی دارند و از این جهت با دیگر واکسن‌های زیرواحدی متفاوتند. دلیل این امر این است که این ذرات اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی پرتکرار را به سیستم ایمنی ارائه می‌دهند و به موازات واکسن‌های برپایه‌ی ناقل ویروسی حرکت کرده تا واکسن‌های مؤثر، محافظ و کارآمدی علیه بیماری‌های عفونی شدید ایجاد کنند [۷ و ۱۰ و ۲۱]. عمده اثربخشی ایمنی VLP‌ها به ویژگی‌های مورفولوژی آن‌ها از جمله شکل و اندازه مرتبط است که منجر به جذب مؤثر بوسیله‌ی سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی‌ژن به خصوص سلول‌های دندریتیک می‌شود. به علاوه، برعکس سایر آنتی‌ژن‌های بیرونی که قادر نیستند به مسیر کمپلکس سازگاری بافتی اصلی کلاس I (Major histocompatibility complex; MHC) برسند، آنتی‌ژن‌های ارائه شده بوسیله‌ی VLP‌ها به علت فقدان وجود عفونت یا تکثیر درون سلولی در ارتباط با هر دو کلاس‌های MHC، کلاس I و کلاس II ارائه می‌شوند [۱۱]. ارائه‌ی پپتیدهای VLP همراه با مولکول‌های کلاس I یا کلاس II کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) به ترتیب پاسخ سلولی CD8 T یا CD4+ را القا می‌کند. به طور همزمان سلول‌های T-helper (Th) را فعال می‌کنند که هم برای ایمنی سلولی و هم برای ایمنی هومورال مورد نیاز هستند. از آنجایی که VLP‌ها در دوزهای کمتر پاسخ محافظتی ایجاد می‌کنند، می‌توانند هزینه‌های واکسن را به میزان قابل توجهی کاهش دهند [۷، ۱۰].

تولید موفقیت‌آمیز واکسن‌های مبتنی بر VLP در مقیاس تجاری نیازمند بستر مناسب برای تولید در مقیاس بزرگ، بهینه‌سازی پارامترهای مربوط به ترانسداکشن، پردازش بالادستی و پایین‌دستی و نظارت بر کیفیت محصول در هر مرحله است. از طرفی اگرچه این زردها مشتمل بر پروتئین‌های کپسید می‌باشند و قادر به تحریک سیستم ایمنی بدن هستند ولی از آنجا که فاقد دیگر اجزای ویروسی‌اند ایمنی‌زایی کمتری نسبت به ویروس‌های والدی دارند (جدول ۱) [۱۰ و ۲۰].

جدول ۱. واکسن های مبتنی بر VLP و PVNP علیه بیماری ها و ویروس های مختلف

منبع	فاز بالینی/ تایید شده	بیماری/ پاتوژن هدف	سیستم بیانی	وکتور	آنتی ژن نمایش داده شده توسط VLP	نام واکسن
[۲۸]	تایید شده	مالاریا/ پلاسمودیوم فالسی پاروم	سلول های HEK293F	VLP	تکرارهای NANP از پروتئین سیرکوم پوروزونیت (CSP) و پروتئین پوشش دار کوچک HBV(HBsAgS)	M-HBsAgS-N4, M-HBsAgS-N9 VLPs
[۲۹]	تایید شده	مالاریای جفتی و پاپیلومای انسانی	اشریشیاکلی	VLP	اپی توپ HPV RG1 و آنتی ژن VAR2CSA PM	VLP های مبتنی بر کپسید AP205
[۳۰]	تایید شده	ویروس های PPRV	سلول حشرات- باکلوویروس	VLP	هماگلوتینین (H), ماتریکس PPRV (M), نوکلئوکپسید (N) و پروتئین های فیوژن (F)	PPRV VLPs
[۳۱]	تایید شده	ویروس های هپاتیت C (HCV)	سلول های Huh7	VLP	گلیکوپورین های E1 و E2	HCV VLPS
[۳۲]	تایید شده	ویروس هپاتیت B	مخمر	VLP	HBsAg	Recombivax HB®
[۳۴ و ۳۳]	تایید شده	ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)	اشریشیاکلی	VLP	L1 HPV16 L1 HPV18	Cecolin®
[۳۴ و ۳۵]	فاز ۱ / فاز ۲	آنفلانزای پاندمیک	سلول های گیاهی <i>N. benthamiana</i>	PVNP	Influenza A H5N1 HA	Influenza A H5N1 HA enveloped VLPs
[۳۷]	فاز ۱	هپاتیت B	سلول های گیاه تنباکو	PVNP	HBsAg	HBsAg enveloped VLPs
[۳۸]	فاز ۱	هاری	سلول های گیاه اسفنج	PVNP	گلیکوپروتئین هاری	AIMV particles displaying rabies glycoprotein
[۳۹]	فاز ۱	ویروس نورواک	سلول های گیاه سیب زمینی و تنباکو	PVNP	پروتئین کپسید ویروس های نورواک	NVCP non- enveloped VLPs

آنتیژن های تومور را تایید می کند. با این حال،
PVNP

برای شبیه سازی ایمنی ضد تومور به عنوان معرف های واکسیناسیون درجا به تومورها وارد می شوند و نقش ایفا می کنند. فراتر از تحریک ایمنی ذاتی PVNP ها، آن ها می توانند نانوحامل هایی برای آنتیژن ها باشند. PVNP ها، به دلیل گرایش طبیعی به سلول های ارائه دهنده آنتیژن به عنوان ادجوانت و

نانوذرات ویروس گیاهی (PVNPs) دارای قابلیت تحریک ایمنی ذاتی هستند و به عنوان کمک کننده های ایمنی برای تحریک پاسخ ایمنی ضد تومور مورد بررسی قرار گرفته اند. خواص تحریک کننده سیستم ایمنی PVNP ها، استفاده از آن ها در حمل آنتیژن برای واکسن ها، از جمله



این قابلیت تنظیم پلتفرم یکی از جنبه‌های منحصر به فرد این فناوری است که پتانسیل استفاده از مدل سیستم‌های انتقال دارو VLP را برای اهداف جدید ایجاد می‌کند [۹].

اپی‌توپ‌های پروتئین یا سایر مولکول‌های کوچک می‌توانند به سطح VLP متصل شوند. مولکول متصل شده در سطح VLP، یک پاسخ ایمنی قوی‌تر و کارآمدتری ارائه می‌دهد. با این حال، این رویکرد دارای محدودیت‌هایی از جمله زمان سنتز VLP کایمیریک و محدودیت اندازه‌ی اعمال شده بر روی پپتیدهای معرفی شده می‌باشد. همچنین افزایش بی‌ثباتی کپسیدهای اصلاح شده منجر به عملکرد محدود و عدم دسترسی و تغییرکانفورماسیون رزیدوهای معرفی شده می‌شود. اخیراً استفاده از نانوذرات ویروسی گیاهی برای تحویل هدفمند دارو به سلول‌های سرطانی ارزیابی شده است. این پژوهش‌ها بیان می‌دارد که نانوذرات ویروسی گیاهی علاوه بر عدم سمیت سلولی قادر به هدفگیری موثر و دقیق بافت‌های بیمار بوده و در نتیجه امکان دارورسانی اختصاصی را میسر می‌کنند (شکل ۲) [۴۹،۵۰].

۵-۵- تصویربرداری پزشکی

تصویربرداری داخل عروقی ابزاری بسیار قدرتمند برای تشخیص غیرتهاجمی بودن بیماری‌ها است. در تصویربرداری فلورسانس به طور معمول از نانوسفرها، لیپوزوم‌ها، دکستران‌ها، لکتین‌ها، پادتن‌ها، میکروسفرها، ذرات اکسید آهن و نقاط کوانتومی استفاده می‌شود. اما در وضوح و عمق نفوذ پرتو فلورسانس چالش‌های بالقوه‌ای وجود دارد. علاوه بر مزایای عوامل تصویربرداری مصنوعی باید به هزینه، انعطاف‌پذیری شیمیایی، دسترسی به فراهمی زیستی، سمیت و ثبات آن‌ها نیز توجه کرد. امروزه به منظور حذف برخی از این معایب استفاده از ویروس‌های گیاهی مورد توجه قرار گرفته است. عوامل تصویربرداری مانند رنگ‌های فلورسنت می‌توانند از طریق پیوند کووالانسی به نانوذرات ویروسی گیاهی متصل شوند و به‌دلیل زیست‌سازگاری برای تصویربرداری داخل عروقی بسیار کاربردی خواهند بود. به نظر می‌رسد که این ذرات دارای یک میل طبیعی برای اندوتلیوم عروقی، به ویژه عروق وریدی هستند. ذرات فلورسنت نانوذرات ویروس گیاهی برای تجسم عروق و جریان خون تا

به‌دلیل ظرفیت بارگذاری بالای اپی‌توپ‌های ایمنی‌زا می‌توانند ایمنی ضد توموری بدن را فعال یا تقویت کنند (شکل ۲) [۲۳].

۵-۳- تحویل هدفمند ژن

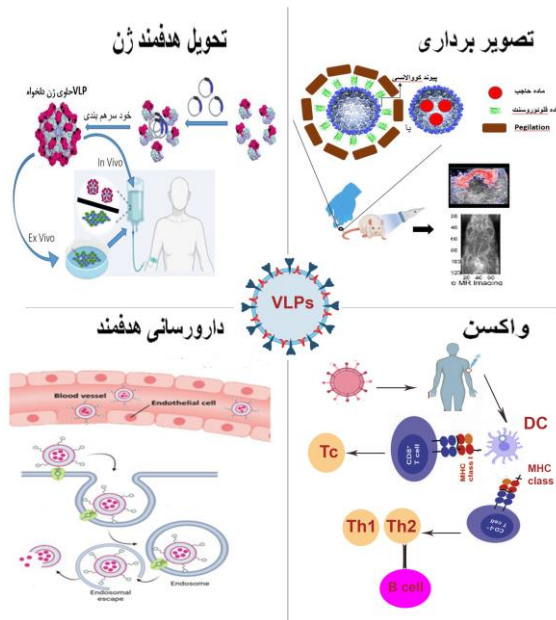
از آنجا که ویروس‌ها در انتقال نوکلئیک اسیدها به سلول‌ها به طور طبیعی نقش دارند، به ناقلین ژن‌درمانی مناسبی تبدیل شده‌اند. بسیاری از پروتئین‌های کپسیدی مورد استفاده برای تشکیل VLP، مانند HPV L1 و Polyomavirus VP1، توانایی اتصال غیراختصاصی به DNA ویروسی یا سلولی را دارند [۴۵]. در سال ۱۹۸۳، نشان داده شد که VLP پلیوموویروس موش می‌تواند DNA ویروسی را بسته بندی کرده و آن را به یاخته‌های آزمایشگاهی انتقال دهد و در نتیجه بیان‌کننده‌ی محصولات ژن ویروسی باشد [۴۶]. بعداً، آزمایشات با DNA پلاسمید امکان استفاده از این VLP‌ها برای انتقال ژن را نشان داد [۴۷]. از آن زمان تعدادی از مطالعات به‌منظور ارزیابی و بهینه‌سازی بسته بندی DNA و انتقال توسط VLP‌های حاصل از اعضای مختلف خانواده Polyomaviridae انجام شده است [۴۸].

امروزه به‌علت خطرات ایمنی، تمایل به کاربردن ویروس‌های گیاهی در مقایسه با ویروس‌های جانوری به منظور انتقال هدفمند ژن افزایش یافته است (شکل ۲).

۵-۴- تحویل هدفمند دارو

VLP‌ها دارای خواص متعددی هستند که آن‌ها را برای کاربردهای دارورسانی مطلوب می‌کند. VLP‌ها ناقلین ایمن و زیست‌سازگاری هستند. این ذرات در مقایسه با سایر نانوذرات هسته‌ی معدنی مانند نانوذرات هسته‌ی طلا از نظر اندازه یکنواخت‌ترند و برای مطالعات تحویل دارو که اندازه‌ی یکنواخت باعث افزایش قوام تجمع نانوذرات در بافت‌های مورد نظر می‌شود، ارزشمند هستند. VLP‌ها پلتفرم‌های همه‌کاره‌ی تحویل دارو می‌باشند، زیرا به راحتی می‌توان ویژگی‌های فیزیکی آن‌ها را برای مطابقت با نیازهای کاربردی خاص از طریق دستکاری ژنتیکی توالی‌های کدکننده‌ی پروتئین‌های پوششی اصلاح کرد. به‌عنوان مثال، در VLP‌ها، pH و پایداری دما را می‌توان تغییر داد تا ذراتی ایجاد شود که در جریان خون ثابت می‌مانند و ترجیحاً در اندوزوم‌های با pH پایین سلول‌ها محموله‌ی درمانی خود را آزاد کنند.

درمان بیماری‌ها است. در عصر حاضر، داروهای زیادی مبتنی بر نانوذرات ویروسی تولید شده و به طور تجاری مصرف می‌گردد. با وجود مزیت‌های بسیار این سیستم‌ها چالش‌های بسیاری جهت گسترش و استفاده از آن‌ها در مقابل دانشمندان وجود دارد که سبب شده مطالعات و بررسی‌ها در این زمینه به طور فزاینده‌ای روز به روز افزایش یابد. در حقیقت حوزه‌ی نوین علم نانویست‌فناوری سریعاً رو به رشد و پیشرفت است و دانشی میان رشته‌ای دربرگیرنده‌ی همکاری میان ویروس‌شناسان، فیزیکی‌دانان، شیمی‌دانان، پزشکان، متخصصان علوم مواد و زیست‌فناور هاست.



شکل ۲. کاربرد نانوذرات شبه ویروسی در پزشکی

۷- منابع

[۱] علی شیری و همکاران. استفاده از ویروس‌ها به‌عنوان حامل برای انتقال دارو. تازه‌های بیوتکنولوژی سلولی-ملکولی. ۱۳۹۳؛ ۵(۱۷): ۵۷-۶۸

[2] Alemzadeh, E., et al., *Plant virus nanoparticles: Novel and robust nanocarriers for drug delivery and imaging*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2018. **167**: p. 20-27.

[۳] ابراهیمی سعیده و عینی گندمانی امید. کاربرد ویروس‌های گیاهی در بیونانوتکنولوژی. مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی. ۱۳۹۵؛ ۵(۲): ۲۱۱-۲۲۴

عمق ۵۰۰ میکرومتر در جنین‌های زنده‌ی موش و جوجه و تا مدت ۷۲ ساعت گزارش شده‌است. این ویژگی و وضوح را نمی‌توان با نانسفرها به دست آورد. PEGylation ذرات ویروسی گیاهی می‌تواند باعث جذب این ذرات به سلول‌های رتیکیولوآندوتلیال شود و بنابراین تصویربرداری طولانی مدت را کاهش دهد. مطالعات قبلی همچنین نشان داده‌اند که PEGylation پاسخ ایمنی در برابر ذرات موجود در موش را کاهش می‌دهد. ترکیب لیگاندهای هدفمند به VNP‌های فلورسنت می‌تواند برای تصویربرداری از عروق در تومورزایی و آترواسکلروز بسیار امیدوار کننده باشد [۲].

MRI یک روش غیرتهاجمی با طیف گسترده‌ای از کاربرد در تشخیص و درمان در زمینه‌های مختلف پزشکی است. هنگامی که مواد حاجب با حامل‌های با وزن مولکولی بالا مانند لیپوزوم‌ها و دندریمرها همراه هستند، زمان آرامش افزایش می‌یابد. اخیراً، ویروس‌های گیاهی به‌عنوان حامل ماده حاجب استفاده شده‌اند. ماده حاجب گادولینیوم می‌تواند اجتماع‌هایی با RNA ویروس‌ها ایجاد کند یا به محل‌های طبیعی اتصال فلز- پروتئین پوششی متصل شود (شکل ۲) [۵۱].

۶- نتیجه گیری

فناوری نانو به حوزه‌ی وسیعی از فناوری‌های نسبتاً تازه و نو اطلاق می‌شود. نانوذرات ویروسی و شبه ویروسی نانوذراتی هستند که مزیت‌های زیادشان مثل طبیعی بودن سبب شده تا دانشمندان گرایش فراوانی به مطالعه‌ی آن‌ها پیدا کنند. VNP و VLP‌ها برای استفاده در طیف گسترده‌ای از کاربردهای زیست پزشکی مشتمل بر پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها مطرح شده است. انعطاف‌پذیری ویروس‌ها مزیت‌های بسیاری را برای ساخت این نانوذرات پدید آورده است. ویروس‌های گیاهی که زیرمجموعه‌ای از نانوذرات شبه ویروسی محسوب می‌شوند، ابزارهای گرانبهایی‌اند که ساخت مواد جدید، سنسورها و دستگاه‌ها را در ابعاد نانو در نانویست‌فناوری ممکن می‌سازند و در حیطه‌های کاربردی پزشکی، از تصویربرداری تا تحویل دارو مورد بهره‌برداری قرار می‌گیرند. برای تحقق این اهداف، ویروس‌های گیاهی متفاوتی مطالعه شده‌اند که بسته به ساختار و عملکردشان کاربردهای متنوعی داشته‌اند. قابل توجه‌ترین موفقیت مربوط به کاربرد نانوذرات ویروسی در علم نانوپزشکی و



- [14] Lua, L.H., et al., *Bioengineering viruslike particles as vaccines*. Biotechnology and Bioengineering, 2014. **111**(3): p.425-440.
- [15] Cervera, L., et al., *Generation of HIV-1 Gag VLPs by transient transfection of HEK 293 suspension cell cultures using an optimized animal-derived component free medium*. Journal of Biotechnology, 2013. **166**(4): p. 152-165.
- [16] Hu, G., et al., *Generation and immunogenicity of porcine circovirus type 2 chimeric virus-like particles displaying porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 epitope B*. Vaccine, 2016. **34**(16): p.1896-1903.
- [17] Yan, D., et al., *The application of virus-like particles as vaccines and biological vehicles*. Applied Microbiology and Biotechnology, 2015. **99**(24): p. 10415-10432.
- [18] López-Macías, C. *Virus-like particle (VLP)-based vaccines for pandemic influenza: performance of a VLP vaccine during the 2009 influenza pandemic*. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2012. **8**(3): p. 411-414.
- [19] Jeong, H., and B.L. Seong, *Exploiting virus-like particles as innovative vaccines against emerging viral infections*. Journal of Microbiology, 2017. **55**(3): p. 220-230.
- [۲۰] حسینی سید امیر و همکاران. ذرات شبیه ویروسی: ساختمان، ویژگی و کاربرد آنها در واکسن. مجله علمی پزشکی جندی شاپور. ۱۳۹۶؛ ۱۶(۵): ۵۷۵-۵۸۹.
- [21] Taghizadeh, M.S., A. Niazi, and A.A. Afsharifar, *Virus-like particles (VLPs): A promising platform for combating against Newcastle disease virus*. Vaccine: X, 2024. **16**: p. 100440.
- [22] Zhang, L., et al., *Virus-like particles as antiviral vaccine: mechanism, design, and application*. Biotechnology and Bioprocess Engineering, 2023. **28**(1): p. 1-16.
- [4] Ohtake, N., et al., *Low pH-triggered model drug molecule release from virus-like particles*. ChemBioChem, 2010. **11**: p. 959-962.
- [5] Galaway, F.A., and P.G. Stockley, *MS2 virus-like particles: a robust, semisynthetic targeted drug delivery platform*. Molecular Pharmaceutics, 2013. **10**(1): p.59-68.
- [6] Mejía-Méndez, J.L., et al., *Virus-like Particles: Fundamentals and Biomedical Applications*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(15): p. 8579.
- [7] Kheirvari, M., H. Liu, and E. Tumban, *Virus-like particle vaccines and platforms for vaccine development*. Viruses, 2023. **15**(5): p. 1109.
- [8] Shoeb, E., and K. Hefferon, *Future of cancer immunotherapy using plant virus-based nanoparticles*. Future-science.OA, 2019. **5**(7): p. FSO401.
- [9] Ikwuagwu, B., and D. Tullman-Ercek, *Virus-like particles for drug delivery: a review of methods and applications*. Current Opinion in Biotechnology, 2022. **78**: p. 102785.
- [10] Gupta, R., et al., *Platforms, advances, and technical challenges in virus-like particles-based vaccines*. Frontiers in immunology, 2023. **14**: p. 1123805.
- [۱۱] همتی دیناروند م. و همکاران. استفاده از ذرات شبیه ویروسی (VLPs) در تولید واکسن. فصل نامه علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان. ۱۴۰۰؛ ۲۳(۵): ۶۴-۵۲.
- [12] Nooraei, S., et al., *Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers*. Nanobiotechnology, 2021. **19**(59): p. 1-27.
- [13] Tariq, H., et al., *Virus-like particles: revolutionary platforms for developing vaccines against emerging infectious diseases*. Frontiers in microbiology, 2022. **12**: p. 790121.



- [32] Lagoutte, P., et al., *Simultaneous surface display and cargo loading of encapsulin nanocompartments and their use for rational vaccine design*. *Vaccine*, 2018. **36**(25):P. 3622–8.
- [33] Hu, Y.M., et al., *Safety of an Escherichia coli-expressed bivalent human papillomavirus (types 16 and 18) L1 viruslike particle vaccine An open-label phase I clinical trial*. *Hum Vaccines Immunother*, 2014. **10**(2):P. 469–75.
- [34] Organization WH. *Vaccines Cecolin*, <https://extranet.who.int/pqweb/content/cec-olin@.> 2021.
- [35] *Medicago Clinical Trials Update: Avian flu vaccine*. *Genetic Engineering & Biotechnology News*, 2011.31:P. 61. doi: 10.1089/gen.31.14.28.
- [36] Potera, C., *Vaccine Manufacturing Gets Boost from Tobacco Plants: Canada-Based Medicago Opens U.S. Facility to Exploit Its Influenza Vaccine Production Method*. *Genetic Engineering & Biotechnology News*, 2012. **32**:P. 8–10.
- [37] Thanavala, Y., et al., *Immunogenicity in humans of an edible vaccine for hepatitis B*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102**(9):P. 3378–82.
- [38] Yusibov, V., et al., *Expression in plants and immunogenicity of plant virus-based experimental rabies vaccine*. *Vaccine*, 2002. **20**(25–26):P. 3155–64.
- [39] Tacket, CO., et al., *Human immune responses to a novel Norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes*. *J Infect Dis*, 2000.**182**(1):P. 302–5.
- [40] Andersson, P., and C. Ostheimer, *Combinatorial approaches to enhance anti-tumor immunity: Focus on immune checkpoint blockade therapy*. *Frontiers in Immunology*, 2019. **10**: p. 2083.
- [41] Christofi, T., et al., *Current perspectives in cancer immunotherapy*. *Cancers*, 2019; **11**: p. 1472.
- [23] Shahgolzari, M., H. Dianat-Moghadam, and S. Fiering, *Multifunctional plant virus nanoparticles in the next generation of cancer immunotherapies*. *Seminars in cancer biology*, 2022. **86**(Pt 2): p.1076-1085.
- [24] Biela, P., et al., *Programmable polymorphism of a virus-like particle*. *Communications materials*, 2022. **3**(7): p. 1-9.
- [25] Caldeira, C., et al., *Virus-Like Particles as an Immunogenic Platform for Cancer Vaccines*. *Viruses*, 2020. **12**(488): p. 1-20.
- [26] Dai, S., H. Wang, and F. Deng, *Advances and challenges in enveloped virus-like particle (VLP)-based vaccines*. *Journal of Immunological Sciences*, 2018. **2**(2): p. 36-41.
- [27] Mohsen, M., et al., *Interaction of Viral Capsid-Derived Virus-Like Particles (VLPs) with the Innate Immune System*. *Vaccines*, 2018. **6**(37): p. 1-12.
- [28] Kingston, N.J., et al., *Hepatitis B virus-like particles expressing Plasmodium falciparum epitopes induce complement-fixing antibodies against the circumsporozoite protein*. *Vaccine*, 2019. **37**(12):P. 1674–84.
- [29] Janitzek, C.M., et al., *A proof-of-concept study for the design of a VLP-based combinatorial HPV and placental malaria vaccine*. *Sci Rep*, 2019. **9**(1). doi.org/10.1038/s41598-019-41522-5
- [30] Yan, F., et al., *Peste des petits Ruminants virus-like particles induce a potent humoral and cellular immune response in goats*. *Viruses*, 2019. **11**(10):P. 918.
- [31] Earnest-Silveira, L., et al., *Characterization of a hepatitis C virus-like particle vaccine produced in a human hepatocyte-derived cell line*. *J Gen Virol*, 2016. **97**(8):P. 1865–76.



[51] Bruckman, M., et al., *Tobacco mosaic virus rods and spheres as supramolecular high-relaxivity MRI contrast agents*. Journal of Materials Chemistry B, 2013. **1**: p. 1482–1490.

[42] Wahid, B., et al., *An overview of cancer immunotherapeutic strategies*. Immunotherapy, 2018. **10**: p. 999–1010.

[43] Muenst, S., et al., *The immune system and cancer evasion strategies: Therapeutic concepts*. Journal of Internal Medicine, 2016. **279**: p. 541–562.

[44] Del Giudice, G., R. Rappuoli, and A.M. Didierlaurent, *Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines*. Seminars in Immunology, 2018. **39**: p. 14–21.

[45] Chang, D., X. Cai, R.A. Consigli, *Characterization of the DNA binding properties of polyomavirus capsid protein*. Journal of Virology, 1993. **67** (10): p. 6327–6331.

[46] Slilaty, S.N., H.V. Aposhian, *Gene transfer by polyoma-like particles assembled in a cell-free system*. Science, 1983. **220** (4598): p. 725–727.

[47] Forstova, J., et al., *Polyoma virus pseudocapsids as efficient carriers of heterologous DNA into mammalian cells*. Human Gene Therapy, 1995. **6**(3): p. 297–306.

[48] Tegerstedt, K., et al., *Murine polyomavirus virus-like particles (VLPs) as vectors for gene and immune therapy and vaccines against viral infections and cancer*. Anticancer Research, 2005. **25**(4): p. 2601–2608.

[49] Alemzadeh, E., K. Izadpanah, and F. Ahmadi, *Generation of recombinant protein shells of Johnson grass chlorotic stripe mosaic virus in tobacco plants and their use as drug carrier*. Journal of virological methods, 2017. **248**: p. 148–153.

[50] Alemzadeh, E., et al., *Enhanced anti-tumor efficacy and reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered in a novel plant virus nanoparticle*. Colloids and surfaces. B, Biointerfaces, 2019. **174**: p. 80–86.