

واکسن‌های مبتنی بر فناوری نانو: پیشرفت‌ها، سازوکارها و چشم انداز آینده

ظاهره نوایی دیوا^{۱*}، فاطمه زهرا رجبی^۲

^۱گروه شیمی، واحد سوادکوه، دانشگاه آزاد اسلامی، سوادکوه، ایران
^۲گروه شیمی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

چکیده

ورود فناوری نانو به حوزه ایمنی‌شناسی، زمینه‌ساز شکل‌گیری نسل جدیدی از واکسن‌ها شده است که با عنوان نانوواکسن شناخته می‌شوند. نانوذرات به دلیل خواصی مانند اندازه نانومتری، سطح ویژه بالا، اصلاح‌پذیری سطحی و توانایی عبور از موانع زیستی، امکان انتقال مؤثر آنتی‌ژن، تحریک هم‌زمان پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی، و آزادسازی کنترل شده را فراهم می‌کنند. در این مقاله، نقش نانوذرات در واکسن‌سازی مورد بررسی قرار گرفته و انواع پرکاربرد آن‌ها نظیر نانوذرات لیپیدی، پلیمری، فلزی، معدنی، مغناطیسی، نانوذله‌ها، دندریمرها و ذرات شبه‌ویروسی از نظر ساختار، عملکرد و مزایا تحلیل شده‌اند. مزایای نانوواکسن‌ها شامل افزایش پایداری آنتی‌ژن، کاهش نیاز به دوز بالا، تجویز غیرتهاجمی و افزایش اثربخشی ایمنی است. با این حال، چالش‌هایی چون سمیت نانوذرات، پایداری پایین، تشکیل پوشش پروتئینی و محدودیت‌های ترجمه نتایج حیوانی به انسان، توسعه آن‌ها را پیچیده کرده است. واکسن‌های علیه کووید-۱۹ نمونه‌ای موفق از کاربرد نانوذرات در مقیاس جهانی هستند. آینده نانوواکسن‌ها به سمت واکسن‌های mRNA چندمنظوره، شخصی‌سازی شده و قابل تجویز از راه‌های غیرتهاجمی پیش می‌رود.

واژه‌های کلیدی: نانوواکسن، نانوذرات، نانوحامل‌ها، آنتی ژن، واکسن‌های نسل جدید

ایمیل نویسنده مسئول: Tahereh.Navai@iau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۵/۱ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۶/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۷/۳

۱- مقدمه

نظیر سد خونی-مغزی هستند، و می‌توانند از طریق مکانیسم‌هایی مانند اندوسیتوز وارد سلول‌ها شوند و محتوای درمانی یا تشخیصی خود را تحویل دهند [۳]. همچنین، نانوذرات با تحریک گیرنده‌های ایمنی ذاتی، از قبیل گیرنده‌های شبه تول^۱ یا گیرنده‌های نود^۲، قادر به القای پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌باشند که این ویژگی آن‌ها را به ابزاری استراتژیک در توسعه واکسن‌ها تبدیل کرده است [۴]. نانوذرات بسته به جنس، ساختار و بار

نانوذرات به ساختارهایی با ابعاد بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر اطلاق می‌شوند که به دلیل اندازه نانومقیاس خود، خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی متفاوتی نسبت به مواد در ابعاد ماکرو از خود نشان می‌دهند [۱]. نسبت بالای سطح به حجم در این ساختارها منجر به افزایش واکنش‌پذیری، قابلیت بارگذاری دارویی و امکان اصلاح سطح آن‌ها با لیگاندها، پتیدها یا آنتی‌بادی‌ها می‌شود، که در درمان هدفمند و دارورسانی هوشمند کاربرد حیاتی دارد [۲]. از منظر زیست‌پزشکی، نانوذرات قادر به عبور از موانع زیستی

¹ TRLs

² NLRs

بدن رهاسازی کرده، هدف‌گیری سلولی دقیقی داشته باشند، و به‌گونه‌ای طراحی شوند که پاسخ‌های ایمنی خاصی را فعال کنند [۱۰]. همچنین، این سامانه‌ها در تحریک سلول‌های T کشنده، که در ایمنی ضدسرطان نقش کلیدی دارند، بسیار مؤثرتر از واکسن‌های کلاسیک ظاهر شده‌اند [۱۱]. با این حال، چالش‌هایی نیز در مسیر توسعه و تجاری‌سازی نانوواکسن‌ها وجود دارد:

ایمنی زیستی: تجمع ذرات در اندام‌ها، ایجاد پاسخ‌های التهابی ناخواسته، و تشکیل پوشش‌های پروتئینی بر سطح نانوذرات که می‌تواند مسیر آن‌ها را در بدن تغییر دهد [۱۲]. پایداری و نگهداری: بسیاری از نانوواکسن‌ها نیازمند دماهای بسیار پایین برای نگهداری هستند؛

پیچیدگی ساخت: فرمولاسیون دقیق، نیاز به دستگاه‌های پیشرفته برای سنتز نانوذرات و چالش در مقیاس‌بندی صنعتی [۱۳].

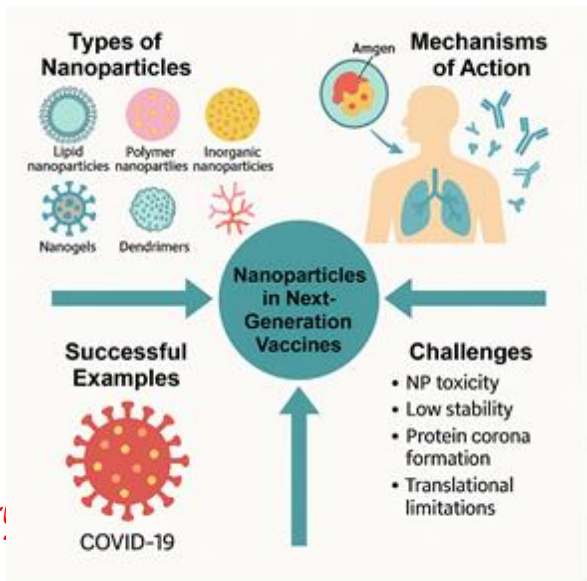
قیمت بالا: هزینه بالای تحقیق، توسعه، ذخیره‌سازی و توزیع نسبت به واکسن‌های سنتی.

با ادغام هوش مصنوعی، زیست‌مهندسی و نانو فناوری، چشم‌انداز آینده نانوواکسن‌ها به‌سمت واکسن‌هایی شخصی‌سازی شده، هوشمند و چندمنظوره در حرکت است [۱۴]. تولید کارآمد مواد، دستگاه‌ها و سیستم‌ها با کنترل ساده در مقیاس نانومتری و بهره‌برداری از خواص جدید آنها، پدیده نوظهوری است که در مقیاس نانو توسعه یافته است.

سطحی می‌توانند رفتارهای زیستی متفاوتی از خود نشان دهند. برای مثال، نانوذرات فلزی (مانند طلا و نقره) دارای خواص نوری و الکترونی منحصربه‌فرد بوده و در تصویربرداری زیستی و تحریک سلول‌های ایمنی به‌کار می‌روند، در حالی که نانوذرات لیپیدی یا پلیمری برای انتقال مولکول‌های ژنتیکی، آنتی‌ژن‌ها یا داروهای پروتئینی مناسب‌تر هستند [۵]. ترکیب فناوری نانو با دانش ایمنی‌شناسی منجر به ظهور سامانه‌های جدیدی تحت عنوان نانوواکسن‌ها شده است. در این سامانه‌ها، نانوذرات نه‌تنها نقش حامل آنتی‌ژن یا مواد ژنتیکی^۳ را ایفا می‌کنند، بلکه از طریق اصلاح سطح، آزادسازی کنترل‌شده، و تحریک سلول‌های ایمنی، کارایی و ایمنی‌زایی واکسن را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهند [۶]. اولین کاربرد گسترده نانوذرات در واکسن‌سازی به دهه ۱۹۹۰ و استفاده از ذرات شبه‌ویروسی^۴ در واکسن هپاتیت B و HPV بازمی‌گردد [۷]. این ذرات که ساختار بیرونی ویروس را تقلید می‌کنند ولی فاقد ماده ژنتیکی هستند، موجب تحریک قوی پاسخ‌های ایمنی می‌شوند و امروزه به‌عنوان یکی از موفق‌ترین پلتفرم‌های نانوواکسن شناخته می‌شوند.

در ادامه، تلاش‌های تحقیقاتی به‌سمت توسعه واکسن‌های مبتنی بر اسیدهای نوکلئیک^۵ و نانوذرات هوشمند گسترش یافت. فناوری‌هایی مانند نانوذرات لیپیدی اصلاح‌شده، نانوزل‌ها، دندیرم‌ها، و نانوذرات سیلیکایی اکنون در مسیر توسعه واکسن‌هایی برای بیماری‌های عفونی، سرطان‌ها و حتی بیماری‌های متابولیک قرار گرفته‌اند [۸]. در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱، بحران پاندمی کووید-۱۹ بستری فراهم کرد تا نانوواکسن‌ها نه‌تنها در فاز تحقیقاتی، بلکه در مقیاس جهانی تولید و توزیع شوند. واکسن‌های مبتنی بر نانوذرات لیپیدی در این دوران، نقطه عطفی در تاریخ واکسن‌سازی مدرن محسوب می‌شوند و راه را برای کاربرد گسترده‌تر نانوذرات در واکسن‌های آینده باز کردند [۹].

نانوواکسن‌ها به‌دلیل طراحی پیشرفته خود، قادر به غلبه بر بسیاری از محدودیت‌های واکسن‌های کلاسیک هستند. آن‌ها می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به‌صورت کنترل‌شده و پایدار در



³ mRNA و DNA

⁴ VLPs

⁵ RNA و DNA

⁶ Protein corona

تطبیقی و امکان اصلاح ساختاری برای هدف‌گیری خاص می‌باشند.

محدودیت‌ها:

محدودیت‌های استفاده از این واکسن‌ها شامل: حساسیت به دما (نیاز به ذخیره‌سازی در دمای بسیار پایین)، تجمع در کبد و طحال و سمیت وابسته به دوز در برخی فرمولاسیون‌ها است [۲۰].

۲-۲ نانوذرات پلیمری^{۱۱}

نانوذرات پلیمری به واسطه پایداری بالا، قابلیت تنظیم سرعت رهایش و توانایی اصلاح سطح، به‌طور گسترده در طراحی واکسن‌های نسل جدید مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این نانوذرات معمولاً از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر مانند پلی‌لاکتید-کو-گلیکولید^{۱۲}، پلی‌کاپرولاکتون^{۱۳}، کیتوسان، و آلژینات ساخته می‌شوند [۲۱].

ویژگی‌های عملکردی:

نانوذرات پلیمری توانایی بارگیری آنتی‌ژن، DNA، RNA یا حتی مواد کمکی را دارند. آن‌ها پس از ورود به بدن، به‌آرامی تخریب می‌شوند و محتویات خود را به‌صورت کنترل‌شده آزاد می‌کنند. این ویژگی منجر به القای پاسخ ایمنی پایدارتر و کاهش نیاز به دوزهای متعدد واکسن می‌شود [۲۲]. همچنین می‌توان سطح آن‌ها را با لیگاندهایی مانند مانوز یا آنتی‌بادی‌ها اصلاح کرد تا جذب هدفمند توسط سلول‌های دندریتیک افزایش یابد [۲۳].

موارد کاربرد:

در مطالعات اخیر، واکسن‌های مبتنی بر PLGA-OVA برای ایمونوتراپی سرطان، و نانوذرات کیتوسان برای واکسن‌های خوراکی علیه شیگلا و هلیکوباکتر پیلوری مورد بررسی قرار گرفته‌اند و نتایج امیدوارکننده‌ای در تحریک ایمنی مخاطی و سیستمیک نشان داده‌اند [۲۴].

مزایا:

این واکسن‌ها دارای مزایایی مانند: قابلیت کنترل رهایش، زیست‌تجزیه‌پذیری، امکان تجویز خوراکی یا تنفسی و پایداری در برابر آنزیم‌های گوارشی می‌باشند.

شکل ۱. نانوذرات در واکسن‌های نسل جدید

۲- انواع نانوذرات مورد استفاده در واکسن‌سازی

نانوذرات رایج در واکسن‌سازی شامل نانوذرات لیپیدی، پلیمری، فلزی (طلا و نقره)، معدنی (سیلیکا)، مغناطیسی، دندیرمها، نانوذله‌ها، نقاط کوانتومی و ذرات شبه‌ویروسی هستند (شکل ۱) [۱۵].

۲-۱ نانوذرات لیپیدی^۷

نانوذرات لیپیدی، به‌ویژه پس از موفقیت تاریخی واکسن‌های mRNA علیه کووید-۱۹، به‌عنوان مهم‌ترین حامل نانویی برای واکسن‌های مدرن شناخته می‌شوند. این نانوذرات معمولاً از لیپیدهای یونی، کلسترول، فسفولیپیدهای ساختاری و پلی‌اتیلن‌گلایکول^۸ تشکیل شده‌اند که در کنار هم ساختاری پایدار، زیست‌سازگار و قابل تزریق را شکل می‌دهند [۱۶].

ویژگی‌های عملکردی:

لیپیدهای یونی در pH فیزیولوژیک خنثی هستند، اما در شرایط اسیدی اندوزوم بار مثبت پیدا کرده و موجب گسست غشای اندوزوم می‌شوند. این ویژگی باعث آزادسازی RNA در سیتوپلاسم و آغاز بیان آنتی‌ژن در داخل سلول هدف می‌شود [۱۷]. به‌دلیل همین عملکرد، نانولیپیدها در فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی از هر دو مسیر MHC-I و MHC-II نقش دارند و می‌توانند پاسخ همورال و سلولی را به‌صورت هم‌زمان القا کنند [۱۸].

موارد کاربرد:

واکسن‌های فایزر-بیوان تک^۹ و مدرنا^{۱۰} هر دو از نانوذرات لیپیدی برای انتقال RNA استفاده کرده‌اند. این واکسن‌ها توانستند سطح بالایی از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و پاسخ TCD8+ در انسان تولید کنند و کارایی بیش از ۹۰ درصد را در پیشگیری از عفونت نشان دهند [۱۹].

مزایا:

این واکسن‌ها دارای مزایایی مانند: زیست‌سازگاری بالا، کارایی بالا در انتقال ژن، تحریک هم‌زمان ایمنی ذاتی و

¹¹ Polymeric Nanoparticles

¹² PLGA

¹³ PLC

⁷ Lipid Nanoparticles - LNPs

⁸ PEG

⁹ BNT162b2

¹⁰ mRNA

محدودیت‌ها:

محدودیت های این واکسن ها شامل: تخریب آهسته یا سریع بسته به نوع پلیمر، نیاز به شرایط خاص در فرمولاسیون و احتمال تحریک موضعی یا سمیت در دوز بالا است [۲۵].

۲-۳ نانوذرات طلا^{۱۴}

نانوذرات طلا به دلیل پایداری بالا، سهولت در اصلاح سطح، و خواص نوری منحصر به فرد، به عنوان ابزار قدرتمند در واکسن سازی و تصویربرداری زیستی شناخته شده اند. این نانوذرات معمولاً در اندازه های ۵ تا ۵۰ نانومتر طراحی می شوند و قابلیت پیوند با آنتی ژن ها، لیگاندها یا مواد کمکی را دارند [۲۶].

ویژگی های عملکردی:

نانوذرات طلا می توانند به صورت کووالانسی یا غیر کووالانسی با پروتئین های آنتی ژنی یا پپتیدهای محرک ایمنی پیوند یابند. این پیوند، علاوه بر پایداری آنتی ژن، موجب ارائه بهینه به سلول های ایمنی و تحریک همزمان پاسخ T و B می شود. همچنین طلا می تواند مسیرهای داخل سلولی مانند NF-κB یا MAPK را فعال کرده و پاسخ ذاتی را تقویت کند [۲۷].

موارد کاربرد:

در پژوهشی در سال ۲۰۲۳، نانوذرات طلا حاوی آنتی ژن ویروسی مرتبط با ویروس نیبا توانستند پاسخ TCD8+ را به میزان ۴ برابر نسبت به کنترل افزایش دهند. همچنین نانوذرات طلا در واکسن های سرطان پستان با بارگذاری اپی توپ های HER2 بررسی شده اند و پاسخ قوی ضد توموری ایجاد کرده اند [۲۸].

مزایا:

زیست پذیری بالا و پایداری شیمیایی، تنظیم دقیق اندازه و بار سطحی و قابلیت ترکیب با عوامل تصویربرداری^{۱۵} از مزایای آن می باشد.

محدودیت‌ها:

عدم زیست تجزیه پذیری کامل، انباشت در طحال و کبد در مطالعات حیوانی و احتمال ایجاد سمیت در دوزهای بالا یا

ذرات غیر پایدار از محدودیت های این نوع واکسن است [۲۹].

۲-۴ نانوذرات نقره^{۱۶}

نانوذرات نقره بیشتر به دلیل خواص ضدباکتریایی و ضدویروسی خود در پزشکی شناخته می شوند، اما در سال های اخیر نقش آن ها در حوزه واکسن سازی نیز برجسته شده است. این نانوذرات توانایی تحریک مستقیم سلول های ایمنی و تقویت پاسخ های ذاتی را دارند [۳۰].

ویژگی های عملکردی:

نانوذرات نقره می توانند با فعال سازی گیرنده های شبه تول، آزادسازی گونه های فعال اکسیژن^{۱۷} و ایجاد استرس اکسیداتیو، موجب تحریک سلول های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول های T شوند. همچنین ساختار سطحی آن ها را می توان برای اتصال آنتی ژن یا مواد کمکی اصلاح کرد [۳۱].

موارد کاربرد:

در مطالعه ای جدید (۲۰۲۵)، نانوذرات نقره پوشش داده شده با پروتئین های نوترکیب SARS-CoV-2 روی سلول های انسانی توانستند سطوح IFN-β و IL-6 را به طور معنی داری افزایش دهند. همچنین این نانوذرات در مدل حیوانی، آنتی بادی های خنثی کننده با دوام بالا تولید کردند [۳۲].

مزایا:

این واکسن ها دارای مزایایی مانند: تحریک قوی ایمنی ذاتی، اثر ضد عفونی همزمان در محل تزریق، ساخت ساده و هزینه پایین می باشند.

محدودیت‌ها:

محدودیت های این واکسن ها شامل: نگرانی در مورد تجمع و سمیت مزمن، ایجاد التهاب در دوزهای بالا، پایداری پایین در برخی محیط های زیستی است [۳۳].

۲-۵ نانوذرات سیلیکا^{۱۸}

نانوذرات سیلیکا متخلخل به واسطه ساختار پایداری که دارای منافذ نانومتری منظم هستند، گزینه ای قدرتمند برای

¹⁶ Silver Nanoparticles-AgNPs

¹⁷ ROS

¹⁸ Mesoporous Silica Nanoparticles

¹⁴ Gold Nanoparticles-AuNPs

¹⁵ Theranostics

نانوذرات مغناطیسی به سادگی با لیگاندهای زیستی، آنتی ژن‌ها یا مواد کمکی اصلاح می‌شوند. همچنین این نانوذرات با تحریک مسیرهای ایمنی وابسته به ROS، TLRs و مسیرهای MAPK، قادرند پاسخ ایمنی ذاتی را تقویت کنند. در کنار این، امکان هم‌زمان استفاده از آن‌ها برای تصویربرداری تشخیصی^{۲۱} وجود دارد [۳۸].

موارد کاربرد:

در مطالعه‌ای جدید، نانوذرات مغناطیسی بارگذاری شده با آنتی ژن HPV و اصلاح شده با مانوز، توانستند در مدل موش باعث افزایش چشمگیر سلول‌های TCD8+ و سطح IgG2a شوند که نمایانگر تحریک قوی ایمنی سلولی است [۳۹].

مزایا:

قابلیت هدایت مغناطیسی، ترکیب‌پذیری با روش‌های تشخیص و تحریک مسیرهای ایمنی چندگانه از مزایای آن است.

محدودیت‌ها:

تجمع در کبد و طحال، نیاز به میدان مغناطیسی خارجی و نگرانی از سمیت یونی در شرایط خاص از محدودیت‌های آن می‌باشد [۴۰].

۲-۷ دندریمرها^{۲۲}

دندریمرها پلیمرهای شاخه‌دار، متقارن و نانومقیاسی هستند که دارای ساختاری چندلایه، متشکل از هسته مرکزی، شاخه‌های تکرارشونده و گروه‌های سطحی عملکردی‌اند. این ویژگی ساختاری آن‌ها را به سامانه‌هایی بسیار انعطاف‌پذیر برای بارگذاری و تحویل آنتی ژن‌ها، مواد ژنتیکی و کمکی تبدیل کرده است [۴۱].

ویژگی‌های عملکردی:

به دلیل توزیع متقارن و متراکم گروه‌های سطحی، دندریمرها می‌توانند به طور هم‌زمان چندین نوع آنتی ژن یا محرک ایمنی را حمل کنند. همچنین کنترل دقیق ساختار آن‌ها امکان طراحی واکنش‌هایی با قابلیت تحویل هدفمند، رهایش پایدار و تحریک چندمسیره سامانه ایمنی را فراهم می‌کند [۴۲].

بارگیری آنتی ژن‌ها، RNAها و مواد کمکی در طراحی واکنش‌ها محسوب می‌شوند. این نانوذرات دارای سطح بالا، حجم زیاد منافذ، و قابلیت تنظیم اندازه و شکل منافذ هستند [۳۴].

ویژگی‌های عملکردی:

نانوذرات سیلیکا می‌توانند با آنتی ژن‌ها بارگیری شده و سطح آن‌ها با پلیمرها یا لیگاندهای زیستی پوشش یابد تا آزادسازی زمان‌بندی شده و تحویل هدفمند فراهم شود. همچنین امکان دوگانه‌سازی آن‌ها با عوامل تصویربرداری (مثلاً نقاط فلورسانس) وجود دارد که در مطالعات پیش‌بالینی بسیار کاربردی است.

موارد کاربرد:

مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۳ نشان داد که نانوذرات سیلیکای متخلخل بارگذاری شده با آنتی ژن HBV و پوشش داده شده با کیتوسان، توانستند در مدل موش، پاسخ IgG و IgA بسیار بالاتری نسبت به واکنش رایج تولید کنند و ایمنی مخاطی را نیز تقویت نمایند [۳۵].

مزایا:

مزایای این واکنش‌ها شامل: قابلیت بارگذاری بالا، سطح قابل اصلاح با لیگاندها و پایداری حرارتی و مکانیکی خوب است.

محدودیت‌ها:

احتمال تداخل با آنزیم‌های زیستی، نگرانی در مورد تجمع در بافت‌ها در دوز بالا و نیاز به پوشش زیست‌سازگار برای کاهش سمیت سطحی از محدودیت‌های آن می‌باشد [۳۶].

۲-۶ نانوذرات مغناطیسی^{۱۹}

نانوذرات مغناطیسی، به‌ویژه اکسیدهای آهن^{۲۰} به دلیل خواص مغناطیسی، قابلیت هدایت خارجی، و پتانسیل تصویربرداری، در سال‌های اخیر در حوزه واکنش‌سازی نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند. این نانوذرات می‌توانند با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی به محل خاصی در بدن هدایت شوند و موجب تمرکز آنتی ژن در ناحیه هدف شوند [۳۷].

ویژگی‌های عملکردی:

²¹ MRI

²² Dendrimers

¹⁹ Magnetic Nanoparticles-MNPs

²⁰ Fe₃O₄

موارد کاربرد:

در سال ۲۰۲۴، پژوهشی نشان داد که دندریمرهای نسل چهارم حامل DNA نوترکیب مربوط به آنتی ژن HIV، توانستند در موش‌ها پاسخ‌های قوی سلولی و همورال ایجاد کنند. همچنین دندریمرهای پلی‌آمید آمین^{۲۳} در مطالعات سرطان درمانی به‌عنوان حامل واکسن شخصی‌سازی شده نئوآنتی‌ژنی بررسی شده‌اند [۴۳].

مزایا:

مزایای این واکسن‌ها شامل: کنترل ساختاری دقیق، قابلیت بارگذاری چندگانه، پایداری بالا و قابلیت اصلاح گسترده سطح است.

محدودیت‌ها:

پیچیدگی سنتز و هزینه بالا، احتمال سمیت در برخی نسل‌های پایین‌تر و نیاز به اصلاح زیست‌سازگاری برای تجویز انسانی از محدودیت این واکسن‌ها است [۴۴].

۲-۸ نانوذله‌ها^{۲۴}

نانوذله‌ها شبکه‌هایی پلیمری با ابعاد نانومتری‌اند که توانایی جذب آب و مولکول‌های زیستی را داشته و می‌توانند در واکنش به محرک‌هایی مانند pH، دما یا آنزیم‌ها، آنتی‌ژن‌ها یا RNA را آزاد کنند. به‌دلیل نرم‌بودن ساختار و زیست‌تجزیه‌پذیری بالا، نانوذله‌ها گزینه‌ای مناسب برای واکسن‌های قابل تجویز از راه مخاطی یا غیرتهاجمی هستند [۴۵].

ویژگی‌های عملکردی:

نانوذله‌ها می‌توانند به‌گونه‌ای طراحی شوند که تنها در محیط اسیدی اندوزوم یا در حضور آنزیم‌های خاص، محتوای خود را آزاد کنند. همچنین ساختار آب‌دوست آن‌ها موجب کاهش سمیت و تحریک کمتر پاسخ‌های غیرضروری ایمنی می‌شود. این نانوذرات می‌توانند با پلیمرهایی مثل کیتوسان، آلژینات یا پلی‌انیلین ساخته شوند [۴۶].

موارد کاربرد:

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۲، نانوذله‌های حساس به pH حاوی RNA واکسن کووید-۱۹ توانستند بدون نیاز به آدجوانت خارجی، پاسخ سلولی قوی و تولید IFN- γ در

مدل موش ایجاد کنند. همچنین نانوذله‌های حاوی آنتی‌ژن HPV در واکسن‌های خوراکی با موفقیت ایمنی مخاطی را تحریک کرده‌اند [۴۷].

مزایا:

زیست‌سازگاری بالا، تحریک کم، قابلیت پاسخ‌پذیری به محیط و امکان تجویز غیرتهاجمی (خوراکی، بینی) از مزایای این واکسن‌ها است.

محدودیت‌ها:

پایداری پایین در شرایط محیطی خاص، حساسیت به دما یا pH در هنگام ذخیره‌سازی و پیچیدگی در کنترل کامل رهایش محتوا از محدودیت‌های این واکسن‌ها است [۴۸].

۲-۹ نقاط کوانتومی^{۲۵}

نقاط کوانتومی، بلورهای نیمه‌رسانای بسیار کوچک (معمولاً ۲ تا ۱۰ نانومتر)، به‌دلیل خواص نوری منحصر به فرد خود مانند فلورسانس شدید، طول عمر تابش بالا و قابلیت تنظیم طول موج تابش، در تصویربرداری زیستی و دنبال‌سازی مسیر واکسن‌ها کاربرد دارند. اما در سال‌های اخیر، قابلیت آن‌ها برای تحویل آنتی‌ژن نیز به‌طور جدی مورد بررسی قرار گرفته است [۴۹].

ویژگی‌های عملکردی:

نقاط کوانتومی را می‌توان با آنتی‌ژن یا لیگاندهای هدف‌گیرنده کووالانسی پیوند داد. این نقاط در صورت داشتن پوشش زیست‌سازگار، می‌توانند با حفظ ویژگی نوری خود، محموله زیستی را به سلول‌های هدف تحویل دهند. علاوه‌براین، در برخی طراحی‌ها، نقاط کوانتومی با محرک‌هایی مانند نور یا pH، رهایش کنترل‌شده آنتی‌ژن را فعال می‌کنند [۵۰].

موارد کاربرد:

در سال ۲۰۲۳، مطالعه‌ای روی نقاط کوانتومی پوشش‌داده‌شده با سیلیکا و حامل آنتی‌ژن آنفلوآنزا نشان داد که این سامانه می‌تواند پاسخ‌های T و B را هم‌زمان تحریک کند و هم‌زمان مسیر آن‌ها در بدن را با فلورسانس دنبال کند. همچنین نقاط کوانتومی به‌عنوان حامل RNA برای تحریک موضعی ایمنی ضد‌توموری در مدل‌های موشی بررسی شده‌اند [۵۱].

²³ PAMAN

²⁴ Nanogels

²⁵ Quantum Dots-QDs

ایمنی‌زایی بسیار بالا، عدم نیاز به ماده ژنتیکی (ایمنی ذاتی بالا)، امکان اصلاح ساختاری و بارگیری آنتی‌ژن‌های متنوع از مزایای این واکسن‌ها است.

محدودیت‌ها:

پیچیدگی ساخت و خالص‌سازی، حساسیت به شرایط محیطی (pH، دما) و هزینه بالای تولید در مقیاس صنعتی از محدودیت این واکسن است [۵۷]. در جدول ۱ برخی از انواع نانوذرات مورد استفاده در واکسن‌سازی، مزایا و معایب آن‌ها آورده شده است.

جدول ۱. انواع نانوذرات مورد استفاده در واکسن‌سازی و برخی از مزایا و معایب آن‌ها

معایب	مزایا	نانوذره
حساسیت به دما (نیاز به ذخیره‌سازی در دمای بسیار پایین)، تجمع در کبد و طحال و سمیت وابسته به دوز در برخی فرمولاسیون‌ها	زیست‌سازگاری بالا، کارایی بالا در انتقال ژن، تحریک هم‌زمان ایمنی ذاتی و تطبیقی و امکان اصلاح ساختاری برای هدف‌گیری خاص	لیپیدی
تخریب آهسته یا سریع بسته به نوع پلیمر، نیاز به شرایط خاص در فرمولاسیون و احتمال تحریک موضعی یا سمیت در دوز بالا	قابلیت کنترل رهایش، زیست‌تجزیه‌پذیری، امکان تجویز خوراکی یا تنفسی و پایداری در برابر آنزیم‌های گوارشی	پلیمری
عدم زیست‌تجزیه‌پذیری کامل، انباشت در طحال و کبد در مطالعات حیوانی و احتمال ایجاد سمیت در دوزهای بالا یا ذرات غیرپایدار	زیست‌پذیری بالا و پایداری شیمیایی، تنظیم دقیق اندازه و بار سطحی و قابلیت ترکیب با عوامل تصویربرداری	فلزی (طلا)
پیچیدگی سنتز و هزینه بالا، احتمال سمیت در برخی نسل‌های پایین‌تر و نیاز به اصلاح زیست‌سازگاری برای	کنترل ساختاری دقیق، قابلیت بارگذاری چندگانه، پایداری بالا و قابلیت اصلاح گسترده	دندریمرها

مزایا:

از مزایای این واکسن: خواص نوری منحصر به فرد، قابلیت تصویربرداری هم‌زمان با درمان و پتانسیل کنترل رهایش با نور یا محرک‌های خارجی می‌باشند.

محدودیت‌ها:

از محدودیت‌های این واکسن‌ها: سمیت بالقوه به دلیل حضور فلزات سنگین مانند کادمیوم، نیاز به پوشش‌های ایمن برای استفاده در انسان و امکان کاهش پایداری نوری در محیط‌های پیچیده زیستی است [۵۲].

۲-۱۰ ذرات شبه‌ویروسی^{۲۶}

ذرات شبه‌ویروسی ساختارهایی نانومتری و پروتئینی هستند که از پروتئین‌های کپسید ویروس ساخته شده‌اند اما فاقد ماده ژنتیکی می‌باشند. این ساختار آن‌ها را بی‌خطر، ولی از نظر ایمنی‌زایی بسیار شبیه به ویروس‌های طبیعی می‌سازد. شبه‌ویروس‌ها یکی از موفق‌ترین نانوپلتفرم‌ها در تاریخ واکسن‌سازی محسوب می‌شوند [۵۳].

ویژگی‌های عملکردی:

شبه‌ویروس‌ها به صورت طبیعی ساختارهای سطحی تکرار شونده دارند که گیرنده‌های ذاتی ایمنی را فعال می‌کنند. آن‌ها به راحتی به شبه‌ویروس‌ها جذب می‌شوند و به طور هم‌زمان پاسخ‌های B و T را القا می‌کنند. همچنین می‌توان آن‌ها را با آنتی‌ژن‌های نوترکیب، پپتیدها، یا حتی RNA ترکیب کرد تا پلتفرم واکسنی چندمنظوره ایجاد شود [۵۴].

موارد کاربرد:

واکسن‌های HPV^{۲۷} و هیپاتیت B و واکسن مالاریا از جمله نمونه‌های موفق شبه‌ویروس محور هستند. در مطالعات اخیر نیز، شبه‌ویروس‌های حاوی پروتئین اسپایک^{۲۸} یا آنتی‌ژن‌های سرطان سینه و پروستات توانسته‌اند پاسخ‌های ایمنی قوی و پایدار ایجاد کنند [۵۶ و ۵۵].

مزایا:

²⁶ Virus-Like Particles_VLPs

²⁷ Gardasil and Cervarix

²⁸ SARS-CoV-2

نانوژل‌ها	سطح	تجویز انسانی
نقاط کوانتومی	خواص نوری منحصر به فرد، قابلیت تصویربرداری هم‌زمان با درمان و پتانسیل کنترل رهایش با نور یا محرک‌های خارجی	سمیت بالقوه به دلیل حضور فلزات سنگین مانند کادمیوم، نیاز به پوشش‌های ایمن برای استفاده در انسان و امکان کاهش پایداری نوری در محیط‌های پیچیده زیستی
ذرات شبه‌ویروسی	ایمنی‌زایی بسیار بالا، عدم نیاز به ماده ژنتیکی (ایمنی ذاتی بالا)، امکان اصلاح ساختاری و بارگیری آنتی‌ژن‌های متنوع	پیچیدگی ساخت و خالص‌سازی، حساسیت به شرایط محیطی (pH، دما) و هزینه بالای تولید در مقیاس صنعتی

آندوسیتیک وارد سلول‌های دندریتیک می‌شوند و پس از فرار از اندوزوم، RNA را به سیتوپلاسم منتقل می‌کنند تا آنتی‌ژن ویروسی درون سلول ساخته شود. این سازوکار موجب ارائه آنتی‌ژن از طریق هر دو مسیر MHC-I و MHC-II شده و هم پاسخ سیتوتوکسیک^{۲۹} و هم پاسخ کمکی^{۳۰} را فعال می‌کند [۶۰]. نکته مهم‌تر آن است که برخلاف واکنش‌های پروتئینی، در این روش آنتی‌ژن به‌طور درون‌زاد در بدن تولید می‌شود و شباهت بیشتری به عفونت واقعی دارد، بنابراین پاسخ ایمنی به‌دست‌آمده قوی‌تر، پایدارتر و متنوع‌تر خواهد بود [۶۱].

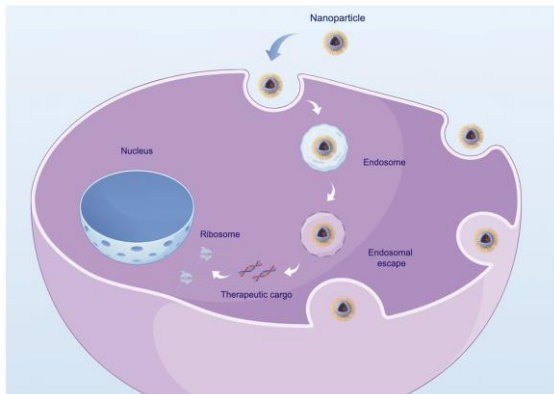
۳-۲ تقویت پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی

نانوذرات علاوه بر تحویل آنتی‌ژن، می‌توانند به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم باعث فعال‌سازی سامانه ایمنی شوند. بسیاری از نانوذرات، به‌ویژه آن‌هایی که دارای ساختارهای سطحی تکرارشونده یا ویژگی‌های شبه‌ویروسی هستند، قادرند گیرنده‌های شناسایی الگو^{۳۱} را روی سلول‌های ایمنی فعال کنند. از جمله این گیرنده‌ها می‌توان به گیرنده‌های شبه‌تول، گیرنده‌های شبه ناد^{۳۲} و گیرنده‌های لکتینی^{۳۳} اشاره کرد [۶۲]. برای نمونه، نانوذرات شبه‌ویروسی که از پروتئین‌های ویروسی ساخته شده‌اند ولی فاقد ژنوم هستند، ساختاری بسیار مشابه ویروس‌ها دارند و به‌صورت طبیعی گیرنده‌های ایمنی ذاتی را فعال می‌کنند. این ویژگی باعث می‌شود که بدون نیاز به افزودن مواد کمکی (ادجوانت)، بتوانند پاسخ قوی و متنوعی را از سلول‌های T و B القا کنند [۶۳]. همچنین برخی نانوذرات فلزی مانند نانوذرات طلا، یا پلیمرهایی مثل کیتوسان و پلی‌آنیون‌ها، از طریق تحریک مسیرهای داخل‌سلولی مانند NF- κ B، MAPK یا STING موجب ترشح سیتوکین‌های التهابی نظیر IL-12، IFN- γ و TNF- α می‌شوند که برای فعال‌سازی لنفوسیت‌ها ضروری‌اند [۶۴]. در مطالعات مدل‌های پیش‌بالینی، واکنش‌های حاوی نانوذرات با توانایی تحریک گیرنده از طریق بارگذاری DNA یا CpG ODN‌ها

۳-۳ مکانیسم عملکرد نانوذرات در واکنش‌ها

۳-۱ تحویل هدفمند آنتی‌ژن به سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن

یکی از مهم‌ترین وظایف نانوذرات در واکنش‌سازی، تحویل هدفمند آنتی‌ژن‌ها یا مواد ژنتیکی به سلول‌های کلیدی سیستم ایمنی مانند سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B است. در واکنش‌های کلاسیک، بسیاری از آنتی‌ژن‌ها در محیط بدن تجزیه می‌شوند و نمی‌توانند به‌درستی به سلول‌های ایمنی برسند؛ اما نانوذرات می‌توانند این فرآیند را به‌صورت هدفمند، دقیق و کنترل‌شده انجام دهند [۵۸]. ویژگی‌هایی چون اندازه بهینه (معمولاً بین ۲۰ تا ۱۲۰ نانومتر)، بار سطحی مناسب (خنثی یا اندکی مثبت)، و قابلیت اصلاح سطحی با لیگاندهای خاص (مانند مانوز یا آنتی‌بادی‌ها)، باعث می‌شود نانوذرات بتوانند با گیرنده‌های سطحی سلول‌های ایمنی تعامل کرده و از طریق مسیرهای آندوسیتوز (مانند آندوسیتوز با واسطه گیرنده) وارد این سلول‌ها شوند [۵۹]. برای مثال، نانوذرات لیپیدی مورد استفاده در واکنش‌های mRNA، از طریق گیرنده‌های



شکل ۲. فرآیند ورود نانوحامل ها به سلول [۶۹]

۳-۴ عبور از موانع زیستی و افزایش دسترسی به بافت هدف

نانوذرات به واسطه ابعاد نانومتری، انعطاف پذیری ساختاری، و قابلیت اصلاح سطحی، توانایی عبور از انواع موانع فیزیولوژیکی بدن را دارند که یکی از کلیدی ترین مزایای آن‌ها در طراحی واکسن‌هاست. برخلاف واکسن‌های معمولی که در بسیاری موارد در محل تزریق باقی می‌مانند یا در مسیرهای نامناسب متابولیزه می‌شوند، نانوذرات می‌توانند از طریق مسیرهای لنفوی، پوشش‌های مخاطی، یا حتی سد خونی-مغزی به بافت هدف برسند [۷۱]. در مطالعات متعدد، نانوذرات کیتوسان پایه با بار سطحی مثبت توانسته‌اند به راحتی از اپی تلیوم روده یا پوشش تنفسی عبور کرده و وارد جریان خون یا لنف شوند. همین ویژگی باعث شده که امروزه نانوذرات در طراحی واکسن‌های غیرتهاجمی (مثلاً خوراکی یا تنفسی) نقش مهمی پیدا کنند [۷۲]. علاوه بر آن، با افزودن لیگاند‌هایی مثل آنتی‌بادی‌ها یا پپتیدهای هدف‌گیر (مانند RGD یا مانوز) به سطح نانوذرات، می‌توان آن‌ها را برای سلول‌های خاص مانند سلول‌های دندریتیک، سلول‌های سرطانی، یا APC‌های مخاطی هدف‌دار کرد. این روش موجب تمرکز واکسن در محل هدف، افزایش اثربخشی، و کاهش عوارض جانبی در بافت‌های غیرهدف می‌شود [۷۳]. حتی در برخی مطالعات تجربی، نانوذراتی که از راه بینی تجویز شده‌اند، توانسته‌اند به گره‌های لنفوی ناحیه سر و گردن یا حتی سیستم عصبی مرکزی^{۲۵} دسترسی یابند. این ویژگی برای طراحی واکسن‌هایی علیه

توانسته‌اند پاسخ ایمنی بسیار قوی‌تری ایجاد کنند. این تحریک هم در فاز اولیه پاسخ ذاتی نقش دارد و هم در تشکیل حافظه ایمنی بلندمدت مؤثر است [۶۵].

۳-۳ آزادسازی کنترل‌شده و تدریجی آنتی‌ژن

یکی از مهم‌ترین مزایای نانوذرات در طراحی واکسن‌ها، امکان کنترل دقیق نرخ و زمان آزادسازی آنتی‌ژن یا ماده ژنتیکی است. در واکسن‌های سنتی، تزریق آنتی‌ژن به صورت آزاد معمولاً منجر به تخریب سریع آن در بدن، دفع از سیستم ایمنی، و نیاز به دوزهای متعدد برای دستیابی به پاسخ ایمنی مؤثر می‌شود. در مقابل، نانوذرات با فراهم کردن ماتریسی محافظ، می‌توانند آنتی‌ژن را به صورت تدریجی و هدفمند در محیط زیستی بدن آزاد کنند [۶۶]. برای مثال، نانوذرات پلیمری مانند پلی‌لاکتید-کو-گلیکولید^{۳۴}، پس از ورود به بدن، به آرامی دچار تخریب زیستی می‌شوند و آنتی‌ژن محصور شده در آن‌ها به مرور در محیط رها می‌شود. این فرآیند نه تنها زمان تماس آنتی‌ژن با سلول‌های ایمنی را افزایش می‌دهد بلکه به ایجاد حافظه ایمنی قوی‌تر و طولانی‌مدت‌تر منجر می‌شود [۶۷]. نانوذله‌ها نیز به عنوان حامل‌های هوشمند، به عوامل محیطی مانند pH، دما یا آنزیم‌های خاص پاسخ می‌دهند و فقط در شرایط خاصی آنتی‌ژن را آزاد می‌کنند. این ویژگی باعث می‌شود که آزادسازی در محل یا زمان موردنظر رخ دهد، مثلاً در حضور سلول‌های هدف یا درون اندوزوم‌های سلول‌های دندریتیک (شکل ۲) [۶۸ و ۶۹]. حتی در واکسن‌های ژنتیکی مانند واکسن‌های mRNA، نانوذرات لیبیدی می‌توانند RNA را در خود نگه داشته و تنها پس از ورود به سیتوپلاسم و تعامل با محیط اسیدی اندوزوم، RNA را آزاد کنند. این کنترل دقیق رهایش، پایداری بیشتر و عملکرد مؤثرتری را فراهم می‌سازد [۷۰].

بیماری‌های نورولوژیک یا عفونت‌های سیستم عصبی بسیار ارزشمند است [۷۴].

۳-۵ شبیه‌سازی عملکرد مواد کمکی^{۳۶} توسط نانوذرات

در بسیاری از واکنش‌های کلاسیک، از مواد کمکی یا ادجوانت‌هایی مانند آلومینیوم، CpG، یا MPL برای تحریک ایمنی ذاتی استفاده می‌شود. نانوذرات، به‌ویژه انواع خاصی از آن‌ها، می‌توانند بدون نیاز به این افزودنی‌ها، خود نقش ادجوانت را ایفا کنند یا کارایی آن‌ها را افزایش دهند [۷۵]. برخی نانوذرات مانند نانوذرات طلا، نقره یا آهن اکسید، با ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی خاص خود، موجب تحریک مستقیم مسیرهای درون سلولی مانند NF-κB، MAPK، یا STING می‌شوند و ترشح سیتوکین‌هایی مانند IL-6، TNF-α، و IFN-γ را تقویت می‌کنند. این سیتوکین‌ها نقش کلیدی در فعال‌سازی سلول‌های T، B و تقویت حافظه ایمنی دارند [۷۶]. ذرات شبه‌ویروس نیز به دلیل ساختار ویروس‌مانند خود، به‌صورت طبیعی قادر به فعال‌سازی گیرنده‌های PRRs مانند TLR2، TLR4 و TLR9 هستند و بدون نیاز به مواد کمکی، پاسخ‌های ایمنی قوی ایجاد می‌کنند [۷۷]. علاوه بر تحریک مستقیم، نانوذرات می‌توانند با بارگذاری مواد کمکی کلاسیک آن‌ها را با کنترل بیشتر به سلول‌های هدف تحویل دهند و از تخریب یا انتشار ناخواسته جلوگیری کنند. این رویکرد در طراحی واکنش‌های سرطانی و DNA نیز به‌کار گرفته شده و نتایج مثبتی در مدل‌های حیوانی داشته است [۷۸].

۴- نمونه‌های موفق واکنش‌های مبتنی بر نانوذرات برخی از موفق‌ترین واکنش‌های دنیا — اعم از تأییدشده و در حال توسعه پیشرفته — از نانوذرات به‌عنوان پلتفرم اصلی تحویل آنتی‌ژن یا مواد ژنتیکی استفاده می‌کنند. این بخش به بررسی دقیق‌ترین نمونه‌های بالینی و آزمایشگاهی می‌پردازد.

۴-۱ واکنش‌های مبتنی بر نانوذرات لیپیدی

۴-۱-۱ واکنش BNT162b2^{۳۷}

این واکنش mRNA که برای مقابله با SARS-CoV-2 طراحی شد، از نانوذرات لیپیدی برای تحویل RNA رمزگذار پروتئین اسپایک استفاده می‌کند. نانولیپیدها نقش حیاتی در حفظ پایداری RNA، تسهیل ورود به سلول‌های دندریتیک، و رهایش سیتوپلاسمی ایفا کردند [۷۹]. این واکنش در مطالعات بالینی فاز ۳، اثربخشی ۹۵٪ در پیشگیری از کووید-۱۹ را نشان داد و به‌سرعت مجوز اضطراری در کشورهای متعددی دریافت کرد [۸۰].

۴-۱-۲ واکنش mRNA-1273^{۳۸}

همانند BNT162b2، این واکنش نیز از RNA کدکننده پروتئین اسپایک همراه با نانوذرات لیپیدی استفاده می‌کند. پلتفرم نانولیپیدی در این واکنش از چهار نوع لیپید مختلف تشکیل شده است و سبب افزایش پایداری و تحریک هم‌زمان ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌شود [۸۱]. اثربخشی آن در پیشگیری از کووید-۱۹ حدود ۹۴٪ گزارش شد و پس از آن، در تولید نسخه‌های چندسویه و ترکیبی نیز به‌کار رفت [۸۲].

۴-۲ واکنش‌های مبتنی بر ذرات شبه‌ویروسی

۴-۲-۱ واکنش HPV

واکنش‌های گارداسیل^{۳۹} و سرواریکس^{۴۰} از جمله موفق‌ترین نمونه‌های شبه‌ویروس هستند که برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم و سایر بیماری‌های ناشی از ویروس پاپیلوما‌ی انسانی طراحی شده‌اند. این واکنش‌ها از ذرات شبه‌ویروسی ساخته‌شده از پروتئین کپسیدی L1 استفاده می‌کنند که فاقد ماده ژنتیکی هستند اما ساختار سه‌بعدی ویروسی را تقلید می‌کنند [۸۳]. این ساختار باعث تحریک شدید سلول‌های B و T بدون نیاز به ویروس زنده یا ادجوانت‌های قوی می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که گارداسیل اثربخشی بالای ۹۰٪ در پیشگیری از ضایعات پیش‌سرطانی دهانه رحم دارد [۸۴].

۴-۲-۲ واکنش هپاتیت B^{۴۱}

هر دو واکنش دارای شبه‌ویروس‌هایی هستند که از پروتئین سطحی ویروس هپاتیت B^{۴۲} تشکیل شده‌اند. این

³⁸ Moderna

³⁹ Merck

⁴⁰ GlaxoSmithKline

⁴¹ Engerix-B و Recombivax HB

³⁶ Adjuvants

³⁷ Pfizer-BioNTech

می‌شوند. در فازهای اولیه کارآزمایی، BNT111 منجر به افزایش پاسخ T cell اختصاصی ضد تومور شد و با ایمنی بالایی همراه بود [۸۸].

۴-۲-۴ واکسن نانوپپتیدی ضد سرطان پستان⁴⁶
واکسن نانوپپتیدی ضد سرطان پستان، یک واکسن پپتیدی محصورشده در نانوذرات پلی‌مریک است که آنتی‌ژن Survivin را هدف قرار می‌دهد. این نانوذرات به‌طور آهسته آنتی‌ژن را آزاد کرده و پاسخ ایمنی سلولی طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند. نتایج فازهای بالینی اولیه، افزایش فعال‌سازی لنفوسیت‌های CD8+ و کاهش پیشرفت تومور را نشان داده‌اند [۸۹].

۵- آینده واکسن‌های نانویی

درحالی‌که واکسن‌های مبتنی بر نانوذرات تاکنون در مقابله با بیماری‌هایی نظیر کووید-۱۹ توانسته‌اند اثربخشی، ایمنی و انعطاف‌پذیری بالاتری نسبت به پلتفرم‌های سنتی از خود نشان دهند، اما پتانسیل واقعی این فناوری هنوز به‌طور کامل محقق نشده است. آینده این حوزه به‌سمت توسعه واکسن‌هایی هوشمند، قابل برنامه‌ریزی، چندظرفیتی، و شخصی‌سازی‌شده در حال حرکت است که قادرند به‌گونه‌ای پویا با سیستم ایمنی تعامل کنند، پاسخ ایمنی را در سطح سلولی و مولکولی هدف‌گذاری نمایند و از الگوریتم‌های محاسباتی برای طراحی و بهینه‌سازی عملکرد خود بهره‌برند [۹۰]. یکی از مهم‌ترین محورهای پیش‌روی این حوزه، توسعه واکسن‌های نانویی شخصی‌سازی‌شده است. در این استراتژی، به‌جای استفاده از آنتی‌ژن‌های عمومی برای همه بیماران، از آنتی‌ژن‌ها یا RNAهایی بهره‌گرفته می‌شود که بر اساس ویژگی‌های ژنومی، اپی‌ژنتیکی یا توموری هر فرد طراحی شده‌اند. نانوپلتفرم‌ها این قابلیت را دارند که آنتی‌ژن‌های اختصاصی (مانند نئوآنتی‌ژن‌های توموری) را به‌گونه‌ای پایدار و هدفمند به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تحویل دهند و به این ترتیب، پاسخ ایمنی اختصاصی و طولانی‌مدت علیه بیماری‌هایی نظیر سرطان ایجاد شود. این رویکرد، به‌ویژه با استفاده از نانوذرات لیپیدی حاوی mRNA، نتایج بالینی امیدبخشی را در فازهای اولیه کارآزمایی‌های انسانی نشان داده است [۹۱]. از سوی دیگر،

شبه ویروس‌ها به‌دلیل شباهت ساختاری به ویروس، توانایی القای پاسخ ایمنی قوی و حافظه‌ای دارند، حتی بدون نیاز به ویروس کامل یا ژنوم آن [۸۵].

۴-۳-۴ واکسن‌های نانویی در حال توسعه برای بیماری‌های نوظهور

۴-۳-۱-۴ واکسن نانویی مالاریا⁴³

واکسن R21 که در دانشگاه آکسفورد توسعه یافته، یکی از پیشرفته‌ترین واکسن‌های نانوذره‌ای برای مالاریاست. این واکسن شامل آنتی‌ژن‌های پروتئینی پوشش‌داده‌شده بر سطح نانوذرات و ترکیب‌شده با ادجوانت نانویی Matrix-M است. نتایج کارآزمایی‌های فاز ۳ نشان دادند که این واکسن بیش از ۷۵٪ اثربخشی دارد و توسط WHO در سال ۲۰۲۳ توصیه شد [۸۶]. ادجوانت Matrix-M از ترکیب ساپونین‌های طبیعی با نانوذرات لیپیدی ساخته شده و باعث فعال‌سازی قوی سلول‌های دندریتیک و تولید آنتی‌بادی‌های پایدار می‌شود.

۴-۳-۱-۴ واکسن نانویی آنفلونزا⁴⁴

واکسن نانویی آنفلونزا، واکسن نانوذره‌ای ساخت شرکت Novavax، از ذرات شبه‌ویروسی حاوی همگلوکتینین ویروس آنفلوآنزا همراه با ادجوانت Matrix-M تشکیل شده است. در مطالعات بالینی، این واکسن پاسخ ایمنی بالاتری نسبت به واکسن‌های سنتی به‌ویژه در سالمندان نشان داد [۸۷]. این واکسن در حال طی مراحل پیشرفته بررسی توسط FDA و EMA برای مجوز مصرف در جمعیت‌های حساس است.

۴-۴-۴ واکسن‌های نانویی سرطان در فاز بالینی

۴-۴-۱-۴ واکسن شخصی‌سازی‌شده

BioNTech⁴⁵

واکسن BNT111 که توسط شرکت BioNTech توسعه یافته، یک واکسن mRNA نانوذره‌ای علیه سرطان ملانومای پیشرفته است. این واکسن از RNAهای رمزگذار نئوآنتی‌ژن‌های خاص بیماران استفاده می‌کند که توسط نانوذرات لیپیدی به سلول‌های دندریتیک منتقل

⁴² HBsAg

⁴³ R21/Matrix-M

⁴⁴ NanoFlu

⁴⁵ BNT111

⁴⁶ DPX-Survivac

چشم‌انداز آینده شامل طراحی واکسن‌های چندآنتی‌ژنی و ترکیبی نیز می‌شود. استفاده از نانوذرات امکان مجتمع‌سازی چند نوع آنتی‌ژن ویروسی، باکتریایی یا حتی آنتی‌ژن‌های سلول‌های سرطانی را در یک پلتفرم واحد فراهم می‌سازد. به‌عنوان مثال، می‌توان در یک نانوحامل، آنتی‌ژن‌هایی از چندین سویه ویروس آنفلوآنزا یا کرونا را بارگذاری کرد، یا هم‌زمان آنتی‌ژن‌های چندین پاتوژن مشترک مناطق جغرافیایی خاص را هدف قرار داد. این ویژگی موجب می‌شود تا نانوواکسن‌ها در مقابله با بیماری‌های چندگانه، اپیدمی‌های پیچیده یا بیماری‌های در حال جهش مؤثرتر از پلتفرم‌های کلاسیک عمل کنند [۹۲]. یکی دیگر از روندهای نوظهور، استفاده از نانوساختارهای پاسخ‌دهنده به محرک‌های زیستی است. این نانوذرات به‌گونه‌ای طراحی می‌شوند که تنها در حضور شرایط خاصی نظیر pH اسیدی، آنزیم‌های اختصاصی بافت سرطانی یا افزایش دمای موضعی، فعال شده و محموله آنتی‌ژنی خود را آزاد کنند. این قابلیت باعث می‌شود آزادسازی محموله دقیقاً در محل هدف (مانند بافت توموری یا محل التهاب) انجام شده و اثرات سیستمیک و عوارض جانبی به حداقل برسد [۹۳]. همچنین آینده واکسن‌های نانویی با ادغام با فناوری‌های هوش مصنوعی و مدل‌سازی پیش‌بینی گرگه خورده است. امروزه با استفاده از یادگیری ماشین، می‌توان ساختار نانوذره، نوع آنتی‌ژن، توزیع بار، سطح پوشش و الگوهای ره‌ایش دارو را به‌گونه‌ای بهینه‌سازی کرد که بیشترین اثر ایمنی‌زایی و کمترین سمیت حاصل شود. در آینده، طراحی واکسن‌ها می‌تواند به‌صورت کاملاً دیجیتالی و مبتنی بر شبیه‌سازی‌های مولکولی انجام گیرد و فرایند توسعه واکسن از ماه‌ها به چند روز کاهش یابد [۹۴]. در کنار این پیشرفت‌ها، روش‌های جدید تحویل واکسن نیز نقش مهمی در آینده ایفا خواهند کرد. نانوساختارهایی که از طریق میکرونیدل‌ها، وصله‌های پوستی، افشانه‌های استنشاقی یا حتی سامانه‌های خودتزریقی پوشیدنی قابل تجویز هستند، امکان واکسیناسیون بدون نیاز به سرنگ را فراهم می‌کنند. این روش‌ها نه تنها راحت‌تر، بلکه در شرایط همه‌گیری‌ها، کارآمدتر، ایمن‌تر و قابل توزیع‌تر در مناطق دورافتاده خواهند بود [۹۵]. با وجود این پیشرفت‌ها، مسیر توسعه آینده واکسن‌های نانویی نیازمند غلبه بر چالش‌هایی مانند

استانداردسازی فرآیند ساخت، ارزیابی بلندمدت ایمنی، پذیرش مقرراتی از سوی نهادهای بین‌المللی، و فراهم‌سازی زیرساخت‌های صنعتی مناسب خواهد بود. با این حال، با توجه به سرمایه‌گذاری‌های گسترده در این حوزه، همکاری‌های بین‌رشته‌ای گسترده‌تر و تسهیل مسیرهای ترجمه بالینی، انتظار می‌رود واکسن‌های نانویی در آینده نه‌چندان دور به ستون فقرات ایمن‌سازی جهانی تبدیل شوند [۹۶].

۶- نتیجه‌گیری و جمع‌بندی

در سال‌های اخیر، فناوری نانو با ورود به عرصه ایمونولوژی و واکسن‌سازی، افق‌های جدیدی را برای مقابله با بیماری‌های عفونی، مزمن و حتی سرطان گشوده است. واکسن‌های مبتنی بر نانوذرات، به‌واسطه ویژگی‌هایی همچون تحویل هدفمند آنتی‌ژن، افزایش پایداری زیستی، توانمندی در تحریک ایمنی هومورال و سلولی، و قابلیت تطابق با نیازهای خاص هر بیماری، جایگاه منحصر به فردی در زیست‌فناوری‌های نوین یافته‌اند. مقاله با بررسی انواع نانوذرات مورد استفاده در واکسن‌سازی نظیر نانوذرات لیپیدی، پلیمری، معدنی، فلزی و ذرات شبه‌ویروس، نشان داد که هر کدام از این ساختارها می‌توانند با توجه به خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی خود، به‌صورت انتخابی در واکسن‌های خاصی مورد استفاده قرار گیرند. تحلیل مکانیسم عملکرد این نانوذرات نیز نشان داد که علاوه بر نقش آن‌ها در تحویل کارآمد آنتی‌ژن، می‌توانند به‌صورت مستقیم بر فرآیندهای ایمنی‌زایی نظیر بلوغ سلول‌های دندریتیک، فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و تحریک حافظه ایمنی اثر بگذارند. مزایای چشمگیر نانوواکسن‌ها در مقایسه با واکسن‌های سنتی از جمله دوز کمتر، نیاز کمتر به مواد نگهدارنده، قابلیت چندظرفیتی، و امکان طراحی واکسن‌های شخصی‌سازی شده باعث شده‌اند که این پلتفرم‌ها در قلب پروژه‌های تحقیقاتی، صنعتی و بالینی قرار گیرند. با این حال، موانعی چون پیچیدگی در تولید، عدم قطعیت در ایمنی درازمدت، چالش‌های تنظیم‌گری، و کمبود زیرساخت‌های مقیاس‌پذیر، همچنان مسیر توسعه **دنیای نانو** نانوواکسن‌ها را با چالش‌هایی مواجه کرده است. مطالعه نمونه‌های موفق چون واکسن‌های mRNA علیه کووید-

- [5] Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharm Res.* 2016;33(10):2373–2387.
- [6] Thapa RK, Kim JO. Nanomedicine-based commercial formulations: current developments and future prospects. *J Pharm Investig.* 2023;53(1):19–33.
- [7] Plotkin SA. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(34):12283–12287.
- [8] Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol.* 2011;12(6):509–517.
- [9] Zhao L, Wang H, Li M. Recent advances in understanding T-cell memory and vaccine-induced protection. *Front Immunol.* 2022;13:972134.
- [10] Kaur G, Pawaiya A, Kaur D, Pasricha S, Rani P. Nanovaccines: A revolutionary paradigm in immunization. *Int J Pharm Sci.* 2025;3(4):1271–1289.
- [11] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261–279.
- [12] Palmieri V, Caracciolo G. Tuning the immune system by nanoparticle–biomolecular corona. *Nanoscale Adv.* 2022;4(12):3300–3308.
- [13] Mohammadi E, Akbari S, Akbari A. Advanced nanovaccine delivery systems: from nanobiomaterials to manufacturing processes. *NanoSci Technol.* 2024;15:17–32.
- [14] Zhao L, Seth A, Wibowo N, Zhao CX, Mitter N, Yu C, Middelberg APJ. Nanoparticle vaccines. *Vaccine.* 2021;39(3):327–337.

۱۹، واکسن‌های نانولیپوزومی ضد آنفلوآنزا و واکسن‌های هدفمند توموری در مراحل بالینی، نشان می‌دهد که این فناوری نه تنها توانسته است در موقعیت‌های بحرانی بدرخشد، بلکه در آستانه ورود گسترده به حوزه‌هایی نظیر ایمن‌سازی شخصی، واکسن‌های چند آنتی‌ژنی، و ایمونوتراپی سرطان قرار دارد. در چشم‌اندازی آینده‌نگر، ادغام نانوفناوری با ابزارهایی نظیر هوش مصنوعی، زیست‌شناسی مصنوعی، و سامانه‌های پاسخ‌دهنده به محرک می‌تواند منجر به طراحی نسل جدیدی از واکسن‌ها شود که هم هوشمند، هم سریع‌العمل، و هم متناسب با نیازهای فردی بیماران هستند. بدین ترتیب، واکسن‌های نانویی این پتانسیل را دارند که نه تنها نقش پیشگیرانه‌ای ایفا کنند، بلکه به ابزاری درمان‌محور و تحول‌آفرین در پزشکی فرد محور آینده بدل شوند. درنهایت، می‌توان چنین جمع‌بندی کرد که فناوری نانو، یکی از امیدبخش‌ترین مسیرهای علمی برای ارتقاء کیفیت و کارایی واکسن‌هاست، مسیری که با وجود چالش‌های موجود، با سرعتی فزاینده در حال پیشرفت بوده و نویدبخش آینده‌ای ایمن‌تر برای سلامت بشر است.

۷- منابع

- [1] دانائی فر، کیمیا، دهنوی، سید محسن. مکانیسم‌های انتقال نانوذرات به تومورهای جامد. *دنیای نانو*، ۱۴۰۳؛ ۲۰(۷۶):۵۲–۷۳.
- [2] کرمی، محمد حسین، عبدوس، مجید، کرمی، ماندانا. آنالیز اندازه ذرات و بار سطحی نانو سیستم‌های دارویی بوسیله پراکنش دینامیکی در درمان سرطان. *دنیای نانو*، ۱۴۰۳؛ ۲۰(۷۴):۱–۱۴.
- [3] Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, Alshehri OY, Aldughaim MS. Nanoparticles as drug delivery systems: a review of the implication of nanoparticles' physicochemical properties on responses in biological systems. *Polymers.* 2023;15(7):1596.
- [4] Mitragotri S, Burke PA, Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(9):655–672.



- immunotherapy. *Biomaterials*. 2021;268:120606.
- [24] Jalalifar M, et al. Chitosan nanoparticles in oral vaccine delivery. *Int J Biol Macromol*. 2021;183:246–260.
- [25] Zare M, Badruddoza AZM. Nanoparticle-based vaccines: A new era in vaccinology. *Trends Biotechnol*. 2021;39(10):1050–1065.
- [26] Duman H, Akdaşçi E, Eker F, Bechelany M, Karav S. Gold nanoparticles: multifunctional properties, synthesis, and future prospects. *Nanomaterials*. 2024;14(22):1805.
- [27] Huang H, Liu R, Yang J, Dai J, Fan S, et al. Gold nanoparticles: construction for drug delivery and application in cancer immunotherapy. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1868.
- [28] Abbas HA, et al. Gold nanoparticle monolayer-based field-effect molecular sensors. *Adv Electron Mater*. 2024;10(6):2400363.
- [29] Chen G, Roy I, Yang C, Prasad PN. Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy. *Chem Rev*. 2016;116(5):2826–2885.
- [30] De Souza TA, Dos Santos MS, Soares SF, Hotza D, Grecco CH. Silver nanoparticles functionalized textile against SARS-CoV-2: Antiviral activity of the capping agents. *J Mater Sci*. 2025;60(2):1450–1466.
- [31] Sargsian A, Koutsoumpou X, Girmatsion H, Egil C, Buttiens K, et al. Silver nanoparticle induced immunogenic cell death can improve immunotherapy. *J Nanobiotechnol*. 2024;22:691.
- [32] Buchhorn de Freitas S, Seixas Neto ACP, Panagio LA, Collares TV, [15] Shetty S, Alvarado PC, Pettie D, Collier JH. Next-generation Vaccine Development with nanomaterials: recent advances, possibilities, and challenges. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2024 ;26(1):273-306.
- [16] Liu L, Kim JH, Li Z, Sun M, Northen T, Tang J, et al. PEGylated lipid screening, composition optimization, and structure–activity relationship determination for lipid nanoparticle-mediated mRNA delivery. *Nanoscale*. 2025;18:4212–4229.
- [17] Zhai L, Lai H. Advances in nanoparticle-based vaccine delivery systems. *J Control Release*. 2021;332:598–607.
- [18] Lynn GM, et al. Peptide–TLR-7/8a conjugate vaccines chemically programmed for nanoparticle self-assembly. *Nat Biotechnol*. 2020;38(3):320–332.
- [19] Irvine DJ, Read BJ. Shaping humoral immunity to vaccines through antigen-displaying nanoparticles. *Curr Opin Immunol*. 2020;65:1–6.
- [20] Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b2 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020;586(7830):594–599.
- [21] Sharma S, Singh A, Kumar R, Mehta A. Polymeric nanoparticles in vaccine delivery: advances, challenges, and future prospects. *J Control Release*
- [22] Xu Z, Shen C, Hou Y, Gao H, Liu J, Li Y. Chitosan-based nanocarriers for oral vaccine delivery: Mucoadhesive and immunoenhancing properties. *Int J Pharm*. 2022;613:120413.
- [23] Zhang C, Zhang L, Yu W, He Y, Wang Y, Zhang N. Advances in polymer-based nanovaccines for cancer



- [40] Liu Y, Hardie J, Zhang X, Rotello VM. Effects of engineered nanoparticles on the innate immune system. *Semin Immunol*. 2017;34:25–32.
- [41] Chowdhury S, Toth I, Stephenson RJ. Dendrimers in vaccine delivery: recent progress and advances. *Biomaterials*. 2022;280:121303.
- [42] Lynn GM, et al. Peptide–TLR-7/8a conjugate vaccines for nanoparticle self-assembly. *Nat Biotechnol*. 2020;38(3):320–332.
- [43] Tarach P, Janaszewska A. Recent advances in preclinical research using PAMAM dendrimers for cancer gene therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2912.
- [44] Rodríguez-Fonseca RA, Bello M, Rojas-Hernández S, et al. In silico and in vivo studies of gp120-HIV-derived peptides in complex with G4-PAMAM dendrimers. *RSC Adv*. 2020;10(34):20414–20426.
- [45] Mahmood A, Ijaz H, Sarfraz RM, Zafar N, Zaman M, Azam M. Polymeric hydrogels and nanogels: classification, development and pharmaceutical applications. In: Umeyor C, Uronnachi E, Kakade P, editors. *Hydrogels and Nanogels – Applications in Medicine*. IntechOpen; 2023. p. 1–28.
- [46] Haddad HF, Roe EF, Collier JH. Expanding opportunities to engineer mucosal vaccination with biomaterials. *Biomater Sci*. 2023;11(6):1625–1647.
- [47] Kim JY, Kim YI, Kim EH, et al. Intranasal administration of self-assembled nanogel vaccine induces protective immunity against respiratory viruses. *J Control Release*. 2023;353:765–776.
- [48] Masarwy R, et al. Targeted CRISPR-Cas9 lipid nanoparticles elicit therapeutic genome editing. *Adv Sci*. 2025;12(10):2301530.
- Kömmling Seixas F, et al. Biogenic silver nanoparticle as an adjuvant in an S1 subunit recombinant vaccine. *Braz J Microbiol*
- [33] Kaur G, Pawaiya A, Kaur D, Pasricha S, Rani P. Nanovaccines: A revolutionary paradigm in immunization. *Int J Pharm Sci*
- [34] Fatima R, Katiyar P, Kushwaha K. Recent advances in mesoporous silica nanoparticle: synthesis, drug loading, release mechanisms, and diverse applications. *Front Nanotechnol*. 2025;7:1564188.
- [35] López MD, Yang R, Chang J. Silica-Coated Quantum Dots Enhance Delivery and Immunogenicity of Influenza Antigens. *ACS Appl Nano Mater*. 2023;6(5):3945–3953.
- [36] Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*. 2021;6:1078–1094.
- [37] Ghazi R, Ibrahim TK, Nasir JA, Gai S, Ali G, Boukhris I, Rehman Z. Iron oxide based magnetic nanoparticles for hyperthermia, MRI and drug delivery applications: a review. *RSC Adv*. 2025;15:11587–11616.
- [38] Riaz S, Ali S, Summer M, Akhtar U, Noor S, Haqqi R, Farooq MA, Sardar I. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted drug delivery against cancer: mechanisms, applications, and tailoring strategies. *Ann Biomed Eng*. 2025;53:1291–1327.
- [39] Rezaei M, Hosseini SN, Khavari-Nejad RA, Najafi F, Mahdavi M. HBs antigen and mannose loading on the surface of iron oxide nanoparticles in order to immuno-targeting: fabrication, characterization, cellular and humoral immunoassay. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47(1):1543–1558.



targeting nano-delivery systems for induction of immune tolerance. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1242126.

[59] Albanese A, Tang PS, Chan WCW. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annu Rev Biomed Eng.* 2012;14:1–16.

[60] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(4):261–279.

[61] Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature.* 2021;597(7876):318–324.

[62] Hou X, Zaks T, Langer R, Dong Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater.* 2021;6:1078–1094.

[63] Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today.* 2019;28:100766.

[64] Jackson LA, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383:1920–1931.

[65] Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1544–1555.

[66] Sahin U, et al. COVID-19 vaccine BNT162b2 induces protective immunity. *Nature.* 2020;586(7830):594–599.

[67] Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603–2615.

[68] Ghosh Majumdar A, Pany B, Parua SS, Mukherjee D, Panda A, Mohanty M, et al. Stimuli-responsive nanogel/microgel hybrids as targeted

[49] Yoon HY, et al. Piperazine-derived bisphosphonate-based ionizable lipid nanoparticles enhance mRNA delivery. *Angew Chem Int Ed.* 2024;63(2):e202314571.

[50] Abbas HA, et al. Gold nanoparticle monolayer-based field-effect molecular sensors. *Adv Electron Mater.* 2024;10(6):2400245.

[51] Hu J, Zhu L, Wu S, Ding S. Rapid and sensitive detection of influenza B virus employing nanocomposite spheres based on Ag-doped ZnIn₂S₄ quantum dots. *Chemosensors.* 2024;12(4):68.

[52] Liang Y, Mao G, Dai J, Ma Y. Biofunctionalized semiconductor quantum dots for virus detection. *J Semicond.*

[53] Chen G, Roy I, Yang C, Prasad PN. Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy. *Chem Rev.* 2016;116(5):2826–2885.

[54] Monopoli MP, Åberg C, Salvati A, Dawson KA. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat Nanotechnol.* 2012;7(12):779–786.

[55] Bachmann MF, van Damme P, Lienert F, Schwarze TF. Virus-like particles: a versatile and effective vaccine platform. *Expert Rev Vaccines.* 2025;24(1):444–456.

[56] Ning W, Yan S, Song Y, Xu H, Zhang J, Wang X. Virus-like particle: a nano-platform that delivers cancer antigens to elicit an anti-tumor immune response. *Front Immunol.* 2025;15:1504124.

[57] شریعت نبوی، ناهیدالسادات، عالم زاده، عفت، عالم زاده، عصمت. ذرات شبه ویروسی و کاربرد آن در نانوزیست فناوری. *دنیای نانو*، ۱۴۰۳؛ ۲۰(۷۷): ۱۳۶–۱۲۶.

[58] Lin G, Wang J, Yang YG, Zhang Y, Sun T. Advances in dendritic cell



- [77] Nooraei S, Bahrulolum H, Hoseini ZS, Katalani C, Hajizade A, Easton AJ, Ahmadian G. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnol.* 2021;19:59.
- [78] Choi J, Kim J, Cheong H. Functionalized nanoparticles for mucosal vaccine delivery. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(1):2201732.
- [79] Khehra N, Padda I, Jaferi U, Atwal H, Narain S, Parmar MS. Tozinameran (BNT162b2) vaccine: the journey from preclinical research to clinical trials and authorization. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22:172.
- [80] WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19. WHO Publications; 2021.
- [81] Zhang Y, Wang J, Xing H, et al. Enhanced immunogenicity induced by mRNA vaccines with various lipid nanoparticles as carriers for SARS-CoV-2 infection. *J Mater Chem B.* 2023;11(34):7454–7465.
- [82] El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med.* 2021;385:1774–1785.
- [83] Amiri S, Rasekh S, Moezzi SMI, Seifi N, Fatemi SA, et al. Prophylactic vaccines against HPV-caused cervical cancer: novel vaccines are still demanded. *Infect Agents Cancer.* 2025;20:16.
- [84] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV Vaccine Composition and Efficacy. CDC Website; 2021.
- drug delivery systems: a comprehensive review. *BioNanoScience.* 2024;14:3496–3521.
- [69] Yang H, Li J, Song C, Li H, Luo Q, Chen M. Emerging Gene Therapy Based on Nanocarriers: A Promising Therapeutic Alternative for Cardiovascular Diseases and a Novel Strategy in Valvular Heart Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025;26(4):1743.
- [70] Zhang Y, Wang J, Xing H, Liu C, Zha W, Dong S, et al. Enhanced immunogenicity induced by mRNA vaccines with various lipid nanoparticles as carriers for SARS-CoV-2 infection. *J Mater Chem B.*
- [71] Liu J, Wang T, Dong J, Lu Y. The blood–brain barriers: novel nanocarriers for central nervous system diseases. *J Nanobiotechnol.* 2025;23:146.
- [72] Mironova M, Ghany MG. Hepatitis B Vaccine: Four Decades on. *Vaccines.* 2024;12(4):439.
- [73] Dattoo MS, et al. Efficacy of R21/Matrix-M malaria vaccine: a phase 2b trial. *Lancet.* 2021;397(10287):1809–1818.
- [74] Alam S, Hafeez A, Ansari JA, Kaushal V, Kushwaha SP. Intranasal delivery of drug-loaded polymeric nanomicelles for brain targeting: a comprehensive review. *J Nanopart Res.* 2025;27:173.
- [75] Zeng Y, Yin Y, Xu J, Su R, Zhang S, Han F, et al. Novel adjuvant delivery system constructed by alum-emulsion hybrid nanoparticles with TLR9 agonists boosts vaccine immunity. *J Nanobiotechnol.* 2025;23:472.
- [76] Zhao L, Seth A, Wibowo N, et al. Nanoparticle vaccines. *Vaccine.* 2021;39(3):327–337.

- [93] Dos Santos LMG, Medeiros RJ, Maciel-Magalhães M, et al. Unravelling the effects of silver nanoparticles on textiles: a comprehensive toxicological and quantitative analysis. *Health Nanotechnology*. 2025;1:6.
- [94] Masarwy R, et al. Targeted CRISPR-Cas9 lipid nanoparticles elicit therapeutic genome editing. *Adv Sci*. 2025;12(10):2301530.
- [95] Yoon IC, Xue L, Chen Q, Liu J, Xu J, et al. Piperazine-derived bisphosphonate-based ionizable lipid nanoparticles enhance mRNA delivery to the bone microenvironment. *Angew Chem Int Ed*. 2024;63(2):e202415389.
- [96] Lapsed G. Ensuring safety and regulation of nanomaterials: current standards and future directions. *J Nanosci Curr Res*. 2024;9(3):1–12.
- [85] Kingston NJ, Walsh R, Hammond R, Joe CCD, Lovrecz G, et al. Immunogenicity of wild type and mutant hepatitis B surface antigen virus-like particles (VLPs) in mice with pre-existing immunity against the wild type vector. *Viruses*. 2023;15(2):313.
- [86] World Health Organization. WHO recommends R21/Matrix-M malaria vaccine for children at risk. WHO News Release. 2023 Oct 2. Available from.
- [87] Novavax, Inc. Results from Novavax NanoFlu Influenza Vaccine Phase 3 Clinical Trial Published in The Lancet Infectious Diseases. Novavax Press Release. 2021 Sep 23.
- [88] Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*. 2020; 585: 107–112.
- [89] Shetty S, Cordero Alvarado P, Pettie D, Collier JH. Next-generation vaccine development with nanomaterials. *Annu Rev Biomed Eng*. 2024;26:273–306.
- [90] Saleemi MA, Zhang Y, Zhang G. Current progress in novel adjuvant nano-vaccine-induced protective immune responses. *Pathogens*. 2024;13(6):441.
- [91] Sargsian A, Koutsoumpou X, Girmatsion H, et al. Silver nanoparticle induced immunogenic cell death can improve immunotherapy. *J Nanobiotechnol*. 2024;22:691.
- [92] Garai A, Diethör S, Mayr F, Scharber MC, Sariciftci NS, Klar TA. Redox-chemical electron storage on sub-5 nm gold nanoparticles compromised by Coulomb repulsion. *J Phys Chem C*. 2025;129(13):6322–6331.





Nanotechnology-based vaccines: developments, mechanisms, and future prospects

Tahereh Navaie Diva^{1*}, Fatemeh Zahra Rajabi²

¹Department of Chemistry, Sava.C., Islamic Azad University, Savadkooh, Iran

²Department of Chemistry, Am.C., Islamic Azad University, Amol, Iran

Abstract: The integration of nanotechnology into immunology has paved the way for a new generation of vaccines known as *nanovaccines*. Due to their unique properties such as nanoscale size, high surface area, tunable surface chemistry, and ability to bypass physiological barriers nanoparticles enable effective antigen delivery, simultaneous activation of innate and adaptive immunity, and controlled release mechanisms. This article explores the role of nanoparticles in vaccine development and analyzes commonly used nanoparticle types including lipid-based, polymeric, metallic, inorganic, magnetic nanoparticles, nanogels, dendrimers, and virus-like particles in terms of their structure, function, and advantages. Nanovaccines offer notable benefits such as enhanced antigen stability, reduced dosage requirements, non-invasive administration, and improved immunogenic efficacy. However, challenges such as nanoparticle toxicity, limited stability, protein corona formation, and the difficulty of translating animal data to human applications complicate their development. COVID-19 vaccines exemplify the successful global deployment of nanotechnology in immunization. The future of nanovaccines is headed toward multifunctional, personalized mRNA platforms that support non-invasive administration routes.

Keywords: Nanovaccine, Nanoparticle, Nanocarrier, Antigen, Next-generation vaccines