REVIEW ARTICLE

Application of Nanocarriers in Immunogenicity against Diseases

Javad Akhtari[1],
Mahdi Abastabar[2],
Saied Abediankenari[3]

[1]Assistant Professor, Immunogenetics Research Center, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2]Assistant Professor, Invasive Fungi Research Center, Department of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Associate Professor, Immunogenetics Research Center, Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical sciences Sari, Iran

(Received September 19, 2014 ; Accepted January 25, 2015)

Abstract

The relationship between nanotechnology and immunology can be evaluated from different aspects. The application of nanotechnology and immunology is widespread and has important features in medical biotechnology. Delivery of active immunological compounds to the target sites using nano-carriers is one of the issues related to nanotechnology and immunology. Moreover, successful application of nanotechnology in the field of immunology resulted in development of new generations of vaccines, adjuvants and immunomodulatory drugs that aim to improve response to infectious and non-infectious diseases.

Nanotechnology plays a key role in the formation of new vaccines and immunosuppressive agents. On the other hand, the manipulation and control of objects at the nano scale level can promote our conception of immune responses. In current review we discuss the effect of size, charge, shape, hydrophobic and porosity properties of a compound on the immune response and investigate the role of nanotechnology in engineering of each of these features.

It is expected that in future the collaboration between nanotechnology and immunology could lead to new strategies in prevention and treatment of human diseases.

Keywords: Nanotechnology, vaccine, adjuvant, immunology, nanoparticle

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 24(121): 431-445 (Persian).

مجـــلـــه دانـشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۲۱ بهمن سال ۱۳۹۳ (۴۵۵-۴۳۱)

کاربرد نانوحامل ها در ایمنی زایی علیه بیماری ها

جواد اختری[۱]
مهدی عباس تبار[۲]
سعید عابدیان کناری[۳]

چکیده

رابطه نانوتکنولوژی و ایمونولوژی را از جوانب مختلف می‌توان بررسی کرد. کاربردهای نانوتکنولوژی در علم ایمونولوژی گسترده بوده و از ویژگی‌های مهمی در زیست‌فناوری پزشکی برخوردار است. رهایش اجزاء فعال ایمونولوژیک به جایگاه‌های هدف با استفاده از حامل‌های نانو یکی از این موارد است. به علاوه کاربرد موفق نانوتکنولوژی در حوزه ایمونولوژی، نسل‌های جدیدی از واکسن‌ها، ادجوانت‌ها و داروهای تنظیم‌کننده سیستم ایمنی را تولید کرده که هدف نهایی آن بهبود پاسخ به بیماری‌های عفونی و غیرعفونی است. نانوتکنولوژی در شکل‌گیری واکسن‌ها و عوامل جدید سرکوب‌کننده سیستم ایمنی نقش دارد. از سوی دیگر دستکاری و کنترل اشیاء در مقیاس نانو می تواند سبب درک بهتر ما از پاسخ‌های ایمنی شود.

واژه های کلیدی: نانوتکنولوژی، واکسن، ادجوانت، ایمونولوژی، نانوذره

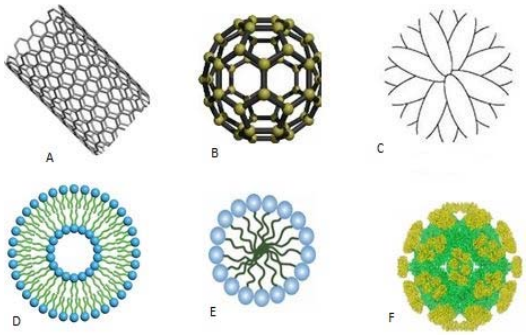
مقدمه

نانوتکنولوژی شامل طراحی، تولید و کاربرد نانومواد و فهم روابط و قوانین حاکم بین خواص فیزیکی، شیمیایی، مکانیکی و ابعاد آن‌هاست. این فناوری، پتانسیل کاربردی گسترده‌ای از الکترونیک و هوافضا تا سیستم‌های زیستی و پزشکی و مواد جدید و ساختمان را شامل می‌شود(۱). در مقیاس نانومتر، مواد خواص جدیدی پیدا می کنند. بسیاری از این خواص شناسایی شده‌اند و ممکن است بسیاری از خواص دیگر این مواد هنوز ناشناخته باقی مانده باشند. استفاده از چنین خواصی منجر به پیشرفت‌های چشمگیری در تکنولوژی‌های مختلف خواهد شد(۲). یکی از مطرح‌ترین مباحث در این حوزه نانوذرات هستند که به عنوان ذراتی با اندازه ۱۰۰-۱ نانومتر و در موارد استثناء تا ۱۰۰۰ نانومتر معرفی می‌شوند. کاربردهای زیست‌پزشکی آن‌ها بسیار زیاد است که علمایمونولوژی را هم شامل می‌شود(۳). خلاصه ای از نانوذرات مرتبط با ایمونولوژی را در تصویر شماره ۱ می بینید.

۲- نانوتکنولوژی در واکسیناسیون

ادجوانت‌ها (adjuvants) موادی هستند که سبب افزایش کمّی و کیفی پاسخ های ایمنی سلولی و هومورال ایجاد شده توسط آنتی ژنِ موجود در واکسن می شوند(۴). نانوذرات فعالیت ادجوانتی را فراهم می‌کنند و این کار را با افزایشِ توانایی رهایی آنتی‌ژن‌ها به سیستم ایمنی یا با القاء پاسخ های ایمنی ذاتی انجام می‌دهند(۵).

مولف مسئول: سعید عابدیان کناری- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشکده پزشکی E mail: abedian@yahoo.co.uk
۱. استادیار، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، مرکزتحقیقات قارچ‌های تهاجمی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشیار، گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۳/۷/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۸/۲۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۱۱/۵



تصـویر شـماره ۱: نـانوذرات پرکـاربرد در حـوزه ایمونولـوژی (A: نانولوله کربنی، B: فـولرن، C: دنـدریمر، D: لیپـوزوم، E: میسـل، F: ذرات شبه ویروسی)

در جهت بهبود کارایی واکسن‌ها روش‌های مختلف بر اساس فناوری نانو مورد استفاده واقع شده که استفاده از ذرات شـــبه ویروســـی (VLP[1]) و Novartis (MF59) چندین دهه است که بـه کـار مـی‌رونـد و بقیـه در مراحـل ابتدایی هستند(۶).

۲-۱- ویژگی‌های کلی حامل‌های مورد استفاده در واکسن

۲-۱-۱- مکانیسم عمل

سیستم‌های ذره‌ای به طور انتخابی واکسـن‌هـا را بـه جایگـــاه عمـــل در درون بـــدن میزبـــان انتقـــال داده و پاسخ‌هـای ایمنـی را افـزایش مـی‌دهنـد. حـاملین ذره‌ای سبب افـزایش یـا تسـهیل جـذب و برداشـت آنتـی‌ژن‌هـا توسط APCها می‌شوند(۷). آن‌هـا سـبب پایـداری شـمار وسیعی از عوامل درمانی هم چون پپتیدها، پروتئین‌هـا یـا اسیدهای نوکلئیک شده و دوز به‌کار رفته بـرای واکسـن را کاهش مـی‌دهنـد. ایـن حامـل‌هـا هـم‌چنـین بـه عنـوان مخزنـی بـرای رهـایش کنتـرل شـده آنتـی‌ژن‌هـا عمـل می‌کنند(۸) و سبب تنظیم نوع پاسخ‌های ایمنی القـا شـده می‌شوند، تمامیت آنتـی‌ژن‌هـا را در مقابـل تجزیـه حفـظ می‌کنند و مهم‌تر این که پتانسیل ارائه متقابل[2] را افـزایش می‌دهند. سیستم‌های نانوذره‌ای در مـواردی بـرای بهبـود حلالیـت ترکیبـات هیـدروفوب در محلـول‌هـا بـه کـار می‌روند تا آن‌ها را جهت تجویز تزریقی مناسب سـازند. به علاوه در ایمنی‌زایـی موکوسـی چنـدین مزیـت بـرای سیسـتم‌هـای ذره‌ای مـی‌تـوان نـام بـرد، مـثلاً حفاظـت آنتـی‌ژن‌هـا در مقابـل محـیط معـدی- روده‌ای (تجزیـه آنزیمـی و اسـیدی). بـه عـلاوه سـبب افـزایش انتقـال آنتی‌ژن‌ها به بافت‌های لنفاوی همراه موکوس می‌شوند.

سیستم‌های ذره‌ای از نظر اندازه مشابه پـاتوژن‌هـایی هستند که سیستم ایمنی برای مقابله با آن ها تکامل یافتـه است. رهایش آنتی‌ژن‌ها و ادجوانت‌ها به‌طور هم زمان ما را مطمئن می‌سـازد کـه هـر دو عامـل بـه یـک جمعیـت یکسان از APC ها رسیده و فعال‌سازی آن‌هـا را افـزایش مـی‌دهنـد. بـه عـلاوه فرمولـه کـردن یـک ادجوانـتِ تحریک‌کننـده سیسـتم ایمنـی در یـک سیسـتم رهـایش سبب کم شدن واکنش‌های ناخواسـته از طریـق محـدود کردن گردش سیستمیک ادجوانت می‌شود. سیستم‌هـای ذره‌ای بـا دو مکانیسـم عمـومی محتویـات خـود را بـه سـلول‌هـا مـی‌رسـانند: هدفمندسـازی فعـال و غیرفعـال. خصوصیات فیزیکوشیمیایی سیستم‌های ذره‌ای هم چـون اندازه و بـار سـطحی نقـش کلیـدی را در هدفمندسـازی غیرفعال APCها بازی می‌کنند. هدفمندسازی فعال قصد دارد تا رهایش آنتی‌ژن‌ها را بـه جایگـاه هـدف از طریـق استفاده از برهمکنش‌های اختصاصـی در جایگـاه هـدف هم چون آنتی‌ژن-آنتی‌بادی یا لیگاند- گیرنـده افـزایش دهـد. الحـاق لیگانـدهایی هـم چـون مـانوز، گـالاکتوز، لاکتوز، فولیک اسید، پپتیدهای RGD، لیپوپروتئین‌هایی با وزن پایین و ترانسفرین به گیرنده‌های سـطح سـلول یـا آنتـی‌بـادی‌هـای مونوکلونـال سـبب بهبـود کـارایی سیستم‌های رهایش هدفمند شده است(۹).

۲-۲- ملاحظات ساختاری

سیسـتم‌هـای ذره‌ای قادرنـد کـه تنـوع سـاختاری گسـترده‌ای داشـته باشـند و بـه ایـن ترتیـب امکـان

1. Virus Like Particle
2. cross-present

هدفمندشدن و برهم‌کنش با شمار گسترده‌ای از اجزای سلولی و محلول سیستم ایمنی را دارند. از طرف دیگر سیستم‌های ذره‌ای ادجوانت‌های مناسبی هستند که آن‌ها را به‌طور منطقی می‌توان به سمت واکسن مناسب هدفمند کرد. این عامل از طریق تغییر در ساختار آن‌ها، روش بارگیری آنتی ژن، سایز و بار ذره و بسیاری دیگر از ویژگی‌ها صورت می‌گیرد. در این بین اثر اندازه و بار سطحی بیش از همه توسط محققان مطالعه شده است. چالش‌برانگیزترین موضوع در حوزه سیستم‌های ذره‌ای اندازه است. در سیستم‌های رهایش واکسن سایز بهینه برای القاء پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر و طولانی مورد بحث است. امروزه می‌دانیم که اندازه یک ادجوانت ذره‌ای بر نوع پاسخ ایمنی تاثیر می‌گذارد (ایمنی همورال یا سلولی). به عنوان مثال ایمونیزاسیون با ذرات ۲۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر به نفع پاسخ‌های TH1 است، درحالی‌که ذرات ۲ تا ۸ میکرومتری پاسخ‌های TH2 را القا می‌کند(۱۰). هم‌چنین مطالعات نشان می‌دهد که نانوذرات ۲۰۰ تا ۶۰۰ نانومتری به طور موثری به‌وسیله APC ها برداشت می‌شوند تا پاسخ‌های ایمنی سلولی را ایجاد کنند، در حالی‌که ماکروفاژها قادر به جذب ذرات بزرگ نیستند. به‌هرحال این قضیه فقط به فاکتور اندازه وابسته نبوده و همیشه یک پاسخ را هم ایجاد نمی‌کند و گاه ممکن است پاسخ میکس TH2/TH1 ایجاد کند.

نانوذرات از طریق نوع مسیر جذبی بر پاسخ ایمنی ایجاد شده تأثیر می‌گذارد. ذرات در محدوده اندازه‌ای ویروس‌ها با قطر تقریبی ۲۰۰-۲۰ نانومتر از طریق اندوسیتوز با واسطه حفرات پوشیده شده با کلاترین یا گیرنده‌های اختصاصی جذب سلول‌های دندریتیک می‌شوند و منجر به پاسخ‌های ایمنی سلولی میشوند، در حالی‌که ذرات با اندازه ۵۰۰ نانومتر تا ۵ میکرومتر عمدتاً توسط فاگوسیتوز یا ماکروپینوسیتوز جذب شده و احتمال القاء پاسخ‌های ایمنی همورال بیش تر است.

ذرات بسیار کوچک (۲۰۰-۲۰ نانومتر) قادرند آزادانه به گره‌های لنفاوی برای عرضه آنتی ژن برسند درحالی‌که ذرات بزرگ (۲۰۰۰-۵۰۰ نانومتر) که از همان مواد ساخته شده اند، اکثراً برای انتقال به گره‌های لنفاوی نیازمند DC ها هستند. هم چنین گزارشاتی وجود دارد که ذرات ۵۰۰ نانومتری یا کم‌تر برای جذب توسط APCها بسیار مناسب هستند. Oyewumi و همکاران اندازه ۵۰۰ نانومتر را به عنوان یک مرز معرفی می‌کنند زیرا که ذرات کوچک‌تر از ۵۰۰ نانومتر و بزرگ تر از آن در کل فعالیت‌های ادجوانتی متفاوتی از خود بروز می‌دهند(۱۱). در مجموع نمی‌توان به سادگی نتایج مطالعات مختلف را به طور دقیق با هم مقایسه کرد زیرا که از سیستم‌های رهایش مختلفی استفاده کرده‌اند. با وجود این در مورد لیشمانیا نقش اندازه نانوذره بر روی پاسخ التهابی تولید شده اخیرا بررسی شده و اندازه بهینه ۱۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر گزارش شده است. فاکتور مهم دیگر برای حامل‌های ذره‌ای ویژگی‌های سطحی آن‌هاست. در مورد فاگوسیتوز ذرات مشخص شده است که اگر وزیکول‌ها بار مثبت داشته و کروی یا سیلندری شکل باشند، فاگوسیتوز کاراتری رخ می‌دهد تا بار منفی داشته یا دیسکی شکل باشند(۱۲). بر این اساس سطوح هیدروفوب سبب پیشبرد اوپسونیزاسیون با پروتئین‌های سرم شده و بنابراین سبب تسریع جذب توسط APC ها می‌شوند. سطوح دارای بار مثبت نیز برهم‌کنش‌های قوی را با پروتئین‌های پلاسمایی هم‌چون آلبومین سرم و گلیکوکالیکس بافت‌ها ایجاد می‌کنند. بنابراین حذف سریع آن‌ها از گردش خون توسط سیستم رتیکولواندوتلیال را بایستی در نظر گرفت.

۲-۳- *واکسن های بر اساس VLP*

نانوذراتِ متنوعی با اندازه حدود ۱۰۰-۲۰ نانومتر هستند که به عنوان واکسن برای بیماری‌های عفونی و سرطان استفاده شده‌اند (جدول شماره ۱- مورد اول). VLP های به کار رفته در واکسن به طور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند. در دسته اول از زیرواحدهای پروتئینی کپسید ویروسی استفاده می شود و دسته دوم

VLPهـای سـنتزی هسـتند کـه توسـط سـنتز شـیمیایی از زیرواحدهای از پیش طراحی شـده ایجـاد مـی‌شـوند. در حال حاضر بیش از ۲۰ تا ۳۰ نوع مختلف از VLP هـا در مراحل توسعه بالینی و پیش‌بالینی هستند(۱۳).

جدول شماره ۱: چند مورد از نانوواکسن‌ها با خاصیت تحریک سیستم ایمنی

ترکیب	اندازه (nm)	کاربرد پزشکی	کاربرد فعلی
ذرات شبه ویروسی	۳۰-۱۵	حامل واکسن و ادجوانت	در انسان و حیوانات
امولسیون روغن در آب از اسکوآلن (MF59)	۱۶۵	ادجوانت واکسن	در انسان
نانوامولسیون $W_{80}5EC$	۴۰۰	ادجوانت واکسن	در انسان و حیوانات
نانوذرات PLGA	۲۰۰-۱۰۰	حامل های واکسن و ادجوانت ها	در موش
نانوژل (نانوذرات pullulan)	۴۰-۳۰	حامل واکسن یا ابزار رهایش	در انسان و موش
لیپوزوم های کاتیونی	۱۰۰۰-۲۰۰	حامل واکسن	در انسان و موش
کمپلکس های تحریک کننده ایمنی	۴۰	حامل واکسن و ادجوانت	در انسان و موش

۲-۴- *انواع حامل‌های واکسن نانوذره ای*

انـواع مختلـف نـانوذرات بـه تنهـایی بـه عنـوان حامل‌های واکسن برای در برگرفتن آنتی‌ژن، یـا همـراه بـا سـایر عوامـل هـم چـون آنتـی‌بـادیِ اختصاصـی یـا سلول‌های دندریتیک (DC) یا تنظیم‌کننـده‌هـای ایمنـی به‌کار رفته‌اند تا رهایش هدفمند آنتی‌ژن‌ها و فعال‌سـازی APC ها را فراهم کنند(۱۴،۱۵). از جمله نانوذراتی که بـه عنوان حامل‌های واکسن استفاده شده‌انـد، مـوارد زیـر را می‌توان نام برد:

۱- نانوذرات PLGA
۲- نانوذرات پپتیدی خودآرا (SAPNs[1])
۳- نانوامولسیون‌ها
۴- لیپوزوم‌های کاتیونی
۵- نیوزوم‌ها
۶- ویروزوم‌ها

۲-۴-۱- *نانوذرات PLGA*

این ترکیب به‌طورگسترده درکارهای بالینی به‌عنوان یک ماتریکس برای کپسوله کـردن و رهـایش تـدریجی عوامل فعال دارویی به کار رفته است. در توسعه واکسن‌ها از PLGA پگیلـه [2] (بـا انـدازه nm ۲۰۰- ۱۵۰) بـرای انکپسوله کردن آنتی ژن‌هـای سـطحی هپاتیـت B اسـتفاده شده اسـت و ایـن امـر منجـر بـه جـذب سـریع و تمرکـز اندوزومی آنتی‌ژن‌های واکسن در DC می‌شـود و در ادامـه سطوح بالایی از آنتی‌بادی‌های اختصاصـی آنتـی‌ژن تولیـد می‌شود(۱۶). به طور کلـی نـانوذراتِ زیسـت‌تجزیـه‌پـذیر (biodegradable) به صورت ایمن و زیسـت‌سـازگار در تکنولوژی واکسن استفاده شده‌اند(۱۷).

۲-۴-۲- *نانوذرات پپتیدی خودآرا*

بـا الهـام از سـاختارهای VLP و شـبیه‌سـازی‌هـای مولکولی، نانوذرات جدیدی را می‌توان طراحی کـرده و سـاخت کـه ترکیبـی از مـواد زیسـتی و موتیـف‌هـای مهندسـی‌شـده زیسـت-تقلیـد[3] باشـند و بـدین ترتیـب پاسخ‌های ایمنی را به آنتـی‌ژن‌هـای واکسـن بهینـه کـرد. SAPN هـا از الیگـومریزه شـدن دومـین‌هـای پروتئینـی مختلف تولید می‌شود تا پاسـخ تکـرار شـونده نسـبت بـه آنتی ژن ایجاد کند.

SAPN هـا را مـی‌تـوان بـا وارد سـاختن بسـیاری از آنتی‌ژن‌های مختلف در سـاختار آن‌هـا تولیـد کـرد و بـه صورت موفقیت‌آمیز برای تولید آنتی‌بادی علیـه نـواحی‌ای که از نظر فیلوژنتیکی حفاظت شده هستند، بـه کـار بـرد. مثلاً الحـاق اپـی‌تـوپ‌هـایِ تریمریـکِ پـروتئین سـطحی "سندرم تنفسی شـدید کورنـاویروس" (SARS-Co V) به SAPN نشان داده است که بعد از ایمونیزاسیون مـوش با این ترکیب، به شدت سبب القاء تولید آنتی‌بـادی‌هـای خنثی کننده اختصاصی ویروس می‌شود. مثال‌های بسـیار دیگری از ساخت این نانوذرات با آنتی‌ژن‌هـای انگلـی و ویروسی گزارش شده است(۱۸).

۲-۴-۳- *نانو امولسیون‌ها*

ادجوانت‌های نانوامولسـیون سـاختارهای روغـن در آب هسـتند کـه از حـلال‌هـا و سـورفکتانت‌هـا تشـکیل شده‌اند(۲۰،۱۹). یک مثال از نانوامولسـیون، MF59 اسـت که از روغن اسکوآلن در ترکیب بـا پلـی‌سـوربات ۸۰ و

1. Self-assembling peptide nanoparticles
2. Pegylated
3. Bio-mimetic

سوربیتان‌تری‌اولئات تشکیل شده است(۲۱). MF59 در اروپا به عنوان یک ادجوانت واکسن برای آنفلوآنزا مجوز گرفته و به‌صورت داخل عضلانی به ده‌ها میلیون فرد بزرگسال، افراد پیر و بچه‌های سالم تجویز شده است(۲۲). به نظر می‌رسد که فعالیت ادجوانتی آن ترکیبی از مکانیسم‌ها باشد شامل افزایش جذب سلولی آنتی‌ژن‌ها، افزایش ترشح و رهایش سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها، فراخوانی مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها که باعث پیشرفت مهاجرت آن‌ها به گره‌های لنفاوی می‌شود(۲۳). مورد دوم نانوامولسیون $W_{80}5EC$ از روغن سوربین همانند اسکوآلن تشکیل شده و نشان داده شده که هم در مدل حیوانی و هم در انسان‌ها سبب تقویت هدف‌رسانی آنتی‌ژن‌های واکسن به سیستم ایمنی می‌شود و می‌تواند به صورت ایمونوژن پاسخ‌های ایمنی سلولی، همورال و مخاطی ایجاد کند(۲۴). فعالیت ادجوانتی این مخلوطِ آنتی‌ژن- نانوامولسیون به طور عمده وابسته به *حفظ ساختار نانو قطره‌ای* در امولسیون و *بار مثبت* آن است که اتصال به پروتئین‌هایِ دارایِ بار منفی همانند موسین را تسهیل می‌کند. اندازه نانو و پتانسیل زتای مثبتِ امولسیون، نفوذ به لایه موکوسی، اتصال به غشاهای سلولی و جذب سلولی را ممکن می‌سازد که در مجموع سبب القای پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌گردد(۲۶،۲۵).

در طی تحقیقات بسیار بر روی گونه‌های مختلف، نانوامولسیون‌ها هیچ‌گونه اثر سمی نداشته و یا سمیت بسیار کمی نشان دادند و هیچ‌گونه اثرات مضر در انسان‌ها گزارش نشده است. اگرچه تجویز نانوامولسیون از طریق بینی فقط در کم تر از ۲۰۰ انسان تاکنون انجام شده است(۲۸،۲۷).

۲-۴-۴- لیپوزوم‌های کاتیونی

لیپوزوم‌های کاتیونی (که بسته به فرمولاسیون قطری بین ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر دارند) به عنوان ادجوانت‌های واکسن و سیستم‌های رهایش به کار رفته‌اند(۲۹). سیستم‌های رهایش لیپوزومی، کپسوله کردن، حفاظت و جذب آنتی‌ژن را با فعال‌سازی اختصاصی APC ها انجام می‌دهند(۳۰). بار مثبت و ترکیب لیپیدی اجزای تشکیل دهنده برای جذب کارا آنتی‌ژن به نانوپارتیکل در طی تهیه واکسن بسیار مهم است؛ هم چنین این ویژگی‌ها سبب پایداری آن‌ها در جایگاه تزریق و فعال‌سازی سلول های ایمنی ذاتی و افزایش ایمونوژنسیته واکسن، شامل القاء پاسخ‌های سلولی T_H1 می‌شود(۳۱). لیپیدهای کاتیونی مختلفی در این فرمولاسیون‌ها به کار رفته‌اند که حاوی آمونیوم نوع ۴ می‌باشند مثلا DDA (dimethyl dioctadecyl ammonium bromide) و DOTAP (1,2-dioleoyl-3-trimethyl-ammonium-propane)، مشتقات کلسترول (مثلا دی‌متیل آمینو اتان کاربامویل- کلسترول)، ترکیبات ایمیدازولیوم همانند DOTIM (1-[2-(oleoyloxy)ethyl]-2-oleyl-3-(2-hydroxyethyl) imidazolinium chloride) و سایر تحریک کننده‌های ایمنی همانند تره‌هالوز دی‌بهنات (TDB) که یک آنالوگ سنتزی است و مسیرهای مستقل از گیرنده‌های شبه‌تول [1](TLR) را برای فعال‌سازی ایمنی ذاتی درگیر می‌کند(۳۲). این ترکیبات به طور معمول برای بهینه‌سازی فعالیت ادجوانتی و بهبودِ نوع، کیفیت و شدت پاسخ‌های ایمنی سلولی و خونی در مدل‌های بیماری مختلف به‌کار رفته‌اند. لیپوزوم‌های کاتیونی برای افزایش کارایی و کاهش سمیتِ سیستمیکِ تحریک کننده‌های ایمنی شامل MPL [2]و دیگر لیگاندهای TLR به‌کار رفته‌اند. لیپوزوم‌های کاتیونی مختلف که شامل تحریک‌کننده‌های ایمنی و آنتی‌ژن‌های واکسنی هستند هم اکنون تحت ارزیابی در مطالعات بالینی به منظور تست برای ایمنی و کارایی در برابر بیماری‌های عفونی و سرطان هستند(۳۳). همان‌طور که قبلا توضیح داده شد، این مطالعات دامنه کاربردهای گسترده و در عین حال ایمن انواع مختلف نانوذرات را نشان داده‌اند (تصویر شماره ۱). به طوری که نشان داده شد که چگونه از

1. Toll like receptors
1. monophosphoryl lipid A

نانوامولسیون‌ها و لیپوزوم‌ها به منظور القاء پاسخ‌های ایمنی بالقوه در برابر آنتی‌ژن‌های مختلف همانند میکروارگانیسم‌ها و آنتی‌ژن‌های توموری استفاده شده است (جدول شماره ۱). نانوذرات گستره وسیعی از پاسخ‌های ایمنی را ایجاد می‌کند شامل سلولی T_H1 و T_H2 و T_H17 و سبب توسعه آنتی‌بادی‌های IgG و IgA می‌شوند و بسته به فرمولاسیون و روش رهایش این مکانیسم‌ها متفاوت خواهد بود (تصویر شماره ۲) (۳۴).

۲-۴-۵- نیوزوم ها

نیوزوم‌ها وزیکول‌های لیپوزوم مانندی هستند که از مخلوطی از کلسترول و سورفکتانت غیر یونی تشکیل شده و در شرایط درون تنی همانند لیپوزوم‌ها رفتار می‌کنند. به خاطر قیمت پایین و سهولت ساخت برای کاربردهای صنعتی بسیار مورد توجه‌اند. در سال‌های اخیر نیوزوم ها به علت توانایی بالای خود در انتقال داروها، آنتی‌ژن‌ها، هورمون‌ها و دیگر عوامل فعال زیستی به طور وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته اند. نیوزوم‌ها زیست تخریب پذیر، زیست‌سازگار و غیر توکسیک هستند. نیوزوم‌ها از تخریب زودرس و غیر فعال شدن مولکول های درمانی یا آنتی‌ژن تحت تاثیر شرایط نامناسب فیزیولوژیک بدن جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این نیوزوم‌ها به منظور بر طرف کردن مشکلات ناپایداری، نامحلول بودن و تخریب سریع داروها مورد استفاده قرار گرفته اند. این ترکیبات همانند لیپوزوم‌ها در مورد واکسن، هر دو ویژگی محافظت از تجزیه و عرضه آنتی ژن به سلول های حرفه ای عرضه کننده آنتی‌ژن را انجام می‌دهند. Brewer و Alexander اولین کاربرد نیوزوم‌ها را به عنوان سیستم جهت رهایش آنتی‌ژن در ایمنی‌زایی موش‌های Balb/c در مقابل BSA انجام دادند(۳۵).

۲-۴-۶- ویروزوم‌ها

ویروزوم‌ها وزیکول‌های لیپیدی در مقیاس نانو، کروی و تک‌لایه هستند که در آن‌ها از توانایی طبیعی ویروس‌ها در نفوذ و آلوده کردن انواع خاصی از سلول‌ها برای رساندن دارو و سایر ترکیبات به بدن بیمار استفاده می‌شود. اغلب گلیکوپروتئین هماگلوتینین ویروس آنفلوآنزا در درون غشای دو لایه فسفولیپیدی قرار می‌گیرد. این پروتئین به ویروزوم‌ها خواص منحصر به فرد می‌دهد. انواع پپتیدها، پروتئین‌ها را می‌توان به سطح ویروزوم‌ها متصل کرد و علاوه بر آن فضای داخلی آن ها را جهت قرارگیری آنتی‌ژن‌ها استفاده کرد. ویروزوم‌های باز ساخت شده امکان مطالعه و تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی و بیوفیزیکی مکانیسم‌های درگیر در فیوژن ویروس ها، و شرایط مورد نیاز برای این عملکرد آن‌ها را فراهم می‌کند. علاوه بر این، ویژگی‌های منحصر به فرد این پروتئین‌های میخی شکل، در طراحی سیستم‌های ناقل برای آنتی ژن‌های پروتئینی و DNA مورد استفاده قرار گرفته است. از اولین باری که ویروزوم‌های آنفولانزایی معرفی شدند تا به امروز، از پوشش‌های ویروسی طیف وسیعی از ویروس ها به منظور بازساخت آن‌ها و تولید ویروزوم استفاده شده است. با این حال، هنوز هم در اکثر مطالعات، ویروزوم‌ها از ویروس آنفولانزا تولید می‌شوند(۳۶).

۳- نانوتکنولوژی و سرکوب سیستم ایمنی[2]

علاوه بر تحریک و هدایت پاسخ ایمنی، نانوتکنولوژی می‌تواند از نظر درمانی برای مهار پاسخ‌های ایمنیِ مضری که در آلرژی، خودایمنی و ردِ بافتی رخ می‌دهد به‌کار رود. اثرات درمانی نانوذرات در سرکوب سیستم ایمنی در قسمت‌های زیر بحث می‌شود (جدول شماره ۲).

۳-۱- اثرات فولرن‌ها بر سرکوب سیستم ایمنی

اکثر کارهای تحقیقاتی انجام شده که به دنبال اثراتِ مستقیمِ نانوذرات بر پاسخ های ایمنی هستند، در حوزه سم‌شناسی انجام شده است که در آن نشان داده شده که فولرن‌ها اثرات سرکوب ایمنی مستقیم دارند.

2. Immunosuppression

جدول شماره ۲: نانوذرات و سرکوب سیستم ایمنی

ترکیب	اندازه(nm)	کاربرد درمانی	کاربرد فعلی	منبع
		اثر مستقیم		
فولرن کروی	۱	آلرژی	در موش و در شرایط برون‌تنی	(۳۷)
نانولوله کربنی تک دیواره	قطر ۴-۱ طول ۳۰۰۰-۱۰۰۰	مواجهه تنفسی	در موش	(۳۸)
نانولوله کربنی چند دیواره	قطر ۲۰-۱۰ طول ۱۵۰۰۰-۵۰۰۰	مواجهه تنفسی	در موش	(۳۹)
		به عنوان سیستم رهایش		
نانوکریستال ها	۲۰۰	رد پیوند	مجاز در انسان	(۴۰)
دندریمرهای پلی آمیدو آمین	۲۰-۱	فلج مغزی، تشکیل زخم و اسهال و استفراغ	در خرگوش	(۴۱)
پلی(لاکتید-کو-گلیکولاید)	۴۰۰-۱	آرتروز و بیماری های خود ایمنی	در موش و موش صحرایی	(۴۲)
نانولوله های کربنی	قطر ۳/۵ طول ۹۰	القای آپوپتوز	در موش و موش صحرایی	(۴۳)
نانوذرات لیپیدی جامد	۴۰۰-۲۰۰	رد پیوند	در انسان	(۴۴)
لیپوزوم ها	۱۶۰-۱۰۰	آرتروز، تنگی شریان کرونر و آسیب حاد ریه	در موش، خرگوش و خوک	(۴۵)
لیپوزوم ها با عوامل هدفمندسازی DC	۹۲-۵۰	بیماری های خود ایمنی	در موش	(۴۶, ۴۷)
میسل های فسفولیپیدی	۱۵	آرتریت روماتوئید	در موش	(۴۸)
نانوامولسیون ها	۴۰۰-۳	التهاب تیروئید، خود ایمنی	در موش	(۴۹)

فولرن‌ها مولکول‌هایی هستند که اساساً از کربن تشکیل شده و به طور معمول در نانوتکنولوژی استفاده می‌شوند. صنعت الکترونیک، رنگ و کامپوزیت‌های پلیمری مواردی از کاربردآن‌هاست. صدها تُن از این مولکول‌ها سالیانه در جهان تولید می‌شوند. فولرن‌های کروی قطری حدود یک نانومتر دارند و می‌توانند الکترون‌ها را از طریق حلقه بنزنی روی سطح خود جذب کرده و به این ترتیب قادرند که به عنوان جاروب کننده (scavengers) برای گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) به کار روند. هنگامی که فولرن‌ها با ماست‌سل‌های انسانی و بازوفیل‌های خونِ محیطی انکوبه شوند، منجر به کاهش پیام‌رسانی وابسته به گیرنده IgE، کاهش تولید واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS)[1] و دگرانوله شدن کم‌تر می‌شوند. در یک مدل موشی منجر به آنافیلاکسی، تیمار با فولرن‌ها از رهایش هیستامین جلوگیری کرده و مانع کاهش دمای بدن حیوان شد که معمولاً در موش‌ها بعد از چالش با آلرژن رخ می‌دهند(۳۷).

هنگامی که ساختارهای شبه فولرن، سیلندری شکل ساخته شوند نانولوله‌های کربنی (CNTs)[2] نامیده می‌شوند و معمولاً قطری حدود ۱۰ نانومتر و طولی تا چند میکرومتر دارند. این ساختارها می‌توانند تک‌دیواره یا چند دیواره باشند و ثابت شده که هر دو شکل اثرات سرکوب‌کننده مستقیم بر سیستم ایمنی دارند. موش‌های مواجه شده با CNTs تک‌دیواره به وسیله آسپیراسیون حلقی، سطوح افزایش یافته‌ای از التهاب را در ریه‌ها نشان دادند. به‌علاوه افزایش فراخوانی DCها، ماکروفاژهای آلوئولی، سلول‌های پلی‌مورفونوکلئار و لنفوسیت‌ها دیده شد، جالب آن که هنگامی که با DCهای تحریکی کشت داده شدند هم تکثیر و هم گسترش جمعیت‌های سلول‌های T طحالی در حیواناتی که در معرض CNTs تک دیواره بودند کاهش یافت. در آزمایشات کشت همراه[3](co-culture)، DC هایی که در معرض لیپوپلی ساکارید و CNTs تک دیواره با هم قرار گرفتند، نسبت به T سل هایی که فقط در معرض LPS بودند، کم‌تر قادر به پیشرفتِ تکثیر و گسترش جمعیت‌های سلول‌های T شدند(۵۰،۳۷).

1. Reactive oxygen species

2. Carbon nanotubes
3. Co-culture

۳-۲- نانوذرات به عنوان حامل هایی برای سرکوب کننده های سیستم ایمنی

علاوه بر داشتن اثراتِ سرکوبِ ایمنیِ مستقیم، نانوتکنولوژی می تواند هم چنین برای *رهایش*[1] داروهای شناخته شده با فعالیت سرکوب ایمنی استفاده شود. به عنوان مثال نانوکریستال‌ها به منظور افزایش حلالیت آبی و فراهمی‌زیستی[2] داروهای سرکوب ایمنی که در پیشگیری از ردّ بافت به کار می‌روند، از قبیل sirolimus، استفاده شده‌اند. sirolimus یک ماکرولید تری‌اِن است که اثرات سرکوب ایمنی خود را از طریق کاهش فاکتور نسخه برداری NFKB و مهار فعالیت اینترلوکین ۲ (IL-2) و دیگر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی انجام می‌دهد. به خاطر حلالیتِ پایین در آب، فرمولاسیون‌های ابتدایی sirolimus محلول های خوراکی با مخلوطِ حلال‌های آبی بودند. فرمولاسیون قرصی خوراکی رایج با استفاده از کریستال‌های با اندازه نانو ساخته شده و مجوز گرفته است که در آن از پایدارکننده های در مقیاس نانو نیز استفاده می‌شود(۳۸).

۳-۲-۱- دندریمرها و پلیمرها

دندریمرها مولکول‌هایی هستند که به صورت انشعاباتِ تکرارشونده اطراف یک نقطه کانونی تشکیل می‌شوند. دندریمرها می‌توانند عوامل دارویی فعال را در خود احاطه کرده و به این ترتیب داروهای فعال را به بافت‌های هدف برسانند. به‌علاوه دندریمرها و پلیمرها می‌توانند لیگاندهای هدفمندسازی را در سطح خود داشته باشند. دندریمر پلی‌آمیدوآمین (PAMAM) از بهترین و شناخته‌شده‌ترین آن‌هاست و از یک هسته دی‌آمینِ واکنش داده با متیل‌آکریلات تشکیل شده و با دی‌آمین دیگری ادامه می‌یابد، که منجر به ایجاد لایه‌های هم‌مرکز شعاعی یا "نسل‌هایی" می‌شود که دندریمرهای بزرگ‌تر را ایجاد می‌کند. از دندریمر PAMAM برای رهایش اِن استیل سیستین (NAC) از سد خونی مغزی استفاده شده است. NAC یک آنتی‌اکسیدان است و خاصیت ضدالتهابی دارد که به طور معمول برای درمان مسمومیت با استامینوفن به‌کار می‌رود، هم چنین یک موکولیتیک است(۴۱).

مثال دیگر از استفاده از دندریمرهای PAMAM در سرکوب ایمنی شامل توسعه دندریمرهای گلوکزآمین است که اثرات آن در مهار پاسخ‌های التهابی با واسطه TLR4 و تشکیل بافت اِسکار اثبات شده است. مطالعات مکانیسمی نشان داده است که دندریمر گلوکزآمین تشکیل کمپلکس TLR4-MD2-LPS را بلوک می‌کند و این کار را از طریق تداخل با اتصال الکتروستاتیک LPS به MD2 و بلوکه کردن ورود زنجیره لیپیدی LPS به جایگاه آبگریز MD2 انجام می دهد(۵۱).

۳-۲-۲- PLGA

PLGA در مقیاس نانو فرموله شده و برای رهایش سرکوب‌کننده‌های ایمنی همانند بتامتازون، مهارکننده‌های پپتید دوعملکردی[3] و فاکتورِ مهاری لوکومیا (LIF[4]) به کار رفته است(۵۲). افزودن بتامتازون به PLGA منجر به تحمل بیش تر اثرات ضدالتهابی در مقایسه با بتامتازون (به تنهایی) در مدل‌های حیوانی آرتریت شده است. مهارکننده‌های پپتیدی دو عملکردی که به‌طور هم زمان مولکول‌های MHC کلاس II و مولکول چسبنده داخل سلولی نوع یک (ICAM1) را هدف قرار می‌دهد، با استفاده از کمپلکس‌های PLGA به طور موثر وارد سلول شده که منجر به کاهش تولید سایتوکاین و سرکوب بیماری در موش‌های آزمایشگاهی با آنسفالومیلیت[5] خودایمن می‌شوند. PLGA هم‌چنین برای رهایش LIF به کار رفته که منجر به افزایش تنظیم[6] بیان FOXP3 توسط سلول‌های T و توسعه و بلوغ جمعیت‌های سلول T تنظیمی[7] در موش می‌شود. این

1.Delivery
2. Bioavalibility

3. bifunctional peptide inhibitors
4. leukaemia-inhibitory factor
5. encephalomyelitis
6. upregulation
7. TRegulatory

اثرات هنگامی که LIF بدون PLGA به موش‌ها تجویز شده است، دیده نشده است(۵۲،۵۳). علاوه بر این، به نظر می‌رسد که برخی از مولکول‌های تنظیمی دیگر از قبیل HLA-G همراه با مولکول‌های PLGA باعث افزایش بروز HLA-G در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن از قبیل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک می‌گردد که می‌تواند از دلایل سرکوب پاسخ ایمنی باشند(۵۴). مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از برخی از سایتوکاین‌ها و مولکول‌ها در بلوغ سلول‌های دندریتیک نقش ویژه ای دارند و لذا همراهی مولکول PLGA همراه با دیگر سایتوکاین‌ها هم می‌تواند از مطالعات آینده باشد(۵۵).

نوع پلیمر و روش تجویز هم چنین ممکن است بر این که پاسخ ایمنی افزایش یافته و یا مهار شود تاثیر بگذارد. هنگامی که PLGA دارای بار منفی، با N-تری متیل کیتوزان (TMC) دارای بار مثبت مقایسه می‌شود، هر دو نانوذره صاحب افزایش در پاسخ‌های ایمنی خونی به اوآلبومین در تجویز داخل عضلانی شدند. با وجود این، فقط TMC های دارای بار منفی سبب افزایش در پاسخ‌های ایمنی همورال به اوآلبومین در تجویز داخل بینی شدند. این نتیجه احتمالا به خاطر برهم کنش‌های الکترواستاتیک بارهای مثبت حامل و بارهای منفی موکوس است و با سایر حامل‌ها هم چون لیپوزوم‌ها و نانو امولسیون‌ها دیده شده است و نکته جالب آن است که فقط PLGA های دارای بار منفی در تجویز داخل بینی باعث القا پاسخ‌های ایمنی تنظیمی می‌شوند. این نتایج نشان می‌دهد که نوع پلیمر، بار آن و روش تجویز می‌تواند بر این که پاسخ ایمنی ایجاد شده، افزایش یابد و یا سرکوب شود تاثیر گذارد(۵۶).

۳-۲-۳-SLN ها، لیپوزوم‌ها و میسل‌ها

نانوتکنولوژیِ بر مبنای لیپید شامل نانوذرات لیپیدی جامد (SLNs)، لیپوزوم‌ها و میسل‌ها است (تصویر شماره ۱). SLN ها در دمای اتاق و دمای بدن جامد هستند، در حالی‌که لیپوزوم‌ها و میسل‌ها در این دماها مایع می‌باشند(۴۷). لیپوزوم‌ها وزیکول‌هایی هستند که از یک دو لایه لیپیدی با مرکز آب‌دوست تشکیل شده‌اند. میسل‌ها بر عکس از مولکول‌های دوگانه دوستی هستند که به صورت روغن در آب (با هسته آب گریز) یا آب در روغن (با هسته آبدوست) تشکیل می‌شوند. یک داروی فعال، توسط حامل در بر گرفته شده و در جایگاه هدف رها می‌شود که این فرایند بر اساس ترکیب، اندازه و بار الکتریکی می باشد. به‌علاوه، حامل می تواند به بافت‌های اختصاصی با استفاده از لیگاندهای ویژه هدفمند شود. مثال هایی از لیپوزوم‌هایی که به عنوان حامل‌ها برای رسیدن به سرکوب ایمنی به‌کار می‌روند شامل بیس فسفونات‌ها، هم چون کلوندرونات[1] برای از بین بردن ماکروفاژهای تنفسی در صدمه حاد ریه و آرتریت است؛ مشابهِ آن آلندرونات[2] است که برای از بین بردن مونوسیت‌های در گردش خون در استنوزیس[3] عروق کرونری است. از لیپوزوم‌ها می‌توان برای رهایش مولکول‌های کوچک RNA مداخله‌گر (siRNA) به DCها استفاده کرد که در آن لیپوزوم حاوی siRNA با آنتی‌بادی مونوکلونال علیه DCها متصل شده است. این فرایند خاموشیِ ژنی به طور ویژه برای هدف درمانی بیان CD40 به وسیله DC ها استفاده شده و نتیجه آن کاهش سطوح تکثیر سلول‌های T در موش‌های تیمار شده با لیپوزوم بوده است. میسل‌ها نیز برای رهایش عواملی که پاسخ های ایمنی را مختل می کنند، همانند camptothecin به‌کار می‌رود. camptothecin یک مهارکننده توپوایزومراز است که اساساً در درمان سرطان استفاده شده و اخیراً برای درمان آرتریت روماتوئید به‌کار رفته است. این فرمولاسیون camptothecin یک میسلِ پایدار فضایی است (SSMs) که سبب بهبود رهایشِ آن شده و اثرات ضدالتهابیِ آن در مدل موشی آرتریت نشان داده شده است. در این مطالعه پپتید روده‌ای وازواکتیو[4] (VIP) برای تارگت کردن

1. clondronate
2. alendronate
3. stenosis
4. vasoactive intestinal peptide

SSMها به سلول‌های T، ماکروفاژها و سینوویوسیت‌ها به‌کار رفت(۴۸).

۳-۲-۴- نانو امولسیون‌ها و سرکوب سیستم ایمنی

مثال نهایی از این‌که چگونه نانوتکنولوژی می‌تواند برای سرکوب یک پاسخ ایمنی به کار رود، استفاده از نانوامولسیون‌ها برای رهایش آنتی‌ژن‌های خودی است. هنگامی که نانوامولسیون W805EC با آنتی‌ژن تیروگلوبولین خودی ترکیب می‌شود و به موش دلیور می‌شود، حیوانات به تیروگلوبولین تحمل پیدا می‌کنند که این پاسخ توسطِ کاهش پاسخ ایمنی همورال به تیروگلوبولین، افزایش تنظیم بیان FOXP3 و TGFβ و افزایش فعالیت سلول‌های Tتنظیمی مشخص می‌شود(۴۹).

بحث

نانوتکنولوژی توانایی کنترل ماده در مقیاس اتمی و مولکولی است و از ویژگی‌های مفید نوظهور در این بعد در علوم مختلف استفاده می‌شود. حوزه پزشکی از این تکنولوژی بسیار بهره برده و نمونه بارز آن معرفی انواع نانوذرات به عنوان سیستم‌های دارورسانی و در کل سامانه‌های رهش می‌باشد. حوزه کاربردی نانوتکنولوژی فقط به همین شاخه محدود نشده و موارد بسیار دیگری را در بر می‌گیرد. اگر خواسته باشیم یک ویژگی کلی این نوع سامانه‌ها را ذکر کنیم توانایی آن‌ها در کپسوله کردن و حفاظت از محتویات خود تا رسیدن به جایگاه هدف و در مورد آنتی‌ژن ها عرضه آن‌ها به سلول‌های حرفه‌ای ارائه دهنده آنتی ژن می‌باشد.

در حال حاضر نانوتکنولوژی به منظور مهندسی پاسخ‌های ایمنی ویژه برای اثرات پروفیلاکسی و درمانی به کار می‌رود. در آینده استفاده از نانوذراتی که ویژگی‌های ایمونولوژیک ویژه‌ای دارند، توسط اندازه، شکل، بار الکتریکی، تخلخل و هیدروفوبیسته آن‌ها انجام خواهد شد و محققان را قادر خواهد ساخت تا پاسخ‌های ایمنی را با روش‌های جدید و دور از انتظار پیش‌بینی کرده و تغییر دهند. بهبود حفاظت در مقابل شیوع ویروس‌های پاندمیک و دیگر پاتوژن‌های جهش یافته نوظهور نیاز به فعال‌سازی سریع پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی دارد که بعد از تجویز یک تک دوز از واکسن در طی چند ساعت در مورد پاسخ‌های ایمنی ذاتی و یا چندین روز برای یک پاسخ ایمنی تطبیقی ایده آل است.

علاوه بر کاربردهای درمانی بالقوه نانوتکنولوژی، پیشرفت‌های اخیر در استراتژی‌های غربال‌گری بر مبنای نانو با استفاده از نانوسیم‌های سیلیکونی در ترکیب با siRNA و پروفایل رونویسی در طی زمان، نویدهایی را برای پیش‌بینی پاسخ‌های ایمنی ایجاد کرده است(۵۷). نانوتکنولوژی هم‌چنین تشخیص نقاط بحرانی در شبکه مولکولی که پاسخ‌های ایمنی را تنظیم می‌کند، تسهیل می‌کند. این تکنولوژی‌های نوظهور روش‌های جدیدی را فراهم می‌کند تا مسیرهای پیچیده‌ای را که تمایز سلول‌های ایمنی را کنترل می‌کنند، بیابند. این دیدگاه هم‌چنین ممکن است طراحی عوامل درمانی موثر آینده را برای تنظیم سیستم ایمنی و کاهش بالقوه عوارض جانبی و التهاب فراهم کند. در مجموع که می‌توان با تغییرات جزئی در اجزای تشکیل دهنده نانوذرات، خصوصیات کلی ذره را تغییر داده و کارکرد جدیدی از آن گرفت. می‌توان با شناخت ماهیت مولکولی پاسخ‌های ایمنی و طراحی هوشمندانه نانوذرات، نوع پاسخ ایمنی مورد انتظار را پیش‌بینی کرد. با توجه به پیچیده بودن این مکانیسم‌ها و مواجه بودن با محیط پیچیده بدن این کار بسیار سخت بوده و بایستی طراحی آزمایش بسیار دقیق صورت گیرد. اثر عوامل شناخته شده‌ای مانند اندازه ذره و بار سطحی آن که کاملاً روشن بوده و صحبت شد ولی در عین حال بررسی دقیق بسیاری از پارامترهای دیگر مورد نیاز است تا بتوان پاسخ‌های پیچیده ایمنی را به مسیر دلخواه سوق داد. با توجه به گستردگی مطالعات و تنوع در نوع مطالعه، نوع ذره به کار رفته و روش ارزیابی و دقت و صحت آن بایستی با دقت بسیار بالایی در این مسیر گام برداشت.

References

1. Poole CP Jr, Owens FJ. Introduction to nanotechnology. American Physical Society John: Wiley & Sons; 2003.
2. Silva GA. Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. Surgical neurology. Surg Neurol 2004; 61(3): 216-220.
3. Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. Clin Pharmacol Ther 2008; 83(5): 761-769.
4. Abediankenari S, Janbabaei Mollae G, Ghasemi M, Yousefzadeh Y, Bahrami M, Alimoghaddam K. Vaccination of diffuse large B- cell lymphoma patients with antigen-primed dendritic cells. Acta Med Iran 2013; 51(5): 284-288.
5. Wendorf J, Singh M, Chesko J, Kazzaz J, Soewanan E, Ugozzoli M, et al. A practical approach to the use of nanoparticles for vaccine delivery. J Pharm Sci 2006; 95(12): 2738-2750.
6. Albert Lang R. Virus-Like particle based vaccines: lmu; 2008.
7. Amidi M, Mastrobattista E, Jiskoot W, Hennink WE. Chitosan-based delivery systems for protein therapeutics and antigens. Advanced Drug Delivery Reviews 2010; 62(1): 59-82.
8. Rice-Ficht AC, Arenas-Gamboa AM, Kahl-McDonagh MM, Ficht TA. Polymeric particles in vaccine delivery. Curr Opin Microbiol 2010;13(1): 106-112.
9. Bachmann MF, Jennings GT. Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns. Nature Reviews Immunology 2010; 10(11): 787-796.
10. Kanchan V, Panda AK. Interactions of antigen-loaded polylactide particles with macrophages and their correlation with the immune response. Biomaterials 2007; 28(35): 5344-5357.
11. Oyewumi MO, Kumar A, Cui Z. Nano-microparticles as immune adjuvants: correlating particle sizes and the resultant immune responses. Expert RevVaccines 2010; 9(September (9)): 1095-1107.
12. Champion JA, Mitragotri S. Role of target geometry in phagocytosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2006; 103(13): 4930-4934.
13. Buonaguro L, Tagliamonte M, Tornesello ML, Buonaguro FM. Developments in virus-like particle-based vaccines for infectious diseases and cancer. Expert Rev Vaccines 2011; 10(11): 1569-1583.
14. Cruz LJ, Tacken PJ, Fokkink R, Joosten B, Stuart MC, Albericio F, et al. Targeted PLGA nano-but not microparticles specifically deliver antigen to human dendritic cells via DC-SIGN in vitro. Journal of Controlled Release 2010; 144(2): 118-126.
15. Look M, Bandyopadhyay A, Blum JS, Fahmy TM. Application of nanotechnologies for improved immune response against infectious diseases in the developing world. Adv Drug Deliv Rev 2010; 62(4-5): 378-393.
16. Bharali DJ, Pradhan V, Elkin G, Qi W, Hutson A, Mousa SA, et al. Novel nanoparticles for the delivery of recombinant hepatitis B vaccine. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 2008; 4(4): 311-317.
17. Mundargi RC, Babu VR, Rangaswamy V, Patel P, Aminabhavi TM. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives. J Control Release 2008; 125(3): 193-209.

18. Kaba SA, McCoy ME, Doll TA, Brando C, Guo Q, Dasgupta D, et al. Protective antibody and CD8+ T-cell responses to the Plasmodium falciparum circumsporozoite protein induced by a nanoparticle vaccine. PLoS One 2012; 7(10): e48304.
19. Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma MJ. Nano-emulsions. Current Opinion in Colloid & Interface Science 2005; 10(3): 102-110.
20. Mason TG, Wilking J, Meleson K, Chang C, Graves S. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. Journal of Physics: Condensed Matter 2006; 18(41): R635.
21. Lambert LC, Fauci AS. Influenza Vaccines for the Future. N Engl J Med 2010; 363(21): 2036-2044.
22. O'Hagan DT, Tsai T, Reed S. in Influenza Vaccines for the Future 2nd edn (eds Rappuoli, R. & Del Giudice 2011: 127(2): 327-357.
23. Vogel FR, Caillet C, Kusters IC, Haensler J. Emulsion-based adjuvants for influenza vaccines. Expert Rev. Vaccines 2009; (8): 483-492.
24. Stanberry LR, Simon JK, Johnson C, Robinson PL, Morry J, Flack MR, et al. Safety and immunogenicity of a novel nanoemulsion mucosal adjuvant W805EC combined with approved seasonal influenza antigens. Vaccine 2012; 30(2): 307-316.
25. Makidon PE, Belyakov IM, Blanco LP, Janczak KW, Landers J, Bielinska AU, et al. Nanoemulsion mucosal adjuvant uniquely activates cytokine production by nasal ciliated epithelium and induces dendritic cell trafficking. Eur J Immunol 2012; 42(8): 2073-2086.
26. Lindell DM, Morris SB, White MP, Kallal LE, Lundy PK, Hamouda T, et al. A novel inactivated intranasal respiratory syncytial virus vaccine promotes viral clearance without Th2 associated vaccine-enhanced disease. PloS One 2011; 6(7): e21823.
27. Makidon PE, Bielinska AU, Nigavekar SS, Janczak KW, Knowlton J, Scott AJ, et al. Pre-clinical evaluation of a novel nanoemulsion-based hepatitis B mucosal vaccine. PloS one 2008; 3(8): e2954.
28. Bielinska AU, Janczak KW, Landers JJ, Makidon P, Sower LE, Peterson JW, et al. Mucosal immunization with a novel nanoemulsion-based recombinant anthrax protective antigen vaccine protects against Bacillus anthracis spore challenge.Infection and immunity. Infect Immun 2007; 75(8): 4020-4029.
29. Christensen D, Korsholm KS, Rosenkrands I, Lindenstrøm T, Andersen P, Agger EM. Cationic liposomes as vaccine adjuvants. Expert Rev Vaccines 2007; 6(5): 785-796.
30. Kamath AT, Rochat AF, Christensen D, Agger EM, Andersen P, Lambert PH, et al. A liposome-based mycobacterial vaccine induces potent adult and neonatal multifunctional T cells through the exquisite targeting of dendritic cells. PLoS One 2009; 4(6): e5771.
31. Henriksen-Lacey M, Christensen D, Bramwell VW, Lindenstrøm T, Agger EM, Andersen P,et al. Liposomal cationic charge and antigen adsorption are important properties for the efficient deposition of antigen at the injection site and ability of the vaccine to induce a CMI response. J Control Release 2010; 145(2): 102-108.
32. Werninghaus K, Babiak A, Gross O, Hölscher C, Dietrich H, Agger EM, et al. Adjuvanticity of a synthetic cord factor analogue for subunit Mycobacterium tuberculosis vaccination requires FcRgamma-

Syk-Card9-dependent innate immune activation. The Journal of experimental medicine. J Exp Med 2009; 206(1): 89-97.
33. Bal SM, Hortensius S, Ding Z, Jiskoot W, Bouwstra JA. Co-encapsulation of antigen and Toll-like receptor ligand in cationic liposomes affects the quality of the immune response in mice after intradermal vaccination. Vaccine 2011; 29(5): 1045-1052.
34. Bielinska AU, Gerber M, Blanco LP, Makidon PE, Janczak KW, Beer M, et al. Induction of Th17 cellular immunity with a novel nanoemulsion adjuvant. Crit Rev Immunol 2010; 30(2): 189-199.
35. Brewer J, Alexander J. The adjuvant activity of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) on the BALB/c humoral response to bovine serum albumin. Immunology 1992; 75(4): 570.
36. Bron R, Ortiz A, Dijkstra J, Stegmann T, Wilschut J. [23] Preparation, properties, and applications of reconstituted influenza virus envelopes (virosomes). Methods in Enzymology 1993; 220: 313-31.
37. Ryan JJ, Bateman HR, Stover A, Gomez G, Norton SK, Zhao W, et al. Fullerene nanomaterials inhibit the allergic response. Journal of Immunology 2007; 179(1): 665-672.
38. Muller RH, Keck CM. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs--a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. Journal of Biotechnology 2004; 113(1-3): 151-170.
39. Tkach AV, Shurin GV, Shurin MR, Kisin ER, Murray AR, Young SH, et al. Direct effects of carbon nanotubes on dendritic cells induce immune suppression upon pulmonary exposure. ACS Nano 2011; 5(7): 5755-5762.
40. Mitchell LA, Gao J, Wal RV, Gigliotti A, Burchiel SW, McDonald JD. Pulmonary and systemic immune response to inhaled multiwalled carbon nanotubes. Toxicol Sci 2007; 100(1): 203-214.
41. Kannan S, Dai H, Navath RS, Balakrishnan B, Jyoti A, Janisse J, et al. Dendrimer-based postnatal therapy for neuroinflammation and cerebral palsy in a rabbit model. Sci Transl Med 2012; 4(130): 130ra46.
42. Lü JM, Wang X, Marin-Muller C, Wang H, Lin PH, Yao Q, et al. Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology. Expert Rev Mol Diagn 2009; 9(4): 325-341.
43. Konduru NV, Tyurina YY, Feng W, Basova LV, Belikova NA, Bayir H, et al. Phosphatidylserine targets single-walled carbon nanotubes to professional phagocytes in vitro and in vivo. PLoS One 2009; 4(2): e4398.
44. Khaja FA, Koo OM, Önyüksel H. Nanomedicines for inflammatory diseases. Methods Enzymol 2012; 508: 355-375.
45. Epstein H, Gutman D, Cohen-Sela E, Haber E, Elmalak O, Koroukhov N, et al. Preparation of alendronate liposomes for enhanced stability and bioactivity: in vitro and in vivo characterization. AAPS J 2008; 10(4): 505-515.
46. Park J, Gao W, Whiston R, Strom TB, Metcalfe S, Fahmy TM. Modulation of CD4+ T lymphocyte lineage outcomes with targeted, nanoparticle-mediated cytokine delivery. Mol Pharm 2011; 8(1): 143-152.
47. Landesman-Milo D, Peer D. Altering the immune response with lipid-based nanoparticles. J Control Release 2012; 161(2): 600-608.

48. Koo OM, Rubinstein I, Onyüksel H. Actively targeted low-dose camptothecin as a safe, long-acting, disease-modifying nanomedicine for rheumatoid arthritis. Pharm Res 2011; 28(4): 776-787.
49. Wang SH, Fan Y, Makidon PE, Cao Z, Baker JR, Zolnik BS, et al. Induction of immune tolerance in mice with a novel mucosal nanoemulsion adjuvant and self-antigen. Nanomedicine (Lond) 2012; 7(6): 867-876.
50. Zolnik BS, González-Fernández Á, Sadrieh N, Dobrovolskaia MA. Nanoparticles and the immune system. Endocrinology 2010; 151(2): 458-465.
51. Barata TS, Teo I, Brocchini S, Zloh M, Shaunak S. Partially glycosylated dendrimers block MD-2 and prevent TLR4-MD-2-LPS complex mediated cytokine responses. PLoS Comput Biol 2011; 7(6): e1002095.
52. Büyüktimkin B, Wang Q, Kiptoo P, Stewart JM, Berkland C, Siahaan TJ. Vaccine-like controlled-release delivery of an immunomodulating peptide to treat experimental autoimmune encephalomyelitis. Mol Pharm 2012; 9(4): 979-985.
53. Hassannia H, Abediankenari S, Ghaffari J. FOXP3 and TGF-β gene polymorphisms in allergic rhinitis. Iran J Immunol 2011; 8(4): 218-225.
54. Abediankenari S, Ghasemi M, Kim YJ. Human leukocyte antigen-G expression on dendritic cells induced by transforming growth factor-beta1 and CD4+ T cells proliferation. Iran Biomed J 2011; 15(1-2): 1-5.
55. Abediankenari S, Yousefzadeh Y, Azadeh H, Vahedi M. Comparison of several maturation inducing factors in dendritic cell differentiation. Iran J Immunol 2010; 7(2): 83-87.
56. Barata TS, Teo I, Brocchini S, Zloh M, Shaunak S. Partially glycosylated dendrimers block MD-2 and prevent TLR4-MD-2-LPS complex mediated cytokine responses. PLoS Computational biology 2011; 7(6):e1002095.
57. Moazeni M, Nabili M, Badali H, Abastabar M. RNAi technology: A Novel approaches against fungal infections. Research in Molecular Medicine 2014; 2(3): 1-10.