مجله ایمنی زیستی
دوره ۱۲، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۸
ISSN 2716-9804 الکترونیکی، ISSN 2717-0632 چاپی

چشم‌اندازی به کارکرد نانوادجوانت‌ها در هدایت و تقویت پاسخ‌های ایمنی

شهلا شاهسوندی*[۱]، امیرحسین جانی‌پور[۲]، رهام پویافر[۲]

۱- دانشیار، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی، گروه بیوتکنولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام(ره)، شهرری، ایران
s.shahsavandi@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۹/۱۰/۲۷، تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۰۴
صفحه ۹۶-۷۷

چکیده

بسیاری از عواملی که در پیشبرد پاسخ‌های ایمنی قوی نقش مهمی دارند شامل فرمول واکسن، ادجوانت، فرآیند تولید، روش تجویز و هدایت آنتی‌ژن به سلول‌های ایمنی به‌هم پیوسته هستند. از دو دهه گذشته از فناوری نانو در طراحی نسل جدید ادجوانت‌ها استفاده شده است که برای تحویل هدفمند آنتی‌ژن و رهایش کنترل‌شده آن و تقویت هر چه بیشتر پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال طراحی شده‌اند. جستجویی جامع در زمینه نانوادجوانت‌ها و تقویت سیستم ایمنی با بهره‌گیری از مقالات منتشرشده در سال‌های اخیر انجام شد. اندازه و خصوصیات سطح نانوذرات از عوامل غالب کنترل رفتارهای آنها در انتقال بیولوژیکی، جذب بافتی و سلولی و القای واکنش‌های ایمنی هستند. درک خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات و چگونگی آنها ضروری است زیرا ممکن است این خواص به ایجاد تغییرات پویا در شرایط بیولوژیک مانند تاثیر بر سلول‌ها در طول جذب و انتقال منجر شوند. نانوادجوانت‌ها فرصت‌های خوبی برای بهبود پاسخ‌های ایمنی از طریق ایمن‌سازی مخاطی فراهم می‌کنند. برای تایید بالینی فرمولاسیون‌های مبتنی‌بر نانو از آنتی‌ژن و ادجوانت، به برخی بهینه‌سازی‌ها نیاز است.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، ادجوانت، پاسخ ایمنی.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

مقدمه

سیستم ایمنی بدن برای محافظت در برابر عفونت‌های بیماری‌زا از پاسخ‌های ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی بهره می‌گیرد. پاسخ‌های ایمنی ذاتی عوامل بیماری‌زای مهاجم، سلول‌های آلوده و سلول‌های آسیب‌دیده را از بین می‌برند. سلول‌های دندریتیک (DC)، ماکروفاژها، مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی(NK)، اینترفرون‌ها و پروتئین‌های مکمل عوامل اصلی دفاع غیراختصاصی هستند. مؤلفه‌های مهم پاسخ ایمنی اکتسابی سلول‌های B، سلول‌های T و زیرگروه‌های عمده آن مانند سلول‌های کمکی CD4، CD8 و سلول‌های T کشنده هستند. ویژگی متمایز این پاسخ، برقراری حافظه ایمونولوژیک است که پس از قرار گرفتن دوباره میزبان در برابر عامل بیماری‌زایی که پیشتر با آن مواجه شده است، واکنش سریع‌تر و قوی‌تری ایجاد می‌کند. این مکانیسم اساسی‌ترین اصل واکسیناسیون است که با فعال‌سازی مکانیسم‌های دفاعی غیراختصاصی و ایجاد واکنش‌های ایمنی اکتسابی برای مقابله با عوامل بیماری‌زا بدست می‌آید (۱).

واکسن‌ها به‌عنوان یکی از موثرترین و کارآمدترین شاخصه‌های سلامت عمومی، در سده گذشته جان‌های بی‌شماری را نجات داده‌اند و به‌عنوان یک تدبیر موثر و مقرون‌به‌صرفه برای درمان و پیشگیری از بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شوند. سازمان جهانی بهداشت واکسیناسیون را برای پیشگیری از بروز بسیاری از بیماری‌های عفونی مانند دیفتری، سرخک، اوریون، فلج اطفال، سرخچه، کزاز، هپاتیت B و هموفیلوس آنفلوانزا توصیه کرده است (۲).

واکسن‌های پیشگیرانه پیش از ایجاد بیماری عفونی تجویز می‌شوند تا بدن در آینده از عفونت احتمالی محافظت شود. در مقابل، از واکسن‌های درمانی برای تقویت سیستم ایمنی بدن پس از ایجاد بیماری استفاده می‌شود. در واکسن‌های پیشگیرانه معمول، آنتی‌ژن توسط سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) مانند DC گرفته‌شده سپس پردازش و ارائه می‌شود. این سلول‌ها پس از بلوغ به سمت گره‌های

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

لنفاوی مهاجرت کرده و آنتی‌ژن را به سلول‌های B، CD4 و CD8 ارائه می‌کنند تا عفونت احتمالی آتی را تشخیص داده و از بین ببرند. واکسن‌های درمانی به منظور تقویت ارائه آنتی‌ژن توموری و تقویت پاسخ‌های ایمنی فعال در برابر تومورها طراحی شده‌اند. در ایمونوتراپی برای به‌دست‌آوردن آنتی‌ژن‌های توموری اتولوگ، تومور اولیه در محل جراحی‌شده و یا تحت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی قرار می‌گیرد. سپس، ماده کمکی یا ادجوانت (adjuvant) در محل اولیه غده سرطانی برای شروع واکسیناسیون و پیشبرد تجمع DCها تزریق می‌شود. با بلوغ و تمایز DCها آنتی‌ژن‌های توموری به سلول‌های CD4 و CD8 توکسیک در غدد لنفاوی ارائه می‌شوند. سرانجام، تعداد سلول‌های CD8T و سلول‌های NK افزایش می‌یابد تا سلول‌های سرطانی باقیمانده در محل اولیه، سلول‌های متاستاتیک و سلول‌های سرطانی دوردست در بدن را شناسایی کرده و ریشه‌کن کند (۳، ۴). واکسن‌ها از نظر نوع آنتی‌ژن به دو نوع زنده ضعیف‌شده و غیرفعال تقسیم می‌شوند. عوامل بیماری‌زای ضعیف‌شده قادر به تشخیص سیستم ایمنی بدن انسان هستند و به‌طور موثر و مداوم پاسخ ایمنی خاص را تحریک می‌کنند. وجود زمان کافی، به سیستم ایمنی اکتسابی برای ایجاد حافظه ایمنی کمک می‌کند. با اینحال، احتمال بازگشت به حالت بیماری‌زا مهمترین نگرانی در استفاده از واکسن‌های زنده ضعیف‌شده است. مصرف واکسن‌های غیرفعال هیچ‌گونه خطر ایجاد بیماری را دربر ندارد، اما پاسخ برانگیخته‌شده کوتاه‌مدت بوده و اغلب چندین مرحله ایمن‌سازی برای القا ایمنی طولانی‌مدت لازم است. یک راهکار مهم برای بهبود اثربخشی این واکسن‌ها، انتخاب ادجوانت مناسب با هدف کاهش دز مورد نیاز آنتی‌ژن و رهایش پایدار آن، گسترش و طولانی‌کردن پاسخ ایمنی مناسب، هدایت، و تقویت پاسخ ایمنی اکتسابی است (۵).

با وجود موفقیت‌های زیاد در تولید و به‌روز کردن واکسن‌های ایمن، نیاز به واکسن‌های مؤثر برای کاهش بار جهانی بیماری‌های عفونی تنفسی و پیشگیری از رخداد پاندمی همچنان چالش‌برانگیز

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

است. در این جستار بخشی از فناوری نوین نانو که به تحویل هدفمند آنتی‌ژن/ادجوانت به سلول‌های ایمنی و تحریک و هدایت واکنش‌های ایمنی مرتبط است مرور می‌شود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، یافته‌های مقالات منتشرشده در پایگاه‌های اطلاعاتی Springer، PubMed، Google Scholar، و ScienceDirect با هدف بررسی نقش نانوادجوانت‌ها در هدایت واکنش‌های ایمنی در پاسخ به آنتی‌ژن واکسن ارزیابی شده است.

نتایج

براساس کارکرد و کاربرد، ادجوانت‌ها به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند: مولکول‌های محرک ایمنی، سیستم‌های تحویل غیرمحرک ایمنی، و ترکیبی از این دو (۶). از نظر بالینی، فهرست ادجوانت‌های مورد تایید بسیار محدود است. به‌طور مثال آلومینیوم هیدروکسید یا آلوم دارای سابقه‌ای طولانی در ترکیب واکسن‌های انسانی است اما تنها القای واکنش‌های ایمنی هومورال را بهبود می‌بخشد و برای آن دسته از واکسن‌هایی که نیاز به پاسخ ایمنی سلولی دارند، ناکارآمد است. به همین دلیل، تلاش‌های گسترده‌ای برای توسعه ترکیبات جایگزین انجام شده است (۷). سایتوکاین‌ها به‌عنوان مولکول‌های محرک ایمنی و مولکول‌های مهم انتقال پیام در پاسخ به محرک‌های خارجی، ترشح می‌شوند برخی از این پروتئین‌ها قادر به فعال‌سازی سلول‌های ایمنی بدن برای ایجاد حفاظت در برابر عوامل بیماری‌زا هستند (۴، ۸-۱۰).

لیگاندهای انتقال پیام پذیرنده‌های ایمنی ذاتی که گیرنده تشخیص الگو (PRR) را هدف قرار داده و مسوول شناسایی پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PAMP) شامل TLR (Toll-like receptor)، NLR (Nod-like receptor) و RIG-I (Retinoic acid-inducible gene 1) هستند. این مولکول‌ها فعالیت ادجوانتی دارند و سبب افزایش ارائه آنتی‌ژن به APCها می‌شوند (۶، ۱۱، ۱۲).

سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها، DCها

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

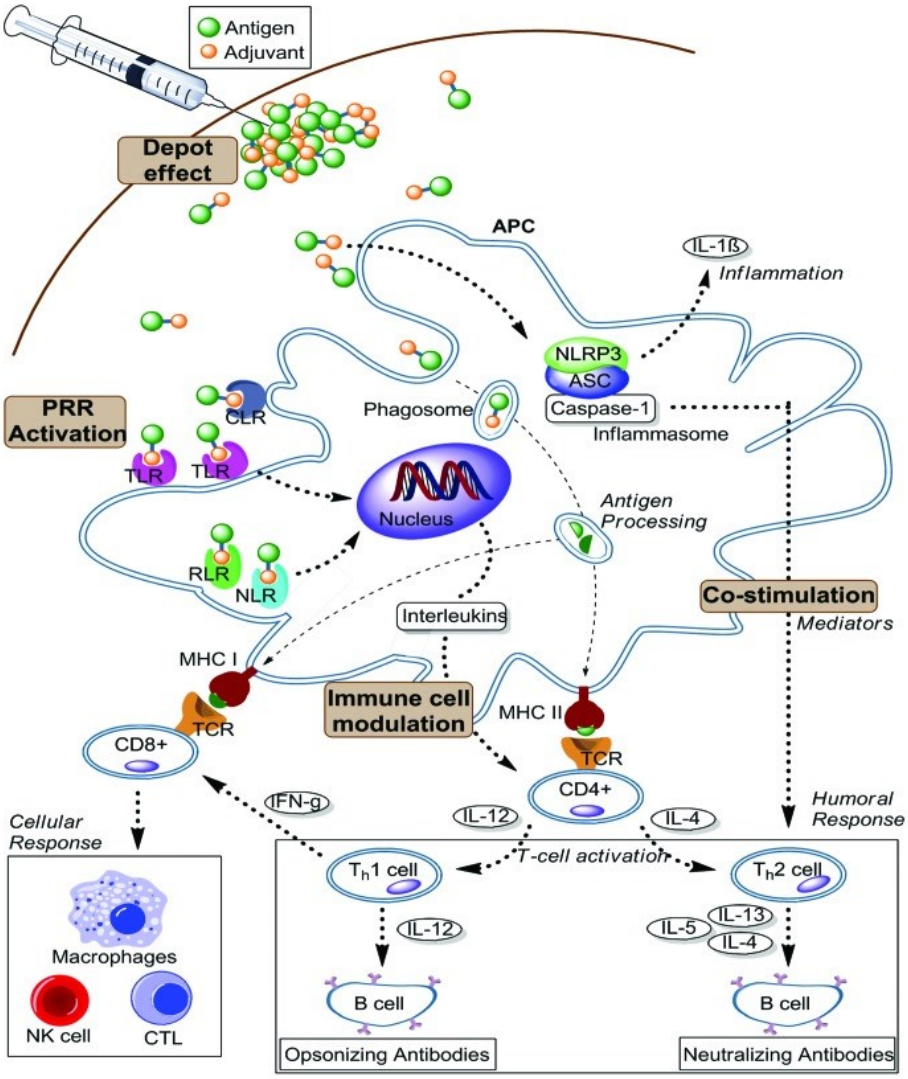
و سلول‌های B انواع مختلفی از TLRها را بیان می‌کنند که با PAMP ارتباط دارند. این کنش‌ها آبشارهای انتقال پیام فرودست را آغاز می‌کنند. شناسایی PAMP توسط TLRها سبب تحریک سریع ایمنی ذاتی با القای تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و تنظیم فرادست مولکول‌های محرک ایمنی می‌شود. ایمنی ذاتی فعال، ایمنی اکتسابی را القا می‌کند. بر این اساس ارتباط مهمی بین TLR و DCها در آماده‌سازی پاسخ‌های سلول‌های T و آغاز پاسخ‌های ایمنی اکتسابی وجود دارد زیرا عملکرد DCها در القا ایمنی با بلوغ و فعال‌شدن آن ها تنظیم می‌شود که طی پیام رسانی باواسطه TLR انجام می‌شود (۱۳، ۱۴). این پذیرنده در کنترل پاسخ‌های ایمنی ذاتی نقش مهمی دارد و تحریک آن سبب بلوغ DCها و افزایش ظرفیت ارائه آنتی‌ژن می‌شود که برای شروع و گسترش پاسخ‌های ایمنی اکتسابی ضروری است (شکل ۱) (۱۵).

لیگاندهای TLR و آنالوگ‌های مصنوعی آنها کاندیداهای امیدوارکننده به‌عنوان ادجوانت واکسن هستند. این مولکول‌ها دارای چندین ویژگی مطلوب مانند حلالیت، سنتز و اصلاح شیمیایی آسان و برخورداری از روش‌های توسعه‌یافته تحلیلی هستند. بیشتر متابولیت‌های آنها اجزای طبیعی دی.ان.اِ یا آر.ان.اِ بوده که فاقد سمیت و عوارض جانبی که برای سایر ادجوانت‌ها مشاهده می‌شود، هستند (۱۶). با اینحال، سایتوکاین‌ها مستعد تخریب زودهنگام هستند که مشارکت آن ها در القای ایمنی را با چالش مواجه می‌کند. افزون‌بر این، انتشار بی‌رویه سایتوکاین‌ها به‌عنوان پاسخ‌دهنده سیستم ایمنی ممکن است به بروز عوارض جانبی منجر شود. برای غلبه بر این محدودیت‌ها، توجه به ساخت نانوحامل‌های مهندسی‌شده برای دستیابی به تحویل مؤثر و کنترل‌شده سایتوکاین‌ها به‌عنوان ادجوانت معطوف شده است. ادجوانت‌های طراحی‌شده بر مبنای نانوذرات می‌توانند یک بستر امیدوارکننده برای ترکیب هر دو کارکرد تحویل آنتی‌ژن و تحریک فعالیت سیستم ایمنی بدن باشند. نشان داده شده است که بارگذاری آگونیست‌های اختصاصی TLR در نانوپلیمرها سبب جذب کارآمد توسط APCها و طولانی‌ترشدن پاسخ‌های سلول T می‌شود. تزریق داخل پوستی الیگونوکلئوتید CpG

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

همراه با آنتی‌ژن بارگذاری‌شده در نانوذرات پلیمری سبب فعال‌شدن DCها می‌شود. این مطالعات نشان می‌دهند که می‌توان از نانوذرات به‌عنوان ابزاری مناسب برای عرضه آنتی‌ژن‌ها به غدد لنفاوی غنی از سلول‌های T و B استفاده کرد (۱۷، ۱۸).



شکل ۱- آبشار ایمونولوژیک کارکرد ادجوانت در تقویت و شکل‌دهی به پاسخ ایمنی اکتسابی علیه آنتی‌ژن واکسن.

نانوادجوانت‌ها با دامنه گسترده ای از ترکیبات مانند مواد معدنی و آلی، امولسیون، اجزای مشتق‌شده از میکروارگانیسم‌ها و مولکول‌های مختلف

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

سیستم ایمنی بدن نقش حیاتی در تقویت و شکل‌دهی به پاسخ ایمنی در واکسن‌های نسل جدید بر عهده دارند (۱۹).

در بین آنها، برخی از پلیمرهایی که در تهیه ذرات مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل پلی‌اسید لاکتیک، پلی‌استرهای ارتو، PLGA، و پلیمرهای طبیعی مانند آلبومین، ژلاتین، کلاژن، کیتوزان و آلژینات به‌دلیل عدم سمیت، زیست‌تخریب‌پذیر یا زیست‌سازگاربودن مورد تایید استفاده بالینی در انسان هستند (۲۰، ۲۱). مزایای شناخته‌شده‌ی نانوادجوانت عبارتند از:

• عمل به‌عنوان یک انبار برای افزایش جذب آنتی‌ژن توسط APC ها و تحویل موثر آن، دسترسی بهتر سلول‌های ایمنی به آنتی‌ژن هدف و کاهش دز موردنیاز آن

• محافظت از آنتی‌ژن‌های بارگذاری‌شده در برابر تخریب آنزیمی یا فیزیولوژیکی بدن

• تسهیل جذب موثر آنتی‌ژن‌های بارگذاری‌شده توسط DCها، تحریک بلوغ و مهاجرت این سلول‌ها به غدد لنفاوی، و بهبود دسترسی به آنتی‌ژن‌های بارگذاری‌شده

• تمایز سلول‌های T به زیرواحدها و فعال‌کردن سیستم کمپلمان

• تقویت و طولانی‌شدن اثر واکسیناسیون

• فراهم‌شدن امکان پاسخ سریع ایمنی در صورت برخورد با آنتی‌ژن‌های مشابه

• ایجاد تظاهرات آنتی‌ژنی و شکل‌گیری نوع پاسخ ایمنی برای ارائه حفاظت با دوام در برابر عفونت

• توانایی حفاظت از یکپارچگی آنتی‌ژن در برابر هضم آنزیمی تا زمانی که به سلول‌های ایمنی منتقل شود. این امر در فرمولاسیون‌های واکسن خوراکی مهم است که در آن آنتی‌ژن باید از شرایط اسیدی شدید معده و تخریب آنزیمی در دستگاه گوارش محافظت شود.

• سهولت تغییر خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات تشکیل‌دهنده (۴، ۶، ۱۹، ۲۲-۲۴).

روش‌های متعددی برای تهیه نانوادجوانت وجود دارد. صرف‌نظر از روش ساخت ذرات، توجه به فاکتورهای اصلی سلامت نانوذرات مانند اندازه، ترکیب، بار سطحی و نیز فرمولاسیون بسیار مهم است. زیرا سرنوشت درون

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

سلولی این ذرات پیچیده بوده و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آنها بر ساختار و کارکرد مولکول‌های زیستی، جذب و انباشت آنتی‌ژن و تحویل آن به APCها به‌ویژه DCها برای القای پاسخ‌های اختصاصی اثر می‌گذارند (۴، ۲۵). در تهیه نانوذرات انتخاب مواد با عوامل زیادی مانند زیست‌سازگاری، میزان تخریب‌پذیری، آب‌گریز یا چربی‌گریز بودن و قطبیت هدایت می‌شود. آثار این عوامل را می‌توان به دو بخش مربوط به خواص ذرات و مربوط به واکنش‌های ایمنی ناشی از آن دسته بندی کرد.

خواص نانوذرات

همبستگی اندازه ذرات با پاسخ ایمنی

اندازه‌ای از ذرات نانوادجوانت مناسب است که پاسخ ایمنی قوی‌تر و پایدارتری را القا کند. داده‌های متفاوتی از اثر اندازه ذرات بر کیفیت پاسخ‌های ایمنی القاشده وجود دارد. برخی مطالعات بیانگر این هستند که پتانسیل فعالیت ادجوانتی نانوذرات بیشتر از میکروذرات است زیرا در سیستم‌های تحویل هدفمند، ذرات کوچک نسبت به ذرات بزرگ در نفوذ به موانع بیولوژیک، عبور از مویرگ‌ها پس از تجویز و ورود به گردش خون بهتر عمل می‌کنند؛ انتظار می‌رود ذرات در محدوده اندازه زیر میکرون توسط APCها به‌طور مؤثر جذب شوند و هرچه اندازه ذرات کوچکتر باشد میزان بارگذاری آنتی‌ژن بزرگتر است. در دیدگاه مقابل، اگر فرآیند جذب با اگزوسیتوز گسترده همراه باشد آنگاه می‌توان افزایش جذب ذرات با اندازه کوچک به APCها را نادیده گرفت. تاثیر اندازه ذرات بر نوع، میزان و کیفیت پاسخ ایمنی ممکن است به تفاوت در مسیرها و مکانیسم‌های جذب سلولی آنتی‌ژن، ارائه و پردازش آن نسبت داده شود. این سلول‌ها برای انتقال آنتی‌ژن به بافت‌های لنفاوی سازمان یافته از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. بارگذاری آنتی‌ژن روی نانوذرات سبب افزایش جذب آنتی‌ژن توسط APCها و انتقال بهتر آن به اندام‌های لنفاوی می‌شود. ذرات گرفته شده توسط APCها می‌توانند به سرعت از محفظه اندولیزوزومی به سیتوزول وارد شده و از این طریق تولید

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

پاسخ‌های T CD8 را پشتیبانی کنند. ذرات باردار آنتی‌ژن می‌توانند به‌عنوان یک انبار برای انتشار مداوم آن به APCها عمل کنند. این کارکرد به نوع ذرات، سطح، زیست‌سازگاری (برای تسهیل برهمکنش با APC)، اندازه، پایداری و کینتیک رهاسازی آنتی‌ژن بستگی دارد (۴، ۲۶).

مسیر رسیدن آنتی‌ژن به بافت‌های لنفاوی برای القای پاسخ ایمنی بسیار مهم است و ادجوانت‌ها با توجه به ارائه و پردازش آنتی‌ژن، بر القا پاسخ‌های ایمنی حاصل اثر می‌گذارند. میزان و مدت زمان القا پاسخ‌های ایمنی (Th1، Th2) پیامد تجویز یک نوع نانوذره با روش‌های مختلف واکسیناسیون ممکن است متفاوت باشد. نانوادجوانت‌هایی که از سدهای بافتی در محل تجویز عبور می‌کنند، از طریق گردش خون جذب کبد می‌شوند. هدف قراردادن فعال نانوذرات مانند اتصال لیگاندها ممکن است به میزان قابل توجهی در توزیع و جذب آنها اثر بگذارد. این مکانیسم از برهمکنش‌های خاص بین لیگاند هدف و برخی از بافت‌ها یا سلول‌های بدن برای تقویت تجمع نانوذرات در یک مکان مشخص بهره می‌برد (۲۷، ۲۸). تراکم بهینه سطح پوشش لیگاند سبب بهبود اتصال و جذب بافتی می‌شود که در دستیابی به ایمن‌سازی بسیار کارآمد اهمیت دارد. در ایمن‌سازی مخاطی، ذخیره‌شدن اجزای ذرات استنشاقی با اندازه‌های مختلف در مناطق نازوفارنکس، برونش و آلوئول دستگاه تنفسی انسان به هنگام ایمن‌سازی داخل بینی با استفاده از یک مدل ریاضی شبیه سازی شده است. میکرو ذرات با قطر ۱ تا ۱۰ میکرومتر بیشتر در نازوفارنکس، نانوذرات با قطر ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر بیشتر در ناحیه آلوئولار و نانوذرات با قطر ۱ تا ۱۰ نانومتر در برونش‌ها قرار داشتند. به نظر می‌رسد که نانوذرات به آسانی از موانع موجود خارج سلولی عبور کرده و اندام‌های مختلف را هدف قرار می‌دهند. در مقابل، ذرات بزرگ به ندرت به مکان‌های خارج ریه منتقل شده و در نتیجه با حرکت مخاطی یا توسط فاگوسیت‌ها پاک می‌شوند (۲۹). در نانوادجوانت‌ها، ذرات بزرگ بهتر به سطوح ماکروفاژ متصل شده و به‌عنوان

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

یک سیستم انبار مؤثر برای انتشار مداوم آنتی‌ژن عمل می‌کنند. در تحویل هدفمند آنتی‌ژن، نانوذرات نسبت به ذرات بزرگ برتری دارند زیرا در عبور از موانع بیولوژیک کارایی بیشتری دارند با این وجود برهمکنش موثر با APCها در مواردی که ابعاد ذرات بسیار بزرگتر از یک APC معمول است، امکان‌پذیر نخواهد بود (۳۰).

نتایج برخی تحقیقات بیانگر این است که بسته به اندازه ذره نوع پاسخ ایمنی می‌تواند متفاوت باشد و میکروذرات سبب تقویت پاسخ ایمنی هومورال می‌شوند، درحالی‌که نانوذرات بیشتر پاسخ ایمنی سلولی را القا می‌کنند. گزارش شده است که ذرات با قطر ۵۰۰ نانومتر یا کمتر برای جذب DCها یا ماکروفاژها بهینه هستند. ذرات ۲۰-۲۰۰ نانومتری به‌طور کلی از طریق اندوسیتوز با القای متعاقب آن CD4 و CD8 و پاسخ‌های ایمنی از نوع Th1 گرفته می‌شوند. برای ذرات با ابعاد بیشتر از ۵۰۰ نانومتر، جذب از طریق فاگوسیتوز یا میکروپینوسیتوز انجام شده و به القا پاسخ ایمنی هومورال منجر می‌شود. در ایمن‌سازی علیه HIV، پروتئین TAT جذب‌شده بر روی نانوذرات پلیمری کاتیونی با اندازه ۲۲۰ یا ۶۳۰ نانومتر سبب برانگیخته‌شدن پاسخ ایمنی سلولی اختصاصی اما پاسخ ضعیف تر آنتی‌بادی ضد TAT در مقایسه با ذرات بزرگ تر از ۲ میکرومتر شده‌اند. ایمن‌سازی با نانوذرات HBsAg (۲۰۰-۶۰۰ نانومتر) پاسخ ایمنی Th1 را علیه ویروس هپاتیت B فعال می‌کند، در حالی‌که ایمن‌سازی با ذرات ۸-۲ میکرومتری سبب برانگیخته‌شدن پاسخ Th2 می‌شود. به‌این ترتیب چنین استدلال می‌شود که در مقایسه با میکروذرات، نانوذرات بهتر توسط APCها مانند ماکروفاژها گرفته شده و پاسخ ایمنی سلولی را القا می‌کنند. در مقابل، داده‌های متفاوت مطالعه بر روی آنتی‌ژن‌های ویروس آنفلوانزا و سرم آلبومین گاوی بارگذاری‌شده روی ذرات PLGA بیانگر این هستند که دستیابی به یک پیش‌بینی دقیق از دامنه اندازه ذرات موثر بر جهت‌دهی پاسخ ایمنی Th1/Th2 دشوار است. بر این اساس، بهترین اندازه برای هر نانوذرات در تحویل آنتی‌ژن به

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

میزان آب‌گریزی سطح نانوذرات، بار، نوع پپتید/لیگاند و تمایل آنها بستگی دارد (۲۱، ۲۲).

آب‌گریزی و آب‌دوستی سطح ذرات:

سرنوشت بیولوژیک نانوذرات و پیامدهای ناشی از آن به‌ویژه برای مواد تجزیه‌ناپذیر که خطر بالای تجمع دارند، بخش نگران‌کننده درباره سلامت نانوذرات است. ذراتی که به‌صورت توده‌ای انباشته می‌شوند، تمایل کمتری به پاک‌سازی توسط میزبان دارند. در این حالت، باقی‌ماندن نانوذرات در ماکروفاژها یا سلول‌های استرومایی که می‌تواند تا چندین ماه طول بکشد به بروز سمیت منجر می‌شود. نانوذرات آب‌گریز عموماً پایدار نبوده و در مایعات بیولوژیک و محیط کشت به‌طور کامل پراکنده هستند. برهمکنش‌های ذره-ذره آب‌گریز در محیط بیولوژیک (بدن) سبب افزایش تجمع نانو ذرات آب‌دوست می‌شود یا با باقیمانده‌های اسیدهای آمینه آب‌دوست پروتئین‌های سلولی ارتباط برقرار کرده و پراکندگی آن‌ها را افزایش می‌دهد (۲۱، ۲۵).

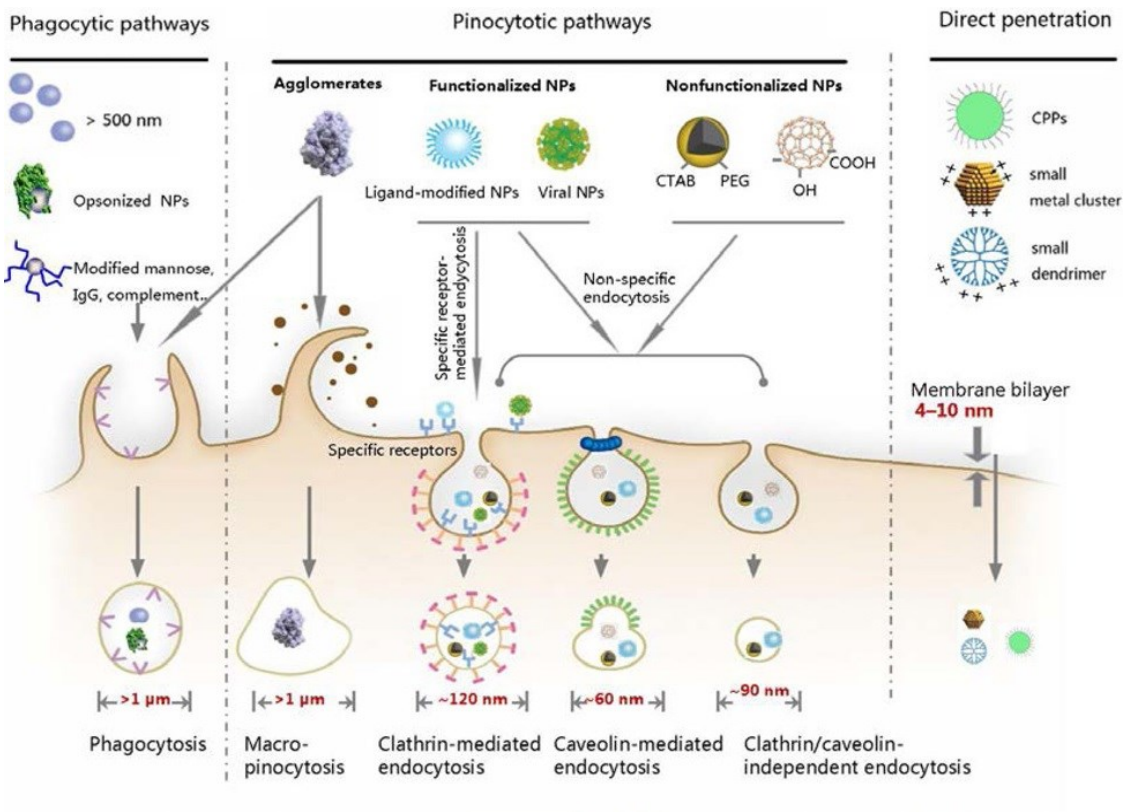
بار و ترکیب پوشش سطحی ذرات

استفاده از نانوذرات برای اهداف درمانی و یا تشخیصی اغلب شامل باردارکردن نانومواد با مولکول‌های زیستی خاص مانند پپتیدها و لیگاندها و یا گروه‌های شیمیایی برای انتقال دارو به سلول‌های هدف است. توان برهمکنش (میل ترکیبی) بین گروه‌های سطح نانوذرات و پذیرنده‌های غشایی را می‌توان با تغییر نوع مواد شیمیایی یا با تغییر چگالی مولکول‌های زیستی/مواد شیمیایی کنترل کرد (۳۱). نانوذرات به هنگام ورود به سلول، توسط اندوسیتوز به مجموعه‌ای از اندوزوم‌های اولیه و پسین هدایت می‌شوند و بسیاری از ذرات تحویل‌شده به سلول ممکن است در محفظه اندوزوم یا لیزوزوم گرفتار شوند. در سلول‌های پستانداران پنج مسیر اندوسیتوز شامل فاگوسیتوز، ماکروپینوسیتوز، با واسطه کلاترین، با واسطه کاوولین و مستقل از کلاترین/کاوولین شناسایی شده است (شکل ۲) که هر یک قوانین خاص خود را دارند. به‌عنوان مثال، نانوذرات اصلاح‌شده-لیگاند به قطر ۱۲۰ نانومتر

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

توسط وزیکول‌های پوشش‌دار گرفته شده و نانوذرات ویروسی با قطر مشابه از مسیر با واسطه کلاترین اندوسیتوز می‌شوند (۲۵).



شکل ۲- سرنوشت نانوذرات در سلول‌های پستانداران.

مهمترین خاصیت فیزیکی یک نانوذره در تعیین جذب، انتقال و انباشت سلولی، اندازه آن در مقیاس نانو است به گونه‌ای که ورود به سلول تسهیل شود. برای نفوذ مستقیم مستقل از اندوسیتوز، اندازه ذرات باید کوچک باشد (فقط چند نانومتر) و ذرات بزرگتر کاتیونی با چگالی بالا ممکن است با ایجاد سوراخ در غشا، سمیت ایجاد کنند. در جذب با واسطه اندوسیتوز، ناهمگونی و پراکندگی سطوح نانوذرات به مسیرهای چندگانه نیاز دارد که هر کدام قوانین پویایی و اندازه خاص خود را دارند.

جذب آنتی‌ژن بر روی نانوحامل بر اساس بار یا برهمکنش‌های آب‌گریز بین نانوذرات و مولکول کاندید انجام می‌شود. این نوع تعامل به‌طور معمول غیرکووالانسی است و بسته به شرایط محیط خارجی مانند pH، قدرت یونی، دما و آب‌گریزی آنتی‌ژن به جداسازی سریع آنتی‌ژن از نانوذره منجر می‌شود. برای یک

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

تحویل هدفمند، به‌علت برهمکنش‌های الکترواستاتیک بین نانوذرات کاتیونی و غشا سلولی آنیونی اغلب گروه‌های کاتیونی کاربردی‌تر هستند. غشا سلول یک سطح آبدوست آنیونی است و در مقایسه با ذرات خنثی یا آنیونی، نانوذرات کاتیونی به سهولت به سطح سلول می‌چسبند. با افزایش بار مثبت، میزان و فراوانی جذب سلولی سطح نیز افزایش می‌یابد. ذرات بزرگتر با سطوح بالای کاتیونی ممکن است منافذی در غشا ایجاد کنند که به سمیت سلولی منجر می‌شود (۳۲).

بنابراین با انتخاب دقیق و کنترل گروه‌های کاتیونی سطحی می‌توان به هدف ساخت نانوذرات کاتیونی که قادر به افزایش انتقال درون سلولی با حداقل سمیت سلولی هستند، دست یافت. ترکیب پوشش سطحی نانوذره در تعیین سرنوشت درون سلولی و پایداری زیستی آن در محیط اسیدی لیزوزومی دارای اهمیت است. زیرا سرعت تجزیه و سینتیک آزادشدن مولکول‌های بارگذاری‌شده با اندازه ذره، ترکیب و وزن مولکولی پلیمر پوشش کنترل می‌شود. چندین آنتی‌ژن با جذب و پوشش‌دار کردن (انکپسولاسیون) در نانوحامل‌هایی مانند VLP، لیپوزوم و کمپلکس محرک سیستم ایمنی (ISCOM) به مکان‌های هدف تحویل داده شدند. ISCOMها که از نسبت‌های خاص ساپونین، کلسترول و فسفولیپیدها تشکیل شده‌اند خاصیت ادجوانتی دارند. بار منفی این ذرات سبب می‌شود تا در ترکیب با بیشتر آنتی‌ژن‌های محلول سطوح بالاتری از پاسخ‌های آنتی‌بادی و سایتوکاین در مقایسه با آنتی‌ژن به تنهایی القا شود (۱۶، ۲۱، ۳۳، ۳۴). افزون‌بر اندازه و بار سطحی، شکل نانوذرات نیز یک عامل تعیین‌کننده مهم در برهمکنش‌های سلولی، ترافیک درون‌سلولی و میزان آزادسازی آنتی‌ژن در سلول‌های میزبان است. به‌عنوان مثال نانوذرات کروی پاسخ ایمنی قوی‌تری را نسبت به نانوذرات مکعبی یا میله‌ای شکل القا می‌کنند (۲۵).

واکنش‌های ایمنی

برهمکنش با APCها و رهایش آنتی‌ژن

بیشتر عوامل بیماری‌زا از طریق مخاط وارد بدن می‌شوند. بنابراین، استفاده از

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

ایمن‌سازی مخاطی می‌تواند محدودیت واکسن‌های تزریقی را برطرف کرده و امنیت خط مقدم دفاعی در برابر عوامل بیماری‌زا و گسترش آنها را تامین کند. در حال حاضر تعداد واکسن‌های مخاطی دارای مجوز، بسیار کم است. این محدودیت به دلیل سیستم‌های تحویل ناکارآمد است که قادر به حفظ تمامیت آنتی‌ژن، جذب و انباشت آن نیستند. برای رفع این مشکل، ادجوانت‌های مختلفی ارزیابی شده‌اند که ویژگی‌های اصلی آنها موثربودن در دز پایین آنتی‌ژن، مناسب‌بودن برای انواع مختلف آنتی‌ژن، مؤثربودن برای کاهش نوبت‌های واکسیناسیون، برخورداری از توان تحریک پاسخ‌های ایمنی طولانی‌مدت، و غیرسمی بودن است. در تحویل آنتی‌ژن واکسن، نانوادجوانت برای افزایش جذب آنتی‌ژن و بهبود ارائه آن توسط APCها و یا کنترل رهایش طراحی می‌شود. تعداد زیادی سیستم تحویل برمبنای نانوذره مانند نانوذرات جامد لیپیدی، نانوذرات پلیمری، نانوژل‌های کوپلیمر و لیپوزوم ابداع شده‌اند که قادر به تحویل همزمان مؤلفه‌های مختلف محرک سیستم ایمنی بدن به همراه آنتی‌ژن واکسن هستند تا اثر هم‌افزایی حاصل شود (۳۱، ۳۵، ۳۶). این سیستم‌ها به نانوحامل‌هایی که به‌طور فعال و یا غیرفعال APCها را هدف قرار می‌دهند، نانوذرات هوشمند و تحویل سیتوزولی گروه‌بندی می‌شوند. در نانوحامل‌هایی که به‌طور غیرفعال APCها را هدف قرار می‌دهند، آنتی‌ژن متصل به نانوذرات نسبت به آنتی‌ژن‌های آزاد جذب سلولی بهتری را ارائه می‌کنند. از طرف دیگر، استراتژی پوشش‌دار کردن یک آنتی‌ژن در نانوحامل می‌تواند آن را از تخریب پروتئولیتیک محافظت کند. پلیمر تخریب‌پذیر PLGA که مورد تایید FDA است به‌طور گسترده برای انتشار کنترل‌شده دارو برای مصارف انسانی استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال، پپتید Hp91 پوشش‌دارشده در PLGA پنج برابر بیشتر از پپتید آزاد توان القا پاسخ‌های ایمنی را دارد. از مزایای نانوذرات در سیستم تحویل هدفمند به APCها، سهولت دستکاری شیمی سطح آنهاست به گونه‌ای که یک تعادل مناسب بین

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

چسبندگی و نفوذ در مخاط ایجاد شود. به‌عنوان مثال، با تغییر در بار سطحی ذرات و یا آب‌گریزی آنها جذب آنتی‌ژن بیشتر می‌شود. این امر سبب افزایش القا پاسخ‌های ایمنی اختصاصی علیه آنتی‌ژن خواهد شد (۲۴، ۳۱).

کیتوزان، آلژینات، پلی ونیل الکل، و مشتقات سلولزی به دلیل دارا بودن خاصیت آب‌گریزی، بازدارنده تجمع ذرات در مخاط هستند در نتیجه انتشار آنتی‌ژن در سراسر بافت‌های مخاطی را تسهیل می‌کنند. توان کیتوزان به‌عنوان یک مولکول چسبنده مخاط در واکسیناسیون مخاطی مورد مطالعه قرار گرفته است. کیتوزان یک مولکول مثبت است و قادر به برهمکنش با مخاط منفی برای تقویت چسبندگی است. به دلیل دارابودن ظرفیت بازکردن رابط‌های اپی‌تلیالی مجاور هم، نفوذ آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد و دارای فعالیت ادجوانتی است که القا IFN-μ، IgG و IgA را تقویت می‌کند. این اثر کیتوزان وابسته به اندازه است و ذرات کوچک بیشترین فعالیت را دارند. همچنین فاقد اثر مخرب و سمی بر بافت‌های مخاطی است. در واکسن‌های مخاطی مبتنی‌بر کیتوزان، TLR4، CD14 و گیرنده مانوز در تشخیص این پلی‌ساکارید توسط سلول‌های ایمنی ذاتی نقش دارند. کیتوزان DCها را فعال کرده و پاسخ Th1 را با درگیری از مسیر حسگر cGAS-DNA STING القا می‌کند (۲۴، ۲۶، ۳۶).

در پاسخ ایمنی اولیه، DCها اصلی‌ترین APC و هدف سلولی برای تحویل آنتی‌ژن هستند. فعال‌سازی PRPها توسط لیگاندهای آنها سبب بلوغ DCها شامل ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود که پاسخ ایمنی را تنظیم می‌کنند. بنابراین، یک نانوحامل ایده‌آل باید به‌طور فعال APCها را هدف قرار داده و از آنتی‌ژن و لیگاندهای TLR محافظت کند تا بلوغ DC بسیار کارآمدی را القا کند. انواع بالغ DCها با عرضه آنتی‌ژن بر روی سطح سلول، به‌طور مستقیم پیش‌برنده بیان پذیرنده‌های سلول B هستند که نتیجه آن برهمکنش‌های متوالی با Thها برای شروع ترشح آنتی‌بادی است. در نتیجه ارتباط لیگاند با گیرنده‌های غشایی DC، آندوسیتوز با واسطه پذیرنده ایجاد می‌شود

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

(۳۷). نانوذرات پیش از جذب شدن توسط APCها و یا درون محفظه اندوزوم-لیزوزومی، پروفایل رهایش پایدار آنتی‌ژن‌ها و ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها را فراهم می‌کنند. پس از آن، APCها توسط نانوادجوانت شناخته و فعال می‌شوند. افزون‌بر این فعال‌سازی، APCهای به‌کار گرفته‌شده، بیان MHC و مولکول‌های محرک را تنظیم می‌کنند. مولکول‌های MHC نقش مهمی در فرآیند ایمن‌سازی دارند. سلول‌هایی که با اندوسیتوز یا فاگوسیتوز آنتی‌ژن را جذب می‌کنند، آن را به پپتیدهای کوچک پردازش کرده و از طریق مولکول‌های MHC در سطح خود نمایش می‌دهند. بدین ترتیب سیگنال‌های محرکی را ارائه می‌دهند که به‌صورت هم‌افزایی برای فعال کردن سلول‌های T خاص آنتی‌ژن عمل می‌کنند. سپس APCهای بالغ به غدد لنفاوی مهاجرت می‌کنند تا با آنتی‌ژن‌های خاص ارتباط برقرار کنند (۳۸).

از اینرو نانوادجوانت‌ها به‌عنوان یک انبار طولانی مدت آنتی‌ژن با رهایش تدریجی و پایدار آن به تقویت سیستم ایمنی بدن کمک می‌کنند (۱۹). اصلاح سطح نانوادجوانت‌هایی که PRR را هدف قرار می‌دهند می‌تواند تحویل آنتی‌ژن به APCهای خاص را افزایش دهد. به‌عنوان مثال، نانوذرات شبه‌ویروس با اندازه ۱۵ تا ۳۰ نانومتر از ساختار ویروس‌ها تقلید می‌کنند. اندازه و ساختار سطح این ذرات نفوذ در بافت و گره لنفاوی را هدف قرار می‌دهد و مسیر انتقال پیام TLR را فعال می‌کند (۳۹).

پیام‌های داخلی TLR به‌طور اختصاصی بر روی DCها عمل کرده و با افزایش تحویل آنتی‌ژن به APCها سبب هدایت آن به سمت مولکول‌های MHC کلاس‌های I و II، و تولید بیش‌تر اینترفرون‌ها و سایتوکاین‌های التهابی می شوند. برانگیختن TLRها بر روی سلول‌های B و DCها در تقویت هم‌افزایی پاسخ‌های آنتی‌بادی نقش دارد (۱۳، ۱۴).

در تحویل سیتوزولی، APCها فرآوری و پردازش شده و بسته به مکان‌یابی درون سلولی از طریق مولکول‌های MHC کلاس‌های I و یا II آنتی‌ژن را عرضه می‌کنند. افزون‌بر این، PRRها که در

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

مکان‌های مختلف درون سلول نیز وجود دارند با شناسایی عوامل بیماری‌زا به‌عنوان محرک پاسخ سلول T عمل می‌کنند (۱۱). الگوهای بیان آر.ان.ای پیامبر برای TLRها در بافت‌ها و سلول‌های ایمنی متفاوت است. برخی از آنها شامل TLR1/6/10، TLR3، TLR4 و TLR5 در بیشتر بافت‌ها بیان می‌شوند، در حالی‌که گستره بیان TLR2 و TLR7 محدود به زیرمجموعه‌های سلولی ایمونولوژیک شامل DCها، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و زیرمجموعه‌های سلول‌های B و T است (۱۴).

بنابراین، با تنظیم مکان درون سلولی نانوادجوانت‌های مهندسی‌شده که PAMPها را برای فعال‌کردن مسیر انتقال پیام PRR هدایت می‌کند، می‌توان پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌ژن را تعدیل و تنظیم کرد (۴۰).

نتیجه‌گیری

توانایی دست‌ورزی ساختارهای نانوذرات امکان طراحی منحصر به فرد و مهندسی‌شده این مواد برای بکارگیری در تنظیم پاسخ‌های ایمنی را فراهم می‌کند که نتیجه آن دستیابی به یک اثر هم‌افزایی برای ایمن‌سازی بسیار کارآمد خواهد بود. پوشش‌دار کردن توام آنتی‌ژنی که APCها را هدف قرار می‌دهد و ادجوانت در یک نانوحامل، امکان تحویل همزمان و هدفمند آنها به سلول‌های ایمنی را فراهم می‌سازد که به فعال‌سازی APCها و تقویت پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌ژن منجر خواهد شد. این هم‌افزایی امکان القای پاسخ بهینه ایمنی محافظتی در برابر عامل بیماری‌زا و نیز در ایمنی درمانی سرطان را فراهم می‌کند (۱۷، ۴۱، ۴۲).

افزون‌بر خواص فیزیکوشیمیایی نانوذرات با فعالیت محرک ایمنی که بر انباشت و رهایش کنترل‌شده آنتی‌ژن واکسن و تحویل هدفمند آن موثر است، راهبرد استفاده از نانوذره هوشمند که آنتی‌ژن را در مسیر MHC کلاس I هدایت می‌کند و پاسخ‌های لنفوسیت T سیتوتوکسیک و آنتی‌بادی خاص را هدف قرار می‌دهد، ایده‌ای نوین و رو به گسترش برای استفاده از فناوری نانو برای پیشگیری و ایمن‌سازی است.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

References فهرست منابع

1. Levine M.M. and Sztein M.B. (2004). Vaccine development strategies for improving immunization: the role of modern immunology. Nature Immunology. 5, 460-464.

2. WHO. (2019). WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. (World Health Organization).

3. Park Y.-M., Lee S.J., Kim Y.S., Lee M.H., Cha G.S., Jung I.D., Kang T.H. and Han H.D. (2013). Nanoparticle-based vaccine delivery for cancer immunotherapy. Immune Network. 13, 177-183.

4. Zhu M., Wang R. and Nie G. (2014). Applications of nanomaterials as vaccine adjuvants. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 10, 2761-2774.

5. Cox J.C., and Coulter A.R. (1997). Adjuvants—a classification and review of their modes of action. Vaccine .15, 248-256.

6. Marciani D.J. (2003). Vaccine adjuvants: role and mechanisms of action in vaccine immunogenicity. Drug Discovery Today. 8, 934-943.

7. Lindblad E.B. (2004). Aluminium adjuvants—in retrospect and prospect. Vaccine. 22, 3658-3668.

8. Dehghan A., Shahsavandi S. and Jabalameli L. (2018). Improvement efficacy of Influenza nanovaccine in combination with hemokinin-1 molecular adjuvant. Avicenna Journal of Medical Biotechnology. 10, 208.

9. Shahsavandi S., Ebrahimi M.M. and Samiee M.R. (2018). Promotion the immunogenicity of chitosan nanoparticle-based influenza vaccine using hemokinin-1. Journal of Arak University of Medical Sciences. 21, 65-74.

10. Soleimani S., Shahsavandi S. and Maddadgar O. (2017). Improvement influenza HA2 DNA vaccine cellular and humoral immune responses with Mx bio adjuvant. Biologicals. 46, 6-10.

11. Haghparast A., Zakeri A., Ebrahimian M. and Ramezani M. (2016). Targeting pattern recognition receptors (PRRs) in nano-adjuvants: current perspectives. Current Bionanotechnology. 2, 47-59.

12. Ebrahimi M.M., Shahsavandi S. and Shayan P. (2019). TIR-TLR7 as a molecular adjuvant: simultaneous enhancing humoral and cell-mediated immune responses against inactivated infectious bursal disease virus. Viral Immunology. 32, 252-257.

13. Colonna M. (2007). TLR pathways and IFN-regulatory factors: To each its own. European Journal of Immunology. 37, 306-309.

14. Rashidi S. and Shahsavandi S. (2018). Immunologic adjuvants: An overview of Toll-like receptors mechanism of action in triggering the immune responses. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences. 61, 1061-1070.

15. Azmi F., Ahmad Fuaad A.A.H., Skwarczynski M. and Toth I. (2014). Recent progress in adjuvant discovery for peptide-based subunit vaccines. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 10, 778-796.

16. Comberlato A., Paloja K. and Bastings M.M. (2019). Nucleic acids presenting polymer nanomaterials as vaccine adjuvants. Journal of Materials Chemistry B. 7, 6321-6346.

17. De Titta A., Ballester M., Julier Z., Nembrini C., Jeanbart L., Van Der Vlies A.J., Swartz M.A. and Hubbell J.A. (2013). Nanoparticle conjugation of CpG enhances adjuvancy for cellular immunity and memory recall at low dose. Proceedings of the National Academy of Sciences. 110, 19902-19907.

18. Tomai M.A. and Vasilakos J.P. (2013). TLR7/8 agonists as vaccine adjuvants. In Novel Immune Potentiators and Delivery Technologies for Next Generation Vaccines, (Springer). pp. 3-18.

19. Sinyakov M.S., Dror M., Lublin-Tennenbaum T., Salzberg S., Margel S. and Avtalion R.R. (2006). Nano-and microparticles as adjuvants in vaccine design: success and failure is related to host natural antibodies. Vaccine. 24, 6534-6541.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

20. Li X., Min M., Du N., Gu Y., Hode T., Naylor M., Chen D., Nordquist R.E. and Chen W.R. (2013). Chitin, chitosan, and glycated chitosan regulate immune responses: the novel adjuvants for cancer vaccine. Clinical and Developmental Immunology. doi: 10.1155/2013/387023.

21. Pati R., Shevtsov M. and Sonawane A. (2018). Nanoparticle vaccines against infectious diseases. Frontiers in Immunology. 9, 2224.

22. Oyewumi M.O., Kumar A. and Cui Z. (2010). Nano-microparticles as immune adjuvants: correlating particle sizes and the resultant immune responses. Expert Review of Vaccines. 9, 1095-1107.

23. Sharp F.A., Ruane D., Claass B., Creagh E., Harris J., Malyala P., Singh M., O'Hagan D.T., Pétrilli V. and Tschopp J. (2009). Uptake of particulate vaccine adjuvants by dendritic cells activates the NALP3 inflammasome. Proceedings of the National Academy of Sciences. 106, 870-875.

24. Sun B. and Xia T. (2016). Nanomaterial-based vaccine adjuvants. Journal of Materials Chemistry B. 4, 5496-5509.

25. Zhu M., Nie G., Meng H., Xia T., Nel A. and Zhao Y. (2013). Physicochemical properties determine nanomaterial cellular uptake, transport, and fate. Accounts of Chemical Research. 46, 622-631.

26. Vila A., Sánchez A., Janes K., Behrens I., Kissel T., Jato J.L.V. and Alonso M.J. (2004). Low molecular weight chitosan nanoparticles as new carriers for nasal vaccine delivery in mice. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 57, 123-131.

27. Mata E., Igartua M., Hernández R.M., Rosas J.E., Patarroyo M.E. and Pedraz J.L. (2010). Comparison of the adjuvanticity of two different delivery systems on the induction of humoral and cellular responses to synthetic peptides. Drug delivery. 17, 490-499.

28. Mottram P.L., Leong D., Crimeen-Irwin B., Gloster S., Xiang S.D., Meanger J., Ghildyal R., Vardaxis N. and Plebanski M. (2007). Type 1 and 2 immunity following vaccination is influenced by nanoparticle size: formulation of a model vaccine for respiratory syncytial virus. Molecular Pharmaceutics. 4, 73-84.

29. Gregory A.E., Williamson D. and Titball R. (2013). Vaccine delivery using nanoparticles. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 3, 13.

30. Köping-Höggård M., Sánchez A. and Alonso M.J. (2005). Nanoparticles as carriers for nasal vaccine delivery. Expert Review of Vaccines. 4, 185-196.

31. Shae D., Postma A. and Wilson J.T. (2016). Vaccine delivery: where polymer chemistry meets immunology. Future Science. doi.org/10.4155/tde-2016-0008.

32. Lincopan N., Espíndola N.M., Vaz A.J., da Costa M.H.B., Faquim-Mauro E. and Carmona-Ribeiro A.M. (2009). Novel immunoadjuvants based on cationic lipid: preparation, characterization and activity in vivo. Vaccine. 27, 5760-5771.

33. Aguilar J. and Rodriguez E. (2007). Vaccine adjuvants revisited. Vaccine. 25, 3752-3762.

34. Guillen G., Aguilar J., Duenas S., Hermida L., Guzmán M., Penton E., Iglesias E., Junco J., Torrens I. and Lobaina Y. (2010). Virus-Like Particles as vaccine antigens and adjuvants: application to chronic disease, cancer immunotherapy and infectious disease preventive strategies. Procedia in Vaccinology. 2, 128-133.

35. Bolhassani A., Javanzad S., Saleh T., Hashemi M., Aghasadeghi M.R. and Sadat S.M. (2014). Polymeric nanoparticles: potent vectors for vaccine delivery targeting cancer and infectious diseases. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 10, 321-332.

36. Sahdev P., Ochyl L.J. and Moon J.J. (2014). Biomaterials for nanoparticle vaccine delivery systems. Pharmaceutical Research. 31, 2563-2582.

37. Joffre O.P., Segura E., Savina A. and Amigorena S. (2012). Cross-presentation by dendritic cells. Nature Reviews Immunology. 12, 557-569.

38. Amigorena S. and Savina A. (2010). Intracellular mechanisms of antigen cross presentation in dendritic cells. Current Opinion in Immunology. 22, 109-117.

39. Chattopadhyay S., Chen J-Y., Chen H-W. and Hu C-M.J. (2017). Nanoparticle vaccines adopting virus-like features for enhanced immune potentiation. Nanotheranostics. 1, 244.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]

40. Duong H.T.T., Yin Y., Thambi T., Nguyen T.L., Phan V.G., Lee M.S., Lee J.E., Kim J., Jeong J.H. and Lee D.S. (2018). Smart vaccine delivery based on microneedle arrays decorated with ultra-pH-responsive copolymers for cancer immunotherapy. Biomaterials. 185, 13-24.

41. Dhakal S., Ghimire S., Renu S., Ross K., Lakshmanappa Y., Hogshead B., Bernardo P., Lee C., Wannemuehler M. and Narasimhan B. (2019). Evaluation of CpG-ODN-adjuvanted polyanhydride-based intranasal influenza nanovaccine in pigs. Veterinary Microbiology. 237, 108401.

42. Ni Q., Zhang F., Liu Y., Wang Z., Yu G., Liang B., Niu G., Su T., Zhu G. and Lu G. (2020). A bi-adjuvant nanovaccine that potentiates immunogenicity of neoantigen for combination immunotherapy of colorectal cancer. Science Advances. 6, eaaw6071. DOI: 10.1126/sciadv.aaw6071.

Perspective on the Function of Nanoadjuvants in Directing and Enhancing Immune Responses

Shahla Shahsavandi[*1], Amir Hossein Janipour[2], Roham Pouyafar[3]

1- Associate Professor, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization, Karaj, Iran.

2- Biotechnology student, Islamic Azad University, Yadegar-e-Imam Khomeini, Shahr Rey Branch, Shahr Rey, Iran.

s.shahsavandi@rvsri.ac.ir

Abstract

Many of the factors that play a critical role in the promotion of strong immune responses, including vaccine formula, adjuvant, production process, administration method, and directing of antigen to immune cells are interrelated. For the past two decades, nanotechnology has used in designing the new generation of adjuvants. The nano adjuvants apply in targeted delivery and controlled release of antigen to induce the more strengthen cellular and humoral immune responses. A comprehensive literature search concerning nano adjuvants and enhancing the immune system was conducted using articles published in recent years. The size and surface characteristics of nanoparticles are the dominant factors in controlling their behavior in biological transmission, tissue and cell uptake, and inducing immune reactions. Understanding the physicochemical properties of nanoparticles and their quality is essential because these elements may lead to dynamic changes in the biological conditions, such as affecting cells during absorption and transmission. Nano adjuvants provide great opportunities for improving immune responses through mucosal immunization. For clinical approval of nano-based formulations of antigen and adjuvant, some optimizations need to be taken as pointed out in this review.

Keywords: Nanoparticles, Adjuvant, Immune Response.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1398.12.4.3.2]