



Nanopartiküler Aşılar

Evrım DÖNMEZ^{1*} Hafize Tuğba YÜKSEL DOLGUN² Şükrü KIRKAN²

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Geliş/Received: 13.07.2021

Kabul/Accepted: 20.10.2021

Yayın/Published: 31.12.2021

Atıf yapmak için: Dönmez, E., Dolgun Yüksel, H. & Kırkan, Ş. (2021). Nanopartiküler Aşılar. *Anadolu Çev. ve Hay. Dergisi*, 6(4), 578-584.

How to cite: : Dönmez, E., Dolgun Yüksel, H. & Kırkan, Ş. (2021). Nanoparticular Vaccines. *J. Anatolian Env. and Anim. Sciences*, 6(4), 578-584.

*ID: <https://orcid.org/0000-0001-6436-7264>

ID: <https://orcid.org/0000-0002-1125-5792>

ID: <https://orcid.org/0000-0001-5111-8656>

***Sorumlu yazarın:**

Evrım DÖNMEZ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye.

✉: donmezevrım95@gmail.com

Öz: Nanoteknoloji, 1-100 nm aralığında küçük bir ölçekte maddenin uygulamalı imalat ve manipülasyon bilimidir. Özellikle aşı biliminde nanoteknolojinin kullanımı son yıllarda hızla ortaya çıkmış ve "nanovasinoloji" nin doğmasına yol açmıştır. Nanoteknoloji, hücresel ve humoral bağışıklık tepkilerini artırma fırsatı sunan nano taşıyıcı tabanlı uygulama sistemleri sayesinde aşı gelişiminde gün geçtikçe daha da önemli bir rol oynamaktadır. Nanopartikül (NP) tabanlı aşı uygulamaları, aşıları erken bozulmaya karşı koruyabilmekte, stabiliteyi arttırmakta ve iyi adjuvan özelliklerine sahiptir. Nanopartiküller, çeşitli antijenlerin belirli dokulara ve organlara verilmesi için kullanılabilen, biyolojik olarak parçalanabilen, minimum toksisiteye sahip özellikleri ile geleneksel aşı yöntemlerine karşı etkili ve alternatif platformlar sağlamaktadır. Virüs benzeri partiküller, lipozomlar, ISCOM'lar, polimerik, inorganik nanopartiküller ve emülsiyonlar gibi ölçek dışı boyuttaki materyaller, hem aşı antijenlerini stabilize edebilen hem de adjuvan olarak işlev görebilen potansiyel dağıtım araçları olarak dikkat çekmektedir. Nanopartikül materyalinin bileşimi, nanopartiküllerin taşınması ve farmakokinetik özelliklerinde, salınım hızında ve hücresel alımda, biyolojik olarak parçalanabilirliğinde ve biyoyoumluluğunda önemli bir role sahiptir. Nanopartiküler aşıların, COVID-19 gibi hızla ortaya çıkan pandemilerde ve aşılama ile kontrol altına alınamayan kanserler dahil olmak üzere birçok hastalık için gelecekte aşı geliştirmeye rehberlik edebileceği düşünülmektedir. Bu derleme; nanopartiküllerin fiziksel özellikleri ve nanopartiküler aşı çeşitleri ile ilgili bilgiler sunmakta ve nanopartikül tabanlı aşı teknolojileri kullanılarak yapılan çalışmalara genel bir bakış sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Aşı, COVID-19, nanopartikül, nanoteknoloji.

Nanoparticular Vaccines

Abstract: Nanotechnology is the applied science of making and manipulating matter on a small scale in the range of 1-100 nm. The application of nanotechnology, particularly in vaccine science, has developed rapidly in recent years, leading to the birth of "nanovasinology". Nanotechnology is playing an increasingly important role in vaccine development, thanks to nanocarrier-based delivery systems that offer the possibility of enhancing cellular and humoral immune responses. Nanoparticle-based vaccine applications can protect vaccines from premature spoilage, increase stability, and have good adjuvant properties. NPs, with their biodegradable, minimally toxic properties, provide effective and alternative platforms to traditional vaccine methods that can be used to deliver various antigens to specific tissues and organs. Virus-like particles, liposomes, ISCOMs, polymeric inorganic nanoparticles, and emulsions; out-of-scale materials are attracting attention as potential delivery vehicles that can both stabilize vaccine antigens and act as adjuvants. The composition of the nanoparticle material plays an important role in the transport and pharmacokinetic properties of the nanoparticles, the rate of release and cellular uptake, biodegradability and biocompatibility. It is thought that nanoparticular vaccines may guide the development of vaccines for many diseases in the future, including rapidly emerging pandemics such as COVID -19 and cancers that cannot be controlled by vaccination. This review; It provides information on the physical properties of nanoparticles and nanoparticle vaccine types and reviews studies using nanoparticle-based vaccine technologies.

***Corresponding author's:**

Evrım DÖNMEZ

Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Department of Microbiology, Aydın, Turkey.

✉: donmezevrım95@gmail.com

Keywords: COVID-19, nanoparticle, nanotechnology, vaccine.

GİRİŞ

Aşılama, birçok bulaşıcı hastalığın azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Aşılama alanındaki üretim ve gelişmeler çok iyi durumda olsa da, bazı hastalıklar için henüz etkili bir aşı bulunmamaktadır. Yeni nesil aşuların üretimi için aşuların tamamen güvenli ve verimli olması gerekmektedir (Kheirollahpour vd., 2020).

Nanoteknoloji, aşı üretimi alanındaki sorunlara karşı hücrel ve humoral bağışıklığı artırma fırsatı sunan nano taşıyıcı tabanlı uygulama sistemleri sayesinde aşı gelişiminde gün geçtikçe daha da önemli bir rol oynamaktadır (Altenburg vd., 2014). Nanopartiküller bazı uygulamalar iyi bir adjuvan görevi görmekte, aşuların erken bozulmaya karşı korumakta, stabiliteyi arttırmakta ve ayrıca bir immunojenin antijen sunan hücrelere (APC) sunulmasında yardımcı olabilmektedir. Subunit aşulara göre güçlü immunojenisiteye ek olarak, nanopartikül aşular canlı, zayıflatılmış aşulara kıyasla gelişmiş güvenlik profilleri sergileyebilmektedir. Tüm hücre aşularının aksine, nanopartiküller hiçbir genetik/replikatif materyal içermemektedir. Bu durum bağışıklık sistemi zayıf olanlarda görülebilecek aşuya bağlı enfeksiyon veya çapraz bağışıklık oluşumunun olasılığını sınırlamaktadır. Nanopartikül aşular, rekombinant ekspresyon veya kimyasal sentez ile üretilen 1-1000 nm'lik bir nano ölçekte replikatif olmayan, organize yapılar için geçerli olan aşı türü olarak tanımlanmaktadır (Keller vd., 2014).

Nanopartikül (NP) tabanlı aşı geliştirme çalışmaları, inatçı patojenlere karşı maksimum koruyucu bağışıklığı özel olarak geliştirme şansı sunmaktadır (Altenburg vd., 2014). NP'ler hem kontrollü antijen salınımı hem de çoğu aşının yarılama ömrünü uzatma yeteneklerine sahiptir ve bağışıklık güçlendirici olarak tek başlarına da hareket edebilirler (Keller vd., 2014). NP'lere karşı immün yanıtı arttırmak için aşular polimerik NP'ler, inorganik NP'ler, lipozomlar, immunostimülatör kompleksler (ISCOM'lar), virüs benzeri partiküller (VLP'ler) ve emülsiyonlar dahil olmak üzere çeşitli maddelerden oluşmaktadır (Kheirollahpour vd., 2020).

Bu derlemede nanopartiküller aşı teknolojilerinin genel özellikleri, çeşitleri ve kullanım alanları bilimsel kaynaklar eşliğinde ele alınmıştır. Nanopartiküller aşular tasarlanırken hücrel alım ve özgüllüklerini belirleyen kriterlerden bahsedilmiş, son yıllarda hızla gelişmekte olan bu teknolojinin ilerideki çalışmalara yol göstermesi amaçlanmıştır.

Nanopartiküllerin Fiziksel Özellikleri:

Kompozisyon, boyut, yük, morfoloji, hidrofobisite ve etki şekli, NP'lerin ortaya çıkardığı toksik etkileri ve immün yanıtı etkileyen önemli hususlardır. NP'lerin boyutu, hücrel alım ve özgüllüklerini belirlemektedir (Reddy vd., 2007). Küçük NP'lerin (20–200 nm) yerleşik dentridik hücreler (DH) tarafından kolaylıkla hücre içine alındığı,

daha büyük (500–2,000 nm) NP'lerin göç eden DH'ler tarafından etkili bir şekilde alındığı tespit edilmiştir (Manolova vd., 2008). 200 nm'den küçük NP'ler, lenf düğümlerine drene edilirken, 20 nm aralığına kadar olan partiküllerin APC'lere uygun bir şekilde taşındığı gözlemlenmiştir (Reddy vd., 2007).

Nanopartiküllerin yüzey yükü, hedef hücrelerde bulunan yüzey molekülleri ile etkileşimden sorumludur (Zhu vd., 2014). Foged vd. (2005) katyonik polisteren NP'lerin, nötr yüzey yüklü NP'lere kıyasla APC'ler tarafından verimli bir şekilde internalize olduğu ispat etmiştir. Bu durumun katyonik NP'ler ile anyonik hücre membranları arasındaki elektrostatik etkileşimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Foged vd., 2005).

Nanopartiküllerin şekli, konakçı hücrelerine antijen salınım hızında kritik bir belirleyicidir (Dobrovolskaia vd., 2008). Küresel altın NP'ler, çubuk şeklindeki NP'lere kıyasla (Prego vd., 2010) etkili bir şekilde internalize olduğu ve daha güçlü immün yanıt oluşturduğu belirlenmiştir (Niikura vd., 2013). NP'lerin şekli konakçı hücre içindeki lokalizasyonunda belirlemektedir, nano çubuklar çekirdeğe aktarılırken, nano tabakaların sitoplazmada tutulduğu tespit edilmiştir (Dobrovolskaia vd., 2008).

Nanopartiküllerin hidrofobisitesi, hidrofobik parçaların tanınması, çözünür proteinler ve bağışıklık hücreleri ile etkileşimde önemli bir rol oynamaktadır (Kim vd., 2013). Moon vd. (2011) yaptıkları çalışmada hidrofobik polimerik NP'lerin, hidrofilik polimerik NP'lerden daha güçlü sitokin indükleyiciler olduğu tespit etmiştir. Hidrofobik NP'lerin proinflatuar sitokin kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek opsonizasyon sürecini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Moon vd., 2011).

Nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu, ligand özgüllüğünü ve APC'ler ile etkileşimi değiştirmektedir ve bir molekülün immunojenikliğini artırabilmektedir (Reddy vd., 2007). *Yersinia pestis* F1 antijen kaplı altın NP'lerin (AuNP'ler), konjuge olmayan antijenlere kıyasla daha yüksek seviyelerde antikor ve sitokin tepkileri ürettiği gözlemlenmiştir (Gregory vd., 2012).

Nanopartiküllerin Hedef Bölgeye İletimi ve İmmün Yanıtı Aktifleştirilmesi: Kontrollü bir şekilde aşı/ilaç hazırlamak için NP'ler, bazı akut ve kronik inflammatuar hastalıklara karşı terapötik stratejiler geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır (Chu vd., 2015). Yapılan çalışmalarda viral, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlara karşı T hücre aktivitesini düzenlemek için birçok NP bazlı terapötik strateji geliştirilmiştir (Kolaczowska ve Kubes, 2013; Perisé-Barrios vd., 2014; Temchura vd., 2014; Zhu vd., 2014). Lipozom NP ile kapsüllenmiş antijenler, antiviral siRNA, retroviral

ilaçlarda kullanılmış ve dendrimerler, APC'ler tarafından CD4+ T hücrelerine daha iyi şekilde sunulduğu belirlenmiştir. (Kolaczowska ve Kubes, 2013; Perisé-Barrios vd., 2014). NP'ler ile konjuge edilmiş ovalbumin (OVA) ve tek bir PLGA (polilaktik asit-ko-glikolik asit) NP dozu verilmesi sonucunda, MHC sınıf I-II ekspresyonu artmış ve güçlü antikor üretimi ortaya çıkmıştır (Temchura vd., 2014). NP'lerin anti-tümör veya anti-viral immun yanıtları gerçekleştirmek için spesifik olarak DH'leri aktive ettiği gösterilmiştir (Zhu vd., 2014).

Nanopartikül Çeşitleri ve Aşılarında Kullanım Alanları

İnorganik NP'ler: İnorganik NP'ler, immun yanıtı arttırmak için antijenlerin hem adjuvanları hem de uygulama araçları olarak kullanılmaktadır. Altın, karbon, silika, alüminyum bazlı, kalsiyum fosfat (CaNP'ler) ve manyetik NP'ler ana inorganik NP'lerdir (Xu vd., 2012; Yu vd., 2013; Temchura vd., 2014; Tao&Gill, 2015). Altın NP'ler kullanılarak viral ve bakteriyel antijenlerin verilmesi sonucunda, farelerde influenza, immun yetmezlik virüsü, ayak, ağız ve tüberküloz hastalıklarına karşı konakçıda güçlü immun yanıt oluştuğu, *hsp65* antijenini kodlayan plazmid DNA'nın kapsüllenmesi ile de enfekte farelerde *Mycobacterium tuberculosis*'de önemli bir azalma tespit edilmiştir (Xu vd., 2012; Tao&Gill, 2015). Silika bazlı NP'ler, aşı moleküllerinin hedef hücrelere iletimi için yüzeylerinde belirli fonksiyonel grupları tanıtmak için kullanılabilen bol miktarda silanol grupları içermektedir (Yu vd., 2013). Alüminyum, tetanoz, difteri ve grip gibi antijene özgü immun yanıtları güçlendirmek amacıyla aşılarında en yaygın olarak kullanılan yardımcı maddelerdir (Kheirollahpour vd., 2020). CaNP'ler mukozal bir adjuvan olarak kullanılmaktadır (Temchura vd., 2014).

Polimerik NP'ler: Polimerik NP'ler, biyouyumluluk, öngörülebilirlik, biyolojik bozunma, stabilite, kolay yüzey modifikasyonu ve güvenlikleri gibi bazı özelliklere sahip olmaları nedeniyle aşı uygulamasında büyük ilgi görmektedir (Shae vd., 2016). Polimerik NP'ler doğal polimerik ve sentetik polimerik NP'ler olarak iki ana türe ayrılmaktadır. Aljinat, hyaluronik asit (HA) ve kitosan en yaygın kullanılan doğal polimerik NP'lerdir. Kitosan kolay fabrikasyonu, toksik olmaması, istenen şekil ve boyutlara kolayca değiştirilebilmesi nedeniyle çalışmalarda geniş çapta incelenmektedir (Kheirollahpour vd., 2020) Kitosan NP'ler HBV antijenleri (Borges vd., 2008), DNA aşısı (Zhao vd., 2012) ve Newcastle hastalığı aşısı (Feng vd., 2013) için nano taşıyıcı olarak kullanılmıştır. Kitosan NP'ler kullanarak *M. tuberculosis* lipidlerinin verilmesi sonucunda güçlü humoral ve hücreyel yanıtlar oluştuğu tespit edilmiştir (Das vd., 2017).

Sentetik Polimerik NP'ler: Aşı uygulaması için en yaygın olarak kullanılan polimerik NP'ler, PLGA veya polilaktik asit (PLA)'dır. PLGA NP'ler, hidrofobik antijenler, tetanoz toksoid, hepatit-B virüs antijenleri, *Bacillus anthracis* dahil olmak üzere bir çok antijen türünde denenmiştir (Demento vd., 2012). PLGA, biyolojik olarak uyumlu ve mekanik olarak güçlü bir polimerdir ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa Tıp Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. PLGA konjuge antijenlerin kullanımı, mikobakteri enfeksiyonuna karşı güçlü immunostimülator özellik göstermiştir (Demento vd., 2012; Manish vd., 2013; Thomas vd., 2011).

Lipozomlar: Lipozomlar, düşük toksisite ve immünojeniteleri, klinik kullanımda güvenlikleri, hazırlama kolaylığı ve ticari ölçeklerde kolay üretilebilirlikleri nedeniyle nanopartiküler aşı uygulamaları için ilgi çekici malzemelerdir (Moon vd., 2011). Moon vd. (2011) çok katmanlı lipid veziküllerde hapsolmuş antijenik proteinlerin verilmesi sonucunda, güçlü T ve B hücre yanıtı ortaya çıkardığını tespit etmiştir (Moon vd., 2011). Ribeiro vd. (2013) lipozomları kullanarak mantar enfeksiyonuna (*Paracoccidioides brasiliensis*) karşı güçlü koruyucu immunité oluştuğunu tespit etmişlerdir.

İmmunostimülator Kompleksler (ISCOM'lar): İmmunostimülator kompleksler yaklaşık 40 nm boyutunda kafes benzeri parçacıklardır ve saponin adjuvanı Quil A ile bir protein antijeni, kolesterol veya fosfolipitin birleştirilmesiyle üretilmektedir (Kheirollahpour vd., 2020). ISCOM bazlı aşılarda, hem antikor hem de hücreyel immun yanıtı geliştirmek ve hidrofobik antijenleri yakalamak için kullanılmaktadır (Alexyuk vd., 2019).

Virüs Benzeri Partiküller: Virüs Benzeri Partiküller (VLP), genetik materyali ve enfektivitesi olmayan partiküller oluşturmak için viral antijenlerin kendi kendine birleşen protein yapılarından yararlanmaktadır. VLP'ler, nükleik asitlerden oluşmayan boş yapılardır ve çoğalamamaktadırlar. VLP'ler salgınlara karşı hızla mücadele etmek için tasarlanabilmektedir. VLP aşıları, NP'lerin en önde gelen ticarileştirilmiş sınıfıdır (Kheirollahpour vd., 2020). VLP'ler zayıf antijenlerin immünojenitesini arttırmaktadır (Gao vd., 2018). Birçok VLP tabanlı aşı lisanslanmıştır ve/veya faz çalışmaları devam etmektedir. (Tablo 1).

Emülsiyonlar: Emülsiyonlar geleneksel olarak aşı formülasyonunda yıllardır kullanılmaktadır ve son zamanlarda aşı dağıtım sistemleri olarak çalışılmaktadır. Nano ölçekli emülsiyonlar, iki karışmayan sıvı faz, emülgatör ve ekspiyanndan oluşmaktadır. Bu nano boyutlu aşılarda suda yağ ve yağda su emülsiyonları olarak iki geniş sınıfa ayrılır (Kheirollahpour vd., 2020). Antijen taşıyarak veya antijenlerle karıştırılarak aşı uygulamasında

kullanılabilirler. Burun mukozasına nüfuz edebilirler ve antijeni APC'lere daha daha verimli bir şekilde taşıyabilirler (Shah vd., 2010). Bu NP'ler çoğunlukla aşı geliştirmede adjuvan olarak kullanılmaktadır. MF59TM influenza aşılarında kullanılan güvenli ve güçlü bir aşı adjuvanıdır (O'Hagan, 2007).

Dendrimerler: Aşı uygulamasında polipropilenimin (PPI) ve poliamido amin (PAMAM) en yaygın olarak kullanılan dendrimerlerdir (Chahal vd., 2016). Dendrimerle kapsüllenmiş antijenlerin; Ebola

virüsü, H1N1 influenza ve *Toxoplasma gondii*'ye karşı güçlü antikor ve T hücre yanıtı oluşturduğu tespit edilmiştir (Chahal vd., 2016). Bahadoran vd. (2016) PMAM dendrimerinin, HIV antijenin hücre alımını artırması nedeniyle aşı etkinliğinde önemli bir artış oluşturduğunu belirlemiştir.

Günümüzde bulaşıcı hastalıklar için geniş bir nanopartikül aşı yelpazesi (sentetik platformlar dahil) oluşturulmakta ve değişik klinik fazlarda nanopartiküller aşılarda üzerine çalışmalar devam etmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Bulaşıcı hastalıklar için ruhsatlı veya klinik geliştirme aşamasında olan nanopartikül aşı örnekleri (U.S. National Library of Medicine-Clinical Trials, 2021).

Table 1. Examples of nanoparticulate vaccines licensed or under clinical development for infectious diseases (U.S. National Library of Medicine-Clinical Trials, 2021).

Hastalık	Materyal	Klinik fazı	Deneme numarası	Şirket
Hepatit B	VLP	Lisanslı	Recombivax HB Engerix-B0	Merck GSK
HPV	VLP	Lisanslı	Gardasil	Merck GSK
Hepatit E	VLP	Lisanslı	Hecolin	Innovax
Influenza	Virosome	Lisanslı	Inflexal	Crucell
Hepatit A	Virosome	Lisanslı	Epaxal	Crucell
Malaria	VLP	Faz 3	NCT00866619	GSK
Influenza	VLP	Faz 3	NCT03301051	Medicago
RSV	VLP	Faz 3	NCT02624947	Novavax
Norovirus	VLP	Faz 2	NCT03039790	Takeda
HSV	Liposome	Faz 2	NCT02837575	Vical
Tuberculosis	Liposome	Faz 2	NCT01755598	GSK
HSV	Nanoemulsion adjuvant	Faz 2	NCT00453401	NanoBio
Influenza	VLP	Faz 1/2	NCT02078674	Novavax
HIV	Liposome	Faz 1/2	NCT03122223	GSK
HSV	Matrix M adjuvant	Faz 1/2	NCT01667341	Genocea
Influenza	Matrix M adjuvant	Faz 1/2	NCT03293498	Novavax
Influenza	Self-assembling Ferritin	Faz 1	NCT03186781	NIAID
Tuberculosis	Self-assembling IMX313	Faz 1	NCT01879163	Imaxio
Malaria	Self-assembling IMX313	Faz 1	NCT02532049	Jenner Institute
Dengue	Liposome	Faz 1	NCT01502358	Vical
Candidiasis	Virosome	Faz 1	NCT01057131	Peveion
Hepatit C	Virosome	Faz 1	NCT00445419	Peveion
Ebola	Matrix M adjuvant	Faz 1	NCT02370589	Novavax
Malaria	Matrix M adjuvant	Faz 1	NCT01669512	Genocea
Influenza	Matrix M adjuvant	Faz 1	NCT01444482	Isconova AB
Dengue	ISCOMATRIX adjuvant	Faz 1	NCT01477580	Merck
HPV	VLP+ISCOMATRIX adjuvant	Faz 1	NCT00851643	Merck
Influenza	ISCOMATRIX adjuvant	Faz 1	NCT00851266	Merck
Influenza	Nanoemulsion adjuvant	Faz 1	NCT01333462	NanoBio
SARS-CoV-2	VLP	Faz 1	NCT04818281	TUBİTAK
SARS-CoV-2	Lipid nanoparticle (LNP)-encapsulated mRNA	Faz 3-Faz 2	NCT04470427	Moderna TX, Inc./ National Institute of Allergy and Infectious Diseases.
SARS-CoV-2	VLP	Faz 1/2	ACTRN12620000817943	Serum Institute of India
SARS-CoV-2	Lipid nanoparticle (LNP)-mRNA	Faz1/2	NCT04480957	Arcturus Therapeutics, Inc.
SARS-CoV-2	Lipid nanoparticle (LNP)-RNA	Faz 1	ISRCTN17072692	Imperial College London
SARS-CoV-2	Plant-derived coronavirus-like particle (VLP)	Faz 1	NCT04450004	Medicago

SARS-CoV-2 (Covid-19) Salgınına Karşı Geliştirilen Nanopartikül Aşı Teknolojileri : SARS-CoV-2 gibi dünya çapında büyük bir tehdit oluşturan salgınlarda nanoteknoloji ve nanotibbin önemi giderek artmaktadır (Li vd., 2021). Pfizer/BioNTech ve Moderna mRNA aşılı için dağıtım aracı olarak lipid nanoparçacıkları kullanılmıştır, parçacık boyutlarının 80 ile 100 nm arasında olduğu rapor edilmiştir (Pilkington vd., 2021). Pfizer/BioNTech ve Moderna mRNA aşılardaki lipid nanopartiküllerinin bileşimleri iyonize edilebilir

katyonik lipid, PEGillenmiş lipid, kolesterol ve yardımcı lipid olarak fosfolipid distearoilfosfatidilkolin (DSPC)'den oluşmaktadır (Li vd., 2021) Pozitif yüklü lipid NP'ler tarafından örtülen mRNA, daha kararlıdır ve RNAz bozulmasına karşı dirençlidir (Li vd., 2021). Cohen vd. (2021) tarafından SpyTag/SpyCatcher teknolojisi kullanılarak mozaik NP'ler, SARS-CoV-2'nin reseptör bağlama alanını (RBD-Receptor Binding Domain) oluşturacak şekilde tasarlanmıştır. Bu sistem, yüksek titrelerde nötralize edici antikorlar ortaya çıkaran

multimerik SARS-CoV-2 RBD nanopartiküllerini hazırlamak için kullanılmıştır (Cohen vd., 2021). Powell vd. (2021) SARS-CoV-2 S proteinini veya alt birimlerini görüntülemek için kendi kendine birleşen ferritin nanopartiküllerini kullanılarak bir nanopartiküler aşı üretmiştir. Bu aşı tipi, hayvan modellerinde güçlü nötralize edici antikolar ve hücrel bağışıklık tepkileri sağlamıştır, SARSCoV-2 ve diğer koronavirüslere karşı umut verici bir aşılama yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (Powell vd., 2021).

TEŞEKKÜR

Bu derleme YÖK 100/2000 aşı çalışmaları öncelikli alanı kapsamında bursiyer Evrim Dönmez tarafından gerçekleştirilen doktora 1. Seminerinden üretilmiştir.

SONUÇ

Geleneksel olarak inaktif veya attenué, virüs vektörlü ve subunit aşuların yanı sıra nanopartikül aşular, aşı geliştirmenin zorluklarına karşı yenilikçi yaklaşımlar sunmaktadır. Konvansiyonel aşular kayda değer bir başarı sağlasa da, güçlü antiviral tepkiler üretme yetenekleri sınırlıdır ve ani salgınlara karşı etkili immun yanıtlar elde etmede büyük zorluklar devam etmektedir. Geleneksel aşı hazırlama yöntemleri, antijen çeşitliliği ve mutasyon oranları yüksek virüslere karşı aşı üretememekte, dolayısıyla aşuların geliştirilmesini sınırlandırmaktadır. Geleneksel aşularla bu engelleri aşmak için birçok araştırmacı, iyi etkinlik, özgüllük ve uzun süreli antiviral tepkiye sahip nanopartikül aşularını tasarlamak ve üretmek için nanoteknolojiye yönelmiştir. Nanoteknolojinin immunomühendislik alanına uygulanmasıyla, yeni aşı taşıyıcıları sentezlenmekte ve hızla gelişmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu mevcut COVID-19 pandemisi gibi salgınlara engellenmesinde, aşı geliştirme ve onayının hızlandırılması için acil bir ihtiyaç ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yeni nano formülasyonlar, nanopartiküllerin adjuvan özelliklerini geliştirmek için immun sistemi uyarıcı molekülleri de içermektedir. NP'ler, invazif olmayan uygulama ve aşı antijenlerinin belirli bir yerde uzun süreli salınımı için uygun hale getirilebilmekte, böylece tek doz aşı uygulamasına olanak sağlamaktadır.

Gelecekte, nanopartiküler aşular sadece immun yanıt uyarımı için değil, aynı zamanda NP'lerin anti-enfektif terapötik aktivitesinide ele alacağı düşünülmektedir. Hastalıkların tedavisi için NP'lerin uygulanmasında güvenlik tam olarak sağlandığı zaman nanopartikül aşuların kontrol edilebilir fiziksel ve yapısal özellikleri sayesinde oldukça ilgi çekici bir strateji olacaktır.

KAYNAKLAR

- Alexyuk, P.G., Bogoyavlenskiy, A.P., Alexyuk, M.S., Turmagambetova, A.S., Zaitseva, I.A., Omirtaeva, E.S. & Berezin, V.E. (2019).** Adjuvant activity of multimolecular complexes based on Glycyrrhiza glabra saponins, lipids, and influenza virus glycoproteins. *Archives of Virology*, **164**(7), 1793-1803. DOI: [10.1007/s00705-019-04273-2](https://doi.org/10.1007/s00705-019-04273-2)
- Altenburg, Arwen F., Kreijtz, J.H.C.M., de Vries, R.D., Song, F., Fux, R., Rimmelzwaan, G.F., Sutter, G. & Volz, A. (2014).** Modified vaccinia virus ankara (MVA) as production platform for vaccines against influenza and other viral respiratory diseases. *Viruses*, **6**(7), 2735-2761. DOI: [10.3390/v6072735](https://doi.org/10.3390/v6072735)
- Bahadoran, A., Moeini, H., Bejo, M.H., Hussein, M.Z. & Omar, A.R. (2016).** Development of tat-conjugated dendrimer for transdermal DNA vaccine delivery. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques*, **19**(3), 325-338. DOI: [10.18433/J3G31Q](https://doi.org/10.18433/J3G31Q)
- Borges, O., Cordeiro-da-Silva, A., Tavares, J., Santarém, N., de Sousa, A., Borchard, G. & Junginger, H.E. (2008).** Immune response by nasal delivery of hepatitis B surface antigen and codelivery of a CpG ODN in alginate coated chitosan nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, **69**(2), 405-416. DOI: [10.1016/j.ejpb.2008.01.019](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.01.019)
- Chahal, J.S., Khan, O.F., Cooper, C.L., McPartlan, J. S., Tsosie, J.K., Tilley, L.D., Sidik, S.M., Lourido, S., Langer, R., Bavari, S., Ploegh, H. L. & Anderson, D.G. (2016).** Dendrimer-RNA nanoparticles generate protective immunity against lethal Ebola, H1N1 influenza, and Toxoplasma gondii challenges with a single dose. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**(29), E4133-42. DOI: [10.1073/pnas.1600299113](https://doi.org/10.1073/pnas.1600299113)
- Chu, D., Gao, J. & Wang, Z. (2015).** Neutrophil-mediated delivery of therapeutic nanoparticles across blood vessel barrier for treatment of inflammation and infection. *ACS Nano*, **9**(12), 11800-11811. DOI: [10.1021/acs.nano.5b05583](https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b05583)
- Cohen, A.A., Gnanapragasam, P.N.P., Lee, Y.E., Hoffman, P.R., Ou, S., Kakutani, L.M., ... & Bjorkman, P.J. (2021).** Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. *Science (New York, N.Y.)*, **371**(6530), 735-741. DOI: [10.1126/science.abf6840](https://doi.org/10.1126/science.abf6840)
- Das, I., Padhi, A., Mukherjee, S., Dash, D.P., Kar, S. & Sonawane, A. (2017).** Biocompatible chitosan nanoparticles as an efficient delivery vehicle for

- Mycobacterium tuberculosis lipids to induce potent cytokines and antibody response through activation of $\gamma\delta$ T cells in mice. *Nanotechnology*, 28(16), 165101. DOI: 10.1088/1361-6528/aa60fd
- Demento, S.L., Cui, W., Criscione, J.M., Stern, E., Tulipan, J., Kaech, S.M. & Fahmy, T.M. (2012).** Role of sustained antigen release from nanoparticle vaccines in shaping the T cell memory phenotype. *Biomaterials*, 33(19), 4957-4964. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.041
- Dobrovolskaia, M.A., Aggarwal, P., Hall, J.B. & McNeil, S.E. (2008).** Preclinical studies to understand nanoparticle interaction with the immune system and its potential effects on nanoparticle biodistribution. *Molecular Pharmaceutics*, 5(4), 487-495. DOI: 10.1021/mp800032f
- Feng, Ganzhu, Jiang, Q., Xia, M., Lu, Y., Qiu, W., Zhao, D., Lu, L., Peng, G. & Wang, Y. (2013).** Enhanced immune response and protective effects of nano-chitosan-based DNA vaccine encoding T cell epitopes of Esat-6 and FL against Mycobacterium tuberculosis infection. *PloS One*, 8(4), 61135. DOI: 10.1371/journal.pone.0061135
- Foged, C., Brodin, B., Frokjaer, S. & Sundblad, A. (2005).** Particle size and surface charge affect particle uptake by human dendritic cells in an in vitro model. *International Journal of Pharmaceutics*, 298(2), 315-322. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.03.035
- Gao, Y., Wijewardhana, C. & Mann, J.F.S. (2018).** Virus-like particle, liposome, and polymeric particle-based vaccines against HIV-1. *Frontiers in Immunology*, 9, 345. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00345
- Gregory, A.E., Williamson, E.D., Prior, J.L., Butcher, W.A., Thompson, I.J., Shaw, A.M. & Titball, R.W. (2012).** Conjugation of *Y. pestis* F1-antigen to gold nanoparticles improves immunogenicity. *Vaccine*, 30(48), 6777-6782. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.021
- Keller, S., Wilson, J.T., Patilea, G.I., Kern, H.B., Convertine, A.J. & Stayton, P.S. (2014).** Neutral polymer micelle carriers with pH-responsive, endosome-releasing activity modulate antigen trafficking to enhance CD8(+) T cell responses. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 191, 24-33. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.03.041
- Kelly, H.G., Kent, S.J. & Wheatley, A.K. (2019).** Immunological basis for enhanced immunity of nanoparticle vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 18(3), 269-280. DOI: 10.1080/14760584.2019.1578216
- Kheirollahpour, M., Mehrabi, M., Dounighi, N.M., Mohammadi, M. & Masoudi, A. (2020).** Nanoparticles and vaccine development. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 8(1), 6-21. DOI: 10.2174/2211738507666191024162042
- Kim, S.T., Saha, K., Kim, C. & Rotello, V.M. (2013).** The role of surface functionality in determining nanoparticle cytotoxicity. *Accounts of Chemical Research*, 46(3), 681-691. DOI: 10.1021/ar3000647
- Kolaczowska, E. & Kubes, P. (2013).** Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews. Immunology*, 13(3), 159-175. DOI: 10.1038/nri3399
- Li, Y., Tenchov, R., Smoot, J., Liu, C., Watkins, S. & Zhou, Q. (2021).** A comprehensive review of the global efforts on COVID-19 vaccine development. *ACS Central Science*, 7(4), 512-533. DOI: 10.1021/acscentsci.1c00120
- Manish, M., Rahi, A., Kaur, M., Bhatnagar, R. & Singh, S. (2013).** A single-dose PLGA encapsulated protective antigen domain 4 nanoformulation protects mice against Bacillus anthracis spore challenge. *PloS One*, 8(4), e61885. DOI: 10.1371/journal.pone.0061885
- Manolova, V., Flace, A., Bauer, M., Schwarz, K., Saudan, P. & Bachmann, M.F. (2008).** Nanoparticles target distinct dendritic cell populations according to their size. *European Journal of Immunology*, 38(5), 1404-1413. DOI: 10.1002/eji.200737984
- Moon, J. J., Suh, H., Bershteyn, A., Stephan, M.T., Liu, H., Huang, B., Sohail, M., Luo, S., Um, S.H., Khant, H., Goodwin, J.T., Ramos, J., Chiu, W. & Irvine, D.J. (2011).** Interbilayer-crosslinked multilamellar vesicles as synthetic vaccines for potent humoral and cellular immune responses. *Nature Materials*, 10(3), 243-251. DOI: 10.1038/nmat2960
- Niikura, K., Matsunaga, T., Suzuki, T., Kobayashi, S., Yamaguchi, H., Orba, Y., Kawaguchi, A., Hasegawa, H., Kajino, K., Ninomiya, T., Ijiro, K. & Sawa, H. (2013).** Gold nanoparticles as a vaccine platform: influence of size and shape on immunological responses in vitro and in vivo. *ACS Nano*, 7(5), 3926-3938. DOI: 10.1021/nn3057005
- O'Hagan, D.T. (2007).** MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Review of Vaccines*, 6(5), 699-710. DOI: 10.1586/14760584.6.5.699
- Perisé-Barrios, A.J., Jiménez, Pereira de Oliveira, M., Garcion, E., Venisse, N., Benoit, J.-P., Couet, W. & Olivier, J.-C. (2005).** Tissue distribution of indinavir administered as solid lipid nanocapsule formulation in mdr1a (+/+) and mdr1a (-/-) CF-1 mice. *Pharmaceutical Research*, 22(11), 1898-1905. DOI: 10.1007/s11095-005-7147-6
- Pilkington, E.H., Suys, E.J.A., Trevaskis, N.L., Wheatley, A.K., Zukancic, D., Algarni, A., Al-Wassiti, H., Davis, T.P., Pouton, C.W., Kent, S. J. & Truong, N.P. (2021).** From influenza to COVID-19: Lipid nanoparticle mRNA vaccines at the frontiers of infectious diseases. *Acta Biomaterialia*, 131, 16-40.
- Powell, A.E., Zhang, K., Sanyal, M., Tang, S., Weidenbacher, P.A., Li, S., Kim, P.S. (2021).** A

- single immunization with spike-functionalized ferritin vaccines elicits neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in mice. *ACS Central Science*, 7(1), 183-199. DOI: [10.1021/acscentsci.0c01405](https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01405)
- Prego, C., Paolicelli, P., Díaz, B., Vicente, S., Sánchez, A., González-Fernández, A. & Alonso, M.J. (2010).** Chitosan-based nanoparticles for improving immunization against hepatitis B infection. *Vaccine*, 28(14), 2607-2614. DOI: [10.1016/j.vaccine.2010.01.011](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.011)
- Reddy, S.T., van der Vlies, A.J., Simeoni, E., Angeli, V., Randolph, G.J., O'Neil, C.P., Lee, L.K., Swartz, M.A. & Hubbell, J.A. (2007).** Exploiting lymphatic transport and complement activation in nanoparticle vaccines. *Nature Biotechnology*, 25(10), 1159-1164. DOI: [10.1038/nbt1332](https://doi.org/10.1038/nbt1332)
- Ribeiro, A.M., Souza, A.C.O., Amaral, A.C., Vasconcelos, N.M., Jeronimo, M.S., Carneiro, F.P., Faccioli, L.H., Felipe, M.S.S., Silva, C.L. & Bocca, A.L. (2013).** Nanobiotechnological approaches to delivery of DNA vaccine against fungal infection. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 9(2), 221-230. DOI: [10.1166/jbn.2013.1491](https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1491)
- Shae, D., Postma, A. & Wilson, J.T. (2016).** Vaccine delivery: where polymer chemistry meets immunology. *Therapeutic Delivery*, 7(4), 193–196. DOI: [10.4155/tde-2016-0008](https://doi.org/10.4155/tde-2016-0008)
- Shah, P., Bhalodia, D. & Shelat, P. (2010).** Nanoemulsion: A pharmaceutical review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 1(1), 24. DOI: [10.4103/0975-8453.59509](https://doi.org/10.4103/0975-8453.59509)
- Tao, W. & Gill, H.S. (2015).** M2e-immobilized gold nanoparticles as influenza A vaccine: Role of soluble M2e and longevity of protection. *Vaccine*, 33(20), 2307-2315. DOI: [10.1016/j.vaccine.2015.03.063](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.063)
- Temchura, V.V., Kozlova, D., Sokolova, V., Uberla, K. & Epple, M. (2014).** Targeting and activation of antigen-specific B-cells by calcium phosphate nanoparticles loaded with protein antigen. *Biomaterials*, 35(23), 6098-6105. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2014.04.010](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.04.010)
- Thomas, C., Rawat, A., Hope-Weeks, L. & Ahsan, F. (2011).** Aerosolized PLA and PLGA nanoparticles enhance humoral, mucosal and cytokine responses to hepatitis B vaccine. *Molecular Pharmaceutics*, 8(2), 405-415. DOI: [10.1021/mp100255c](https://doi.org/10.1021/mp100255c)
- U.S. National Library of Medicine. (2021).** *Clinical Trials*, Rockville Pike Bethesda, mD. <https://clinicaltrials.gov/>. (Temmuz 2021)
- Xu, L., Liu, Y., Chen, Z., Li, W., Liu, Y., Wang, L., Liu, Y., Wu, X., Ji, Y., Zhao, Y., Ma, L., Shao, Y. & Chen, C. (2012).** Surface-engineered gold nanorods: promising DNA vaccine adjuvant for HIV-1 treatment. *Nano Letters*, 12(4), 2003-2012. DOI: [10.1021/nl300027p](https://doi.org/10.1021/nl300027p)
- Yu, M., Jambhrunkar, S., Thorn, P., Chen, J., Gu, W. & Yu, C. (2013).** Hyaluronic acid modified mesoporous silica nanoparticles for targeted drug delivery to CD44-overexpressing cancer cells. *Nanoscale*, 5(1), 178-183. DOI: [10.1039/c2nr32145a](https://doi.org/10.1039/c2nr32145a)
- Zhao, K., Chen, G., Shi, X.-M., Gao, T.-T., Li, W., Zhao, Y., Zhang, F.-Q., Wu, J., Cui, X. & Wang, Y.-F. (2012).** Preparation and efficacy of a live newcastle disease virus vaccine encapsulated in chitosan nanoparticles. *PloS One*, 7(12), e53314. DOI: [10.1371/journal.pone.0053314](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053314)
- Zhu, M., Wang, R. & Nie, G. (2014).** Applications of nanomaterials as vaccine adjuvants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(9), 2761-2774. DOI: [10.4161/hv.29589](https://doi.org/10.4161/hv.29589)