

# راهکارهای پیشگیری، تشخیص و درمان مبتنی بر نانوذرات جهت مقابله با عفونت‌های ویروسی

## با تمرکز بر ویروس کرونا

نرجس فروزش<sup>۱</sup>، زهرا قاسمی<sup>۱</sup>، شراره احمدی<sup>۱</sup>، الهه بزاززاده<sup>۲</sup>، هومن محمودی ازناوه<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، موسسه آموزش عالی نقش جهان اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> گروه نانویوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: هومن محمودی ازناوه

ایمیل: Hooman.Mahmoudi@modares.ac.ir

### چکیده

امروزه بیماری کرونا به‌عنوان یکی از شایع‌ترین پاندمی‌های تاریخ شناخته می‌شود. این بیماری که نوعی سندرم حاد تنفسی با توانایی سرایت سریع محسوب می‌شود، ناشی از ویروس کرونا بوده و در دسامبر ۲۰۱۹ نخستین انتقال از انسان به انسان آن ثبت گردید. در حال حاضر به نظر می‌رسد روش بالینی اختصاصی اثبات شده‌ای که به وضوح اثرات این ویروس را مهار نماید وجود ندارد؛ به‌طوری‌که حتی واکسن‌های موجود نیز به دلیل نرخ بالای جهش ویروس همچنان در حال توسعه هستند. بنا بر پژوهش‌های صورت پذیرفته، نانوذرات به‌واسطه‌ی ابعاد در مقیاس ویروس‌ها، قادرند رفتار آن‌ها را تقلید کنند و این خود پتانسیل مناسبی را در کنار سایر مشخصه‌های قابل توجه این دسته از نانومواد به‌منظور ارائه‌ی راهکارهای تشخیصی و درمانی کارآمد فراهم آورده است. این مطالعه‌ی مروری سعی نموده است تا اصول برجسته‌ی مطالعات ضدویروسی گذشته و پژوهش‌هایی که به‌تازگی در خصوص ویروس کرونا انجام شده را ارائه نموده و انواع مکانیسم‌های پیشگیرانه، تشخیصی و درمانی موجود در این حوزه را تشریح نماید.

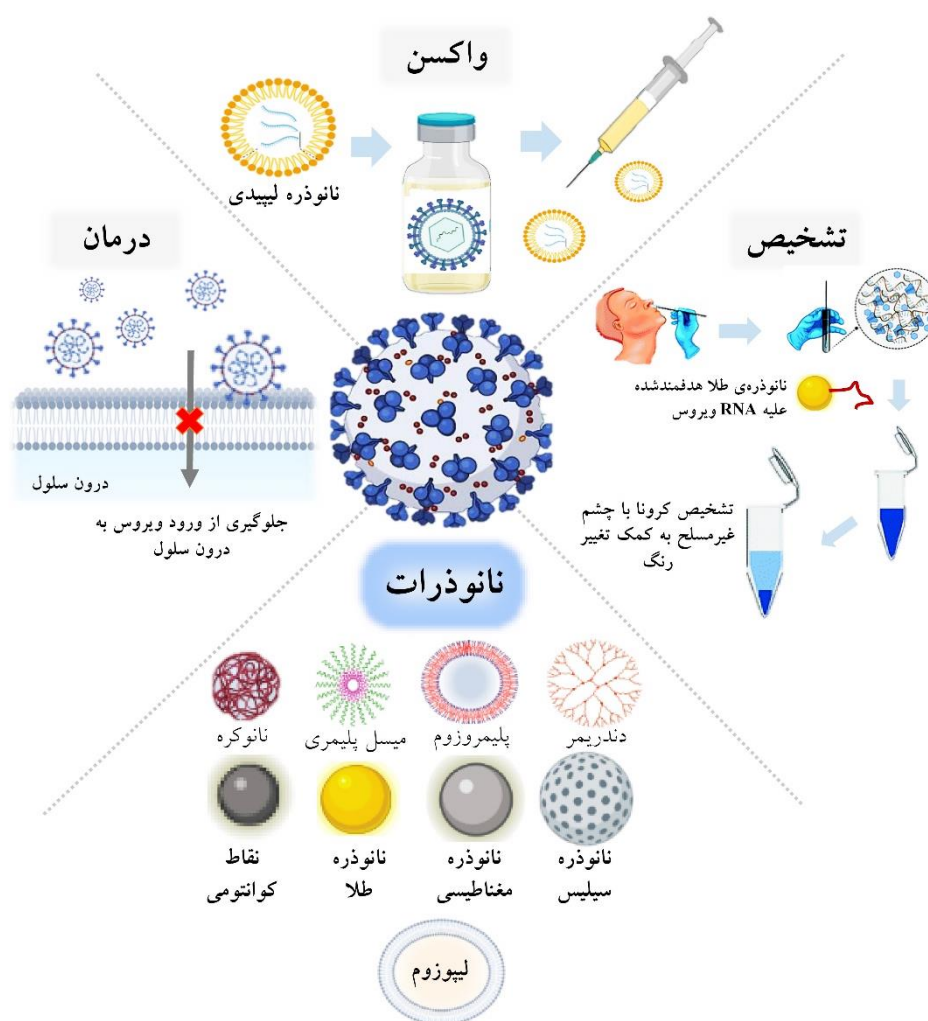
**کلمات کلیدی:** ویروس کرونا، نانوذرات، واکسن، تشخیص، درمان

### ۱- مقدمه

ویروس کرونا<sup>۱</sup> نوع جدیدی از اعضای خانواده‌ی کروناویریده است که منجر به سندرم حاد تنفسی با علائم شایع تب، سرفه و تنگی نفس می‌شود [۱]. شیوع گسترده‌ی این بیماری در جهان و تبدیل آن به پاندمی، نگاه جوامع علمی را به سمت توسعه‌ی رویکردهای چندجانبه‌ی تشخیص سریع، درمان هدفمند و تهیه‌ی واکسن معطوف نموده است [۲]. جداسازی افراد بیمار، کاهش آمار مرگ‌ومیر و مصون نگه‌داشتن جامعه، اهدافی است که تنها با تشخیص، درمان و واکسن مهیا می‌شود [۳]. از منظر بیولوژیک، ماده‌ی ژنتیکی این ویروس از جنس ریبونوکلیکاسید تک‌ رشته‌ای مثبت بوده که توسط کپسیدی پروتئینی پوشیده شده است و پروتئین‌های میخی آن را تزئین نموده‌اند [۴]. اندازه‌ی

<sup>۱</sup> SARS-Cov-2

این ویروس بین ۶۰ تا ۱۴۰ نانومتر اعلام شده است [۴, ۵] که می‌تواند قابل مقایسه با ابعاد نانوذرات مورد استفاده در حوزه نانوبیوتکنولوژی باشد. نانوذرات موادی با اندازه‌ی یک تا صد نانومتر هستند [۶] که به واسطه‌ی خواص فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد نقش‌های مهمی در حوزه‌های مختلف زیست‌شناسی ایفا می‌نمایند [۷]. همچنین نانوذرات به دلیل شباهت‌های ریخت‌شناختی خود می‌توانند رفتار ویروس را تقلید کرده و با پروتئین‌های آن تعامل داشته باشند [۸]. از این رو محققین روش‌های پیشگیرانه، تشخیصی و درمانی ویژه‌ای را مبتنی بر نانوذرات علیه ویروس کرونا توسعه داده‌اند که در ادامه به آن پرداخته می‌شود.



شکل ۱. کاربرد نانوذرات در پیشگیری، تشخیص و درمان عفونت‌های ویروسی

## ۲- پیشگیری از عفونت ویروسی

واکسن‌ها یکی از مهم‌ترین راهکارهای پیشگیری از عفونت‌های ویروسی هستند و بدین منظور جهت مصونیت جوامع در برابر ویروس کرونا توسعه یافته‌اند. استفاده از فناوری نانو در توسعه واکسن منجر به ایجاد نانو واکسن‌های یا واکسن‌های مبتنی بر نانو شده است [۹]. بر اساس ویژگی‌های منحصر به فردشان از جمله اندازه،

شکل، ترکیب و شیمی سطح، می توان از آن‌ها به‌عنوان ادجوانت، ایمونوژن یا نانوحامل برای تحویل آنتی‌ژنی استفاده نمود [۱۰]. به‌طور کلی واکسن‌ها باید دارای دو ویژگی تحویل آنتی‌ژن و تعدیل ایمنی را به‌خوبی دارا باشند. ادجوانت‌ها با تسریع، گسترش، تقویت و طولانی نمودن پاسخ‌های ایمنی موردنیاز، دوز آنتی‌ژن و فرکانس ایمنی موردنیاز را کاهش می‌دهند اما در نبرد با ویروس، جایگاه پایداری ندارند. در نتیجه علاوه بر استفاده همیشگی از ادجوانت‌های غیر ارگانیک مانند آلومینیم، نانوذرات به دلیل خواص منحصر به فرد خود به کاندیدای کمکی مفیدی تبدیل شده‌اند [۱۱]. از طرف دیگر نانوذرات می‌توانند با زیر واحدهای پروتئینی ویروس‌ها که نقش آنتی‌ژنیک دارند تزئین شوند و به‌صورت نانوواکسن مورد استفاده قرار گیرند [۸]. در این بین استفاده از نانوذرات پلیمری [۱۲]، نانوذرات لیپیدی از جمله لیپوزوم‌ها، نیوزوم‌ها، ترانسفروزوم‌ها و نانوذرات لیپیدی جامد [۱۳] نقشی مؤثر در موفقیت واکسن‌ها داشته‌اند. نانوذرات فوق از ماده‌ی ژنتیکی موجود در واکسن‌های اسیدنوکلئیکی در برابر ریبونوکلاز محافظت نموده و به بهبود پایداری آن کمک می‌نمایند. موفقیت دو واکسن فایزر و مدرنا مبتنی بر mRNA با کارایی ۹۵٪ را می‌توان مدیون نانوذرات لیپیدی دانست. نانوذرات لیپیدی در مقایسه با لیپوزوم‌های دولایه پایداری محموله را بهبود می‌بخشند و با توجه به مورفولوژی سفت و سختی که دارند ورود به سلول را راحت‌تر می‌نمایند [۱۴].

### ۳- تشخیص ویروس

#### ۳-۱- نانوذرات و تشخیص عفونت ویروسی

اغلب روش‌های تشخیص RNA ویروس، طبق واکنش زنجیره‌ای پلیمراز رونویسی معکوس (RT-PCR) است و از مزایای آن سادگی و حساسیت بالاست که دلیل آن افزایش تصاعدی طول RNA در طی انجام واکنش است [۱۵]. روش‌های مبتنی بر RT-PCR به‌عنوان مکانیسم‌های استاندارد جهت تشخیص ویروس کرونا به شمار می‌آیند اما محدودیت‌هایی همانند بازده استخراج پایین، زمان‌بر بودن و موارد مثبت کاذب ناشی از آلودگی استفاده از آن‌ها را به‌عنوان تنها راه تشخیص ویروس کرونا با مشکلاتی روبرو نموده است [۱۷]. انواع مختلفی از نانوذرات در تشخیص این ویروس مورد استفاده قرار گرفته‌اند که مهم‌ترین آن‌ها شامل نانوذرات فلزی، نانوجزیره‌های فلزی<sup>۲</sup>، نانوذرات مغناطیسی<sup>۳</sup>، نانولوله‌های کربنی، نانوذرات سیلیس، نقاط کوانتومی<sup>۴</sup> و نانوذرات پلیمری هستند [۱۸، ۱۹]. اغلب این روش‌های تشخیصی مبتنی بر تکنیک‌های رنگ‌سنجی، الکتروشیمیایی، فلورسانس و تشخیص نوری بنا نهاده شده‌اند [۸]. جدول ۱ خلاصه‌ای از نانوذرات مورد استفاده در تشخیص کرونا ویروس را ارائه می‌دهد.

جدول ۱. کاربرد انواع نانوذرات به‌منظور تشخیص ویروس‌های خانواده‌ی کرونا [۸]

منابع	مولکول هدف	ویروس	تکنیک تشخیصی	اندازه (نانومتر)	نانوذرات

<sup>2</sup> Metallic nano-islands (MNIs)

<sup>3</sup> Magnetic nanoparticles (MNPs)

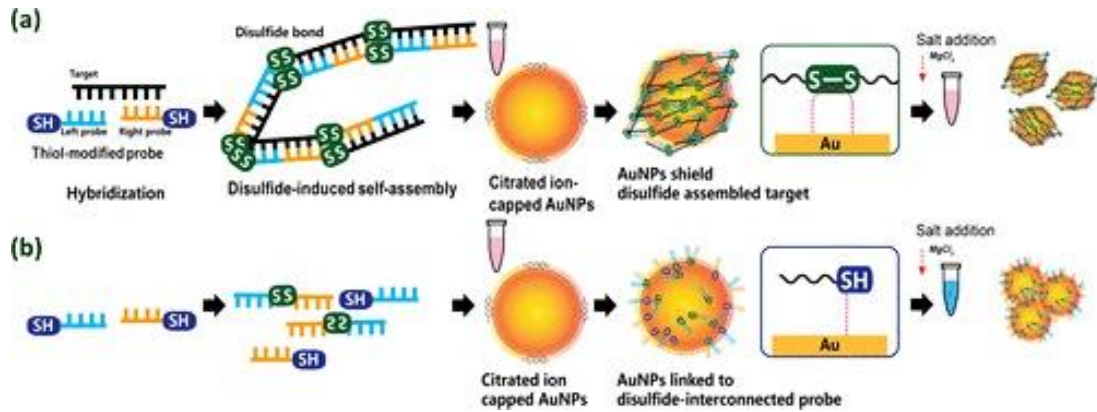
<sup>4</sup> Quantum dots (QDs)

[۲۰]	RNA ویروسی	SARS	رنگ‌سنجی بر اساس رزونانس پلاسمون سطحی	۱۳	نانوذرات طلا
[۲۱]	RNA ویروسی	MERS	رنگ‌سنجی بر اساس رزونانس پلاسمون سطحی	۱۹	نانوذرات طلا
[۲۲]	RNA ویروسی	MERS	رنگ‌سنجی بر اساس رزونانس پلاسمون سطحی	-	نانوذرات طلا
[۲۳]	ژن N	SARS-Cov-2	رنگ‌سنجی بر اساس رزونانس پلاسمون سطحی موضعی	-	نانوذرات طلا
[۲۴]	آنتی‌ژن‌های ویروسی	MERS	ایمونوسنسور الکتروشیمیایی	۵۰	نانوذرات طلا
[۲۵]	cdNA ویروسی	MERS	واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی و الکتروفورز ژل آگارز	۴۰	نانو جزیره طلا
[۲۵]	RNA ویروسی	SARS-Cov-2	رنگ‌سنجی بر اساس رزونانس پلاسمون سطحی موضعی	-	نانو جزیره طلا
[۲۶]	cdNA ویروسی	MERS	رنگ‌سنجی بر اساس رزونانس پلاسمون سطحی موضعی	۱۹	نانوذرات نقره
[۲۷]	cdNA ویروسی	SARS	فلورسانس و واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی	-	نانوذرات مغناطیسی
[۲۸]	RNA ویروسی	SARS-Cov-2	فلورسانس و واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی	۱۰	نانوذرات مغناطیسی
[۲۹]	پروتئین N	SARS	فلورسانس	-	نقاط کوانتومی

### ۱-۱-۳- نانوذرات فلزی و نانوجزایر فلزی

اغلب روش‌های تشخیص ویروس مبنی بر نانوذرات فلزی بر اساس خواص نوری و الکتریکی منحصر به فرد این دسته از مواد طراحی شده‌اند. به‌طور خاص، نانوذرات فلزات نجیب مانند طلا، نقره و مس، دارای خواص نوری منحصر به فردی به نام تشدید پلاسمون سطحی موضعی<sup>۵</sup> هستند که در حسگرهای زیستی به دلیل جذب نور قابل تنظیم و طول موج پراکندگی در ناحیه مرئی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از این دسته، نانوذرات طلا به دلیل خواص نوری منحصر به فرد، پایداری و زیست سازگاری بالا، رایج‌ترین نانوذراتی هستند که در تشخیص ویروس‌ها کاربرد دارند. تجمع نانوذرات طلا که در اثر میانکنش ذرات عامل دار شده و اجزای ویروسی رخ می‌دهد سبب جابجایی طول موج جذبی به فرکانس‌های پایین‌تر شده که در نتیجه تغییر واضحی در رنگ محلول از قرمز به آبی ایجاد می‌شود که با چشم غیر مسلح قابل مشاهده است [۱۸, ۱۹]. استفاده از نانوذرات طلا با استفاده از تکنیک‌های رنگ‌سنجی به منظور تشخیص ویروس کرونا با موفقیت صورت پذیرفته است. در حضور RNAهای ویروسی به عنوان هدف فرآیند تشخیص، تشکیل پیوندهای دی سولفیدی بین پروب‌های تیوله‌ای که به منظور برهمکنش اختصاصی با RNA ویروسی به صورت اختصاصی طراحی شده‌اند، موجب شروع فرآیند خودآرایی شده و سبب پایداری کلئید نانوذرات می‌گردند. از سوی دیگر، پروب‌های اصلاح شده، بدون برهمکنش با مولکول‌های هدف، قابلیت ایجاد ساختارهای خودآرا را نداشته و بدین صورت زمینه برای تجمع نانوذرات فراهم می‌گردد [۲۰].

<sup>5</sup> Localized surface plasmon resonance (LSPR)



**شکل ۲.** تشخیص RNAهای ویروسی بر اساس مکانیسم رنگ سنجی ناشی از فرآیند خودآرایی پروب‌های اسیدنوکلئیکی. (a) پایداری نانوذرات طلا ناشی از خودآرایی کانژوگاسیون پروب‌های اصلاح‌شده در حضور ژنوم ویروسی. (b) تجمع نانوذرات طلا و تغییر رنگ قابل مشاهده با چشم غیرمسلح در غیاب بیومولکول‌های هدف [۲۰].

اگرچه نانوذرات طلا رایج‌ترین نانوذرات فلزی هستند که در تشخیص ویروس استفاده می‌شوند، مطالعات متعددی استفاده از نانوذرات فلزی دیگر را پیشنهاد کرده‌اند. نانوذرات نقره در دستگاه‌های تحلیلی مبتنی بر کاغذ (PADs) جهت تشخیص MERS-CoV استفاده شده‌اند [۲۰].

### ۲-۱-۳- نانوذرات مغناطیسی

این دسته از نانومواد، نقش مهمی در جدا سازی RNA ویروسی از محلول، پیش از فرآیند تشخیص ایفا می‌نمایند. متداول‌ترین نانوذرات مغناطیسی که در زمینه کاربرد بیولوژیکی توجهات را به خود جلب کرده‌اند، نانوذرات اکسید آهن بوده که دارای بازده مغناطیسی بالا و روش‌های سنتز آسان هستند. در حوزه تشخیص ویروس کرونا، از نانوذرات سوپرپارامغناطیس پوشش داده شده با سیلیس در سنجش‌های مبتنی بر PCR به منظور افزایش حساسیت آزمون‌ها استفاده شده است [۲۰].

### ۳-۱-۳- نقاط کوانتومی

به دلیل خواص نوری و الکتریکی ویژه، نقاط کوانتومی در تشخیص چندین ویروس از جمله SARS-Cov-2 مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ از جمله‌ی این پژوهش‌ها می‌توان به آپتامر اختصاصی پروتئین N کانژوگه شده با نقاط کوانتومی اشاره نمود که دارای حساسیت بالایی در تشخیص پروتئین ویروسی است. ایجاد ساختارهای نانو هیبریدی نقاط کوانتومی و سایر نانوذرات نیز به منظور تشخیص و درمان کرونا توسعه یافته‌اند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان نانوحسگرهای نوری کایرال تشکیل شده از نانوذرات طلا و نقاط کوانتومی CdTe را نام برد [۲۰].

### ۲-۳- انواع نانو بیوسنسورهای اختصاصی ویروس کرونا

نانوبیوسنسورها ابزار مهمی جهت تشخیص کارآمد سندرم حاد تنفسی و سایر بیماری‌هایی که موجب همه‌گیری می‌شوند هستند [۲۰]. به‌منظور تشخیص ویروس، بسته به پارامتر قابل‌اندازه‌گیری نانوحسگرها را می‌توان به رده‌های مختلفی از جمله الکتریکی، شیمیایی، الکتروشیمیایی، نوری، پیزوالکتریک [۳۰]، حرارتی [۳۱، ۳۲]، مغناطیسی [۳۳] و تشخیص بیولوژیکی [۳۴] تقسیم نمود.

### ۱-۲-۳- نانوبیوسنسورهای الکتروشیمیایی

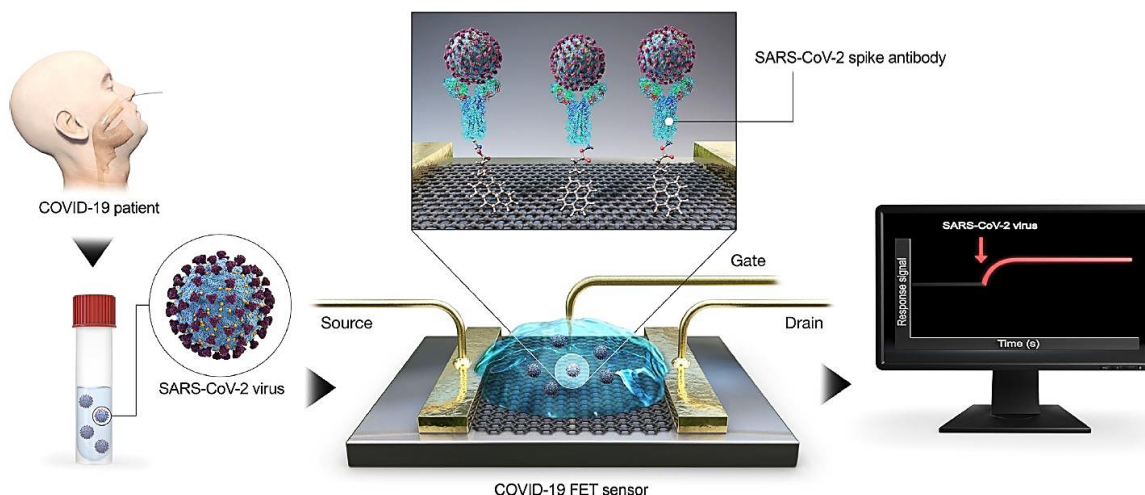
این دستگاه‌ها حسگرهای مولکولی هستند که یک تغییر فرآیند بیولوژیکی را با مبدل الکترودی جفت می‌کنند تا سیگنال الکتریکی قابل‌پردازش تولید شود. از جمله بخش‌های حیاتی این حسگرها الکترودهایی هستند که خواص نیمه‌هادی، دی‌الکتریک و توزیع بار متفاوتی دارند که قابلیت طراحی نانو سنسورهای گسترده‌ای را فراهم می‌آورند [۲۰]. اغلب نانوبیوسنسورهای اختصاصی پاتوژن‌ها و ویروس‌ها، مبتنی بر مبدل‌های الکتروشیمیایی هستند که به انواع حسگرهای آمپرومتریک، پتانسیومتریک و آمپدومتریک قابل‌تقسیم هستند [۳۵]. مکانیسم عمل این دستگاه‌ها بر اساس تغییر در پارامترهای الکتریکی در اثر اتصال عنصر هدف به سطح الکتروود و نیز ردوبدل شدن الکترون‌ها طی واکنش‌های زیستی استوار است [۲۰]. گیرنده‌های زیستی عامل‌دار شده روی سطح الکتروودها باید از طریق اتصالات پایدار استوار شوند تا وجود هر ویروسی در نمونه موردنظر شناسایی شود. جهت تشخیص انواع مختلف کرونا ویروس‌ها، اکثر محققان از روش‌های تشخیص الکتروشیمیایی مانند ترانزیستور اثر میدان<sup>۶</sup> [۲۰]، سنجش تشخیص بیوالکتریک<sup>۷</sup> [۲۰]، طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی<sup>۸</sup> [۳۶-۳۸]، آمپرمتری [۳۹-۴۱]، ولت‌متری چرخه‌ای [۲۴، ۴۷-۴۹] یا هدایت‌سنجی [۴۸، ۴۹] استفاده می‌نمایند. حسگرهای زیستی مبتنی بر ترانزیستور اثر میدانی دارای چندین مزیت و ویژگی در مقایسه با سایر تکنیک‌ها هستند. این حسگرهای زیستی می‌توانند بسیار حساس باشند و تست‌های سریع را با غلظت بسیار پایین زیست‌آنالیت‌ها فراهم نمایند [۲۰].

گرافن از جمله نانومواد دوبعدی متشکل از اتم‌های کربن است که به دلیل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ویژه از اهمیت بالایی در طراحی سنسورهای الکتروشیمیایی برخوردار است [۵۰]. این ماده به دلیل رسانایی الکتریکی قابل‌توجه، سهولت عامل‌دارسازی سطح و مساحت قابل‌واکنش بالا می‌تواند به‌عنوان کاندید مناسب جهت حسگری فعال مورد استفاده قرار گیرد [۵۱]؛ بنابراین، به‌منظور افزایش حساسیت تشخیص، کاربرد مواد مبتنی بر گرافن می‌تواند بهترین نامزد برای حسگرهای زیستی FET باشد [۵۲].

<sup>۶</sup> Field-effect transistor (FET)

<sup>۷</sup> Bioelectric recognition assay (BERA)

<sup>۸</sup> Electrical impedance spectroscopy (EIS)



شکل ۳. تصویر شماتیک مکانیسم بیوسنسور ترانزیستور اثر میدانی مبتنی بر گرافن که در آن ویروس کرونا به آنتی‌بادی‌های کانژوگه شده با الکتروود متصل می‌شود [۵۳].

### ۳-۲-۲- نانوبیوسنسورهای نوری

در دهه‌ی گذشته، پلتفرم‌های فوتونیک جدید به منظور کاربردهای گسترده در زمینه فناوری نانوبیوسنسورها جهت سنجش و تأیید ایمنی مواد غذایی، امنیت داخلی، زیست‌شناسی، نظارت بر محیط‌زیست و پزشکی توسعه‌ی شگرفی یافته‌اند [۸، ۵۴، ۵۵]. وجود پارامترهای نوری گسترده‌ای همچون انرژی، پلاریزاسیون، جذب، فلورسانس، پراکندگی، دامنه، فاز و زمان فروپاشی این امکان را فراهم می‌آورد که تغییر در هر یک از آنها بتواند پتانسیل حسگری لازم را فراهم نماید که از این بین تغییر در ضریب شکست و شاخص بازتابی تحت عنوان روش تشدید پلاسمون سطحی مورد استفاده‌ی بالایی قرار گرفته است [۵۶]. این دسته از حسگرها به واسطه‌ی پتانسیل‌های عملکردی بالا، زمان پاسخگویی سریع و کارایی بدون برچسب رایج‌ترین پلتفرم‌های تشخیص ویروسی از جمله ویروس SARS-Cov-2 هستند [۶۰-۵۷]. تکنیک‌های مبتنی بر فلورسانس که شامل قرار دادن حسگر در معرض یک منبع نور خارجی به منظور تحریک انتقال الکترون در مولکول‌های زیستی و سپس بررسی پرتوهای خروجی است، از دیگر مکانیسم‌های پرکاربرد در تولید بیوسنسورهای نوری تشخیص ویروسی هستند [۶۱].

استفاده از نانوبیوسنسورهای هیبریدی استراتژی هوشمندانه‌ی دیگری است که می‌تواند به افزایش بازده حسگرها بیانجامد که نانوبیوسنسورهای مغناطیسی نوری از این دسته‌اند. این دستگاه‌ها به دلیل ترکیبی از خواص مغناطیسی و پلاسمونیک سطحی که ناشی از نانوذرات فلزی است، پتانسیل مناسبی جهت توسعه‌ی حسگر زیستی فوق حساس دارا هستند [۶۴-۶۲]. از جمله ویژگی‌های این قبیل سنسورها می‌توان به سنجش بدون برچسب، پاسخ سریع و تشخیص فوق حساس اشاره نمود [۵۲]. پلتفرم‌های فوق قادرند عملکردی دوگانه داشته باشند و علاوه بر حوزه‌ی تشخیص، به واسطه‌ی دارا بودن ویژگی‌هایی همچون تحریک مغناطیسی و هایپرترمی، در بخش درمان نیز مورد استفاده قرار گیرند [۶۵].

### ۳-۲-۳- نانوبیوسنسورهای پیزوالکتریک

از جمله حسگرهای پیزوالکتریک، نانوبیوسنسورهای میکروبالانس کریستال کوآرتز<sup>۹</sup> را می‌توان بر شمرد که به دلیل فناوری پیشرفته، تشخیص مستقیم و قابلیت تشخیص مولکول‌ها بدون برچسب در کاربردهای بیولوژیکی و شیمیایی به‌ویژه برای تشخیص ویروس‌های آنفلوآنزا توجه ویژه‌ای را به خود جلب نموده‌اند [۶۶, ۶۷]. این حسگرها قادر به شناسایی آنالیت‌های گوناگون در نتیجه‌ی اتصال آن‌ها به سطح کریستال کوآرتز و در نتیجه تبدیل انرژی مکانیکی به سیگنال‌های قابل پردازش هستند [۶۸, ۶۹] به عبارت دیگر تغییر فرکانس ارتعاش کریستال کوآرتز به‌عنوان معیار سنجش بسیار دقیق آنالیت در نانومقیاس قرار می‌گیرد [۵۲]. این حسگرهای زیستی در طیف وسیعی از حوزه‌های زیستی به‌منظور شناسایی بیومولکول‌هایی همچون هورمون‌ها، باکتری‌ها و سلول‌ها مفید واقع شده‌اند [۷۰, ۷۱].

علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه‌ی تشخیصی به‌واسطه‌ی نانوبیوسنسورها، استفاده از حسگرهای چندکاره‌ی قابل حمل، بی‌سیم و پاسخ سریع به‌منظور پشتیبانی از نیازهای آینده کاملاً ضروری به نظر می‌رسد [۷۲]؛ که این امر می‌تواند با تحقیق‌های متمرکز در حوزه‌های مهندسی سطح نانومواد، تحلیل داده‌ها و اکسیدهای فلزی و نیمه‌رساناها محقق شود [۷۳].

### ۴- درمان عفونت ویروسی

نانوذرات به‌واسطه‌ی دارا بودن ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ویژه از جمله سطح افزایش‌یافته، بار الکتریکی، حلالیت و همچنین پتانسیل‌های تحویل هدفمند دارو، زیست‌سازگاری، زیست‌فراهمی و زیست‌تخریب‌پذیری نویدبخش نسل نوینی از عوامل درمانی هدفمند هستند [۷۴]. داروهای درمانی مبتنی بر نانوذرات به کمک روش‌های مختلفی از جمله مسدود نمودن گیرنده‌ها و ورودی سلول‌ها، ممانعت از همانندسازی و تکثیر زیاد سلول و یا غیرفعال کردن مستقیم ویروس از عفونت‌های ویروسی جلوگیری می‌نمایند [۸].

جدول ۲. استفاده از نانوذرات در استراتژی‌های درمانی گوناگون علیه عفونت‌های ویروسی

مرجع	عامل کائز و گه‌شده	سطح مطالعه	رویکرد درمانی	ویروس	سایز (نانومتر)	نانوذرات
[۷۵]	سیالیک اسید	برون تنی	جلوگیری از عفونت	IAV	۱۴	نانوذرات طلا
[۷۶]	-	برون تنی	جلوگیری از عفونت	IAVs	۴±۱	نانوذرات طلا
[۷۷]	-	برون تنی و درون تنی	کشتن ویروس	RSV, VSV, HPV, dengue	۲/۵ ± ۰/۷	نانوذرات طلا
[۷۸]	-	برون تنی	جلوگیری از عفونت	H1N1, H3N2, H9N2	۱۵۴±۳۷	نانوذرات طلا
[۷۸]	پلی اتیلن گلیکول	برون تنی	مسدود نمودن ورود ویروس	MERS	۱۸	نانوذرات طلا

<sup>9</sup> Quartz crystal microbalance (QCM)



[۷۸]	کورکومین	برون تنی	مسدود نمودن ورود ویروس	RSV	-	نانوذرات نقره
[۷۹]	گرافن اکسید	برون تنی	مسدود نمودن ورود ویروس	FCoV	-	نانوذرات نقره
[۸۰]	-	برون تنی	جلوگیری از همانندسازی و عفونت	TGEV-CoV	<۲۰	نانوذرات نقره
[۸۱]	Oseltamivir	برون تنی	جلوگیری از آپیتوز	H1N1	۳	نانوذرات نقره
[۸۲]	Zanamivir	برون تنی	جلوگیری از آپیتوز	H1N1	۳	نانوذرات نقره
[۸۳]	-	برون تنی و یا درون تنی	جلوگیری از همانندسازی	RSV	۱۰	نانوذرات نقره
[۸۴]		برون تنی	مسدود نمودن ورود ویروس	HIV, RSV	۵-۵۰	نانوذرات سیلیس
[۸۵]	Zanamivir	برون تنی	-	H1N1	۸۲	نانوذرات سلنیوم
[۸۶]	Amantadine	برون تنی	جلوگیری از آپیتوز	H1N1	۷۰	نانوذرات سلنیوم
[۸۷]	Ribavirin	برون تنی و درون تنی	جلوگیری از آپیتوز	H1N1	۶۵	نانوذرات سلنیوم
[۸۸]	Oseltamivir	برون تنی	-	H1N1	۱۰۰	نانوذرات سلنیوم
[۸۹]	پلی اتیلن گلیکول	برون تنی	غیرفعال کردن ویروس	H1N1	۱۸	نانوذرات اکسید روی
[۹۰]	Polymeric aziridine	برون تنی	غیرفعال کردن ویروس	HSV	۱۵۰	نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن
[۹۱]	گلو تاتیون	برون تنی	جلوگیری از همانندسازی	PEDV-CoV model	۴	نقاط کوانتومی
[۹۲]	-	برون تنی	مسدود نمودن ورود و همانندسازی ویروس	HCoV-229E	۹	نقاط کربنی
[۹۳]	-	برون تنی	جلوگیری از همانندسازی	PEDV-coronavirus model	۲	نقاط کربنی
[۹۴]	-	برون تنی	غیرفعال کردن ویروس	PRRSV-CoV model	۱۱	نقاط کربنی
[۹۵]	-	برون تنی	-	Zika	۴	نقاط کربنی
[۹۶]	تیروزین سولفات	برون تنی	-	Alphavirus	۱۱۳	نانوکریستال سلولز
[۹۷]	کلروکین	برون تنی	مسدود نمودن ورود ویروس	HSV-1	۳۰۰>	نانوذرات پلی لاکتیک اسید
[۹۸]	سیالیک اسید	برون تنی و درون تنی	غیرفعال کردن ویروس	H1N1	۱۵	نانو صفحه‌های لیپیدی

#### ۴-۱- راهکارهای درمانی مبتنی بر نانوذرات

##### ۴-۱-۱- ممانعت از اتصال ویروس به غشای پلاسمایی و ورود به سلول

عفونت‌های ویروسی با اتصال ذرات ویروسی به گیرنده‌های سلول‌های میزبان آغاز می‌شوند؛ که به دنبال آن فرآیندهای ورود به سلول صورت می‌پذیرد. در SARS-Cov-2 گلیکوپروتئین میخی S<sup>10</sup> مسئول اصلی اتصال و ورود به سلول است [۹۹، ۱۰۰]. همان‌طور که در شکل ۴ نشان داده شده است این پروتئین از زیر واحدهای s1 که مسئول اتصال است و s2 که عامل همجوشی غشا و ورود به سلول است، تشکیل شده است [۹۹، ۱۰۱]. پروتئین میخی ویروسی به‌منظور ورود به سلول میزبان باید اتصال پایداری به گیرنده‌ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین<sup>11</sup> برقرار نماید [۹۹، ۱۰۲]. همجوشی غشایی ویروس متصل شده اغلب از طریق آندوسیتوز اتفاق می‌افتد [۱۰۰، ۱۰۲]؛ بنابراین، مسدود نمودن فرآیند اتصال ویروس به گیرنده‌ی ACE2 یا ممانعت از آندوسیتوز راهکاری مؤثر و قدرتمند به‌منظور توسعه‌ی راهکارهای درمانی علیه عفونت ویروس کروناست. کلروکین<sup>12</sup> یکی از داروهای منتخبی است که به‌منظور نیل به این هدف مورد توجه قرار گرفته است. به‌طور کلی نشان داده‌شده است که کلروکین از آندوسیتوز نانوذرات جلوگیری می‌کند و از آنجایی که SARS-Cov-2 از لحاظ ریخت شناختی شباهت بالایی به نانوذرات دارد می‌تواند آندوسیتوز ویروس کرونا را مسدود نماید [۱۰۳]. مکانیسم پیشنهادشده برای این رویکرد درمانی مهار PICALM<sup>13</sup> ناشی از کلروکین است که از آندوسیتوز نانوذرات جلوگیری می‌کند. اگرچه کلروکین آندوسیتوز ذرات در مقیاس نانومتر را مختل می‌کند؛ اما این تأثیر به بازده تحویل دارو و جذب سلولی آن وابسته است. مطالعات نشان داده‌اند انکپسوله نمودن کلروکین بازده فعالیت این راهکار درمانی را به میزان چشمگیری افزایش می‌دهد [۹۷].

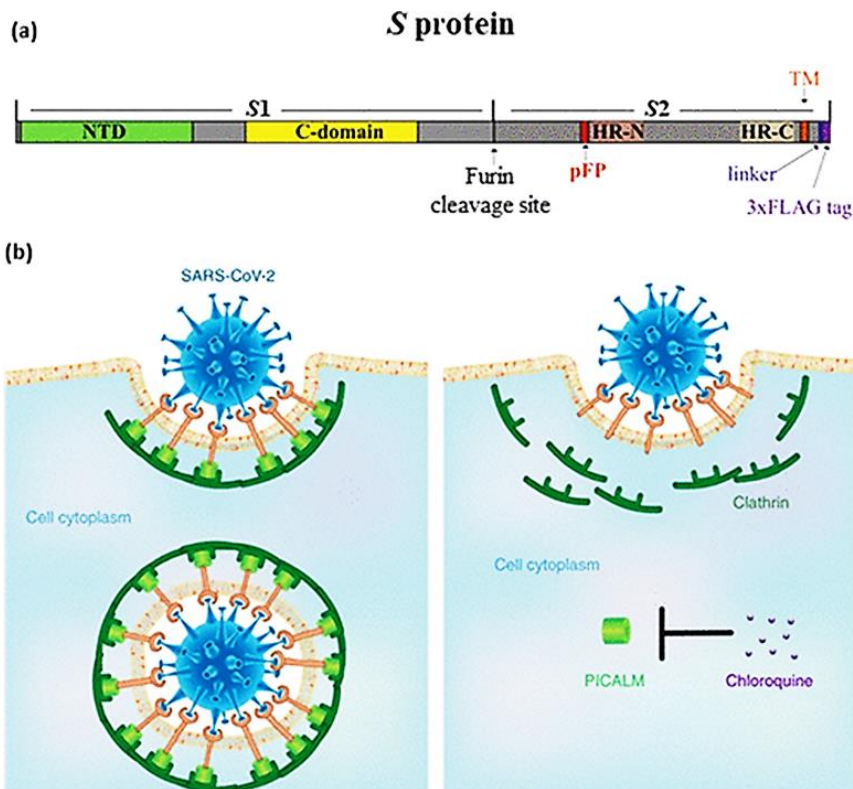
---

<sup>10</sup> Spike S glycoprotein

<sup>11</sup> Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)

<sup>12</sup> Chloroquine

<sup>13</sup> Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein



شکل ۴. (a) ساختار پروتئینی میخی S در SARS-Cov-2 [۱۰۰]. (b) تأثیرات بالقوه‌ی درمانی اعمال کلروکین علیه کووید-۱۹ و مکانیسم پیشنهادی عمل کلروکین به منظور مهار آندوسیتوز [۱۰۳].

نانوذرات علاوه بر تسهیل انتقال دارو، می‌توانند خود به‌طور مستقیم در اتصال به گیرنده و ورود سلولی ویروس‌ها تداخل ایجاد نمایند. تینگ و همکاران نشان داده‌اند که نقاط کربنی ۲ نانومتری که به همراه داروی کورکومین مورد استفاده قرار می‌گیرند قادرند ورود ویروس اسهال اپیدمی خوک<sup>۱۴</sup> که یک نوع ویروس کرونا است را به سلول‌ها مسدود کنند [۹۳]. نقاط کربنی از طرف دیگر سبب مهار تجمع گونه‌های فعال اکسیژن<sup>۱۵</sup> شده و بدین صورت آپوپتوز را کاهش می‌دهند [۱۰۴]. هم‌چنین مشاهده شده است که نقاط کوانتومی گرافنی سبب ایجاد تداخل در اتصالات سلولی ویروس HIV می‌شوند [۱۰۴]. علاوه بر آن نانوذرات نقره‌ای که با صفحات اکسید گرافن کانژوگه شده‌اند، در جلوگیری از عفونت کرونا ویروس گربه‌ای از طریق ممانعت ورود سلولی موفق عمل نموده‌اند [۷۹]. نانوذرات طلا نیز عملکرد قابل‌توجهی را در مهار عفونت ویروسی با روش مذکور از خود نشان داده‌اند [۱۰۵].

علاوه بر آن مشاهده شده است که نانوذرات طلا می‌توانند به‌طور مستقیم در مکانیسم ورود سلولی دخالت نمایند [۱۰۶]. نانوذرات متخلخل اکسید سیلیس به‌واسطه‌ی عامل‌دار شدن با گروه‌های جانبی گوناگون قادرند از طریق فعل‌وانفعالات آب‌گریز/آب‌دوست با ویروس‌ها برهمکنش انجام دهند. ایجاد این میانکنش‌های سبب ایجاد اختلال در اتصال ویروس به گیرنده‌های سلول میزبان می‌شود که این موضوع خود نرخ ورود به یاخته را کاهش می‌دهد

<sup>14</sup> Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV)

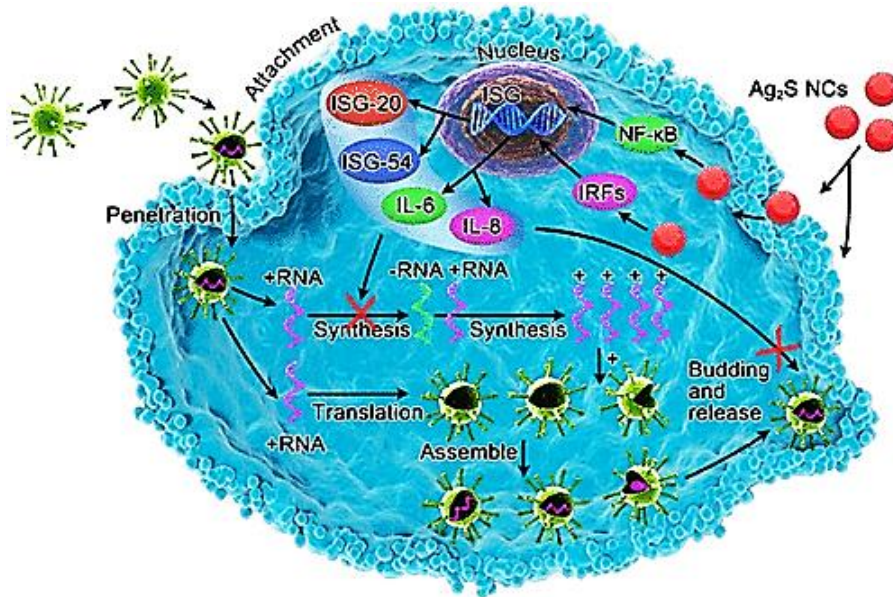
<sup>15</sup> Active oxygen species (ROS)

[۱۰۷]. نوع دیگر از نانومواد صفر بعدی زیست سازگار، نانوذرات سلنیوم هستند که از ورود ویروس‌ها به سلول جلوگیری می‌نمایند. این نانوذرات در بسیاری از سلنوپروتئین‌هایی که برای فرایندهای زیستی حیاتی‌اند حضور داشته و بدین ترتیب در غلظت‌های بالا اثرات ضدویروسی از خود بروز می‌دهند [۱۰۸].

## ۲-۱-۴- مهار رونویسی و تکثیر ویروس

در خصوص عفونت‌های ویروسی، درمان‌هایی که سرعت تکثیر یا عفونی شدن ویروس را مهار نمایند از اهمیت بالایی برخوردارند. این درمان‌ها تعداد ویروس‌ها را در بدن به اندازه کافی پایین نگه می‌دارند تا سیستم ایمنی به‌عنوان اولین خط دفاعی به‌طور مؤثر و به‌موقع پاسخ داده و همچنین توانایی ویروس را برای مقاومت در برابر درمان از طریق جهش ژنتیکی محدود می‌کنند. از این‌رو، نانوذرات مختلف به‌عنوان عوامل ضدویروسی جهت مهار تکثیر ویروسی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. عفونت‌زایی ویروس گاستروانتریت قابل‌انتقال، یکی از اعضای خانواده کرونا ویروس، در حضور نانوذرات و نانوسیم‌های نقره به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است [۸۰]. همچنین نشان داده شده است که این نوع از نانومواد آپوپتوز سلولی ناشی از عفونت ویروسی را کاهش می‌دهند و بدین صورت از گسترش عفونت جلوگیری می‌نمایند.

در سال‌های اخیر استفاده از ویروس‌هایی که دارای ساختار مشابه SARS-CoV-2 هستند به‌عنوان مدل‌هایی برای تحقیقات ویروس کرونا مورد استفاده قرار گرفته‌اند که تأثیر نانوذرات روی این ویروس‌ها می‌تواند به توسعه‌ی راهکارهای درمانی مناسب منجر شود. PEDV یک ویروس مدل از خانواده کرونا ویروس است که به دلیل شباهت زیاد آن به سایر کرونا ویروس‌های آلوده‌کننده انسانی از اهمیت بالایی برخوردار است. هان و همکارانش مهار عفونت ناشی از این ویروس را از طریق تیمار با نانو خوشه‌های نقره سولفید پوشیده از گلوکاتیون گزارش کردند. این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که مکانیسم‌های مهار تکثیر ویروسی بر اساس سرکوب سنتز RNA است (شکل ۵). علاوه بر آن یکی دیگر از مکانیسم‌های مهار عفونت ویروسی به‌واسطه‌ی نانوذرات نقره سولفید، افزایش بیان ژن‌های محرک اپتروفون‌ها و سایتوکاین‌ها است [۹۱].



شکل ۵. مکانیسم‌های پیشنهادی مهار عفونت ویروسی توسط نانوذرات نقره سولفید. [۹۱]

طبق مطالعات ویروسی زیادی که ناشی از همه‌گیری‌های چندگانه‌ی جهانی در صددسال اخیر بوده، ویروس‌های آنفلوآنزای A با جهش‌های ژنتیکی مکرر و افزایش مقاومت به داروها یکی از اهداف برنامه‌های تحقیقاتی درمانی بر پایه نانوذرات بوده‌اند؛ که در این بین پروتئین سطحی بسیار حافظت شده‌ی هموآگلوتینین (HA) به‌عنوان هدف اصلی در نظر گرفته می‌شود. هم و همکارانش از نانوذرات طلا به‌منظور ایجاد برهمکنش قوی طلا و تیول موجود در ساختار پروتئین HA استفاده کردند. نتایج نشان داد که عفونت‌زایی در سلول‌های تیمار شده با نانوذرات به‌طور قابل توجهی مهار شده است به‌نحوی که قدرت زنده‌مانی سلول‌های تیمار شده به ۹۶٪ رسید درحالی که همین مقدار برای سلول‌های تیمار نشده ۳۳٪ است [۷۸]. ویروس سندرم تنفسی و تولیدمثل خوک<sup>۱۶</sup> (PRRSV) ازجمله‌ی دیگر مدل‌های هدف تحقیقاتی است. گزارش شده است که استفاده از نانوذرات نقره به همراه گرافن اکسیدد تأثیر مهارکنندگی عفونت را تا ۵۹٪ افزایش می‌دهد [۱۰۹].

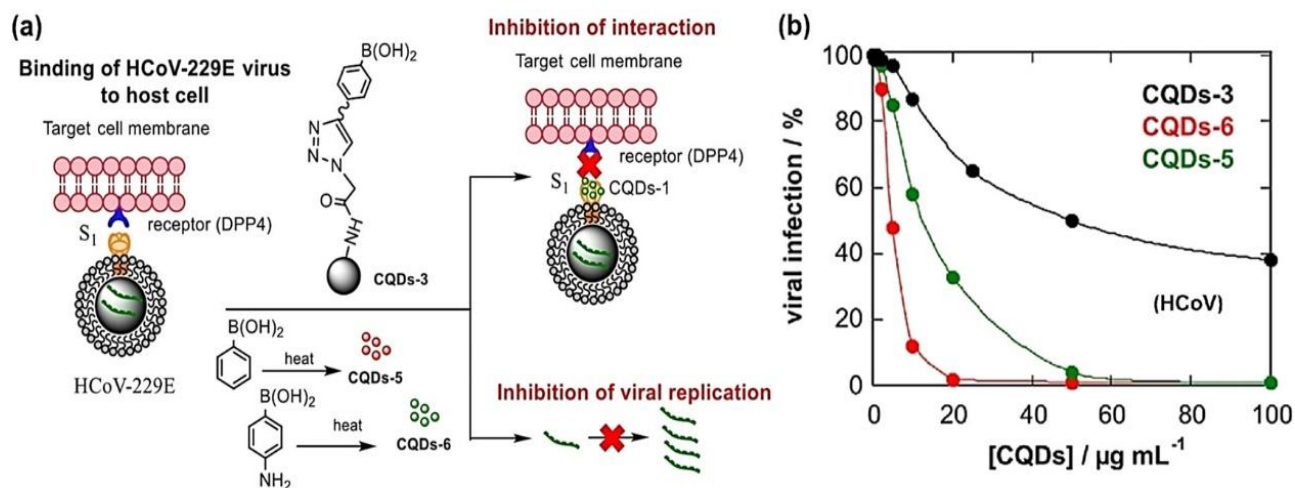
### ۳-۱-۴- تخریب ساختار ویروس

یکی دیگر از استراتژی‌های بسیار مهم در مهار عفونت ویروسی، تخریب ساختار ویروس و اختلال در فعالیت‌های متابولیکی آن است که تحقیقات گسترده‌ای را نیز به خود معطوف کرده است. ازجمله‌ی این گزارش‌ها می‌توان به مهار ویروس سرخک [۱۱۰] و ویروس هپاتیت C [۱۱۱] اشاره نمود که با تخریب یکپارچگی کپسید و نیز تخریب ساختارهای آنزیمی‌شان به‌واسطه‌ی استفاده از نانوماده‌ی مذکور رخ می‌دهد.

### ۲-۴- نانوذراتی با چندین رویکرد درمانی

<sup>۱۶</sup> Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV)

علاوه بر نانوذراتی که می‌توانند از طریق یکی از روش‌های مذکور از عفونت ویروسی جلوگیری کنند؛ نانومواد اصلاح شده‌ای نیز وجود دارند که به‌واسطه‌ی دارا بودن ویژگی‌های منحصر به فرد می‌توانند با ترکیبی از راهکارهای درمانی به درمان عفونت کمک نمایند. اخیراً گروهی از محققان از نقاط کوانتومی کربنی اصلاح شده در ابعاد مختلف (۴-۸ نانومتر) با گروه‌های عاملی گوناگونی همچون تری‌آزول، برونیک اسید، گروه‌های آمین، گروه‌های کربوکسیل و پلی‌اتیلن گلیکول برای درمان کرونا ویروس انسانی استفاده کرده‌اند. زیست‌سازگاری مناسب نقاط کوانتومی کربنی سبب مهار قابل توجه عفونت ویروسی HCoV-229E به‌صورت وابسته به غلظت شده‌اند [۹۲].



شکل ۶. (a) اثر مهار نقاط کوانتومی کربنی بر عفونت ویروسی HCoV-229E به‌واسطه‌ی مهار گیرنده‌ی پروتئین S و همانندسازی RNA ویروسی [۹۲].

- .1 Chan, J.F., et al., *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 514-523.
- .2 Gandhi, M., D.S. Yokoe, and D.V. Havlir, *Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19*. N Engl J Med, 2020. **382**(22): p. 2158-2160.
- .3 Rinaldi, A., *Free, at last! The progress of new disease eradication campaigns for Guinea worm disease and polio, and the prospect of tackling other diseases*. EMBO Rep, 2009. **10**(3): p. 215-21.
- .4 Udugama, B., et al., *Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection*. ACS Nano, 2020. **14**(4): p. 3822-3835.
- .5 Chan, W.C.W., *Nano Research for COVID-19*. ACS Nano, 2020. **14** : (4) p. 3719-3720.
- .6 Ganguly, R., et al., *Chapter 3 - Nanoparticles as Modulators of Oxidative Stress*, in *Nanotechnology in Modern Animal Biotechnology*, P.K. Maurya and S. Singh, Editors. 2019, Elsevier. p. 29-35.
- .7 Sharma, N., et al., *Chapter 14 - Nanoparticles: Boon to mankind and bane to pathogens*, in *Nanobiomaterials in Antimicrobial Therapy*, A.M. Grumezescu, Editor. 2016, William Andrew Publishing. p. 483-509.
- .8 Medhi, R., et al., *Nanoparticle-Based Strategies to Combat COVID-19*. ACS Applied Nano Materials, 2020. **3**(9): p. 8557-8580.
- .9 Mamo, T. and G.A. Poland, *Nanovaccinology: The next generation of vaccines meets 21st century materials science and engineering*. Vaccine, 2012. **30**(47): p. 6609-6611.
- .10 Bhardwaj, P., et al., *Advancements in prophylactic and therapeutic nanovaccines*. Acta Biomaterialia, 2020. **108**: p. 1-21.
- .11 Mao, L., et al., *Design and application of nanoparticles as vaccine adjuvants against human corona virus infection*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2021. **219**: p. 111454.
- .12 Lin ,L.C.-W., et al., *Viromimetic STING Agonist-Loaded Hollow Polymeric Nanoparticles for Safe and Effective Vaccination against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*. Advanced Functional Materials, 2019. **29**(28): p. 1807616.
- .13 Thi, T.T.H., et al., *Lipid-Based Nanoparticles in the Clinic and Clinical Trials: From Cancer Nanomedicine to COVID-19 Vaccines*. Vaccines, 2021. **9**(4): p. 359.
- .14 Khurana, A., et al., *Role of nanotechnology behind the success of mRNA vaccines for COVID-19*. Nano Today, 2021. **38** :p. 101142.
- .15 Corman, V.M., et al., *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR*. Eurosurveillance, 2020. **25**(3): p. 2000045.
- .16 Shen, M., et al., *Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus*. Journal of pharmaceutical analysis, 2020. **10**(2): p. 97-101.
- .17 Emery, S.L., et al., *Real-time reverse transcription–polymerase chain reaction assay for SARS-associated coronavirus*. Emerging infectious diseases, 2004. **10**(2): p. 311.
- .18 Park, J.E., et al., *Metal nanoparticles for virus detection*. ChemNanoMat, 2016. **2**(10): p. 927-936.
- .19 Mokhtarzadeh, A., et al., *Nanomaterial-based biosensors for detection of pathogenic virus*. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2017. **97**: p. 445-457.
- .20 Li, H. and L. Rothberg ,*Colorimetric detection of DNA sequences based on electrostatic interactions with unmodified gold nanoparticles*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004. **101**(39): p. 14036-14039.
- .21 Kim, H., et al., *Development of label-free colorimetric assay for MERS-CoV using gold nanoparticles*. ACS sensors, 2019. **4**(5): p. 1306-1312.
- .22 Huang, P., et al., *A rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV*. Frontiers in microbiology, 2018. **9**: p. 1101.
- .23 Moitra, P., et al., *Selective naked-eye detection of SARS-CoV-2 mediated by N gene targeted antisense oligonucleotide capped plasmonic nanoparticles*. ACS nano, 2020. **14**(6): p. 7617-7627.
- .24 Layqah, L.A. and S. Eissa, *An electrochemical immunosensor for the corona virus associated with the Middle East respiratory syndrome using an array of gold nanoparticle-modified carbon electrodes*. Microchimica Acta, 2019. **186**(4): p. 1-10.
- .25 Lee, Y., et al., *Nanoplasmonic on-chip PCR for rapid precision molecular diagnostics*. ACS applied materials & interfaces, 2020. **12**(11): p. 12533-12540.

- .26 Teengam, P., et al., *Multiplex paper-based colorimetric DNA sensor using pyrrolidinyl peptide nucleic acid-induced AgNPs aggregation for detecting MERS-CoV, MTB, and HPV oligonucleotides*. Analytical chemistry, 2017. **8** (10) p. 5428-5435.
- .27 Gong, P., et al., *Combination of functionalized nanoparticles and polymerase chain reaction-based method for SARS-CoV gene detection*. Journal of nanoscience and nanotechnology, 2008. **8**(1): p. 293-300.
- .28 Zhao, Z., et al., *A simple magnetic nanoparticles-based viral RNA extraction method for efficient detection of SARS-CoV-2*. BioRxiv, 2020.
- .29 Roh, C. and S.K. Jo, *Quantitative and sensitive detection of SARS coronavirus nucleocapsid protein using quantum dots- conjugated RNA aptamer on chip*. Journal of Chemical Technology & Biotechnology, 2011. **86**(12): p. 1475-1479.
- .30 Zuo, B., et al., *Piezoelectric immunosensor for SARS-associated coronavirus in sputum*. Analytical chemistry, 2004. **76**(13): p. 3536-3540.
- .31 Xie, B., K. Ramanathan, and B. Danielsson, *Mini/micro thermal biosensors and other related devices for biochemical/clinical analysis and monitoring*. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2000. **19**(5): p. 340-349.
- .32 Sinnarasa, I., et al., *Thermoelectric and transport properties of delafossite CuCrO<sub>2</sub>: Mg thin films prepared by RF magnetron sputtering*. Nanomaterials, 2017. **7**(7): p. 157.
- .33 Llandro, J., et al., *Magnetic biosensor technologies for medical applications: a review*. Medical & biological engineering & computing, 2010 (10) p. 977-998.
- .34 Abdel-Karim, R., Y. Reda, and A. Abdel-Fattah, *Nanostructured materials-based nanosensors*. Journal of The Electrochemical Society, 2020. **167**(3): p. 037554.
- .35 Hammond, J.L., et al., *Electrochemical biosensors and nanobiosensors*. Essays in biochemistry, 2016. **60**(1): p. 69-80.
- .36 Wicklein, B., et al., *Biomimetic architectures for the impedimetric discrimination of influenza virus phenotypes*. Advanced Functional Materials, 2013. **23**(2): p. 254-262.
- .37 Hassen, W.M., et al., *Quantitation of influenza A virus in the presence of extraneous protein using electrochemical impedance spectroscopy*. Electrochimica acta, 2011. **56**(24): p. 8325-8328.
- .38 Fu, Y., et al., *Exploiting enzyme catalysis in ultra-low ion strength media for impedance biosensing of avian influenza virus using a bare interdigitated electrode*. Analytical chemistry, 2014. **86**(4): p. 1965-1971.
- .39 Han, J.-H., et al., *A multi-virus detectable microfluidic electrochemical immunosensor for simultaneous detection of H1N1, H5N1, and H7N9 virus using ZnO nanorods for sensitivity enhancement*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2016. **228**: p. 36-42.
- .40 Singh, R., S. Hong, and J. Jang, *Label-free detection of influenza viruses using a reduced graphene oxide-based electrochemical immunosensor integrated with a microfluidic platform*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 1-11.
- .41 Sayhi, M., et al., *Electrochemical detection of influenza virus H9N2 based on both immunomagnetic extraction and gold catalysis using an immobilization-free screen printed carbon microelectrode*. Biosensors and Bioelectronics, 2018. **107**: p. 170-177.
- .42 Krejcova, L., et al., *3D printed chip for electrochemical detection of influenza virus labeled with CdS quantum dots*. Biosensors and Bioelectronics, 2014. **54**: p. 421-427.
- .43 Miodek, A., et al., *Direct electrochemical detection of PB1-F2 protein of influenza A virus in infected cells*. Biosensors and Bioelectronics, 2014. **59**: p. 6-13.
- .44 Mubarak, A.Z., et al., *Label-free electrochemical detection of neuraminidase activity: A facile whole blood diagnostic probe for infectious diseases*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2017. **252**: p. 641-648.
- .45 Zhang, Q., et al., *Electrochemical conversion of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles to electroactive Prussian blue analogues for self-sacrificial label biosensing of avian influenza virus H5N1*. Analytical chemistry, 2017. **89**(22): p. 12145-12151.
- .46 Veerapandian, M., R. Hunter, and S. Neethirajan, *Dual immunosensor based on methylene blue-electroadsorbed graphene oxide for rapid detection of the influenza A virus antigen*. Talanta, 2016. **155**: p. 250-257.



- .47 Yang, Z.-H., et al., *A nanohybrid of platinum nanoparticles-porous ZnO-hemin with electrocatalytic activity to construct an amplified immunosensor for detection of influenza*. *Biosensors and Bioelectronics*, 2016. **78**: p. 321-327.
- .48 Shen, F., et al., *Rapid flu diagnosis using silicon nanowire sensor*. *Nano letters*, 2012. **12**(7): p. 3722-3730.
- .49 Lee, D., et al., *Carbon nanotube electric immunoassay for the detection of swine influenza virus H1N1*. *Biosensors and Bioelectronics*, 2011. **26**(8): p. 3482-3487.
- .50 Cooper, D.R., et al., *Experimental review of graphene*. *International Scholarly Research Notices*, 2012. **2012**.
- .51 Lee, J.-H., S.-J. Park, and J.-W. Choi, *Electrical property of graphene and its application to electrochemical biosensing*. *Nanomaterials*, 2019. **9**(2): p. 297.
- .52 Alhalaili, B., et al., *Nanobiosensors for the detection of novel coronavirus 2019-nCoV and other pandemic/epidemic respiratory viruses: a review*. *Sensors* : (2020) 20, p. 6591.
- .53 Seo, G., et al., *Rapid detection of COVID-19 causative virus (SARS-CoV-2) in human nasopharyngeal swab specimens using field-effect transistor-based biosensor*. *ACS nano*, 2020. **14**(4): p. 5135-5142.
- .54 Quigley, G.R., R.D. Harris, and J.S. Wilkinson, *Sensitivity enhancement of integrated optical sensors by use of thin high-index films*. *Applied Optics*, 1999. **38**(28): p. 6036-6039.
- .55 Luff, B., et al., *Integrated optical mach-zehnder biosensor*. *Journal of lightwave technology*, 1998. : (4) 16 p. 583.
- .56 Nico, J. and M.J. Fischer, *Surface plasmon resonance: a general introduction*, in *Surface Plasmon Resonance*. 2010, Springer. p. 1-14.
- .57 Shi, L., et al., *Development of SPR biosensor for simultaneous detection of multiplex respiratory viruses*. *Bio-medical materials and engineering*, 2015. **26**(s1): p. S2207-S2216.
- .58 Chang, Y.-F., et al., *Simple Strategy for Rapid and Sensitive Detection of Avian Influenza A H7N9 Virus Based on Intensity-Modulated SPR Biosensor and New Generated Antibody*. *Analytical Chemistry*, 2018. **90**(3): p. 1861-1869.
- .59 Kim, S.A., et al., *Surface-enhanced localized surface plasmon resonance biosensing of avian influenza DNA hybridization using subwavelength metallic nanoarrays*. *Nanotechnology*, 2010. **21**(35): p. 35550.
- .60 Bai, H., et al., *A SPR aptasensor for detection of avian influenza virus H5N1*. *Sensors*, 2012. **12**(9): p. 12506-12518.
- .61 Daly, C.J. and J.C. McGrath, *Fluorescent ligands, antibodies, and proteins for the study of receptors*. *Pharmacology & therapeutics*, 2003. **100**(2): p. 101-118.
- .62 Rizal, C., et al., *Microstructure and magneto-optical surface plasmon resonance of Co/Au multilayers*. *Journal of Physics Communications*, 2018. **2**(5): p. 055010.
- .63 Rizal, C., S. Pisana, and I. Hrvoic. *Improved magneto-optic surface plasmon resonance biosensors*. in *Photonics*. 2018. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- .64 Manera, M.G., et al., *Magneto-Optical properties of noble-metal nanostructures: functional nanomaterials for bio sensing*. *Scientific reports* : (2018) 8, p. 1-12.
- .65 Brezoi, D.-V. and R.-M. Ion, *Phase evolution induced by polypyrrole in iron oxide-polypyrrole nanocomposite*. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2005. **109**(1): p. 171-175.
- .66 Wang, R., et al., *A nanowell-based QCM aptasensor for rapid and sensitive detection of avian influenza virus*. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017. **240**: p. 934-940.
- .67 Wangchareansak, T., et al., *Self-assembled glucosamine monolayers as biomimetic receptors for detecting WGA lectin and influenza virus with a quartz crystal microbalance*. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2013. **405**(20): p. 6471-6478.
- .68 Krejcova, L., et al., *Nanoscale virus biosensors: state of the art*. *Nanobiosensors in Disease Diagnosis*, 2015. **4**: p. 47-66.
- .69 Saylan, Y. and A. Denizli, *Chapter 30—virus detection using nanosensors*. *Nanosensors for Smart Cities*; Han, B., Tomer, VK, Nguyen, TA, Farmani, A., Kumar Singh, P., Eds, 2020: p. 501-511.
- .70 Yu, X., et al., *Whole-bacterium SELEX of DNA aptamers for rapid detection of E. coli O157: H7 using a QCM sensor*. *Journal of biotechnology*, 2018. **266**: p. 39-49.
- .71 Özgür, E., et al., *A new molecular imprinting- based mass- sensitive sensor for real- time detection of 17β- estradiol from aqueous solution*. *Environmental Progress & Sustainable Energy*, 2013. **32**(4): p. 1164-1169.

- .72 Cui, F. and H.S. Zhou, *Diagnostic methods and potential portable biosensors for coronavirus disease 2019*. Biosensors and bioelectronics, 2020. **165**: p. 112349.
- .73 Hahm, J.-I., *Biomedical detection via macro-and nano-sensors fabricated with metallic and semiconducting oxides*. Journal of biomedical nanotechnology, 2013. **9**(1): p. 1.
- .74 Singh, A.V., et al., *Microemulsion-Based Soft Bacteria-Driven Microswimmers for Active Cargo Delivery*. ACS Nano, 2017. **11**(10): p. 9759-9769.
- .75 Papp, I., et al., *Inhibition of influenza virus infection by multivalent sialic-acid-functionalized gold nanoparticles*. Small, 2010. **6**(24): p. 2900-6.
- .76 Sametband, M., et al., *Effective multi-strain inhibition of influenza virus by anionic gold nanoparticles*. MedChemComm, 2011. **2**(5): p. 421-423.
- .77 Cagno, V., et al., *Broad-spectrum non-toxic antiviral nanoparticles with a virucidal inhibition mechanism*. Nat Mater, 2018. **17**(2): p. 195-203.
- .78 Kim, J., et al., *Porous gold nanoparticles for attenuating infectivity of influenza A virus*. J Nanobiotechnology, 2020. **18**(1): p. 54.
- .79 Chen, Y.N., et al., *Antiviral Activity of Graphene-Silver Nanocomposites against Non-Enveloped and Enveloped Viruses*. Int J Environ Res Public Health, 2016. **13**(4): p. 1430.
- .80 Lv, X., et al., *Inhibitory effect of silver nanomaterials on transmissible virus-induced host cell infections*. Biomaterials, 2014. **35**(13): p. 4195-203.
- .81 Li, Y., et al., *Silver Nanoparticle Based Codelivery of Oseltamivir to Inhibit the Activity of the H1N1 Influenza Virus through ROS-Mediated Signaling Pathways*. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016. **8**(37): p. 24385-24393.
- .82 Lin, Z., et al., *The inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by silver nanoparticles functionalized with zanamivir*. RSC advances, 2017. **7**(2): p. 742-750.
- .83 Morris, D., et al., *Antiviral and Immunomodulatory Activity of Silver Nanoparticles in Experimental RSV Infection*. Viruses, 2019. **11**(8): p. 732.
- .84 Osminkina, L., et al., *Porous silicon nanoparticles as scavengers of hazardous viruses*. Journal of nanoparticle research, 2014. **16**(6): p. 1-10.
- .85 Lin, Z., et al., *Inhibition of H1N1 influenza virus by selenium nanoparticles loaded with zanamivir through p38 and JNK signaling pathways*. RSC advances, 2017. **7**: p. 35290-35296.
- .86 Li, Y., et al., *Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by functionalized selenium nanoparticles with amantadine through ROS-mediated AKT signaling pathways*. Int J Nanomedicine, 2018. **13**: p. 2005-2016.
- .87 Lin, Z., et al., *Restriction of H1N1 influenza virus infection by selenium nanoparticles loaded with ribavirin via resisting caspase-3 apoptotic pathway*. Int J Nanomedicine, 2018. **13**: p. 5787-5797.
- .88 Li, Y., et al., *Inhibitory activity of selenium nanoparticles functionalized with oseltamivir on H1N1 influenza virus*. Int J Nanomedicine, 2017. **12**: p. 5733-5743.
- .89 Ghaffari, H., et al., *Inhibition of H1N1 influenza virus infection by zinc oxide nanoparticles: another emerging application of nanomedicine*. J Biomed Sci, 2019. **26**(1): p. 70.
- .90 Bromberg, L., et al., *Antiviral Properties of Polymeric Aziridine- and Biguanide-Modified Core-Shell Magnetic Nanoparticles*. Langmuir, 2012. **28**(9): p. 4548-4558.
- .91 Du, T., et al., *Glutathione-Capped Ag<sub>2</sub>S Nanoclusters Inhibit Coronavirus Proliferation through Blockage of Viral RNA Synthesis and Budding*. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018. **10**(5): p. 4369-4378.
- .92 Łoczechin, A., et al., *Functional Carbon Quantum Dots as Medical Countermeasures to Human Coronavirus*. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019. **11**(46): p. 42964-42974.
- .93 Ting, D., et al., *Multisite Inhibitors for Enteric Coronavirus: Antiviral Cationic Carbon Dots Based on Curcumin*. ACS Applied Nano Materials, 2018. **1**(10): p. 5451-5459.
- .94 Tong, T., et al., *Glycyrrhizic-acid-based carbon dots with high antiviral activity by multisite inhibition mechanisms*. Small, 2020. **16**(13): p. 1906206.
- .95 Huang, S., et al., *Benzoxazine monomer derived carbon dots as a broad-spectrum agent to block viral infectivity*. J Colloid Interface Sci, 2019. **542**: p. 198-206.
- .96 Zoppe, J.O., et al., *Synthesis of Cellulose Nanocrystals Carrying Tyrosine Sulfate Mimetic Ligands and Inhibition of Alphavirus Infection*. Biomacromolecules, 2014. **15**(4): p. 1534-1542.

- .97 Lima, T.L.C., et al., *Improving Encapsulation of Hydrophilic Chloroquine Diphosphate into Biodegradable Nanoparticles: A Promising Approach against Herpes Virus Simplex-1 Infection*. *Pharmaceutics*, 2018. **10**(4): p. 255.
- .98 Kong, B., et al., *Virucidal nano-perforator of viral membrane trapping viral RNAs in the endosome*. *Nat Commun*, 2019. **10**(1): p. 185.
- .99 Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. *Cell*, 2020. **181**(2): p. 271-280.e8.
- .100 Ou, X., et al., *Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV*. *Nat Commun*, 2020. **11**(1): p. 1620.
- .101 Wang, Q., et al., *Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2*. *Cell*, 2020. **181**(4): p. 894-904.e9.
- .102 Yan, R., et al., *Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2*. *Science*, 2020. **367**(6485): p. 1444-1448.
- .103 Hu, T.Y., M. Frieman, and J. Wolfram, *Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19*. *Nat Nanotechnol*, 2020. **15**(4): p. 247-249.
- .104 Yang, X.X., C.M. Li, and C.Z. Huang, *Curcumin modified silver nanoparticles for highly efficient inhibition of respiratory syncytial virus infection*. *Nanoscale*, 2011. **3**(10): p. 3040-8.
- .105 Galdiero, S., et al., *Silver nanoparticles as potential antiviral agents*. *Molecules*, 2011. **16**(10): p. 8894-918.
- .106 Huang, X., et al., *Novel Gold Nanorod-Based HRI Peptide Inhibitor for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019. **11**(22): p. 19799-19807.
- .107 de Souza e Silva, J.M., et al., *Viral Inhibition Mechanism Mediated by Surface-Modified Silica Nanoparticles*. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016. **8**(26): p. 16564-16572.
- .108 Li, Y., et al., *Inhibition of H1N1 influenza virus-induced apoptosis by selenium nanoparticles functionalized with arbidol through ROS-mediated signaling pathways*. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019. **7**(27): p. 4252-4262.
- .109 Du, T., et al., *Antiviral Activity of Graphene Oxide–Silver Nanocomposites by Preventing Viral Entry and Activation of the Antiviral Innate Immune Response*. *ACS Applied Bio Materials*, 2018. **1**(5): p. 1286-1293.
- .110 Meléndez-Villanueva, M.A., et al., *Virucidal Activity of Gold Nanoparticles Synthesized by Green Chemistry Using Garlic Extract*. *Viruses*, 2019. **11**(12): p. 1111.
- .111 Wang, Z., et al., *Nanoparticle-based artificial RNA silencing machinery for antiviral therapy*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. **109**(31): p. 12387-92.