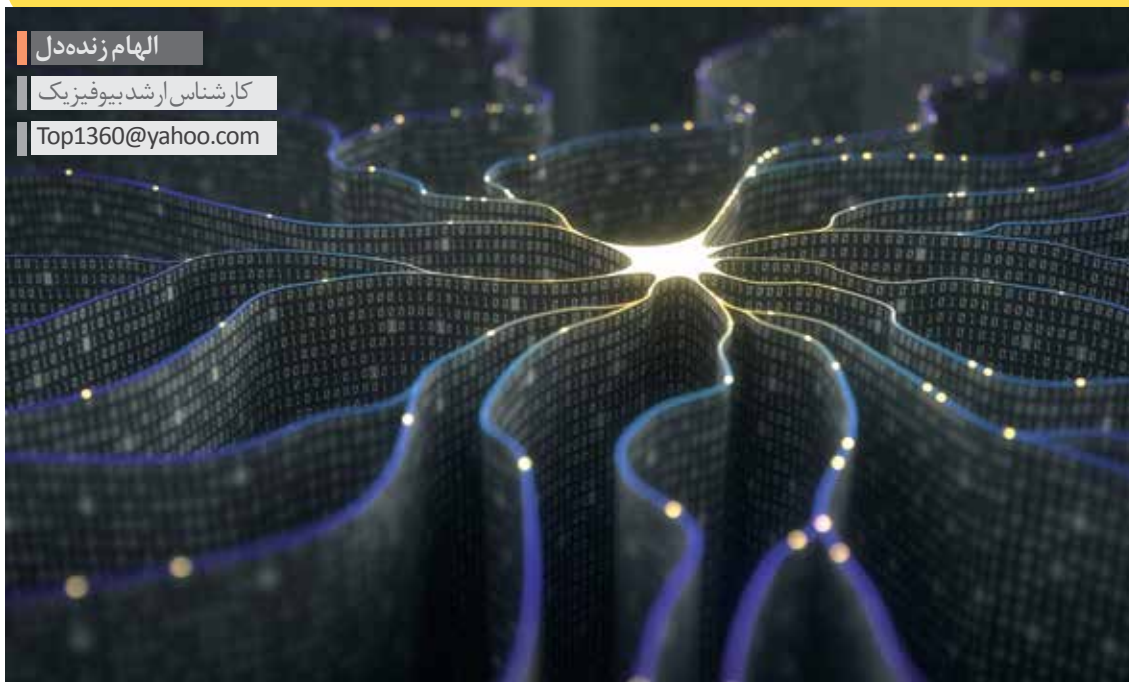


کاربرد نانوذرات وپروسی در پزشکی

الهام زنده دل

کارشناس ارشد بیوفیزیک

Top1360@yahoo.com



چکیده

نانوذرات پایه‌ای در حال حاضر برای کاربردهای پزشکی در حال توسعه هستند. این نانوذرات شامل مواد مصنوعی و نیز بنیان‌های طبیعی، مانند نانوذرات ویروسی و ذرات فاقد ژنوم مشابه ویروس هستند. طیف وسیعی از روش‌های مهندسی شیمی و ژنتیک باعث می‌شوند نانوذرات ویروسی هدفمند، فرمولاسیون‌ها و بارهای بزرگ، معرف‌های تصویربرداری، یا مواد دارویی را حمل کنند. علاوه بر این، می‌توان این ذرات را با ایجاد لیگاندهای پپتیدی روی سطح ذرات تولید کرد. در این مقاله، دربارهٔ برجسته‌ترین و پیشرفته‌ترین اصول مهندسی ویروس و پیشرفت‌های آن بحث خواهیم کرد. زمان زیادی طول نخواهد کشید که نانوفناوری ویروسی نقش مهمی در کلینیک‌ها به عهده خواهد داشت.

کلیدواژه‌ها: نانوذرات ویروسی، ذرات ویروس مانند، مهندسی ژنتیک، دارورسانی، تصویربرداری.

۱. طبقه‌بندی نانومواد برای کاربردهای پزشکی

خواص منحصر به فرد نانوذرات قرار است نسل جدیدی از روش‌های تشخیصی به کمک واکنشگرها را به وجود آورد و با نسبت سیگنال به نویز بالاتر نسبت به روش‌های تصویربرداری فعلی کمک کند. همچنین قرار است این ذرات به درمان‌های هدفمندی که

بیشتر از داروهای امروزی مفیدند و اثرهای نامطلوب کمتری دارند، یاری رسانند. نسبت سطح به حجم نانومواد بزرگتر از سایر حامل‌های قدیمی است و این مواد ظرفیت بیشتری برای حمل مواد دارویی و یا معرف‌های تصویربرداری دارند. توانایی تزریق نانوذرات با لیگاندهای متصل شده به آن‌ها بالاست، یعنی می‌توانند به تشخیص و درمان کمک کنند و

همچنین مواد را به سلول‌های خاص تحویل دهند. در حال حاضر چندین نوع از نانومواد در حال توسعه هستند، از جمله مواد مصنوعی و طبیعی مانند نانوذرات ویروسی که هریک از آن‌ها مزایا و محدودیت‌های خاص خود را دارد و با توجه به خواص فارماکوکینتیک، سمیت، ایمنی‌زایی و خاصیت بافت هدف برای عملکرد خاصی انتخاب می‌شود.

تاکنون بیش از ۲۵ مدل دارورسانی برای استفاده بالینی، از جمله پگیلاسیون^۱، تأیید شده است. دوکسوروبیسین^۲ لیپوزومی، آلبومین متصل به پاکلی تاکسل^۳، مواد کنتراست‌دهنده مبتنی بر نانوذرات برای استفاده در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، پلی (اسید لاکتیک-گلیکولیک اسید) برای دارورسانی مبتنی بر ویروس به وسیله تزریق واکسن‌ها (۱ و ۲). فرمول‌های بیشتری در حال حاضر تحت آزمایش بالینی هستند (۳). با این حال، تأخیر قابل توجهی بین توسعه سامانه‌های جدید پزشکی نانو و توزیع آن‌ها در کلینیک‌ها وجود دارد که اغلب به علت زیست‌تجزیه‌پذیر نبودن و مقاومت بدن است. نتایج آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی تکرارشدنی نیستند و بنابراین، تحقیقات روی سامانه‌های نانوذرات زیست‌سازگار متمرکز است؛ یعنی زیست‌نانو موادی که به‌طور طبیعی با محیط زیست سازگارند و بنابراین، به دنبال کاندیداهای امیدوارکننده‌ای هستند که در آزمایش‌های درون‌تنی از آن‌ها استفاده کنند.

۲. نانوذرات ویروسی

ویروس‌ها به‌طور طبیعی به شکلی تکامل یافته‌اند تا سلول‌های خاصی را که کارایی بالایی دارند، آلوده کنند و محتویات ژنتیک خود را از طریق این سلول‌ها تکثیر کنند. بنابراین، ویروس‌ها امکان توسعه دارورسانی هدفمند یا واکنش‌های تصویربرداری خاص بافت را فراهم می‌کنند. علاقه به بهره‌برداری از نانوذرات ویروسی (VNP ها) و ذرات ویروس مانند (VLP ها) باعث شده است تا زیست‌شناسان، شیمی‌دان‌ها، مهندسان و محققان پزشکی به مطالعه بیشتر آن‌ها بپردازند. ذرات ویروس مانند مشابه ژنوم‌های آزاد هستند و می‌توانند به‌عنوان یک زیرمجموعه از VNP ها در نظر گرفته شوند. VNP های مشتق شده از گیاهان و باکتری‌ها به‌طور ویژه‌ای ارزشمندند، زیرا نه تنها زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیرند، بلکه در انسان و سایر پستانداران نیز به‌عنوان عوامل غیرعفونی و بی‌خطر در نظر گرفته می‌شوند (۴ و ۵). ویژگی‌های نانوذرات ویروسی به خوبی شناخته شده است. این

ساختارهای یک‌پارچه را می‌توان در مقادیر زیاد تولید کرد (۶ و ۷). براساس ساختارهای بسیار متقارن VNP ها می‌توان آن‌ها را به‌عنوان یکی از پیشرفته‌ترین و کارآمدترین نانومواد تولیدشده در طبیعت در نظر گرفت. ساختار اساسی VNP را می‌توان به طرق مختلفی برنامهریزی کرد. به‌عنوان مثال، می‌توان حفره داخلی آن‌ها را با مولکول‌های دارویی، مواد مورد نیاز در تصویربرداری، نقاط کوانتومی و دیگر نانوذرات پر کرد؛ در حالی که در سطح خارجی آن‌ها می‌توان لیگاند‌های هدفمند قرار داد تا نانوذرات را به سلول‌های خاص تحویل دهند (۸).

۳. تولید و مهندسی

۳-۱. تولید نانوذرات ویروسی و ذرات ویروس مانند

نانوذرات ویروسی را می‌توان با کمترین آسیب در میزبان طبیعی خود تولید کرد؛ در حالی که ذرات ویروس مانند برای تولید در سامانه‌های بیان ناهمگن مناسب‌ترند. نانوذرات ویروسی مبتنی بر ویروس‌های گیاهی مانند ویروس موزاییک (Brome BMV)، ویروس Cowpea chlorotic mottle (CCMV)، ویروس موزاییک (CPMV)، ویروس سیب‌زمینی X (PVX) و Cowpea، ویروس موزاییک توتون (TMV) را می‌توان در مقادیر گرمی در گیاهان تولید کرد. عملکرد مشابه با نانوذرات ویروسی با اساس باکتریوفازی مانند MS۲، Qβ، HK۹۷ و M۱۳ با استفاده از کشت باکتری اشریشیا کلای به‌دست می‌آیند. ذرات ویروس مانند و کایمری (جهش‌یافته) و نانوذرات ویروسی اغلب در سامانه‌های بیان هترولولوژیک، مانند E.coli و مخمر تولید می‌شوند. ذرات ویروس مانند مبتنی بر ویروس‌های یوکاریوتی، تمایل دارند با حامل‌های باکلوویروس در سلول‌های حشرات (۹)، یا حامل آدنوویروس در سلول‌های پستانداران (۱۰) تولید شوند. ذرات ویروس مانند همچنین می‌توانند به‌طور مستقیم از نانوذرات ویروسی به‌وسیله تورم ناشی از pH تولید شوند و پس از هیدرولیز قلیایی، نوکلئیک اسیدهای تولید شده آزاد شوند (۱۱).

۳-۲. مهندسی ژنتیک

VNP ها و VLP ها از زیر مجموعه‌های پروتئینی جمع‌آوری شده‌ای ساخته می‌شوند که ساختار و خواص فیزیکی و شیمیایی آن‌ها می‌تواند توسط مهندسی ژنتیک تغییر یابد. این مسئله

مزیت واضح تری نسبت به هر ماده مصنوعی ارائه می دهد؛ زیرا تغییرات شیمیایی ۱۰۰٪ کارآمد نیستند. مهندسی ژنتیک می تواند برای وارد کردن آمینواسیدهایی که به عنوان عاملی برای اتصال استفاده می شود، به کار گرفته شود.

۳-۲. مهندسی شیمی و بسته بندی محموله در کپسول

پروتئین های پوششی VNP / VLP را می توان با استفاده از پروتکل های اتصالات زیستی اصلاح شیمیایی کرد. آمینواسیدهای دارای زنجیره های واکنش پذیر، مانند لیزین، سیستئین، آسپارات و گلوتامات را می توان با آنتی بادی ها، الیگونیوکلئوتیدها، پپتیدها، پروتئین ها، کربوهیدرات ها، واکنش های فلورسنت و داروها فعال کرد. علاوه بر این، این روش ها را می توان برای ترکیب گروه های عملکردی مصنوعی با کمک علم شیمی انتخاب کرد و در اتصال تیروزین دیازونیم و واکنش اکسید هیدروژن مورد استفاده قرار داد (۸).

۴. از مهندسی تا کاربرد بالقوه

چند واکنش برای بیماری های عفونی براساس ذرات ویروس مانند پستانداران تولید شده است که در حال حاضر در کلینیک ها مورد استفاده قرار می گیرند (۱۳ و ۱۴)؛ در همین حال، عملکردهای مشابه برای جلوگیری از سرطان نیز در حال توسعه اند. انتقال ژن ویروس های انسانی به بیماران انسانی با استفاده از حامل های ویروسی پستانداران صورت می گیرد، چندین فرمولاسیون در حال حاضر وجود دارند که تحت آزمایش های بالینی هستند (۱۵). بسیاری از حامل های جدید VNP / VLP به شکل پیش روندهای در حال توسعه هستند و تمرکز به سمت استفاده از باکتریوفاژها و ویروس های گیاهی است؛ زیرا استفاده از آن ها برای انسان امن تر است.

۴-۱. واکنش های مبتنی بر VLP و VNP های کایمری

ویروس ها راهکار مفیدی برای تولید واکنش های جدید ارائه می دهند؛ زیرا ساختار پروتئینی تکراری آن ها، ذرات طبیعی و پاتوژن وابسته به الگوهای مولکولی، باعث افزایش ایمنی بدن نسبت به آن ها می شود. در این مورد، سه راهبرد اساسی کاربرد دارد:

• نانوذرات ویروسی توسط درمان های شیمیایی

بدون عفونت ارائه می شوند؛

• ذرات مشابه ویروس فاقد ژنوم و بدون عفونت در سیستم های بیان هتروژن تولید می شوند.

• نانوذرات ویروس های کایمری توسط مهندسان ژنتیک ایجاد می شوند و از این راهبرد اغلب برای ویروس هایی که به طور طبیعی انسان را آلوده نمی کنند، استفاده می شود (۱۶). اگرچه ایمن سازی برای توسعه واکنش ها مطلوب است، اما کارایی نانومواد مورد استفاده در واکنش های تصویربرداری یا تحویل دارو کاهش می یابد. بنابراین، تلاش شده است تا VNP ها را از دستگاه ایمنی محافظت کنند و بهترین روش محافظت از آن ها متصل کردن زنجیرهای پلی اتیلن گلیکول به سطح خارجی آن ها است. نشان داده شده است که این کار باعث کاهش تعاملات خاص و ایمنی زایی VNP ها هنگام افزایش زمان و ثبات پلاسمای خون می شود (۱۷ و ۱۸).

۴-۲. تحویل هدفمند

استفاده از نانوذرات هدفمند از جمله روش های تشخیصی و درمانی با ارزش محسوب می شوند؛ زیرا نسبت سیگنال به نویز را که در تصویربرداری وجود دارد، بدون استفاده از رنگ آمیزی پس زمینه افزایش می دهند و آن ها را بهبود می بخشند. برای افزایش اثربخشی داروها و کاهش عوارض جانبی، تمرکز بر مولکول های درمانی مورد نیاز کمک شایانی می کند. توسعه نانوذرات هدفمند از طریق استفاده از اطلاعات موجود برای کشف اهداف مولکولی خاص و لیگاندها تسهیل شده است (۱۹ و ۲۰). در دو سال گذشته، چندین فرمولاسیون براساس VNP طراحی شده و برای هدف قرار دادن سلول های سرطانی از آن ها استفاده شده است (۲۱ و ۲۲). اخیراً، هدف قرار دادن تومور درون تنی با ذرات CPMV متصل شده به لیگاندهای پپتیدی انجام شده و نشان داده شده است که فرمولاسیون CPMV قادر به عبور از لایه های اندوتلیال است و می تواند درون تومور موضع بگیرد (۲۳). فرمولاسیون CPMV اصلاح شده به کمک پیوند کوالانسی با رنگ فروسرخ و پپتیدهای بومبسین با هدف قرار دادن گیرنده پپتید گاسترین آزاد روی سلول های سرطانی پروسستات نمایان می شوند (شکل ۲) (۲۴). این مطالعات نشان می دهند که VNP ها می توانند به طور مؤثر در محل بیماری قرار گیرند و راه را برای توسعه بیشتر واکنش های تصویربرداری با بافت خاص و داروها هموار کنند.

نانوذرات ویروسی را می توان با کمترین آسیب در میزبان طبیعی خود تولید کرد

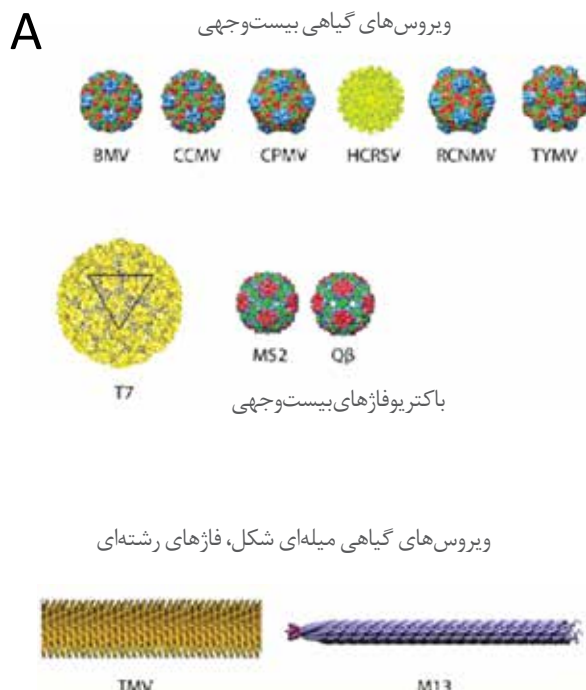
۳-۴. درمان به کمک نانوذرات ویروس و حامل های ژن درمانی

به سلول های پستانداران را می توان بدون یک ویروس کمکی یا هر عامل ساماندهی دیگری به دست آورد، اما ویروس ها و سایر عوامل انتقال اجازه می دهند تا از تومور تصویربرداری، یا میزان دارورسانی را اندازه گیری کرد (شکل ۴) (۲۶ و ۲۷).

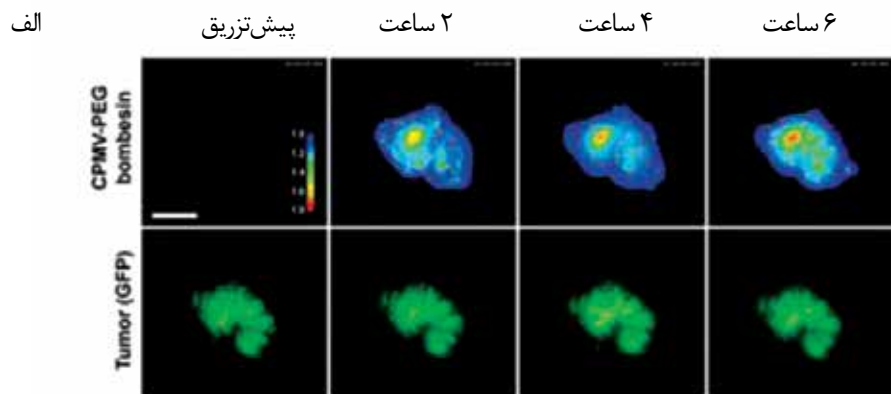
۴-۴. تصویربرداری

نانوذرات ویروسی را می توان به طور کوانتومی در بسیاری از واکنش های مختلف تصویربرداری، مانند اتصال به رنگ های فلورسنت شرکت داد. همچنین می توانند برای تصویربرداری داخل عروقی استفاده شوند و به سنسورهای CFMV فلورسنت اجازه می دهند که در جریان خون جنین موش و جوجه در عمق ۵۰۰ میکرومتر و تا ۷۲ ساعت به شکل زنده تصویربرداری انجام شود (۱۸). این سنسورهای CPMV به طور خاص سلول های اندوتلیال را در تعامل با ویمنتین نمایش و روی سطح سلول ها را

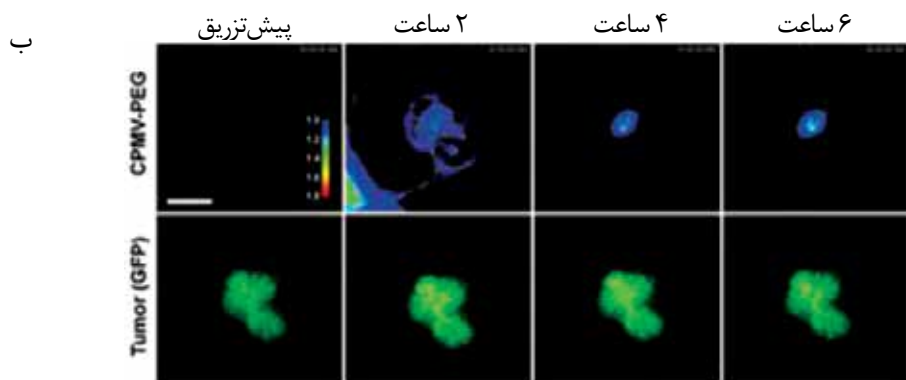
نقش طبیعی ویروس هایی که نوکلئیک اسیدها را به سلول ها می رسانند، باعث می شود تا آن ها به عنوان حامل ژن درمانی مناسب باشند و در آزمایش های بالینی چندین گونه از ویروس های پستانداران مورد بررسی قرار گرفته است (۱۵). سمیت ذاتی ویروس های پستانداران باعث ایجاد نگرانی هایی برای استفاده از آن ها به عنوان حامل شده است و تحقیقات را به استفاده از حامل های ویروسی غیر پستانداران مانند باکتریوفاژها ترغیب کرده است. به تازگی نشان داده شده است که ذرات MS۲ اصلاح شده با پپتیدهای TAT HIV-۱ به عنوان عوامل نفوذ سلولی مؤثر در انتقال ژن عمل می کنند (۲۵). مطالعه روی نانوذرات ویروس M۱۳، به ویژه برای هدف قرار دادن تومورهای جامد پس از تجویز سیستمیک در موش نیز نتایج امیدبخشی را نشان داده است. انتقال دارو



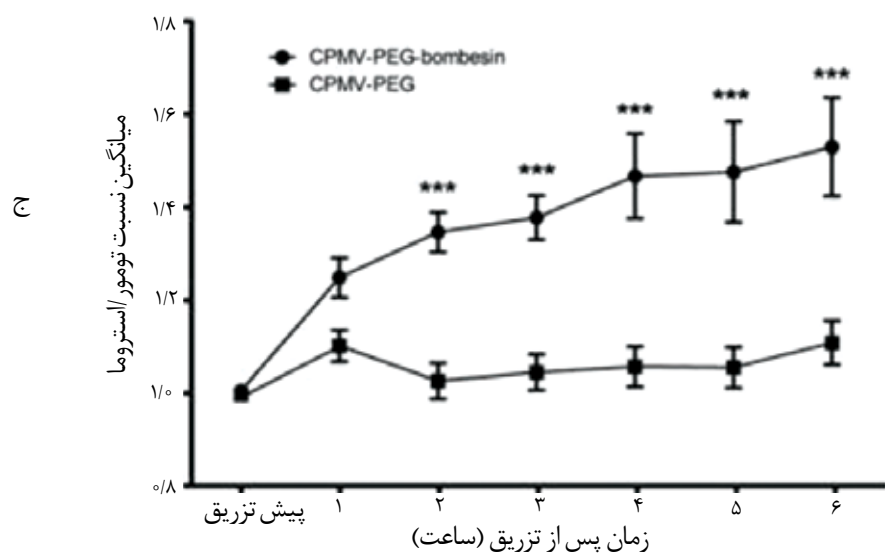
شکل ۱. نانوذرات ویروسی (VNP) در علم مواد و پزشکی کاربرد دارند. ویروس های گیاهی بیست وجهی: ویروس موزایک (BMV) (Brome)، ویروس (CCMV) (Cowpea chlorotic mottle)، ویروس موزایک (CPMV) (Cowpea)، ویروس (HCRSV) (Red clover necrotic mottle)، ویروس (TYMV) (Red clover necrotic mottle)، ویروس (RCNMV) (Red clover necrotic mottle)، ویروس (TMV) (Tobacco mosaic virus)، ویروس (Ad) (Adenovirus)، ویروس موزایک تنباکو (TMV)، باکتریوفاژ M۱۳.



الف. تصویربرداری کانونی فلئورسانس به شکل زنده از PC-3 تومور پروستات (کانال سبز) نشان دهنده جذب از نشانگر AF647 CPMV-PEG-bombesin در طی زمان است. تصاویر نمایانگر تعداد آزمایشات هستند یعنی $n = 10$. میزان رنگ مربوط به نسبت تومور/استروما است (به کلید دقت کنید). نوار مقیاس = ۳ میلیمتر

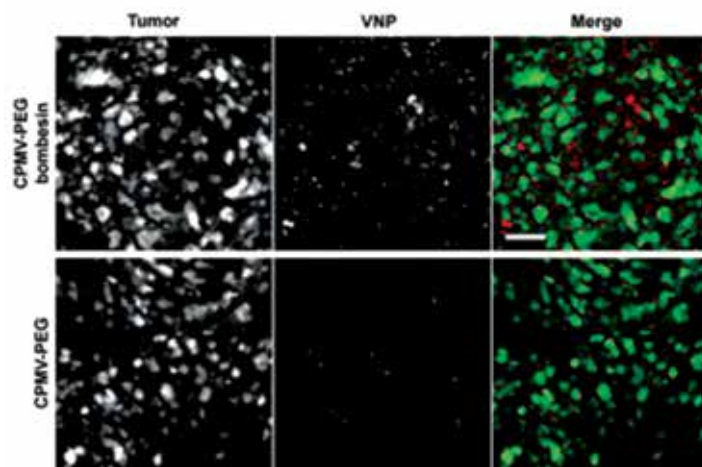


ب. تصویربرداری از داخل تومور PC-3 پروستات (کانال سبز) نشان دهنده جذب نشانگر AF647 CPMV-PEG (نقشه گرما) در طول زمان است. تصاویر نمایانگر تعداد آزمایشات هستند یعنی $n = 10$. میزان رنگ مربوط به نسبت تومور/استروما است (به کلید دقت کنید) نوار مقیاس = ۳ میلیمتر.



ج. مقادیر کم جذب تومور متصل به CPMV در طول زمان، $n = 10$ تعداد آزمایش در هر گروه. مقادیر بیان شده به عنوان میانگین نسبت تومور/استروما، با استفاده از کانال GFP برای مشخص کردن تومور به کار رفته است. جذب CPMV-PEG بمبوسین در ۲ ساعت به طور معنی داری بیشتر از CPMV-PEG است و فراتر از حد انتظار است. ($P < 0.0001$)

د



د. انباشت CPMV متصل شونده در یافت تومور که با کمک میکروسکوپ فلوروسانس کنفوکال از بخش‌های منتخب یافت اندازه‌گیری شده است. تصاویر خاکستری رنگ و رنگ‌های ترکیبی با PC-3 ارائه شده است. سلول‌های GFP (سبز) و CPMV-AF647 متصل شونده (قرمز) نوار مقیاس = ۷۵ میکرومتر. از منبع ۲۴ استفاده شده است.

ذرات کپسولی شده و خودمجمع شونده را می‌توان برای پر کردن حفره‌های این ذرات با بارهای مختلف استفاده شود. این انعطاف‌پذیری منحصر به فرد مزایای بسیاری نسبت به نانوذرات مصنوعی دارند. فنون نانو فناوری و ویروسی هنوز در مراحل نسبتاً اولیه توسعه قرار دارد. با این حال، با توجه به اینکه برخی از فناوری‌های مبتنی بر نانو، تقریباً سه دهه پیش معرفی شده‌اند. VNP ها گام‌های بلندی به سوی کلینیک‌ها برداشته‌اند. یکی از دلایل این امر آن است که فناوری VNP راهکاری بسیار متنوع در زمینه مهندسی شیمی و توسعه کاربردهای زیست‌پزشکی ارائه می‌دهد. تحقیقات بیشتر برای ایجاد یک درک جامع از خواص رفتاری سامانه‌های حامل VNP / VLP درون تنی برای تسهیل استفاده از نانوموادهای مبتنی بر ویروس در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و درمانگاه‌ها لازم است.

نشان می‌دهند و جذبشان توسط سلول‌های اندوتلیوم تومور افزایش می‌یابد (۲۸). این ویژگی خاص CPMV برای تصویربرداری از آنژیوژن تومور مورد استفاده قرار گرفته است (۲۹). پتانسیل تصویرسازی از سلول‌های تومور و متاستاتیک در مطالعات اخیر نشان داده شده است که CPMV با انواع سلول‌های سرطانی انسان ارتباط برقرار می‌کند و می‌تواند در داخل تومورهای بدن زندگی کند (۳۰).

چشم‌انداز

VNP ها و VLP ها زمینه‌های متنوعی از کاربردهای زیست‌پزشکی، از جمله پیشگیری، تشخیص، نظارت و درمان را فراهم می‌کنند. اصلاح شیمیایی و ژنتیک را می‌توان برای تولید ویژگی‌های متعدد به کار برد. به عنوان مثال، اضافه کردن مواد دارویی، سموم، معرف‌های تصویربرداری، اپی‌توپ‌ها و پپتیدهای هدف خاص به سطوح داخلی و خارجی

استفاده از

نانوذرات

هدفمند از

جمله روش‌های

تشخیصی

و درمانی با

ارزش محسوب

می‌شوند



شکل ۲. تصویربرداری از جذب نانوذرات ویروسی در تومورهای پروستات

targeting using protein-engineered VNPs. [PubMed: 21182418]

23. Brunel FM, Lewis JD, Destito G, Steinmetz NF, Manchester M, Stuhlmann H, Dawson PE. Hydrazone Ligation Strategy to Assemble Multifunctional Viral Nanoparticles for Cell Imaging and Tumor Targeting. *Nano Lett.* 2010; 10(3):1093–1097. Tumor targeting using peptide- engineered VNPs. [PubMed: 20163184]

24. Steinmetz NF, Ablack A, Hickey JL, Ablack J, Manocha B, Mymryk JSLGL, Lewis JD. Intravital Imaging of Human Prostate Cancer using Viral Nanoparticles Targeted to Gastrin-Releasing Peptide Receptors. *Small.* in press. Tumor targeting using peptide-engineered VNPs.

25. Wei B, Wei YX, Zhang K, Wang J, Xu RH, Zhan S, Lin GG, Wang W, Liu M, Wang JN, Zhang R, et al. Development of an antisense RNA delivery system using conjugates of the MS2 bacteriophage capsids and HIV-1 TAT cell penetrating peptide. *Biomed Pharmacother.* 2009; 63(4):313–318. [PubMed: 18823738]

26. Hajitou A, Trepel M, Lilley CE, Soghomonyan S, Alauddin MM, Marini FC, Restel BH, Ozawa MG, Moya CA, Rangel R, Sun Y, et al. A hybrid vector for ligand-directed tumor targeting and molecular imaging. *Cell.* 2006; 125(2):385–398. Gene-delivery using engineered VNPs. [PubMed: 16630824]

27. Trepel M, Stoneham CA, Eleftherohorinou H, Mazarakis ND, Pasqualini R, Arap W, Hajitou A. A heterotypic bystander effect for tumor cell killing after adeno-associated virus/phage-mediated, vascular-targeted suicide gene transfer. *Mol Cancer Ther.* 2009; 8(8):2383–2391. [PubMed: 19671758]

28. Koudelka KJ, Destito G, Plummer EM, Trauger SA, Siuzdak G, Manchester M. Endothelial Targeting of Cowpea Mosaic Virus (CPMV) via Surface Vimentin. *Plos Pathog.* 2009; 5(5)

29. Leong HS, Steinmetz NF, Ablack A, Destito G, Zijlstra A, Stuhlmann H, Manchester M, Lewis JD. Intravital imaging of embryonic and tumor neovasculature using viral nanoparticles. *Nat Protoc.* 2010; 5(8):1406–1417. Use of fluorescent VNPs for intravital imaging applications. [PubMed: 20671724]

30. Steinmetz NF, Cho C-F, Ablack A, Lewis JD, Manchester M. CPMV nanoparticles target surface vimentin on cancer cells. *Nanomedicine.* 2011 in press

31. Hooker JM, O'Neil JP, Romanini DW, Taylor SE, Francis MB. Genome-free viral capsids as carriers for positron emission tomography radiolabels. *Mol Imaging Biol.* 2008; 10(4):182–191. VNPs for PET imaging. [PubMed: 18437498]

77. Flexman JA, Cross DJ, Lewellen BL, Miyoshi S, Kim Y, Minoshima S. Magnetically targeted viral envelopes. A PET investigation of initial biodistribution. *Ieee T Nanobiosci.* 2008; 7(3):223–232.

yeast expression clones or plants. *Journal of Virological Methods.* 2010; 166(1–2):77–85. [PubMed: 20219539]

12. Ren Y, Wong SM, Lim LY. Folic acid-conjugated protein cages of a plant virus. A novel delivery platform for doxorubicin. *Bioconjugate Chem.* 2007; 18(3):836–843. Targeted drug- delivery using VNPs.

13. Mcaleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, Wampler DE, Miller WJ, Hilleman MR. Human Hepatitis-B Vaccine from Recombinant Yeast. *Nature.* 1984; 307(5947):178–180. [PubMed: 6318124]

14. Martin SJ, Vyakarnam A, Cheingsongpopov R, Callow D, Jones KL, Senior JM, Adams SE, Kingsman AJ, Matear P, Gotch FM, Mcmichael AJ, et al. Immunization of Human Hiv-Seronegative Volunteers with Recombinant P17/P24-Ty Virus-Like Particles Elicits Hiv-1 P24- Specific Cellular and Humoral Immune-Responses. *Aids.* 1993; 7(10):1315–1323. [PubMed: 8267904]

15. Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J, Edelstein RM. Gene therapy clinical trials worldwide 1989– 2004 - an overview. *J Gene Med.* 2004; 6(6):597–602. [PubMed: 15170730]

16. Plummer EM, Manchester M. Viral nanoparticles and virus-like particles: platforms for contemporary vaccine design. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2010 Review describing the applications of VNPs as platforms for vaccine development.

17. Raja KS, Wang Q, Gonzalez MJ, Manchester M, Johnson JE, Finn MG. Hybrid virus-polymer materials. 1. Synthesis and properties of PEG-decorated cowpea mosaic virus. *Biomacromolecules.* 2003; 4(3):472–476. [PubMed: 12741758]

18. Lewis JD, Destito G, Zijlstra A, Gonzalez MJ, Quigley JP, Manchester M, Stuhlmann H. Viral nanoparticles as tools for intravital vascular imaging. *Nat Med.* 2006; 12(3):354–360. Use of fluorescent VNPs for intravital imaging applications. [PubMed: 16501571]

19. Ruoslahti E, Bhatia SN, Sailor MJ. Targeting of drugs and nanoparticles to tumors. *J Cell Biol.* 2010; 188(6):759–768. [PubMed: 20231381]

20. Arap W, Haedicke W, Bernasconi M, Kain R, Rajotte D, Krajewski S, Ellerby HM, Bredesen DE, Pasqualini R, Ruoslahti E. Targeting the prostate for destruction through a vascular address. *P Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(3):1527–1531.

21. Loo L, Guenther RH, Lommel SA, Franzen S. Infusion of dye molecules into Red clover necrotic mosaic virus. *Chem Commun.* 2008; (1):88–90.

22. Huang RK, Steinmetz NF, Fu CY, Manchester M, Johnson JE. Transferrin-mediated targeting of bacteriophage HK97 nanoparticles into tumor cells. *Nanomedicine (Lond).* 2011; 6(1):55–68. Tumor cell

پی نوشت ها

1. PEGylation
2. doxorubicin
3. Paclitaxel

منابع

1. Wagner V, Dullaart A, Bock AK, Zweck A. The emerging nanomedicine landscape. *Nat Biotechnol.* 2006; 24(10):1211–1217. [PubMed: 17033654]
2. Peek LJ, Middaugh CR, Berkland C. Nanotechnology in vaccine delivery. *Adv Drug Deliver Rev.* 2008; 60(8):915–928.
3. Farrell D, Alper J, Ptak K, Panaro NJ, Grodzinski P, Barker AD. Recent Advances from the National Cancer Institute Alliance for Nanotechnology in Cancer. *Acs Nano.* 2010; 4(2):589–594. [PubMed: 20175564]
4. Singh P, Prasuhn D, Yeh RM, Destito G, Rae CS, Osborn K, Finn MG, Manchester M. Bio- distribution, toxicity and pathology of cowpea mosaic virus nanoparticles in vivo. *J Control Release.* 2007; 120(1–2):41–50. Describes the in vivo properties of CPMV. [PubMed: 17512998]
5. Kaiser CR, Flenniken ML, Gillitzer E, Harmsen AL, Harmsen AG, Jutila MA, Douglas T, Young MJ. Biodistribution studies of protein cage nanoparticles demonstrate broad tissue distribution and rapid clearance in vivo. *Int J Nanomed.* 2007; 2(4):715–733. Describes the in vivo properties of CCMV.
6. Doan DN, Lee KC, Laurinmaki P, Butcher S, Wong SM, Dokland T. Three-dimensional reconstruction of hibiscus chlorotic ringspot virus. *J Struct Biol.* 2003; 144(3):253–261. [PubMed: 14643194]
7. Sachse C, Chen JZ, Coeureux P-D, Stroupe ME, Fändrich M, Grigorieff N. High-resolution Electron Microscopy of Helical Specimens. A Fresh Look at Tobacco Mosaic Virus. *Journal of Molecular Biology.* 2007; 371(3):812–835. [PubMed: 17585939]
8. Pokorski JK, Steinmetz NF. The Art of Engineering Viral Nanoparticles. *Mol Pharm.* 2010 Review article on the chemical engineering of VNPs.
9. Schneemann A, Young MJ. Viral assembly using heterologous expression systems and cell extracts. *Adv Protein Chem.* 2003; 64:1–36. Review article on production of VNPs. [PubMed: 13677044]
10. Garnier A, Cote J, Nadeau I, Kamen A, Massie B. Scale-up of the adenovirus expression system for the production of recombinant protein in human 293S cells. *Cytotechnology.* 1994; 15(1–3): 145–155. [PubMed: 7765926]
11. Mueller A, Kadri A, Jeske H, Wege C. In vitro assembly of Tobacco mosaic virus coat protein variants derived from fission