

Biological Aspects and Clinical Applications of Nanoparticles on Treatment and Prophylaxis of HIV

Mohammad Saedi^{1,2}, Fatemeh Mehranfar^{1,2}, Shaghayegh Omidi², Fatemeh Zahra Ehsani^{1,2}, Omid Pajand^{3*}

Department of Laboratory Science, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
Student Research Committee, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

 [10.30699/ijmm.14.5.512](https://doi.org/10.30699/ijmm.14.5.512)



ABSTRACT

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) is a descriptive type of immune system dysfunction disorder which is caused by HIV infection. Since its discovery, HIV has been responsible for the death of more than 25 million people worldwide, and many people are infected with HIV each year. Because of the structural complexity of the virus and the lack of a promising vaccine, several antiviral drugs, and nucleic acid therapies such as siRNA have been studied and evaluated for the HIV prevention. The antiviral treatments have considerably improved the quality and hope of life for the infected people, but along with the capacity to adapt to the virus, it has prevented further success. Nanotechnology approaches have had a positive impact on the prevention and treatment of different diseases. Various nanoparticles and substances have been evaluated for the antiviral drugs improvement for the prophylaxis and treatment of AIDS. Some nanoparticles which have been discussed in this article include liposomes, dendrimers, gold nanoparticles, polymeric nanoparticles, nanofibers, silver nanoparticles, and drug nanocrystals. In this review study, the nanotechnology approaches, the structure and properties of nanoparticles and their function in the prophylaxis and treatment of HIV were discussed.

Keywords: HIV, Nanoparticles, Gene therapy, Prophylaxis, Drug delivery

Received: 2020/06/08;

Accepted: 2020/08/12;

Published Online: 2020/09/26

Corresponding Information:

Omid Pajand, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
Email: om24pa@yahoo.com



Copyright © 2020, This is an original open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usages with proper citation.

Use your device to scan and read the article online



Saedi M, Mehranfar F, Omidi SH, Ehsani F.Z, Pajand O. Biological Aspects and Clinical Applications of Nanoparticles on Treatment and Prophylaxis of HIV. Iran J Med Microbiol. 2020; 14 (6) : 502-542

Download citation: [BibTeX](#) | [RIS](#) | [EndNote](#) | [Medlars](#) | [ProCite](#) | [Reference Manager](#) | [RefWorks](#)

Send citation to:  [Mendeley](#)  [Zotero](#)  [RefWorks](#)

Introduction

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) is one of the basic public health issues in different societies. Unfortunately, the lack of awareness, equipment, and education has augmented the number of people suffering from this disease. Studies have shown that most individuals have this disease from adolescence. AIDS epidemics have significantly affected its side effects and mortality. It is estimated that 33.4 million people worldwide have HIV (1), and 25 million people have died because of this disease

(2). It has been reported that more than 95% of individuals having HIV live in developing countries and more than 7 million are in Asia and the Pacific Ocean (3). HIV is still an important problem for the public health, with about 1.8 million new cases of infection annually. It was reported that about 38 million people lived with HIV in 2018 (4). New cases of HIV infection are decreasing annually; however, this decrease is not rapid enough to meet 90-90-90 target (90% diagnosis, 90% treatment, 90% virus suppress) until 2020 which

has been determined by the shared program of the United Nations on HIV and AIDS to end this disease (5). To achieve the current target, which decreases the new cases of HIV infection to less than 500000 cases in 2020 throughout the world, producing durable, safe, effective, and acceptable products to decrease HIV sexual transmission is one of the most important priorities in preventing HIV (6). The world program to remove AIDS infection among children until 2015 and keep their mothers alive include four items: 1) preventing AIDS transition to women of pregnancy age; 2) preventing unwanted pregnancies among women with AIDS; 3) inhibiting AIDS transmission using antiviral drugs during pregnancy and breastfeeding; and 4) providing care, therapy, and support for mothers, children, partners, and families that live with AIDS (7). The service coverage for preventing HIV transmission from mother to child has been increased significantly since the beginning of world programs and reached 77% in 2015. As a result, new cases of HIV infection among children (0-14 years old) decreased by 51% from 2010. Moreover, the number of children receiving antiviral treatment has increased from 452000 in 2010 to 910000 in 2016, which decreased AIDS mortality among children by 44% (8). Remarkable development has been made in recognition of people with HIV: 21.7 million of the guesstimated 36.9 million people living with HIV worldwide are now on therapy (9). The amount of AIDS-linked fatalities in 2017 was the lowest ever in the 21st century, and the occurrence of HIV infections has been lessening (9). The limited access to treatment, especially for the people at risk, are barriers that need to be addressed (10). The antiretroviral therapy is a treatment that does not cure the illness but is in high demand for the patients (11). According to the World Health Organization (WHO), the instant action is required to control the disease (12). The HIV vaccine will presumably be needed to finish the HIV epidemics (13). One of the most important features of HIV epidemics is the wonderful global genetic variety (14). HIV variety influences the HIV diagnosis measurements, viral load evaluations (15), expansion of drug resistance, and response to the antiretroviral therapy (16, 17).

The goal of nanotechnology is to control substances at the atomic and molecular levels (18). The utilization of nanotechnology in medicine, referred to as nanomedicine, necessitates the application of nanoparticles for preventive, therapeutic, and diagnostic purposes (19). Nanomedicine has made a considerable effect on the patients universally across different illness situations confining from hypercholesterolemia to macular degeneration and different cancers; present treatments Myocet for the breast cancer, Visudyne for macular degeneration and Tricor for cholesterol controlling (20-22). The principal utilization of nanotechnology in the

targeted drug delivery has been performed by nanoparticles that are particularly beneficial in the treatment of tumors (23). Nanoparticles play a significant role in the society via a diversity of applications ranging from electronics to medicine. Nano-compounds have been extensively exploited in biomedicine in various ways (24-27). Nano-based delivery systems can be attuned to regulate medication release, lessen drug-related poisonousness, and protect medicines from metabolism (28-31). Nanotechnology requires the synthesis and manipulation of the substances or systems where at least one dimension is in the nm size (32-38). Particles in this size range have unrivaled physicochemical attributes, which are distinguished from those of bulk substances or single atoms or molecules (33, 35, 36, 38, 39). The essential meaning of the application of nanotechnology-based systems for the antiretroviral medicine transfer is linked to the pharmacokinetics modulation of the synthetic molecules. The absorption, dissemination, and deletion in the human body are distinguished not by the medicine attributes, but the nanosystems physical and chemical attributes, especially surface-displayed molecules, electric charge, and the size (40). The general attributes of nanosystems that are served in the antiretroviral medicine transfer contain adaptation, good toxicity characteristics, ability to modulate drug-dissemination, high drug payloads, and low expense (41, 42). Some studies have demonstrated that nanomaterials can have a positive influence on the tissue repair (43, 44, 45). Nanotechnology-based methods can be utilized to construct nanofibers and controlled-release nanoparticles to guide cell behavior. Nanoparticles have a high capability as carriers for the delivery of different molecules, including RNA, DNA, etc. The attributes and performance of nanomaterials have led to their application in the gene delivery programs (46). Nanoparticles have been used as carriers for the drug delivery. Nanocarriers improve drug performance and reduce its side effects by altering the pharmacokinetic properties of the drug. In the manufacture of nanoparticles to transfer drugs, different materials such as polymers, metal particles, lipids, etc. are utilized, which can be produced depending on their production method, and disparate shapes and sizes. The future of research is on the development of multifunctional drug nanoparticles, such as particles with the targeted drug delivery capabilities.

1. HIV and Its Pathogenesis

HIV is a member of the Lentivirus genus and the *Retroviridae* family (47). Lentiviruses share most of the morphological and biological characteristics. Most mammals are infected with Lentivirus, which is the cause of many long-term diseases with long latency (48). Two types of HIV have been determined: HIV-1 and HIV-2. HIV-1 is the virus that was detected first. This has more viral load with more infectivity (49), and is the main cause of HIV infections all over the world.

Milder infection of HIV-2 compared to the HIV-1 reveals that few people are exposed to HIV-2 infection. Due to low transmission capacity, HIV-2 is limited to some regions in the Western Africa (50). HIV-2 is transmitted through sexual contact and blood and is rarely transmitted from mother to child (51). Although HIV-2 causes AIDS, disease progress is slower than HIV-1 (52-54) and is generally less transmitted (55). Molecular epidemiology studies have presented insights on the origin and patterns of wide geographical transmission of HIV-1 (56). Young people between 15 and 24 years old are more exposed to this disease, and it is estimated that 6000 to 7000 individuals are infected daily (57) which 95% of them are in developing countries (58). Young men form one-fourth of the HIV patients and are exposed to HIV due to involving in high-risk behaviors (59). After primary infection and local augmentation in the mucosa, the infected cells migrate to the local lymph nodes resulting in a slight primary viral reinforcement in the naïve T cells (60). The viral infection is then rapidly disseminated by T cells to lymphoid organs, exclusively the lymphoid tissues related to the intestine, spleen, and bone marrow, being accompanied by a burst in the viral load (61). During the acute and early phases of the digestive system infection, it is exclusively affected by the virus, resulting in the considerable loss of CD4+ and CD8+ T cells, which is never fully ameliorated entirely and persist notwithstanding antiretroviral therapy (62, 63). People in the acute phase of infection are in the enhanced risk for the sexual transition as a consequence of high viral load in blood and reproductive tract (64). In this case, the CD4+ T cell levels ameliorate soon after and CD8+ T cells ascend by a quick recovery of usual rates. The virus load is then decreased in the answer to the immune response, but is never entirely evacuated, eventuating in a latent, asymptomatic infection (65). During latency, the virus insists on the extravascular tissues, dendritic cells, and resting CD4+ memory cells. This condition can be developed by diminished CD4+ T cell counts and escalating viral load (66). By the development of infection, HIV genetic variety is enhanced dramatically owing to severe error-prone reverse transcription which helps to escape the immune system (67).

2. Modalities for Prevention of HIV

2.1. Effects of Antiretroviral Drugs

2.1.1 Before Exposure

Initial treatment of individuals who are in contact with infected persons prevents AIDS transmission up to 96% (68, 69). Prevention before exposure with certain doses of tenofovir with or without emtricitabine was effective in some groups which include gays or couples that one of them is infected (70).

2.1.2 After Exposure

Prevention after exposure is the period of using antiviral, which is described as 48-72 hours after exposure to the infected blood or genital discharge (71). Using zidovudine decreases HIV infection up to five times (71). Current treatment programs generally use zidovudine or tenofovir/emtricitabine, and they can decrease the infection risk significantly (71).

2.1.3 Mother to Child

If breastfeeding is only done by mother, long-term antiviral prevention period decreases the transmission risk (72). This period includes using antiviral drugs during pregnancy, and after giving birth, and a special baby bottle should be used instead of breastfeeding (73, 74).

2.2. Macromolecular Inhibitors

Various anionic macromolecules prevent HIV-1 from binding to CD4 via interactions with glycoproteins (75). Therefore, their capability as a preventive method has been investigated in several clinical trials. However, macromolecular inhibitors demonstrated a supreme assurance in animal models; clinical trials in humans have shown no significant resistance to placebo (75-77). Some inhibitors, for example, cellulose sulfate, have shown an augmented danger of HIV owing to the demolition of the vaginal epithelium (77). Currently, nanotechnology-based macromolecular inhibitors are being evaluated in the clinical trials (78-81). There is remarkable interest in expanding new vaginal ring designs for the continued release of large molecular weight, and particularly remedial peptides, and proteins. Much of the initiative in vaginal ring scheme has been driven by endeavors to extend microbicidal vaginal rings for the prophylaxis of sexual transmission of the HIV, and general-purpose prophylaxis technology rings for contemporary prophylaxis of HIV transferred infections (82-84). Histone deacetylase inhibitors have been demonstrated to restrain HIV-1 infection in monocyte-isolated macrophages by activating SAMHD1 (85). The HJ16 is a monoclonal antibody isolated from memory B cells from HIV-infected persons that can neutralize nearly 40% of HIV isolates (86). The retrocyclins have been demonstrated to prevent the six-helix bundle formation of HIV, which is needed for the viral fusion (87, 88). The M9 is an instance of single-chain antibody fragments efficacious against primary HIV in vitro (89). The M36 molecule is an example of a heavy chain domain antibody that demonstrates higher neutralizing activity against primary HIV isolates in comparison with single-chain antibody fragments (90).

2.3. Nucleic Acid Therapy (siRNA)

Detection of the RNA interference (RNAi) mechanism has revolutionized various bases, such as medicine. The RNAi uses an RNA structure to persuade

mRNA degradation in a particular sequence (91-94). In recent years, remarkable endeavors have been made to establish the RNAi structures for the HIV prevention with topical administration. It contains several HIV-1 encoded siRNAs such as tat, rev, pol, vif, env, vpr, and LTR that can prevent HIV-1 in the cells. The HIV transmission occurs through the use of different cellular recipients from the host (92-94). Thus, siRNAs targeting the expression of these recipients can prevent HIV. However, RNAi therapy can prevent HIV; although, there are different challenges with RNAi drug delivery. Severe hydrophilicity and an anionic load of siRNA substantially inhibit their cellular uptake (93-95). The advances in chemistry and drug delivery for remedial siRNAs have helped to prevail various obstacles to their clinical progress (96). The transfection efficiency and cytotoxicity of the nanoparticles are the most significant parameters to be assumed for the siRNA delivery (97). Among different nanocarriers utilized for in vitro and in vivo siRNA transfection, chitosan and its derivatives have attracted more attention for the treatment in the specific tissues such as lungs and colon (98-100).

2.4. Nanotechnology for Prevention of HIV

According to the National Nanotechnology Impromvisation, nanotechnology contains research of nm-sized substances in at least one dimension (31, 101-104). However, materials over 100 nm in size are also included under nanotechnology field. Currently, various nanotechnology-based products are being applied in the clinical trial. In recent years, various studies have focused basically on the use of nanotechnology to improve the therapeutic efficacy and target antiretroviral methods (31, 101-107). Their ability to combine, defend, and absorption of the non-orally prescriptible anti-HIV medicines, namely oligonucleotides (108, 109), significantly ameliorates the bioavailability of the various molecules (110-112). The application of nanoparticulate systems for the antiretroviral medication delivery can be especially beneficial for the targeted delivery, specifically to the cells that are straightly involved in Human Immunodeficiency Virus (HIV) (41, 42). The application of nanotechnology in medicine prepares innumerable facilities in the treatment of HIV (113). Nanotechnology-based systems can influence drug delivery systems and ameliorate drug characteristics. They can also augment the effectiveness of treatment and lessen drug toxicity (114). In HIV infection, CD4+ T cells are critical targets for the virus. This has stimulated a number of nanoparticle-based strategies to aim remedial factors like antiviral siRNA or antiretroviral drugs to CD4+ T cells to prevent HIV replication. Lipid nanoparticles enclosing the antiretroviral drug indinavir were aimed at CD4+ T cells using peptides that identify the CD4 co-receptor. Pre-treatment of CD4+

T cells with the targeted lipid nanoparticles resulted in a lessened number of the infected cells contrasted to the non-targeted lipid nanoparticles in vitro (115). The NCT02549040 trial (phase 1) registered 16 patients and evaluated and compared the relative bioavailability of different MK-1439 experimental nano-formulations (NFs) with that of a MK-1439 film-coated tablet, in the patients with HIV-1 infection.

2.5. Nanotechnology and Gene Therapy

Nanotechnology-based gene therapy is a method of treating HIV by incorporating a gene into a cell that is associated with a viral infection or replication. Other compounds based on the nucleic acid can be used to interfere with viral replication (116). Weber *et al.* have utilized carbosilane dendrimers to deliver siRNAs targeting HIV p24 (117). The dendrimer siRNA collection demonstrated the best efficiency in HIV-infected peripheral blood mononuclear cells without any cytotoxicity, and maintained siRNA from degradation in the presentment of RNase. The dendrimer was examined in mice, and the efficient siRNA forwarding via blood-brain barrier was noticed (118). The scientists in the University of California, Los Angeles have demonstrated that cell-derivative gene transmission is secure and active in people living with HIV. Delivery of particular CD4 siRNAs led to the RNA responses without side effects such as cell toxicity or immune stimulation. Antibody-based siRNA delivery displayed that the gag gene could suppress HIV proliferation in the initial T cells (119). Another gene therapy method is to constantly inactivate CCR5 by the zinc finger nucleases. Zinc finger nucleases are genomic scissors containing DNA binding and cleaving domains (120).

2.6. Nanotechnology and Vaccine

Nanoparticles not only prepare the ameliorated antigen delivery but also play a significant role in the starting immunity (121-123). There are advantages in using nanoparticles in a vaccine structure. Nanoparticles can strengthen the absorbed antigens and act as an antigen (121, 124). They can also imitate the characteristics of pathogens, such as viruses (125). Nanoparticles can induce the adaptive and innate immune responses. They are applied as antigen carriers to augment the antigen processing and presenting, due to their high particular surface area and performance. These specifications of nanoparticles have led to the efficacious cell targeting and controlled release of the antigens (126). Nanoparticles can enhance the half-life of most vaccines (127). The first effort to obtain HIV antigens using liposomes was reported nearly two decades ago (128). Since then, the impact of various features including liposome components, ways of construction, HIV antigen, the path of prescription, and the sort of adjuvant for the expansion of liposomal HIV vaccines have been investigated, and research is still in progress.

Phillips *et al.* estimated the effect of liposome ingredients on the immune responses to HIV envelope glycoprotein gp120 after percutaneous prescription (129). Polymeric nanoparticles are of immense interest in vaccine delivery because of having some attractive attributes, including biocompatibility, predictability, biodegradation, stability, easy surface modification, and the safety (130). Polymer-based delivery systems demonstrated some advantages such as stable release, protection of the enclosed antigen against enzymatic degradation, targeted delivery, and adjuvant influences. Some polymer nanoparticles have been pursued for the development of mucosal vaccines to deliver antigens (131-133). Carbon nanoparticles are utilized as another compound for the drug and vaccine delivery owing to their high biocompatibility. They can augment the level of IgG response by the protein antigen presentation (134).

2.7. Nanomaterials for Prophylaxis and Treatment of HIV

2.7.1. Liposomes

Liposomes are vesicular carriers contained of two phospholipid layers and an aqueous nucleus. They are appropriate as drug carriers. It is worth noting that the aqueous nucleus is best to maintain hydrophilic drugs, while the two phospholipid layers maintain the hydrophobic and amphiphilic medicines. In addition, they are very useful for antiviral factors because of their native form that are taken up by the reticuloendothelial system and is rapidly removed from the bloodstream (135). Liposomes were the first to be developed and also have the longest research history among all the commercial nanocarriers. The size of liposomes can be in the range of 80 nm-10 µm depend on the procurement way and combination. Many studies are providing detailed descriptions of liposome ingredients, ways of construction, types of liposomes, biophysical attributes, properties, and their usages (136-138). The characteristic of liposomes to get quickly identified by the phagocytic cells of liver and spleen after intravenous prescription and get somewhat concentrated in lysosomes has been used for enhancing the prevention and treatment of different infectious illnesses (137-141). The first liposomal formulation introduced to the world pharmaceutical

market was the liposome containing doxorubicin called Doxil®. The presence of polyethylene glycol (PEG) on the surface of this liposome enhanced the half-life of doxorubicin (142, 143). Malavia *et al.* formulated different liposomes, comprising cardiolipin and synthetic phospholipids by simple ethanol injection procedure. The combination of liposomes had a significant influence on the anti-HIV activity and the elective indicator of cardiolipin. Cardiolipin-tagged fluorescence liposomes were found to be maintained in the vaginal cavity of mice for almost 24hours after intrauterine prescription, and liposomal formulation had no side effects (144, 145). The MC-1220, a hydrophobic reverse transcriptase suppressor, was encapsulated in liposome and they were surrounded in Carbopol gel (146). Liposomes have been utilized for the intravaginal transfer of siRNA targeting HIV-1 or HSV-2 (147-149). Wu *et al.* expanded alginate-based scaffolds for the transfer of inert mucosal PEGylated cationic liposomes comprising fluorescently tagged siRNA (148). It was perceived that liposomal siRNA could attain the vaginal epithelium and reticence gene expression (148). The use of liposomes has also been presented in self-amplifying RNA vaccines transfer (150). The liposomes used for this objective had significant countenances such as attendance of cationic lipid, ionizable lipid, and PEGylated lipids (150). The liposomal AAR029b had the advantage of slower clearance rate, higher whole medicine exposure over time, and increasing serum half-life, resulting in the expansion of permanent proteolytic peptide triazoles for the HIV-1 treatment capability (151). Surface-rectified liposomal nanocarriers have been used for the transfer of anti-HIV-1 drugs to provide access to lymphoid tissues (152, 153). Liposomes are divided into cationic, anionic, and neutral types. Liposomes can retain the antigens from degradation, and increase their absorption by antigen-presenting cells. The cationic liposomes are usually applied in the adjuvant delivery system in DNA vaccines (154). The following Tables highlight the clinical trials on the effects of nanoparticles, especially liposomes, in the treatment and prevention of HIV-related diseases (Tables 1 and 2) (155). The hydrophobic and hydrophilic nature, biocompatibility, and ease of surface changes are among the factors that introduce liposomes as a suitable option for the drug delivery.

Table 1. Ongoing clinical studies exploring the contribution of liposomes

Conditions	Treatment Source	Enrollment	Phase	Sponsor	Clinical trial number
HIV-1-infection	ConM SOSIP.v7 gp140, adjuvanted with MPLA liposomes	24	Phase 1	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)	NCT03961438
People With Advanced or Refractory Kaposi Sarcoma	Pomalidomide in Combination With Liposomal Doxorubicin	99	Phase 1	National Cancer Institute (NCI)	NCT02659930

Table 2. Completed clinical studies exploring the contribution of liposomes

Conditions	Treatment Source	Enrollment	Phase	Sponsor	Clinical trial number
Severe AIDS-Related Kaposi's Sarcoma.	Doxorubicin hydrochloride (liposomal)	-	Phase 3	Sequus Pharmaceuticals	NCT00002147
Kaposi's Sarcoma in Patients With AIDS	Comparison of Liposomal Doxorubicin Used Alone or in Combination With Bleomycin Plus Vincristine	120	Phase 2	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	NCT00001059
AIDS-Related Kaposi's Sarcoma	Randomized, Comparative Trial of DOX-SL (Stealth Liposomal Doxorubicin Hydrochloride) Versus Bleomycin and Vincristine	220	Phase 3	Sequus Pharmaceuticals	NCT00002105
AIDS-Related Kaposi's Sarcoma	Doxorubicin hydrochloride (liposomal) (DOX-SL)	-	Phase 3	Sequus Pharmaceuticals	NCT00002319
Patients With Newly Diagnosed Burkitt's Lymphoma or Burkitt-Like Lymphoma	Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Rituximab With Combination Chemotherapy	25	Phase 2	Northwestern University	NCT00392990
Acquired Immunodeficiency Syndrome	Safety and Efficacy of Amphotericin B Lipid Complex in the Treatment of Cryptococcal Meningitis	-	NA	Liposome	NCT00002019
HIV-Associated Kaposi's Sarcoma	A Randomized Phase III Clinical Trial of Daunoxome Versus Combination Chemotherapy (Drug: Daunorubicin (liposomal) Drug: Bleomycin sulfate Drug: Vincristine sulfate Drug: Doxorubicin hydrochloride)	-	Phase 3	Nexstar Pharmaceuticals	NCT00002093
Adults With Advanced Kaposi's Sarcoma	Pilot Study of Liposomal Doxorubicin Combined With Bevacizumab Followed by Bevacizumab Monotherapy	16	Phase 2	National Cancer Institute (NCI)	NCT00923936

2.7.2. Dendrimers

Dendrimers are a type of polymeric nanostructures by special properties. Unlike normal linear polymers, dendrimers are composed of orderly monomeric branched macromolecules with unique structural specifications and have extremely branched three-dimensional tree-similar structures. They have the accurate number of terminal groups (102, 106, 156). They are usually less than 100 nm in size, with a narrow molecular weight, which are easily involved with the objective ligands. They are attracted to the ligands as suitable applicants for the drug delivery, particularly HIV because they can be applied separately from the virus for the target cell. Dendrimers have a low dispersion index

and a high capability. Phosphorus dendrimers can transmit different siRNAs simultaneously. Three anticancer Bcl-2 family siRNAs could be transferred by phosphorus dendrimers (157, 158). Dendrimers are determined by the attendance of three various topologic sites, multipurpose core, inner layers, and multi-agent surface (102, 106, 156, 159). Dendrimers with the groups such as Ag NPs perform as anti-HIV activity as they incorporate with the gp120 of HIV, blocking the conjugation of HIV with CD4 of the host cell (160). Dendrimers can be actively used as local microbicides. They are the only nanotechnology that has progressed to the human clinical trials for the HIV prevention (102). The BRI2923 dendrimer not only blocks the virus entry but also restrains the reverse transcription of HIV replication

(161). Several researches on the linear multipolar suppressors offered a base for the convenient dendrimers design. The anionic moieties of the linear multipolar suppressors hinder the viral fusion to the cell membrane by attaching to the viral glycoproteins, including gp120 and gp41 (162). Sattin and co-worker, illustrated that tetravalent Boltron dendrimers terminated with linear trimannoside mimics (denominated as Dendron-12) could hinder infection of lymphocytes by CXCR4-(X4) and CCR5-utilizing HIV-1 strains (163). Dendron-12 considerably lessened HIV infection. Therefore, glycodendrimers could have the capability for the long-duration prevention (163). Dendrimers and liposomes have been characterized to augment antigen presentation in the human dendritic cells. It has been demonstrated that modification of liposome and dendrimers with the Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin binding glycans leads to the efficacious MHC presentation to CD cells (164). There are several methods based on the polyamidoamine dendrimers to struggle HIV-1. Polyamidoamine dendrimers can prevent HIV replication by

binding to viral mRNA TAR and can be a significant member of the virus life cycle that frustrates TAR RNA (165-168). The capability of phosphorus dendrimers to transmit different types of biological molecules is well established. The phosphorus dendrimers affiliated with HIV-isolated peptides deliver HIV-1 peptides effectively and are applied instead of viral carriers (169). The phosphorus dendrimers augment peptide loading into the dendritic cells considerably and affect the capability for the cytokine secretion (169). Researches have demonstrated that a series of quinolone-3-carboxylic acids have remarkable anti-HIV activity (170). About 20 and 30% of the HIV-1 rate was inhibited by poly(propylenimine) decorated with sulfonate (PPI-S) and poly(propylenimine) decorated with carboxylate (PPI-C) dendrimers (171). The anti-HIV activity of G2 dendrimer illustrated that all concentrations of this dendrimer could inhibit HIV infection (172). The SPL7013 (VivaGel), a type of dendrimer, prevents viruses' attachment and entry (161). Different studies have mentioned a wide range of antiviral activities for the SPL7013 against HIV and HSV (Table 3) (173)..

Table 3. Completed clinical studies exploring the contribution of dendrimer

Conditions	Treatment Source	Enrollment	Phase	Sponsor	Clinical trial number
HIV	3% w/w SPL7013 Gel (VivaGel™)	36	Phase 1	Starpharma Pty Ltd	NCT00370357
HIV Infections HSV-2 Genital Herpes	3% SPL7013 Gel (VivaGel)	12	Phase 1 Phase 2	Starpharma Pty Ltd	NCT00740584

2.7.3. Gold nanoparticles (Au NPs)

Gold is used in the biomedicine field. It has been used to treat inflammation since the early 20th century (174). The toxic effects of gold nanoparticles (Au NPs) was shown by research performed by Qiu *et al.* to disturb gene expression (175). Michael Faraday used colloidal Au NPs to design and prepare nano substances (176). The Au NPs are one of the most immensely studied nanoparticles in nanotechnology when evaluated for other metal-based nanomaterials. Their highly desirable attributes, including a large surface area-to-volume ratio, biocompatibility, exclusive optical and electronic attributes, and easy surface manipulation, have led to the severe focus on Au NPs for both academia and industry (177). The Au NPs can be extensively utilized to adsorb biomolecules like proteins and antibodies onto their surfaces (178). Different researches have demonstrated the capability of using Au NPs in some phases of clinical trials. The photothermal impact applied the unprecedented visible tunability of Au NPs that can transform the light into the heat to thermally kill prostate cancer (179). The Au NPs properties made them tremendous scaffolds for the extensive application in treatments, diagnosis, and drug transfer (180, 181). The Au NPs have been widely studied for a variety of medical applications (182). The synthesis of Au NPs can be

accomplished using several ways, including the chemical reduction of salts, aerosol techniques, photochemical diminution of gold, and biological synthesis (183, 184). The Au NPs, in composition with chitosan, loaded with tetanus toxoids, substantially augmented the immune response in oral prescription (185). The Au NPs are extensively illustrated to be appropriate for many biosensing functions and applications. Their unprecedented photonic and catalytic attributes, coupled with the molecular interactions, particularly different biomolecules, demonstrated the design of an extensive range of the virus detection systems (182, 186, 187). Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin targeting methods have also been studied to design anticancer vaccines (188). In the context of HIV, the Au NPs presenting innumerable copies of the structural shapes of the N-connected high-mannose glycan are advantageous restrainers of Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin interceded infection of human T cells (189). The Au NPs could augment the innate immunity and cell uptake by a supplement associate mechanism that could propagate immune responses (190). The Au NPs enhanced IL-12 secretion (191). The Au NPs carrying TNF- α are presently used in clinical trials for the cancer treatment. Conversely, articles have concentrated on the

use of Au NPs for the HIV therapy or prevention. Melander and co-workers found out that Au NPs and SDC-1721 alone were not equal in inhibitory activity against HIV-1, but their conjugation demonstrated IC₅₀ value against HIV-1 (192). The Au NPs ameliorated the antiviral capability of CCR5 antagonist (192).

2.7.4. Polymeric nanoparticles

Polymeric nanoparticles have different sizes from 10-1000 nm (193). They contain synthetic homopolymers, intrinsic polymers, colloidal stabilizers, nanospheres, and nanocapsules. If the medications are surrounded inside the polymeric membrane, they are denominated nanocapsules. Furthermore, if medications are constantly physically interspersed in the polymeric matrix, they are named nanospheres. The most common and widely used polymeric nanoparticles are poly-lactic-co-glycolic acid, poly-alkylcyanoacrylates, polymethylmethacrylate, polyvinyl pyridine, polyacrylamides, polyethyleneimine, human serum albumin, chitosan, and gelatin (194). The internalization of these nanoparticles is frequently via endocytosis, and the rate of uptake is assigned by their concentration and time. Furthermore, other systems comprise phagocytosis, fluid-phase pinocytosis, and recipient-mediated endocytosis (195). The therapeutic factors can be solubilized, encapsulated, adsorbed, or combined with polymeric nanoparticles by variant procedures (193). Several procedures have been extended to engineer polymeric nanoparticles that can transport a diversity of drugs also biomolecules resembling proteins and siRNA (196). Ensign *et al.* have lately estimated the capability of acyclovir comprising poly-lactic-co-glycolic acid NPs to hinder HSV infection (197). The authors engineered normal poly-lactic-co-glycolic acid particles also poly-lactic-co-glycolic acid nanoparticles with rapid penetration into the vaginal mucus. The authors displayed that simple coating of poly-lactic-co-glycolic acid particles with Pluronic F127 represents the quick mucosal pervasive capability to poly-lactic-co-glycolic acid particles. A considerable amount of mucus penetrating poly-lactic-co-glycolic acid particles was maintained in the genital of mice compared to the normal poly-lactic-co-glycolic acid particles. Besides, normal poly-lactic-co-glycolic acid nanoparticles induced acute inflammatory responses similar to Nonxynol 9 after prescription, while mucosal pervasive NPs did not demonstrate such occurrences. Intravaginal prescription of acyclovir comprising mucus pervasive nanoparticles was established to keep a remarkably higher number of mice compared to the acyclovir solution. Moreover, the concentration of acyclovir dilution was 10 times higher than acyclovir NPs and presented 30% defense (197). Zhang *et al.* and Meng *et al.* concentrated on extending polymeric NPs for transporting tenofovir. They expanded pH-sensitive poly-lactic-co-glycolic acid nanoparticles and also mucosal chitosan NPs for vaginal transfer of tenofovir (198, 199). Polymer nanocapsules were utilized to directly

transmit nucleoside reverse transcriptase inhibitors to the cytoplasm (200). Poly Lactic-co-glycolic acid particles surrounding HIV-1 peptide antigens prescribed through the intranasal route evoked Th1/Th2-equilibrated cellular immune responses in mucosal surfaces (201).

2.7.5. Nanofibers

Nanofibers are similar masses with diameters range from 1-1000 nm (202-204). The extensive types of polymers have been electrospun to provide nanofibers. So far, more than 200 polymers have been used to manufacture the nanofiber structures. Generally, nanofibers are produced by applying the electrospinning method (205). It is conceivable to alter the diameter, length, and the pore size of nanofibers by regulating specifications of the electrospinning procedure. The nano-scale dimensions of nanofibers are entirely close to that of extracellular matrix fibers (202-204). Different factors affect the drug loading efficacy of electrospun nanofibers. Universally, drug solubility in the chosen solvent, polymer density, procedure of electrospinning, and medicine loading technique are among the significant factors that affect drug loading capacity of nanofibers. Lately, Xu and colleagues illustrated that 89% of drug loading capacity of paclitaxel in provided nanofibers could be linked to higher solubility of provided paclitaxel succinic acid complex in the chosen solvent system chremophor (206). Paskiabi and colleagues demonstrated 100% drug loading efficacy of terbinafine in polycaprolactone nanofibers, which could be related to the high drug solubility in the chosen solvent system. The passive equilibration technique yields greater loading efficacy than the active loading technique (207). The use of electrospun nanofibers in the pharmaceutical delivery application is very promising. The electrospun nanofibers have been applied in the drug delivery system for treating different illnesses which obtained popularity in the context of pharmaceuticals (208-211). Nanofibers have been studied and explored for transferring different microbicides for the HIV prevention (212). Huang *et al.* constructed nanofibers of cellulose acetate phthalate (CAP), a macromolecular HIV-1 entry suppressor. The CAP nanofibers were well endured by vagina I epithelial cells and vaginal microflora. Owing to the pH-sensitive essence of CAP, nanofibers retained entirety in the acidic pH. Adding semen to the nanofibers resulted in an instant solution of CAP. The CAP nanofibers maintained the capability to hinder the HIV-1 entry. In addition, a combination of tenofovir with CAP nanofibers ameliorated its antiviral activity considerably (212). Woodrow and co-workers synthesized nanofibers of different biodegradable polymers, including poly lactic acid and polycaprolactone (213). Nanofibers continued to be used as microbicides and displayed antiviral activities using in medicine. Intravaginal prescription of fluorescent

nanofibers demonstrated their maintenance in genital area (213).

2.7.6 Silver Nanoparticles (Ag NPs)

Otiriou and Pratsinis (214) demonstrated that silver nanoparticles (Ag NPs) on nano-structured SiO₂, gained by flame aerosol technology, authorized close control of silver content and size. The Ag NPs with comparatively narrow size dispensation were procured by flame spray pyrolysis (215). The Ag NPs have demonstrated great bactericidal attributes against extensive range of microorganisms (216-219). The biogenic synthesis of Ag NPs includes bacteria, fungi, and plant distillates (218-223). In addition to antibacterial and antifungal activities, Ag NPs have antiviral activity and affect different types of viruses, including HIV and HBV (224, 225). The Ag NPs can simplify the electron transfer from the reaction center to the electrode surface, which makes them able for higher severity electron transmission. The Ag NPs have few desirable attributes such as ease-of-functionalization, good biocompatibility, ease of immobilization of biomolecules, and the ability to increase the electrochemiluminescence severity of luminophores. These actualities have resulted in Ag NPs to be incorporated in electrochemiluminescence nanobiosensor fabrication (226). The Ag NPs are extensively utilized to treat wounds and the control of different infectious diseases (227, 228). The Articles have displayed that silver has both antibacterial and antiviral activities (229, 230). There are several medical applications for the Ag NPs. They can be applied for drug transfer, and medical devices (231-233). The Ag NPs represented different modes of antiviral mechanisms against different viruses (234). Elicheguerra *et al.* indicated the influence of Ag NPs on HIV-1 (235). The Ag NPs covered with polyvinyl pyrrolidone were effective against a range of HIV-1 strains containing M tropic species, T tropic species, and medicine resistant breeds (235, 236). The Ag NPs showed considerably better electivity index than silver salts demonstrating the significance of the nanosize of the particles. Researches displayed that Ag NPs can bind to disulfide bonds in the CD4 binding domain of the envelope glycoprotein gp120 and exclude CD4-mediated viral fusion to the host cells (236). The Ag NPs operated as antiviral factors against HIV-1, where Ag NPs prevent the replication of HIV-1 by interacting with the disulfide bond of CD4 of envelope glycoprotein gp120 receptor. The Ag NPs inhibited hepatitis B virus RNA by blocking the manufacture of extracellular virions in vitro (234).

2.7.7 Drug Nanocrystals

Nanocrystals are stabilized by the aqueous surfactant dilutions. The subsequent high drug loading proportion restricts inconsistency and toxic responses related to the excipients (237). The long-term drugs indicate improved treatment outcomes for HIV. The application of antiretroviral therapy can lessen the systemic toxicities,

diminish viral mutations, and reduce HIV stigma, which can be affected by the long-term dose intervals and lower fluctuations in the drug concentrations (238, 239). The pharmaceutical nanocrystals are solid drug particles that are sometimes referred to as solid micelles. Nanocrystals are unstable due to their small size, and a stabilizer is needed to prevent the accumulation of nanoparticles (240-242). Nanocrystals have been reported to be in the crystalline condition, which is true in most cases, but has been expanded to characterize nanosized suspensions of crystalline (243) which alters from the crystalline to the amorphous form pending processing (244, 245). Nanocrystals also augment adhesiveness to the digestive system mucosa and accordingly enhance the absorption through the digestive system (246). Jain *et al.* demonstrated that nanosuspensions of ciprofloxacin could treat typhoid fever (247). The pharmaceutical nanocrystals are nanoparticles that disperse in an aqueous or non-aqueous environment. The pharmaceutical nanocrystals also comprise a convenient stabilizer to retain long-term colloidal consistency (107, 248). Baert *et al.* expanded the nanocrystals of rilpivirine with the assistance of the media milling method (249). Rilpivirine nanocrystals were perfused in mice and dogs and their pharmacokinetic behavior was investigated. The procedure demonstrated traceable rilpivirine levels in mice displaying their productivity in the long-term prevention of HIV (249).

Conclusion

The presentation of nanotechnology in the context of drug delivery has opened up new approaches to the expansion of therapeutics for the treatment of various complex diseases, including cancer and infectious diseases. Nanotechnology has many benefits in providing anti-HIV remedies. Some nanomedicine approaches are used to treat patients with a wide range of conditions. Conforming to the published results of clinical and animal models, the effect of nanoparticles on the treatment and prophylaxis of HIV can be understood by the approaches such as drug delivery, gene therapy, and vaccine. The use of nanoparticles in the treatment and prophylaxis of HIV can be likened to a two-edged sword. In the future, nano particle-based clinical research should consider a variety of issues, including the development of pharmacodynamic and pharmacokinetic models in different situations, the sustainability of nanoparticles, and the interaction with tissues and cells.

The use of this technology in the treatment process has limitations and challenges that need to be addressed, and more research is needed. Nanoparticles can also be used to treat AIDS-related diseases such as Burkitt's syndrome. With the

development of nanotechnology and its effectiveness compared to the other sciences, different types of nanoparticles with different structures and ingredients were introduced, each of which has its own strengths and weaknesses and have been able to take an efficacious step in improving and preventing AIDS. One of the most widely used fields of nanoparticles is drug delivery, by which nanoparticles are able to play a major role in ameliorating drug delivery in several diseases in the form of polymer, lipid, metal, etc. carriers. In the studies reviewed in this article, by comparing the performance of each type of nanoparticles on the prophylaxis and treatment of AIDS, the considerable influences of liposomes and dendrimers compared to the other nanoparticles were noticed. In this article, we explored the capability of nanotechnology to provide an approach to HIV treatment and prophylaxis. New expansions in the antiviral drug systems are stabilizing this strategy as a therapeutic approach to HIV. Generally, the nanotechnology provides many interesting opportunities for the advanced HIV therapeutic and prophylaxis contexts.

Acknowledgment

The authors thank all those who helped them writing this article.

Ethical considerations

Ethical issues (Including plagiarism, informed consent, misconduct, data fabrication and/or falsification, double publication and/or submission, redundancy, etc.) have been completely observed by the authors.

Funding and support

This research resulted from an independent research without receiving any financial support.

Conflict of Interest

Authors declared no conflict of interests.



جنبه‌های بیولوژیکی و کاربردهای بالینی نانوذرات در درمان و پیشگیری از HIV

محمد سعیدی^{۱،۲}، فاطمه مهرانفر^{۱،۲}، شقایق امیدی^۲، فاطمه زهرا احسانی^{۱،۲}، امید پزند*^۳

۱. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
۳. استادیار گروه میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۹

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۲۲

انتشار آنلاین: ۱۳۹۹/۰۷/۰۶

موضوع: باکتری شناسی پزشکی

نویسنده مسئول:

امید پزند، استادیار گروه میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
ایمیل:

om24pa@yahoo.com

ایدز نوعی توصیف از اختلال عملکرد سیستم ایمنی است که در اثر عفونت ویروس HIV ایجاد می‌شود. HIV مسئول مرگ بیش از بیست و پنج میلیون نفر از زمان کشف جهانی است و سالانه بسیاری از افراد به ویروس HIV مبتلا می‌شوند. به دلیل پیچیدگی ساختاری ویروس و عدم وجود واکنش چشمگیر HIV، داروهای ضد ویروسی و اسیدهای نوکلئیک درمانی مانند siRNA برای پیشگیری از HIV بررسی و ارزیابی شده‌اند. استفاده از درمان ضد ویروسی کیفیت و امید به زندگی را برای افراد آلوده به میزان قابل توجهی بهبود داده است، اما در کنار ظرفیت انطباق با ویروس، از موفقیت بیشتر جلوگیری کرده است. رویکردهای فناوری نانو تأثیر مثبتی در پیشگیری و درمان ایدز مورد بررسی قرار گرفته است. نانوذرات و مواد مختلفی برای بهبود داروهای ضد ویروسی برای پیشگیری و درمان ایدز مورد بررسی قرار گرفته است که اثرات مثبتی در بهبود این بیماری داشته است. برخی از نانوذرات مورد بحث در این مقاله شامل لیپوزوم‌ها، دندریمرها، نانوذرات طلا، نانوذرات پلیمری، نانوالیاف‌ها، نانوذرات نقره، نانوکریستال‌های دارویی می‌باشد. در این مطالعه ساختار و خصوصیات هر یک از نانوذرات ذکر شده و عملکرد آنها در پیشگیری و درمان HIV بررسی شده است. در این مقاله به بررسی رویکردهای فناوری نانو، استفاده از نانوذرات در درمان و پیشگیری از HIV می‌پردازیم.

کلید واژه‌ها: ایدز، نانوذرات، ژن درمانی، پیشگیری، تحویل دارویی

کپی‌رایت © مجله میکروبی شناسی پزشکی ایران: دسترسی آزاد؛ کپی برداری، توزیع و نشر برای استفاده غیرتجاری با ذکر منبع آزاد است.

مقدمه

سالانه در حال کاهش است. با این حال، این کاهش برای رسیدن به هدف ۹۰-۹۰-۹۰ (۹۰ تشخیص، ۹۰ درمان، ۹۰ بیش از ویروس (پیشی گرفتن از ویروس)) تا سال ۲۰۲۰ که توسط برنامه مشترک سازمان ملل در مورد HIV و AIDS برای پایان دادن به این بیماری تعیین شده است، به اندازه کافی سریع نیست (۵). برای دستیابی به هدف فعلی، که موارد جدید عفونت HIV را به کمتر از ۵۰۰۰۰۰ مورد در سال ۲۰۲۰ در سراسر جهان کاهش می‌دهد، تولید محصولات با دوام و پایه، ایمن، موثر و قابل قبول برای کاهش انتقال جنسی HIV یکی از مهمترین اولویت‌ها در جلوگیری از HIV است (۶). برنامه جهانی برای حذف عفونت ایدز در کودکان تا سال ۲۰۱۵ و زنده نگه داشتن مادران آنها شامل چهار ماده است: (۱) جلوگیری از انتقال ایدز به زنان در سن بارداری. (۲) جلوگیری از بارداری ناخواسته در میان زنان مبتلا به ایدز. (۳) جلوگیری از انتقال ایدز با استفاده از داروهای ضد ویروسی در دوران

سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) یکی از موضوعات اساسی بهداشت عمومی در جوامع مختلف است. متأسفانه، عدم آگاهی، کمبود امکانات و آموزش تعداد مبتلایان به این بیماری را افزایش داده است. مطالعات نشان داده است که بیشتر افراد از نوجوانی به این بیماری مبتلا هستند. اپیدمی‌های ایدز به طور قابل توجهی بر عوارض جانبی و مرگ و میر آن تأثیر گذاشته است. تخمین زده می‌شود که ۳۳/۴ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به HIV هستند (۱) و ۲۵ میلیون نفر به دلیل این بیماری فوت کرده‌اند (۲). گزارش شده است که بیش از ۹۵٪ افراد مبتلا به HIV در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند و بیش از ۷ میلیون نفر در آسیا و اقیانوس آرام هستند (۳). اچ آی وی هنوز هم با داشتن حدود ۱/۸ میلیون مورد جدید عفونت سالانه، یک مشکل مهم برای بهداشت عمومی است. گزارش شده است که حدود ۳۸ میلیون نفر در سال ۲۰۱۸ با HIV زندگی کرده‌اند (۴). موارد جدید عفونت HIV

متابولیسم هماهنگ شوند (۳۱-۲۸). فناوری نانو نیاز به سنتر و دستکاری مواد یا سیستم‌هایی دارد که حداقل یک بعد در اندازه nm باشد (۳۲-۳۸). ذرات در این محدوده اندازه دارای خصوصیات فیزیکی و شیمیایی بی نظیری هستند که از ویژگی‌های مواد bulk یا اتمهای منفرد یا مولکول‌های جداگانه جدا می‌شوند (۳۳، ۳۹-۳۵). مقصود اساسی کاربرد سیستم‌های مبتنی بر فناوری نانو برای انتقال داروی ضد ویروس به تعدیل فارماکوکینتیک مولکول‌های مصنوعی مرتبط است. جذب، انتشار و حذف در بدن انسان نه با ویژگی‌های پزشکی، بلکه با ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی نانوسیستم‌ها، به ویژه مولکول‌های نمایش داده شده در سطح، بار الکتریکی و اندازه (۴۰). ویژگی‌های کلی نانوسیستم‌هایی که در انتقال داروی ضد ویروس ارائه می‌شوند شامل سازگاری، ویژگی‌های Toxicity خوب، توانایی تعدیل در انتشار دارو، بارهای بالای دارویی و هزینه کم است (۴۱، ۴۲). برخی مطالعات نشان داده‌اند که نانومواد می‌توانند تأثیر مثبتی در ترمیم بافت داشته باشند (۴۳-۴۵). از روش‌های مبتنی بر فناوری نانو می‌توان برای ساخت نانوالیاف و نانو ذرات با کنترل انتشار جهت هدایت رفتار سلول استفاده کرد. نانوذرات از توانایی بالایی به عنوان حامل برای انتقال مولکول‌های مختلف از جمله RNA، DNA و غیره برخوردار هستند. ویژگی‌ها و عملکرد نانو مواد منجر به کاربرد آنها در برنامه‌های انتقال ژن شده است (۴۶). از نانوذرات به عنوان حامل‌های دارویی استفاده شده است. نانو حامل‌ها با تغییر در خصوصیات فارماکوکینتیک دارو، باعث بهبود عملکرد دارو و کاهش عوارض آن می‌شوند. در ساخت نانوذرات برای انتقال داروها، از مواد مختلفی مانند پلیمرها، ذرات فلز، لیپیدها و غیره استفاده می‌شود که بسته به روش تولید آنها و اشکال و اندازه‌های متفاوت می‌توان آنها را تولید کرد. آینده تحقیق در مورد تولید نانوذرات دارویی چند منظوره است، مانند ذراتی با قابلیت دارورسانی هدفمند.

HIV و پاتوژن آن

HIV یکی از اعضای جنس Lentivirus و خانواده Retroviridae است (۴۷). ویروس‌های لنتی ویروس از بیشتر خصوصیات ریخت‌شناسی و بیولوژیکی برخوردارند. بیشتر پستانداران به لنتی ویروس آلوده شده‌اند، که علت بسیاری از بیماری‌های طولانی مدت با تأخیر طولانی است (۴۸). دو نوع HIV مشخص شده است: HIV-1 و HIV-2. HIV-1 ویروسی است که ابتدا شناسایی شد. این بار ویروسی بیشتر با عفونت بیشتر است (۴۹) و علت اصلی عفونت‌های HIV در سراسر جهان است. عفونت ملایمتر HIV-2 در مقایسه با HIV-1 نشان می‌دهد که تعداد کمی از افراد در معرض عفونت HIV-2 هستند. به دلیل ظرفیت انتقال

بارداری و شیردهی؛ و (۴) ارائه مراقبت، درمان و حمایت از مادران، کودکان، شرکا و خانواده‌هایی که با ایدز زندگی می‌کنند (۷). پوشش خدمات برای جلوگیری از انتقال HIV از مادر به کودک از ابتدای برنامه‌های جهانی به میزان قابل توجهی افزایش یافته و در سال ۲۰۱۵ به ۷۷٪ رسیده است. در نتیجه، موارد جدید عفونت HIV در کودکان (۰-۱۴ ساله) ۵۱٪ کاهش یافته است از سال ۲۰۱۰. علاوه بر این، تعداد کودکانی که تحت درمان ضد ویروسی قرار دارند از ۴۵۲۰۰۰ نفر در سال ۲۰۱۰ به ۹۱۰۰۰۰ نفر در سال ۲۰۱۶ رسیده است که ۴۴٪ مرگ و میر ناشی از ایدز را در بین کودکان کاهش داده است (۸). پیشرفت قابل توجهی در شناخت افراد مبتلا به اچ آی وی صورت گرفته است: ۲۱.۷ میلیون نفر از ۳۶.۹ میلیون نفر تخمین زده شده مبتلا به اچ آی وی در حال حاضر تحت درمان هستند (۹) میزان تلفات مرتبط با ایدز در سال ۲۰۱۷ کمترین میزان در قرن بیست و یکم بوده است و وقوع عفونت‌های اچ آی وی کمتر شده است (۹). دسترسی محدود به درمان، به ویژه برای افراد در معرض خطر، مانعی است که باید رفع شود (۱۰). درمان ضد رترو ویروسی درمانی است که بیماری را درمان نمی‌کند اما برای بیماران تقاضای زیادی دارد (۱۱). طبق سازمان بهداشت جهانی (WHO)، اقدامات فوری برای کنترل بیماری لازم است (۱۲). واکسن HIV احتمالاً برای پایان دادن به همه‌گیری‌های HIV مورد نیاز است (۱۳). یکی از مهمترین ویژگی‌های اپیدمی HIV، تنوع ژنتیکی شگفت‌انگیز جهانی است (۱۴). انواع HIV بر اندازه گیری‌های تشخیص HIV، ارزیابی بار ویروسی (۱۵)، گسترش مقاومت دارویی و پاسخ به درمان ضد رترو ویروسی تأثیر می‌گذارد (۱۶، ۱۷). هدف از فناوری نانو کنترل مواد در سطح اتمی و مولکولی است (۱۸). استفاده از فناوری نانو در پزشکی که از آن به عنوان پزشکی نانو یاد می‌شود، استفاده از نانوذرات را برای اهداف پیشگیرانه، درمانی و تشخیصی ضروری می‌کند (۱۹). پزشکی نانو تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر روی بیماران در سراسر بیماری‌های مختلف محدود شده از هیپرکلسترولمی تا دژنراسیون ماکولا و سرطان‌های مختلف دارد. درمان‌های موجود Myocet برای سرطان پستان، Visudyne برای دژنراسیون ماکولا و Tricor برای کنترل کلسترول (۲۰-۲۲). استفاده اصلی از فناوری نانو در دارورسانی هدفمند توسط نانوذراتی انجام شده است که به ویژه در درمان تومورها سودمند هستند (۲۳). نانوذرات از طریق کاربردهای متنوعی از الکترونیک تا پزشکی نقش بسزایی در جامعه دارند. ترکیبات نانو به روش‌های مختلف در پزشکی پزشکی به طور گسترده مورد بهره‌برداری قرار گرفته‌اند (۲۴-۲۷). سیستم‌های تحویل دارویی مبتنی بر نانو می‌توانند برای تنظیم ترشح دارو، کاهش مسمومیت ناشی از دارو و محافظت از داروها در برابر

روش های پیشگیری از HIV

اثرات داروهای ضد ویروس

پیش از در معرض قرار گرفتن

درمان زود هنگام افراد مبتلا به ایدز با ضد ویروس، تا ۹۶ درصد از انتقال شریک ان ها جلوگیری خواهد کرد (۶۸، ۶۹).
پیشگیری پیش از در معرض قرار گرفتن با دوز معینی در روز از داروی Tenofovir به همراه یا بدون Emtricitabine بر روی بعضی از گروهها مؤثر است: که شامل مردانی که با مردان دیگر نزدیکی دارند، زوجهایی که یکی از آنها به بیماری مبتلا است (۷۰).

پس از در معرض قرار گرفتن

پیشگیری پس از در معرض قرار گرفتن، دوره استفاده از ضد ویروس است که در طول ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن خون یا ترشحات تناسلی آلوده به ویروس تجویز شده است (۷۱).
استفاده از Zidovudine به تنهایی خطر ابتلا به عفونت HIV از طریق تزریق سرنگ را تا پنج برابر کاهش خواهد داد (۷۱). برنامه‌های درمانی فعلی معمولاً Zidovudine یا Tenofovir / Emtricitabine برای درمان استفاده می‌شود و می‌توانند خطر ابتلا را تا حد زیادی کاهش دهد (۷۱).

مادر به کودک

اگر تغذیه شیر تنها توسط مادر فرزند انجام شود، دوره پیشگیری طولانی مدت ضد ویروس به نوزاد خطر انتقال را کمتر خواهد کرد (۷۲). این دوره شامل استفاده از داروهای ضد ویروس در دوران حاملگی و بعد از زایمان در است و ترجیحاً باید به جای شیردادن از شیشه مخصوص شیر (بطری مخصوص کودک) استفاده بشود (۷۳، ۷۴).

بازدارنده‌های ماکرومولکولی

ماکرومولکول‌های آنیونی مختلف از طریق تعامل با گلیکوپروتئین‌ها از اتصال HIV-1 به CD4 جلوگیری می‌کنند (۷۵).
بنابراین، توانایی آنها به عنوان یک روش پیشگیرانه در چندین آزمایش بالینی بررسی شده است. با این حال، بازدارنده‌های ماکرومولکولی اطمینان بالایی را در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند. آزمایشات بالینی بر روی انسان مقاومت قابل توجهی در برابر دارونما نشان نداده است (۷۵-۷۷).
بعضی از مهارکننده‌ها، به عنوان مثال، سولفات سلولز، به دلیل تخریب اپیتلیوم واژن، خطر افزایش HIV را نشان داده‌اند (۷۷).
در حال حاضر، بازدارنده‌های ماکرومولکولی مبتنی بر فناوری نانو در آزمایشات بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند (۷۸-۸۱). علاقه قابل

کم، HIV-2 محدود به برخی مناطق در آفریقای غربی است (۵۰).
HIV-2 از طریق تماس جنسی و خون منتقل می‌شود و بندرت از مادر به کودک منتقل می‌شود (۵۱). اگرچه HIV-2 باعث ایدز می‌شود، پیشرفت بیماری کندتر از HIV-1 است (۵۲، ۵۴) و به طور کلی کمتر منتقل می‌شود (۵۵).
مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی بینش‌هایی در مورد منشا و الگوهای انتقال وسیع جغرافیایی HIV-1 ارائه داده است (۵۶).
جوانان بین ۱۵ تا ۲۴ سال بیشتر در معرض این بیماری قرار دارند و تخمین زده می‌شود که روزانه ۶۰۰۰ تا ۷۰۰۰ نفر مبتلا باشند (۵۷) که ۹۵٪ آنها در کشورهای در حال توسعه هستند (۵۸).
مردان جوان یک چهارم بیماران HIV را تشکیل می‌دهند و به دلیل درگیر شدن در رفتارهای پرخطر در معرض HIV قرار می‌گیرند (۵۹).
پس از عفونت اولیه و افزایش موضعی در مخاط، سلول‌های آلوده به غدد لنفاوی محلی مهاجرت می‌کنند و در نتیجه باعث تقویت ویروسی اولیه جزئی در سلول‌های T ساده بکر (Native) می‌شوند (۶۰).
سپس عفونت ویروسی به سرعت توسط سلول‌های T به اندام‌های لنفاوی منتشر می‌شود، به طور انحصاری بافت‌های لنفاوی مربوط به روده، طحال و مغز استخوان، همراه با ترکیب بار ویروسی (۶۱).
در طی مراحل حاد و اولیه عفونت دستگاه گوارش، منحصراً توسط ویروس تحت تأثیر قرار می‌گیرد، در نتیجه باعث از بین رفتن قابل توجهی سلول‌های CD4 + T و CD8 + می‌شود، که هرگز به طور کامل بهبود نیافته و علی‌رغم درمان ضد ویروسی ادامه می‌یابد (۶۲، ۶۳).
افراد که در مرحله حاد عفونت قرار دارند، در نتیجه بار (Load) ویروسی زیاد در خون و دستگاه تناسلی، در معرض خطر انتقال جنسی قرار دارند (۶۴).
در این حالت، اندکی پس از آن سطح سلول‌های CD4 + T بهبود می‌یابد و سلول‌های CD8 + T با بازیابی سریع سرعت‌های معمول بالا می‌رود. سپس بار ویروس در پاسخ به پاسخ ایمنی کاهش می‌یابد، اما هرگز به طور کامل تخلیه نمی‌شود و در یک عفونت پنهان و بدون علامت رخ می‌دهد (۶۵).
در طول زمان نفع‌نگی، ویروس بر روی بافت‌های خارج عروقی، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های حافظه CD4 + استراحت می‌کند. این وضعیت می‌تواند با کاهش تعداد سلول‌های CD4 + T و افزایش بار ویروسی ایجاد شود (۶۶).
با توسعه عفونت، تنوع ژنتیکی اچ آی وی به دلیل رونویسی معکوس مستعد خطا (در معرض خطر شدید) که به فرار از سیستم ایمنی بدن کمک می‌کند، به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد (۶۷).

(۹۷). در میان نانو حامل‌های مختلفی که برای انتقال siRNA در شرایط *in vitro* و *in vivo* استفاده می‌شود، کیتوزان (Chitosan) و مشتقات آن توجه بیشتری را برای درمان در بافت‌های خاص مانند ریه‌ها و روده بزرگ جلب کرده‌اند (۹۸-۱۰۰).

فناوری نانو برای پیشگیری از HIV

با توجه به ابتکار ملی فناوری نانو، فناوری نانو شامل تحقیق در مورد مواد به اندازه nm حداقل در یک بعد است (۳۱، ۱۰۱-۱۰۴). با این حال، مواد بیش از ۱۰۰ نانومتر در بخش فناوری نانو نیز گنجانده شده است. در حال حاضر، محصولات مختلف مبتنی بر فناوری نانو در آزمایش بالینی استفاده می‌شود. در سال‌های اخیر، مطالعات مختلف اساساً بر استفاده از فناوری نانو برای بهبود اثربخشی درمانی و هدف قرار دادن روشهای ضد ویروسی متمرکز شده‌اند (۳۱، ۱۰۱-۱۰۷). توانایی آنها در ترکیب، حفاظت و جذب داروهای ضد اچ آی وی که از راه خوراکی تجویز نمی‌شوند، یعنی الیگونوکلئوتیدها (۱۰۸، ۱۰۹)، به طور قابل توجهی فراهمی زیستی مولکول‌های مختلف را بهبود می‌بخشد (۱۱۲-۱۱۰). استفاده از سیستم‌های نانوذرات برای تحویل داروهای ضد رترو ویروسی می‌تواند به ویژه برای تحویل هدفمند، به ویژه سلول‌هایی که مستقیماً در ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) نقش دارند، مفید باشد (۴۱، ۴۲). کاربرد فناوری نانو در پزشکی امکانات و تسهیلات فراوانی را در درمان HIV آماده می‌کند (۱۱۳). سیستم‌های مبتنی بر فناوری نانو می‌توانند بر سیستم‌های انتقال دارو تأثیر بگذارند و ویژگی‌های دارو را بهبود بخشند. آنها همچنین می‌توانند اثربخشی درمان را افزایش دهند و سمیت دارویی را کاهش دهند (۱۱۴). در عفونت HIV، سلول‌های CD4+ T اهداف مهمی برای ویروس هستند. این باعث تحریک تعدادی از استراتژی‌های مبتنی بر نانوذرات شده است تا فاکتورهای اصلاحی مانند siRNA ضد ویروسی یا داروهای ضد رترو ویروسی را به سلول‌های CD4+ T برای جلوگیری از تکثیر HIV منتقل کنند. نانوذرات لیپیدی محصور کننده داروی ضد رترو ویروسی ایندیناویر با استفاده از پیپتیدهایی که گیرنده مشترک CD4 را شناسایی می‌کنند، در سلول‌های CD4+ T هدف قرار گرفتند. پیش تصفیه سلول‌های CD4+ T با نانوذرات چربی هدف، منجر به کاهش تعداد سلول‌های آلوده با نانوذرات چربی غیر هدف در شرایط آزمایشگاهی شد (۱۱۵). آزمایش NCT02549040 (فاز ۱) ۱۶ بیمار را ثبت کرده و فراهمی زیستی نسبی فرمولاسیون‌های مختلف نانو MK-1439 آزمایشی را با قرص پوشش دار فیلم MK-1439 در بیماران مبتلا به عفونت HIV-1 ارزیابی و مقایسه کرده است.

توجهی به گسترش طرح‌های جدید حلقه واژن برای انتشار مداوم وزن مولکولی بزرگ، و به ویژه پیپتیدهای اصلاحی و پروتئین‌ها وجود دارد. بیشتر اقدامات ابتکاری در طرح حلقه واژن با تلاش برای گسترش حلقه‌های واژن میکروب کش برای پیشگیری از انتقال جنسی HIV و حلقه‌های فن آوری پیشگیری از اهداف عمومی برای پیشگیری معاصر عفونت‌های منتقل شده از HIV انجام شده است (۸۴-۸۲). مهارکننده‌های هیستون دی استیلاز برای مهار عفونت HIV-1 در ماکروفاژهای جدا شده از مونوسیت‌ها با فعال سازی SAMHD1 نشان داده شده است (۸۵). HJ16 یک آنتی بادی مونوکلونال جدا شده از سلول‌های حافظه B از افراد آلوده به HIV است که می‌تواند نزدیک به ۴۰ درصد از جدا شده‌های HIV را خنثی کند (۸۶). نشان داده شده است که رتروسایکلین‌ها از ایجاد شکل بسته مارپیچ ۶ تایی HIV (Six-Helix) که برای همجوشی ویروسی مورد نیاز است، جلوگیری می‌کنند (۸۷، ۸۸). M9 نمونه‌ای از قطعات آنتی بادی تک زنجیره‌ای است که در برابر HIV اولیه در شرایط *in vitro* موثر هستند (۸۹). مولکول M36 نمونه‌ای از آنتی بادی زنجیره سنگین است که فعالیت خنثی سازی بیشتری را در برابر جدا شده‌های اولیه HIV در مقایسه با قطعات آنتی بادی تک زنجیره ای نشان می‌دهد (۹۰).

نوکلئیک اسید درمانی

تشخیص مکانیسم تداخل RNA (RNAi) باعث تحول اساسی در پایگاه‌های یا زمینه‌های مختلف مانند دارو شده است. RNAi از ساختار RNA برای ترغیب تخریب mRNA در یک توالی خاص استفاده می‌کند (۹۴-۹۱). در سال‌های اخیر، تلاش‌های چشمگیری برای ایجاد ساختارهای RNAi برای پیشگیری از HIV با تجویز موضعی انجام شده است. این شامل چندین siRNA رمزگذاری شده در HIV-1 مانند *env*، *vif*، *pol*، *rev*، *tat*، *LTR* است که می‌تواند از HIV-1 در سلول جلوگیری کند. انتقال اچ آی وی از طریق استفاده از گیرنده‌های مختلف سلولی از میزبان انجام می‌شود (۹۴-۹۲). بنابراین، siRNA‌ها با هدف بیان این گیرندگان می‌توانند از ابتلا به HIV جلوگیری کنند. با این حال، RNAi درمانی می‌تواند از HIV جلوگیری کند. اگرچه، تحویل دارو RNAi چالش‌های مختلفی دارد. آب دوزی شدید و بار آنیونی siRNA به طور قابل توجهی جذب سلولی آنها را مهار می‌کند (۹۳-۹۵). پیشرفت در شیمی و تحویل دارو برای siRNA‌های درمانی به غلبه بر موانع مختلف در برابر پیشرفت بالینی آنها کمک کرده است (۹۶). کارایی انتقال و سمیت سلولی نانوذرات مهمترین پارامترهایی هستند که برای تحویل siRNA فرض می‌شوند

فناوری نانو و ژن درمانی

جریان است. فلیپس و همکاران اثر مواد لیپوزوم بر پاسخهای ایمنی بدن به گلیکوپروتئین gp120 پاکت نامه شکل HIV پس از تجویز از راه پوست را تخمین زد (۱۲۹). نانوذرات پلیمری به دلیل داشتن برخی ویژگی‌های جذاب از جمله سازگاری زیستی، قابل پیش بینی بودن، تجزیه بیولوژیکی، پایداری، اصلاح آسان سطح و ایمنی مورد توجه فراوان در تحویل واکسن هستند (۱۳۰). سیستم‌های تحویل مبتنی بر پلیمر برخی از مزایا مانند انتشار پایدار، محافظت از آنتی ژن محصور در برابر تخریب آنزیمی، تحویل هدفمند و تأثیرات کمکی را نشان داده‌اند. برخی از نانوذرات پلیمر برای تولید واکسنهای مخاطی برای انتقال آنتی‌ژن‌ها دنبال شده‌اند (۱۳۱-۱۳۳). از نانو ذرات کربن به دلیل سازگاری زیستی بالا، به عنوان ترکیب دیگری برای دارو و واکسن استفاده می‌شود. آنها می‌توانند با ارائه آنتی ژن پروتئین سطح پاسخ IgG را افزایش دهند (۱۳۴).

نانومواد برای پیشگیری و درمان HIV

لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها حامل‌های وزیکول هستند که از دو لایه فسفولیپید و یک هسته آبی تشکیل شده‌اند. آنها به عنوان حامل دارو مناسب هستند. شایان ذکر است که هسته آبی برای نگهداری داروهای آب دوست بهتر است، در حالی که دو لایه فسفولیپید داروهای آبگریز و آمفیپاتیک را حفظ می‌کنند. بعلاوه، آنها برای عوامل ضد ویروسی بسیار مفید هستند زیرا به دلیل فرم اصلی آنها توسط سیستم رتیکولواندوتلیال گرفته می‌شود و به سرعت از جریان خون خارج می‌شود (۱۳۵). لیپوزوم‌ها اولین نمونه‌هایی بودند که توسعه یافتند و همچنین دارای طولانی‌ترین سابقه تحقیق در بین نانو حامل‌های تجاری هستند. اندازه لیپوزوم‌ها می‌تواند در محدوده ۸۰ نانومتر - ۱۰ میکرومتر باشد به روش تهیه و ترکیب بستگی دارد. بسیاری از مطالعات شرح مفصلی از ترکیبات لیپوزوم، روش‌های ساخت، انواع لیپوزوم‌ها، خصوصیات بیوفیزیکی، خصوصیات و کاربردهای آنها را ارائه می‌دهند (۱۳۶-۱۳۸). مشخصه لیپوزوم‌ها برای شناسایی سریع سلول‌های فاگوسیتیک کبد و طحال و تجمع آنها در لیزوزوم‌ها برای افزایش پیشگیری و درمان بیماریهای مختلف عفونی مورد استفاده قرار گرفته است (۱۳۷-۱۴۱). اولین فرمولاسیون لیپوزومی که به بازار داروسازی جهان معرفی شد، لیپوزوم حاوی دوکسوروبیسین (doxorubicin) به نام Doxil® بود. وجود پلی اتیلن گلیکول (PEG) در سطح این لیپوزوم باعث افزایش نیمه عمر دوکسوروبیسین می‌شود (۱۴۲، ۱۴۳). مالایا و دیگران لیپوزوم‌های مختلف فرموله شده، شامل کاردیولیپین و فسفولیپیدهای مصنوعی با روش تزریق اتانول ساده. ترکیبی از لیپوزوم‌ها تأثیر مهمی بر فعالیت ضد HIV و شاخص

ژن درمانی مبتنی بر فناوری نانو روشی برای درمان اچ آی وی از طریق قرار دادن یک ژن در یک سلول است که با عفونت یا تکثیر ویروسی مرتبط است. از ترکیبات دیگر مبتنی بر اسید نوکلئیک می‌توان برای تداخل در تکثیر ویروس استفاده کرد (۱۱۶). وبر و همکاران از دندریمرهای کربوزیلان (carbosilane) برای ارائه siRNA های هدف قرار دادن HIV p24 استفاده کرده‌اند (۱۱۷). مجموعه siRNA های دندریمر بهترین بازده را در سلول‌های تک هسته ای خون محیطی آلوده به HIV بدون هیچ گونه سمیت سلولی نشان داد و siRNA را از تجزیه در ارائه RNase حفظ کرد. دندریمر در موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت و انتقال کارآمد siRNA از طریق سد خونی مغزی مشاهده شد (۱۱۸). دانشمندان دانشگاه کالیفرنیا، لس آنجلس نشان داده‌اند که انتقال ژن مشتق شده از سلول در افراد مبتلا به HIV ایمن و فعال است. تحویل خاص siRNA های CD4 منجر به پاسخ RNA بدون عوارض جانبی مانند سمیت سلول یا تحریک ایمنی می‌شود. تحویل siRNA مبتنی بر آنتی بادی نشان داد که ژن gag می‌تواند تکثیر اچ آی وی را در سلول‌های T اولیه سرکوب کند (۱۱۹). روش دیگر ژن درمانی غیرفعال کردن مداوم CCR5 توسط نوکلئازهای Zinc finger است. نوکلئازهای Zinc finger، scissors ژنومیک حاوی حوزه‌های اتصال و تجزیه DNA هستند (۱۲۰).

فناوری نانو و واکسن

نانوذرات نه تنها تحویل آنتی ژن بهبود یافته را آماده می‌کنند بلکه در ایمنی اولیه نقش بسزایی دارند (۱۲۱-۱۲۳). استفاده از نانوذرات در ساختار واکسن مزایایی دارد. نانوذرات می‌توانند آنتی‌ژن‌های جذب شده را تقویت کرده و به عنوان یک آنتی ژن عمل کنند (۱۲۱، ۱۲۴). آنها همچنین می‌توانند از ویژگی‌های عوامل بیماری‌زا مانند ویروس‌ها تقلید کنند (۱۲۵). نانوذرات می‌توانند پاسخ‌های ایمنی سازگار و ذاتی را القا کنند. به دلیل سطح خاص و عملکرد بالا، آنها به عنوان حامل‌های آنتی ژن برای تقویت پردازش و ارائه آنتی ژن استفاده می‌شوند. این مشخصات نانوذرات منجر به هدف گیری سلول موثر و آزادسازی کنترل شده آنتی‌ژن‌ها شده است (۱۲۶). نانوذرات می‌توانند نیمه عمر اکثر واکسن‌ها را افزایش دهند (۱۲۷). اولین تلاش برای به دست آوردن آنتی‌ژن‌های اچ آی وی با استفاده از لیپوزوم‌ها نزدیک به دو دهه پیش گزارش شد (۱۲۸). از آن زمان، تأثیر ویژگی‌های مختلف از جمله اجزای لیپوزوم، روش‌های ساخت، آنتی ژن HIV، مسیر تجویز و نوع کمکی برای گسترش واکسن‌های HIV لیپوزومی بررسی شده است و تحقیقات هنوز در

مزایای سرعت پاکسازی (clearance) کندتر، قرار گرفتن در معرض دارو در کل بالاتر و افزایش نیمه عمر سرم، و در نتیجه گسترش تریازول‌های پیتید پروتئولیتیک دائمی برای توانایی درمان HIV-1 برخوردار بود (۱۵۱). از نانوحامل‌های لیپوزومی اصلاح شده سطحی برای انتقال داروهای ضد - HIV-1 برای دسترسی به بافت‌های لنفاوی استفاده شده است (۱۵۲، ۱۵۳). لیپوزوم‌ها به انواع کاتیونی، آنیونی و خنثی تقسیم می‌شوند. لیپوزوم‌ها می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را از تخریب حفظ کرده و جذب آنها را توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن افزایش دهند. لیپوزوم‌های کاتیونی معمولاً در سیستم تحویل کمکی در واکسن‌های DNA اعمال می‌شوند (۱۵۴). جداول زیر کارآزمایی‌های بالینی را در مورد اثرات نانوذرات، به ویژه لیپوزوم‌ها، در درمان و پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با HIV نشان می‌دهند (جداول ۱ و ۲) (۱۵۵). ماهیت آبریز و آب دوست، سازگاری زیستی و سهولت تغییرات سطحی از جمله عواملی هستند که لیپوزوم‌ها را به عنوان گزینه‌ای مناسب برای تحویل دارو معرفی می‌کنند.

انتخابی کاردیولیپین داشت (۱۴۴). مشخص شد که لیپوزوم‌های فلورسانس دارای برچسب کاردیولیپین تقریباً ۲۴ ساعت پس از تجویز intrauterine در حفره واژن موشها حفظ می‌شوند و فرمولاسیون لیپوزومی هیچ عارضه‌ای ندارد (۱۴۵). MC-1220، یک سرکوبگر معکوس آبریز متناسب، در لیپوزوم کپسوله شده و آنها در ژل Carbopol احاطه شده‌اند (۱۴۶). لیپوزوم‌ها برای انتقال داخل واژینال siRNA با هدف قرار دادن HIV-1 یا HSV-2 استفاده شده‌اند (۱۴۷-۱۴۹). Wu و همکاران داربست‌های مبتنی بر آلژینات برای انتقال لیپوزوم‌های کاتیونی مخاط بی اثر PEGylated شامل siRNA دارای برچسب فلورسانس (۱۴۸). درک شد که siRNA لیپوزومی می‌تواند به اپیتلیوم واژن و بیان ژن reticence برسد (۱۴۸). استفاده از لیپوزوم‌ها در انتقال واکسن‌های RNA خود تقویت کننده نیز ارائه شده است (۱۵۰). لیپوزوم‌های مورد استفاده برای این هدف دارای منظر قابل توجهی مانند حضور لیپید کاتیونی، لیپید یونیزه و لیپیدهای PEGylated هستند (۱۵۰). لیپوزومی AAR029b از

جدول ۱. مطالعات بالینی در حال انجام و بررسی سهم لیپوزوم‌ها

Conditions	Treatment Source	Enrollment	Phase	Sponsor	Clinical trial number
HIV-1-infection	ConM SOSIP.v7 gp140, adjuvanted with MPLA liposomes	24	Phase 1	Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA)	NCT03961438
People With Advanced or Refractory Kaposi Sarcoma	Pomalidomide in Combination With Liposomal Doxorubicin	99	Phase 1	National Cancer Institute (NCI)	NCT02659930

جدول ۲. مطالعات بالینی کامل شده و بررسی سهم لیپوزوم‌ها

Conditions	Treatment Source	Enrollment	Phase	Sponsor	Clinical trial number
Severe AIDS-Related Kaposi's Sarcoma.	Doxorubicin hydrochloride (liposomal)	-	Phase 3	Sequus Pharmaceuticals	NCT00002147
Kaposi's Sarcoma in Patients With AIDS	Comparison of Liposomal Doxorubicin Used Alone or in Combination With Bleomycin Plus Vincristine	120	Phase 2	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	NCT00001059
AIDS-Related Kaposi's Sarcoma	Randomized, Comparative Trial of DOX-SL (Stealth Liposomal Doxorubicin Hydrochloride) Versus Bleomycin and Vincristine	220	Phase 3	Sequus Pharmaceuticals	NCT00002105
AIDS-Related Kaposi's Sarcoma	Doxorubicin hydrochloride (liposomal) (DOX-SL)	-	Phase 3	Sequus Pharmaceuticals	NCT00002319

Conditions	Treatment Source	Enrollment	Phase	Sponsor	Clinical trial number
Patients With Newly Diagnosed Burkitt's Lymphoma or Burkitt-Like Lymphoma	Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Rituximab With Combination Chemotherapy	25	Phase 2	Northwestern University	NCT00392990
Acquired Immunodeficiency Syndrome	Safety and Efficacy of Amphotericin B Lipid Complex in the Treatment of Cryptococcal Meningitis	-	NA	Liposome	NCT00002019
HIV-Associated Kaposi's Sarcoma	A Randomized Phase III Clinical Trial of Daunoxome Versus Combination Chemotherapy (Drug: Daunorubicin (liposomal) Drug: Bleomycin sulfate Drug: Vincristine sulfate Drug: Doxorubicin hydrochloride)	-	Phase 3	Nexstar Pharmaceuticals	NCT00002093
Adults With Advanced Kaposi's Sarcoma	Pilot Study of Liposomal Doxorubicin Combined With Bevacizumab Followed by Bevacizumab Monotherapy	16	Phase 2	National Cancer Institute (NCI)	NCT00923936

دندریمر

برای انجام آزمایشات بالینی انسانی برای پیشگیری از HIV پیشرفت کرده‌اند (۱۰۲). دندریمر BRI2923 نه تنها ورود ویروس را مسدود می‌کند بلکه رونویسی معکوس همانندسازی HIV را نیز مهار می‌کند (۱۶۱). چندین تحقیق در مورد سرکوبگرهای چند قطبی خطی پایه ای برای طراحی راحت دندریمرها ارائه داده‌اند. بخشهای آنیونی سرکوبگرهای چند قطبی خطی با اتصال به گلیکوپروتئین‌های ویروسی از جمله gp120 و gp41 مانع از همجوشی ویروسی غشای سلول می‌شوند (۱۶۲). Sattin و همکار نشان دادند که دندریمرهای چهار ظرفیتی بولترون که با تقلیدهای خطی trimannoside ختم می‌شوند با نام Dendron- (۱۲) می‌توانند مانع از آلودگی لنفوسیت‌ها توسط سویه های CXCR4- (X4) و CCR5 با استفاده از HIV-1 شوند (۱۶۳). Dendron- ۱۲ به طور قابل توجهی عفونت HIV را کاهش داد. بنابراین، گلیکودندریمرها می‌توانند توانایی پیشگیری طولانی مدت را داشته باشند (۱۶۳). دندریمرها و لیپوزومها برای افزایش نمایش آنتی ژن در سلول‌های دندریتیک انسان مشخص شده‌اند. نشان داده شده است که اصلاح لیپوزوم و دندریمرها با گلیکان‌های اتصال غیر اینترگرین ۳- Grabbing مولکول چسبندگی بین سلولی سلول‌های دندریتیک منجر به ارائه MHC موثر به سلول‌های CD می‌شود (۱۶۴). روش‌های مختلفی بر اساس دندریمرهای پلی آمیدوآمین برای مبارزه با HIV-1 وجود دارد.

دندریمرها نوعی ساختار نانو پلیمری هستند که خاصیت خاصی دارند. برخلاف پلیمرهای خطی معمولی، دندریمرها از ماکرو مولکول‌های منشعب منظم منشوری با مشخصات ساختاری منحصر به فرد تشکیل شده‌اند و دارای ساختارهای مشابه سه بعدی درختی بسیار منشعب هستند. تعداد دقیق گروههای ترمینال را دارند (۱۰۲، ۱۰۶، ۱۵۶). اندازه آنها معمولاً کمتر از ۱۰۰ نانومتر است و دارای وزن مولکولی باریکی است که به راحتی با لیگاندهای هدف درگیر می‌شوند. آنها به عنوان متقاضیان مناسب برای انتقال دارو، به ویژه HIV، جذب لیگاند می‌شوند زیرا می‌توانند جدا از ویروس برای سلول هدف اعمال شوند. دندریمرها دارای شاخص پراکندگی کم و قابلیت بالایی هستند. دندریمرهای فسفر می‌توانند siRNA های مختلف را همزمان انتقال دهند. سه siRNA خانواده ضد سرطان Bcl-2 می‌توانند توسط دندریمرهای فسفر منتقل شوند (۱۵۷، ۱۵۸). دندریمرها با حضور سه مکان مختلف توپولوژیک، هسته چند منظوره، لایه های داخلی و سطح چند عامل تعیین می‌شوند (۱۰۲، ۱۰۶، ۱۵۶، ۱۵۹). دندریمرها با گروههایی مانند نانوذرات نقره همانطور که با HIV gp120 ترکیب می‌شوند همانند فعالیت ضد HIV عمل می‌کنند و انسداد HIV با CD4 سلول میزبان را مسدود می‌کنند (۱۶۰). از دندریمرها می‌توان به طور فعال به عنوان میکروبی کش موضعی استفاده کرد. آنها تنها فناوری نانو هستند که

اسیدهای کینولون-۳-کربوکسیلیک دارای فعالیت ضد HIV بسیار چشمگیری هستند (۱۷۰). حدود ۲۰ و ۳۰ درصد از میزان HIV-1 توسط پلی (پروپیلنیمین) تزئین شده با سولفونات (PPI-S) و پلی (پروپیلنیمین) تزئین شده با دندیرمهای کربوکسیلات (PPI-C) مهار شد (۱۷۱). فعالیت ضد آج آی وی دندیرم G2 نشان می‌دهد که تمام غلظت‌های این دندیرم می‌تواند عفونت HIV را مهار کند (۱۷۲). SPL7013 (ویواژل (VivaGel))، نوعی دندیرم، از اتصال و ورود ویروس‌ها جلوگیری می‌کند (۱۶۱). مطالعات مختلف طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های ضد ویروسی را برای SPL7013 علیه HIV و HSV ذکر کرده‌اند (جدول ۳) (۱۷۳).

دندیرمهای پلی آمیدوآمین با اتصال به mRNA ویروس TAR می‌توانند از تکثیر HIV جلوگیری کنند و می‌توانند عضوی قابل توجه از چرخه زندگی ویروس باشند که TAR RNA را نامید می‌کند (۱۶۸-۱۶۵). قابلیت دندیرمهای فسفر در انتقال انواع مختلف مولکول‌های بیولوژیکی کاملاً اثبات شده است. دندیرمهای فسفر وابسته به پپتیدهای جدا شده از ویروس HIV پپتیدهای HIV-1 را به طور موثری تحویل می‌دهند و به جای حامل‌های ویروسی استفاده می‌شوند (۱۶۹). دندیرمهای فسفر باعث افزایش بار پپتید در سلول‌های دندیرتیک می‌شوند و بر توانایی ترشح سیتوکین تأثیر می‌گذارند (۱۶۹). تحقیقات نشان داده است که یک سری از

جدول ۳. مطالعات بالینی کامل شده و بررسی سهم دندیرم

Conditions	Treatment Source	Enrollment	Phase	Sponsor	Clinical trial number
HIV	3% w/w SPL7013 Gel (VivaGel™)	36	Phase 1	Starpharma Pty Ltd	NCT00370357
HIV Infections HSV-2 Genital Herpes	3% SPL7013 Gel (VivaGel)	12	Phase 1 Phase 2	Starpharma Pty Ltd	NCT00740584

نانوذرات طلا (Au NPs)

مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۸۲). سنتز نانوذرات طلا با استفاده از چندین روش می‌تواند انجام شود، از جمله کاهش شیمیایی نمک‌ها، تکنیک‌های آئروسول، کاهش فتوشیمیایی طلا و سنتز بیولوژیکی (۱۸۳، ۱۸۴). نانوذرات طلا، در ترکیب با کیتوزان (chitosan)، که با توکسوئیدهای کزاز پر شده است، به طور قابل توجهی پاسخ ایمنی را در نسخه خوراکی افزایش می‌دهد (۱۸۵). نانوذرات طلا به طور گسترده‌ای نشان داده شده است که برای بسیاری از عملکردها و کاربردهای حسگر زیستی مناسب است. ویژگی‌های فوتونیک و کاتالیزوری بی‌سابقه آنها، همراه با فعل و انفعالات مولکولی، به ویژه مولکول‌های زیستی مختلف، طراحی طیف گسترده‌ای از سیستم‌های تشخیص ویروس را نشان می‌دهد (۱۸۲، ۱۸۶، ۱۸۷). روشهای هدف قرار دادن غیر اینترگرین ۳-Grabbing برای سلول‌های چسبنده بین سلولی خاص سلول دندیرتیک نیز برای طراحی واکسن‌های ضد سرطان مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۸۸). در زمینه آج آی وی، نانوذرات طلا که نسخه‌های بی‌شماری از اشکال ساختاری گلیکان با مانوز بالا متصل به N را دارند، مهار کننده‌های سودمند مولکول چسبندگی بین سلولی خاص سلول‌های دندیرتیک غیر اینترگرین ۳-Grabbing واسطه عفونت سلول‌های T انسانی است (۱۸۹). نانوذرات طلا می‌توانند با استفاده از یک مکانیسم وابسته مکمل که می‌تواند پاسخ‌های ایمنی را گسترش دهد، ایمنی ذاتی و جذب سلول را

از طلا در زمینه پزشکی زیستی استفاده می‌شود. از اوایل قرن ۲۰ برای درمان التهاب استفاده می‌شود (۱۷۴). اثرات سمی نانوذرات طلا (Au NPs) با تحقیق انجام شده توسط Qiu و همکاران نشان داده شد. برای ایجاد مشکل و اختلال در بیان ژن (۱۷۵). مایکل فارادی از نانو ذرات طلای کلئوئیدی برای طراحی و تهیه مواد نانو استفاده کرد (۱۷۶). نانوذرات طلا هنگامی که برای سایر نانومواد مبتنی بر فلز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد، یکی از نانوذرات بسیار مطالعه شده در فناوری نانو است. ویژگی‌های بسیار مطلوب آنها، از جمله نسبت سطح به حجم زیاد، سازگاری زیستی، ویژگی‌های منحصر به فرد نوری و الکترونیکی و دستکاری آسان سطح، منجر به تمرکز شدید نانوذرات طلا برای دانشگاه و صنعت شده است (۱۷۷). نانوذرات طلا می‌توان برای جذب مولکول‌های زیستی مانند پروتئین‌ها و آنتی‌بادی‌ها بر روی سطح آنها استفاده کرد (۱۷۸). تحقیقات مختلف توانایی استفاده از نانوذرات طلا را در برخی از مراحل آزمایشات بالینی نشان داده‌اند. تأثیر فوتوترمال قابلیت تنظیم قابل مشاهده و بی‌سابقه‌ای نانوذرات طلا را دارد که می‌تواند نور را به گرما تبدیل کرده و سرطان پروستات را با گرما از بین ببرد (۱۷۹). خواص نانوذرات طلا آنها را به داربست‌های فوق‌العاده‌ای برای کاربرد گسترده در درمانها، تشخیص و انتقال دارو تبدیل کرده است (۱۸۰). نانوذرات طلا به طور گسترده‌ای برای انواع کاربردهای پزشکی

مخاطی اسید پلی لاکتیک-گل-گلیکولیک در دستگاه تناسلی موش در مقایسه با ذرات اسید نرمال-لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید حفظ شد. علاوه بر این، نانو ذرات اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک باعث التهاب حاد مانند Nonxynol 9 پس از تجویز می‌شوند، در حالی که نانوذرات فراگیر مخاط چنین مواردی را نشان نمی‌دهد. نسخه داخل واژینال آسیکلوویر شامل نانوذرات فراگیر مخاط برای نگهداری تعداد قابل توجهی بالاتر از موش در مقایسه با محلول آسیکلوویر ایجاد شد. علاوه بر این، غلظت رقت آسیکلوویر ۱۰ برابر بیشتر از نانو ذرات آسیکلوویر بود و ۳۰٪ دفاع داشت (۱۹۷). ژانگ و همکاران و منگ و همکاران متمرکز بر گسترش NP های پلیمری برای انتقال tenofovir آنها نانو ذرات اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک و همچنین حساسیت به pH را برای انتقال واژن از تنوفوویر گسترش دادند (۱۹۸، ۱۹۹). از نانوکپسول های پلیمری برای انتقال مستقیم مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزید به سیتوپلاسم استفاده شد (۲۰۰). ذرات اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک در اطراف آنتی‌ژن‌های پپتید HIV-1 تجویز شده از طریق مسیر داخل بینی، پاسخ های ایمنی سلولی متعادل Th1 / Th2 را در سطوح مخاطی برانگیخته است (۲۰۱).

الیاف نانو

الیاف نانو توده های مشابهی هستند که قطر آنها از ۱-۱۰۰۰ نانومتر است (۲۰۲-۲۰۴). انواع گسترده ای از پلیمرها برای تأمین نانوالیاف، الکترواسپون بوده اند. تاکنون بیش از ۲۰۰ پلیمر برای تولید ساختارهای الیاف نانو استفاده شده است. به طور کلی، نانوالیاف با استفاده از روش الکتروپینینگ تولید می‌شود (۲۰۵). می توان قطر، طول و اندازه منافذ نانوالیاف را با تنظیم مشخصات روش الکترورسی تغییر داد. ابعاد نانو الیاف در مقیاس نانو کاملاً به الیاف ماتریس خارج سلولی نزدیک است (۲۰۲-۲۰۴). عوامل مختلفی در اثر بارگذاری دارو از نانوالیاف الکترواسپون تأثیر دارند. به طور کلی، حلالیت دارو در حلال انتخاب شده، چگالی پلیمر، روش الکتروپینینگ و روش بارگذاری دارو از جمله عوامل قابل توجهی است که بر ظرفیت بارگذاری دارو در نانوالیاف تأثیر دارد. به تازگی، Xu و همکارانش نشان داده‌اند که ۸۹٪ از ظرفیت بارگیری دارو از paclitaxel در نانوالیاف ارائه شده می‌تواند به حلالیت بیشتر مجتمع paclitaxel succinic acid در سیستم حلال انتخاب شده chremophor مرتبط باشد (۲۰۶). Paskiabi و همکارانش ۱۰۰٪ اثر بارگذاری دارویی تربینافین در نانوالیاف پلی کاپرولاکتون (Polycaprolactone) را نشان دادند که می‌تواند به

افزایش دهند (۱۹۰). نانوذرات طلا ترشح IL-12 را افزایش می‌دهد (۱۹۱). نانوذرات طلا حامل TNF- α در حال حاضر در آزمایشات بالینی برای درمان سرطان استفاده می‌شود. برعکس، مقالات بر استفاده از نانوذرات طلا برای درمان یا پیشگیری از HIV متمرکز شده‌اند. ملاندر و همکارانش دریافتند که نانوذرات طلا و SDC-1721 به تنهایی از نظر فعالیت بازدارندگی علیه HIV-1 مساوی نیستند، اما ادغام آنها نشان دهنده ارزش IC50 در برابر HIV-1 (۱۹۲). نانوذرات طلا توانایی ضد ویروسی آنتاگونیست CCR5 را بهبود بخشید (۱۹۲).

نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری از ۱۰-۱۰۰۰ نانومتر اندازه متفاوتی دارند (۱۹۳). آنها حاوی هموپلیمرهای مصنوعی، پلیمرهای ذاتی، تثبیت کننده های کلئیدی، نانو کره ها و کپسول های نانو هستند. اگر داروها در داخل غشا پلیمری احاطه شده باشند، نانوکپسول های مختلفی هستند. علاوه، اگر داروها بطور مداوم از نظر جسمی در ماتریس پلیمری پراکنده می‌شوند، نانو کره نامگذاری می‌شوند. متداول ترین و پرکاربردترین نانوذرات پلیمری عبارتند از: اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک، پلی آلکیل سیانوآکریلات، پلی متیل متاکریلات، پلی وینیل پیریدین، پلی اکریل آمیدها، پلی اتیلن ایمین، آلومین سرم انسانی، کیتوزان و ژلاتین (۱۹۴). داخلی سازی این نانوذرات غالباً از طریق اندوسیتوز انجام می‌شود و میزان جذب با توجه به غلظت و زمان آنها تعیین می‌شود. علاوه بر این، سیستم های دیگر شامل فاگوسیتوز، پینوسیتوز فاز مایع و آندوسیتوز با واسطه گیرنده است (۱۹۵). فاکتورهای درمانی را می توان با روش های مختلف حل، کپسول، جذب یا ترکیب با نانوذرات پلیمری کرد (۱۹۳). چندین روش برای مهندسی نانوذرات پلیمری توسعه یافته است که می‌تواند انواع داروها را نیز انتقال دهد، همچنین مولکولهای زیستی شبیه پروتئینها و siRNA (۱۹۶). Ensign و همکاران اخیراً توانایی آسیکلوویر را شامل نانوذرات اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک برای جلوگیری از عفونت HSV تخمین زده اند (۱۹۷). نویسندگان، ذرات نرمال اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک و همچنین نانوذرات اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک را با نفوذ سریع به مخاط واژن مهندسی کردند. نویسندگان نشان دادند که پوشش ساده ذرات اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک با Pluronic F127 نشان دهنده قابلیت نفوذ سریع مخاط به ذرات اسید پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک است. مقدار قابل توجهی از ذرات نفوذی

به سطح الکترون ساده کنند، و این باعث می‌شود انتقال الکترون با شدت بالاتر انجام شود. نانوذرات نقره دارای ویژگیهای مطلوبی مانند سهولت عملکرد سازی، سازگاری زیستی خوب، سهولت بیحرکتی مولکول‌های زیستی و توانایی افزایش شدت الکتروشیمی لیومینس لومینوفورها هستند. این واقعیت‌ها منجر به این شده است که نانوذرات نقره در ساخت نانوبیوسنسور الکتروشیمیومینسانس گنجانیده شود (۲۲۶). از نانوذرات نقره به طور گسترده‌ای برای درمان زخم‌ها و کنترل بیماری‌های مختلف عفونی استفاده می‌شود (۲۲۷، ۲۲۸). مقالات نشان داده‌اند که نقره فعالیت ضد باکتری و ضد ویروس دارد (۲۲۹، ۲۳۰). کاربردهای پزشکی زیادی برای نانوذرات نقره وجود دارد. می‌توان از آنها برای انتقال دارو و دستگاه‌های پزشکی استفاده کرد (۲۳۱-۲۳۳). نانوذرات نقره حالت‌های مختلف مکانیسم‌های ضد ویروسی را در برابر ویروس‌های مختلف نشان می‌دهد (۲۳۴). Elicheguerra و همکاران تأثیر نانوذرات نقره بر HIV-1 را نشان داد (۲۳۵). نانوذرات نقره‌ای پوشانده شده با پلی وینیل پیرولیدون در برابر طیف وسیعی از سویه‌های HIV-1 حاوی گونه‌های tropic M، گونه‌های T tropic و نژادهای مقاوم به دارو موثر بودند (۲۳۵، ۲۳۶). نانوذرات نقره شاخص انتخابی قابل ملاحظه‌ای بهتر از نمک‌های نقره را نشان می‌دهد که اهمیت نانوذرات را نشان می‌دهد. تحقیقات نشان داده‌اند که نانوذرات نقره می‌توانند به پیوندهای دی سولفید در حوزه اتصال CD4 گلیکوپروتئین پکت نام‌ای شکل gp120 متصل شوند و همجوشی ویروسی با واسطه CD4 را به سلول‌های میزبان حذف کنند (۲۳۶). نانوذرات نقره به عنوان فاکتورهای ضد ویروسی علیه HIV-1 عمل می‌کنند، جایی که نانوذرات نقره با تعامل با پیوند دی سولفید CD4 گیرنده گلیکوپروتئین gp120 از تکثیر HIV-1 جلوگیری می‌کند. نانوذرات نقره با جلوگیری از ساخت ویروسی خارج سلول در شرایط آزمایشگاهی، RNA ویروس هپاتیت B را مهار کردند (۲۳۴).

نانوکریستال‌های دارویی

نانو کریستال‌ها توسط رقت‌های سورفاکتانت آبی تثبیت می‌شوند. نسبت بارگیری بالای داروی بعدی، ناسازگاری و پاسخ‌های سمی مربوط به مواد کمکی را محدود می‌کند (۲۳۷). داروهای طولانی مدت نتایج بهبود یافته HIV را نشان می‌دهد. استفاده از درمان ضد ویروسی می‌تواند سمیت سیستمیک را کاهش دهد، جهش‌های ویروسی را کاهش دهد و HIV stigma را کاهش دهد، که می‌تواند

حلالیت بالای دارو در سیستم حلال انتخابی مربوط باشد. روش تعادل غیرفعال، اثر بارگذاری بیشتری نسبت به روش بارگذاری فعال دارد (۲۰۷). استفاده از الیاف نانو الکترواسپون در کاربرد تحویل دارویی بسیار امیدوارکننده است. نانوالیاف الکترواسپون در سیستم تحویل دارو برای درمان بیماری‌های مختلفی که در زمینه داروسازی محبوبیت پیدا کرده‌اند، استفاده شده است (۲۰۸-۲۱۱). نانوالیاف برای انتقال میکروب‌کشیهای مختلف برای پیشگیری از HIV مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است (۲۱۲). هوانگ و همکاران نانوالیاف ساخته شده از استات سلولز فتالات (CAP)، یک سرکوبگر ورود ماکرومولکول HIV-1 نانوالیاف استات فتالات سلولز توسط سلول‌های اپیتلیال واژن و میکرو فلورای واژن به خوبی تحمل شد. با توجه به ذات حساس به pH استات سلولز در استات، نانو الیاف به طور کامل در pH اسیدی حفظ شدند. افزودن مایع منی به نانوالیاف منجر به محلول فوری استات سلولز فتالات شد. نانو الیاف سلولز استات فتالات توانایی جلوگیری از ورود HIV-1 را دارد. علاوه بر این، ترکیبی از تنوفویر با نانوالیاف استات سلولز فتالات، فعالیت ضد ویروسی آن را به میزان قابل توجهی بهبود بخشید (۲۱۲). وودرو و همکارانش، نانوالیاف نانویی را از پلیمرهای مختلف تجزیه پذیر از جمله پلی لاکتیک اسید و پلی کاپرولاکتون سنتز کردند (۲۱۳). از الیاف نانو همچنان به عنوان میکروب کش استفاده می‌شود و فعالیت‌های ضد ویروسی را با استفاده از دارو نشان می‌دهد. تجویز داخل واژینال نانوالیاف فلورسنت نگهداری آنها را در ناحیه دستگاه تناسلی نشان می‌دهد (۲۱۳).

نانوذرات نقره (Ag NPs)

اوتیریو و پراتسینیس (۲۱۴) نشان دادند که نانوذرات نقره (Ag NPs) بر روی SiO₂ با ساختار نانو، که با فناوری آئروسول شعله به دست آمده، کنترل دقیق مقدار و اندازه نقره را مجاز می‌داند. نانوذرات نقره با اندازه نسبتاً باریک با تجزیه در اثر تجزیه در اثر تجزیه در اثر تجزیه در تحلیل حرارت تهیه شد (۲۱۵). نانوذرات نقره صفات باکتری کش زیادی را در برابر طیف گسترده‌ای از میکروارگانیسم‌ها نشان داده‌اند (۲۱۶-۲۱۹). سنتز بیوژنیک نانوذرات نقره شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها و گیاهان مقطر گیاهان است (۲۱۸-۲۲۳). علاوه بر فعالیت‌های ضد باکتری و ضد قارچی، نانوذرات نقره دارای فعالیت ضد ویروسی هستند و انواع مختلف ویروس‌ها از جمله HIV و HBV را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲۲۴، ۲۲۵). نانوذرات نقره می‌توانند انتقال الکترون را از مرکز واکنش

تحقیقات بالینی مبتنی بر ذرات نانو باید موارد مختلفی از جمله توسعه مدل های فارماکودینامیکی و فارماکوکینتیک را در موقعیت های مختلف، پایداری نانوذرات و تعامل با بافت ها و سلول ها در نظر بگیرد. استفاده از این فناوری در روند درمان محدودیت ها و چالش هایی دارد که باید برطرف شوند و تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است. همچنین می توان از نانوذرات برای درمان بیماری های مرتبط با ایدز مانند سندرم بورکیت استفاده کرد. با پیشرفت فناوری نانو و اثربخشی آن در مقایسه با سایر علوم، انواع مختلفی از نانوذرات با ساختارها و مواد مختلف معرفی شدند که هر کدام نقاط قوت و ضعف خاص خود را دارند و توانسته اند گام موثری در بهبود و پیشگیری از ایدز بردارند. یکی از زمینه های پرکاربرد نانوذرات، تحویل دارو است که به وسیله آن نانوذرات قادر به نقش اصلی در بهبود داروی دارو در چندین بیماری به صورت حامل های پلیمر، لیپید، فلز و ... هستند. در مطالعات بررسی شده در این مقاله، با مقایسه عملکرد هر نوع نانوذرات در پیشگیری و درمان ایدز، تأثیرات قابل توجهی لیپوزوم ها و دندریمرها در مقایسه با سایر نانوذرات مشاهده شد. در این مقاله، ما توانایی فناوری نانو برای ارائه رویکردی برای درمان و پیشگیری از اچ آی وی را بررسی کردیم. گسترش جدید در سیستم های دارویی ضد ویروسی، این استراتژی را به عنوان یک رویکرد درمانی برای HIV پایدار می کند. به طور کلی، فناوری نانو فرصت های جالبی را برای زمینه های درمانی پیشرفته و پیشگیری از HIV فراهم می کند.

سپاسگزاری

نویسندگان از همه کسانی که در نوشتن این مقاله به آنها کمک کردند تشکر می کنند.

تعارض در منافع

این مقاله پژوهشی مستقل است که بدون حمایت مالی سازمانی انجام شده است. در انجام مطالعه حاضر، نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی نداشته اند.

Referance

1. World Health Organization (WHO). HIV & AIDS. <http://www.who.int/features/qa/71/en/index.html>. 2010.
2. UNAIDS. http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2009/20091124_FS_global_en.pdf. 2009.
3. (WHO) WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals: HIV&AIDS. 2007.
4. Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. *Cell stem cell*. 2015;17(1):11-22. [DOI:10.1016/j.stem.2015.06.007] [PMID]
5. UNAIDS. Ambitious treatment targets: writing the final chapter of the AIDS epidemic. UNAIDS Geneva, Switzerland; 2014.

تحت تأثیر فواصل دوز طولانی مدت و نوسانات کمتر غلظت دارو باشد (۲۳۸، ۲۳۹). نانوکریستال های دارویی ذرات جامد دارویی هستند که گاهی از آنها به عنوان میسل های جامد نیز یاد می شود. نانو کریستال ها به دلیل کوچک بودن ناپایدار هستند و برای جلوگیری از تجمع نانوذرات به یک تثبیت کننده نیاز است (۲۴۰-۲۴۲). گزارش شده است که نانوکریستال ها در شرایط بلوری قرار دارند، که در اکثر موارد درست است، اما برای توصیف سوسپانسیون های نانومتری کریستالی (۲۴۳) که از حالت بلوری به شکل آمورف در انتظار پردازش تغییر می کند، گسترش یافته است (۲۴۴، ۲۴۵). نانوکریستال ها همچنین باعث افزایش چسبندگی مخاط دستگاه گوارش می شوند و بر همین اساس جذب از طریق دستگاه گوارش را افزایش می دهند (۲۴۶). Jain و همکاران نشان داد که نانو تعلیق های سیروپولوکسازین می تواند تب حصبه را درمان کند (۲۴۷). نانو کریستال های دارویی نانو ذره ای هستند که در یک محیط آبی یا غیر آبی پراکنده می شوند. نانوکریستال های دارویی همچنین دارای یک تثبیت کننده مناسب برای حفظ قوام کلئیدی طولانی مدت هستند (۱۰۷، ۲۴۸). Baert و همکاران نانوکریستالهای rilpivirine را با کمک روش فرزکاری گسترش داد (۲۴۹). نانوکریستال های Rilpivirine در موش و سگ پرفیوژن شدند و رفتار فارماکوکینتیک آنها بررسی شد. این روش سطح ریلپیویرین قابل ردیابی را در موشهایی نشان می دهد که بهره وری آنها را در پیشگیری طولانی مدت از HIV نشان می دهد (۲۴۹).

بحث

فناوری نانو مزایای زیادی در ارائه داروهای ضد HIV دارد. برخی از رویکردهای پزشکی نانو برای درمان بیماران با طیف گسترده ای از شرایط استفاده می شود. مطابق با نتایج منتشر شده از مدل های بالینی و حیوانی، تأثیر نانوذرات در درمان و پیشگیری از HIV را می توان با رویکردهایی مانند تحویل دارو، ژن درمانی و واکسن درک کرد. استفاده از نانوذرات در درمان و پیشگیری از HIV را می توان به یک شمشیر دو لبه تشبیه کرد. در آینده،

6. K. US. The Prevention Gap Report. UNAIDS; Geneva, Switzerland:2016.
7. UNAIDS U. Countdown to ZERO: global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mother alive. UNAIDS; 2011.
8. Life. UFTTL-cAtHFSfEaESo. Switzerland: UNAIDS. 2016.
9. UNAIDS. Miles to go-closing gaps, breaking barriers, righting injustices. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/global-aids-update> (accessed June 4, 2019).
10. Ayieko J, Brown L, Anthierens S, Van Rie A, Getahun M, Charlebois ED, et al. "Hurdles on the path to 90-90-90 and beyond": qualitative analysis of barriers to engagement in HIV care among individuals in rural East Africa in the context of test-and-treat. *PloS one*. 2018;13(8). [[DOI:10.1371/journal.pone.0202990](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202990)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
11. Stover J, Bollinger L, Izazola JA, Loures L, DeLay P, Ghys PD, et al. What is required to end the AIDS epidemic as a public health threat by 2030? The cost and impact of the fast-track approach. *PloS one*. 2016;11(5). [[DOI:10.1371/journal.pone.0154893](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154893)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
12. Thalhauser S, Peterhoff D, Wagner R, Breunig M. Critical design criteria for engineering a nanoparticulate HIV-1 vaccine. *Journal of Controlled Release*. 2019. [[DOI:10.1016/j.jconrel.2019.11.035](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.11.035)] [[PMID](#)]
13. Fauci AS. An HIV vaccine is essential for ending the HIV/AIDS pandemic. *Jama*. 2017;318(16):1535-6. [[DOI:10.1001/jama.2017.13505](https://doi.org/10.1001/jama.2017.13505)] [[PMID](#)]
14. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in molecular medicine*. 2012;18(3):182-92. [[DOI:10.1016/j.molmed.2011.12.001](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.12.001)] [[PMID](#)]
15. Stone M, Bainbridge J, Sanchez AM, Keating SM, Pappas A, Rountree W, et al. Comparison of detection limits of fourth-and fifth-generation combination HIV antigen-antibody, p24 antigen, and viral load assays on diverse HIV isolates. *Journal of clinical microbiology*. 2018;56(8):e02045-17. [[DOI:10.1128/JCM.02045-17](https://doi.org/10.1128/JCM.02045-17)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
16. Gregson J, Tang M, Ndembu N, Hamers RL, Rhee S-Y, Marconi VC, et al. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *The Lancet infectious diseases*. 2016;16(5):565-75. [[DOI:10.1016/S1473-3099\(15\)00536-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00536-8)]
17. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(15):1590-602. [[DOI:10.1056/NEJMra0706737](https://doi.org/10.1056/NEJMra0706737)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
18. Kumar Teli M, Mutalik S, Rajanikant G. Nanotechnology and nanomedicine: going small means aiming big. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(16):1882-92. [[DOI:10.2174/138161210791208992](https://doi.org/10.2174/138161210791208992)] [[PMID](#)]
19. Zhang L, Gu F, Chan J, Wang A, Langer R, Farokhzad O. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2008;83(5):761-9. [[DOI:10.1038/sj.clpt.6100400](https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100400)] [[PMID](#)]
20. Caruso F, Hyeon, T. & Rotello, V. M. Nanomedicine. *Chem. Soc. Rev*. 41, 2537-2538 (2012). [[DOI:10.1039/c2cs90005j](https://doi.org/10.1039/c2cs90005j)] [[PMID](#)]
21. McDonald TOea. in *Global Approaches to Health and Safety Issues* (ed. Dolez, P. I.) (Elsevier, 2015).
22. Owen AR, S. . Considerations for clinically-relevant nanomedicine therapies for chronic diseases. *Nanomedicine* 20, 3109-3119 (2015). [[DOI:10.2217/nmm.15.135](https://doi.org/10.2217/nmm.15.135)] [[PMID](#)]
23. Amjadi I, Rabiee M, Hosseini M, Mozafari M. Synthesis and characterization of doxorubicin-loaded poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles as a sustained-release anticancer drug delivery system. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2012;168(6):1434-47. [[DOI:10.1007/s12010-012-9868-4](https://doi.org/10.1007/s12010-012-9868-4)] [[PMID](#)]
24. Weber N, Ortega P, Clemente MI, Shcharbin D, Bryszewska M, de la Mata FJ, et al. Characterization of carbosilane dendrimers as effective carriers of siRNA to HIV-infected lymphocytes. *J Control Release*. 2008;132(1):55-64. [[DOI:10.1016/j.jconrel.2008.07.035](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.07.035)] [[PMID](#)]
25. Gonzalo T, Clemente MI, Chonco L, Weber ND, Diaz L, Serramia MJ, et al. Gene therapy in HIV-infected cells to decrease viral impact by using an alternative delivery method. *ChemMedChem*. 2010;5(6):921-9. [[DOI:10.1002/cmdc.201000029](https://doi.org/10.1002/cmdc.201000029)] [[PMID](#)]
26. Sepulveda-Crespo D, Lorente R, Leal M, Gomez R, De la Mata FJ, Jimenez JL, et al. Synergistic activity profile of carbosilane dendrimer G2-STE16 in combination with other dendrimers and antiretrovirals as topical anti-HIV-1 microbicide. *Nanomedicine*. 2014;10(3):609-18. [[DOI:10.1016/j.nano.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.10.002)] [[PMID](#)]
27. Cordoba EV, Pion M, Rasines B, Filippini D, Komber H, Ionov M, et al. Glycodendrimers as new tools in the search for effective anti-HIV DC-based immunotherapies. *Nanomedicine*. 2013;9(7):972-84. [[DOI:10.1016/j.nano.2013.03.004](https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.03.004)] [[PMID](#)]
28. Vyas TK, Shah L, Amiji MM. Nanoparticulate drug carriers for delivery of HIV/AIDS therapy to viral reservoir sites. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3(5):613-28. [[DOI:10.1517/17425247.3.5.613](https://doi.org/10.1517/17425247.3.5.613)] [[PMID](#)]
29. das Neves J, Amiji MM, Bahia MF, Sarmiento B. Nanotechnology-based systems for the treatment and prevention of HIV/AIDS. *Adv Drug Deliv Rev*.

- 2010;62(4-5):458-77. [[DOI:10.1016/j.addr.2009.11.017](https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.017)] [[PMID](#)]
30. Sharma P, Garg S. Pure drug and polymer based nanotechnologies for the improved solubility, stability, bioavailability and targeting of anti-HIV drugs. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(4-5):491-502. [[DOI:10.1016/j.addr.2009.11.019](https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.019)] [[PMID](#)]
31. Mamo T, Moseman EA, Kolishetti N, Salvador-Morales C, Shi J, Kuritzkes DR, et al. Emerging nanotechnology approaches for HIV/AIDS treatment and prevention. *Nanomedicine (Lond).* 2010;5(2):269-85. [[DOI:10.2217/nmm.10.1](https://doi.org/10.2217/nmm.10.1)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
32. Picraux T. Nanotechnology. In *Encyclopaedia Britannica Deluxe Edition*; Encyclopaedia Britannica: Chicago, IL, USA, 2010.
33. Goldberg M, Langer R, Jia X. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2007;18(3):241-68. [[DOI:10.1163/156856207779996931](https://doi.org/10.1163/156856207779996931)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
34. Tegart G. Nanotechnology: The technology for the 21st Century.
35. McNeil SE. Unique benefits of nanotechnology to drug delivery and diagnostics. *Methods Mol Biol.* 2011;697:3-8. [[DOI:10.1007/978-1-60327-198-1_1](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-198-1_1)] [[PMID](#)]
36. Ochekepe NA, Olorunfemi PO, Ngwuluka NC. Nanotechnology and drug delivery part 1: background and applications. *Tropical journal of pharmaceutical research.* 2009;8(3). [[DOI:10.4314/tjpr.v8i3.44546](https://doi.org/10.4314/tjpr.v8i3.44546)]
37. Williams D. The relationship between biomaterials and nanotechnology. *Biomaterials.* 2008;29(12):1737. [[DOI:10.1016/j.biomaterials.2008.01.003](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.01.003)] [[PMID](#)]
38. Sanvicens N, Marco MP. Multifunctional nanoparticles-properties and prospects for their use in human medicine. *Trends in biotechnology.* 2008;26(8):425-33. [[DOI:10.1016/j.tibtech.2008.04.005](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.04.005)] [[PMID](#)]
39. Initiative USNN. Nanotechnology 101: What is it and how it works. Available online: <http://www.nano.gov/nanotech-101/what> (accessed on 5 December 2011).
40. Li S-D, Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. *Molecular pharmaceutics.* 2008;5(4):496-504. [[DOI:10.1021/mp800049w](https://doi.org/10.1021/mp800049w)] [[PMID](#)]
41. Vyas TK, Shah L, Amiji MM. Nanoparticulate drug carriers for delivery of HIV/AIDS therapy to viral reservoir sites. *Expert opinion on drug delivery.* 2006;3(5):613-28. [[DOI:10.1517/17425247.3.5.613](https://doi.org/10.1517/17425247.3.5.613)] [[PMID](#)]
42. Shahiwala A, Amiji MM. Nanotechnology-based delivery systems in HIV/AIDS therapy. 2007. [[DOI:10.2217/17469600.1.1.49](https://doi.org/10.2217/17469600.1.1.49)]
43. Shafiee A, Atala A. Tissue engineering: Toward a new era of medicine. *Annual review of medicine.* 2017;68:29-40. [[DOI:10.1146/annurev-med-102715-092331](https://doi.org/10.1146/annurev-med-102715-092331)] [[PMID](#)]
44. Naghavi Alhosseini S, Moztarzadeh F, Kargozar S, Dodel M, Tahriri M. Development of polyvinyl alcohol fibrous biodegradable scaffolds for nerve tissue engineering applications: In vitro study. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials.* 2015;64(9):474-80. [[DOI:10.1080/00914037.2014.977893](https://doi.org/10.1080/00914037.2014.977893)]
45. Ranjbar-Mohammadi M, Kargozar S, Bahrami SH, Joghataei M. Fabrication of curcumin-loaded gum tragacanth/poly (vinyl alcohol) nanofibers with optimized electrospinning parameters. *Journal of industrial textiles.* 2017;46(5):1170-92. [[DOI:10.1177/1528083715613631](https://doi.org/10.1177/1528083715613631)]
46. Keles E, Song Y, Du D, Dong W-J, Lin Y. Recent progress in nanomaterials for gene delivery applications. *Biomaterials science.* 2016;4(9):1291-309. [[DOI:10.1039/C6BM00441E](https://doi.org/10.1039/C6BM00441E)] [[PMID](#)]
47. Serakinci N, Christensen R, Fahrioglu U, Sorensen FB, Dagnæs-Hansen F, Hajek M, et al. Mesenchymal stem cells as therapeutic delivery vehicles targeting tumor stroma. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* 2011;26(6):767-73. [[DOI:10.1089/cbr.2011.1024](https://doi.org/10.1089/cbr.2011.1024)] [[PMID](#)]
48. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *Aids.* 1993;7(11):1401-10. [[DOI:10.1097/00002030-199311000-00001](https://doi.org/10.1097/00002030-199311000-00001)] [[PMID](#)]
49. Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, Mullins C, Guéye-NDiaye A, Mboup S, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Statistics in medicine.* 2003;22(4):573-93. [[DOI:10.1002/sim.1342](https://doi.org/10.1002/sim.1342)] [[PMID](#)]
50. Reeves JD, Doms RW. Human immunodeficiency virus type 2. *Journal of general virology.* 2002;83(6):1253-65. [[DOI:10.1099/0022-1317-83-6-1253](https://doi.org/10.1099/0022-1317-83-6-1253)] [[PMID](#)]
51. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, Vetter KM, Sibailly T, Brattegaard K, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *Jama.* 1994;272(6):462-6. [[DOI:10.1001/jama.1994.03520060062033](https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520060062033)] [[PMID](#)]
52. Kanki P, De Cock K. Epidemiology and transmission of HIV-2. *AIDS.* 1994;8(Suppl 1):S85-S93.
53. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science.* 1994;265(5178):1587-90. [[DOI:10.1126/science.7915856](https://doi.org/10.1126/science.7915856)] [[PMID](#)]
54. Jaffar S, Grant AD, Whitworth J, Smith PG, Whittle H. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. *Bulletin of the World Health Organization.* 2004;82:462-9.

55. De Cock KM, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, Kouadio J, Maran M, et al. Epidemiology and transmission of HIV-2: why there is no HIV-2 pandemic. *Jama*. 1993;270(17):2083-6. [DOI:10.1001/jama.1993.03510170073033] [PMID]
56. Pepin J. The origins of AIDS: Cambridge University Press; 2011. [DOI:10.1017/CBO9781139005234]
57. UNAIDS W. Global report on the global AIDS epidemic 2010. 2013.
58. Ministry of Health [VietNam] HAeap. General Department of Preventive Medicine and HIV/AIDS Control, Ministry of Health, Hanoi, Vietnam, 2010.
59. UNAIDS. Young men and HIV: Culture, Poverty and Sexual Risk. [http://dataaids.org/publications/IRC-pub04/ Young men and hiv enpdf](http://dataaids.org/publications/IRC-pub04/Young%20men%20and%20hiv%20enpdf.2001). 2001.
60. Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*. 2006;368(9534):489-504. [DOI:10.1016/S0140-6736(06)69157-5]
61. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *The Journal of experimental medicine*. 2004;200(6):761-70. [DOI:10.1084/jem.20041196] [PMID] [PMCID]
62. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *Journal of virology*. 2003;77(21):11708-17. [DOI:10.1128/JVI.77.21.11708-11717.2003] [PMID] [PMCID]
63. Brenchley JM, Douek D. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal immunology*. 2008;1(1):23-30. [DOI:10.1038/mi.2007.1] [PMID] [PMCID]
64. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *New England journal of medicine*. 2000;342(13):921-9. [DOI:10.1056/NEJM200003303421303] [PMID]
65. Pilcher CD, Eron JJ, Galvin S, Gay C, Cohen MS. Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(7):937-45. [DOI:10.1172/JCI21540] [PMID] [PMCID]
66. Levy JA. HIV and the pathogenesis of AIDS: American Society for Microbiology; 1994.
67. Lackner AA, Veazey RS. Current concepts in AIDS pathogenesis: insights from the SIV/macaque model. *Annu Rev Med*. 2007;58:461-76. [DOI:10.1146/annurev.med.58.082405.094316] [PMID]
68. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Treating HIV-infected People with Antiretrovirals Protects Partners from Infection. NIH News., 2011 May.
69. Anglemyer A, Rutherford GW, Horvath T, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4). [DOI:10.1002/14651858.CD009153.pub3] [PMID] [PMCID]
70. Celum C, Baeten J. Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: evidence and evolving questions. *Current opinion in infectious diseases*. 2012;25(1):51. [DOI:10.1097/QCO.0b013e32834ef5ef] [PMID] [PMCID]
71. HIV exposure through contact with body fluids, *Prescrire Int* 21, . April 2012;126 100-1, 3-5.
72. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford GW, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1). [DOI:10.1002/14651858.CD006734.pub2] [PMCID]
73. Coutoudis A, Kwaan L, Thomson M. Prevention of vertical transmission of HIV-1 in resource-limited settings. *Expert review of anti-infective therapy*. 2010;8(10):1163-75. [DOI:10.1586/eri.10.94] [PMID]
74. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(7). [DOI:10.1002/14651858.CD003510.pub3]
75. Pirone V, Wigdahl B, Krebs FC. The rise and fall of polyanionic inhibitors of the human immunodeficiency virus type 1. *Antiviral research*. 2011;90(3):168-82. [DOI:10.1016/j.antiviral.2011.03.176] [PMID]
76. Adams JL, Kashuba AD. Formulation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical microbicides. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(4):451-62. [DOI:10.1016/j.bpobgyn.2012.01.004] [PMID] [PMCID]
77. Karim SSA, Baxter C. Overview of microbicides for the prevention of human immunodeficiency virus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(4):427-39. [DOI:10.1016/j.bpobgyn.2012.01.010] [PMID] [PMCID]
78. Cohen CR, Brown J, Moscicki A-B, Bukusi EA, Paull JR, Price CF, et al. A phase I randomized placebo controlled trial of the safety of 3% SPL7013 Gel (VivaGel®) in healthy young women administered twice daily for 14 days. *PloS one*. 2011;6(1). [DOI:10.1371/journal.pone.0016258] [PMID] [PMCID]

79. McGowan I, Gomez K, Bruder K, Febo I, Chen BA, Richardson BA, et al. Phase 1 randomized trial of the vaginal safety and acceptability of SPL7013 gel (VivaGel®) in sexually active young women (MTN-004). *AIDS* (London, England). 2011;25(8):1057. [DOI:10.1097/QAD.0b013e328346bd3e] [PMID] [PMCID]
80. Price CF, Tyssen D, Sonza S, Davie A, Evans S, Lewis GR, et al. SPL7013 Gel (VivaGel®) retains potent HIV-1 and HSV-2 inhibitory activity following vaginal administration in humans. *PLoS One*. 2011;6(9). [DOI:10.1371/journal.pone.0024095] [PMID] [PMCID]
81. Moscicki A-B, Rupert K, Yifei M, Scott ME, Daud II, Bukusi EA, et al. Measurement of mucosal biomarkers in a phase 1 trial of intravaginal 3% SPL 7013 gel (VivaGel®) to assess expanded safety. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2012;59(2):134. [DOI:10.1097/QAI.0b013e31823f2aeb] [PMID] [PMCID]
82. Malcolm RK, Boyd PJ, McCoy CF, Murphy DJ. Microbicide vaginal rings: technological challenges and clinical development. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;103:33-56. [DOI:10.1016/j.addr.2016.01.015] [PMID]
83. Malcolm RK, Edwards K-L, Kiser P, Romano J, Smith TJ. Advances in microbicide vaginal rings. *Antiviral research*. 2010;88:S30-S9. [DOI:10.1016/j.antiviral.2010.09.003] [PMID]
84. Friend DR, Clark JT, Kiser PF, Clark MR. Multipurpose prevention technologies: products in development. *Antiviral research*. 2013;100:S39-S47. [DOI:10.1016/j.antiviral.2013.09.030] [PMID]
85. Mlcochova P, Sutherland KA, Watters SA, Bertoli C, de Bruin RA, Rehwinkel J, et al. A G1-like state allows HIV-1 to bypass SAMHD1 restriction in macrophages. *The EMBO journal*. 2017;36(5):604-16. [DOI:10.15252/embj.201696025] [PMID] [PMCID]
86. Corti D, Langedijk JP, Hinz A, Seaman MS, Vanzetta F, Fernandez-Rodriguez BM, et al. Analysis of memory B cell responses and isolation of novel monoclonal antibodies with neutralizing breadth from HIV-1-infected individuals. *PloS one*. 2010;5(1). [DOI:10.1371/journal.pone.0008805] [PMID] [PMCID]
87. Cole AL, Yang OO, Warren AD, Waring AJ, Lehrer RI, Cole AM. HIV-1 adapts to a retrocyclin with cationic amino acid substitutions that reduce fusion efficiency of gp41. *The Journal of Immunology*. 2006;176(11):6900-5. [DOI:10.4049/jimmunol.176.11.6900] [PMID]
88. Gallo SA, Wang W, Rawat SS, Jung G, Waring AJ, Cole AM, et al. θ -Defensins prevent HIV-1 Env-mediated fusion by binding gp41 and blocking 6-helix bundle formation. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(27):18787-92. [DOI:10.1074/jbc.M602422200] [PMID]
89. Zhang M-Y, Borges AR, Ptak RG, Wang Y, Dimitrov AS, Alam SM, et al., editors. Potent and broad neutralizing activity of a single chain antibody fragment against cell-free and cell-associated HIV-1. *MABs*; 2010: Taylor & Francis. [DOI:10.4161/mabs.2.3.11416] [PMID] [PMCID]
90. Chen W, Zhu Z, Feng Y, Dimitrov DS. Human domain antibodies to conserved sterically restricted regions on gp120 as exceptionally potent cross-reactive HIV-1 neutralizers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(44):17121-6. [DOI:10.1073/pnas.0805297105] [PMID] [PMCID]
91. Katakowski JA, Palliser D. siRNA-based topical microbicides targeting sexually transmitted diseases. *Current opinion in molecular therapeutics*. 2010;12(2):192.
92. Symonds GP, Johnstone HA, Millington ML, Boyd MP, Burke BP, Breton LR. The use of cell-delivered gene therapy for the treatment of HIV/AIDS. *Immunologic research*. 2010;48(1-3):84-98. [DOI:10.1007/s12026-010-8169-7] [PMID]
93. Zeller SJ, Kumar P. RNA-based gene therapy for the treatment and prevention of HIV: from bench to bedside. *The Yale journal of biology and medicine*. 2011;84(3):301.
94. Yang S, Chen Y, Ahmadie R, Ho EA. Advancements in the field of intravaginal siRNA delivery. *Journal of controlled release*. 2013;167(1):29-39. [DOI:10.1016/j.jconrel.2012.12.023] [PMID]
95. Guzman-Villanueva D, El-Sherbiny IM, Herrera-Ruiz D, Vlassov AV, Smyth HD. Formulation approaches to short interfering RNA and MicroRNA: challenges and implications. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2012;101(11):4046-66. [DOI:10.1002/jps.23300] [PMID]
96. Kaczmarek JC, Kowalski PS, Anderson DG. Advances in the delivery of RNA therapeutics: from concept to clinical reality. *Genome medicine*. 2017;9(1):60. [DOI:10.1186/s13073-017-0450-0] [PMID] [PMCID]
97. Zhao Q-Q, Chen J-L, Lv T-F, He C-X, Tang G-P, Liang W-Q, et al. N/P ratio significantly influences the transfection efficiency and cytotoxicity of a polyethylenimine/chitosan/DNA complex. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009;32(4):706-10. [DOI:10.1248/bpb.32.706] [PMID]
98. Lee J, Yun K-S, Choi CS, Shin S-H, Ban H-S, Rhim T, et al. T cell-specific siRNA delivery using antibody-conjugated chitosan nanoparticles. *Bioconjugate chemistry*. 2012;23(6):1174-80. [DOI:10.1021/bc2006219] [PMID]
99. Harris M, Alexander C, Wells C, Bumgardner J, Carpenter D, Jennings J. Chitosan for the delivery of antibiotics. *Chitosan Based Biomaterials Volume 2*:

- Elsevier; 2017. p. 147-73. [DOI:10.1016/B978-0-08-100228-5.00006-7] [PMID]
100. Muddineti OS, Shah A, Rompicharla SVK, Ghosh B, Biswas S. Cholesterol-grafted chitosan micelles as a nanocarrier system for drug-siRNA co-delivery to the lung cancer cells. *International journal of biological macromolecules*. 2018;118:857-63. [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.06.114] [PMID]
 101. Mahajan SD, Aalinkel R, Law W-C, Reynolds JL, Nair BB, Sykes DE, et al. Anti-HIV-1 nanotherapeutics: promises and challenges for the future. *International journal of nanomedicine*. 2012;7:5301. [DOI:10.2147/IJN.S25871] [PMID] [PMCID]
 102. du Toit LC, Pillay V, Choonara YE. Nano-microbicides: challenges in drug delivery, patient ethics and intellectual property in the war against HIV/AIDS. *Advanced drug delivery reviews*. 2010;62(4-5):532-46. [DOI:10.1016/j.addr.2009.11.022] [PMID]
 103. Mallipeddi R, Rohan LC. Nanoparticle-based vaginal drug delivery systems for HIV prevention. *Expert opinion on drug delivery*. 2010;7(1):37-48. [DOI:10.1517/17425240903338055] [PMID]
 104. Mallipeddi R, Rohan LC. Progress in antiretroviral drug delivery using nanotechnology. *International journal of nanomedicine*. 2010;5:533. [DOI:10.2147/IJN.S7681] [PMID] [PMCID]
 105. Khalil NM, Carraro E, Cótica LF, Mainardes RM. Potential of polymeric nanoparticles in AIDS treatment and prevention. *Expert opinion on drug delivery*. 2011;8(1):95-112. [DOI:10.1517/17425247.2011.543673] [PMID]
 106. Desai PP, Date AA, Patravale VB. Overcoming poor oral bioavailability using nanoparticle formulations-opportunities and limitations. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2012;9(2):e87-e95. [DOI:10.1016/j.ddtec.2011.12.001] [PMID]
 107. Kim PS, Read SW. *Nanotechnology and HIV: potential applications for treatment and prevention*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. 2010;2(6):693-702. [DOI:10.1002/wnan.118] [PMID]
 108. Hillaireau H, Le Doan T, Besnard M, Chacun H, Janin J, Couvreur P. Encapsulation of antiviral nucleotide analogues azidothymidine-triphosphate and cidofovir in poly (iso-butylcyanoacrylate) nanocapsules. *International journal of pharmaceutics*. 2006;324(1):37-42. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2006.07.006] [PMID]
 109. Hillaireau H, Le Doan T, Chacun H, Janin J, Couvreur P. Encapsulation of mono-and oligo-nucleotides into aqueous-core nanocapsules in presence of various water-soluble polymers. *International journal of pharmaceutics*. 2007;331(2):148-52. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2006.10.031] [PMID]
 110. De Jaeghere F, Allémann E, Kubel F, Galli B, Cozens R, Doelker E, et al. Oral bioavailability of a poorly water soluble HIV-1 protease inhibitor incorporated into pH-sensitive particles: effect of the particle size and nutritional state. *Journal of controlled release*. 2000;68(2):291-8. [DOI:10.1016/S0168-3659(00)00272-8]
 111. Boudad H, Legrand P, Appel M, Coconnier M-H, Ponchel G. Formulation and cytotoxicity of combined cyclodextrin poly (alkylcyanoacrylate) nanoparticles on Caco-2 cells monolayers intended for oral administration of saquinavir. *STP pharma sciences*. 2001;11(5):369-75.
 112. Leroux J-C, Cozens RM, Roesel JL, Galli B, Doelker E, Gurny R. pH-sensitive nanoparticles: an effective means to improve the oral delivery of HIV-1 protease inhibitors in dogs. *Pharmaceutical research*. 1996;13(3):485-7. [DOI:10.1023/A:1016073416332] [PMID]
 113. Bell IR, Schwartz GE, Boyer NN, Koithan M, Brooks AJ. Advances in integrative nanomedicine for improving infectious disease treatment in public health. *European journal of integrative medicine*. 2013;5(2):126-40. [DOI:10.1016/j.eujim.2012.11.002] [PMID] [PMCID]
 114. Shi J, Votruba AR, Farokhzad OC, Langer R. Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: from discovery to applications. *Nano letters*. 2010;10(9):3223-30. [DOI:10.1021/nl102184c] [PMID] [PMCID]
 115. Endsley AN, Ho RJ. Enhanced anti-HIV efficacy of Indinavir after inclusion in CD4 targeted lipid nanoparticles. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2012;61(4):417. [DOI:10.1097/QAI.0b013e3182653c1f] [PMID] [PMCID]
 116. Rossi JJ, June CH, Kohn DB. Genetic therapies against HIV. *Nature biotechnology*. 2007;25(12):1444-54. [DOI:10.1038/nbt1367] [PMID] [PMCID]
 117. Weber N, Ortega P, Clemente MI, Shcharbin D, Bryszewska M, de la Mata FJ, et al. Characterization of carbosilane dendrimers as effective carriers of siRNA to HIV-infected lymphocytes. *Journal of Controlled Release*. 2008;132(1):55-64. [DOI:10.1016/j.jconrel.2008.07.035] [PMID]
 118. Serramía MJ, Álvarez S, Fuentes-Paniagua E, Clemente MI, Sánchez-Nieves J, Gómez R, et al. In vivo delivery of siRNA to the brain by carbosilane dendrimer. *Journal of Controlled Release*. 2015;200:60-70. [DOI:10.1016/j.jconrel.2014.12.042] [PMID]
 119. Mitsuyasu RT, Merigan TC, Carr A, Zack JA, Winters MA, Workman C, et al. Phase 2 gene therapy trial of an anti-HIV ribozyme in autologous CD34+ cells. *Nature medicine*. 2009;15(3):285. [DOI:10.1038/nm.1932] [PMID] [PMCID]
 120. Chandrasegaran S, Carroll D. Origins of programmable nucleases for genome engineering. *Journal of molecular*

- biology. 2016;428(5):963-89. [DOI:10.1016/j.jmb.2015.10.014] [PMID] [PMCID]
121. Mamo T, Poland GA. Nanovaccinology: the next generation of vaccines meets 21st century materials science and engineering. 2012. [DOI:10.1016/j.vaccine.2012.08.023] [PMID]
122. Yadav HK, Dibi M, Mohammad A, Srouji AE. Nanovaccines formulation and applications-a review. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2018;44:380-7. [DOI:10.1016/j.jddst.2018.01.015]
123. Sulczewski FB, Liszbinski RB, Romão PR, Junior LCR. Nanoparticle vaccines against viral infections. Archives of virology. 2018;163(9):2313-25. [DOI:10.1007/s00705-018-3856-0] [PMID]
124. Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. Nature medicine. 2013;19(12):1597. [DOI:10.1038/nm.3409] [PMID]
125. Demento SL, Siefert AL, Bandyopadhyay A, Sharp FA, Fahmy TM. Pathogen-associated molecular patterns on biomaterials: a paradigm for engineering new vaccines. Trends in biotechnology. 2011;29(6):294-306. [DOI:10.1016/j.tibtech.2011.02.004] [PMID] [PMCID]
126. Demento SL, Cui W, Criscione JM, Stern E, Tulipan J, Kaech SM, et al. Role of sustained antigen release from nanoparticle vaccines in shaping the T cell memory phenotype. Biomaterials. 2012;33(19):4957-64. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.03.041] [PMID] [PMCID]
127. Zolnik B, González-Fernández Á, Sadrieh N. Dobrovolskaia. MA Nanoparticles and the Immune System. Endocrinology. 2010;151(2):458-65. [DOI:10.1210/en.2009-1082] [PMID] [PMCID]
128. Bui T, Dykers T, Hu S-L, Faltynek CR, Ho R. Effect of MTP-PE liposomes and interleukin-7 on induction of antibody and cell-mediated immune responses to a recombinant HIV-envelope protein. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 1994;7(8):799-806.
129. Phillips NC, Gagné L, Ivanoff N, Riveau G. Influence of phospholipid composition on antibody responses to liposome encapsulated protein and peptide antigens. Vaccine. 1996;14(9):898-904. [DOI:10.1016/0264-410X(96)82949-5]
130. Shae D, Postma A, Wilson JT. Vaccine delivery: where polymer chemistry meets immunology. Future Science; 2016. [DOI:10.4155/fde-2016-0008] [PMID]
131. Akagi T, Baba M, Akashi M. Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems: regulation of immune responses by nanoparticle-based vaccine. Polymers in nanomedicine: Springer; 2011. p. 31-64. [DOI:10.1007/12_2011_150]
132. Kim H, Griffith TS, Panyam J. Poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles as delivery platforms for TLR7/8 agonist-based cancer vaccine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2019;370(3):715-24. [DOI:10.1124/jpet.118.254953] [PMID]
133. Urbanavicius D, Alvarez T, Such GK, Johnston AP, Mintern JD. The potential of nanoparticle vaccines as a treatment for cancer. Molecular immunology. 2018;98:2-7. [DOI:10.1016/j.molimm.2017.12.022] [PMID]
134. Wang T, Zou M, Jiang H, Ji Z, Gao P, Cheng G. Synthesis of a novel kind of carbon nanoparticle with large mesopores and macropores and its application as an oral vaccine adjuvant. European journal of pharmaceutical sciences. 2011;44(5):653-9. [DOI:10.1016/j.ejps.2011.10.012] [PMID]
135. Zhang L, Granick S. How to stabilize phospholipid liposomes (using nanoparticles). Nano letters. 2006;6(4):694-8. [DOI:10.1021/nl052455y] [PMID]
136. Allen TM. Liposomal drug formulations. Drugs. 1998;56(5):747-56. [DOI:10.2165/00003495-199856050-00001] [PMID]
137. Szebeni J. The interaction of liposomes with the complement system. Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems. 1998;15(1). [DOI:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v15.i1.20]
138. Désormeaux A, Bergeron MG. Liposomes as drug delivery system: a strategic approach for the treatment of HIV infection. Journal of drug targeting. 1998;6(1):1-15. [DOI:10.3109/10611869808997877] [PMID]
139. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. Nature reviews Drug discovery. 2005;4(2):145-60. [DOI:10.1038/nrd1632] [PMID]
140. Elizondo E, Moreno E, Cabrera I, Cordoba A, Sala S, Veciana J, et al. Liposomes and Other Vesicular Systems: Structural Characteristics, Methods of Preparation, and Use in Nanomedicine, Progress in Molecular Biology. Elsevier Inc; 2011. [DOI:10.1016/B978-0-12-416020-0.00001-2] [PMID]
141. Date AA, Joshi MD, Patravale VB. Parasitic diseases: liposomes and polymeric nanoparticles versus lipid nanoparticles. Advanced drug delivery reviews. 2007;59(6):505-21. [DOI:10.1016/j.addr.2007.04.009] [PMID]
142. Garrigue J-S, Lambert G, Benita S. Self-emulsifying oral lipidbased formulations for improved delivery of lipophilic drugs. Microencapsulation: Methods and Industrial Applications. 2006;2:429-80. [DOI:10.1201/9781420027990.pt3]
143. Arias JL. Nanotechnology and drug delivery, volume one: nanoplatfoms in drug delivery: CRC Press; 2014. [DOI:10.1201/b17271]
144. Cui Z, Patel J, Tuzova M, Ray P, Phillips R, Woodward JG, et al. Strong T cell type-1 immune responses to HIV-1 Tat (1-72) protein-coated nanoparticles. Vaccine. 2004;22(20):2631-40. [DOI:10.1016/j.vaccine.2003.12.013] [PMID]

145. Malavia NK, Zurakowski D, Schroeder A, Princiotta AM, Laury AR, Barash HE, et al. Liposomes for HIV prophylaxis. *Biomaterials*. 2011;32(33):8663-8. [[DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.07.068](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.07.068)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
146. Patel J, Galey D, Jones J, Ray P, Woodward JG, Nath A, et al. HIV-1 Tat-coated nanoparticles result in enhanced humoral immune responses and neutralizing antibodies compared to alum adjuvant. *Vaccine*. 2006;24(17):3564-73. [[DOI:10.1016/j.vaccine.2006.01.065](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.01.065)] [[PMID](#)]
147. Palliser D, Chowdhury D, Wang Q-Y, Lee SJ, Bronson RT, Knipe DM, et al. An siRNA-based microbicide protects mice from lethal herpes simplex virus 2 infection. *Nature*. 2006;439(7072):89-94. [[DOI:10.1038/nature04263](https://doi.org/10.1038/nature04263)] [[PMID](#)]
148. Wu SY, Chang H-I, Burgess M, McMillan NA. Vaginal delivery of siRNA using a novel PEGylated lipoplex-entrapped alginate scaffold system. *Journal of controlled release*. 2011;155(3):418-26. [[DOI:10.1016/j.jconrel.2011.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.02.002)] [[PMID](#)]
149. Kim S-S, Peer D, Kumar P, Subramanya S, Wu H, Asthana D, et al. RNAi-mediated CCR5 silencing by LFA-1-targeted nanoparticles prevents HIV infection in BLT mice. *Molecular therapy*. 2010;18(2):370-6. [[DOI:10.1038/mt.2009.271](https://doi.org/10.1038/mt.2009.271)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
150. Geall AJ, Verma A, Otten GR, Shaw CA, Hekele A, Banerjee K, et al. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(36):14604-9. [[DOI:10.1073/pnas.1209367109](https://doi.org/10.1073/pnas.1209367109)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
151. Aneja R, Grigoletto A, Nangarla A, Rashad AA, Wrenn S, Jacobson JM, et al. Pharmacokinetic stability of macrocyclic peptide triazole HIV-1 inactivators alone and in liposomes. *Journal of Peptide Science*. 2019;25(4):e3155. [[DOI:10.1002/psc.3155](https://doi.org/10.1002/psc.3155)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
152. Désormeaux A, Bergeron MG. Lymphoid tissue targeting of anti-HIV drugs using liposomes. *Methods in enzymology*. 391: Elsevier; 2005. p. 330-51. [[DOI:10.1016/S0076-6879\(05\)91019-7](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(05)91019-7)]
153. Kuzmina A, Vaknin K, Gdalevsky G, Vyazmensky M, Marks RS, Taube R, et al. Functional mimetics of the HIV-1 CCR5 co-receptor displayed on the surface of magnetic liposomes. *PloS one*. 2015;10(12). [[DOI:10.1371/journal.pone.0144043](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144043)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
154. Li S, Rizzo M, Bhattacharya S, Huang L. Characterization of cationic lipid-protamine-DNA (LPD) complexes for intravenous gene delivery. *Gene therapy*. 1998;5(7):930-7. [[DOI:10.1038/sj.gt.3300683](https://doi.org/10.1038/sj.gt.3300683)] [[PMID](#)]
155. Ren C, Kumar S, Chanda D, Kallman L, Chen J, Mountz JD, et al. Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells expressing interferon- β in a mouse prostate cancer lung metastasis model. *Gene therapy*. 2008;15(21):1446-53. [[DOI:10.1038/gt.2008.101](https://doi.org/10.1038/gt.2008.101)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
156. Menjoge AR, Kannan RM, Tomalia DA. Dendrimer-based drug and imaging conjugates: design considerations for nanomedical applications. *Drug discovery today*. 2010;15(5-6):171-85. [[DOI:10.1016/j.drudis.2010.01.009](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.01.009)] [[PMID](#)]
157. Ionov M, Lazniewska J, Dzmitruk V, Halets I, Loznikova S, Novopashina D, et al. Anticancer siRNA cocktails as a novel tool to treat cancer cells. Part (A). Mechanisms of interaction. *International journal of pharmaceutics*. 2015;485(1-2):261-9. [[DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.03.024](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.024)] [[PMID](#)]
158. Dzmitruk V, Szulc A, Shcharbin D, Janaszewska A, Shcharbina N, Lazniewska J, et al. Anticancer siRNA cocktails as a novel tool to treat cancer cells. Part (B). Efficiency of pharmacological action. *International journal of pharmaceutics*. 2015;485(1-2):288-94. [[DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.03.034](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.034)] [[PMID](#)]
159. Doll TA, Raman S, Dey R, Burkhard P. Nanoscale assemblies and their biomedical applications. *Journal of The Royal Society Interface*. 2013;10(80):20120740. [[DOI:10.1098/rsif.2012.0740](https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0740)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
160. Peng J, Wu Z, Qi X, Chen Y, Li X. Dendrimers as potential therapeutic tools in HIV inhibition. *Molecules*. 2013;18(7):7912-29. [[DOI:10.3390/molecules18077912](https://doi.org/10.3390/molecules18077912)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
161. Vacas-Cordoba E, Maly M, De la Mata FJ, Gomez R, Pion M, Muñoz-Fernández MÁ. Antiviral mechanism of polyanionic carbosilane dendrimers against HIV-1. *International journal of nanomedicine*. 2016;11:1281. [[DOI:10.2147/IJN.S96352](https://doi.org/10.2147/IJN.S96352)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
162. Pirrone V, Wigdahl B, Krebs FC. The rise and fall of polyanionic inhibitors of the human immunodeficiency virus type 1. *Antiviral Res*. 2011;90(3):168-82. [[DOI:10.1016/j.antiviral.2011.03.176](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.03.176)] [[PMID](#)]
163. Sattin S, Daghetti A, Thepaut M, Berzi A, Sanchez-Navarro M, Tabarani G, et al. Inhibition of DC-SIGN-mediated HIV infection by a linear trimannoside mimic in a tetravalent presentation. *ACS Chem Biol*. 2010;5(3):301-12. [[DOI:10.1021/cb900216e](https://doi.org/10.1021/cb900216e)] [[PMID](#)]
164. Fehres CM, Kalay H, Bruijns SC, Musaafir SA, Ambrosini M, Van Bloois L, et al. Cross-presentation through langerin and DC-SIGN targeting requires different formulations of glycan-modified antigens. *Journal of controlled release*. 2015;203:67-76. [[DOI:10.1016/j.jconrel.2015.01.040](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.01.040)] [[PMID](#)]
165. Baker Jr JR. Why I believe nanoparticles are crucial as a carrier for targeted drug delivery. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2013;5(5):423-9. [[DOI:10.1002/wnan.1226](https://doi.org/10.1002/wnan.1226)] [[PMID](#)]
166. Mishra V, Gupta U, Jain N. Surface-engineered dendrimers: a solution for toxicity issues. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2009;20(2):141-66. [[DOI:10.1163/156856208X386246](https://doi.org/10.1163/156856208X386246)] [[PMID](#)]

167. Zhao H, Li J, Xi F, Jiang L. Polyamidoamine dendrimers inhibit binding of Tat peptide to TAR RNA. *FEBS letters*. 2004;563(1-3):241-5. [[DOI:10.1016/S0014-5793\(04\)00284-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(04)00284-4)]
168. Wang W, Guo Z, Chen Y, Liu T, Jiang L. Influence of generation 2-5 of PAMAM dendrimer on the inhibition of Tat peptide/TAR RNA binding in HIV-1 transcription. *Chemical biology & drug design*. 2006;68(6):314-8. [[DOI:10.1111/j.1747-0285.2006.00454.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2006.00454.x)] [[PMID](#)]
169. Vacas-Córdoba E, Bastida H, Pion M, Hameau A, Ionov M, Bryszewska M, et al. HIV-antigens charged on phosphorus dendrimers as tools for tolerogenic dendritic cells-based immunotherapy. *Current medicinal chemistry*. 2014;21(16):1898-909. [[DOI:10.2174/0929867321666131129114022](https://doi.org/10.2174/0929867321666131129114022)] [[PMID](#)]
170. Hajimahdi Z, Zabihollahi R, Aghasadeghi M, Ashtiani SH, Zarghi A. Novel quinolone-3-carboxylic acid derivatives as anti-HIV-1 agents: design, synthesis, and biological activities. *Medicinal Chemistry Research*. 2016;25(9):1861-76. [[DOI:10.1007/s00044-016-1631-x](https://doi.org/10.1007/s00044-016-1631-x)]
171. García-Gallego S, Díaz L, Jiménez JL, Gomez R, de la Mata FJ, Muñoz-Fernández MÁ. HIV-1 antiviral behavior of anionic PPI metallo-dendrimers with EDA core. *European journal of medicinal chemistry*. 2015;98:139-48. [[DOI:10.1016/j.ejmech.2015.05.026](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.05.026)] [[PMID](#)]
172. Kandi MR, Mohammadnejad J, Ardestani MS, Zabihollahi R, Soleymani S, Aghasadeghi MR, et al. Inherent anti-HIV activity of biocompatible anionic citrate-PEG-citrate dendrimer. *Molecular biology reports*. 2019;46(1):143-9. [[DOI:10.1007/s11033-018-4455-6](https://doi.org/10.1007/s11033-018-4455-6)] [[PMID](#)]
173. Rupp R, Rosenthal SL, Stanberry LR. VivaGel™(SPL7013 Gel): A candidate dendrimer-microbicide for the prevention of HIV and HSV infection. *International journal of nanomedicine*. 2007;2(4):561.
174. Hornos Carneiro MF, Barbosa Jr F. Gold nanoparticles: A critical review of therapeutic applications and toxicological aspects. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2016;19(3-4):129-48. [[DOI:10.1080/10937404.2016.1168762](https://doi.org/10.1080/10937404.2016.1168762)] [[PMID](#)]
175. Qiu T, Bozich J, Lohse S, Vartanian A, Jacob L, Meyer B, et al. Gene expression as an indicator of the molecular response and toxicity in the bacterium *Shewanella oneidensis* and the water flea *Daphnia magna* exposed to functionalized gold nanoparticles. *Environmental Science: Nano*. 2015;2(6):615-29. [[DOI:10.1039/C5EN00037H](https://doi.org/10.1039/C5EN00037H)]
176. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, Dufresne A, Danquah MK. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein journal of nanotechnology*. 2018;9(1):1050-74. [[DOI:10.3762/bjnano.9.98](https://doi.org/10.3762/bjnano.9.98)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]
177. Farzin L, Shamsipur M, Samandari L, Sheibani S. Recent advances in designing nanomaterial based biointerfaces for electrochemical biosensing cardiovascular biomarkers. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2018;161:344-76. [[DOI:10.1016/j.jpba.2018.08.060](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.060)] [[PMID](#)]
178. Thongkum W, Hadpech S, Tawon Y, Cressey TR, Tayapiwatana C. Semi-quantification of HIV-1 protease inhibitor concentrations in clinical samples of HIV-infected patients using a gold nanoparticle-based immunochromatographic assay. *Analytica chimica acta*. 2019;1071:86-97. [[DOI:10.1016/j.aca.2019.04.060](https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.04.060)] [[PMID](#)]
179. Mohd-Zahid MH, Mohamud R, Abdullah CAC, Lim J, Alem H, Hanaffi WNW, et al. Colorectal cancer stem cells: a review of targeted drug delivery by gold nanoparticles. *RSC Advances*. 2020;10(2):973-85. [[DOI:10.1039/C9RA08192E](https://doi.org/10.1039/C9RA08192E)]
180. Zhang Z, Wang J, Chen C. Near-infrared light-mediated nanoplatforams for cancer thermo-chemotherapy and optical imaging. *Advanced Materials*. 2013;25(28):3869-80. [[DOI:10.1002/adma.201301890](https://doi.org/10.1002/adma.201301890)] [[PMID](#)]
181. Youssef AM, Abdel-Aziz MS, El-Sayed SM. Chitosan nanocomposite films based on Ag-NP and Au-NP biosynthesis by *Bacillus subtilis* as packaging materials. *International journal of biological macromolecules*. 2014;69:185-91. [[DOI:10.1016/j.ijbiomac.2014.05.047](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.05.047)] [[PMID](#)]
182. Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chemical Society Reviews*. 2012;41(6):2256-82. [[DOI:10.1039/C1CS15166E](https://doi.org/10.1039/C1CS15166E)] [[PMID](#)]
183. Zeng S, Yong K-T, Roy I, Dinh X-Q, Yu X, Luan F. A review on functionalized gold nanoparticles for biosensing applications. *Plasmonics*. 2011;6(3):491. [[DOI:10.1007/s11468-011-9228-1](https://doi.org/10.1007/s11468-011-9228-1)]
184. Alex S, Tiwari A. Functionalized Gold Nanoparticles: Synthesis, Properties and Applications--A Review. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2015;15(3):1869-94. [[DOI:10.1166/jnn.2015.9718](https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9718)] [[PMID](#)]
185. Barhate G, Gautam M, Gairola S, Jadhav S, Pokharkar V. Enhanced mucosal immune responses against tetanus toxoid using novel delivery system comprised of chitosan-functionalized gold nanoparticles and botanical adjuvant: Characterization, immunogenicity, and stability assessment. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2014;103(11):3448-56. [[DOI:10.1002/jps.24161](https://doi.org/10.1002/jps.24161)] [[PMID](#)]
186. Arvizo R, Bhattacharya R, Mukherjee P. Gold nanoparticles: opportunities and challenges in nanomedicine. *Expert opinion on drug delivery*. 2010;7(6):753-63. [[DOI:10.1517/17425241003777010](https://doi.org/10.1517/17425241003777010)] [[PMID](#)] [[PMCID](#)]

187. Liao H, Nehl CL, Hafner JH. Biomedical applications of plasmon resonant metal nanoparticles. 2006. [DOI:10.2217/17435889.1.2.201] [PMID]
188. García-Vallejo JJ, Unger WW, Kalay H, van Kooyk Y. Glycan-based DC-SIGN targeting to enhance antigen cross-presentation in anticancer vaccines. *Oncoimmunology*. 2013;2(2):e23040. [DOI:10.4161/onci.23040] [PMID] [PMCID]
189. Martínez-Ávila O, Bedoya LM, Marradi M, Clavel C, Alcamí J, Penadés S. Multivalent mannoglycanonparticles inhibit DC-SIGN-mediated HIV-1 trans-infection of human T cells. *ChemBioChem*. 2009;10(11):1806-9. [DOI:10.1002/cbic.200900294] [PMID]
190. Quach QH, Kah JCY. Non-specific adsorption of complement proteins affects complement activation pathways of gold nanomaterials. *Nanotoxicology*. 2017;11(3):382-94. [DOI:10.1080/17435390.2017.1306131] [PMID]
191. Silva JM, Zupancic E, Vandermeulen G, Oliveira VG, Salgado A, Videira M, et al. In vivo delivery of peptides and Toll-like receptor ligands by mannose-functionalized polymeric nanoparticles induces prophylactic and therapeutic anti-tumor immune responses in a melanoma model. *Journal of Controlled Release*. 2015;198:91-103. [DOI:10.1016/j.jconrel.2014.11.033] [PMID]
192. Bowman M-C, Ballard TE, Ackerson CJ, Feldheim DL, Margolis DM, Melander C. Inhibition of HIV fusion with multivalent gold nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(22):6896-7. [DOI:10.1021/ja710321g] [PMID] [PMCID]
193. Reis CP, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine*. 2006;2(1):8-21. [DOI:10.1016/j.nano.2005.12.003] [PMID]
194. Neha B, Ganesh B, Preeti K. Drug delivery to the brain using polymeric nanoparticles: a review. *International Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*. 2013;2(3):107-32. [DOI:10.3329/ijpls.v2i3.15457]
195. Shah LK, Amiji MM. Intracellular delivery of saquinavir in biodegradable polymeric nanoparticles for HIV/AIDS. *Pharmaceutical research*. 2006;23(11):2638-45. [DOI:10.1007/s11095-006-9101-7] [PMID]
196. Reis CP, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F. Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2006;2(2):53-65. [DOI:10.1016/j.nano.2006.04.009] [PMID]
197. Ensign LM, Tang BC, Wang Y-Y, Terence AT, Hoen T, Cone R, et al. Mucus-penetrating nanoparticles for vaginal drug delivery protect against herpes simplex virus. *Science translational medicine*. 2012;4(138):138ra79-79. [DOI:10.1126/scitranslmed.3003453] [PMID] [PMCID]
198. Zhang T, Sturgis TF, Youan B-BC. pH-responsive nanoparticles releasing tenofovir intended for the prevention of HIV transmission. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;79(3):526-36. [DOI:10.1016/j.ejpb.2011.06.007] [PMID] [PMCID]
199. Meng J, Sturgis TF, Youan B-BC. Engineering tenofovir loaded chitosan nanoparticles to maximize microbicide mucoadhesion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;44(1-2):57-67. [DOI:10.1016/j.ejps.2011.06.007] [PMID] [PMCID]
200. Parboosing R, Maguire GE, Govender P, Kruger HG. Nanotechnology and the treatment of HIV infection. *Viruses*. 2012;4(4):488-520. [DOI:10.3390/v4040488] [PMID] [PMCID]
201. Mohan T, Sharma C, Bhat AA, Rao D. Modulation of HIV peptide antigen specific cellular immune response by synthetic α - and β -defensin peptides. *Vaccine*. 2013;31(13):1707-16. [DOI:10.1016/j.vaccine.2013.01.041] [PMID]
202. Lim SH, Mao H-Q. Electrospun scaffolds for stem cell engineering. *Advanced drug delivery reviews*. 2009;61(12):1084-96. [DOI:10.1016/j.addr.2009.07.011] [PMID]
203. Gunn J, Zhang M. Polyblend nanofibers for biomedical applications: perspectives and challenges. *Trends in biotechnology*. 2010;28(4):189-97. [DOI:10.1016/j.tibtech.2009.12.006] [PMID]
204. Dahlin RL, Kasper FK, Mikos AG. Polymeric nanofibers in tissue engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2011;17(5):349-64. [DOI:10.1089/ten.teb.2011.0238] [PMID] [PMCID]
205. Pant B, Park M, Park S-J. Drug delivery applications of core-sheath nanofibers prepared by coaxial electrospinning: a review. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):305. [DOI:10.3390/pharmaceutics11070305] [PMID] [PMCID]
206. Xu H, Lu X, Li J, Ding D, Wang H, Li X, et al. Superior antitumor effect of extremely high drug loading self-assembled paclitaxel nanofibers. *International journal of pharmaceutics*. 2017;526(1-2):217-24. [DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.04.081] [PMID]
207. Paskiabi FA, Bonakdar S, Shokrgozar MA, Imani M, Jahanshahi Z, Shams-Ghahfarokhi M, et al. Terbinafine-loaded wound dressing for chronic superficial fungal infections. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;73:130-6. [DOI:10.1016/j.msec.2016.12.078] [PMID]
208. Kamble P, Sadarani B, Majumdar A, Bhullar S. Nanofiber based drug delivery systems for skin: A promising therapeutic approach. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017;41:124-33. [DOI:10.1016/j.jddst.2017.07.003]

209. Agrahari V, Agrahari V, Meng J, Mitra AK. Electrospun Nanofibers in Drug Delivery: Fabrication, Advances, and Biomedical Applications. *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices*: Elsevier; 2017. p. 189-215. [DOI:10.1016/B978-0-323-42978-8.00009-7]
210. Khoshnevisan K, Maleki H, Samadian H, Shahsavari S, Sarrafzadeh MH, Larijani B, et al. Cellulose acetate electrospun nanofibers for drug delivery systems: Applications and recent advances. *Carbohydrate polymers*. 2018;198:131-41. [DOI:10.1016/j.carbpol.2018.06.072] [PMID]
211. Ghafoor B, Aleem A, Ali MN, Mir M. Review of the fabrication techniques and applications of polymeric electrospun nanofibers for drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018;48:82-7. [DOI:10.1016/j.jddst.2018.09.005]
212. Huang C, Soenen SJ, van Gulck E, Vanham G, Rejman J, Van Calenbergh S, et al. Electrospun cellulose acetate phthalate fibers for semen induced anti-HIV vaginal drug delivery. *Biomaterials*. 2012;33(3):962-9. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.10.004] [PMID]
213. Ball C, Krogstad E, Chaowanachan T, Woodrow KA. Drug-eluting fibers for HIV-1 inhibition and contraception. *PloS one*. 2012;7(11). [DOI:10.1371/journal.pone.0049792] [PMID] [PMCID]
214. Sotiriou GA, Pratsinis SE. Antibacterial activity of nanosilver ions and particles. *Environmental science & technology*. 2010;44(14):5649-54. [DOI:10.1021/es101072s] [PMID]
215. Sotiriou GA, Teleki A, Camenzind A, Krumeich F, Meyer A, Panke S, et al. Nanosilver on nanostructured silica: Antibacterial activity and Ag surface area. *Chemical Engineering Journal*. 2011;170(2-3):547-54. [DOI:10.1016/j.cej.2011.01.099] [PMID] [PMCID]
216. Wei L, Lu J, Xu H, Patel A, Chen Z-S, Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug discovery today*. 2015;20(5):595-601. [DOI:10.1016/j.drudis.2014.11.014] [PMID] [PMCID]
217. Lara HH, Garza-Treviño EN, Ixtepan-Turrent L, Singh DK. Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. *Journal of nanobiotechnology*. 2011;9(1):30. [DOI:10.1186/1477-3155-9-30] [PMID] [PMCID]
218. Siddiqi KS, Husen A. Fabrication of metal nanoparticles from fungi and metal salts: scope and application. *Nanoscale research letters*. 2016;11(1):98. [DOI:10.1186/s11671-016-1311-2] [PMID] [PMCID]
219. Siddiqi KS, Husen A. Fabrication of metal and metal oxide nanoparticles by algae and their toxic effects. *Nanoscale research letters*. 2016;11(1):363. [DOI:10.1186/s11671-016-1580-9] [PMID] [PMCID]
220. Husen A, Siddiqi KS. Phytosynthesis of nanoparticles: concept, controversy and application. *Nanoscale research letters*. 2014;9(1):229. [DOI:10.1186/1556-276X-9-229] [PMID] [PMCID]
221. Lokina S, Stephen A, Kaviyaran V, Arulvasu C, Narayanan V. Cytotoxicity and antimicrobial activities of green synthesized silver nanoparticles. *European journal of medicinal chemistry*. 2014;76:256-63. [DOI:10.1016/j.ejmech.2014.02.010] [PMID]
222. Saifuddin N, Wong C, Yasumira A. Rapid biosynthesis of silver nanoparticles using culture supernatant of bacteria with microwave irradiation. *Journal of Chemistry*. 2009;6(1):61-70. [DOI:10.1155/2009/734264]
223. Shahverdi AR, Minaeian S, Shahverdi HR, Jamalifar H, Nohi A-A. Rapid synthesis of silver nanoparticles using culture supernatants of Enterobacteria: a novel biological approach. *Process Biochemistry*. 2007;42(5):919-23. [DOI:10.1016/j.procbio.2007.02.005]
224. Galdiero S, Falanga A, Vitiello M, Cantisani M, Marra V, Galdiero M. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules*. 2011;16(10):8894-918. [DOI:10.3390/molecules16108894] [PMID] [PMCID]
225. Rai M, Deshmukh SD, Ingle AP, Gupta IR, Galdiero M, Galdiero S. Metal nanoparticles: The protective nanoshield against virus infection. *Critical reviews in microbiology*. 2016;42(1):46-56. [DOI:10.3109/1040841X.2013.879849] [PMID]
226. Lv X, Li Y, Cao W, Yan T, Li Y, Du B, et al. A label-free electrochemiluminescence immunosensor based on silver nanoparticle hybridized mesoporous carbon for the detection of Aflatoxin B1. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2014;202:53-9. [DOI:10.1016/j.snb.2014.05.012]
227. Elliott C. The effects of silver dressings on chronic and burns wound healing. *British journal of nursing*. 2010;19(15):S32-S6. [DOI:10.12968/bjon.2010.19.Sup5.77707] [PMID]
228. Aditya N, Vathsala P, Vieira V, Murthy R, Souto E. Advances in nanomedicines for malaria treatment. *Advances in colloid and interface science*. 2013;201:1-17. [DOI:10.1016/j.cis.2013.10.014] [PMID]
229. Aderibigbe BA. Metal-based nanoparticles for the treatment of infectious diseases. *Molecules*. 2017;22(8):1370. [DOI:10.3390/molecules22081370] [PMID] [PMCID]
230. Haggag EG, Elshamy AM, Rabeh MA, Gabr NM, Salem M, Youssif KA, et al. Antiviral potential of green synthesized silver nanoparticles of *Lampranthus coccineus* and *Malephora lutea*. *International journal of nanomedicine*. 2019;14:6217. [DOI:10.2147/IJN.S214171] [PMID] [PMCID]
231. Ngeontae W, Janrungroatsakul W, Maneewattanapinyo P, Ekgasit S, Aeungmaitrepirom W, Tuntulani T. Novel potentiometric approach in glucose biosensor using silver nanoparticles as redox marker. *Sensors and Actuators B:*

- Chemical. 2009;137(1):320-6. [\[DOI:10.1016/j.snb.2008.11.003\]](https://doi.org/10.1016/j.snb.2008.11.003)
232. Zainal NA, Shukor SRA, Razak KA. Applying the taguchi method to optimise the size of silica nanoparticles entrapped with rifampicin for a drug delivery system. *Journal of Engineering Science*. 2015;11:9.
233. Lee P, Meisel D. Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols. *The Journal of Physical Chemistry*. 1982;86(17):3391-5. [\[DOI:10.1021/j100214a025\]](https://doi.org/10.1021/j100214a025)
234. Narayanan KB, Park HH. Antifungal activity of silver nanoparticles synthesized using turnip leaf extract (*Brassica rapa* L.) against wood rotting pathogens. *European journal of plant pathology*. 2014;140(2):185-92. [\[DOI:10.1007/s10658-014-0399-4\]](https://doi.org/10.1007/s10658-014-0399-4)
235. Elechiguerra JL, Burt JL, Morones JR, Camacho-Bragado A, Gao X, Lara HH, et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *Journal of nanobiotechnology*. 2005;3(1):6. [\[DOI:10.1186/1477-3155-3-6\]](https://doi.org/10.1186/1477-3155-3-6) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711111/) [\[PMCID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711111/)
236. Lara HH, Ayala-Nuñez NV, Ixtapan-Turrent L, Rodriguez-Padilla C. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *Journal of nanobiotechnology*. 2010;8(1):1. [\[DOI:10.1186/1477-3155-8-1\]](https://doi.org/10.1186/1477-3155-8-1) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/) [\[PMCID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
237. Rabinow BE. Nanosuspensions in drug delivery. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(9):785-96. [\[DOI:10.1038/nrd1494\]](https://doi.org/10.1038/nrd1494) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711111/)
238. Dolgin E. Long-acting HIV drugs advanced to overcome adherence challenge. *Nature Publishing Group*; 2014. [\[DOI:10.1038/nm0414-323\]](https://doi.org/10.1038/nm0414-323) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
239. Nyaku AN, Kelly SG, Taiwo BO. Long-acting antiretrovirals: where are we now? *Current HIV/AIDS Reports*. 2017;14(2):63-71. [\[DOI:10.1007/s11904-017-0353-0\]](https://doi.org/10.1007/s11904-017-0353-0) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
240. Guo Y, Luo J, Tan S, Otieno BO, Zhang Z. The applications of Vitamin E TPGS in drug delivery. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2013;49(2):175-86. [\[DOI:10.1016/j.ejps.2013.02.006\]](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.02.006) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
241. Tuomela A, Liu P, Puranen J, Rönkkö S, Laaksonen T, Kalesnykas G, et al. Brinzolamide nanocrystal formulations for ophthalmic delivery: reduction of elevated intraocular pressure in vivo. *International journal of pharmaceuticals*. 2014;467(1-2):34-41. [\[DOI:10.1016/j.ijpharm.2014.03.048\]](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.048) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
242. Rahim H, Sadiq A, Khan S, Khan MA, Shah SMH, Hussain Z, et al. Aceclofenac nanocrystals with enhanced in vitro, in vivo performance: formulation optimization, characterization, analgesic and acute toxicity studies. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:2443. [\[DOI:10.2147/DDDT.S140626\]](https://doi.org/10.2147/DDDT.S140626) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/) [\[PMCID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
243. Hasegawa Y, Higashi K, Yamamoto K, Moribe K. Direct evaluation of molecular states of piroxicam/poloxamer nanosuspension by suspended-state NMR and Raman spectroscopies. *Molecular pharmaceuticals*. 2015;12(5):1564-72. [\[DOI:10.1021/mp500872g\]](https://doi.org/10.1021/mp500872g) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
244. Lindfors L, Skantze P, Skantze U, Westergren J, Olsson U. Amorphous drug nanosuspensions. 3. Particle dissolution and crystal growth. *Langmuir*. 2007;23(19):9866-74. [\[DOI:10.1021/la700811b\]](https://doi.org/10.1021/la700811b) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
245. Jog R, Burgess DJ. Pharmaceutical amorphous nanoparticles. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2017;106(1):39-65. [\[DOI:10.1016/j.xphs.2016.09.014\]](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.09.014) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
246. Jacobs C, Kayser O, Müller R. Production and characterisation of mucoadhesive nanosuspensions for the formulation of bupravaquone. *International journal of pharmaceuticals*. 2001;214(1-2):3-7. [\[DOI:10.1016/S0378-5173\(00\)00622-0\]](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00622-0)
247. Jain V, Kare P, Jain D, Singh R. Development and characterization of mucoadhesive nanosuspension of ciprofloxacin. *Scanning electron microscopy (SEM)*. 2011;5:9.
248. Patravale V, Date AA, Kulkarni R. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2004;56(7):827-40. [\[DOI:10.1211/0022357023691\]](https://doi.org/10.1211/0022357023691) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)
249. Baert L, van't Klooster G, Dries W, François M, Wouters A, Basstanie E, et al. Development of a long-acting injectable formulation with nanoparticles of rilpivirine (TMC278) for HIV treatment. *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceuticals*. 2009;72(3):502-8. [\[DOI:10.1016/j.ejpb.2009.03.006\]](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.03.006) [\[PMID\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081111/)