

Nanoaşı Kavramı ve Temel Prensipler

Nuran Bazancir¹

Özet

Nanoteknolojideki hızlı gelişmeler, aşı bilimine yenilikçi ve dönüştürücü yaklaşımlar kazandırmış; bu bağlamda nanoaşılar (nanovaksinler), modern immünizasyon stratejilerinin merkezinde yer almaya başlamıştır. Nanoaşılar, antijenlerin nanometre ölçeğindeki taşıyıcı sistemler aracılığıyla bağışıklık sistemine sunulmasını temel alan, hedefe yönelik, kontrollü ve yüksek etkinlikli aşı platformlarıdır. Bu sistemler, antijen stabilitesini artırmaları, antijen ve adjuvanların eş zamanlı sunumuna olanak tanımaları ve hem humoral hem de hücresel bağışıklık yanıtlarını güçlü biçimde indükleyebilmeleriyle konvansiyonel aşı teknolojilerinden belirgin şekilde ayrılmaktadır.

Bu kitap bölümünde, nanoaşı kavramı ve temel prensipleri kapsamlı bir şekilde ele alınmakta; nanoaşılarda klasik aşı sistemlerine kıyasla sunduğu avantajlar moleküler ve hücresel düzeyde tartışılmaktadır. Polimerik, lipid bazlı, inorganik ve biyomimetik nanotaşıyıcı sistemler ayrıntılı olarak incelenerek, bu platformların antijen sunumu, çapraz sunum ve immün yanıt polarizasyonu üzerindeki etkileri açıklanmaktadır. Ayrıca nanopartikül boyutu, yüzey yükü, morfoloji ve biyobozunurluk gibi biyofiziksel parametrelerin nanoaşı etkinliği ve güvenliği üzerindeki belirleyici rolleri vurgulanmaktadır.

Bölümde, nanoaşılarda hücresel etki mekanizmaları, antijen sunan hücrelerle etkileşimleri ve doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive etme kapasiteleri detaylandırılmakta; COVID-19 mRNA-LNP aşılı ve kanser nanoaşılı gibi güncel klinik ve preklinik örnekler üzerinden bu teknolojinin translaşyonel değeri ortaya konmaktadır. Son olarak, nanoaşılarda güvenlik, toksisite ve regülasyon boyutları ile gelecekteki araştırma yönelimleri değerlendirilerek, nanoaşılarda enfeksiyöz hastalıklar ve kanser immünoterapisinde umut vadeden bir aşı paradigması sunduğu sonucuna varılmaktadır.

1 Öğr. Gör. Nuran BAZANCİR, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Ünvan, Kurum Bilgisi, mail adresi, ORCID ID: 0000-0002-9034-7547

1. Nanoaşı Nedir? Tanımı ve Genel Kavram

Nanoteknoloji tabanlı aşı platformları olarak nitelendirilen nanoaşılar (nanovaksinler); antijenik bileşenlerin nanometre ölçeğindeki taşıyıcı sistemler aracılığıyla organize edildiği yenilikçi immünizasyon araçlarıdır. Modern immünoterapide devrim niteliğinde bir yaklaşım sunan bu yapılar; antijenin hedeflenmiş bir biçimde iletilmesi, immünojenik kapasitenin optimize edilmesi ve çok fonksiyonlu bileşenlerin tek bir platformda entegrasyonuna olanak tanımlarıyla öne çıkarlar (He et al., 2025) .

Nanoaşı mekanizması, nanopartikül formundaki taşıyıcıların antijeni dış etkenlere karşı korumasının ötesinde, bu bileşenlerin spesifik bağışıklık hücrelerine hassas bir doğrulukla ulaştırılmasını sağlar. Bu süreçte antijen ile adjuvanın (bağışıklık yanıtını güçlendirici madde) aynı taşıyıcı sistem içinde eş zamanlı olarak sunulması, bağışıklık sisteminin aktivasyonunda sinerjik bir etki yaratır. Teknik bir perspektifle nanoaşı konsepti; antijenin doğrudan kendisinin, kullanılan adjuvanın veya her ikisini kapsayan taşıyıcı matrisin nano ölçekte yapılandırıldığı tüm sistemleri içerir. Bu sofistike yapısal özellikler, geleneksel aşı metodlarından farklı olarak, nanoaşılarda hem güçlü bir humoral (antikor temelli) yanıt hem de kapsamlı bir hücresel (T hücresi aracılı) bağışıklık yanıtı uyarmasına imkan tanır (Saleh et al., 2025).

Nanoaşı formülasyonlarının fiziksel boyutları, genel olarak birkaç on nanometre ile birkaç yüz nanometre spektrumunda yer almaktadır. Literatürde, özellikle 50–250 nm aralığındaki nanopartiküller taşıyıcıların, doku spesifik biyodağılım ve sistemik dolaşım süresi (farmakokinetik stabilite) açısından en üst düzey performansı sergilediği kaydedilmektedir. Bu morfolojik avantajlar sayesinde söz konusu platformlar, antijenlerin hedef hücre gruplarına iletimini optimize etmekte, antijen sunum süreçlerini iyileştirmektedir. Aynı zamanda doğal bağışıklık sinyallerini valide edilmiş bir güvenlik çerçevesinde aktive ederek, güçlü efektör T-hücresi yanıtlarının indüklenmesine olanak tanımaktadır. Artırılmış stabilite, fonksiyonel etkinlik ve lojistik kolaylıklar sunan nanoaşı teknolojileri, geleneksel vaksinolojiden modern immünoterapiye geçişte merkezi bir rol oynayarak aşı mühendisliğinde yeni bir dönemi başlatmıştır (Baruah et al., 2023). Yakın geçmişte deneyimlenen COVID-19 pandemisi ise, ileri nanoteknolojik yaklaşımların yeni nesil aşılarda tasarımı, geliştirilmesi ve klinik uygulama süreçlerindeki kritik fonksiyonunu ve stratejik vazgeçilmezliğini somut bir biçimde tescil etmiştir (He et al., 2025).

Özetle nanoaşı paradigması, malzeme bilimi ile immünoloji disiplinlerinin sinerjik birleşimi neticesinde ortaya çıkan inovatif bir aşılama stratejisini temsil etmektedir. Bu yaklaşımın temel dayanağı, nanoteknolojik metodolojiler

vasıtasıyla antijenik yapıların kontrollü, spesifik hedeflere odaklı ve biyofiziksel açıdan kararlı bir formda immün sisteme takdim edilmesidir.

2. Nanoaşların klasik aşı teknolojilerine göre avantajları

Konvansiyonel aşı formülasyonları ile mukayese edildiğinde; nano-platformlar, antijenik stabilitenin maksimize edilmesi, efektör immün yanıtın belirli bir yönde (hücresele veya humoral) hassas bir şekilde modüle edilebilmesi ve antijen ile adjuvan gibi fonksiyonel bileşenlerin tek bir taşıyıcı matris bünyesinde eş zamanlı olarak entegre edilebilmesi gibi stratejik üstünlükler sağlamaktadır. Müteakip kısımlarda, nanoaşların klasik sistemlere yönelik avantajları, literatürde yaygın olarak kullanılan nanotaşıyıcı çeşitleri ve bu sistemlerin moleküler düzeydeki etki mekanizmaları detaylı bir teknik perspektifle irdelenecektir (He et al., 2025).

Nanovaksin teknolojilerinin geleneksel immünizasyon yöntemlerine kıyasla sunduğu stratejik avantajlar, moleküler ve sistemik düzeyde şu şekilde detaylandırılabilir:

Artmış antijen stabilitesi: Antijenik bileşenlerin nanotaşıyıcı matrisler içerisinde enkapsüle edilmesi veya partikül yüzeyine konjuge edilmesi, bu yapıların enzimatik proteolize ve termal denatürasyona karşı direncini artırır. Bu koruyucu mekanizma, aşı antijenlerinin in vivo ortamda biyolojik aktivitelerini yitirmeden daha uzun süre kalmasını sağlar. Özellikle yapısal hassasiyeti yüksek olan protein ve peptit temelli antijenler, nanotaşıyıcılar sayesinde ekstrem fizyolojik koşullarda bile konformasyonel bütünlüklerini koruyabilmektedir. Bu durum, nihai ürünün raf ömrünü uzatırken, soğuk zincir gereksinimlerini esneterek saha koşullarındaki operasyonel etkinliği optimize eder (Li et al., 2023).

Geliştirilmiş antijen sunumu ve immünojenisite: Nanopartiküler sistemler, antijenlerin profesyonel antijen sunan hücrelere (APC), özellikle de dendritik hücrelere ulaştırılmasında yüksek verimlilik sergiler. Nanometre ölçeğindeki bu yapılar, interstisyel dokulardan lenf düğümlerine pasif difüzyon veya aktif taşıma yoluyla kolayca drene olarak fagositik hücreler tarafından internalize edilir. Bu süreç, antijenin hem MHC Sınıf I hem de MHC Sınıf II yolakları üzerinden sunulmasını (çapraz sunum) tetikler. Sonuç olarak nanoaşlar, klasik aşların odaklandığı humoral (antikor) yanıtın ötesine geçerek, sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivasyonunu içeren güçlü bir hücresele bağışıklık profili oluşturur (Kim et al., 2019).

Hedefe yönelik teslim ve kontrollü salım: Nanotaşıyıcı platformlar, yüzeylerine entegre edilen spesifik ligandlar (antikorlar, peptitler veya karbonhidratlar) aracılığıyla belirli hücre popülasyonlarını tanıyacak şekilde

fonksiyonel hale getirilebilir. Bu “akıllı” dağıtım mekanizması, antijenin doğrudan immün kompetan hücrelere ulaşmasını sağlar. Ayrıca, PLGA gibi biyobozunur polimerler kullanılarak geliştirilen sistemler, antijenin salım kinetiğini zamana yayarak bir “depo etkisi” (depot effect) yaratır. Antijenin günler veya haftalar boyu süren sürekli salımı, bağışıklık sisteminin kesintisiz uyarılmasını sağlayarak, tekrarlayan rapel (booster) doz ihtiyacını minimize etme potansiyeline sahiptir (Lin et al., 2025).

Adjuvan entegrasyonu ve güçlü innate aktivasyon: Nanovaksin platformları, antijen ile immünomodülatör adjuvan moleküllerin (örneğin TLR agonistleri) aynı taşıyıcı birim içerisinde ko-enkapsülasyonuna olanak tanır. Bu eş zamanlı sunum, dendritik hücrelerin antijeni bünyesine alırken aynı zamanda güçlü maturasyon sinyalleri (tehlike sinyalleri) almasını sağlar. Adjuvanın partikülün yapısal bir bileşeni haline getirilmesi, bağışıklık yanıtının hem kantitatif hem de kalitatif derinliğini artırır (Nam et al., 2017).

Daha az yan etki ve toksisite: Hassas hedefleme ve kontrollü salım özellikleri, antijen ve adjuvanların sistemik dolaşıma kontrolsüz dağılımını engelleyerek “hedef dışı” (off-target) etkileri ve sistemik toksisite riskini önemli ölçüde azaltır. Birçok nano-platformun PLGA veya lipidler gibi biyoyumlu ve biyobozunur materyallerden sentezlenmesi, bu yapıların vücutta laktik asit veya glikolik asit gibi doğal metabolitlere parçalanmasını sağlar. Bu biyokimyasal özellik, uzun vadeli güvenlik profilini güçlendirirken, özellikle lipid nanopartiküllerin hücre zarı ile olan yapısal benzerliği immün toleransı ve biyogüvenliği artırmaktadır (Maji et al., 2023).

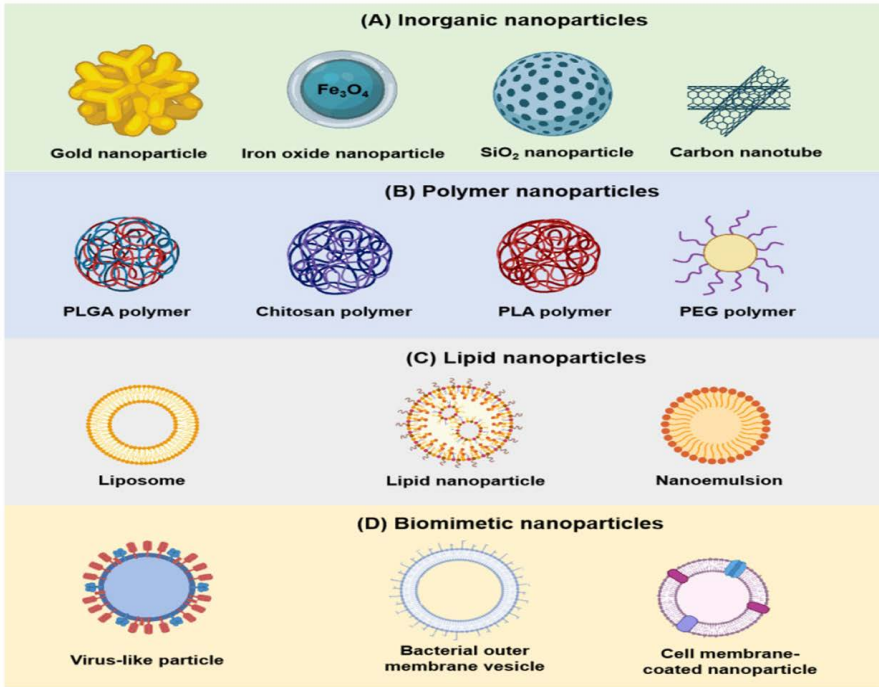
Esneklik ve çok yönlülük: Nanovaksin tasarımı, modüler bir mühendislik yaklaşımına izin vererek farklı patojenlere veya hastalık tiplerine göre hızlıca adapte edilebilir. Tek bir nanopartikül bünyesine birden fazla antijenin veya adjuvan kombinasyonunun entegre edilebilmesi, polivalan aşılardan geliştirilmesini kolaylaştırır. Bu teknolojik esneklik, hem geniş spektrumlu kombine aşılardan üretiminde hem de kanser immünoterapisinde kullanılan kişiselleştirilmiş neoantijen stratejilerinde devrim niteliğinde bir uygulama alanı sunmaktadır (He et al., 2025).

Nanoaşılardan sunduğu bu teknik ve fonksiyonel üstünlükler, hem enfeksiyöz hastalıkların kontrol altına alınmasında hem de onkolojik immünoterapi stratejilerinde paradigma değiştirici ilerlemelerin önünü açmıştır. Özellikle düşük immünojenisite sergileyen antijenlerin biyolojik etkinliğinin artırılması, erişimi güç hücre popülasyonlarına spesifik antijen iletiminin gerçekleştirilmesi ve yüksek mutasyon kapasitesine sahip değişken patojenlere karşı heterolog (çapraz) koruma sağlanması gibi kritik gereksinimlerde, nanoteknoloji tabanlı aşı platformları distinktif çözümler sunmaktadır. Bununla beraber, nanoaşılardan

tasarım ve uygulama süreçlerindeki bu potansiyel avantajların realize edilmesi, büyük ölçüde hedeflenen immünolojik amaca uygun nanotaşıyıcı sistemlerin rasyonel seçimine bağlıdır (Wang et al., 2025).

3. Kullanılan nanotaşıyıcı sistemler

Nanoaşıların tasarımlarında birçok farklı nanotaşıyıcı sistemler kullanılmaktadır. Bu taşıyıcılar; hem bağışıklık sisteminin verdiği yanıtın istendiği gibi şekillenmesine hemde antijenlerin en etkili mekanizmada sunulmasını sağlar. Başlıca nanotaşıyıcı türleri ve gösterdikleri özellikler aşağıda özetlenmiştir:



Şekil 1. Nanoaşı platformlarında kullanılan başlıca nanopartikül sınıfları. (A) İnorganik nanopartiküller: Altın, demir oksit, silika, karbon nanotüp gibi inorganik malzemelerden oluşan nanotaşıyıcılardır. (B) Polimerik nanopartiküller: PLGA, PLA, kitosan gibi doğal veya sentetik polimerlerden üretilen, biyobozunur yapıda nanotaşıyıcılar. (C) Lipid nanopartiküller: Lipozomlar, katı lipid nanoparçacıklar (SLN) veya nanoemülsiyonlar gibi lipid bileşenlerden oluşan vesiküler sistemler. (D) Biyomimetik nanopartiküller: Virüs-benzeri partiküller (VLP), bakteriyel dış membran vezikülleri (OMV) veya hücre zarı kaplı nanopartiküller gibi canlı yapıların özelliklerini taklit eden sistemler.

İnorganik Nanopartiküller:

İnorganik materyallerden sentezlenen nano ölçekli taşıyıcı sistemler olan inorganik nanopartiküller; altın nanopartiküller, demir oksit nanotancikleri, silika nanojelleri ve karbon nanotüpler gibi çeşitli yapıları kapsamaktadır. Söz konusu partiküller, yüksek yapısal stabilite sergilemeleri ve biyolojik sistemlerle uyumlu doğaları nedeniyle aşı teknolojilerinde taşıyıcı platformlar olarak literatürde geniş yer bulmuştur. Bu sistemler, antijenlerin yüzeylerine konjugasyon veya adsorpsiyon yöntemleriyle bağlanması aracılığıyla ilgili immün hücrelere hedeflenmiş bir sunum gerçekleştirebilmektedir. Özellikle altın ve demir oksit bazlı nanopartiküller, sahip oldukları intrinsik (doğal) adjuvan özellikleri sayesinde, taşıdıkları antijenin yanı sıra doğal bağışıklık sistemini de stimüle edebilme kapasitesine sahiptir (Guzmán-Mendoza et al., 2020).

İnorganik nanotaşıyıcıların sağladığı bir diğer kritik avantaj ise termal ve çevresel faktörlere karşı gösterdikleri dirençtir; bu durum aşı formülasyonlarının genel stabilitesine ve raf ömrüne olumlu katkı sağlar. Ancak, bu yüksek kararlılık düzeyi biyolojik açıdan bazı riskleri de beraberinde getirebilmektedir. Biyobozunur olmayan inorganik yapıların vücutta uzun süreli biyobirikimi, kronik inflamasyon veya fibrozis gibi patolojik süreçleri tetikleyebilir. Bu doğrultuda güncel araştırmalar, bu olumsuz etkileri minimize etmek amacıyla biyolojik olarak parçalanabilir inorganik nanopartikül sistemlerinin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu teknolojiler günümüzde özellikle kanser immünoterapisinde taşıyıcı ve immünostimülan olarak kullanılmasının yanı sıra, virüs benzeri parçacık tasarımları gibi çeşitli viral aşı çalışmalarında da etkin bir şekilde değerlendirilmektedir (Luo et al., 2017).

Polimerik Nanopartiküller:

Biyobozunur ve biyouyumlu polimerik matrislerden sentezlenen bu nanotaşıyıcı sistemler, antijen ve adjuvanların polimerik bir yapı içine enkapsüle edilmesi veya yüzey modifikasyonu yoluyla tutundurulması esasına dayanmaktadır. Polimerik nanopartiküller, geleneksel aşı taşıyıcı sistemlerine kıyasla antijenlerin enzimatik degradasyona karşı korunması, kontrollü salım mekanizmalarıyla biyolojik etkinliğin süresinin uzatılması ve spesifik doku hedefleme kapasitesi gibi stratejik avantajlar sunmaktadır. Bu taşıyıcıların fizikokimyasal özellikleri, sentez ve formülasyon parametreleri üzerinden hassas bir şekilde modüle edilebilmekte; böylelikle partikül boyutu, yüzey yükü ve morfoloji gibi değişkenler optimize edilerek aşının immünolojik performansı artırılabilir.

Literatürde en sık başvurulanan polimerik materyaller; poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polilaktik asit (PLA), kitosan ve polietilen glikol (PEG) olarak öne çıkmaktadır. Özellikle FDA onaylı bir polimer olan PLGA, yüksek biyouyumluluğu ve vücut içerisinde hidroliz yoluyla kademeli olarak parçalanabilme özelliği nedeniyle tıbbi uygulamalarda en çok tercih edilen materyaldir. PLGA matrisine yüklenen antijenler, polimerin kontrollü hidrolizi sayesinde yavaş bir salım profili sergileyerek uzun süreli bir immün stimülasyon meydana getirir. Nitekim fare modellerinde yürütülen influenza araştırmaları, PLGA nanopartiküllerine enkapsüle edilen antijenlerin hem humoral (antikor) hem de hücre (T hücresi) yanıtlarda süreklilik sağladığını ve farklı virüs alt tiplerine karşı çapraz koruma kapasitesini artırdığını kanıtlamıştır. Üretim süreçlerinin iyi karakterize edilmiş olması, bu sistemlerin biyodistribüsyon ve immün hücre etkileşimlerinin optimize edilmesine olanak tanımaktadır. Güncel çalışmalar doğrultusunda polimerik nanopartikül platformları, enfeksiyöz hastalıklara karşı profilaktik aşıların geliştirilmesinde ve kanser immünoterapisinde terapötik yaklaşımlar olarak yoğun şekilde incelenmektedir (Stephens & Varga, 2020; Wang et al., 2022; Wang et al., 2025; Zhou et al., 2022).

Lipid Nanopartiküller:

Büyük ölçüde veya tamamen lipid bazlı moleküllerden sentezlenen bu nanotaşıyıcı sistemler; lipozomlar, katı lipid nanopartiküller (SLN) ve nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLC) gibi çeşitli alt kategorileri bünyesinde barındırmaktadır. Lipid nanopartiküller, yüksek biyolojik uyumlulukları ve düşük intrinsik toksisite profilleri ile literatürde öne çıkmakta; aynı zamanda hem hidrofobik hem de hidrofilik karakterdeki antijenleri bünyelerinde stabilize edebilme yetenekleriyle çok yönlü bir kullanım sunmaktadır. Bu sistemler, antijen ve adjuvanları kapsülleyerek veya yüzey etkileşimleriyle koruyarak enzimatik degradasyonu engellemekte ve hedef hücrelere membran füzyonu yoluyla etkin bir şekilde iletebilmektedir.

Özellikle fosfolipid çift katmanlı veziküler yapılar olan lipozomlar, sulu çekirdeklerinde hidrofilik, lipid tabakalarında ise hidrofobik molekülleri taşıyabilme kapasitesine sahiptir. Bu yapısal avantaj, oral yolla uygulanan aşıların gastrointestinal sistemdeki sert koşullardan korunarak immün sisteme ulaştırılmasına olanak tanır. Lipid nanopartiküller, endüstriyel ölçeklenebilirlik ve yüksek enkapsülasyon verimliliği açısından da stratejik bir öneme sahiptir. Lipidlerin hücre (T hücresi) membranlara benzerliği, bu sistemlerin immün sistem tarafından iyi tolere edilmesini sağlayarak yan etki riskini minimize etmektedir. Nitekim COVID-19 pandemisi sürecinde kullanılan iyonize lipid nanopartikül

(LNP) teknolojisi, mRNA'nın hücre içine güvenli transferini gerçekleştirerek nanoaşı konseptinin başarısını küresel ölçekte kanıtlamıştır.

Buna karşın, lipid nanopartiküllerin özellikle büyük molekülü protein veya mRNA gibi yapılar için sınırlı yükleme kapasitesi sunması önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, mRNA yüklü LNP'lerin stabilite korunumu için gereksinim duyduğu aşırı düşük sıcaklık koşulları (-70°C), lojistik ve depolama süreçlerinde zorluklara neden olmaktadır. Güncel araştırmalar, bu dezavantajları gidermek ve formülasyon stabilitesini artırmak üzerine yoğunlaşmaktadır. Mevcut kısıtlılıklara rağmen lipid nanopartikül platformları, Pfizer-BioNTech ve Moderna gibi onaylanmış aşılardaki etkinliğiyle modern aşı teknolojisinin temel taşlarından biri haline gelmiştir (Hennigan & Lavik, 2023; Hui Yi et al., 2015).

Biyomimetik Nanopartiküller:

Biyolojik sistemlerin veya viral yapıların spesifik fonksiyonel özelliklerini taklit eden nanotaşıyıcı sistemler olarak tanımlanan biyomimetik nanopartiküller; virüs benzeri partiküller (VLP), bakteriyel veziküller ve hücre zarı ile kaplanmış nanopartiküller gibi inovatif yaklaşımları kapsamaktadır. Bu sistemler, sahip oldukları karmaşık biyolojik konfigürasyonlar sayesinde antijenleri spesifik immün hücrelere yüksek etkinlikte ulaştırabilmekte ve güçlü immünolojik yanıtları tetikleyebilmektedir.

Virüs benzeri partiküller (VLP), gerçek virüslerin yapısal proteinlerinin kendiliğinden organize olmasıyla meydana gelen ancak replikasyon yeteneği bulunmayan, genetik materyalden yoksun boş kapsid yapılarındandır (Wang et al., 2024). VLP'ler, hedef patojenin antijenik mimarisini birebir yansıttıkları için bağışıklık sistemi tarafından "yabancı istilacı" olarak tanımlanmakta ve bu sayede yüksek düzeyde nötralizan antikor sentezine yol açmaktadır. Bu teknoloji günümüzde HPV ve Hepatit B aşılarında klinik başarıyla uygulanmaktadır.

Dış membran vezikülleri (OMV) ise Gram-negatif bakterilerin sekrete ettiği, yaklaşık 50-200 nm çapındaki bakteriyel membran fragmanlarıdır. OMV'ler, bünyelerinde doğal olarak lipopolisakkarit (LPS) ve çeşitli membran proteinleri gibi patojen ilişkili moleküler desenler (PAMP) barındırdıkları için, ek bir adjuvana gerek duymaksızın kuvvetli bir doğal bağışıklık aktivasyonu sağlarlar. Genetik mühendisliği yöntemleriyle spesifik antijenleri sunacak şekilde modifiye edilebilen bu veziküller, hedef patojene karşı özgül immünite geliştirilmesinde kritik rol oynar; nitekim invaziv meningokok hastalıklarına karşı geliştirilen OMV bazlı aşılar, bu yaklaşımın koruyuculuğunu kanıtlamıştır.

Biyomimetik nanoteknolojinin bir diğer önemli kolu olan hücre zarı kaplı nanotaşıyıcılar, polimerik veya inorganik bir çekirdeğin eritrosit, trombosit

veya tümör hücre zarlarıyla enkapsüle edilmesi esasına dayanır. Bu “kamuflej” stratejisi, nanopartikülün sistemik dolaşımında immün sistem tarafından erken eliminasyonunu engelleyerek biyoyararlanım süresini uzatmakta veya belirli dokulara seçici olarak hedeflenmesini sağlamaktadır.

Biyomimetik sistemler, üstün hedefleme kabiliyetleri ve yüksek immünojenik profilleri ile literatürde öne çıksalar da; çok aşamalı üretim süreçleri, yüksek maliyetleri ve endüstriyel ölçeklendirme zorlukları bu teknolojinin başlıca kısıtlılıklarıdır. Günümüzde büyük oranda preklinik araştırmalar safhasında olmalarına rağmen biyomimetik nanotaşıyıcılar, gelecekte hem enfeksiyon hastalıklarının profilaksisinde hem de kanser immünoterapisinde devrim niteliğinde aşı platformları olma potansiyelini korumaktadır (Gao et al., 2022; Hou et al., 2005).

4. Nanoaşıların hücresel düzeyde etki mekanizmaları

Nanoaşılar, biyolojik sistemlere dahil edildiklerinde konvansiyonel aşılardan belirgin şekilde ayrılan bir biyodağılım kinetiği ve hücresel etkileşim profili sergilerler. Nanopartiküler yapılar, optimize edilmiş boyut avantajları sayesinde enjeksiyon bölgesinden lenfatik drenaj yoluyla “draining” lenf nodlarına hızla transfer olabilirler (Lu et al., 2021). Lenf düğümlerinde yerleşik bulunan dendritik hücreler (DH) ve makrofajlar gibi profesyonel antijen sunucu hücreler (APC’ler), bu partikülleri endositoz veya fagositoz yolları aracılığıyla internalize ederler.

Partikül boyutunun, hücresel alım mekanizmasını ve dolayısıyla uyarılacak immün yanıtın niteliğini belirlediği bilinmektedir. Bu bağlamda:

- 20–200 nm çapındaki nanopartiküller genellikle endositoz yoluyla alınarak güçlü hücresel (T hücresi) yanıtları tetikleme eğilimindedir.
- 0.5–5 µm aralığındaki daha büyük partiküller ise fagositoz yoluyla işlenerek öncelikle humoral (antikor temelli) bağışıklık yanıtlarını stimüle eder.

Bu nedenle nanoaşı tasarımında partikül morfolojisi ve boyutu, hedeflenen immünolojik çıktıya göre modüle edilmesi gereken stratejik bir parametredir (Kim et al., 2019).

Antijen İşleme ve Çapraz Sunum (Cross-Presentation) Mekanizması

APC’ler tarafından internalize edilen nanoaşıların, antijenik determinantları uygun bağışıklık yollarında sunabilmesi için özgül bir işleme sürecinden geçmesi gerekmektedir. Klasik immünolojide eksojen (dış kaynaklı) antijenler, endozomal/lizozomal sistemde degradasyona uğrayarak MHC Sınıf II

molekülleri aracılığıyla yüzeye sunulur ve CD4+T hücrelerini (yardımcı T hücreleri) aktive eder.

Ancak nanoaşaların en kritik avantajlarından biri, antijenleri bu konvansiyonel yolun ötesine taşıyarak MHC Sınıf I sunum yolına dahil edebilme kapasitesidir (Kim et al., 2019). Normal şartlarda sadece hücre içinde üretilen (endojen) antijenlere özgü olan bu yolak, nanoaşaların uyardığı “çapraz sunum” (cross-presentation) mekanizması ile eksojen antijenlere de açılır. Bu süreç temel olarak iki ana endozomal kaçış stratejisiyle gerçekleşir:

1. Endozomal Rüptür: Nanopartikülün endozomal vezikül içerisinde neden olduğu ozmotik şişme ve fiziksel parçalanma sonucu içeriğin sitozole salınması.
2. Membran Füzyonu: Partikülün endozomal membran ile birleşerek antijeni doğrudan sitozole bırakması.

Sitozole transfer edilen antijenik peptitler, proteazlar tarafından uygun boyuta getirildikten sonra endojen antijen işleme yoluna dahil olur; endoplazmik retikulumda MHC Sınıf I molekülleriyle kompleks oluşturarak hücre yüzeyine eksprese edilir. Bu mekanizma, dışarıdan verilen bir antijenin CD8+ T hücrelerinde klonal genişleme ve sitotoksik aktivite başlatmasını sağlar. Özellikle tümör hücrelerinin veya viral enfeksiyonların eliminasyonunda CD8+ T hücre yanıtlarının hayati rolü, nanoaşaların bu alandaki terapötik değerini pekiştirmektedir (Alloatti et al., 2016; Embgenbroich & Burgdorf, 2018; Joffre et al., 2012).

Nanopartiküllerin fizikokimyasal yüzey karakteristikleri, hücresel etkileşim dinamikleri ve intrasellüler sinyal yolları üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Pozitif yüklü (katyonik) nanopartiküller, anyonik karakterdeki hücre zarlarıyla kurdukları güçlü elektrostatik etkileşimler neticesinde antijen sunucu hücreler (APC'ler) tarafından daha efektif bir şekilde internalize edilmektedir. Dahası, bu katyonik sistemlerin endozomal veziküller içerisinde protonları tamponlayarak ozmotik basınç artışına ve takiben membran bütünlüğünün bozulmasına yol açtığı bilinmektedir; literatürde “proton süngeri etkisi” olarak tanımlanan bu fenomen, antijenin sitozole transferini kolaylaştırarak çapraz sunum kapasitesini artırmaktadır (Roopngam, 2019). Özellikle PLGA gibi asidik gruplar barındıran polimerik yapılarda yüzey yükünün modülasyonu, bu mekanizma üzerinden immünolojik çıktıyı doğrudan etkilemektedir. Yüzey yükünün yanı sıra, partikül morfolojisi (örneğin küresel yapılara kıyasla çubuk veya fiber geometrileri), hidrofobisite derecesi ve yüzeydeki hedefleyici ligandların varlığı, hücresel tanıma mekanizmalarını ve tetiklenen immün yanıtın polarizasyonunu doğrudan modüle etmektedir. Bu veriler ışığında

nanoaşı tasarımı, hücresel düzeydeki etkileşimlerin hassas bir şekilde optimize edilmesi esasına dayanmaktadır (Silva et al., 2015).

Nanoaşların immünolojik etkinliği, yalnızca antijen transferiyle sınırlı kalmayıp, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin eşzamanlı aktivasyonu da ilişkilidir. Nanopartiküllerin hem taşıyıcı hem de intrinsik birer adjuvan olarak işlev görmesi, bu platformların stratejik önemini artırmaktadır. Nanotaşıyıcı yüzeyine entegre edilen patojen ilişkili moleküler desenler (PAMP), dendritik hücrelerin antijeni internalize ederken aynı zamanda kritik tehlike sinyalleri almasını sağlamaktadır. Söz gelimi, bir TLR4 agonisti olan MPL-A içeren nanoaşı sistemleri, dendritik hücrelerin TLR4 yolağı üzerinden aktivasyonuna ve CD80 ile CD86 gibi kostimülatör moleküllerin ekspresyonuna olanak tanıyarak T hücresi sunum verimliliğini maksimize etmektedir. Bu durum, nanotaşıyıcılara dahil edilen adjuvan bileşenlerin, hücresel düzeyde gelişen bağışıklık yanıtının hem şiddetini hem de niteliğini programlayabildiğini kanıtlamaktadır (Hamdy et al., 2008; Silva et al., 2015).

5. Antijen sunumu ve immün yanıt ilişkisi

Aşıların protektif etkinliği, ihtiva ettikleri antijenlerin uygun immünolojik efektör mekanizmalarla eşleştirilmesine doğrudan bağlıdır; bu bağlamda antijen sunum süreci, adaptif bağışıklığın spesifikasyonunda ve yönlendirilmesinde merkezi bir konuma sahiptir. Nanoaşı platformları, antijen sunum dinamiklerini hem kalitatif hem de kantitatif açıdan modüle ederek gelişecek immün yanıtın karakteristik özelliklerini belirleme kapasitesine sahiptir. Geleneksel aşı yaklaşımları ekseriyetle güçlü bir humoral (antikor) yanıt tesis etmeyi odada tutarken, nano-ölçekli platformlar hem humoral hem de hücresel bağışıklık bileşenlerini eşzamanlı olarak stimüle etmeyi hedeflemektedir.

Nanopartiküler sistemler aracılığıyla gerçekleştirilen kontrollü antijen salımı ve lenf nodu odaklı biyodağılım, antijenlerin immün sistem tarafından daha uzun süreli ve efektif bir biçimde işlenmesine olanak tanımaktadır. Bu durum, profesyonel antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler ile T lenfositleri arasındaki etkileşim sıklığını ve niteliğini artırmaktadır. Nitekim nanopartikül bazlı aşılarda sistemik eliminasyona veya biyodegradasyona uğramadan biyolojik ortamlardaki persistansını koruyabilmesi, dendritik hücre olgunlaşması, T hücre klonal ekspansiyonu ve B hücre aktivasyonu için gerekli olan kritik süreci desteklemektedir. Sonuç olarak, bu zamansal avantaj daha matür ve güçlü bir adaptif immün yanıtın oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Özellikle ikincil lenfoid organlara yönelik hedeflendirme stratejileri, antijenlerin doğrudan lenf nodlarına iletilmesini sağlayarak dendritik hücre-T hücresi etkileşimini maksimize etmekte ve bu etkileşim üzerinden sitokin sekresyon

profili ile yardımcı T hücre polarizasyonunu belirleyici şekilde etkilemektedir (Saleh et al., 2025).

Çapraz sunum mekanizması, özellikle onkolojik ve viral immünoprofilaksi stratejilerinde antijen sunumu ile immün yanıt arasındaki ilişkinin kavranması açısından kritik bir fenomendir. Nanovaccine platformları, normal şartlarda sadece endojen epitoplara yanıt veren $CD8^+ T$ lenfositlerini, eksojen antijenlerin antijen sunucu hücrelerdeki (APC) MHC Sınıf I yolağına efektif bir şekilde yönlendirilmesi yoluyla sürece dahil edebilme yeteneğine sahiptir. Viral replikasyonun kontrol altına alınması ve malign transformasyona uğramış hücrelerin elimine edilmesi için elzem olan sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtları, antijenlerin bu spesifik intrasellüler yolağa girmesiyle optimize edilmektedir.

Literatürdeki çalışmalar, belirli nanotaşıyıcı formülasyonlarının konvansiyonel aşı yaklaşımlarına kıyasla çok daha yüksek düzeyde $CD8^+ T$ hücresi aktivasyonu sağladığını ortaya koymuştur. Nitekim nanopartiküler sistemlerle iletilen tümör antijenlerinin, serbest formdaki antijenlere oranla $CD8^+ T$ hücrelerini belirgin şekilde daha etkili aktive ettiği ve bunun sonucunda tümör progresyonunu anlamlı ölçüde baskıladığı kanıtlanmıştır; bu bulgular nanoaşının terapötik immün yanıt oluşturmadaki potansiyelini doğrulamaktadır (Castellino et al., 2006).

Antijen sunum süreçlerinin bir diğer temel boyutu ise B hücresi aracılı humoral yanıtların modülasyonudur. B lenfositler, antijenleri yüzey reseptörleri (BCR) vasıtasıyla tanımakta olup, nanopartiküllerin antijenleri tekrarlayan ve multivalent bir geometride yüzeylerinde sunması, B hücre tanıma frekansını ve BCR çapraz bağlanmasını (cross-linking) artırmaktadır.

Özellikle virüs benzeri partiküller (VLP) gibi sistemler, bu yüksek yoğunluklu antijen sunumu sayesinde güçlü antikor yanıtları tetiklemektedir. Ayrıca nanotaşıyıcılar, yardımcı T (ST_H) hücreleri ile B hücreleri arasındaki etkileşimi de dolaylı olarak stabilize ederek humoral bağışıklığın niteliğini geliştirmektedir. APC'lerin güçlü bir şekilde stimüle edilmesi ve ST_H hücre polarizasyonunun immünolojik gereksinimlere uygun yönde sağlanması durumunda, antijene spesifik B hücreleri optimal düzeyde hücrel destek almakta; bu da germinal merkez reaksiyonlarını, affinite olgunlaşmasını ve bellek B hücresi popülasyonlarının oluşumunu güçlendirmektedir. Neticede, üretilen antikorların sadece kantitatif titresi değil, affinitesi ve nötralizasyon kapasitesi gibi kalitatif özellikleri de belirgin şekilde artış göstermektedir (Zaric et al., 2015).

6. Nanoaşı platformlarının biyokimyasal ve biyofiziksel özellikleri

Bir nanoaşı platformunun klinik başarısı, temel olarak tercih edilen nanotaşıyıcının biyokimyasal bileşenlerine ve sergilediği biyofiziksel karakteristiklere bağlıdır. Nanopartikülün boyutu, morfolojik yapısı, yüzey yükü, kimyasal kompozisyonu, biyobozunurluk profili ve yapısal stabilitesi gibi parametreler, hem aşının immünolojik etkinliğini hem de biyogüvenliğini tayin eden asli unsurlardır. Bu doğrultuda, nanoaşı geliştirme süreçlerinde bu değişkenlerin hedeflenen mekanizmalar doğrultusunda rasyonel bir şekilde optimize edilmesi elzemdir (Saleh et al., 2025). Partikül boyutu, sistemik biyoyararlanım ve immünolojik hücrelerle etkileşim süreçlerini doğrudan regüle eden bir faktördür. Özellikle 20–100 nm aralığındaki küçük ölçekli yapılar, interstisyel boşluklardan doku aralıklarına sızarak lenfatik sisteme süratle dahil olabilmekte ve lenf düğümlerine yüksek verimlilikle erişebilmektedir. Bu kinetik avantaj, antijen sunucu hücrelerin (APC) partikülleri tespit etme ve işleme kapasitesini artırmaktadır. Literatürde 20–200 nm boyutundaki sistemlerin, APC’ler tarafından optimal internalizasyon sağladığı ve dolayısıyla güçlü hücresel T hücresi yanıtları oluşturduğu sıklıkla vurgulanmaktadır.

Buna karşılık, mikrometre ölçeğine yaklaşan daha büyük partiküller enjeksiyon bölgesinde daha uzun süre kalma eğilimi gösterirken, makrofajlar tarafından fagosite edilseler bile dendritik hücelere olan transfer süreçlerinde kısıtlılıklar yaşanabilmekte ve bu durum ekseriyetle hücresel yanıt yerine humoral bağışıklığın ön plana çıkmasına neden olabilmektedir. Öte yandan, 10 nm eşiğinin altındaki aşırı küçük partiküllerin hızlı renal eliminasyona maruz kalma veya sistemik dolaşımda öngörülemeyen bir dağılım sergileme potansiyeli, nanoaşı mimarisinde hedeflenen immünolojik amaca özgü bir optimal boyut aralığının seçilmesini stratejik bir gereklilik haline getirmektedir (Liu & Meng, 2021).

Şekil ve morfoloji:

küresel, çubuksu, fibriler veya diskoidal morfolojilerde sentezlenebilmektedir. Partikül geometrisi, hücresel tanıma süreçlerini ve internalizasyon mekanizmalarını modüle eden kritik bir belirleyicidir. Özellikle filamentöz (lifsi) yapıların, küresel formlara kıyasla lenf düğümlerinde daha yüksek bir retansiyon süresine sahip olduğu ve özgün immünomodülatör profiller sergilediği literatürde vurgulanmaktadır.

Biyomimetik perspektiften değerlendirildiğinde; virüslerin ekseriyetle küresel veya filamentöz morfoloji sergilemesi, benzer geometrideki nanotaşıyıcıların immün sistem tarafından “doğal” patojen benzeri yapılar olarak algılanma olasılığını pekiştirmektedir. Bununla birlikte, morfolojik optimizasyonun

sentez metodolojilerine olan bağımlılığı, bu parametrenin boyut veya yüzey yükü kadar esnek bir şekilde manipüle edilmesini kısıtlamakta ve bu sahayı aktif bir araştırma alanı olarak tutmaktadır (Wang et al., 2024).

Yüzey Yükü ve Yüzey Kimyası:

Nanopartiküllerin zeta potansiyeli ile ifade edilen yüzey yük durumları, bu yapıların biyolojik sistemlerle olan etkileşim dinamiklerini belirleyen temel bir parametredir. Nanopartikül yüzeyinin katyonik (pozitif) karakterde olması, hücre membranının anyonik yapısı ile elektrostatik bir çekim oluşturarak hücrel internalizasyonu (hücre içine alımı) teşvik eder. Ancak, aşırı derecede yüksek pozitif yük, serum proteinlerinin partikül yüzeyine tutunmasına (opsonizasyon) sebebiyet vererek, sistemin immün hücreler tarafından hızla tanınmasına ve dolaşımdan temizlenmesine yol açabilmektedir.

Buna karşın, anyonik (negatif) yüklü partiküller hücre zarı tarafından itilme eğiliminde olduklarından hücrel alımları daha düşüktür; fakat bu durum, lenfatik drenaj süreçlerinde yavaşlama sağlayarak partiküllerin lenf nodlarında daha etkin birikmesine olanak tanıyabilmektedir.

Nanopartikül mühendisliğinde yüzey yükünün yanı sıra, fonksiyonel gruplar ile hidrofilite/hidrofobisite dengesi de kritik bir rol oynamaktadır. Literatürde yaygın olarak kullanılan PEGilasyon (PEG kaplama) yöntemi, yüzeyi hidrofilik bir yapıya kavuşturarak opsonizasyon riskini minimize eder. Bu “gizlenme” (stealth) etkisi, nanopartiküllerin immünojenik özelliklerini azaltırken, sistemik dolaşımdaki yarı ömürlerini belirgin şekilde uzatmaktadır (Irvine vd., 2015).

Son olarak, aktif hedefleme stratejileri kapsamında nanopartikül yüzeylerine spesifik ligandların entegrasyonu gerçekleştirilmektedir. Özellikle antijen sunan hücreler üzerinde eksprese edilen DEC-205 veya DC-SIGN gibi reseptörlere yönelik antikor veya şeker motiflerinin kullanımı, partiküllerin doğrudan dendritik hücreler tarafından seçici olarak alınmasını sağlar. Bu tür yüzey modifikasyonları, antijenin doğru hücre tipine ulaştırılmasını garantileyerek hedeflenen immün yanıtın optimize edilmesine hizmet eder (Ochyl vd., 2018).

Stabilite ve Biyobozunurluk:

Nanoaşı formülasyonlarının kimyasal bütünlüğü ve kolloidal kararlılığı, hem ürünün raf ömrü hem de organizma içindeki farmakokinetik davranışı açısından kritik parametrelerdir. Nanopartiküllerin stabilitesi; boyut dağılımı ve yüzey alanı gibi fiziksel özelliklerin yanı sıra, kimyasal bileşim, çapraz bağlanma derecesi ve sıcaklık ile pH gibi çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucunda şekillenmektedir (Bachmann & Jennings, 2010; Luo vd., 2017).

Süreç içerisinde meydana gelebilecek kontrolsüz partikül agregasyonu (topaklanma) veya yapısal deformasyonlar, antijen salınım kinetiğini bozarak aşının immünojenik etkisini zayıflatır. Bu tür riskleri minimize etmek amacıyla; yüzeyin stabilizatör polimerler veya sürfaktantlarla modifiye edilmesi, ısı ve ışık kontrollü depolama protokollerinin uygulanması ve liyofilizasyon (dondurarak kurutma) gibi ileri tekniklerin kullanımı, nanoaşı üretiminde standart yaklaşımlar haline gelmiştir.

Diğer yandan, bir nanopartikülün biyolojik sistemlerdeki kalış süresi ve eliminasyon yolları tamamen onun biyobozunurluk özelliklerine bağlıdır. PLA, PLGA ve çeşitli lipidler gibi biyobozunur materyaller, metabolik süreçler aracılığıyla parçalanarak vücuttan uzaklaştırıldıkları için uzun vadeli doku birikimine neden olmazlar. Buna karşın, inorganik karakterdeki metalik partiküller (örneğin altın veya silika) veya dirençli polimerik yapılar, dokularda uzun süre kalarak kronik toksisite riski oluşturabilirler. Bu nedenle, klinik uygulamalarda eliminasyon profili net olarak tanımlanmış materyaller öncelikli olarak tercih edilmektedir. Özellikle metalik nanopartiküllerin uzun dönemli güvenliğine dair belirsizlikler, bu tip platformların yaygın klinik kullanıma geçmeden önce multidisipliner ve kapsamlı güvenlik değerlendirmelerine tabi tutulmasını zorunlu kılmaktadır (Luo vd., 2017).

Diğer biyofiziksel parametreler:

Nanopartiküllerin yükleme kapasitesi (antijen veya adjuvan taşıma verimliliği), bir aşı formülasyonunun terapötik doz etkinliğini belirleyen temel faktörlerden biridir. Lipid bazlı veya polimerik taşıyıcı sistemlerin taşıyabileceği antijen miktarı genellikle sınırlı olduğundan, bu kapasiteyi maksimize etmek amacıyla formülasyon bileşenlerinin optimize edilmesi gerekmektedir.

Antijenin nanopartikül içindeki mekansal dağılımı (yüzeye bağlı olma veya çekirdek bölgesinde enkapsülasyon), immünolojik sunumun karakterini doğrudan etkilemektedir. Yüzeye adsorbe edilen antijenler, antijen sunan hücrelerin (APC) ve B hücresi reseptörlerinin doğrudan etkileşimine açık olup hızlı bir yanıt tetikleyebilirken; enkapsüle edilmiş antijenler, partikülün hücresel internalizasyonunu takiben kontrollü bir salım süreciyle işlenmektedir. Bu iki dağılım stratejisinin eş zamanlı kullanımı, hem B hücresi hem de T hücresi yanıtlarını optimize ederek daha kapsamlı bir bağışıklık profili oluşturabilir.

Nanoaşı platformlarının etkinliği, güvenliği ve ölçeklenebilirliği, bu karmaşık biyokimyasal ve biyofiziksel özelliklerin hassas dengesine bağlıdır. Örneğin, çok büyük veya stabil olmayan yapılar güçlü bir immün yanıt tetiklese de ciddi biyogüvenlik riskleri taşıyabilir; buna karşın, yüksek biyoyumumluluğa sahip ancak inert karakterdeki küçük partiküller yetersiz immünojenisite sergileyebilir.

Dolayısıyla, ideal bir nanoaşı tasarımı; disiplinlerarası bir optimizasyon sürecini ve üretim aşamasında katı kalite kontrol standartlarını zorunlu kılmaktadır.

Her üretim serisinde (batch); partikül boyutu, yüzey yükü, yükleme oranı ve salım profili gibi fizikokimyasal karakterizasyon verilerinin tutarlılığı doğrulanmalıdır. Düzenleyici kurumlar, bu verileri aşının güvenlik ve etkinlik değerlendirmesinde birincil kriter olarak kabul etmektedir (Hu vd., 2024; Rosa vd., 2021; Whitley vd., 2022).

7. Klinik ve preklinik örnekler (COVID-19, kanser aşıları vb.)

Nanoaşı teknolojisinin klinik alandaki en dikkate değer başarısı, COVID-19 pandemisiyle birlikte küresel ölçekte tecrübe edilmiştir. Pfizer-BioNTech ve Moderna tarafından geliştirilen ve lipid nanopartikül (LNP) platformuna dayanan mRNA aşıları, insanlarda yaygın kullanım onayı alan ilk nanoaşı örnekleri olarak literatüre geçmiştir. Yaklaşık 100 nm çapındaki bu iyonize LNP'ler, SARS-CoV-2 Spike proteinini kodlayan mRNA dizilerini enkapsüle ederek hem genetik materyali enzimatik bozunmaya karşı korumakta hem de hücrel giriş optimize etmektedir. Klinik çalışmalar, mRNA-LNP sistemlerinin %94–95 gibi oldukça yüksek bir koruyuculuk oranına ve sürdürülebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu doğrulamıştır (Polack vd., 2020).

LNP aracılı teslimat mekanizması, mRNA'nın konak hücrelerde viral antijen sentezini tetiklemesini sağlayarak hem güçlü bir humoral (antikor) hem de kapsamlı bir hücrel (T hücresi) immün yanıt oluşmasına olanak tanımaktadır. Bu platformun modüler yapısı, yeni ortaya çıkan varyantlara veya farklı patojenlere karşı hızlı bir şekilde adapte edilebilme avantajı sunarak geleneksel aşı üretim süreçlerine göre stratejik bir üstünlük sağlamıştır. Sonuç olarak, nanoteknolojik yaklaşımlar milyonlarca hayatın korunmasında ve pandeminin kontrol altına alınmasında belirleyici bir rol oynamıştır (Mufamadi vd., 2023).

COVID-19 dışındaki enfeksiyon hastalıkları ve onkoloji alanlarında da nanoaşılar umut verici sonuçlar sergilemektedir. Influenza (grip) bağışıklamasında, Novavax tarafından geliştirilen NanoFlu aşısı, rekombinant hemaglutinin proteinlerini bir nanopartikül çekirdeği üzerinde stabilize ederek sunmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle yaşlı popülasyonda standart inaktive aşılara karşılaştırıldığında daha yüksek bir immünojenisite sağlamış ve Faz III klinik denemelerinde başarıyla sonuçlanmıştır.

Ayrıca, solunum sinsityal virüsü (RSV) ve HIV gibi yapısal karmaşıklığa sahip patojenlere yönelik nanopartikül tabanlı aşı adayları üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Özellikle HIV'in gp140 zarf proteininin nanopartiküller aracılığıyla sunulmasının, geniş nötralizan antikor (bNAbs) üretimini teşvik

edebildiği gözlemlenmiştir. Bu stratejik sunum tekniği, klasik aşı yöntemleriyle elde edilmesi güç olan seçici immün yanıtları tetikleyerek değişken virüs tiplerine karşı evrensel bir koruma sağlama potansiyeline sahiptir (Singh, 2021; Wang vd., 2023).

Kanser aşıları:

Onkoloji alanında nanoaşı platformları, konakçı bağışıklık sisteminin tümör antijenlerine karşı geliştirdiği immün toleransı kırarak etkin bir antitümör yanıtı başlatma noktasında yeni perspektifler sunmaktadır. Klasik aşılama stratejilerinin bu biyolojik direnci aşmadaki yetersizliği, nanoteknolojik yaklaşımların bu alandaki kullanımını zorunlu kılmıştır.

Kişiselleştirilmiş neoantijen aşıları, bu alandaki en güncel ve dikkat çekici gelişmelerden biridir. Bu yöntemde, hastanın tümör dokusundan sekanslanan mutasyonel antijenlere (neoantijenlere) spesifik mRNA dizileri, lipid nanopartiküller (LNP) aracılığıyla hastaya implante edilmektedir.

Özellikle melanom vakalarında gerçekleştirilen Faz I/II çalışmaları umut vericidir. 2023 yılı verilerine göre; Moderna ve Merck tarafından geliştirilen mRNA-4157 (V940) kodlu nanoaşı, metastatik melanom hastalarında PD-1 inhibitörleri (immünoterapi) ile kombine edildiğinde, rekürrens (nüks) riskini tekli tedaviye kıyasla anlamlı derecede düşürmüştür (Schunke vd., 2023). Söz konusu formülasyon, 34 farklı neoantijen mRNA'sını tek bir LNP yapısında barındırarak, hedefe yönelik güçlü bir sitotoksik T hücresi yanıtı indüklemektedir.

Alternatif bir strateji olarak biyomimetik nanopartikül sistemleri öne çıkmaktadır. Tümör hücre membranları ile kaplanmış nanopartiküller veya tümör kaynaklı eksozom benzeri veziküllerin kullanımıyla, bağışıklık sisteminin tümör dokusuna karşı geliştirdiği duyarsızlığın aşılması hedeflenmektedir. Benzer şekilde, Bakteriyel Dış Membran Vezikülleri (OMV), sahip oldukları doğal adjuvan özellikleri ve antijen taşıma kapasiteleri sayesinde güçlü bir immünoestimulan etki yaratmaktadır. Preklinik fare modellerinde, ısı şok proteinleri ve immün modülatörlerle zenginleştirilmiş yapay OMV aşılarının, tümör büyümesini suprese ettiği ve sağkalım süresini uzattığı gözlemlenmiştir (Warrier vd., 2019).

Klinik projeksiyonlar incelendiğinde, nanoaşı platformlarının bir kısmının halihazırda regülatör onaylarını aldığı veya onay aşamasına yaklaştığı görülmektedir. COVID-19 sürecindeki başarıya ek olarak, 2022 sonunda FDA onayı alan ve saponin tabanlı Matrix-M nanopartikül adjuvanını içeren influenza aşısı (Fluad Quadrivalent), bu alandaki önemli bir teknolojik evrimdir.

Güncel olarak HIV, herpes, Hepatit C gibi viral enfeksiyonların yanı sıra; melanom ve akciğer kanseri gibi maligniteler için geliştirilen genel ve kişiselleştirilmiş nanoaşı adayları Faz I-III aralığında test edilmektedir. Örneğin, HPV16 E6/E7 onkoproteinlerini hedefleyen lipozomal bir sistemin (NCT04580771) klinik değerlendirmeleri devam etmektedir. Yakın gelecekte, kanser immünoterapisinde ve evrensel influenza aşılarında nanopartikül tabanlı sistemlerin standart tedavi protokollerine girmesi öngörülmektedir (He vd., 2025).

8. Güvenlik, toksisite ve regülasyon boyutu

Nanoaşı platformlarının klinik başarıya ulaşabilmesi ve yaygın uygulama alanı bulabilmesi, bu sistemlerin güvenlik profillerinin ve tolerabilite düzeylerinin titizlikle dökümanite edilmesine bağlıdır. Nanopartiküler yapıların geleneksel aşı formülasyonlarına kıyasla sergilediği özgün sistemik biyodağılım ve hücrel etkileşim dinamikleri, potansiyel toksisite mekanizmalarının moleküler düzeyde anlaşılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu kapsamda yürütülen biyogüvenlik değerlendirmeleri; hem taşıyıcı materyalin intrinsik (kendinden gelen) özellikleri hem de tetiklenebilecek kontrolsüz immünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Materyal kaynaklı toksisite riski, özellikle biyobozunurluğu düşük olan veya organizmadan eliminasyonu (klirensi) kısıtlı nanomateriyaller için temel bir problematik teşkil etmektedir. Karbon nanotüpler ile altın veya silika gibi inorganik tabanlı nanopartiküllerin vücuttan uzaklaştırılamaması, uzun vadede kronik inflamatuvar süreçlere, oksidatif strese ve kalıcı doku hasarlarına sebebiyet verebilmektedir (Luo vd., 2017). Bu biyogüvenlik risklerini minimize etmek amacıyla, nanoaşı mühendisliğinde PLGA ve lipid türevleri gibi biyolojik olarak parçalanabilen ve metabolize edilebilen biyoyoumlu materyallerin kullanımı önceliklendirilmektedir.

Biyobozunur sistemlerin degradasyon ürünlerinin de non-toksik karakterde olması kritik bir parametredir. Örneğin, laktik asit ve glikolik asit birimlerinden oluşan PLGA, hidrolize uğradığında vücudun doğal metabolik döngülerine dahil olan güvenli endojen bileşenlere ayrılmaktadır. Bununla birlikte, özellikle rapel (hatırlatma) dozları gerektiren aşılama şemalarında, materyalin belirli organlarda progresif birikim (biyoakümülyasyon) potansiyeli göz ardı edilmemelidir. Preklinik hayvan modellerinde yürütülen toksikolojik çalışmalarda; yüksek veya ardışık doz uygulamalarının karaciğer enzim aktiviteleri, renal fonksiyon parametreleri ve doku histopatolojisi üzerindeki etkileri prospektif olarak izlenmeli, bu veriler ışığında güvenli terapötik doz sınırları tanımlanmalıdır (Gao vd., 2025).

Nanopartiküler aşı platformlarının klinik başarısı, yalnızca materyal toksisitesine değil, aynı zamanda immünolojik güvenlik parametrelerinin de titizlikle kontrol edilmesine bağlıdır. Aşılama sonrası tetiklenen immün yanıtın fizyolojik sınırları aşması veya öngörülemeyen sapmalar göstermesi, ciddi biyolojik riskleri beraberinde getirir. Bu bağlamda, formülasyonlarda kullanılan Toll-benzeri reseptör (TLR) agonistleri gibi adjuvan bileşenlerin, sistemik enflamatuvar süreçleri veya otoimmüniteyi uyarmayacak optimal dozlarda yapılandırılması elzemdir. Özellikle polietilen glikol (PEG) gibi yüzey kaplama materyallerine karşı gelişebilecek nadir fakat ciddi anafilaktik reaksiyonlar, bu platformların güvenlik değerlendirmesinde kritik bir yer tutmaktadır. Nitekim COVID-19 pandemisi sürecinde gözlenen kısıtlı sayıdaki anafilaksi vakalarının, lipid nanopartikül (LNP) yapısındaki PEG türevlerine yönelik IgE aracılı bir duyarlılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu tür risklerin yönetimi, duyarlı popülasyonların önceden tespiti ve klinik uygulama alanlarında kapsamlı müdahale protokollerinin tesisi ile mümkündür (Jones et al., 2020).

Düzenleyici otoriteler (FDA ve EMA), nanoaşının ruhsatlandırma süreçlerinde geleneksel aşı standartlarını temel almakla birlikte, nanoteknolojiye özgü ek kriterlere odaklanmaktadır. Preklinik evrede; akut, subakut, genotoksisite ve üreme toksisitesine ek olarak, immünotoksisite analizleri özel bir inceleme alanı teşkil eder. Nanopartiküllerin bağışıklık sisteminde anormal bir aktivasyon veya süpresyon oluşturma potansiyeli, olası otoimmün reaksiyonlar çerçevesinde derinlemesine araştırılmaktadır. Mevcut regülasyonlar henüz nanoteknoloji için bağımsız bir müstakil yapıya bürünmemiş olsa da mevcut kılavuzlar nanomateryallerin özgün fizikokimyasal karakterizasyon verilerini (boyut dağılımı, bozunma ürünleri, doku kalış süresi) içerecek şekilde esnetilmektedir. Üreticilerin, her üretim serisinde partikül özelliklerinin tutarlılığını ve kalite kontrol standartlarını şeffaf bir şekilde doküman etmesi, fayda-risk dengesinin kurulmasında belirleyici bir rol oynamaktadır (Giannakou vd., 2020; Araste vd., 2023).

Nanoaşı üretimindeki kompleksite, süreç standardizasyonu ve tekrarlanabilirliğin hayati bir önem kazanmasına yol açmaktadır. İmalat aşamasındaki en küçük sapmalar veya parti değişkenlikleri, partikülün biyolojik etkinliğini ve güvenlik profilini doğrudan değiştirebileceğinden; antijen yükleme oranı, partikül boyutu ve endotoksin seviyeleri gibi parametreler için katı limitler uygulanmalıdır. Ayrıca, sterilizasyon ve kalıntı solvent analizi gibi klasik kriterler, nanoaşılar için de tavizsiz bir şekilde geçerlidir. Farmakovijilans süreçleri ise ürünün pazara arzından sonra da devam etmekte, özellikle nanopartikül birikimine bağlı olarak uzun vadede gelişebilecek doku reaksiyonları risk yönetim planları dahilinde izlenmektedir. Sonuç olarak,

mRNA-LNP sistemlerinin geniş kitlelerde sergilediği başarılı profil, doğru tasarlanmış nanoaşının güvenli olduğunu kanıtlsa da, her yeni platformun kendi özgün dinamikleriyle değerlendirilmesi, bu alandaki regülatif esnekliğin ve bilimsel şeffaflığın temelini oluşturmaktadır (Saleh vd., 2025; Araste vd., 2023).

9. Gelecek perspektifi ve araştırma alanları

Nanoaşın alanı, önümüzdeki yıllarda hızla gelişmesi öngörülen, oldukça dinamik bir araştırma ve inovasyon sahasıdır. Gelecekte, nanoaşı platformlarının hem teknik hem de uygulama açısından evrilerek daha da etkili ve yaygın hale gelmesi beklenmektedir. Bu bağlamda öne çıkan perspektif ve araştırma yönelimleri şöyle özetlenebilir:

- Rasyonel ve çoklu antijen tasarımı: Geleceğin nanoaşınları, daha akılcı tasarım stratejileriyle geliştirilecektir. Özellikle birden fazla antijenin bir arada verilmesiyle daha geniş koruma sağlama hedefi öne çıkmaktadır. Birden fazla antijen içeren, hatta farklı patojenlere karşı koruma amaçlayan multivalent nanoaşınlar üzerinde çalışmalar artacaktır. Örneğin tek bir nanopartikül platformunda hem ana virölans faktörünü hem de birkaç yardımcı antijeni bulunduran aşınlar, patojenin mutasyona uğraması durumunda bile koruma sağlayabilecek şekilde tasarlanabilir. Gelecekteki nanoaşınlar, aynı zamanda tam fonksiyonel hale getirilmiş (fully functionalized) yapıda olacak; yani hedef hücreye yönelik ligandları, gerekli adjuvanları ve antijenleri optimal kombinasyonda barındıracaktır. Bu sayede her bir nanopartikül “minyatür bir bağışıklık aracı” gibi çalışarak istenen yanıtı en verimli biçimde tetikleyecektir (Baruah et al., 2023; Irvine & Read, 2020).
- Kişiselleştirilmiş aşınlar ve kanser nanovaksinleri: Özellikle kanser alanında, her bireyin tümörüne özgü neoantijenleri hedefleyen kişiselleştirilmiş nanoaşınlar büyük umut vadeder. Gelişen genomik tekniklerle bir hastanın tümör mutasyonları hızla belirlenip, bunlara özgü aşı formülasyonları nanopartikül platformlarında hazırlanabilecektir. mRNA-LNP teknolojisindeki ilerlemeler, bu vizyonu neredeyse gerçekleştirme aşamasına getirmiştir. Gelecekte sadece kanser değil, otoimmün hastalıklarda da kişiye özel toleranslaştırmacı nanoaşı yaklaşımları gündeme gelebilir (örneğin kişinin otoantijenlerine karşı bağışıklığı baskılayacak nanoterapötik aşınlar). Bu bireyselleştirilmiş yaklaşımlarda, yapay zekâ (AI) ve makine öğrenimi algoritmalarının da devreye girmesiyle, hangi antijen kombinasyonlarının en iyi yanıt vereceği önceden öngörülebilecek ve tasarım süreçleri hızlanacaktır (Zohuri & Behgounia, 2023)

- Yeni nesil malzemeler ve akıllı sistemler: Nanoteknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak, nanoaşılar için kullanılacak yeni malzeme türleri ortaya çıkmaktadır. Örneğin nanohidrojel yapılar, hem enjeksiyon bölgesinde bir antijen deposu oluşturarak kontrollü salım sağlayan hem de biyoaktif moleküller taşıyabilen akıllı sistemlerdir ve aşı taşıyıcı olarak test edilmektedir. Benzer şekilde, uyarılabilir nanopartiküller (ör. pH-duyarlı, enzim-duyarlı polimerler) sayesinde, istenen dokuya ulaşıldığında veya hücre içine girdikten sonra antijenin salınması tetiklenebilecektir. Bu, aşı etkinliğini artırırken sistemik yan etkileri daha da azaltabilir. İnorganik malzemeler tarafında, biyolojik olarak çözünebilen silika veya manyetik nanoadjuvanlar gibi yenilikçi fikirler de araştırılmaktadır. Örneğin manyetik nanopartiküllerle aşı verilen bölgeye dışarıdan bir manyetik alan uygulayarak, partiküllerin belirli bir yerde toplanması ve lenf noduna taşınması hızlandırılabilir (magnetofeksiyon ilkesi)(Cordeiro et al., 2021; Du et al., 2023).
- Mukoza ve alternatif uygulama yolları: Gelecekte aşı uygulamalarının sadece kas içi enjeksiyonla sınırlı kalmayıp, mukozal uygulama (intranasal, oral, sublingual) gibi yöntemlerle de yaygınlaşması hedeflenmektedir. Nanopartikül taşıyıcılar, mukozal bariyerleri geçmede avantaj sağlayabilir: Örneğin intranasal verilen bir nanoaşı, burun mukozasında güçlü bir IgA yanıtı oluşturup solunum yolu enfeksiyonlarına karşı ilk savunma hattını güçlendirebilir. Nitekim COVID-19 sonrası dönemde, sprey şeklinde verilebilecek inhale nanoaşılar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu aşılar iğne gerektirmediğinden uygulama kolaylığı da sunacaktır. Aynı şekilde, yem aşısı gibi konseptlerle, hayvan hastalıklarında nanoaşıların suya veya yeme katılarak oral yoldan verilmesi de düşünülen uygulamalardandır (örn. balıklarda nanopartikül aşılar). Ayrıca mikro-iğneli yama (microneedle patch) teknolojisi, nanoteknoloji ile birleşerek lojistiği kolay aşı formları yaratabilir. Örneğin, üzerinde yüzlerce mikro-iğnecik bulunan bir petek yapıya nanopartikül aşı formülasyonu yüklenerek transdermal uygulanabilen bir “aşı bandı” geliştirilebilir. Bu alanda ilk prototipler üretilmiş olup, nanopartikül aşılarda mikro-iğnelerle verilmesinin etkin ve oda sıcaklığında stabil aşılar üretmeye imkan sağladığı bildirilmektedir. Böylece soğuk zincir ihtiyacı azalacak, kitle aşılama kampanyaları çok daha kolay yapılabilir (Du et al., 2023; Misra et al., 2024).
- Evrensel ve pan-koruma hedefli aşılar: Nanoteknoloji, tek bir platformda birden çok antijen taşıyabildiğinden, universal (evrensel) aşı arayışlarında da önemli rol oynar. Örneğin mevsimsel grip virüsünün farklı alt tiplerine karşı koruyacak evrensel bir grip aşısı için, nanopartiküller üzerinde hem

farklı suşlardan ortak konservatif antijenler hem de değişken antijenlerin mozaığı bir arada sunulabilir. NIH tarafından geliştirilen nanopartikül bazlı bir evrensel grip aşısı adayı (çok yüzölçümlü bir nanopartikülün her yüzüne farklı influenza suşlarından hemagglutinin parçaları bağlanarak hazırlanmış) faz I denemelerde umut vaat eden sonuçlar almıştır. Benzer şekilde, gelecekte pan-koronavirüs aşıları için de nanopartikül platformları kullanılmaktadır; farklı koronavirüslerden ortak epitoplar taşıyan VLP veya protein nanopartiküller tasarlanarak, yeni ortaya çıkan koronavirüs salgınlarına karşı önceden hazırlıklı aşılar geliştirilmeye çalışılmaktadır (BOZKAYA & GÜL).

- Yapay zekâ ve hızlı aşı geliştirme: Nanoaşı tasarım süreçlerine yapay zekâ ve makine öğrenmesi entegre oldukça, in-silico optimizasyon dönemi başlayacaktır. Örneğin bir algoritma, belirli bir patojen için hangi antijen kombinasyonunun ve hangi nanotaşıyıcı tipinin en güçlü yanıtı vereceğini önceden tahmin edip araştırmacılara önerebilir. Bu, deneme-yanılma süresini kısaltıp aşı geliştirme hızını artıracaktır. Ayrıca yapay zekâ, büyük verisetleri üzerinden nanopartikül özellikleri ile immün yanıt sonuçları arasındaki korelasyonları öğrenerek, yeni formülasyonlarda güvenlik öngörülleri de sunabilir (örneğin belirli bir boyut/şekil kombinasyonunun potansiyel sitokin fırtınası riskini artırabileceğini işaret etmek gibi) (Hasanzadeh et al., 2022; Saleh et al., 2025).
- Düzenleyici ve üretim altyapılarının gelişimi: Gelecekte nanoaşılardan yaygınlaşmasıyla birlikte, üretim teknolojileri de ölçek büyütme için uygun, ekonomik ve yüksek kaliteli hale gelecektir. Şu anda bazı karmaşık nanoformülasyonların büyük ölçekli üretimi zor ve maliyetli olsa da, artan talep ile AR-GE yatırımları bu engelleri aşacaktır. Örneğin sürekli akış mikrokışkan cihazlar, nanopartikül üretimini partisiz ve kontrollü yaparak birim maliyetleri düşürebilir. Düzenleyici tarafta ise, nanoteknoloji ürünlerine özel kılavuz ve standartlar netleşecektir. Kalite kontrol metotları (örn. nanopartikül karakterizasyonunda ileri görüntüleme teknikleri, partikül sayımı vs.) için standart protokoller belirlenecek, böylece her üretici için belirsizlikler azalacaktır. Ayrıca uluslararası uyumlu bir düzenleyici çerçevenin oluşması, nanoaşılardan dünyanın her yerinde benzer standartlarda değerlendirilmesini sağlayacaktır (Baruah et al., 2023).

Sonuç itibarıyla, nanoaşılardan önümüzdeki dönemde aşı biliminin sınırlarını genişletecek yeniliklere öncülük edecektir. Hem temel araştırma alanında (bağışıklık sisteminin nano-düzeyde manipülasyonu konusundaki anlayış

derinleŖecek) hem de uygulamada (daha hızlı, etkili ve güvenli aŖıların geliŖtirilmesi) önemli atılımlar beklenmektedir. “Nanovaksin ağı” olarak nitelendirilebilecek bu dönemde, aŖıların tasarımından dağıtımına dek her aŖamada köklü iyileŖmeler mümkün olacaktır. Özellikle pandemilerin ve küresel salgın tehditlerinin arttığı günümüzde, nanoteknoloji destekli aŖı platformları insanlığı yeni ortaya çıkan patojenlere karşı korumada kritik bir araç haline gelecektir. Geleceğin nanoaŖıları, bugünkülerden daha akıllı, çok yönlü ve kişiye özel olacak; bağışıklık sistemini adeta bir mühendis titizliğiyle yönlendirerek hastalıklardan korunmada ve tedavide ıgır açacaktır. Bu doğrultuda süregelen araŖtırmalar ve klinik deneyler, önümüzdeki yıllarda yeni nanoaŖı ürünlerinin hayatımıza girmesiyle meyvelerini verecektir.

Kaynaklar

- Baruah, C., Das, P., Devi, P., Saikia, P. M., & Deka, B. (2023). The emergence of nanovaccines as a new paradigm in virological vaccinology: a review. *Exploration of Immunology*, 3(4), 361-383. <https://doi.org/10.37349/ei.2023.00107>
- BOZKAYA, D. E., & GÜL, F. AKUT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA HUMAN CORONAVIRUS İNSİDANSI.
- Cordeiro, A. S., Patil-Sen, Y., Shivkumar, M., Patel, R., Khedr, A., & Elsayy, M. A. (2021). Nanovaccine Delivery Approaches and Advanced Delivery Systems for the Prevention of Viral Infections: From Development to Clinical Application. *Pharmaceutics*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122091>
- Du, G., Qin, M., & Sun, X. (2023). Recent progress in application of nanovaccines for enhancing mucosal immune responses. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(6), 2334-2345. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.08.010>
- Guzmán-Mendoza, J. J., Montes-Fonseca, S. L., Ramos-Martínez, E., González-Horta, C., Hernández-Rodríguez, P. d. C., Orrantia-Borunda, E., Chávez-Flores, D., & Sánchez-Ramírez, B. (2020). Safe Administration of Carbon Nanotubes by Intravenous Pathway in BALB/c Mice. *Nanomaterials*, 10(2), 400. <https://www.mdpi.com/2079-4991/10/2/400>
- Hasanzadeh, A., Hamblin, M. R., Kiani, J., Noori, H., Hardie, J. M., Karimi, M., & Shafiee, H. (2022). Could artificial intelligence revolutionize the development of nanovectors for gene therapy and mRNA vaccines? *Nano Today*, 47, 101665.
- He, J., Xiao, W., Hua, D., Liu, M., Guo, H., Xu, L., Xiao, M., Du, Y., & Li, J. (2025). Nanovaccines: Innovative Advances from Design Strategies to Clinical Translation. *Vaccines (Basel)*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/vaccines13090900>
- Irvine, D. J., & Read, B. J. (2020). Shaping humoral immunity to vaccines through antigen-displaying nanoparticles. *Curr Opin Immunol*, 65, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.007>
- Jones, L. D., Moody, M. A., & Thompson, A. B. (2020). Innovations in HIV-1 Vaccine Design. *Clin Ther*, 42(3), 499-514. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.009>
- Kim, C. G., Kye, Y.-C., & Yun, C.-H. (2019). The Role of Nanovaccine in Cross-Presentation of Antigen-Presenting Cells for the Activation of CD8+ T Cell Responses. *Pharmaceutics*, 11(11), 612. <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/11/612>
- Li, Y., Wang, M., Peng, X., Yang, Y., Chen, Q., Liu, J., She, Q., Tan, J., Lou, C., Liao, Z., & Li, X. (2023). mRNA vaccine in cancer therapy: Current

- advance and future outlook. *Clin Transl Med*, 13(8), e1384. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1384>
- Lin, Y., Lin, P., Xu, R., Chen, X., Lu, Y., Zheng, J., Zheng, Y., Zhou, Z., Mai, Z., & Zhao, X. (2025). Nanovaccines empowering CD8⁺ T cells: a precision strategy to enhance cancer immunotherapy. *Theranostics*, 15(7), 3098.
- Luo, M., Samandi, L. Z., Wang, Z., Chen, Z. J., & Gao, J. (2017). Synthetic nanovaccines for immunotherapy. *Journal of controlled release*, 263, 200-210.
- Maji, I., Mahajan, S., Sriram, A., Mehra, N. K., & Singh, P. K. (2023). Polymeric nanomaterials: Fundamentals and therapeutic applications. In *Nanomaterial-based drug Delivery systems: therapeutic and theranostic applications* (pp. 33-64). Springer.
- Misra, S. K., Kapoor, A., & Pathak, K. (2024). Nanovaccines for Mucosal Immunity. *Nanocarrier Vaccines: Biopharmaceutics-Based Fast Track Development*, 367-404.
- Nam, J., Son, S., & Moon, J. J. (2017). Adjuvant-loaded spiky gold nanoparticles for activation of innate immune cells. *Cellular and molecular bioengineering*, 10(5), 341-355.
- Saleh, M., El-Moghazy, A., Elgohary, A. H., Saber, W. I. A., & Helmy, Y. A. (2025). Revolutionizing Nanovaccines: A New Era of Immunization. *Vaccines*, 13(2), 126. <https://www.mdpi.com/2076-393X/13/2/126>
- Wang, B., Yin, Q., Yi, L., Su, C., Wen, Y., Qiao, M., Ju, Y., Liu, Z., Xiong, Y., & Liu, Z. (2025). Lyophilized monkeypox mRNA lipid nanoparticle vaccines with long-term stability and robust immune responses in mice. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 21(1), 2477384.
- Zohuri, B., & Behgounia, F. (2023). Application of artificial intelligence driving nano-based drug delivery system. In *A handbook of artificial intelligence in drug delivery* (pp. 145-212). Elsevier.