

Biomimetic Nanoparticles: Advancing Nano-based Immunotherapies in the Fight Against Cancer

Morteza Eskandani¹,
Mehdi Jaymand²,
Somayeh Vandghanooni³

¹ Associate Professor, Research center for Pharmaceutical Nanotechnology, Biomedicine Institute, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Associate Professor, Nano Drug Delivery Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³ Assistant Professor, Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received April 21, 2025; Accepted August 12, 2025)

Abstract

In recent decades, immunotherapy has emerged as a promising approach in cancer treatment. However, tumor-specific immunity is often insufficient to achieve effective therapeutic outcomes. The accumulation of various genetic and epigenetic alterations within cancer cells, combined with the presence of multiple inhibitory factors, such as immunosuppressive cytokines, myeloid-derived suppressor cells, and regulatory T cells, suppresses immune responses within the tumor microenvironment, allowing cancer cells to evade immune surveillance. The development of nanoparticle-based drug delivery systems offers the potential not only to enhance the efficacy of immunotherapy but also to inhibit key factors that contribute to immune suppression in the tumor microenvironment, providing a promising strategy to improve cancer treatment outcomes. Biomimetic nanoparticles, inspired by natural cells and designed to mimic their structure and function, exhibit enhanced properties and transformative potential in cancer immunotherapy. Advantages of biomimetic nanoparticles over conventional nanocarriers include biocompatibility, high targeting ability, immune evasion, biodegradability in living tissues, low immunogenicity, and minimal biological toxicity. This article provides a comprehensive review of biomimetic nanoparticles, including their types and detailed applications in cancer immunotherapy. Additionally, various methods for synthesizing these nanoparticles, along with their advantages and challenges in cancer immunotherapy, are discussed. Finally, future perspectives and recent advancements in this field are presented.

Keywords: biometrics, nanoparticle, immunotherapy, cancer, human

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (248): 118-138 (Persian).

Corresponding Author: Somayeh Vandghanooni - Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (E-mail: vandghanoonis@tbzmed.ac.ir)

نانوپار تیکل‌های زیست تقلید: توسعه ایمنی درمانی مبتنی بر نانو در مبارزه با سرطان

مرتضی اسکندانی^۱مهدی جای مند^۲سمیه وندقانونی^۳

چکیده

در چند دهه اخیر، ایمنی درمانی به عنوان یک روش درمانی امید بخش در زمینه درمان سرطان مطرح شده است. با این حال، ایمنی ضد تومور ممکن است برای درمان موثر سرطان ناکافی باشد. ایجاد انواع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سلول‌های سرطانی و هم چنین حضو انواع فاکتورهای مهار کننده مانند سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی، سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید و سلول‌های T تنظیمی منجر به سرکوب پاسخ‌های ایمنی در ریز محیط تومور و فرار سلول‌های سرطانی از نظارت سیستم ایمنی می شود. توسعه سیستم‌های تحویل دارو مبتنی بر نانوذرات نه تنها می تواند اثربخشی ایمنی درمانی را افزایش دهد بلکه فاکتورهای کلیدی دخیل در مهار سیستم ایمنی در ریز محیط تومور را مهار کرده و استراتژی امیدوارکننده‌ای برای درمان سرطان ارائه می دهد. نانوذرات زیست تقلید (بیومیمتیک) با الهام از طبیعت و تقلید از ساختار و عملکرد سلول‌های طبیعی، دارای خصوصیات بهتر و پتانسیل تحول آفرین درحوزه ایمنی درمانی سرطان هستند. سازگاری بیولوژیکی و توان هدف گیری بالا، قابلیت فرار از سیستم ایمنی، امکان تجزیه پذیری در بافت‌های زنده، ایمن زایی و سمیت بیولوژیکی پایین از مزایای نانوذرات زیست تقلید در مقایسه با سایر نانوحامل‌ها می باشد. در این مقاله مروری جامع مفهوم نانوذرات زیست تقلید، انواع آن‌ها و کاربردهای این نانوذرات در ایمنی درمانی سرطان به طور تفصیلی بررسی می شوند. هم چنین، انواع روش‌های ساخت این نانوذرات، مزایا و چالش‌های استفاده از آن‌ها در ایمنی درمانی سرطان مورد بحث قرار می گیرد. در نهایت، چشم انداز و پیشرفت‌های آینده در این زمینه ارائه می گردد.

واژه های کلیدی: زیست تقلید، نانوپار تیکل، ایمنی درمانی، سرطان، انسان

مقدمه

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان است و مسئول یک مورد از هر شش مرگ می باشد. پیش بینی می شود تا سال ۲۰۵۰، تعداد موارد سرطان به ۳۵ میلیون برسد. بنابراین، لازم است که درمان‌های مؤثر مدرن برای غلبه بر مشکلات درمان‌های سنتی مانند شیمی درمانی، پرتو درمانی و جراحی توسعه یابد (۱).

مؤلف مسئول: سمیه وندقانونی - تبریز: مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

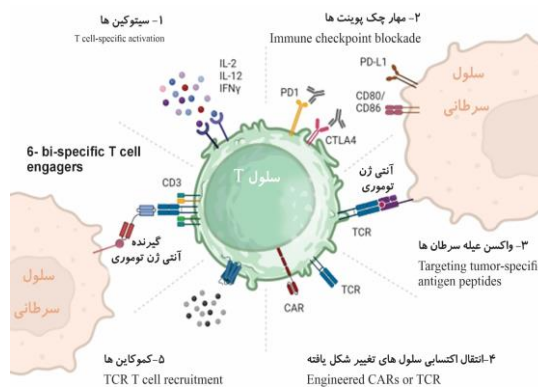
۱. دانشیار، مرکز تحقیقات ریز فناوری دارویی، پژوهشکده زیست پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات داروسازی نانو، پژوهشکده فناوری سلامتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. استادیار، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۲/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۲/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۵/۲۱

در حال حاضر، تکنیک‌های مختلف ایمنی درمانی سرطان با هدف گذاری استراتژی‌های مختلف توسعه یافته‌اند ولی هر کدام داری چالش‌های متنوعی در راستای بهبود کارایی درمانی می‌باشند (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: انواع روش‌های ایمنی درمانی در سرطان (۹)

امروزه پیشرفت‌های اخیر در نانو تکنولوژی و استفاده از رویکردهای زیست تقلید (بیومیمتیک) منجر به برنامه‌های درمانی جدیدی شده است که می‌تواند استانداردهای بالینی فعلی در ایمنی درمانی را بهبود بخشد. اصطلاح زیست تقلید به دو جنبه اصلی، موادی که از انسان، حیوان و میکروارگانیسم‌ها استخراج و تصفیه می‌شوند و یا سنتز مواد با همان ساختار و عملکردها و تقلید از شرایط ریز محیطی بیماری خاص، اشاره دارد (۲، ۳). سطح نانوذرات می‌تواند با انواع مختلفی از ماکرومولکول‌های زیستی به عنوان اصلاح کننده‌های سطحی پوشش داده شود که به آن‌ها خواص مطلوبی از جمله قابلیت فرار از سیستم ایمنی، گردش طولانی در بدن، سازگاری زیستی بالا و تجمع مطلوب در مکان‌های هدف و اختصاصی را می‌دهد. انواع مختلفی از بیومواد وجود دارند که می‌توانند برای پوشش نانوذرات استفاده شوند که می‌توان به غشاهای سلولی مشتق از انواع سلول‌های ایمنی مانند گلبول‌های قرمز، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer cells)، ماکروفاژها، سلول‌های سرطانی و

سلول‌های بنیادی اشاره کرد (۴، ۵). همچنین بیومواد الهام گرفته از طبیعت مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، پروتئین‌های طبیعی و کپسیدهای ویروسی و همچنین بیومواد سنتزی مانند پپتیدهای هدفمند و آپتامرها می‌توانند در ساخت و پوشش دهی نانوذرات زیست تقلید مورد استفاده قرار بگیرند (۲، ۸-۶). به طور کلی، این مقاله مروری ابتدا به نانوذرات زیست تقلید و انواع آن اشاره می‌کند. همچنین، انواع مطالعات و تحقیقات انجام شده در زمینه رویکردهای نوآورانه در استفاده از انواع نانوذرات زیست تقلید پوشیده شده با انواع غشاهای برای تحریک انواع سلول‌های ایمنی علیه تومورها و مزایای آن‌ها در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است. توسعه سیستم‌های تحویل دارو مبتنی بر نانوذرات زیست تقلید نه تنها می‌تواند اثر بخشی ایمنی درمانی را افزایش دهد بلکه فاکتورهای دخیل در مهار سیستم ایمنی در ریز محیط تومور را مهار کرده و استراتژی امیدوار کننده‌ای برای درمان سرطان ارائه دهد. در نهایت، انواع روش‌های ساخت این نانوذرات و چالش‌های استفاده از آن‌ها در بالین مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

نانوپارتيكل‌های زیست تقلید

در دهه‌های اخیر، توسعه سیستم‌های تحویل دارو بر پایه نانوذرات، پلتفرم کاربردی جدیدی برای بسیاری از داروهای شیمی درمانی سنتی فراهم کرده است (۱۰، ۱۱). نانوحامل‌هایی مانند لیپوزوم‌ها، نانوذرات جامد لیپیدی، میسل‌ها، نانوزل‌ها و نانوذرات پلیمری مانند پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) (Poly Lactic-co-Glycolic Acid) و کیتوزان، به عنوان گزینه‌های قوی برای رادیوتراپی و شیمی درمانی سنتی، به طور گسترده‌ای در تحویل داروهای ضد سرطان استفاده می‌شوند (۲۶-۱۲). با این حال، این نانوحامل‌ها نیز دارای بسیاری از نقص‌ها مانند، هدف‌گیری ضعیف، نشت دارو، ثبات و سازگاری بیولوژیکی ضعیف، زمان گردش خون کوتاه و غیره هستند (۲۷). در سال‌های اخیر

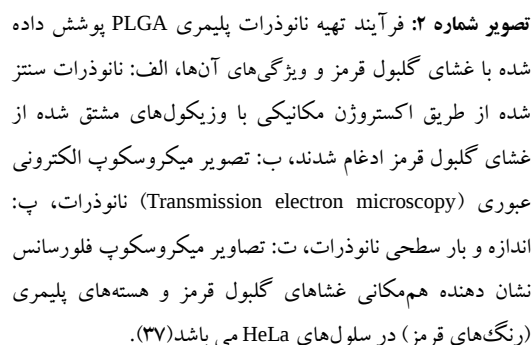
پیشرفت هایی که در زمینه نانو تکنولوژی صورت گرفته است طراحی و ساخت نانوذرات را برای انتقال مؤثر داروها و غلبه بر نقص های نانوحامل ها بهبود بخشیده است. این فناوری هم چنین منجر به ایجاد استراتژی هایی شده است که در آن انواع مختلف مواد زیست تقلید بر روی سطح نانوذرات قرار می گیرند که به آن ها نانوذرات زیست تقلید گفته می شود. در زمینه پزشکی بایونیک (Bionic) به سه ویژگی، استخراج، جداسازی و خالص سازی مستقیم مواد طبیعی از انسان، حیوانات و میکروارگانیسم ها، سنتز مواد مشابه با مواد طبیعی از لحاظ ساختاری و عملکردی و ساخت پلت فورم هایی که محیط بیماری را شبیه سازی می کنند، اشاره دارد. مواد زیست تقلید به طور گسترده ای شامل پروتئین ها (از جمله آلبومین، لیپوپروتئین و غیره)، سلول ها و غشاء سلولی، باکتری ها، فسفولیپیدها، کلسترول، و آگزوزوم ها هستند. سیستم های زیست تقلید مبتنی بر نانو، مواد زیست تقلید را با نانو حامل های حاوی داروهای ضد سرطان ترکیب می کنند. در مقایسه با سیستم های نانو بدون مواد زیست تقلید، سیستم های نانو زیست تقلید می توانند بر موانع سیستم فاگوسیت منونوکلئار و سیستم اندوتلیال غلبه کنند (۲، ۲۸). این نانوذرات به دلیل سازگاری بیولوژیکی خوب، قابلیت هدف گیری بالا، ایمن زایی یا سمیت بیولوژیکی پایین و قابلیت تجزیه پذیری در بافت های زنده، بسیاری از مزایا را در مقایسه با سایر نانو مواد نشان داده اند (۲، ۳). در بخش های بعدی این مقاله انواع سیستم های نانوذرات زیست تقلید و کاربردهای آن ها در ایمنی درمانی سرطان مورد بحث قرار گرفته و چالش ها و آینده این حوزه مطرح گردیده است.

نانوپارتیکل های زیست تقلید بر پایه غشای سلول های خونی و ایمنی برای ایمنی درمانی سرطان
در نانوذرات زیست تقلید، خواص فیزیکی و شیمیایی نانوذرات با خواص ذاتی غشاء سلول های

طبیعی ترکیب شده و منجر به ایجاد توانایی فرار از سیستم ایمنی، گردش طولانی در خون و هدف گیری فعال مکان های هدف گردیده است (۳۱-۲۹). انواع مختلف نانوذرات زیست تقلید پوشیده با غشاء انواع سلول های خونی و ایمنی به طور گسترده ای برای کاربردهای مختلف در تحویل دارو، تشخیص بیماری، تعدیل ایمنی و ... به کار گرفته شده اند (۳۱، ۳۲).

نانوذرات پوشش داده شده با غشای سلول های دندریتی بالغ دارای توانایی عملکرد ارائه آنتی ژن به سلول های ایمنی و فعال سازی سلول های T می باشند. در مطالعه ای محققان یک نانو حامل پوشش دار شده با غشای سلول دندریتی بالغ فعال شده (Activated dendritic cell membrane) aDCM و بارگذاری شده با راپامایسین (RAPA) به نام aDCM@PLGA/RAPA را به منظور عبور نانو حامل های حاوی دارو از سد خونی-مغزی BBB (Blood brain barrier) و بهبود ریز محیط تومورهای گلیوما تولید کردند. نتایج آزمایش های مربوط به جذب سلول ها در شرایط برون تنی (In vitro) و مدل BBB ترانس ول نشان داد که نانوذرات زیست تقلید aDCM@PLGA/RAPA می توانند عبور از سد خونی مغزی را به طور مؤثری افزایش دهند. هم چنین نتایج نشان داد که این نانوذرات می توانند سلول های دندریتی نابالغ را به وضعیت بالغ تحریک کنند که منجر به فعال سازی بیش تر سلول های T نفوذ کننده تومور و سلول های کشنده طبیعی می شود و می تواند پاسخ های ایمنی بعدی را از طریق روش های مستقیم و غیر مستقیم القا کند (۳۳). در تحقیق دیگری که اخیراً صورت گرفته است نانوذرات پلی اتیلن ایمین حاوی mRNA و پوشش دار شده با غشای سلول دندریتی (نانوذرات DPN) به عنوان حاملی برای تحویل مؤثر mRNA به سلول های دندریتی و القای پاسخ های ایمنی استفاده شده اند (۳۴).

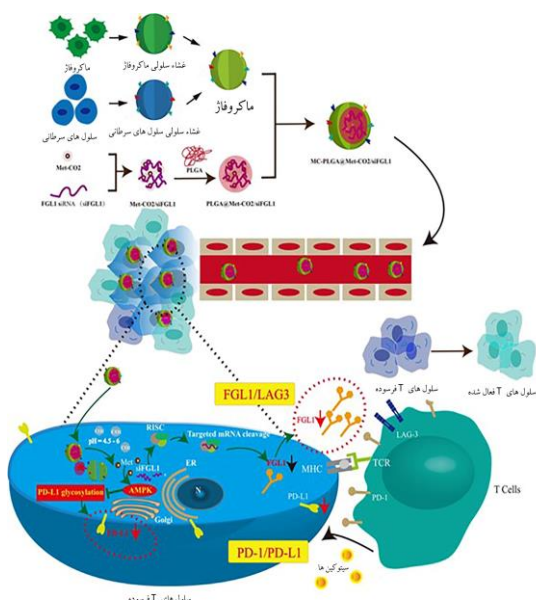
نانوذرات پوشیده با غشای گلبول های قرمز، نوع دیگری از سیستم های نوظهور تحویل دارو بر پایه نانوذرات زیست تقلید را تشکیل می دهند. مطالعات نشان



داده‌اند که غشای گلبول‌های قرمز با نشانگرهای خودی فراوان می‌توانند به نانو مواد کمک کنند تا از شناسایی سیستم ایمنی فرار کنند و نیمه عمر گردش نانو مواد پلیمری PLGA را به طور قابل توجهی از چند ساعت به تقریباً ۴۰ ساعت افزایش دهند. برخی از پروتئین‌های غشایی به گلبول‌های قرمز کمک می‌کنند تا زمان گردش طولانی‌تری داشته باشند. در میان آن‌ها، مهم‌ترین پروتئین CD47 است. پروتئین سیگنال-تنظیمی آلفا (Signal regulatory protein α)، روی سطح فاگوسیت‌ها با CD47 روی گلبول‌های قرمز به طور اختصاصی واکنش می‌دهد که به‌عنوان سیگنال «من را نخور» (Don't eat me) شناخته می‌شود و مانع از فاگوسیتوز گلبول‌های قرمز توسط سلول‌های فاگوسیت ایمنی می‌شود (۳۵، ۳۶). Hu و همکاران یک نانوذره پلیمری با پوشش غشای گلبول قرمز را با روش بالا به پایین (Top-down) سنتز کردند. این نانوذرات شامل ذرات PLGA و وزیکول‌های مشتق شده از غشای گلبول قرمز با اندازه کم‌تر از ۱۰۰ نانومتر بود (تصویر شماره ۲). تزریق نانوذرات بارگذاری شده با فلوروفور به موش‌ها نشان داد که این نانوذرات دارای نیمه عمر گردش بهتری نسبت به ذرات کنترل هستند. مطالعه توزیع زیستی نیز حاکی از وجود این ذرات در گردش خون پس از ۷۲ ساعت از تزریق بود (۳۷).

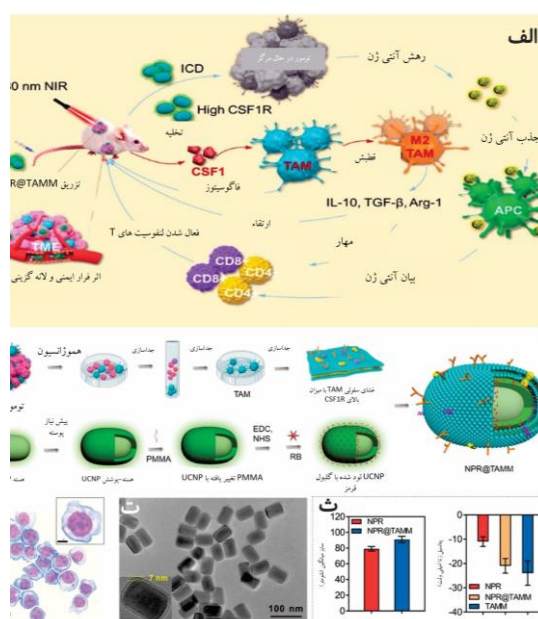
۱۲۲

نانوذرات اجازه می‌دهد تا سلول‌های سرطانی و متاستازهای سرطانی را هدف‌گیری کنند (۴۸، ۳۲). در مطالعه‌ای که توسط Cao و همکاران صورت گرفت، لیپوزوم‌های پوشش داده شده با غشای ماکروفاژ سنتز شدند که قابلیت هدف‌گیری سلول‌های متاستاتیک ریه در سرطان سینه را نشان دادند. پوشش ماکروفاژی نانوذرات به طور مؤثری جذب سلولی را در سلول‌های سرطانی متاستاتیک 4T1 سرطان سینه افزایش داد و تأثیرات مهاري بر زنده‌مانی سلول‌های توموری نشان داد (۴۸). در حال حاضر، برخی از محققان مطالعات خود را به سمت سنتز نانوذرات زیست تقلید با غشای هیبرید بر پایه ماکروفاژها معطوف کرده‌اند. به عنوان مثال، Gong و همکاران نانوذرات PLGA پوشش داده شده با یک غشای هیبرید ماکروفاژ-4T1 (Macrophage-4T1 hybrid membrane) و بارگذاری شده با مولکول siRNA مهار کننده (Anti FGL1siRNA; siFGL1) و متفورمین، تعدیل کننده سیستم ایمنی متابولیک (Immuno-metabolic modulator)، را سنتز کردند (تصویر شماره ۴).



تصویر شماره ۴: تصویر شماتیک از سنتز و اثرات نانوذرات پوشش دار هیبریدی پاسخ دهنده به pH حاوی متفورمین و siRNA بارگذاری شده FGL1 (نانوذرات MC-PLGA@Met-CO2/siFGL1) (۴۹).

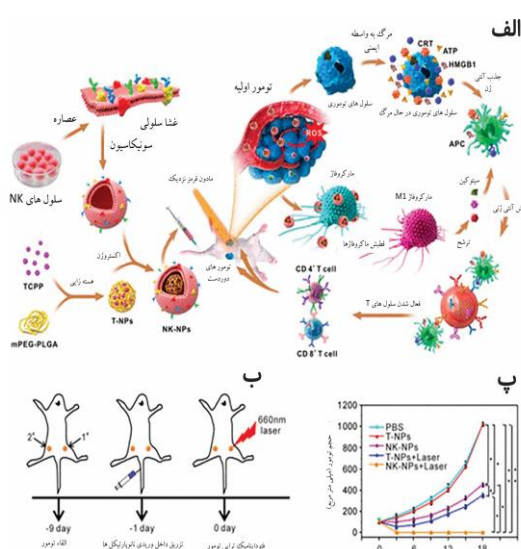
فعال‌سازی ماکروفاژها از فنوتیپ M2 سرکوب کننده ایمنی (Immunosuppressive M2 like phenotype) به حالت التهابی شبیه M1 (Inflammatory M1-like state) شده و مرگ سلولی ایمنوژنیک را القا می‌کند. در نتیجه کارایی ایمنی ضد تومور را از طریق فعال‌سازی سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن برای تحریک سلول‌های T در تومورهای متاستاتیک افزایش داد (تصویر شماره ۳) (۴۶).



تصویر شماره ۳: سنتز و خصوصیات نانوذرات پوشش دار با غشای ماکروفاژهای مرتبط با تومور (NPR@TAMMs) برای فتودینامیک-ایمنی درمانی، الف: تصویر شماتیک از نانوذرات و اثرات آن در القای پاسخ‌های ایمنی، ب: مراحل آماده‌سازی نانوذرات زیست تقلید، پ: رنگ آمیزی گیمسا ماکروفاژهای جداسازی شده با استفاده از مهره‌های نشاندار شده با آنتی‌بادی‌های CD206 و F4/80، ت: تصویر میکروسکوپ الکترونی از NPR@TAMMs، ث: اندازه و پتانسیل زتا نانوذرات (۴۶، ۲).

برخی از گیرنده‌ها و مولکول‌های چسبندگی خاص روی غشاهای ماکروفاژها، مانند گیرنده‌های CCR2، ICAM-1 و VCAM-1 می‌توانند نانوذرات پوشش داده شده با غشای ماکروفاژ را به نقاط التهابی، مانند تومورها هدایت کنند (۴۷). به عنوان مثال اینتگرین‌های $\alpha 4$ و $\beta 1$ روی غشاهای ماکروفاژها می‌توانند با VCAM-1 روی غشاهای سلول‌های سرطانی تعامل داشته باشند، که به

TCPP (tetrayl) tetrakis (benzoic acid) (TCPP) photosensitizer) و پوشش داده شده با غشای سلول‌های کشنده طبیعی را ستر کردند. داده‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که غشای سلول‌های کشنده طبیعی پتانسیل هدف‌گیری نانوذرات زیست تقلید را به سمت تومورها افزایش داده و قطبش ماکروفاژهای M1-پروالتهابی را تولید یا تقویت می‌کند. این نانوذرات می‌توانند سلول‌های توموری در حال مرگ را به تولید مولکول‌های مرتبط با مرگ سلولی (Damage-associated molecular patterns (ATP, CRT, HMGB1) از طریق مرگ سلولی ایمنوژنیک القا شده توسط درمان فتودینامیک تحریک کنند. این استراتژی درمانی به طور قابل توجهی با افزایش نفوذ سلول‌های T (سلول‌های CD4⁺ T و CD8⁺ T) در تومورها، منجر به مهار رشد تومورهای اولیه و متاستاتیک گردید (۵۷) (تصویر شماره ۵).

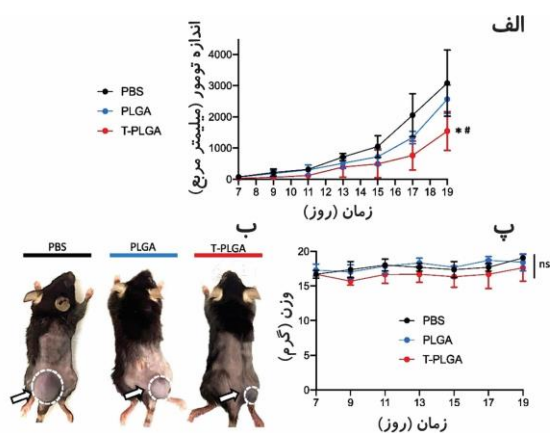


تصویر شماره ۵: نانوذرات پلیمری mPEG-PLGA پوشیده با غشای سلول‌های کشنده طبیعی و بارگذاری شده با فتوحساسگر (TCPP) برای بهبود ایمنی درمانی از طریق درمان فتودینامیک، الف: آماده سازی نانوذرات، ب: شمایک روند درمانی، تومورهای سمت راست تحت درمان فتودینامیک قرار گرفتند و به عنوان "تومورهای اولیه" نامگذاری شدند، در حالی که تومورهای سمت چپ به عنوان "تومورهای دوردست" شناخته شدند و تحت درمان با فتودینامیک قرار نگرفتند، پ: منحنی‌های رشد تومور با گذر زمان (۵۷).

نتایج نشان داد که این درمان ترکیبی، اثربخشی سینرژستی بالایی علیه سرطان سینه در شرایط درون تنی و برون تنی دارد. علاوه بر این، متفورمین با کاهش مصرف اکسیژن و القای تمایز نوع M1 ماکروفاژهای مرتبط با تومور، هیپوکسی تومور را کاهش داد که محیط ایمنی سرکوبگر تومور را بهبود بخشید (۴۹). در تحقیق دیگر Wang و همکاران از آگروم‌های مشتق از ماکروفاژهای M1 بارگذاری شده با پاکلی تاکسل (-PTX M1-Exos) برای افزایش فعالیت ضد توموری سرطان سینه استفاده کردند. نتایج نشان می‌دهد که آگروم‌های M1 با ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی ایمنی ضد توموری را افزایش می‌دهند (۵۰). سایر مطالعات در این زمینه نشان دادند که نانوذرات زیست تقلید پوشش‌دار با غشای مشتق شده از ماکروفاژ پتانسیل بالایی در درمان تومورهای اولیه و متاستاتیک دارند (۵۱، ۵۲).

غشای سلول‌های کشنده طبیعی یکی دیگر از انواع غشاهای سلولی مورد استفاده برای تولید نانوذرات زیست تقلید می‌باشد (۵۳، ۵۴). بر خلاف لنفوسیت‌های T، سلول‌های کشنده طبیعی می‌توانند سلول‌های هدف را بدون نیاز به تحریک خاص آنتی‌ژن و محدودیت کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (Major histocompatibility complex) حذف کنند (۵۵). در ایمنی درمانی، سلول‌های کشنده طبیعی می‌توانند قطبش ماکروفاژهای M1-پروالتهابی را القا کرده و سلول‌های توموری را از طریق پروتئین‌هایی (مانند RANKL یا DNAM-1) که در غشای سلول‌های کشنده وجود دارند، هدف قرار دهند (۵۶). Deng و همکاران در یک مطالعه ای، پتانسیل غشای سلول‌های کشنده را برای تحریک قطبش ماکروفاژ M1 (M1-macrophage polarization) و افزایش پاسخ‌های ایمنی ضد تومور بررسی کردند. برای دستیابی به این هدف، آن‌ها نانوذرات پلیمری PLGA بارگذاری شده با فتوحساسگر ۴،۴،۴،۴-تترافین-۵،۱۰،۱۵،۲۰-تتراویل (تتراکیس (اسید بنزوئیک) (porphine5,10,15,20-)-4,4',4'',4'''

از غشای سلول T تومورها را هدف قرار داده و آن‌ها را از بین ببرند. استفاده از نانوذرات پلیمری پوشش داده شده با غشای سلول‌های T مزایای بالقوه‌ای نسبت به سایر درمان‌های کنونی مبتنی بر سلول‌های T دارند. هزینه و زمان کم‌تر، پتانسیل بالاتر در هدف‌گیری تومور، سمیت سیستمیک و اثرات جانبی کم‌تر از مزایای استفاده از آن‌ها می‌باشد (۶۱). Kang و همکاران در یک مطالعه اخیر نانوذرات پلیمری PLGA پوشش‌دار با غشای سلول T (T-PLGA) را به منظور بررسی اثرات آن در مهار رشد سلول‌های سرطانی ستنز کردند. داده‌های برون تنی و درون تنی پتانسیل بالای آن‌ها را در هدف‌گیری سلول‌های سرطانی، القای آپوپتوز وابسته به لیگاند Fas، فرار از پاکسازی توسط ماکروفاژها و جذب سیتوکین‌های سرکوب‌کننده ایمنی، مانند IL-10، و مهار رشد سلول‌های سرطانی را نشان دادند (تصویر شماره ۶) (۶۲).



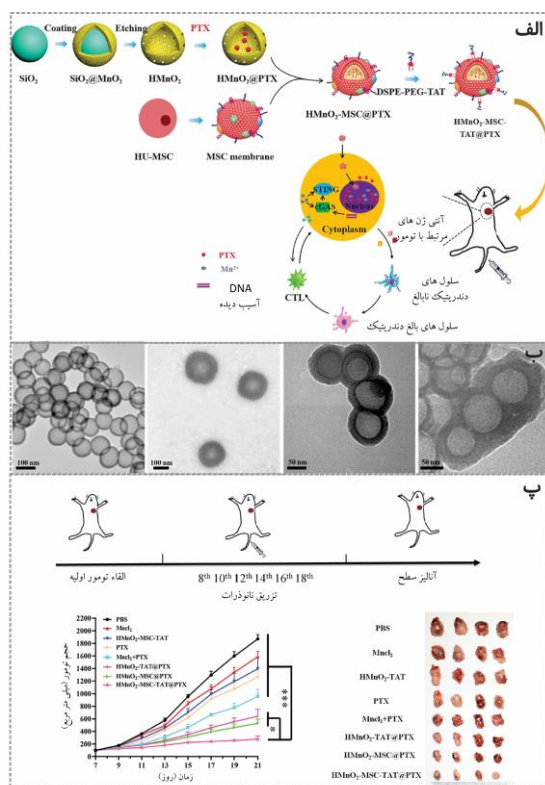
تصویر شماره ۶: مهار رشد سرطان در محیط برون تنی توسط نانوذرات PLGA پوشش داده شده با غشای سلول‌های T (T-PLGA)، الف: میزان رشد تومورها در گروه‌های مختلف، ب: تصویر تومورها در بدن موش‌ها در گروه‌های تیمار شده، پ: وزن بدن موش‌های حامل سرطان ملانوما B16-F10 پس از درمان با PBS، PLGA و یا T-PLGA (۶۲).

در یک تحقیق اخیر، Zhai و همکاران یک القاکننده نانویی (Nanoinducer) با پوشش غشای لنفوسیت T و مهندسی شده با PD1 برای تحویل

شیمی درمانی ایمنی‌زا (Chemoimmunotherapy) ترکیبی از یک داروی شیمی درمانی با یک عامل تنظیم‌کننده ایمنی است که به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای مبارزه با سرطان‌ها استفاده می‌شود (۵۸). در تحقیق انجام شده توسط Due و همکاران، نانوهیبریدهای زیست تقلید خود جمع شونده (Self-assembled) مبتنی بر پلیمر پلی اتیلن گلیکول کونجوگه شده با اوکسالی پلاتین (Oxaliplatin) و مهارکننده مولکولی ۱-متیل-D-تریپتوفان (MT-1) با هدف تحریک مرگ سلولی ایمنونوزنیک و ایمنی ضد توموری ستنز شدند. هم‌چنین این نانوهیبریدها با غشای سلول‌های طبیعی کشنده به منظور هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی پستان و ایجاد پاسخ ایمنی از طریق القای قطبش ماکروفاژ M1 پوشش داده شدند. نتایج نشان داد که در کشت‌های هم‌زمان نانوهیبریدهای زیست تقلید حاوی دو دارو با سلول‌های دندریتی نابالغ، بیان آنتی‌ژن‌های سلول‌های دندریتی بالغ (CD80+ CD86+) به ۳۳/۰۶ درصد افزایش یافت که به‌طور قابل توجهی بالاتر از سلول‌های تحت تیمار با داروهای آزاد بود. هم‌چنین سایر یافته‌ها، قطبش ماکروفاژهای پیش التهابی M1 و افزایش سطح مارکرهای مرتبط با ماکروفاژهای M1 (TNF-α) را بعد از تیمار با نانوهیبریدهای مهندسی شده در مدل‌های موشی تایید کردند (۵۹).

استفاده از نانوذرات پوشش داده شده با غشای سلول T نیز در نابودسازی تومور با تقلید از مکانیسم‌های ضد توموری لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و غلبه بر ویژگی سرکوبگری ریز محیط تومور مؤثر می‌باشد (۶۰). در مطالعات اولیه ای که در این راستا انجام شده است، Kang و همکاران نانوذرات زیست تقلید پلیمری PLGA پوشش داده شده با غشای سلول‌های T (TCMNP) (T cell mimicking nanoparticle) را به منظور تحریک پاسخ‌های ایمنی علیه سلول‌های سرطانی لنفوما تولید کردند. یافته‌ها نشان دادند که TCMNP، مانند سلول‌های T می‌تواند از طریق پروتئین‌های مشتق

مرگ سلولی ایمنی را می شود و منگنز Mn^{2+} که فعالیت آنزیم سنتاز حلقوی (GMP-AMP) و بیان ژن های اینترفرون را افزایش می دهد، منجر به بلوغ سلول های دندریک و فعال شدن سلول های T در محل تومورهای ریه گشت (تصویر شماره ۷) (۶۷).



تصویر شماره ۷: مراحل سنتز و ویژگی های ضد توموری نانوذرات دی اکسید منگنز بارگذاری شده با پاکلی تاکسل با پوشش غشای سلول های بنیادی و اتصال یافته به پپتید TAT (HMnO₂-MSC-TAT)، الف: تهیه نانوذرات و تصویرسازی شماتیک شیمی درمانی-ایمنی درمانی، ب: تصاویر میکروسکوپ الکترونی (به ترتیب از چپ به راست) نانوذرات دی اکسید منگنز، غشای سلول های بنیادی مزانشیمی، نانوذرات دی اکسید منگنز پوشش دار با غشا و نانوذرات دی اکسید منگنز پوشش دار با غشا و متصل به پپتید TAT، ج: برنامه زمان بندی تجویز دارو و رشد تومور در موش ها پس از تجویز وریدی دارو (۶۷).

در یک مطالعه اخیر (۲۰۲۳)، محققان موفق به ساخت نانوذرات زیست تقلید دی اکسید منگنز پوشش دار با غشای هیبریدی برای تحویل بیس-۲-۵-فنیل استامیدو-۱،۳،۴-تیادیازول-۲-یل (اتیل سولفید Bis-2-(5-phenylacetamido-1,3,4-ethyl sulfide)

الفاکننده اینترفرون (ORY-1001) سنتز کردند. هدف افزایش میزان اینترفرون و مهار افزایش نقطه کنترل ایمنی القا شده توسط اینترفرون بود. این القا کننده نانویی زیست تقلید تومورهایی را که پروتئین PDL1 را بیان می کنند، هدف قرار داد و از طریق شناسایی PDL1/PD1، منجر به جذب نانو حامل و افزایش اینترفرون های داخل تومور گردید. داده ها حاکی از افزایش لنفوسیت های T سیتو توکسیک فعال داخل توموری و مهار رشد تومور زوگراف بود (۶۳).

نانوپار تیکل های زیست تقلید بر پایه غشای سلول های بنیادی مزانشیمی برای ایمنی درمانی

سیستم های دارو رسانی مبتنی بر سلول های بنیادی مزانشیمال دارای قابلیت های قابل توجهی مانند خواص ذاتی تومور-دوست (Inherent tumor-tropic properties)، زمان های طولانی گردش و ایمنی زایی پایین می باشند (۶۴). تاکنون در تحقیقات مختلف غشای سلول های بنیادی به طور موفقیت آمیزی برای توسعه نانوذرات زیست تقلید در سیستم های دارو رسانی با خواص مطلوب استفاده شده اند (۶۵، ۶۶).

در مطالعه ای که توسط Xie و همکاران صورت گرفته است، نانوذرات دی اکسید منگنز بارگذاری شده با پاکلی تاکسل و پوشیده شده با غشای سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف انسانی و اتصال یافته به پپتید TAT برای هدف گیری هسته سلول، سنتز گشت. به علت تمایل بالای اتصال پروتئین های سطح غشای سلول های بنیادی مزانشیمی سالم به سلول های توموری و نیز وجود پپتید TAT به عنوان یک توالی پپتیدی هدف قرار دهنده غشای هسته، نانوذره طراحی شده به طور مؤثری هسته سلول های توموری ریه را در شرایط آزمایشگاهی هدف قرار داد؛ علاوه بر این، پس از تزریق وریدی، غلظت پاکلی تاکسل در سلول های توموری به طور قابل توجهی افزایش پیدا کرد. تیمار با نانوذره زیست تقلید سنتز شده به دلیل اثر هم افزایی ضد توموری پاکلی تاکسل که باعث

(thiadiazol-2-yl) به رده سلول‌های سرطانی پستان شدند. این ماده یک مهارکننده انتخابی شناخته شده گلوتامیناز است که از طریق مختل کردن تولید انرژی از متابولیسم گلوتامین از تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. نتایج این مطالعه نشان داد که تیمار با این نانوذرات حاوی پوشش غشای هیبریدی، منجر به مهار قابل توجه رشد تومور، نفوذ لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و هم‌چنین بازپولاریزاسیون فنوتیپ M1 و فعال‌سازی مسیر بیان ژن‌های اینترفرون در ماکروفاژها در مدل موشی زئوگرافت 4T1 می‌شود (۶۸). در یکی دیگر از انواع مطالعات، Mu و همکاران نانوذرات پلی‌دوپامین حاوی دوکسوروبیسین (Doxorubicin) و RNA کوچک مداخله گر علیه PD-L1 (PD-1 siRNA) حاوی پوشش غشای سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به عنوان یک سیستم دارورسانی برای هدف‌گیری متاستازهای استخوانی در تومور پروستات سنتز کردند. PD-1 siRNA می‌تواند فعالیت ایمنی ضد توموری سلول‌های T را با کاهش سطح PD-L1 بر روی سلول‌های توموری افزایش دهد. از طرفی دوکسوروبیسین نیز از طریق القای آپوپتوز منجر به افزایش آزادسازی آنتی‌ژن‌های توموری می‌شود. بیان پایین پروتئین PD-L1 در سلول‌های سرطانی PC-3 تیمار شده با این نانوذرات تایید شد. داده‌های برون تنی نیز در مدل‌های موشی، تجمع نانوذرات در محل تومورها، مهار رشد تومور و مهار مهاجرت سلول‌های سرطانی پروستات به استخوان را نشان دادند (۶۹).

نانوپارتیکل‌های زیست تقلید بر پایه غشای سلول‌های سرطانی برای ایمنی درمانی

نانوذرات زیست تقلید محصور شده در غشای سلول‌های سرطانی، به سبب ویژگی‌های منحصر غشایی دارای مزایای متعددی در سیستم‌های دارو رسانی می‌باشند. به عنوان مثال، پروتئین خوشه تمایز ۴۷ (Cluster of Differentiation 47) که بر روی غشای

سلول‌های سرطانی بیان می‌شود با گیرنده $SIRP\alpha$ (Signal-regulated protein alpha) در ماکروفاژها واکنش داده و منجر به ارسال سیگنال «من را نخور» به ماکروفاژها می‌گردد. بدین ترتیب می‌تواند از بلعیده شدن نانوذرات محافظت نماید. علاوه بر این، غشاء سلول‌های سرطانی غنی از مولکول‌های چسبندگی سلولی مانند E-cadherin، N-cadherin، EpCAM، آنتی‌ژن تامسن-فریدنریش (TF) و گالکتین-۳ می‌باشند که در تعاملات بین سلولی، چسبندگی سلولی و مهاجرت سلول‌ها نقش دارند (۷۲-۷۰). هم‌چنین، افزودن پوشش غشایی سلول‌های سرطانی به نانوذرات باعث افزایش پایداری آن‌ها و کاهش جذب پروتئین‌های سرمی بر روی سطح نانوذرات می‌شود (۷۳). غنی بودن سطح غشاء سلول‌های سرطانی با آنتی‌ژن‌های توموری باعث اتصال سلول‌های دندریتی به آن‌ها، بالغ شدن آن‌ها و در نهایت منجر به فعال شدن سلول‌های T و پاسخ‌های ایمنی علیه سلول‌های توموری می‌گردد (۷۴). نانوذرات زیست تقلید محصور شده در غشاء سلول‌های سرطانی به عنوان حامل‌های دارویی به طور گسترده‌ای در تحریک پاسخ‌های ایمنی علیه سلول‌های توموری مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۷۷-۷۵).

در مطالعه‌ای، Gan و همکاران، نانوذرات فسفات آلومینیوم حاوی CpG و پوشش داده شده با غشاء سلول‌های سرطانی B16-F10 را تهیه کرده و اثربخشی آن‌ها را به عنوان یک واکسن نشان دادند. نتایج حاکی از بلوغ قابل توجه سلول‌های دندریتی مشتق از مغز استخوان، تجمع موثر این نانوذرات در گره‌های لنفاوی موش‌ها و افزایش جذب قابل توجه آنتی‌ژن توموری و CpG توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن مقیم در گره‌های لنفاوی بود. هم‌چنین میزان بالای تولید سیتوکین‌ها در سلول‌های تیمار شده با نانوذرات سنتز شده مشاهده گردید. علاوه بر این کاهش میانگین حجم تومور در مدل‌های موشی در روز ۲۰ در گروه تحت درمان با نانوذرات زیست تقلید گزارش گردید (۷۸). در

مطالعه ای دیگر Chen و همکاران، نانوکره های (PLGA nanospheres) محصور شده در غشاء سلول های سرطانی را با هدف توسعه درمان ترکیبی شیمی درمانی/فوتوترمال درمانی سنتز کردند. نانوذرات آبی پروسیانین (Prussian blue nanoparticles) در هسته این نانوذرات و داروی دوکی تاکسل و آدجوانت ایمنی ایماکیومود (R837) در پوسته آن ها بارگذاری گشت. دوکی تاکسل (Docetaxel) می تواند منجر به قطبی سازی ماکروفاژهای مرتبط با تومور M2 به ماکروفاژهای مهار کننده تومور M1 شده و به طور مؤثری ویژگی ایمنی سرکوب کننده ریز محیط توموری را معکوس کند. پوشش غشایی سلول های سرطانی باعث افزایش ۲/۴۹ برابری تجمع نانوذرات در محل تومور در گروه تحت درمان بعد از ۸ ساعت از تزریق گردید. نانوذرات آبی پروسیانین به عنوان عوامل رسانای فوتوترمال تحت تابش لیزر فعال گشته و در ترکیب با دوکی تاکسل باعث از بین رفتن تومور گردید. هم چنین نتایج ایمنی افزایش تعداد سلول های دندریتی بالغ را در گروه تحت درمان با تابش لیزر نشان داد. تغییر قطبیت ماکروفاژهای شبیه M2 به حالت M1 در اثر داروی دوکی تاکسل نیز گزارش گردید (۷۹).

در مطالعه ای دیگر به منظور فعال سازی موثر سلول های کشنده طبیعی در آزمایشگاه، نانوذرات مغناطیسی پوشیده با غشای مشتق شده از سلول های توموری که حاوی آنتی ژن های خاص تومور هستند سنتز گردیدند. نانوذرات مغناطیسی Fe₃O₄ ابتدا با یک لایه دی اکسید سیلیکون به منظور افزایش سازگاری زیستی و ثبات این نانوذرات اصلاح شدند. سپس با غشای سلولی مشتق شده از سلول های هپاتوما HepG2 پوشش داده شدند. این نانوذرات بیان گیرنده های فعال سازی سطحی را در سلول های کشنده افزایش دادند و به تبع آن، ترشح عوامل سیتوتوکسیک (مانند پرفورین و گرانزیم) را برای تقویت اثرات ضد توموری القا کردند. هم چنین سلول های کشنده فعال شده علیه

سلول های ملانوما A375 سمیت قابل توجهی نشان دادند (۸۰). در مطالعه ای که اخیراً توسط Li و همکاران صورت گرفته است، از بافت های سرطانی برای تهیه غشاهای سلولی به عنوان منبعی برای آنتی ژن های توموری استفاده شد. در این تحقیق ابتدا نانوذرات پلی (۲-متیل-۲-اکسازولین) -بلاک-پلی (۲-بوتیل-۲-اکسازولین-کو-۲-بوتیل-۲-اکسازولین) (PMBEOx-COOH) با ایماکیومود (R837)، انتاگونیست گیرنده Toll 7 بارگذاری شد و توسط غشای سلول های سرطانی پوشش داده شدند. این غشاها از تومورهای پروستات ایجاد شده از رده سلولی RM-1 استخراج گردیدند. نتایج، فعال شدن سلول های دندریتی و آزاد سازی قابل توجه سیتوکین های مرتبط با التهاب، فعالیت سلول های کشنده طبیعی NKG2G+ و سلول های T را در نواحی توموری نشان دادند (۸۱).

در مطالعه ای، Bu و همکاران، نانوذرات جدید Fe₃O₄ پوشیده شده با غشای هیبریدی سلول های بنیادی سرطانی و غشای پلاکت سنتز کردند. غشای هیبریدی بر روی هسته نانوذره مغناطیسی Fe₃O₄ قرار گرفت و سپس در مدل های موشی کارسینوم سر و گردن به منظور فوتوترمال تراپی (Photothermal therapy) به صورت تزریق وریدی مورد ارزیابی قرار گرفت. تومورهای زانوگرفت سر و گردن درمان های مختلف نانوذره ای (با یا بدون تابش لیزر در طی افزایش دمایی) دریافت کردند. یافته ها، حاکی از کارایی ضد توموری بالای نانوذرات پوشیده با غشای هیبریدی بود (۸۲).

توسعه سریع مهارکننده های نقاط ایمنی پیشرفت های قابل توجهی را در درمان سلول های بنیادی سرطانی ایجاد کرده است، درحالی که اثربخشی درمانی به دلیل فرار ایمنی تومور ناشی از هیپوکسی در سلول های بنیادی سرطانی، محدود شده است. در یک مطالعه اخیر، نانوذرات توخالی دی اکسید منگنز با پوشش غشای سلول های بنیادی سرطانی (Genetically engineered CSC membrane-coated hollow

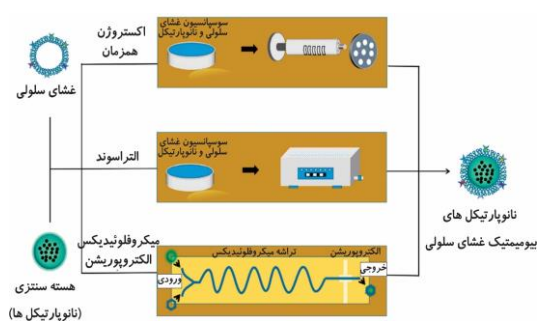
manganese dioxide) حاوی تغییرات ژنتیکی (با بیان بالای SIRPα) با هدف مسدود کردن CD47 و کاهش هیپوکسی طراحی شدند. هسته نانوذرات به طور مؤثری هیپوکسی تومور را با تحریک تجزیه H_2O_2 تومور به اکسیژن کاهش داد و منجر به سرکوب سلول های بنیادی و کاهش بیان CD47 و پاسخ های ایمنی ضد توموری قوی تری شد. در مدل موشی ملانوما نیز تیمار با نانوذرات زیست تقلید سنتز شده اثر درمانی بهبود یافته ای در ریشه کنی سلول های بنیادی سرطانی و مهار رشد تومور نشان داد (۸۳).

طراحی و ساخت نانوذرات زیست تقلید

مطالعات زیادی انواع نانوذرات و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن ها، به ویژه نحوه سنتز و کاربردهای موفقیت آمیز آن ها را در سیستم های دارو رسانی برای درمان سرطان به طور جامع مورد بررسی قرار داده اند (۸۶، ۸۷، ۸۴).

یکی از روش های ساخت نانوذرات زیست تقلید روش بالا به پایین (Top-Down) می باشد. این روش شامل تجزیه مواد بزرگ تر به ذرات کوچک تر است. در پوشش دهی نانوذرات زیست تقلید با غشاهای سلولی مانند گلوبول های قرمز یا آگروزوم ها از این روش استفاده می شود. ساخت نانوذرات زیست تقلید مشتق از سلول ها در این روش، عمدتاً شامل جداسازی غشای سلولی و ساخت وزیکول های مشتق از غشای سلول والد و ادغام غشای سلول والد با هسته های نانوذره ای است (۸۷، ۸۸). بعد از استخراج وزیکول های مشتق از غشای بیولوژیکی، در مرحله بعد این وزیکول های غشایی با روش های مختلفی با هسته نانوذرات ادغام می شوند. یکی از روش های رایج اکستروژن مکانیکی (Mechanical extrusion) می باشد. در این روش به طور خلاصه، وزیکول های غشایی و نانوذره ها از طریق غشای متخلخل پلی کربنات با اندازه های روزه ای اکستروژن می شوند. ادغام وزیکول ها و ذرات با اعمال نیروهای مکانیکی برای تسهیل عبور

نانوذره ها از لایه دو گانه لیپیدی وزیکول های غشایی انجام می شود (۸۹). اولتراسوند یکی دیگر از روش های موثر می باشد. در این روش مخلوط غشای سلولی و نانوذرات هسته ای تحت تأثیر اولتراسوند انکوبه می شوند تا نانوذرات زیست تقلید پوشیده با غشای سلولی به دست آید. انرژی تولید شده توسط موج اولتراسوند می تواند باعث باز ساخت خود به خودی غشای سلولی بر روی نانوذرات گردد. در مقایسه با روش اکستروژن، روش اولتراسوند می تواند چندین غشا را به هم پیوند دهد تا هیبرید های غشایی تشکیل دهد و قابلیت های هدف گیری بیش تری به غشای سلولی بدهد (۹۰). الکتروپوریشن میکروسیالی (Microfluidic electroporation) نیز می تواند برای پوشش انواع مختلف نانوذرات مورد استفاده قرار گیرد. انرژی الکترومغناطیسی با استفاده از یک چپ میکروسیالی، حفره هایی در غشای سلولی ایجاد می کند و بدین ترتیب وزیکول های غشایی را به دور هسته های نانوذرات می پیچد. در این فرایند، پارامترهایی مانند ولتاژ، نرخ جریان و مدت زمان باید بهینه شوند. توزیع یکنواخت و قابلیت تکرار پذیری بالا از مزایای این روش هستند. با این حال، این فناوری هزینه بالایی دارد (۹۱) (تصویر شماره ۸).



تصویر شماره ۸: روش های مختلف برای ادغام غشاهای سلولی با نانوذرات، سه روش اکستروژن، اولتراسوند و الکتروپوریشن میکروسیالی از روش های رایج ادغام وزیکول های غشایی با نانوذرات به منظور تولید نانوذرات زیست تقلید هستند (۹۲).

روش پایین به بالا (Bottom-UP) از دیگر روش های ساخت نانوذرات زیست تقلید می باشد. این

روش شامل استفاده از واحدهای ساختاری بیولوژیکی مثل پروتئین ها و لیپیدها برای مونتاژ نانوذرات می باشد. به عنوان مثال لیپوزوم های زیست تقلید که با روش از پایین به بالا تولید می شوند، از پروتئین های غشای سلولی و لیپوزوم ها تشکیل شده اند که چندین پروتئین غشای سلولی در دو لایه لیپوزوم ها قرار می گیرند. پروتئین های غشای سلولی تعاملات سطحی لیپوزوم ها را تعیین کرده، به یکپارچگی ساختاری آن کمک می کنند و ایمنی زایی را کاهش می دهند. این پروتئین های قبل از ساخت لیپوزوم جداسازی می شوند (۹۳). یکی دیگر از روش های سنتز نانوذرات زیست تقلید، استفاده از ترکیبات طبیعی مانند عصاره های گیاهی به عنوان عوامل کاهنده و تثبیت کننده در سنتز نانوذرات می باشد. عصاره های گیاهی که حاوی ترکیبات فعال مانند ترپن ها، آلکالوئیدها، فنول ها، تانن ها و ویتامین ها هستند، به عنوان عوامل پوشش دهنده و کاهنده عمل می کنند. از سوی دیگر، باکتری ها و قارچ ها دارای آنزیم های داخلی، مولکول های قند، پروتئین های غشایی، نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NADH) و آنزیم های وابسته به نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) هستند که به عنوان عوامل کاهنده در تشکیل نانوذرات نقش مهمی را ایفا می کنند (۹۴). در روش سنتز خود سازماندهی (Self-assembly) با استفاده از تمایل طبیعی مولکول ها برای سازماندهی به ساختارهای خاص در مقیاس نانو، نانوذرات زیست تقلید با خواص مورد نظر سنتز می شود. در تکنیک الگوگذاری مولکولی (Molecular imprinting) نانوذراتی با سایت های خاص اتصال برای مولکول های خاص ایجاد می شود که انتخاب پذیری پروتئین های طبیعی را تقلید می کند (۹۵) در تکنیک میکروفلوئیدیک کنترل دقیقی بر جریان مایع و شرایط واکنش فراهم می شود و امکان تولید نانوذرات زیست تقلید با ویژگی های خاص را می دهد. میکروفلوئیدیک به عنوان یکی از امیدوارکننده ترین رویکردها برای کنترل دقیق،

تولید بالا، مقیاس پذیری، کاهش ضایعات و زمان های تولید سریع تر در تهیه نانوذرات زیست تقلید می باشد (۹۶).

چالش های استفاده از نانوذرات زیست تقلید در بالین
نانوذرات زیست تقلید با وجود مزایای چشمگیر خود، در مسیر انتقال به کاربردهای بالینی با چالش های متعددی مواجه هستند. یکی از چالش های اساسی، استخراج قابل تکرار غشا یا پروتئین های غشایی در مقیاس بزرگ است. زیرا خواص طبیعی سلول های منبع نقش حیاتی در ویژگی های سطح نانوذرات ایفا می کنند. درک عمیق تری از تعاملات سلولی نانوذرات در شناسایی پروتئین ها یا گروه های پروتئینی مسئول خواص ویژه زیست تقلید نیز ضروری می باشد. رعایت شیوه های مناسب تولید (Good Manufacturing Practices - GMP) برای تضمین کیفیت، ایمنی و ثبات محصول نهایی قبل از تجویز به بیماران حیاتی است. علاوه بر این، نانوذرات ممکن است در محیط های خاص ناپایدار باشند که اثر بخشی آن ها را در کاربردهای زیست پزشکی محدود می کند. پایداری این نانوذرات و حفظ خواص فیزیکی شیمیایی و زیست تقلید آن ها یکی از عوامل کلیدی در ورود به کاربردهای بالینی است. هم چنین، پایداری غشاهای استخراج شده یا پروتئین های غشایی هنوز مشخص نشده و نیاز به ارزیابی دارد. پایداری فیزیکی شیمیایی نانوذرات زیست تقلید بر پایه لکوسیت ها در دمای ۴ درجه سانتی گراد به مدت ۲۱ روز تأیید شده است. همچنین، تأثیر نسبت لیپید به پروتئین (w/w) بر پایداری آن ها نشان می دهد که افزایش نسبت تا ۱:۲۰ تأثیری بر پایداری ندارد. در تحقیقات دیگر، پایداری خواص فیزیکی شیمیایی نانوذرات با هسته پلیمر (Poly Lactic-co-Glycolic Acid) به مدت ۳ روز نشان داده شد. هم چنین یافته ها نشان می دهد که نسبت ۱:۱ پروتئین به نانوذره بر روی شاخص پایداری آن ها تأثیر گذار است. یکی دیگر از چالش های پیش رو این است که نانوذرات زیست تقلید می توانند منجر به ایجاد پاسخ ایمنی در بدن

نانوذرات زیست تقلید فردی (Individualized biomimetic nanoparticles) و بهبود کارایی آن‌ها در ایمنی درمانی سرطان می‌تواند استراتژی‌های مؤثری برای حل این مسائل باشد. به‌طور کلی قبل از آن‌که به کارگیری نانوذرات زیست تقلید در بالین، تحقیقات پیش‌تری برای حل مسائل مربوط به پایداری، مقیاس‌پذیری و مسائل نظارتی لازم است.

سپاسگزاری

نویسندگان از مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و هم‌چنین مرکز تحقیقات ریزفناوری دارویی (RCPN) به خاطر حمایت‌های مادی و معنوی شان سپاسگزاری می‌نمایند. نویسندگان هم‌چنین از حمایت مالی (شماره گرنت ۶۶۶۰۲) ارائه شده توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز، سپاسگزاری می‌کنند.

References

1. American Cancer Society. 2024 [updated 2024]. Available from: <https://pressroom.cancer.org/GlobalCancerStatistics2024>.
2. Beh CY, Prajnamitra RP, Chen LL, Hsieh PC. Advances in Biomimetic Nanoparticles for Targeted Cancer Therapy and Diagnosis. *Molecules* 2021; 26(16): 5052 PMID: 34443638.
3. Motallebi M, Heidarizadeh F. Introduction to Biomimetic Nanoparticles for Biomedical Applications. *Cell Membrane Surface-Engineered Nanoparticles: Biomimetic Nanomaterials for Biomedical Applications*. ACS Symposium Series 2024; 1464: 1-7.
4. Zeng S, Tang Q, Xiao M, Tong X, Yang T, Yin D, et al. Cell membrane-coated nanomaterials for cancer therapy. *Materials Today Bio* 2023; 20: 100633 PMID: 37128288.
5. Ijaz M, Aslam B, Hasan I, Ullah Z, Roy S, Guo B. Cell membrane-coated biomimetic nanomedicines: productive cancer theranostic tools. *Biomaterials Science* 2024; 12(4):863-895.
6. Vandghanooni S, Eskandani M, Barar J, Omid Y. Bispecific therapeutic aptamers for targeted therapy of cancer: a review on cellular perspective. *J Mol Med* 2018; 96(9): 885-902 PMID: 30056527.
7. Vandghanooni S, Sanaat Z, Barar J, Adibkia K, Eskandani M, Omid Y. Recent advances in aptamer-based nanosystems and microfluidics devices for the detection of ovarian cancer biomarkers. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 2021; 143: 116343.
8. Vandghanooni S, Sanaat Z, Farahzadi R, Eskandani M, Omidian H, Omid Y. Recent progress in the development of aptasensors for cancer diagnosis: Focusing

شده و اثر بخشی درمانی را کاهش دهند. بنابراین، تحقیق در مورد تعداد دفعات تزریق و امکان استفاده از نانوذرات در چندین بیمار، از جمله چالش‌های مهمی است که نیاز به بررسی‌های پیش‌تر دارد (۹۷).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با پیشرفت‌های نانو فناوری، محققان به توسعه انواع نانوذرات زیست تقلید در ایمنی درمانی سرطان پرداخته‌اند. نانوذرات زیست تقلید می‌توانند ویژگی‌های ریز محیط تومور را تغییر دهند، مرگ سلولی ایمونوزنیک را تحریک کنند و پاسخ‌های ایمنی علیه سلول‌های توموری را تقویت کنند. با این حال، چالش‌هایی مانند اثبات کارایی ضد توموری، گسترش داروهای بارگذاری شده و مشکلات در استخراج غشاءهای سلولی با خلوص بالا وجود دارد. هم‌چنین، کنترل کیفیت و پایداری نانوذرات نیاز به بهینه‌سازی دارد. ترکیب با تکنیک‌های پیشرفته، توسعه برخی

- on aptamers against cancer biomarkers. *Microchemical Journal* 2021;170
9. Bpsbioscience. Cancer & Immunotherapy: Bpsbioscience; 2025 [Available from: <https://bpsbioscience.com/cancer-and-immunotherapy>.
 10. Eskandani R, Kazempour M, Farahzadi R, Sanaat Z, Eskandani M, Adibkia K, et al. Engineered nanoparticles as emerging gene/drug delivery systems targeting the nuclear factor- κ B protein and related signaling pathways in cancer. *Biomed Pharmacother* 2022; 156:113932.
 11. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MdP, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnology* 2018; 16(1): 71 PMID: 30231877.
 12. Chen J, Hu S, Sun M, Shi J, Zhang H, Yu H, et al. Recent advances and clinical translation of liposomal delivery systems in cancer therapy. *Eur J Pharm Sci* 2024; 193: 106688 PMID: 38171420.
 13. Fulton MD, Najahi-Missaoui W. Liposomes in Cancer Therapy: How Did We Start and Where Are We Now. *Int J Mol Sci* 2023; 24(7):6615 PMID: 37047585.
 14. Vandghanooni S, Rasoulia F, Eskandani M, Akbari Nakhjavani S, Eskandani M. Acriflavine-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, physicochemical characterization, and anti-proliferative properties. *Pharm Dev Technol* 2021; 26(9): 934-942 PMID: 34338582.
 15. Rasouliyan F, Eskandani M, Jaymand M, Akbari Nakhjavani S, Farahzadi R, Vandghanooni S, et al. Preparation, physicochemical characterization, and anti-proliferative properties of Lawsone-loaded solid lipid nanoparticles. *Chem Phys Lipids* 2021; 239:105123 PMID: 34403685.
 16. Kaur J, Gulati M, Jha NK, Disouza J, Patravale V, Dua K, et al. Recent advances in developing polymeric micelles for treating cancer: Breakthroughs and bottlenecks in their clinical translation. *Drug Discov Today* 2022; 27(5): 1495-1512 PMID: 35158056.
 17. Vandghanooni S, Eskandani M, Barar J, Omid Y. Antisense LNA-loaded nanoparticles of star-shaped glucose-core PCL-PEG copolymer for enhanced inhibition of oncomiR-214 and nucleolin-mediated therapy of cisplatin-resistant ovarian cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics* 2020; 573: 118729.
 18. Vandghanooni S, Eskandani M, Barar J, Omid Y. AS1411 aptamer-decorated cisplatin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for targeted therapy of miR-21-inhibited ovarian cancer cells. *Nanomedicine* 2018; 13(21):2729-2758.
 19. Eskandani M, Mohabbat A, Karimiyan A, Dadashi H, Adibkia K, Sanaat Z, et al. MUC1 aptamer-conjugated niclosamide-loaded PLGA-PEG nanoparticles attenuate HIF-1 stabilization upon hypoxia in MCF7 breast cancer cells. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2024;92.
 20. Rouhi AA, Valizadeh A, Sedghizadeh N, Beba L, Dadashi H, Kazempour M, et al. Targeted therapy of gastric cancer with gingerol-loaded hyaluronic acid/PEG-coated PLGA nanoparticles: Development and physicochemical evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024; 97(3):105734.
 21. Karimian-Shaddel A, Dadashi H, Mashinchian M, Mohabbat A, Nazemiyeh

- AR, Vandghanooni S, et al. Codelivery of metformin and methotrexate with optimized chitosan nanoparticles for synergistic triple-negative breast cancer therapy in vivo. *Int J Pharm* 2024; 667: 124897 PMID: 39489387.
22. Rouhi AA, Valizadeh A, Sedghizadeh N, Beba L, Dadashi H, Kazempour M, et al. Targeted therapy of gastric cancer with gingerol-loaded hyaluronic acid/PEG-coated PLGA nanoparticles: Development and physicochemical evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2024; 97(3):105734.
 23. Vandghanooni S, Eskandani M, Barar J, Omidi Y. Antisense LNA-loaded nanoparticles of star-shaped glucose-core PCL-PEG copolymer for enhanced inhibition of oncomiR-214 and nucleolin-mediated therapy of cisplatin-resistant ovarian cancer cells. *Int J Pharm* 2020; 573: 118729 PMID: 31705975.
 24. Vandghanooni S, Eskandani M, Barar J, Omidi Y. AS1411 aptamer-decorated cisplatin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) Nanoparticles for Targeted Therapy of miR-21-inhibited Ovarian Cancer Cells. *Nanomedicine* 2018; 13(21): 2729-2758 PMID: 30394201.
 25. Dadashi H, Mashinchian M, Karimian-Shaddel A, Mohabbat A, Vandghanooni S, Eskandani M, et al. Chitosan nanoparticles loaded with metformin and digoxin synergistically inhibit MCF-7 breast cancer cells through suppression of NOTCH-1 and HIF-1 α gene expression. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025; 287: 138418.
 26. Dadashi H, Nazemiyeh AR, Karimian-Shaddel A, mashinchian M, Mohabbat A, Faragheh SK, et al. Enhancing ovarian cancer treatment: Synergistic effects of methotrexate (Methotrexate)- and quercetin-loaded chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* 2024; 8:100619.
 27. Egwu CO, Alope C, Onwe KT, Umoke CI, Nwafor J, Eyo RA, et al. Nanomaterials in Drug Delivery: Strengths and Opportunities in Medicine. *Molecules* 2024; 29(11):2584 PMID: 38893460.
 28. Liu H, Lu Y, Zong J, Zhang B, Li X, Qi H, et al. Engineering dendritic cell biomimetic membrane as a delivery system for tumor targeted therapy. *J Nanobiotechnology* 2024; 22(1): 663 PMID: 39465376.
 29. Zhao G, Wang S, Nie G, Li N. Unlocking the power of nanomedicine: Cell membrane-derived biomimetic cancer nanovaccines for cancer treatment. *Med* 2024; 5(7):660-688 PMID: 38582088.
 30. Zahid AA, Chakraborty A, Shamiya Y, Wilson RB, Borradaile N, Paul A. Cell Membrane-Derived Nanoparticles as Biomimetic Nanotherapeutics to Alleviate Fatty Liver Disease. *ACS Applied Materials Interfaces* 2024; 16(30):39117-3928 PMID: 39022877.
 31. Hu T, Huang Y, Liu J, Shen C, Wu F, He Z. Biomimetic Cell-Derived Nanoparticles: Emerging Platforms for Cancer Immunotherapy. *Pharmaceutics* 2023; 15(7):1821 PMID: 37514008.
 32. Wang C, Wang Y, Zhang L, Miron RJ, Liang J, Shi M, et al. Pretreated Macrophage-Membrane-Coated Gold Nanocages for Precise Drug Delivery for Treatment of Bacterial Infections. *Adv*

- Mater 2018; 30(46): e1804023 PMID: 30285289.
33. Ma X, Kuang L, Yin Y, Tang L, Zhang Y, Fan Q, et al. Tumor-Antigen Activated Dendritic Cell Membrane-Coated Biomimetic Nanoparticles with Orchestrating Immune Responses Promote Therapeutic Efficacy against Glioma. ACS Nano 2023; 17(3): 2341-2355 PMID: 36688797.
 34. Li Q, Byun J, Kim D, Wu Y, Lee J, Oh YK. Cell membrane-coated mRNA nanoparticles for enhanced delivery to dendritic cells and immunotherapy. Asian J Pharm Sci 2024; 19(6):100968 PMID: 39640052.
 35. Xia Q, Zhang Y, Li Z, Hou X, Feng N. Red blood cell membrane-camouflaged nanoparticles: a novel drug delivery system for antitumor application. Acta Pharm Sin B 2019; 9(4): 675-689 PMID: 31384529.
 36. Rao L, Bu LL, Xu JH, Cai B, Yu GT, Yu X, et al. Red Blood Cell Membrane as a Biomimetic Nanocoating for Prolonged Circulation Time and Reduced Accelerated Blood Clearance. Small 2015; 11(46): 6225-6236 PMID: 26488923.
 37. Hu CM, Zhang L, Aryal S, Cheung C, Fang RH, Zhang L. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(27): 10980-10985 PMID: 21690347.
 38. Lopes J, Lopes D, Pereira-Silva M, Peixoto D, Veiga F, Hamblin MR, et al. Macrophage Cell Membrane-Cloaked Nanoplatfoms for Biomedical Applications. Small Methods 2022; 6(8): 2200289 PMID: 35768282.
 39. Li R, He Y, Zhu Y, Jiang L, Zhang S, Qin J, et al. Route to Rheumatoid Arthritis by Macrophage-Derived Microvesicle-Coated Nanoparticles. Nano Lett 2019; 19(1):124-134 PMID: 30521345.
 40. Gao C, Huang Q, Liu C, Kwong CHT, Yue L, Wan J-B, et al. Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines. Nat Commun 2020; 11(1): 2622 PMID: 32457361.
 41. Zhang Y, Cai K, Li C, Guo Q, Chen Q, He X, et al. Macrophage-Membrane-Coated Nanoparticles for Tumor-Targeted Chemotherapy. Nano Lett 2018; 18(3): 1908-1915 PMID: 29473753.
 42. Sun K, Yu W, Ji B, Chen C, Yang H, Du Y, et al. Saikosaponin D loaded macrophage membrane-biomimetic nanoparticles target angiogenic signaling for breast cancer therapy. Applied Materials Today 2020; 18(3):100505.
 43. Xuan M, Shao J, Dai L, Li J, He Q. Macrophage Cell Membrane Camouflaged Au Nanoshells for in Vivo Prolonged Circulation Life and Enhanced Cancer Photothermal Therapy. ACS Appl Materials Interfaces 2016; 8(15): 9610-9618 PMID: 27039688.
 44. Malfitano AM, Pisanti S, Napolitano F, Di Somma S, Martinelli R, Portella G. Tumor-Associated Macrophage Status in Cancer Treatment. Cancers 2020; 12(7): 1987 PMID: 32708142.
 45. Xiao L, Wang Q, Peng H. Tumor-associated macrophages: new insights on their metabolic regulation and their influence in cancer immunotherapy. Front

- Immunol 2023; 14: 1157291 PMID: 37426676.
46. Chen C, Song M, Du Y, Yu Y, Li C, Han Y, et al. Tumor-Associated-Macrophage-Membrane-Coated Nanoparticles for Improved Photodynamic Immunotherapy. *Nano Lett* 2021; 21(13): 5522-5531 PMID: 34133181.
 47. Wang H, Liu Y, He R, Xu D, Zang J, Weeranoppanant N, et al. Cell membrane biomimetic nanoparticles for inflammation and cancer targeting in drug delivery. *Biomaterials Science* 2020;8(2):552-568.
 48. Cao H, Dan Z, He X, Zhang Z, Yu H, Yin Q, et al. Liposomes Coated with Isolated Macrophage Membrane Can Target Lung Metastasis of Breast Cancer. *ACS Nano* 2016; 10(8): 7738-7748 PMID: 27454827.
 49. Gong C, Yu X, Zhang W, Han L, Wang R, Wang Y, et al. Regulating the immunosuppressive tumor microenvironment to enhance breast cancer immunotherapy using pH-responsive hybrid membrane-coated nanoparticles. *J Nanobiotechnology* 2021; 19(1): 58 PMID: 33632231.
 50. Wang P, Wang H, Huang Q, Peng C, Yao L, Chen H, et al. Exosomes from M1-Polarized Macrophages Enhance Paclitaxel Antitumor Activity by Activating Macrophages-Mediated Inflammation. *Theranostics* 2019; 9(6): 1714-1727 PMID: 31037133.
 51. Ying K, Zhu Y, Wan J, Zhan C, Wang Y, Xie B, et al. Macrophage membrane-biomimetic adhesive polycaprolactone nanocamptothecin for improving cancer-targeting efficiency and impairing metastasis. *Bioact Mater* 2023; 20: 449-462 PMID: 35765468.
 52. Zhang J, Gu B, Wu S, Liu L, Gao Y, Yao Y, et al. M1 Macrophage-Biomimetic Targeted Nanoparticles Containing Oxygen Self-Supplied Enzyme for Enhancing the Chemotherapy. *Pharmaceutics* 2023; 15(9): 2243 PMID: 37765212.
 53. Zhao X, Yan C. Research Progress of Cell Membrane Biomimetic Nanoparticles for Tumor Therapy. *Nanoscale Res Lett* 2022; 17(1): 36 PMID: 35316443.
 54. Vivier E, Rebuffet L, Narni-Mancinelli E, Cornen S, Igarashi RY, Fantin VR. Natural killer cell therapies. *Nature* 2024; 626(8000): 727-736 PMID: 38383621.
 55. Ljunggren HG, Kärre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today* 1990; 11(7):237-244 PMID: 2201309.
 56. Zhou J, Zhang S, Guo C. Crosstalk between macrophages and natural killer cells in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol* 2021;101(Pt B): 108374 PMID: 34824036.
 57. Deng G, Sun Z, Li S, Peng X, Li W, Zhou L, et al. Cell-Membrane Immunotherapy Based on Natural Killer Cell Membrane Coated Nanoparticles for the Effective Inhibition of Primary and Abscopal Tumor Growth. *ACS Nano* 2018;12(12):12096-12108 PMID: 30444351.
 58. Sordo-Bahamonde C, Lorenzo-Herrero S, Gonzalez-Rodriguez AP, Martínez-Pérez A, Rodrigo JP, García-Pedrero JM, et al. Chemo-Immunotherapy: A New Trend in Cancer Treatment. *Cancers* 2023; 15(11): 2912 PMID: 37296876.
 59. Du W, Chen C, Sun P, Zhang S, Zhang J, Zhang X, et al. Eliciting an immune hot tumor niche with biomimetic drug-based multi-functional nanohybrids augments

- immune checkpoint blockade-based breast cancer therapy. *Nanoscale* 2020; 12(5): 3317-3329 PMID: 31976511.
60. Ozsoy F, Mohammed M, Jan N, Lulek E, Ertas YN. T Cell and Natural Killer Cell Membrane-Camouflaged Nanoparticles for Cancer and Viral Therapies. *ACS Appl Bio Mater* 2024; 7(5): 2637-2659 PMID: 38687958.
 61. Kang M, Hong J, Jung M, Kwon SP, Song SY, Kim HY, et al. T-Cell-Mimicking Nanoparticles for Cancer Immunotherapy. *Adv Mater* 2020; 32(39): 2003368 PMID: 32812291.
 62. Kang M, Kim HY, Bhang SH. T-cell membrane coating for improving polymeric nanoparticle-based cancer therapy. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 2023; 119:252-260.
 63. Zhai Y, Wang J, Lang T, Kong Y, Rong R, Cai Y, et al. T lymphocyte membrane-decorated epigenetic nanoinducer of interferons for cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol* 2021; 16(11):1271-1280 PMID: 34580467.
 64. Kangari P, Salahlou R, Vandghanooni S. Harnessing the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in Cancer Treatment. *Adv Pharm Bull* 2024; 14(3): 574-590 PMID: 39494266.
 65. Joshi S, Allabun S, Ojo S, Alqahtani MS, Shukla PK, Abbas M, et al. Enhanced Drug Delivery System Using Mesenchymal Stem Cells and Membrane-Coated Nanoparticles. *Molecules* 2023; 28(5): 2130 PMID: 36903399.
 66. Wu HH, Zhou Y, Tabata Y, Gao JQ. Mesenchymal stem cell-based drug delivery strategy: from cells to biomimetic. *J Control Release* 2019; 294: 102-113 PMID: 30553849.
 67. Xie L, Zhang C, Liu M, Huang J, Jin X, Zhu C, et al. Nucleus-Targeting Manganese Dioxide Nanoparticles Coated with the Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Membrane for Cancer Cell Therapy. *ACS applied materials & interfaces* 2023; 15(8): 10541-10553 PMID: 36787533.
 68. Zhang J, Wei L, Ma X, Wang J, Liang S, Chen K, et al. pH-sensitive tumor-tropism hybrid membrane-coated nanoparticles for reprogramming the tumor microenvironment and boosting the antitumor immunity. *Acta Biomater* 2023; 166:470-484.
 69. Mu X, Zhang M, Wei A, Yin F, Wang Y, Hu K, et al. Doxorubicin and PD-L1 siRNA co-delivery with stem cell membrane-coated polydopamine nanoparticles for the targeted chemoimmunotherapy of PCa bone metastases. *Nanoscale* 2021;13(19):8998-9008.
 70. Lian S, Xie X, Lu Y, Jia L. Checkpoint CD47 Function on Tumor Metastasis and Immune Therapy. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 9105-9114 PMID: 31806995.
 71. Yayan J, Franke KJ, Berger M, Windisch W, Rasche K. Adhesion, metastasis, and inhibition of cancer cells: a comprehensive review. *Mol Biol Rep* 2024; 51(1):165 PMID: 38252369.
 72. Fang RH, Hu CM, Luk BT, Gao W, Copp JA, Tai Y, et al. Cancer Cell Membrane-Coated Nanoparticles for Anticancer Vaccination and Drug Delivery. *Nano Lett* 2014; 14(4): 2181-2188 PMID: 24673373.
 73. Liu Z, Wang F, Liu X, Sang Y, Zhang L, Ren J, et al. Cell membrane-camouflaged

- liposomes for tumor cell-selective glycans engineering and imaging in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(30) PMID: 34301864.
74. Liu WL, Zou MZ, Liu T, Zeng JY, Li X, Yu WY, et al. Cytomembrane nanovaccines show therapeutic effects by mimicking tumor cells and antigen presenting cells. *Nat Commun* 2019; 10(1):3199 PMID: 31324770.
 75. Chen Z, Zhao P, Luo Z, Zheng M, Tian H, Gong P, et al. Cancer Cell Membrane–Biomimetic Nanoparticles for Homologous-Targeting Dual-Modal Imaging and Photothermal Therapy. *ACS Nano* 2016; 10(11): 10049-10057 PMID: 27934074.
 76. Zhang S, Zhang X, Gao H, Zhang X, Sun L, Huang Y, et al. Cell Membrane-Coated Biomimetic Nanoparticles in Cancer Treatment. *Pharmaceutics* 2024; 16(4):531 PMID: 38675192.
 77. Guo Q, Wang S, Xu R, Tang Y, Xia X. Cancer cell membrane-coated nanoparticles: a promising anti-tumor bionic platform. *RSC Advances* 2024; 14(15):10608-10637.
 78. Gan J, Du G, He C, Jiang M, Mou X, Xue J, et al. Tumor cell membrane enveloped aluminum phosphate nanoparticles for enhanced cancer vaccination. *J Controlled Release* 2020; 326: 297-309 PMID: 32659330.
 79. Chen Q, Zhang L, Li L, Tan M, Liu W, Liu S, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for bimodal imaging-guided photothermal therapy and docetaxel-enhanced immunotherapy against cancer. *J Nanobiotechnology* 2021; 19(1):449 PMID: 34952587.
 80. Wu D, Shou X, Zhang Y, Li Z, Wu G, Wu D, et al. Cell membrane-encapsulated magnetic nanoparticles for enhancing natural killer cell-mediated cancer immunotherapy. *Nanomedicine* 2021; 32: 102333 PMID: 33188908.
 81. Li S, Dong S, Wu J, Lv X, Yang N, Wei Q, et al. Surgically Derived Cancer Cell Membrane-Coated R837-Loaded Poly(2-Oxazoline) Nanoparticles for Prostate Cancer Immunotherapy. *ACS applied materials & interfaces* 2023; 15(6): 7878-7886 PMID: 36738473.
 82. Bu LL, Rao L, Yu GT, Chen L, Deng WW, Liu JF, et al. Cancer Stem Cell-Platelet Hybrid Membrane-Coated Magnetic Nanoparticles for Enhanced Photothermal Therapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Advanced Functional Materials* 2019; 29(10): 1807733.
 83. Pan Y, Yu L, Liu L, Zhang J, Liang S, Parshad B, et al. Genetically engineered nanomodulators elicit potent immunity against cancer stem cells by checkpoint blockade and hypoxia relief. *Bioact Mater* 2024; 38: 31-44 PMID: 38699238.
 84. Altammar KA. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Front Microbiol* 2023; 14: 1155622 PMID: 37180257.
 85. Sultana A, Zare M, Thomas V, Kumar TSS, Ramakrishna S. Nano-based drug delivery systems: Conventional drug delivery routes, recent developments and future prospects. *Medicine in Drug Discovery* 2022; 15: 100134.
 86. Egwu CO, Alope C, Onwe KT, Umoke CI, Nwafor J, Eyo RA, et al. Nanomaterials in Drug Delivery: Strengths and Opportunities in Medicine. *Molecules* 2024; 29(11): 2584 PMID: 38893460.

87. Dash P, Piras AM, Dash M. Cell membrane coated nanocarriers - an efficient biomimetic platform for targeted therapy. *J Control Release* 2020; 327: 546-570 PMID: 32911013.
88. Le Q-V, Lee J, Lee H, Shim G, Oh Y-K. Cell membrane-derived vesicles for delivery of therapeutic agents. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11(8): 2096-2113 PMID: 34522579.
89. Gan J, Huang D, Che J, Zhao Y, Sun L. Biomimetic nanoparticles with cell-membrane camouflage for rheumatoid arthritis. *Matter* 2024;7(3):794-825.
90. Liu H, Su YY, Jiang XC, Gao JQ. Cell membrane-coated nanoparticles: a novel multifunctional biomimetic drug delivery system. *Drug Deliv Transl Res* 2023; 13(3): 716-737 PMID: 36417162.
91. Rao L, Cai B, Bu LL, Liao QQ, Guo SS, Zhao XZ, et al. Microfluidic Electroporation-Facilitated Synthesis of Erythrocyte Membrane-Coated Magnetic Nanoparticles for Enhanced Imaging-Guided Cancer Therapy. *ACS Nano* 2017; 11(4): 3496-3505 PMID: 28272874.
92. Zhong X, Na Y, Yin S, Yan C, Gu J, Zhang N, et al. Cell Membrane Biomimetic Nanoparticles with Potential in Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules* 2023; 28(5):2336 PMID: 36903581.
93. Tikhonov A, Kachanov A, Yudaeva A, Danilik O, Ponomareva N, Karandashov I, et al. Biomimetic Nanoparticles for Basic Drug Delivery. *Pharmaceutics* 2024; 16(10):1306 PMID: 39458635.
94. Mohammadi Dargah M, Pedram P, Cabrera-Barjas G, Delattre C, Nesic A, Santagata G, et al. Biomimetic synthesis of nanoparticles: A comprehensive review on green synthesis of nanoparticles with a focus on *Prosopis farcta* plant extracts and biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science* 2024; 332:103277.
95. Zhang Y, Xie Y, Zhang C, Wu M, Feng S. Preparation of porous magnetic molecularly imprinted polymers for fast and specifically extracting trace norfloxacin residue in pork liver. *J Sep Sci* 2020; 43(2): 478-485 PMID: 31633312.
96. Fondaj D, Arduino I, Lopodota AA, Denora N, Iacobazzi RM. Exploring the Microfluidic Production of Biomimetic Hybrid Nanoparticles and Their Pharmaceutical Applications. *Pharmaceutics* 2023; 15(7): 1953 PMID: 37514139.
97. Zinger A. Unleashing the potential of cell biomimetic nanoparticles: Strategies and challenges in their design and fabrication for therapeutic applications. *J Control Release* 2023; 358: 591-600 PMID: 37146767.