



Новые терапевтические агенты для лечения глиобластомы

А.Р. Кондратьева, В.С. Анисимова, Н.Р. Романов, К.И. Никитин,
Л. Чбури Раад Махмоод, Ю.А. Сорокина, к.б.н., О.В. Занозина, д.м.н.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

Для цитирования: Кондратьева А.Р., Анисимова В.С., Романов Н.Р. и др. Новые терапевтические агенты для лечения глиобластомы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (48): 44–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2023- 2023-19-48-44-48

Глиобластома – наиболее распространенная и агрессивная опухоль головного мозга с низкими показателями выживаемости и высокими показателями рецидивирования. Несмотря на существующие способы терапии, средняя выживаемость остается низкой, а гетерогенность опухоли, диффузная инвазивность и необходимость преодоления гематоэнцефалического барьера усложняют разработку новых методов терапии заболевания. В обзоре представлены последние на момент написания работы потенциальные терапевтические агенты для лечения глиобластом: ингибиторы тирозинкиназы, иммунотерапевтические средства, каннабиноиды, микроРНК, мРНК, наночастицы и аптамеры. Выделены наиболее исследованные методы лечения с использованием аптамеров, онколитических вирусов в составе иммунотерапии, ингибиторов тирозинкиназы, микроРНК (в частности, miR-138, miR-137, miR-124, miRNA-21) и мРНК, в качестве переносчиков для транспорта агентов в клетки опухоли – аптамеров, наночастиц и вирусных векторов. Выявлена необходимость в проведении дополнительных масштабных исследований.

Ключевые слова: глиома, глиобластома, фармакотерапия глиобластом, мРНК, микроРНК, наночастицы, аптамеры, каннабиноиды, иммунотерапия глиобластом, ингибиторы тирозинкиназы

Введение

Глиобластома – наиболее агрессивная форма глиом, является самой распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых с уровнем заболеваемости 3,7 на 100 тыс. человеко-лет [1, 2]. Выделяют первичные и вторичные глиобластомы. Первичные глиобластомы синтезируются *de novo* и составляют 90% от общего числа, вторичные – из анапластической астроцитомы или диффузной астроцитомы низкой степени. Морфологически глиомы полностью неразличимы, тем не менее несходство можно обнаружить в генетических признаках и эпигенетических проявлениях. Главным отличием вторичной глиобластомы от первичной является мутация гена изоцитратдегидрогеназы 1 (ИДГ1; IDH1 – в англоязычной литературе). Данная мутация также присутствует при диффузной астроцитоме низкой степени и олигодендроглиоме, что объясняется их взаимосвязью с образованием вторичной глиобластомы. Медиана выживаемости достигает 14 месяцев для пациентов, получающих лечение, комбинированное

с лучевой терапией. Методы лечения на данный момент представлены радиотерапией, химиотерапией и хирургической резекцией [3].

Существующие методы лечения позволяют лишь ненадолго продлить жизнь пациента, оставляя среднюю выживаемость низкой относительно менее агрессивных глиом и тем более не позволяя достичь реконвалесценции. Тем не менее в настоящее время начали активно разрабатываться новые терапевтические агенты, которые могли бы уменьшить или снизить риск рецидива, повысить общую выживаемость, а также агенты, направленные на достижение элиминации опухолевых клеток. В данной работе рассмотрены и проанализированы следующие терапевтические агенты: ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor), рецептора фактора роста эндотелия сосудов VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) и рецептора фактора роста тромбоцитов PDGFR (platelet-derived growth factor receptor), иммунотерапевтические средства, микроРНК, мРНК, аптамеры.



Терапевтический метод на основе мРНК

Для разработки возможных вариантов генной терапии в последние годы активно изучается процесс метилирования мРНК в клетках глиобластомы. Метилирование достигается регуляцией гена, вызывающей модификацию м6А (N6-метиладенозин). Модификация происходит следующим образом: метилтрансферазы катализируют метилирование аденина в положении N6 с участием, помимо метилтрансфераз, деметилазы и белков распознавания м6А. Потеря гена METTL3 в некоторых случаях приводит к дифференцировке клеток [4], поэтому его можно рассматривать как потенциальную молекулярную мишень в терапии глиобластомы [5]. Среди деметилаз ALKBH5 влияет на самообновление и пролиферацию клеток глиобластомы, а удаление FTO повышает концентрацию м6А, снижает клеточную пролиферацию, усиливает апоптоз и увеличивает дифференциацию клеток. Для разработки терапии значение имеет и изучение м6А-связывающих белков, к примеру, потеря белка YTHDF1 в классических дендритных клетках (кДК) *in vivo* усиливает перекрестную презентацию опухолевых антигенов [4]. Еще одним вариантом терапии, основанной на мРНК, является терапия с помощью воздействия регуляторного фактора интерферона 5 на опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs – tumor-associated macrophages), доставляемые при использовании наночастиц. Опухоль-ассоциированные макрофаги фенотипа M1 обучены фагоцитировать патогены и могут выполнять антиопухолевую функцию, тогда как опухоль-ассоциированные макрофаги фенотипа M2, напротив, экспрессируют онкогенные факторы, вызывают иммуносупрессию и преобладают в микросреде опухолей [6]. Научный интерес заключается в разработке способа перепрограммировать TAMs M2-типа в TAMs M1-типа. Одним из эффекторов, способных к индукции указанного процесса, является регуляторный фактор интерферона 5. Однако так как данный фактор обладает токсичностью, а его употребление в виде медикаментов связано с развитием ряда побочных эффектов, до недавнего времени вопрос возможности доставки этого агента в микросреду опухоли был не решен. В 2019 г. результаты исследования *in vivo* F. Zhang и соавт. показали возможность доставки мРНК, в которой был закодирован регуляторный фактор интерферона 5, с помощью наночастиц из поли-бета-аминоэфиров на трех доклинических моделях солидных опухолей. Исследование продемонстрировало, что наночастицы, вводимые локально или системно, могут доставлять гены, кодирующие главные регуляторы поляризации макрофагов, чтобы перепрограммировать иммуносупрессивные макрофаги в фенотипы, уничтожающие опухоль [7].

Потенциал применения микроРНК в терапии глиобластом

МикроРНК – короткие (20–25 нуклеотидов) участки некодирующей РНК, которые связываются с мРНК и ингибируют процесс трансляции мРНК в белки [8]. В клетках глиобластомы различные микроРНК способны ингибировать синтез белков, участвующих в развитии или подавлении канцерогенеза.

В исследовании M. Yeh и соавт. была показана терапевтическая значимость miR-138 как супрессора опухоли и ингибитора экспрессии CD44. Последнее действие направлено на ингибирование пролиферации клеток глиобластомы *in vitro* посредством остановки клеточного цикла [9].

Похожие результаты были показаны в исследовании J. Silber и соавт. при изучении роли miRNA-137 и miRNA-124. Повышение их экспрессии ведет к ингибированию пролиферации опухолевых клеток [10]. Онкогенные микроРНК, также называемые *онкомиры*, провоцируют процесс образования и размножения опухолевых клеток, главным образом путем ингибирования генов-супрессоров опухолей, а также генов, контролирующих клеточный рост, дифференцировку и апоптоз [11.] Одной из таких молекул микроРНК является miRNA-21. Данная молекула участвует в супрессии процесса апоптоза, репрограммировании микроокружения опухоли, повышает инвазивность опухолевых клеток и ангиогенез, а также отвечает за резистентность к химиотерапии и лучевой терапии [12]. Тем не менее необходимы целенаправленные исследования, особенно в отношении безопасных и эффективных способов доставки ингибирующих молекул против данных онкогенных микроРНК в клетки глиобластомы.

Ингибиторы тирозинкиназы

Особый интерес вызывают ингибиторы, нацеленные на рецепторные тирозинкиназы, такие как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), а также рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) [13]. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) играет центральную роль в патогенезе и прогрессии различных видов опухолей [14].

На данный момент есть три поколения ингибиторов EGFR. Ингибиторы первого поколения: гефитиниб (ZD1839; Iressa), эрлотиниб (OSI-774; Tarceva) и лапатиниб (GW572016; Tykerb/Tyverb). Данные препараты показали перспективные результаты в подавлении роста опухоли и улучшении выживаемости в доклинических моделях, но их активность у пациентов была ограниченной, потому что эрлотиниб и гефитиниб влияют на активность EGFR, подвергшегося мутациям в экзонах 19 и 21 тирозинкиназного домена. Данные мутации отсутствуют при глиобластоме, что может способствовать снижению выживаемости у пациентов, получающих эрлотиниб или гефитиниб [15].

К ингибиторам второго поколения относят афатиниб и дакомитиниб. Данные препараты предназначены для необратимого связывания с тирозинкиназным доменом EGFR и других членов семейства ERBB. Так, в доклинических исследованиях афатиниб и дакомитиниб показали высокую эффективность, но дальнейшее их применение в терапевтической практике требует дополнительных исследований [16, 17].

Ингибиторы EGFR третьего поколения представлены препаратами роцилетиниб и AZD9291. В данный момент препараты проходят доклинические испытания при глиобластоме. Эти препараты эффективно преодолевают

резистентность, вызванную мутацией EGFR T790M при немелкоклеточном раке легкого, улучшая выживаемость, хотя мутация T790M нечаста у пациентов с глиобластомой. Данные препараты могут эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что делает их привлекательными кандидатами для ингибирования EGFR при глиобластоме [18].

В настоящее время ингибиторы EGFR и EGFRvIII еще не показали явных клинических преимуществ. ГЭБ четко ограничивает концентрацию лекарственного средства в опухолях и является важным фактором устойчивости глиобластомы к ингибиторам EGFR [19]. Также мишенью ингибиторов тирозинкиназы может быть рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR). Гиперактивность пути рецептора PDGFRa может быть инициирующим событием при глиобластоме человека в результате увеличения дозы гена *PDGFA*, вызванного хромосомным нерасхождением в результате появления множества копий хромосомы 7, которая содержит ген А-цепи PDGF [20].

Ингибитором PDGFR является препарат иматиниб, низкомолекулярный ингибитор PDGFR, однако клинические испытания по применению новых оказались разочаровывающими, так как выживаемость без прогрессирования через шесть месяцев составила всего 10,6% (n = 158 человек с прогрессирующей глиобластомой) [21].

Следующей важной мишенью для ингибиторов тирозинкиназы является рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). Единственным препаратом таргетной терапии для лечения рецидивирующей глиобластомы, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов (FDA) в США, стал бевацизумаб, который представляет собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела. Данный препарат связывается с VEGF-A, предотвращает его взаимодействие с VEGFR1 и VEGFR2 на поверхности эндотелиальных клеток. Хотя бевацизумаб продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования, он не имел преимуществ в отношении общей выживаемости, что указывает на то, что нацеливание только на VEGFR недостаточно для ингибирования роста опухоли [22].

Аптамеры

Аптамеры представляют собой короткие одно- или двуцепочечные молекулы олигонуклеотидов ДНК или РНК. В последние годы были разработаны аптамеры против нуклеолина, которые потенциально способны стимулировать доставку лекарств к клеткам глиобластомы. AS1411 представляет собой двуцепочечный олигонуклеотид ДНК, используемый в качестве агента для доставки наночастиц, других олигонуклеотидов и малых молекул в опухолевые клетки, сверхэкспрессирующие нуклеолин. Также помимо лекарственных веществ для доставки и последующего уничтожения клеток глиобластомы используют плазмиды, кодирующие цитотоксичные белки. Одним из наиболее наглядных примеров является использование аптамера AS1411 (APT), встроенного в плазмиду, для доставки гена растительного токсина сапорина в опу-

холевые клетки глиобластомы. По результатам проведенных исследований было показано 50%-ное снижение жизнеспособности целевых клеток [23].

Были разработаны аптамеры Gint4 и C14. Gint4 при испытаниях показали уменьшение миграции и пролиферации за счет остановки клеточного цикла в S-фазе и стимуляцию их дифференцировки. C14 является проапоптоическим аптамером, обладает специфичностью против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и также ингибирует в EGFR-положительных клетках глиобластомы синтез антиапоптоического белка STAT3, избирательно индуцирует гибель клеток в результате активации каспазы-3, каспазы-8 и PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимераза) [24].

Иммунотерапия на основе онколитических вирусов

Использование вирусов в качестве лекарственных средств против глиобластомы имеет множество преимуществ, например, способность противодействовать иммуносупрессивным механизмам глиом и при попадании внутрь опухолевых клеток активировать иммунную реакцию против них. Есть несколько онколитических вирусов, которые были изучены на предмет их потенциала в лечении глиобластомы [25].

Среди всех векторов условно-реплицирующиеся аденовирусы являются перспективными агентами для лечения опухолей из-за их способности размножаться и вызывать лизис опухолевых клеток и их окружения. На протяжении десятилетий было показано, что протеаза L3 и белок смерти аденовируса E3 вызывают реорганизацию цитоскелета клетки-хозяина и способствуют распространению аденовируса. Чтобы избежать побочных эффектов и улучшить тропизм к опухоли, вирус генетически сконструирован с введением промотора обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT-human telomerase reverse transcriptase), который влияет на экспрессию аденовирусного гена E1A, позволяя онколитическому вирусу реплицироваться только в опухолевых клетках (теломераза-положительные клетки) [26].

Все более многообещающие результаты получены от аденовируса DNX-2401, который избирательно инфицирует клетки глиомы после прямой инъекции в участок опухоли или полость резекции. В настоящее время данный вирус изучается в нескольких исследованиях I и II фаз в качестве комбинированной терапии [27].

Также в настоящее время все более перспективным для дальнейших исследований становится вирус Зика с его способностью заражать и убивать стволовые клетки глиобластомы. Его селективность по отношению к стволовым клеткам глиобластомы, по-видимому, зависит от оси SOX2 – интегрин – $\alpha\beta5$. Как SOX2, так и $\alpha\beta5$ высоко экспрессируются в стволовых клетках глиобластомы [28]. Измерение активного хроматина с помощью иммунопреципитации гистона 3 лизина 27 ацетилхроматина с последующим глубоким секвенированием (H3K27ac ChIP-seq) стволовых клеток глиобластомы выявило активацию локуса гена ITGAV (интегрин альфа-V) в этих клетках. SOX2 связывался в локусе гена ITGAV с помощью ChIP-seq, и его свя-



зывание было ассоциировано с увеличением метки активного хроматина H3K27ac в этом локусе. Таким образом, как SOX2, так и $\alpha\text{v}\beta 5$ могут представлять собой потенциальную мишень для будущей противовирусной терапии. Исследования показали уменьшение размеров опухолей как *in vitro*, так и *in vivo* [29].

Выводы

В результате анализа существующей научной литературы было выявлено несколько групп терапевтических агентов, которые могут претендовать на роль эффективных лекарственных препаратов для лечения глиобластом, что и являлось целью данного научного обзора. Наиболее изученными потенциальными методами лечения глиобластомы являются терапия с помощью аптамеров, онколитических вирусов в составе иммунотерапии, ингибиторов тирозинкиназы, микроРНК, в частности miR-138, miR-137, miR-124, miRNA-21, и мРНК. Тем не менее проблемой является разработка переносчиков для транспорта агентов в клетки опухоли. Среди переносчиков наиболее хорошо изучены аптамеры, наночастицы и вирусные векторы. Использование микроРНК и мРНК в качестве терапевтических агентов имеет под собой достаточные основания с точки зрения понимания механизмов их действия, тем не менее научному сообществу предстоит более подробно исследовать в широких масштабах терапевтическую ценность каждого типа микроРНК и мРНК при глиобластоме, их безопасность, а также сравнить их эффективность с эффективностью уже используемых лекарственных средств.

Аптамеры как метод терапии имеют неоспоримые преимущества: высокая точность, низкая иммуногенность и высокая биодоступность. Но из-за относительно небольшого числа исследований и отсутствия данных об их поведении в человеческом организме наряду с их высокой чувствительностью к нуклеазам встает вопрос их приоритета над другими способами медикаментозной терапии глиобластомы.

Иммунотерапия имеет большие перспективы в лечении глиобластом. Использование иммунных клеток

человека является одним из наиболее безопасных способов терапии опухолей. Нахождение способов сенсибилизации иммунной системы человека против клеток злокачественных новообразований может помочь не только в деле их лечения, но и профилактики. Именно поэтому наиболее исследуемым направлением терапии глиобластомы является иммунотерапия.

Ингибиторы тирозинкиназы хорошо зарекомендовали себя как противоопухолевые препараты и как средство таргетной терапии. В лечении глиобластомы можно выделить ингибиторы, которые влияют на EGFR, PDGFR и VEGFR. Их преимущество в том, что они нацелены не на весь организм, а на конкретные сигнальные пути, вызывая при этом меньшее количество побочных реакций. На данный момент главной проблемой ингибиторов тирозинкиназ является преодоление ГЭБ. Однако уже сейчас препараты данной группы проходят клинические испытания, показывая эффективность в преодолении ГЭБ. Большинство авторов склоняются к тому, что комбинированная терапия, включающая ингибиторы тирозинкиназ, будет более эффективна в терапии глиобластомы. Тем не менее необходимо получить более подробные данные клинических исследований.

Таким образом, существует несколько групп новых терапевтических агентов для борьбы с глиобластомой, которые могут позволить преодолеть резистентность к имеющимся средствам лечения и добиться длительной ремиссии у пациентов. Однако многие из них нуждаются в дополнительных, более масштабных исследованиях, результаты которых необходимо получить и проанализировать, прежде чем с уверенностью говорить о безопасности и эффективности представленных в обзоре способов терапии глиобластомы.

Полученные в результате изучения авторами имеющейся научной литературы данные могут быть использованы учеными для определения вектора дальнейших исследований; врачами нейрохирургами, онкологами, неврологами – для принятия решения о доверии способам терапии, описанным в обзоре, и определения возможной тактики ведения пациентов с глиобластомой. ☺

Литература

1. Rulseh A.M., Keller J., Klener J., et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World J. Surg. Oncol.* 2012; 10: 220.
2. Poon M.T.C., Sudlow C.L.M., Figueroa J.D., et al. Longer-term (≥ 2 years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Reports.* 2020; 10 (1): 11622.
3. Davis M.E. Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2016; 20 (5): 1–8.
4. Zheng Y., Luo Y., Chen X., et al. The role of mRNA in the development, diagnosis, treatment and prognosis of neural tumors. *Mol. Cancer.* 2021; 20 (1): 49.
5. Visvanathan A., Patil V., Arora A., et al. Essential role of METTL3-mediated m6A modification in glioma stem-like cells maintenance and radioresistance. *Oncogene.* 2018; 37 (4): 522–533.
6. Jang H., Kim E.H., Chi S.G., et al. Nanoparticles targeting innate immune cells in tumor microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (18): 10009.
7. Zhang F., Parayath N.N., Ene C.I., et al. Genetic programming of macrophages to perform anti-tumor functions using targeted mRNA nanocarriers. *Nat. Commun.* 2019; 10 (1): 3974.
8. Areeb Z., Stylli S.S., Koldej R., et al. MicroRNA as potential biomarkers in glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2015; 125 (2): 237–248.
9. Yeh M., Wang Y.Y., Yoo J.Y., et al. MicroRNA-138 suppresses glioblastoma proliferation through downregulation of CD44. *Sci. Reports.* 2021; 11 (1): 9219.

10. Silber J. Potential therapeutic role of microRNAs in glioblastoma multiforme. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4 (10): 526.
11. Ahir B.K., Ozer H., Engelhard H.H., et al. MicroRNAs in glioblastoma pathogenesis and therapy: a comprehensive review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017; 120: 22–33.
12. Aloizou A.M., Pateraki G., Siokas V., et al. The role of MiRNA-21 in gliomas: hope for a novel therapeutic intervention? *Toxicol. Rep.* 2020; 7: 1514–1530.
13. Francipane M.G., Douradinha B., Chinnici C.M., et al. Zika virus: a new therapeutic candidate for glioblastoma treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (20): 10996.
14. Oda K., Matsuoka Y., Funahashi A., et al. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Mol. Syst. Biol.* 2005; 1 (1).
15. An Z., Aksoy O., Zheng T., et al. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene.* 2018; 37 (12): 1561–1575.
16. Reardon D.A., Nabors L.B., Mason W.P., et al. Phase I/randomized phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, with or without protracted temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* Published online August 19, 2014.
17. Zahonero C., Aguilera P., Ramírez-Castillejo C., et al. Preclinical test of dacomitinib, an irreversible EGFR inhibitor, confirms its effectiveness for glioblastoma. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (7): 1548–1558.
18. Cross D.A.E., Ashton S.E., Ghorghiu S., et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4 (9): 1046–1061.
19. Roth P., Weller M. Challenges to targeting epidermal growth factor receptor in glioblastoma: escape mechanisms and combinatorial treatment strategies. *Neuro Oncol.* 2014; 16 (8): viii14–viii19.
20. Ozawa T., Riester M., Cheng Y.K., et al. Most human non-GCIMP glioblastoma subtypes evolve from a common proneural-like precursor glioma. *Cancer Cell.* 2014; 26 (2): 288–300.
21. Uhrbom L., Nerio E., Holland E.C. Dissecting tumor maintenance requirements using bioluminescence imaging of cell proliferation in a mouse glioma model. *Nat. Med.* 2004; 10 (11): 1257–1260.
22. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (8): 699–708.
23. di Leandro L., Giansanti F., Mei S., et al. Aptamer-driven toxin gene delivery in U87 model glioblastoma cells. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 588306.
24. Weller M., Butowski N., Tran D.D., et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1373–1385.
25. Srinivasan V.M., Lang F.F., Kan P. Intraarterial delivery of virotherapy for glioblastoma. *Neurosurg. Focus.* 2021; 50 (2): E7.
26. Kamynina M., Tskhovrebova S., Fares J., et al. Oncolytic virus-induced autophagy in glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (14): 3482.
27. Philbrick B., Adamson D.C. DNX-2401: an investigational drug for the treatment of recurrent glioblastoma. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2019; 28 (12): 1041–1049.
28. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F., et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995; 19 (3): 183–232.
29. Zhu Z., Gorman M.J., McKenzie L.D., et al. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. *J. Exper. Med.* 2017; 214 (10): 2843–2857.

New Therapeutic Agents for the Treatment of Glioblastoma

A.R. Kondratyeva, V.S. Anisimova, N.R. Romanov, K.I. Nikitin, L. Jburi Raad Mahmood, Yu.A. Sorokina, PhD, O.V. Zanozina, PhD

Privolzhsky Research Medical University

Contact person: Olga V. Zanozina, zwx2@mail.ru

Glioblastoma is the most common and aggressive brain tumor with low survival rates and high recurrence rates. Despite existing therapies, the average survival rate remains low, and tumor heterogeneity, diffuse invasiveness, and the need to overcome the blood-brain barrier complicate the development of new methods of treating the disease. The review presents the latest potential therapeutic agents for the treatment of glioblastomas at the time of writing: tyrosine kinase inhibitors, immunotherapeutic agents, cannabinoids, microRNA, mRNA, nanoparticles and aptamers. Highlighted the most studied treatment methods using aptamers, oncolytic viruses as part of immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors, microRNAs (in particular miR-138, miR-137, miR-124, miRNA-21) and mRNA; as carriers for transport agents into tumor cells – aptamers, nanoparticles and viral vectors. The need for additional large-scale research has been identified.

Keywords: glioma, glioblastoma, pharmacotherapy for glioblastomas, mRNA, microRNA, nanoparticles, aptamers, cannabinoids, immunotherapy for glioblastomas, tyrosine kinase inhibitors