



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГЛИБЛАСТОМЫ

Н. С. Кузнецова, С. В. Гурова[✉], А. С. Гончарова, Е. В. Заикина, М. А. Гусарева, М. С. Зинькович

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ gurova.sophie@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Глиобластома (ГБМ) является наиболее злокачественной и часто встречающейся первичной опухолью центральной нервной системы. В течение последних лет ГБМ классифицировали и лечили в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая подразделяет ее на первичную и вторичную. Считается, что ГБМ происходит из глиальных клеток, имеет диффузный характер роста, однако ее этиология и патофизиология не вполне изучены на сегодняшний день. Быстрое прогрессирование опухоли, её анатомическая локализация в головном мозге часто ограничивают эффективность терапевтических вмешательств. Несмотря на все научно-технические достижения, ГБМ остается неизлечимым заболеванием с медианой выживаемости пациентов примерно 18 мес. Стандартные схемы лечения, включающие в себя максимальное хирургическое удаление опухоли с последующим облучением и химиотерапией, не обеспечивают удовлетворительных результатов.

Значительные успехи в понимании молекулярной патологии ГБМ и связанных с ней сигнальных путей открыли возможности для новых методов лечения впервые диагностированных и рецидивирующих опухолей. Многоцелевой терапевтический подход, направленный на использование соединений, способных ингибировать более чем одну конкретную молекулярную мишень, представляет собой многообещающую альтернативу стандартным методам лечения. В настоящее время изучаются такие инновационные варианты лечения как применение низкомолекулярных ингибиторов, нацеленных на нарушение сигнальных путей, иммунотерапия, включающая ингибиторы контрольных точек, онколитические вакцины, CAR-T-терапия, использование систем доставки лекарств. С точки зрения применения инновационного подхода особый интерес представляет разработка систем адресной доставки лекарств, так как именно эта стратегия выглядит наиболее перспективной в связи с ее способностью увеличивать биодоступность и эффективность как стандартных, так и впервые тестируемых препаратов. В данном обзоре обсуждаются результаты доклинических и клинических исследований инновационных терапевтических подходов, их преимущества и недостатки. Ожидается, что реализация междисциплинарного подхода способна объединить результаты передовых исследований в этой области, привести к созданию новых обнадеживающих терапевтических стратегий в отношении пациентов с ГБМ.

Ключевые слова:

глиобластома, наночастицы, иммунотерапия, низкомолекулярные ингибиторы

Для корреспонденции:

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: gurova.sophie@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кузнецова Н. С., Гурова С. В., Гончарова А. С., Заикина Е. В., Гусарева М. А., Зинькович М. С. Современные подходы к терапии глиобластомы. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 52-64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-6>, <https://elibrary.ru/iicmmc>

Статья поступила в редакцию 08.06.2022; одобрена после рецензирования 17.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Кузнецова Н. С., Гурова С. В., Гончарова А. С., Заикина Е. В., Гусарева М. А., Зинькович М. С., 2023

MODERN APPROACHES TO GLIOBLASTOMA THERAPY

N. S. Kuznetsova, S. V. Gurova[✉], A. S. Goncharova, E. V. Zaikina, M. A. Gusareva, M. S. Zinkovich

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ gurova.sophie@gmail.com

ABSTRACT

Glioblastoma (GBM) is the most malignant and the most common primary tumor of the central nervous system. During the last several years GBM has been classified and managed according to the World Health Organization (WHO) criteria which subdivide it into primary and secondary GBM. As it is suggested, GBM originates from glial cells and has a diffuse growth pattern, but its etiology and pathophysiology are poorly investigated up to date. Its rapid progression and anatomical location in the brain often limits the effectiveness of therapeutic interventions. Despite all scientific and technological advances, GBM remains an incurable disease with a median survival of approximately 18 months. Standard treatment options involving maximal safe resection of the tumor followed with radiotherapy and chemotherapy do not provide satisfactory results.

Better understanding of the molecular pathology of GBM and its associated signaling pathways has opened up possibilities for new treatments for newly diagnosed and relapsing tumors. A multitargeted therapeutic approach using compounds capable of inhibiting more than one specific molecular target is a promising alternative to conventional therapies.

Currently, specialists study such innovative treatment options as small molecule inhibitors aimed at signaling pathway disruptions, immunotherapy, including checkpoint inhibitors, oncolytic vaccines, CAR T-cell therapy, and drug delivery systems. In terms of an innovative approach, the elaboration of targeted drug delivery systems is of particular interest, since this strategy looks the most promising due to its ability to increase the bioavailability and effectiveness of both standard and newly tested agents. This review discusses results of preclinical and clinical studies of innovative therapeutic approaches, their advantages and disadvantages. An interdisciplinary approach is expected to be able to combine the results of cutting-edge research in this area and to provide novel promising therapeutic strategies for patients with GBM.

Keywords:

glioblastoma, nanoparticles, immunotherapy, small-molecule inhibitors

For correspondence:

Sofya V. Gurova – junior research fellow of the testing laboratory center, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: gurova.sophie@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>

SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kuznetsova N. S., Gurova S. V., Goncharova A. S., Zaikina E. V., Gusareva M. A., Zinkovich M. S. Modern approaches to glioblastoma therapy. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 52-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-6>, <https://elibrary.ru/iicmmc>

The article was submitted 08.06.2022; approved after reviewing 17.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (ГБМ) является наиболее злокачественной и часто встречающейся первичной опухолью центральной нервной системы (ЦНС), составляющей 30 % всех опухолей ЦНС [1]. Считается, что ГБМ происходит из глиальных клеток, имеет диффузный характер роста, а ее этиология и патофизиология не вполне еще изучены на сегодняшний день [2]. В течение последних лет ГБМ классифицировали и лечили в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая подразделяет ее на первичную и вторичную [3]. Согласно ВОЗ первичная ГБМ возникает *de novo*, по своей природе агрессивная, характерна в основном для пожилых людей (медиана возраста 62 года), в то время как вторичная развивается посредством злокачественной прогрессии из менее агрессивных опухолей, таких как диффузная астроцитомы (grade II) или анапластическая астроцитомы (grade III) и проявляется у более молодых пациентов (медиана – 45 лет) [3]. Хотя ГБМ может возникнуть в любом возрасте, следует отметить, что заболеваемость увеличивается с возрастом, при этом средний возраст постановки диагноза составляет около 65 лет, медиана общей выживаемости составляет около 15–18 мес., а средний промежуток времени до рецидива – около 7 месяцев, при этом 5-летняя выживаемость составляет менее 10 % [4].

На сегодняшний день стандарт лечения пациентов с ГБМ предполагает максимальную хирургическую резекцию с последующей лучевой и химиотерапией, в качестве препарата первой линии используют темозоломид (ТМЗ) [4]. Из-за высокой степени инвазивности радикальная резекция первичной опухолевой массы не приводит к полному излечению, так как инфильтрирующие опухолевые клетки неизменно остаются в окружающих тканях. В связи с этим требуются проведение дальнейших этапов лечения в виде лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) для предотвращения прогрессирования и/или рецидива заболевания [4; 5]. ЛТ – один из способов борьбы со злокачественными новообразованиями/клетками, основанный на использовании ионизирующего излучения. Смерть клеток вызывается двумя причинами: клеточным стрессом и повреждением ДНК, представленными в виде одноцепочечных и двухцепочечных разрывов [5].

Химиотерапевтический этап основан на применении ТМЗ, который относится к классу алкилирующих агентов со способностью преодолевать гемато-

энцефалический барьер (ГЭБ). После абсорбции ТМЗ подвергается самопроизвольному гидролизу и превращается в активный метаболит 5-(3-метилтриазен-1-ил) имидазол-4-карбозамид, который далее гидролизует до катиона метилдiazония и 5-аминоимидазол-4-карбоксамиды [6].

Механизм действия препарата реализуется за счет переноса электрофильной алкильной группы на нуклеофильный атом ДНК, происходит метилирование азотистых оснований ДНК аденина (в положении N3) и гуанина (положении N7). В то же время различные виды повреждений, формирующихся в ДНК, активируют специфические пути репарации, которые позволяют устранять повреждения и могут способствовать резистентности к радио- и химиотерапии. В связи с этим усилия исследователей направлены на разработку различных подходов к лечению ГБМ, нацеленных на новые молекулярные мишени, которые можно было бы использовать в качестве терапевтических альтернатив. Тем не менее, большинство из них терпят неудачу во время клинических испытаний [6–11]. Эти неудачи могут быть связаны с компенсаторными механизмами за счет активации системы репарации ДНК, высокой системной токсичностью, недостаточной стабильностью препаратов и другими факторами.

Тем не менее, новые подходы к созданию оптимизированных методов лечения, связанные с пониманием сложной биологии ГБМ, способны увеличить выживаемость пациентов с этим заболеванием [7].

В связи с этим целью обзора стало, рассмотрение некоторых вариантов разрабатываемых на сегодняшний день новых терапевтических стратегий, таких как ингибирование патологических сигнальных путей, иммунотерапевтические препараты, системы доставки лекарств, а также обсуждение их достоинств и недостатков.

1. Терапевтические мишени, связанные с сигнальным путем p53.

TP53 является одним из часто deregулируемых генов при раке. Он кодирует белок p53, который связан с инвазией, миграцией, пролиферацией, предотвращением апоптоза и свойствами стволовых клеток ГБМ.

В норме p53 проявляет супрессорную активность, путем изменения экспрессии генов, участвующих в остановке клеточного цикла, апоптозе, дифференцировке стволовых клеток и клеточного старения. Обычно он активируется в ответ на повреждение ДНК, генотоксичность, активацию онкогенов, абер-

рантную передачу сигнала роста и гипоксию [8]. В нормальных условиях его активность низкая и контролируется белками MDM2 и MDM4 посредством убиквитинирования с последующей деградацией.

MDM2 и MDM4 действуют как онкогенные ингибиторы супрессивной активности p53 в отношении опухолей. MDM2 отрицательно регулирует p53, вызывая его деградацию в протеасоме. Таким образом, ингибирование взаимодействия MDM2/p53 для реактивации функции p53 является многообещающей стратегией лечения рака, в том числе ГБМ [9]. Транскрипция MDM2 индуцируется p53, создавая петлю отрицательной обратной связи. MDM4 в отличие от MDM2, который отвечает за расщепление p53, ингибирует этот белок, связывая его с домен активации транскрипции.

Амплификация MDM2 и MDM4 может инактивировать p53, что приводит к потере различных функций супрессоров опухолей: остановка роста, апоптоз, и старение [11; 12]. Было показано, что гены MDM2 и MDM4 амплифицируются и/или сверхэкспрессируются при нескольких различных типах рака [10].

P53 и интегрины $\alpha\beta 1$ так же играют важную роль в клеточных процессах, являясь частью пути конвергенции, который контролирует апоптоз злокачественных новообразований, что побуждает исследователей искать эффективные молекулы, которые могут регулировать обе мишени одновременно [11].

Например: идасанутлин (RG7388,) является ингибитором MDM2, имеет большую эффективность и селективность [12]. Он был признан привлекательной терапевтической стратегией реактивации p53 путем ингибирования MDM2 и MDM4, негативных супрессоров p53. Однако приобретенная резистентность и токсичность продолжают ограничивать разработку данного ингибитора MDM2 в качестве клинического противоопухолевого средств [13].

Нутлины принадлежат к цис-имидазолиновой группе молекул, которые были обнаружены путем скрининга химической библиотеки молекул, для изучения противораковой эффективности. Некоторые исследования на животных моделях показали, что лечение нутлинами, в частности nutlin3, приводило к увеличению концентрации p53, к усилению апоптоза и снижению онкогенности в клетках [14].

Позже были разработаны и протестированы в клинических испытаниях аналоги нутлина RG7388, MI77301, CGM097, MK8242 и AMG232. Было показано, что среди них AMG232 (KRT-232) является наиболее эффективным и селективным перораль-

ным ингибитором MDM2/p53 с благоприятными токсикологическими свойствами *in vitro* и *in vivo* [15]. AMG232 проявлял относительную селективность по отношению к стволовым клеткам wt-p53, был очень эффективен в ингибировании роста трехмерных опухолевых сфероидов [16]. Предполагается, что молекула будет иметь низкую скорость клиренса и длительный период полураспада у людей.

2. Ингибирование RTK.

Сигнальные каскады рецепторных тирозинкиназ (RTK) координируют внутриклеточную передачу сигналов в ответ на факторы роста, хемокины и другие внеклеточные стимулы для контроля биологических процессов [17]. В здоровых клетках активность рецепторов строго контролируется, а передача сигналов RTK регулирует клеточные процессы, такие как апоптоз, рост, выживание и трансляция. Активация RTK запускается связыванием внеклеточных лигандов, что приводит к олигомеризации рецепторов и аутофосфорилированию остатков тирозина в цитоплазматических доменах, что приводит к дальнейшей передаче сигнала, результатом которого является изменение экспрессии ряда белков важных для жизнедеятельности клетки [17; 18].

RTK включают более 50 различных рецепторов человека, среди которых, рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR/HER/ERBB) [18]. Было продемонстрировано, что мутации RTK ассоциированы с возникновением и прогрессированием множественных злокачественных новообразований, в том числе ГБМ.

Большое количество исследований показало, что злокачественные новообразования, в том числе ГБМ, характеризуются активным ангиогенезом за счет секреции регуляторных факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [19].

Семейство тромбоцитарного фактора роста (PDGF) необходимо для широкого спектра физиологических процессов, таких как миграция и пролиферация перicyтов, которые способствуют формированию и правильному функционированию кровеносных сосудов. Дерегулированная активность PDGFR способствует возникновению различных патологических состояний, и, следовательно, члены семейства PDGF/PDGFR являются важными терапевтическими мишенями [20].

Существует три основных подхода к ингибированию пути PDGF/PDGFR: 1) секвестрация лиганда нейтрализующими антителами, растворимыми внеклеточными частями рецепторов; 2) нарушение взаимодействия между лигандом и рецептором путем блокирования рецептора специфическими для рецептора антителами или низкомолекулярными ингибиторами; 3) использование низкомолекулярных ингибиторов для блокирования киназной активности PDGFR [21].

Иматиниб является одним из таких препаратов, оказывающих ингибирующее действие на PDGFR. Хотя иматиниб обладает активностью в отношении других злокачественных новообразований, он не показал значительной активности в отношении ГБМ во время клинических исследований. Рост опухоли и общая выживаемость оставались неизменными независимо от того, использовался препарат в моно- или комбинированной терапии [22; 23].

Тандутиниб – еще один ингибитор PDGFR, который показал незначительный терапевтический эффект в клинических испытаниях при рецидивирующей ГБМ. AG1433 является другой молекулой, ингибирующей PDGFR, которая доказала свою активность в доклинических исследованиях на нескольких клеточных линиях HGG (глиом высокой степени злокачественности) *in vitro*. В 2019 г. он был протестирован на 11 и 15 клеточных линиях HGG с лучевой терапией и без нее. Было обнаружено, что молекула AG1433 является эффективной, однако комбинация с облучением не увеличивает его активность [23].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет решающую роль не только в стимуляции роста опухолевых сосудов, но и в формировании иммунодепрессивного состояния. VEGF может ингибировать функцию Т-клеток, усиливать привлечение регуляторных Т-клеток (Treg) и супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC), препятствовать дифференцировке и активации дендритных клеток (ДК) [23]. Семейство VEGF включает VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и фактор роста плаценты (PlGF). Эти лиганды с различной аффинностью связываются с тремя эндотелиальными рецепторными тирозинкиназами: VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3 [24].

VEGF способствует ангиогенезу опухоли за счет стимуляции, пролиферации и выживания эндотелиальных клеток, а также увеличения проницаемости сосудов и рекрутирования сосудистых клеток-предшественников из костного мозга. В отличие от формирования зрелых сосудов в нормальных условиях, внутриопухолевые сосуды сложны, де-

организованы, нерегулярны и негерметичны, что приводит к гипоксии и неэффективной доставке противоопухолевых агентов в микроокружение опухоли [24]. Совокупность этих факторов позволяет рассматривать ингибитор ангиогенеза в качестве одного из вариантов противоопухолевой терапии.

Однако, отсутствие противоопухолевого эффекта при применении ингибитора VEGF, наблюдаемое в некоторых моделях ортотопических ксенотрансплантатов ГБМ у грызунов, может быть обусловлено снижением проницаемости и вазогенным отеком головного мозга. Несколько механизмов адаптивной резистентности могут нейтрализовать потенциальную первоначальную пользу, обеспечиваемую антиангиогенной терапией. В условиях ингибирования передачи сигналов VEGF опухоль и ее микроокружение высвобождают альтернативные проангиогенные факторы роста для стимуляции VEGF-независимого ангиогенеза, который дополнительно усиливается за счет рекрутирования проангиогенных миелоидных клеток [24; 25].

Одним из вариантов антиангиогенной терапии является бевацизумаб представляющей собой антитело к VEGF. Хотя бевацизумаб стал стандартной частью лечения рецидивов ГБМ, многочисленные исследования показали, что он, тем не менее, не увеличивает выживаемость [25–27].

Предполагается, что одновременное введение низкомолекулярных ингибиторов VEGF и PDGF может оказать положительное влияние на результаты химиолучевого лечения. Сорафениб представляет собой многоцелевой ингибитор RTK, который активен при VEGF (VEGFR-2 и –3) и PDGF (PDGF β и Kit). В доклинической оценке на клетках U87, вводимый в режиме монотерапии, продемонстрировал значительное улучшение выживаемости, однако при клинических исследованиях положительная динамика отсутствовала. Ваталаниб (PTK787) еще один из низкомолекулярных ингибиторов VEGFR, PDGFR и c-Kit., который в ходе клинических исследования для лечения ГБМ, продемонстрировал безопасность и переносимость [26]. Вандетаниб (ZD6474), низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ VEGFR, EGFR и RET 23, в сочетании с другими химиотерапевтическими агентами в клинических испытаниях у пациентов с ГБМ показал хорошую переносимость, но показатель выживаемости существенно не изменился. Неудовлетворительный результат может быть связан с рядом проблем, таких как гетерогенность, неспособность преодоления ГЭБ [26].

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) играет центральную роль в клеточном делении, миграции, адгезии, дифференцировке и апоптозе. При связывании с лигандами EGFR активируется путем гомодимеризации или гетеродимеризации на клеточной поверхности, что приводит к фосфорилированию его внутриклеточного тирозинкиназного домена. Как показали исследования, амплификация и мутация EGFR являются наиболее распространенными генетическими изменениями, встречающимися более чем в 50 % случаев ГБМ [26; 27].

Многие ингибиторы EGFR такие как эрлотиниб, gefитиниб и лапатиниб, широко оценивались в клинике для лечения ГБМ. Gefитиниб в неоадьювантном режиме показал, что его концентрация в опухоли была в 20 раз выше, чем в плазме, но это открытие не было связано с ингибированием нижестоящего пути. Таким образом, препарат эффективно действует на рецептор EGFR, но не влияет на нижестоящие мишени этого пути. Такое же заключение возможно об эрлотинибе и лапатинибе [27]. Эти исследования показывают, что EGFR первого поколения не эффективно ингибируют передачу сигналов EGFR при ГБМ, и вышеупомянутое наблюдение может быть причиной неудачи этих препаратов.

Еще одним из селективных ингибиторов EGFR является AZD3759, который эффективно проникает через ГЭБ, имеет свободную концентрацию в крови, спинномозговой жидкости и тканях головного мозга.

Основными проблемами современных стратегий нацеливания на EGFR являются отсутствие проницаемости ГЭБ, молекулярная гетерогенность ГБМ и необходимость повышения специфичности низкомолекулярных ингибиторов мутаций EGFR [27].

2.1. Терапевтические мишени, связанные с ингибированием пути PI3K/Akt/mTOR.

В ряде исследований было показано, что при ГБМ часто активируется передача сигналов через PI3K/AKT/mTOR.

PI3K/AKT/mTOR, центральным компонентом которого является фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), а также киназы AKT и mTOR считается одним из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм. Сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR рассматривается как многообещающая мишень современной комбинированной терапии. Ряд ин-

гибиторов, нацеленных на ключевые компоненты этого пути, проходят клинические испытания.

2.1.1. Ингибиторы PI3K.

PI3K участвует в пролиферации, дифференцировке, миграции, метаболизме и выживании и подразделяют на три класса в зависимости от их субстратной специфичности и гомологической последовательности. Растущее количество доклинических и клинических данных свидетельствует о том, что ингибиторы PI3K предлагают многообещающие варианты лечения онкологических заболеваний, включая ГБМ [28].

Один из ингибиторов PI3K бупарлисиб перспективен для лечения ГБМ из-за его способности проникать через ГЭБ. В моделях ксенотрансплантатов бупарлисиб продемонстрировал противоопухолевую активность независимо от статуса EGFR. Кроме того, проявилась синергетическая активность бупарлисиба в комбинации с TMZ в ксенотрансплантатах мышей. Однако клинические результаты показали недостаточное ингибирование общего сигналинга переносимыми дозами у пациентов с рецидивом. Причина отсутствия эффективности заключается в том, что путь PI3K не может быть полностью заблокирован в опухолевых тканях. Недавние исследования показали, что бупарлисиб в сочетании с ингибитором PARP рупарлисибом, показывает улучшенную противоопухолевую эффективность по сравнению с монотерапией этими молекулами [29].

Также было показано, что PQR309 (бимиралисиб) является эффективным ингибитором PI3K/mTOR с хорошим проникновением через ГЭБ. Данная молекула оказывает сильное ингибирующее действие на PI3K, нежели на mTOR. Было подтверждено, что бимиралисиб обладает противоопухолевой активностью против ГБМ *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, комбинация данной молекулы с ингибитором AKT показывает сильную активность против ГБМ в модели ксенотрансплантата клеточной линии LN-229 63 на мышах BALB/c Nude [30].

Еще одним ингибитором PI3K и mTOR с хорошими фармакокинетическими параметрами является GNE-493. Однако его плохое проникновение в мозг ограничивает его использование в качестве лечения ГБМ. Данную молекулу использовали в качестве исходного соединения для получения его аналогов с улучшенной проницаемостью за счет уменьшения числа доноров водородных связей. Одним из таких аналогов является GNE-317. Он был разработан, учитывая вышеупомянутые недочеты,

и является эффективным проникающим в мозг ингибитором PI3K [30; 31].

Ингибитор PI3K/mTOR воксталисиб показал хорошую активность на ксенотрансплантатах ГБМ как в монотерапии, так и в сочетании с обычными терапевтическими средствами [31].

2.1.2. Ингибиторы АКТ/mTOR.

Помимо PI3K, такие компоненты данного сигнального пути как АКТ и mTOR также вносят вклад в развитие и прогрессирование ГБМ. Как было показано, повышение уровня активированной фосфорилированной АКТ, как и гиперактивация mTOR способствуют неконтролируемому росту клеток ГБМ и снижению выживаемости, в связи с чем, их можно рассматривать в качестве возможных терапевтических мишеней [32–34].

В частности, GDC-0068 (ипатасертиб), является высокоселективным АТФ-конкурентным ингибитором рап-АКТ, который приводит к повышенной антипролиферативной активности в клеточных линиях с активацией PI3K/АКТ. Доклинические данные показали, что ипатасертиб может усиливать противоопухолевую активность классических химиотерапевтических препаратов [35].

Среди ингибиторов mTOR сиролимус, темсиролимус и эверолимус одобрены FDA. Сиролимус, хорошо изученный препарат с противогрибковым, иммунодепрессивным и противоопухолевым действием, является антибиотиком-макролидом. Сиролимус известен своей способностью ингибировать сигнальный путь mTOR и широко изучался на предмет его терапевтического потенциала [36].

Паломин 529 (P529) представляет собой двойной ингибитор mTORC1/2, который может повышать эффективность лучевой терапии за счет задержки механизма репарации ДНК [37]. P529 хорошо проникает в мозг, что обеспечивает поддержку для дальнейшей оценки его применения в лечении ГБМ. AZD2014 также является двойным ингибитором mTORC1/2, который усиливает радиочувствительность как *in vitro*, так и в ортотопических условиях *in vivo*. Предполагается, что двойной ингибитор mTORC1/2 может быть подходящим радиосенсибилизатором для лечения ГБМ [38].

Рапалинк-1 представляет собой ингибитор mTOR третьего поколения, который состоит из сиролимуса и MLN0128. Он показал хорошую ингибирующую активность у мышей с внутрочерепными ксенотрансплантатами U87MG, хорошо переносился и значительно улучшал выживаемость.

На текущий момент появляется большое количество таргетных препаратов, нацеленных на путь PI3K/Akt/mTOR, которые проходят доклинические или клинические испытания. Тем не менее, таргетная терапия ГБМ еще не продемонстрировала заметных преимуществ клинической выживаемости. В настоящее время есть несколько возможных причин ограниченного эффекта: 1) ГЭБ, поэтому таргетные препараты не могут достигать эффективных концентраций; 2) гетерогенность ГБМ [39].

3. Иммуноterapia.

На протяжении долгого времени, на основании экспериментальных данных ЦНС рассматривали как «иммунопривилегированную» систему из-за небольшого количества антигенпрезентирующих клеток (АПК) и ограниченного проникновения лимфоцитов через ГЭБ. В настоящее время некоторые исследования опровергли данный постулат и продемонстрировали проникновение активированных Т-лимфоцитов через ГЭБ, тем самым показав, что ЦНС взаимодействует с иммунной системой [40]. При разнообразных патологических процессах происходит изменение в проницаемости ГЭБ за счет противовоспалительных цитокинов. Вследствие этого в ткани ЦНС проникает большое количество иммунных клеток лимфоидного и миелоидного типа.

Однако в сравнение с другими солидными опухолями ГБМ характеризуется низкой инфильтрацией NK- и Т-клетками, тем не менее, в настоящее время активно разрабатываются различные стратегии иммунотерапии относительно злокачественных опухолей мозга. Основным принципом заключается в том, что иммунная система хозяина может разрушать опухоль при условии усиления эффекторной функции, это приводит к элиминированию раковых клеток за счет улучшения распознавания опухолевых агентов [41]. В основе иммунотерапии лежат такие стратегии как иммуномодулирующая цитокиновая терапия, противораковые вакцины, ингибиторы контрольных точек, CAR-T терапия.

3.1. Цитокиновая терапия.

В цитокиновой терапии используются медиаторы иммунной активации и пролиферации, такие как интерлейкины, интерфероны и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, для создания широкого противоопухолевого ответа. Интерлейкины активируют лимфоциты для инициации врожденных и адаптивных иммунных ответов.

Интерфероны индуцируют иммунные клетки и ингибируют ангиогенез при иммунотерапии рака [42].

Однако, назначение цитокиновой терапии пациентам с ГБМ малоэффективно в связи с коротким периодом полувыведения и ограниченной способностью преодолевать ГЭБ. Для решения этих проблем следует вводить высокие дозы цитокинов, которые в свою очередь могут приводить к цитокиновым штормам, аутоиммунным реакциям и системным побочным эффектам [43].

3.2. Ингибиторы иммунных контрольных точек.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) представляют собой молекулы, которые снижают активность регуляторных путей, ограничивающих активацию Т-клеток. Эти ингибиторы нацелены на взаимодействие с клеточными белками, препятствующими реализации цитотоксического эффекта Т-лимфоцитов [44]. Наиболее изученными молекулами для иммунотерапии рака с использованием ингибиторов ИКТ являются рецепторы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD-1 (Programmed cell death 1) и его лиганд PD-L1 (Programmed death-ligand 1).

CTLA-4 и PD-1 экспрессируются на поверхности Т-клеток. Клетки опухоли, уклоняясь от иммунных, экспрессируют PD-L1. Однако, несмотря на положительные результаты, полученные в ходе доклинических испытаний, некоторые клинические исследования с использованием ингибиторов ИКТ (anti-PD-1 и anti-CTLA-4, отдельно и в комбинации) при ГБМ показали отсутствие улучшения выживаемости пациентов [45–47]. Эти и другие исследования выявили причины низкой эффективности этих ингибиторов: ГЭБ, низкая инфильтрация Т-клетками опухоли и многоуровневая иммуносупрессия с элементами опухолевого микроокружения [47].

3.3. Вакцины.

Вакцины известны как средство для стимуляции иммунных эффекторных клеток, их усиления инфильтрации в опухоли. Они подразделяются на основе нуклеиновых кислот, неоантигенов, пептидов и клеток. Терапевтические вакцины содействуют определению антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками для дальнейшего обнаружения и уничтожения ракового очага иммунной системой.

Вакцины на основе нуклеиновых кислот вводятся в виде сегмента генов, ДНК или РНК, кодирующих опухолевые антигены и вызывающих иммунный ответ. Вакцины, содержащие РНК, имеют определённые

преимущества перед содержащими ДНК, это обусловлено прямой трансляцией антигенных белков и более высокой безопасностью. Однако не стоит забывать, что «чистые» РНК восприимчивы к нуклеазам и могут быть разрушены до трансфекции АПК [48].

Неоантигенные вакцины представляют собой новые эпитопы, возникающие в результате мутаций в геноме опухолевых клеток. Они обладают высокой специфичностью, антигенностью и безопасностью [48]. На стадии первых клинических испытаний находится персонализированная комбинированная вакцина GAPVAC-101, с содержанием неоантигена и немутированного антигена нацеленную против ГБМ.

Клеточные вакцины в основном создают с использованием дендритных клеток (ДК), которые отвечают за активацию адаптивного иммунитета и стимуляцию В- и Т-лимфоцитов. В этом типе иммунотерапии ДК выделяют из крови пациентов для стимуляции антигенпрезентирующих свойств *in vitro*, а затем вводят пациенту обратно для активации эффекторных клеток [49]. Преимущества терапии этим видом вакцин заключаются в индукции противоопухолевого Т-клеточного ответа, повышении иммуногенности опухоли благодаря усилению антигенпрезентирующих функций ДК и способности связывать врожденный иммунитет с адаптивным. Это важно, в частности при низкоиммунологических опухолях, таких как ГБМ [50].

3.4. Т-клетки химерного антигенного рецептора (CAR).

Адоптивная Т-клеточная иммунотерапия представляет собой антиген-специфический подход, основанный на преобразовании собственных иммунных клеток больного. Т-клетки, полученные от пациентов с опухолевыми заболеваниями, проходят модификацию вне человеческого организма. В результате модификации Т-лимфоцит приобретает опухолеспецифический химерный антигенный рецептор (CAR) для обеспечения более эффективного распознавания мишени [51].

Одним из барьеров, влияющих на эффективность CAR-Т-клеточной терапии при солидных опухолях, таких как ГБМ, является высокая гетерогенность и разнообразная экспрессия опухолевых антигенов. Создание CAR Т-клеток, нацеленных на несколько антигенов, путем экспрессии нескольких CAR на Т-клетках рассматривается как подход к преодолению этого ограничения [37].

4. Альтернативные системы доставки лекарств.

Поиск альтернативных эффективных методов лечения связан не только с появлением новых терапевтических агентов, но и с разработкой систем доставки лекарств. Системная доставка препаратов рассматривается как многообещающая и универсальная перспектива, способная преодолеть задачу системного введения лекарств. В этой сфере исследования есть ряд материалов, которые можно использовать для увеличения поглощения клетками химиотерапевтических препаратов. В некоторых работах были продемонстрированы результаты работы в области применения наноструктур различных по размерам, физико-химическим свойствам и формам лечения онкологических заболеваний. В свой состав они могут включать липидные и/или полимерные материалы, которые способны генерировать такие структуры, как липосомы, мицеллы, экзосомы, полимерные и неорганические наночастицы, полимерные конъюгаты. В связи с этим их свойства зависят от используемых компонентов, которые определяют их дальнейшую функцию [52].

Каждая наноструктура должна быть тщательно изучена и спроектирована для достижения максимального терапевтического эффекта с минимально возможными побочными действиями на организм. Большинство из них можно модифицировать таким образом, чтобы они реагировали на различные внутренние или внешние раздражители, что является преимуществом для контроля высвобождения инкапсулированных терапевтических веществ. Дизайн систем доставки лекарств должен быть специфичным, чтобы успешно нацеливаться на пораженную область, не затрагивая окружающие ткани [53].

Наночастицы (НЧ) представляют собой транспортные системы размером от 1 до 100 нм. Их использование может дать такие преимущества как предотвращение преждевременной деградации лекарственных средств в кровотоке, улучшенное проникновение в клетки, адресную доставку иммунных препаратов и усиление абсорбции [54]. Также НЧ используются для преодоления ГЭБ, который, как известно, является одной из основных причин, осложняющих доставку терапевтических молекул внутрь мозга, тем самым ограничивая их эффективность. Чтобы преодолеть это ограничение, современные терапевтические средства, загружают внутрь полимерных или липидных наноструктур, обладающих способностью проникать через ГЭБ.

Липидные наноносители разделяются на категории в зависимости от физико-химических свойств и методов создания. К основным носителям на липидной основе относятся: 1) ниосомы, представляющие собой ламеллярные самособирающиеся структуры, состоящие из неионогенных поверхностно-активных веществ и холестерина; 2) трансферосомы, сходные с ниосомами и липосомами, состоящие из липидного бислоя, созданного из липидной матрицы, стабилизированной различными поверхностно-активными веществами; 3) липосомы, представляющие собой сферические везикулы, созданные липидным бислоем фосфолипидов; 4) твердые липидные наночастицы, состоящие из твердого липидного ядра и 5) наноструктурированные липидные носители, ядро которых содержит жидкую липидную фазу внутри твердой липидной фазы [55–58].

Твердые липидные наночастицы являются одной из недавно разработанных групп наноносителей на основе липидов. Они обладают способностью эффективно доставлять в многочисленные пораженные ткани как липофильные, так и гидрофильные лекарственные средства, а также другие терапевтические молекулы. Они снижают токсичность переносимой ими терапевтической молекулы, одновременно защищая их от клиренса ретикулоэндотелиальной системой. Присущая им способность плохо растворяться в воде приводит к контролируемому и замедленному высвобождению лекарственных средств, долговременная стабильность позволяет использовать их в течение длительного периода времени. На фоне многих преимуществ твердые липидные наночастицы имеют ряд недостатков: вытеснение инкапсулированного терапевтического средства, склонность к гелеобразованию и низкая эффективность инкапсуляции. Низкая эффективность инкапсуляции обусловлена внутренней структурой липидного ядра, которая во время кристаллизации не создает пустые пространства, что затрудняет удержание потенциально инкапсулированного вещества внутри твердой фазы [56–59].

Полимерные наночастицы представляют собой стабильные структуры, которые обеспечивают контролируемое и замедленное высвобождение лекарственного препарата и могут быть модифицированы таким образом, чтобы реагировать на внешние или внутренние раздражители. В литературе большинство систем доставки наночастиц, которые использовались для лечения заболеваний головного мозга,

состоят из синтетических полимеров, таких как полиэтиленгликоль, полилактид, хитозан, поли(L-лактид-ко-гликолид) (PLGA), полиакриловая кислота (PAA), полилактид (PLA), поливиниловый спирт (PVA). Их химический состав влияет на стабильность, биоразлагаемость, биосовместимость, биораспределение, клеточную и субклеточную судьбу. Они могут быть модифицированы для упаковки и доставки терапевтических агентов в нужное место действия или для ответа на определенные физиологические и внешние раздражители [57; 58]. Одним из условий разработки полимерных наночастиц для медицинских применений является их биоразлагаемость, которая должна зависеть от терапевтического применения, места-мишени (органы, ткани, клеточные или субклеточные органеллы) и пути введения.

Эта система имеет негативное воздействие на человека: низкая растворимость и разложение в кислых побочных продуктах является ограничением для их использования при заболеваниях головного мозга. Кроме того, использование органических растворителей для получения большинства этих наночастиц является еще одним недостатком, который может вызвать проблемы повышенной токсичности [58].

Металлические наночастицы (МНЧ) представляют собой наноматериал для таргетной терапии и визуализации злокачественных опухолей головного мозга. Конъюгация пептидов или антител с поверхностью МНЧ позволяет напрямую нацеливаться на поверхность опухолевых клеток и потенциально нарушать активные сигнальные пути. Большинство МНЧ разрабатываются в качестве контрастных агентов для зондов магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) [59]. Тем не менее, большинство этих исследований является только доклиническими.

Среди МНЧ только наночастицы оксида железа (IONP) одобрены FDA для доклинических и диагностических исследований. Их уникальные свойства, такие как низкая токсичность, биосовместимость,

суперпарамагнитные свойства, отличная растворимость в воде и каталитическое поведение, делают их многообещающими кандидатами для биомедицинских применений [59].

Лекарственные препараты, созданные благодаря развитию нанотехнологий, в последнее десятилетие получили широкое применение в биомедицинской сфере. Эти составы могут быть неорганическими или органическими, различной формы и размера. Комбинация различных материалов придает этим наноструктурам их универсальные свойства и делает их такими привлекательными в наномедицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день остается очевидной необходимость разработки новых эффективных методов лечения ГБМ. Решению этой непростой биомедицинской проблемы значительно способствует выраженный прогресс междисциплинарных исследований и полученные в ходе них многообещающие результаты. Одним из приоритетных направлений в этой области является разработка низкомолекулярных ингибиторов сигнальных путей, ассоциированных с развитием этого заболевания. Также пристального внимания заслуживает потенциальная возможность использования иммунотерапевтических стратегий, направленных на усиление функций иммунной системы в аспекте распознавания опухолевых клеток и последующего их уничтожения. С точки зрения применения инновационного подхода особый интерес представляет разработка систем доставки лекарств, что способно увеличить биодоступность и эффективность как уже одобренных противоопухолевых препаратов, так и новых перспективных соединений. Ожидается, что идеи, способные объединить наиболее выдающиеся результаты отдельных научных направлений, могут привести к созданию новых обнадуживающих терапевтических подходов в отношении пациентов с ГБМ.

Список источников

1. Goenka A, Tiek D, Song X, Huang T, Hu B, Cheng SY. The Many Facets of Therapy Resistance and Tumor Recurrence in Glioblastoma. *Cells*. 2021 Feb 24;10(3):484. <https://doi.org/10.3390/cells10030484>
2. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2016 Oct 1;20(5 Suppl):S2–8. <https://doi.org/10.1188/16.cjon.s1.2-8>
3. Кит О. И., Максимов А. Ю., Новикова И. А., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А., и др. Применение биосовместимых композитных структур (скаффолдов) в онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(1):130–136. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-130-136>, EDN: XVDMLL

4. Fernandes GFDS, Fernandes BC, Valente V, Dos Santos JL. Recent advances in the discovery of small molecules targeting glioblastoma. *Eur J Med Chem.* 2019 Feb 15;164:8–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.033>
5. Lim M, Xia Y, Bettegowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jul;15(7):422–442. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0003-5>
6. Росторгуев Э. Е., Кит О. И., Гончарова А. С., Непомнящая Е. М., Волкова А. В., Заикина Е. В. и др. Изучение противоопухолевой эффективности комбинации бортезомиба и темозоломида на подкожных PDX-моделях глиобластомы человека. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;5:121. <https://doi.org/10.17513/spno.30191>, EDN: WXCLJZ
7. Sffifou F, Hakkou EM, Bouaiti EA, Slaoui M, Errihani H, Al Bouzidi A, et al. Correlation of immunohistochemical expression of HIF-1alpha and IDH1 with clinicopathological and therapeutic data of moroccan glioblastoma and survival analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Aug 17;69:102731. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102731>
8. Fang Y, Liao G, Yu B. Small-molecule MDM2/X inhibitors and PROTAC degraders for cancer therapy: advances and perspectives. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1253–1278. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.01.003>
9. Яковленко Ю. Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;10(4):28–35. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35>, EDN: TBNEML
10. Daniele S, La Pietra V, Barresi E, Di Maro S, Da Pozzo E, Robello M, et al. Lead Optimization of 2-Phenylindolylglyoxylyldipeptide Murine Double Minute (MDM2)/Translocator Protein (TSPO) Dual Inhibitors for the Treatment of Gliomas. *J Med Chem.* 2016 May 26;59(10):4526–4538. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01767>
11. Rew Y, Sun D. Discovery of a small molecule MDM2 inhibitor (AMG 232) for treating cancer. *J Med Chem.* 2014 Aug 14;57(15):6332–6341. <https://doi.org/10.1021/jm500627s>
12. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong YK, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1100–1108. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70379-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70379-1)
13. Khoo KH, Verma CS, Lane DP. Drugging the p53 pathway: understanding the route to clinical efficacy. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Mar;13(3):217–236. <https://doi.org/10.1038/nrd4236>
14. Masica DL, Karchin R. Collections of simultaneously altered genes as biomarkers of cancer cell drug response. *Cancer Res.* 2013 Mar 15;73(6):1699–1708. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-3122>
15. Ding Q, Zhang Z, Liu JJ, Jiang N, Zhang J, Ross TM, et al. Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development. *J Med Chem.* 2013 Jul 25;56(14):5979–5983. <https://doi.org/10.1021/jm400487c>
16. Adzemovic MV, Zeitelhofer M, Eriksson U, Olsson T, Nilsson I. Imatinib ameliorates neuroinflammation in a rat model of multiple sclerosis by enhancing blood-brain barrier integrity and by modulating the peripheral immune response. *PLoS One.* 2013;8(2):e56586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056586>
17. Papadopoulos N, Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target. *Mol Aspects Med.* 2018 Aug;62:75–88. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.11.007>
18. Appiah-Kubi K, Wang Y, Qian H, Wu M, Yao X, Wu Y, et al. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers. *Tumour Biol.* 2016 Aug;37(8):10053–10066. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5069-z>
19. Lewandowski SA, Fredriksson L, Lawrence DA, Eriksson U. Pharmacological targeting of the PDGF-CC signaling pathway for blood-brain barrier restoration in neurological disorders. *Pharmacology & Therapeutics.* 2016;167:108–119. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.07.016>
20. Westermark B. Platelet-derived growth factor in glioblastoma-driver or biomarker? *Ups J Med Sci.* 2014 Nov;119(4):298–305. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.970304>
21. Lau D, Magill ST, Aghi MK. Molecularly targeted therapies for recurrent glioblastoma: current and future targets. *Neurosurg Focus.* 2014 Dec;37(6):E15. <https://doi.org/10.3171/2014.9.focus14519>
22. Lindberg N, Holland EC. PDGF in gliomas: more than just a growth factor? *Ups J Med Sci.* 2012 May;117(2):92–98. <https://doi.org/10.3109/03009734.2012.654860>
23. Nagarajan PP, Tora MS, Neill SG, Federici T, Texakalidis P, Donsante A, et al. Lentiviral-Induced Spinal Cord Gliomas in Rat Model. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 30;22(23):12943. <https://doi.org/10.3390/ijms222312943>
24. Le X, Nilsson M, Goldman J, Reck M, Nakagawa K, Kato T, et al. Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Feb;16(2):205–215. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.006>
25. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblasto-

- ma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1954–1963. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707358>
26. Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer.* 2013 Dec;13(12):871–882. <https://doi.org/10.1038/nrc3627>
27. Cruz Da Silva E, Mercier MC, Etienne-Selloum N, Dontenwill M, Choulier L. A Systematic Review of Glioblastoma-Targeted Therapies in Phases II, III, IV Clinical Trials. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 9;13(8):1795. <https://doi.org/10.3390/cancers13081795>
28. Li X, Wu C, Chen N, Gu H, Yen A, Cao L, Wang E, Wang L. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma. *Oncotarget.* 2016 May 31;7(22):33440–33450. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7961>
29. Yu Z, Xie G, Zhou G, Cheng Y, Zhang G, Yao G, et al. NVP-BEZ235, a novel dual PI3K-mTOR inhibitor displays anti-glioma activity and reduces chemoresistance to temozolomide in human glioma cells. *Cancer Lett.* 2015 Oct 10;367(1):58–68. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.007>
30. Yang Z, Guo Q, Wang Y, Chen K, Zhang L, Cheng Z, et al. AZD3759, a BBB-penetrating EGFR inhibitor for the treatment of EGFR mutant NSCLC with CNS metastases. *Sci Transl Med.* 2016 Dec 7;8(368):368ra172. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag0976>
31. Westphal M, Maire CL, Lamszus K. EGFR as a Target for Glioblastoma Treatment: An Unfulfilled Promise. *CNS Drugs.* 2017 Sep;31(9):723–735. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0456-6>
32. Wolin E, Mita A, Mahipal A, Meyer T, Bendell J, Nemunaitis J, et al. A phase 2 study of an oral mTORC1/mTORC2 kinase inhibitor (CC-223) for non-pancreatic neuroendocrine tumors with or without carcinoid symptoms. *PLoS One.* 2019 Sep 17;14(9):e0221994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221994>
33. Massacesi C, Di Tomaso E, Urban P, Germa C, Quadt C, Trandafir L, et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design. *Onco Targets Ther.* 2016 Jan 7;9:203–210. <https://doi.org/10.2147/ott.s89967>
34. Wahl M, Chang SM, Phillips JJ, Molinaro AM, Costello JF, Mazon T, et al. Probing the phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin pathway in gliomas: A phase 2 study of everolimus for recurrent adult low-grade gliomas. *Cancer.* 2017 Dec 1;123(23):4631–4639. <https://doi.org/10.1002/cncr.30909>
35. Beaufils F, Cmiljanovic N, Cmiljanovic V, Bohnacker T, Melone A, Marone R, et al. 5-(4,6-Dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)-4-(trifluoromethyl) pyridin-2-amine (PQR309), a potent, brain-penetrant, orally bioavailable, pan-class I PI3K/mTOR inhibitor as clinical candidate in oncology. *J Med Chem.* 2017 Sep 14;60(17):7524–7538. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00930>
36. Behrooz AB, Syahir A. Could We Address the Interplay Between CD133, Wnt/ β -Catenin, and TERT Signaling Pathways as a Potential Target for Glioblastoma Therapy? *Front Oncol.* 2021 Apr 1;11:642719. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.642719>
37. Delgado-López PD, Riñones-Mena E, Corrales-García EM. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis. *Clin Transl Oncol.* 2018 Aug;20(8):939–953. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1816-x>
38. Lapointe S, Mason W, MacNeil M, Harlos C, Tsang R, Sederias J, et al. A phase I study of vistusertib (dual mTORC1/2 inhibitor) in patients with previously treated glioblastoma multiforme: a CCTG study. *Invest New Drugs.* 2020 Aug;38(4):1137–1144. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00875-4>
39. Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside. *Semin Cancer Biol.* 2019 Dec;59:125–132. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7961>
40. Carlsson SK, Brothers SP, Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med.* 2014 Nov;6(11):1359–1370. <https://doi.org/10.15252/emmm.201302627>
41. Jiapaer S, Furuta T, Tanaka S, Kitabayashi T, Nakada M. Potential Strategies Overcoming the Temozolomide Resistance for Glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2018 Oct 15;58(10):405–421. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2018-0141>
42. Hodges TR, Ferguson SD, Heimberger AB. Immunotherapy in glioblastoma: emerging options in precision medicine. *CNS Oncol.* 2016 Jul;5(3):175–186. <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0009>
43. Tivnan A, Heilinger T, Lavelle EC, Prehn JH. Advances in immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017 Jan;131(1):1–9. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2299-2>
44. Sanders S, Debinski W. Challenges to Successful Implementation of the Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 16;21(8):2759. <https://doi.org/10.3390/ijms21082759>
45. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jul;15(7):422–442. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0003-5>
46. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020 Jul 1;6(7):1003–1010. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>

47. Majc B, Novak M, Kopitar-Jerala N, Jewett A, Breznik B. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development. *Cells*. 2021 Jan 29;10(2):265. <https://doi.org/10.3390/cells10020265>
48. Farber SH, Elsamadicy AA, Atik AF, Suryadevara CM, Chongsathidkiet P, Fecci PE, et al. The Safety of available immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar;16(3):277–287. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1273898>
49. Wang X, Lu J, Guo G, Yu J. Immunotherapy for recurrent glioblastoma: practical insights and challenging prospects. *Cell Death Dis*. 2021 Mar 19;12(4):299. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03568-0>
50. Suryadevara CM, Verla T, Sanchez-Perez L, Reap EA, Choi BD, Fecci PE, Sampson JH. Immunotherapy for malignant glioma. *Surg Neurol Int*. 2015 Feb 13;6(Suppl 1):S68–77. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.151341>
51. Farber SH, Elsamadicy AA, Atik AF, Suryadevara CM, Chongsathidkiet P, Fecci PE, et al. The Safety of available immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar;16(3):277–287. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1273898>
52. Nguyen HM, Guz-Montgomery K, Lowe DB, Saha D. Pathogenetic Features and Current Management of Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 18;13(4):856. <https://doi.org/10.3390/cancers13040856>
53. Seleci DA, Seleci M, Walter J-G, Stahl F, Scheper T, et al. Niosomes as nanoparticulate drug carriers: fundamentals and recent applications. *Journal of Nanomaterials*. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7372306>
54. Chaurasia S, Dogra SS. Transfersomes: Novel approach for intranasal delivery. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2017;4(3):192–203.
55. Duan Y, Dhar A, Patel C, Khimani M, Neogi S, Sharma P, et al. A brief review on solid lipid nanoparticles: part and parcel of contemporary drug delivery systems. *RSC Adv*. 2020 Jul 17;10(45):26777–26791. <https://doi.org/10.1039/d0ra03491f>
56. Kapadia CH, Melamed JR, Day ES. Spherical Nucleic Acid Nanoparticles: Therapeutic Potential. *BioDrugs*. 2018 Aug;32(4):297–309. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0290-5>
57. Liu Q, Duo Y, Fu J, Qiu M, Sun Zh, Adahet D, et al. Nano-immunotherapy: Unique mechanisms of nanomaterials in synergizing cancer immunotherapy. *Nano Today*. 2021;36:101023. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101023>
58. Alphandéry E. Nano-Therapies for Glioblastoma Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 19;12(1):242. <https://doi.org/10.3390/cancers12010242>
59. Michael JS, Lee BS, Zhang M, Yu JS. Nanotechnology for Treatment of Glioblastoma Multiforme. *J Transl Int Med*. 2018 Oct 9;6(3):128–133. <https://doi.org/10.2478/jtim-2018-0025>

Информация об авторах:

Кузнецова Наталья Сергеевна – врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-326X>, SPIN: 8553-3081, AuthorID: 920734, ResearcherID: AGG-8960-2020

Гурова Софья Валерьевна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, SPIN: 5413-6901, AuthorID: 1147419

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая испытательным лабораторным центром, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139

Заикина Екатерина Владиславовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>, SPIN: 4000-4369, AuthorID: 1045258, Scopus Author ID: 57221463270

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиотерапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242

Зинькович Михаил Сергеевич – к.м.н., врач-радиотерапевт отделением радиотерапии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2460-0038>, SPIN: 1072-9674, AuthorID: 735168

Вклад авторов:

Кузнецова Н. С. – поиск литературных данных;

Гурова С. В. – написание текста;

Гончарова А. С. – обработка литературных данных;

Заикина Е. В. – обработка текста;

Гусарева М. А. – обработка литературных данных;

Зинькович М. С. – поиск литературных данных.