

УДК 616.8-006+616.8-085.2/3
DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-32-44

НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. Горбунов, Т.М. Шипицына, Е.Б. Пилипенко-Кошель

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

Согласно последним данным статистики, глиомы мозга являются наиболее частой причиной смертей от онкологии центральной нервной системы, а также занимают второе место по частоте как причина хирургических вмешательств на головной мозг, уступая инсультам. Смертность от глиом высока и порой достигает 80 %. Причина этого заключается в том, что опухоль растет из недифференцированных клеток, что обуславливает её молниеносный рост и быстрое озлокачествление. Симптомы глиомы возникают на 3–4 стадии развития, когда все лечение направлено на ликвидацию симптомов, а операции носят паллиативный характер. В связи с этим необходима разработка и внедрение методов по нехирургическому лечению глиом. Такими методами являются использование антисмысловых олигонуклеотидов, оптогенетика, применение онколитических вирусов.

Суть использования антисмысловых олигонуклеотидов заключается в замене участка генома клетки глиомы на инородный, попавший извне, что нарушает деление клеток и приводит к апоптозу и некрозу всей опухоли. Оптогенетика исключает введение веществ в организм и заключается в подаче определенного светового сигнала на глиозные клетки, что также тормозит рост недифференцированной опухоли. Онколитические вирусы – это генномодифицированные вирусы, которые определяют опухолевые клетки, проникают в них и запускают каскад апоптотических реакций.

Несмотря на все успехи, данные методы продолжают изучаться на уровне лабораторий, их внедрение в практическую медицину происходит медленно и со страхом. Однако недостаточная изученность тормозит широкое применение потенциально перспективных и эффективных лекарств. Учеными мира разрабатываются методы, позволяющие лечить глиомы мозга на разных стадиях их развития. Данная статья отображает современные достижения ученых и нейрохирургов в поисках возможности применения такого рода методов.

Ключевые слова: глиома мозга, оптогенетика, антисмысловые олигонуклеотиды, онколитические вирусы, ген р53.

Глиома является частой опухолью головного мозга и наиболее частой причиной летального исхода среди пациентов. Опухоль растёт из клеток глиии, к которым относятся астроциты, олигодендроциты и эпендимоциты. Опасность глиомы заключается в чрезвычайно быстром озлокачествлении, быстром росте и высокой летальности (без лечения – в течение 1 года). Таким образом, разработка новых и эффективных методов лечения глиомы является актуальной. Такими потенциальными методами являются применение антисмысловых олигонуклеотидов, оптогенетика и использование онколитических вирусов.

В то время как клеточное происхождение глиомы остается неясным, сходящиеся дан-

ные свидетельства о том, что олигодендроглиальные клетки-предшественники (OPCS) и более ранние нейронные клетки-предшественники (NPC) являются предполагаемыми клетками происхождения многих форм высокоорганизованных глиом (high-grade gliomas – HGG) [1, 2].

В литературе имеется много изученных механизмов митогенной стимуляции клеток глиомы. Venkatesh et al. были опубликованы данные о том, что HGG развиваются и растут за счет нормальной нейрональной активности их микроокружения, состоящего из нормальных клеток глиии мозга. Моруе было выявлено, что нейрональное возбуждение оказывает митогенное действие на клетки-предшествен-

ники олигодендроцитов и нейроны. Эти клетки, как предполагается, являются источником развития глиом [3–5].

Было выявлено, что стимуляция клеток микроокружения индуцирует выделение митогена и нейрוליгина-3 (NLGN3): данные вещества способствуют пролиферации высокоорганизованных глиом [6, 7]. Так, Neurexin1 β (NRXN1 β) способствует регуляции митоген-

ной активности NLGN3. В исследованиях [8] было замечено, что при блокировании и/или истощении NRXN1 β наблюдалось увеличение NLGN3, которое индуцировало активность PI3K-mTOR-пути с активацией митогенных NPC и OPCS (рис. 1). Уровень экспрессии NLGN3 напрямую коррелирует со степенью развития глиомы и обратно коррелирует с выживаемостью при данной опухоли [9].

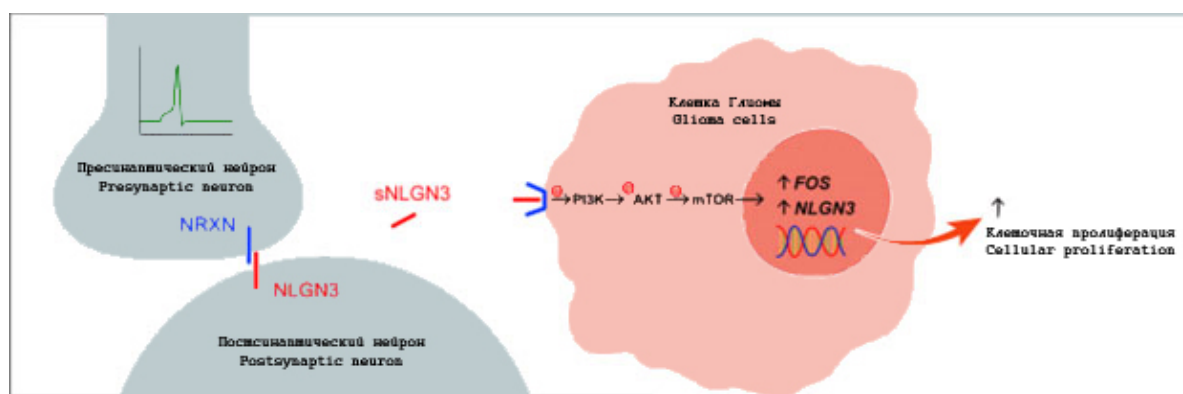


Рис. 1. Схематическая модель клеточной пролиферации глиом под влиянием NLGN3

Fig. 1. Schematic model of glioma cell proliferation caused by NLGN3

Интересной является роль макрофагов и микроглии в развитии глиом. Известно, что опухолюассоциированные макрофаги, привлекаемые в очаг глиомы, высвобождают проангиогенные цитокины и факторы роста, способствующие росту опухоли [10, 11].

В 42–45 % случаев в ходе дальнейшего роста в клетках глиомы происходит мутация гена p53, которая является фактором резистентности (или адаптации) к проводимому химиотерапевтическому лечению [12].

Клетки глиомы выделяют большое количество глутамата, что приводит к экзотоксичности и дальнейшей инвазии опухоли. Инфильтрирующие клетки глиомы также нарушают хлоридный гомеостаз в пирамидных нейронах с последующей регуляцией экспрессии KCC2 (K-Cl-контранспортер) и возбуждающим действием гамма-аминомасляной кислоты [13].

Целью исследования было изучение перспективных методов лечения глиом головного мозга для последующей их реализации в повседневной практике.

Материалами служили статьи наукометрической базы PubMed.

Рассмотрим основные преимущества и недостатки вышеуказанных методов.

Антисмысловые олигонуклеотиды. Применение антисмысловых олигонуклеотидов (АСОН) – это метод, основанный на использовании коротких синтетических одноцепочечных ДНК-РНК-последовательностей длиной 13–25 нуклеотидов. Они индуцируют расщепление гомологичных участков последовательностей иРНК. Связь олигонуклеотидов с иРНК останавливает трансляцию, что приводит к нарушению синтеза соответствующего белка [14]. Механизмы проявления активности антисмысловых олигонуклеотидов включают [15]:

- 1) ингибирование взаимодействия с белками или другими нуклеиновыми кислотами;
- 2) нарушение структуры РНК;
- 3) ковалентную модификацию целевой нуклеиновой кислоты;
- 4) активацию РНКазы L и/или РНКазы H [15]. РНКазы H расщепляет нить РНК-дуплетов РНК-ДНК-связи. Это приводит к наруше-

нию синтеза и разрушению иРНК в результате коррекции генетических аббераций. В свою очередь РНКазы L участвуют в расщеплении всех РНК, имеющихся в клетке, что приводит к апоптозу клетки (РНКазы L участвуют в противовирусном действии интерферонов).

Антисмысловые олигонуклеотиды – это полианионные макромолекулы, что затрудняет их попадание в клетку. Для решения этой проблемы применяются различные модификации. Так, выделяют три поколения олигонуклеотидов:

- I. Замена атомов кислорода фосфатной связью с серой (фосфоротиты), метильной группой (метилфосфонаты), аминами (фосфоамидаты). Наиболее устойчивыми к действию нуклеаз и индукторами РНКазы Н являются фосфоротиты [16]. Данное поколение – наиболее популярное в настоящее время.
- II. Замещение 2'-О-метила и 2'-МОЕ(2'-о-метоксиэтила). Такие олигонуклеотиды более устойчивы к нуклеазноопосредованному метаболизму [17].
- III. Другие поколения: цвиттер-ионные антисмысловые олигонуклеотиды, морфолины, пептидо-нуклеиновые кислоты и гекситол-нуклеиновые кислоты [18].

С учетом трудности прохождения гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) антисмысловые олигонуклеотиды «упаковываются» в виде липосом (структура, состоящая из липидной оболочки, окружающей ядро, где содержится необходимая молекула для доставки). В качестве нейтральных липидов используются глицеро-3-фосфохолин и 1,2-диолеил-глицеро-3-фосфэтаноламин [19]. Новые липиды оболочки липосом могут образовывать комплексы с siРНК (малая интерферирующая РНК) и miРНК (микроРНК), что еще больше облегчает доставку антисмысловых олигонуклеотидов через ГЭБ [20].

Для терапии антисмысловыми олигонуклеотидами был использован ген p53, восстановление которого способствует снижению скорости роста глиомы, а в некоторых случаях стимулирует апоптоз опухолевых клеток [21]. Datta в своем эксперименте использовал антисмысловые олигонуклеотиды совместно с цисплатином, применяемым в химиотерапии

и поражающим ДНК клеток. В результате была выявлена быстрая гибель большого числа клеток глиомы, в которых производилось восстановление ранее мутированного гена p53. В клетках с восстановленным геном p53 гибель наблюдалась через 24 ч, тогда как в мутировавших клетках – только через 72 ч. В некоторых клетках, не обработанных цисплатином, но подвергавшихся введению антисмысловых олигонуклеотидов, была выявлена каспаза-3, которая является стимулятором апоптоза [22].

При терапии злокачественных глиом (III–IV степени по международной классификации глиом) важную роль играет снижение активности ангиогенеза. Так, за ангиогенез отвечает сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF). Стоит отметить, что VEGF-путь ангиогенеза является основным при неоваскуляризации в новообразованиях. Он вызывает пролиферацию эндотелиоцитов, миграцию и экспрессию других проангиогенных факторов (например, активатора плазминогена урокиназного типа, ингибитора активатора плазминогена-1 и др.) [23]. Lin в своих экспериментах показал, что избыточная экспрессия антисмысловых олигонуклеотидов VEGF (C6-VEGF(-/-)-мышей) подавляла рост глиомы, снижала ангиогенез и уменьшала опухолевый отек [24]. Yang добавил к этой модели избыточное количество воды и выявил, что VEGF может усугублять отек в опухолевых тканях и приводить к нарушению целостности базальной мембраны сосудов [25]. *In vivo* было доказано снижение эндогенной мРНК VEGF в клетках глиомы после воздействия на них АСОН-VEGF, связанных с рекомбинантным аденовирусным вектором Ad5CMV-VEGF [26].

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, отвечающий в опухолевых клетках за адгезию, инвазию, пролиферацию и индукцию ангиогенеза (активацию VEGF-пути ангиогенеза). Стереотаксическая инъекция комплексов АСОН-EGFR-FA-ПАМАМ во внутричерепные глиомы С6 приводила к подавлению роста опухоли у крыс и увеличению продолжительности их жизни [27]. Антисмысловые олигонуклеотиды были соединены с фолиевой кислотой (FA) на поверхности амино-

групп дендримера G5-поли (амидоамина) через 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимидную связь [28]. Halatsch использовал антисмысловые олигонуклеотиды EGFR в моделях глиом мышей через липосомы, меченные моноклональными антителами: это облегчает таргетирование опухоли и индуцирует снижение экспрессии HER1/EGFR [29]. Кроме того, клетки глиобластомы U87MG, которые показали сверхэкспрессию EGFR, были трансфицированы ОН-EGFR. Трансфицированные клетки U87MG обладали меньшими размерами и характеризовались более длительными метаболическими процессами, а также отражали высокий уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP). Активность теломеразы в клетках, обработанных АСОН-EGFR, также была значительно снижена [30, 31].

Активация апоптоза в опухолевых клетках глиомы является одной из ветвей в терапии антисмысловыми олигонуклеотидами. Имеются данные о сверхэкспрессии белков семейства Bcl-2 в глиомах, что способствует миграции, инвазии и развитию резистентности к химиотерапевтическим препаратам [31]. Увеличение апоптотической гибели и снижение клеточного роста глиом наблюдалось при использовании АСОН-bcl-2 первых шести кодонов белка [32].

За антиапоптотическую активность в клетках глиомы отвечает и протеинкиназа Б (АКТ1). Она фосфорилирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K). В результате такого взаимодействия протеинкиназа Б превращается в АКТ2, а затем в АКТ3, что инактивирует проапоптотическую роль прокспазы-9 и других факторов апоптоза. Используя АСОН-АКТ2, удалось добиться снижения скорости пролиферации клеток глиомы С6, что повышало уровень GFAP и вызывало индукцию апоптоза [33].

За снижение апоптоза в глиомах отвечают и ингибиторы апоптоза (IAP). Naumann ввел в клетки злокачественной глиомы аденовирус, кодирующий антисмысловую РНК к X-связанному IAP. Это привело к истощению эндогенных X-IAP глиомы, активации каспаз и, как следствие, апоптозу [34]. Fulda использовал АСОН-Survivin (член семейства белков ингибиторов апоптоза) *in vivo*: наблюдалась

пониженная экспрессия белка сурвивина для TRAIL-индуцированного апоптоза [35]. Интересным является ингибирование инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). *In vitro* ингибирование АСОН-IGF-1-R привело к ингибированию роста глиомы за счет активации апоптотической активности клеток [36, 37]. *In vitro* была введена плазида, экспрессирующая АСОН-IGF-1-R. Это привело к снижению уровня IGF-1-R [38].

ФАК – нерецепторная тирозинкиназа, играющая роль в росте клеток, пролиферации, миграции и выживании. Сверхэкспрессия способствует активности Ras. При использовании анти-ФАК-фосфотиоатных АСОН в липосомах *in vitro* наблюдалось снижение уровня ФАК и активация апоптоза за счет каспазы-3 [39].

Чрезмерная активация C-met в глиомах приводит к их быстрой пролиферации и микрососудистому ангиогенезу. С помощью использования АСОН-c-met *in vitro* удалось добиться снижения экспрессии c-met в глиомах и существенно улучшить цитотоксическое действие лучевой терапии [40]. Подобная активность была характерна при применении антисмысловых олигонуклеотидов, направленных на следующие онкогены: c-met, c-myb, c-sis, c-myc [41].

Интересным и новым является изучение и применение факторов сплайсинга. Первый фактор сплайсинга, который действует как протоонкоген, является членом семейства SR белков SRSF1. Данный белок влияет на MKNK2, кодирующий фермент Mnk2 [42]. Mnk2-белок является одной из двух киназ (Mnk1 и Mnk2). Mnk1 и Mnk2 – единственные известные киназы, ответственные за фосфорилирование серина 209 – фактора инициации эукариотической трансляции 4E (eIF4E), который связывает структуру 5' cap мРНК и иницирует CAP-зависимую трансляцию [43]. Повышенная инициация трансляции мРНК была задокументирована во многих случаях рака, в т.ч. глиом. В результате сплайсинга пре-мРНК Mnk2 образуется две противоположные изоформы: Mnk2a (опухолевая супрессия) и Mnk2b (опухолевая пролиферация). Mnk2a, но не Mnk2b, противодействует RAS-индуцированной трансформации как *in*

vitro, так и *in vivo*, поддерживая ее антионкогенную роль [44]. На основании этого был разработан набор сплайспереключающих антисмысловых олигонуклеотидов (SSOs), которые связываются с пре-мРНК MKNK2 и экранируются при наличии SSOs, мешающих обороту сайта сплайсинга Mnk2b в 3'-экзоне MKNK2. Был идентифицирован SSO, 2b-блок, который связывает соединение между Mnk2A UTR и экзоном 14b, делая сайт недоступным для сплайсингового оборудования, таким образом, позволяя использовать только восходящий сайт соединения 3', который генерирует Mnk2a. В результате наблюдалась манипуляция альтернативным сплайсингом MKNK2, что повышало уровень Mnk2a. Это снижало степень выживаемости и независимый рост нескольких линий раковых клеток, повышало сенситизацию клеток глиобластомы к химиотерапии и ингибировало рост опухоли глиобластомы *in vivo* [45, 46].

Morrison изучал влияние эндогенного bFGF (основной фактор роста фибробластов) на рост клеток глиомы *in vitro* путем снижения экспрессии bFGF с помощью антисмысловых олигонуклеотидных праймеров. Он показал, что добавление bFGF-специфического антисмыслового праймера к клеточной линии SNB 19 глиобластомы человека привело к 80 % ингибированию роста клеток. Недавно были описаны повышенные уровни bFGF в клеточных линиях глиомы человека [47].

Ямагучи и соавт. сконструировали анти-теломеразный вектор для подавления экспрессии теломеразы в клетках глиомы. Антисмысловая теломераза человека показала значительный эффект подавления деления клеток глиомы. Результаты данного эксперимента свидетельствуют о том, что ингибирование теломеразы может представлять собой действенную стратегию подавления роста клеток глиомы [48].

Считается, что MAP-1A, один из хорошо известных высокомолекулярных белков, участвует в стабилизации микротрубочек и ингибирование MAP-1A может привести к нестабильности микротрубочек, а также влиять на кинетическое поведение клеток. С помощью колониеобразующего анализа было проде-

монстрировано, что антисмысловый олигонуклеотид MAP-1A *in vitro* значительно подавляет пролиферацию клеток глиомы C6 крысы. Также этот антисмысловый олигонуклеотид для MAP-1A был применен *in vivo*. Эти результаты обладают определенной ценностью, поскольку они указывают на то, что подавление MAP-1A может привести к подавлению роста глиомы C6, что свидетельствует о важной роли MAP-1A в пролиферации клеток [49].

Оптогенетика. Оптогенетика – это метод, сочетающий в себе генетические и оптические способы стимуляции или ингибирования явлений в живых клетках [50]. Основа оптогенетики – комбинация генетических манипуляций, которая делает идентифицированные популяции нейронов чувствительными к действию светочувствительных водородослей [42]. Оптогенетические технологии изучают нейронные цепи, лежащие в основе поведения, и чаще всего включают три основных признака:

- микробные опсины (члены древнего, но уникально хорошо приспособленного семейства генов, выделенных из таких организмов, как водоросли и археобактерии);
- общие методы нацеливания достаточно сильной и специфичной экспрессии гена опсина на четко определённые клеточные элементы в мозге;
- общие методы направления достаточно сильного и точно рассчитанного по времени света к определенным областям мозга, клеткам или скоплению клеток во время выполнения испытываемым определенных действий.

Несколько оптогенетических методов позволили провести разносторонний анализ и модуляцию биологической и молекулярно-клеточной активности в клетках головного мозга. Таким образом, было разработано множество методов возбуждения нейронов (деполяризация) и торможения (гиперполяризация). Оптогенетические инструменты были связаны с обратимой или необратимой фотоактивацией, представляющей более высокие показатели специфичности и частичной точности (микрометры), а также более низкую временную реакцию (миллисекунды или ми-

нуты) по сравнению с другими методами модуляции [45, 50].

Ключевым свойством микробной оптогенетики является использование трансмембранных белков, кодируемых типом I гена опсина. Тип I опсина является продуктом генов микробных опсинов и называется родопсин (rhodopsins). Один и тот же белок выполняет две функции: светочувствительную и ионную. В свою очередь опсин у млекопитающих (тип II) является однокомпонентным светочувствительным. Одним из белков типа I является галогенархеальный протонный насос бактериородопсин (БР). В условиях низкого содержания кислорода БР активируется и служит частью альтернативной системы производства энергии, перекачивая протоны из цитоплазмы во внеклеточную жидкость с целью генерации протонной движущей силы для синтеза АТФ [46, 47]. Второй класс микробного гена опсина кодирует галородопсины (HR), которые представляют собой светоактивированный хлоридный насос. Направление тока ионов является обратным насосу БР. Третий класс микробного белка опсина – channelrhodopsin (ChR). Нагель и Гегеманн продемонстрировали светоактивируемые свойства ионного потока [48] для белка, кодируемого одной из геномных последовательностей зеленой водоросли *Chlamydomonas reinhardtii*. В то время как ChR очень гомологичен БР, особенно в трансмембранных спиральных, образующих ретинолсвязывающий карман, в канал-родопсинах ионопроводящая активность в значительной степени не связана с фотоциклом [49]; открывается эффективная пора катионного канала, что означает, что поток ионов становится независимым от изомеризации сетчатки и скорее зависит от кинетики закрытия канала [25].

Важным в оптогенетике являются методы доставки генов – вирусный и трансгенный. Наиболее популярными являются вирусные методы (за счет своей универсальности, безопасности и способности заражать неделящиеся клетки). Чаще всего используют аденоассоциированные вирусы и лентивирусы [45, 50]. Трансгенная технология использует единую трансгенную линию и бинарные системы. Единая трансгенная линия основана на слу-

чайном размещении трансгена в определенном промоторе внутри определенной популяции клеток [35].

Venkatesh et al. вживили каналы channelrhodopsin-2 (ChR2) иммунодефицитным мышам. Путем стимулирования каналов импульсами синего цвета был вызван потенциал действия в нейронах. Затем *in vitro* были соединены клетки мозга иммунодефицитных мышей и клетки глиомы мужчины с мультиформной кортикальной глиобластомой. Выявлена активная пролиферация новообразования [16]. С помощью масс-спектрометрического анализа и двухмерного гель-электрофореза удалось установить ключевую роль нейролигина-3 во всех этих процессах. Следовательно, блокирование нейролигина-3 и/или использование другого цвета для стимуляции ChR2-канала могут снизить активность пролиферирующей глиомы в головном мозге [27].

In vivo было проведено исследование трансгенных мышей Thy1-ChR2-EYFP. Количественный анализ плотности BrdU-меченых клеток показал, что оптогенетическая стимуляция пирамидальных нейронов частотой 20 Гц значительно увеличивала пролиферацию опухоли [45]. Избирательно усиливая желтый флуоресцентный белок в возбуждающих пирамидальных нейронах, удалось выявить процессы и клеточные тела парвальбуминовых интернейронов и возбуждающих нейронов на границах глиомы [32].

Было изучено влияние парвальбумин-положительных быстрорастущих интернейронов на пролиферацию опухоли. *In vivo* исследовалось влияние на ChR2-mCherry (80 % активности). После введения культуры клеток глиомы было выявлено, что 40 Гц оптогенетическая стимуляция парвальбуминовых интернейронов значительно сдерживает пролиферацию опухоли [27, 48].

С целью оптогенетического лечения глиом была также использована конструкция CMV-ChETA-eYFP совместно с лентивирусом. В качестве эксперимента конструкцией были помечены нормальные нейроны, астроциты и клетки глиомы. После 48 ч клетки, в которые было осуществлено вживление конструкции, стали светиться зеленым цветом. Через сутки после 1-часового использования

синего светодиода наблюдалось отсутствие эффекта в нормальных нейронах и астроцитах, а жизнеспособность клеток глиомы после воздействия синей флуоресценцией снижалась до $56,3 \pm 5,9\%$ [18, 30].

С целью влияния на *c-fos* (повышенная экспрессия белка в клетках глиом) была разработана *c-fos-ChETA-eYFP*-конструкция на основе лентивируса. Было выявлено зеленое свечение. Воздействие синей флуоресценции в течение 500 мс индуцировало деполяризующие токи, что приводило к снижению активности клеток [19].

Онколитические вирусы. Онколитические вирусы – это живые, способные к репликации вирусы, которые избирательно реплицируются в раковых клетках. Вирусная инфекция вызывает лизис раковых клеток, который высвобождает больше вирусных частиц в окружающие ткани. Эти новые вирусные потомки могут впоследствии заразить соседние раковые клетки, и с каждым раундом инфекции, репликации, лизиса и высвобождения вирус может все более распространяться по опухоли, потенциально уничтожая всю опухолевую массу [18].

Первым генетически модифицированным онколитическим вирусом был модифицированный вирус простого герпеса (ВПГ), названный *dlspk*, разработанный в 1990-х гг. Martuza et al. для лечения глиобластомы. Этот вирус содержал делецию в гене тимидинкиназы (ТК) [20, 29], который является одним из 70 генов, кодирующих ВПГ, необходимых для репликации вируса в делящихся клетках. Из-за делеции *inTK* вирус *dlspk* был способен реплицироваться только в делящихся клетках глиобластомы, но не в постмитотических клетках, таких как нейроны [10].

Еще один онколитический вирус, разработанный с целью онколитической вирусной терапии, – это вирус ONYX-15, который был спроектирован так, чтобы содержать мутированный E1B. Функция E1B заключается в инактивации клеточного гена p53, что предотвращает апоптоз вирусинфицированных клеток и позволяет вирусу реплицироваться. Когда ONYX-15 заражает клетки, он (теоретически) не может реплицироваться, потому что не

может инактивировать p53. Однако опухолевые клетки обычно содержат мутации в p53, и поэтому вирусная репликация разрешима в опухолевых клетках. Другой аденовирус, HB101, содержит делеции в E1B и E3, а также является перmissive только в опухолевых клетках [21, 40].

Несколько доклинических и клинических исследований показали, что эффективность онколитических вирусов обусловлена не только прямым онколизисом, но и способностью вируса индуцировать противоопухолевый цитотоксический (CD-8-опосредованный) адаптивный иммунный ответ. Например, Andreansky et al. показали, что внутримозговая инъекция ВПГ, экспрессирующего IL-4, в глиомы GL-261 у иммунокомпетентных мышей C57BL/6 продлевала их выживаемость [11]. Эти результаты позволили предположить, что противоопухолевая активность онколитических вирусов может быть опосредована или усилена индукцией специфического и системного противоопухолевого иммунитета. Совсем недавно Jiang et al. показали, что лечение Delta-24-RGD вызывало антиглиомный иммунитет у иммунокомпетентных мышей, несущих клетки глиомы GL-261, путем инфильтрации врожденных и адаптивных иммунных клеток. Delta-24-RGD активировал иммунитет Th1 в месте опухоли, что привело к развитию специфического антиглиомного иммунитета, уменьшению размера опухоли и увеличению выживаемости животных. Также показано, что Delta-24-RGD увеличивает презентацию опухолюассоциированных антигенов CD8+ Т-клеткам [32, 41, 47].

Заключение. С каждым годом рост числа глиом головного мозга неумолимо растет, что ставит перед учеными задачу, заключающуюся в разработке эффективных методов лечения. Такими методами являются применение антисмысловых олигонуклеотидов, оптогенетика, использование онколитических вирусов и нейрональных стволовых клеток. Если два последних метода находятся на стадии теоретического осмысления, то оптогенетика и использование олигонуклеотидов во всю разработываются и в скором времени начнут внедряться в повседневную практику.

Оптогенетика способствует более точечному действию препаратов, тогда как АСОН могут привести к генерализованному эффекту с нарушением функций в других органах и системах. Однако АСОН требует меньших затрат.

Опасность онколитических вирусов мо-

жет заключаться в недостаточной переконформации исходной вирусной частицы. Однако, как и с АСОН, имеются свои плюсы: высокая теоретическая эффективность, малые финансовые затраты, низкая степень рецидивирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Gibson E.M., Purger D., Mount C.W. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*. 2014; 344 (6183): 1252304.
2. Monje M., Mitra S.S., Freret M.E. Hedgehog-responsive candidate cell of origin for diffuse intrinsic pontine glioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 108 (11): 4453–4458.
3. Venkatesh H.S., Johung T.B., Caretti V. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell*. 2015; 161 (4): 803–816.
4. Liu C., Sage J.C., Miller M.R. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell*. 2017; 146 (2): 209–221.
5. Arenkiel B.R., Peca J., Davison I.G. In vivo light-induced activation of neural circuitry in transgenic mice expressing channelrhodopsin-2. *Neuron*. 2017; 54 (2): 205–218.
6. Mariella G., Filbin, Rosalind A. Segal. How neuronal activity regulates glioma cell proliferation. *Neuro-Oncology*. 2015; 17 (12). DOI: 10.1093/neuonc/nov188.
7. Fujiwara T., Grimm E.A., Mukhopadhyay T., Zhang W.W., Owen-Schaub L.B., Roth J.A. Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. *Cancer Res*. 2018; 54: 2287–2291.
8. Bullock A.N., Fersht A.R. Rescuing the function of mutant p53. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 1: 68–76.
9. Kamal Datta, Preeti Shah. Sensitizing glioma cells to cisplatin by abrogating the p53 response with antisense oligonucleotides. *Cancer Gene Therapy*. 2016; 11: 525–531. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700724.
10. Venkatesh H.S. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell*. 2015; 161 (4).
11. Andreansky S., He B., van Cott J., McGhee J., Markert J.M., Gillespie G.Y. Treatment of intracranial gliomas in immunocompetent mice using herpes simplex viruses that express murine interleukins. *Gen. Ther.* 2017; 5: 121–130.
12. Wang Y., Yang J., Zheng H. Expression of mutant p53 proteins implicates a lineage relationship between neural stem cells and malignant astrocytic glioma in a murine model. *Cancer Cell*. 2019; 15 (6): 514–526.
13. Gerardo Caruso, Maria Caffo. Antisense Oligonucleotides in the Treatment of Cerebral Gliomas. Review of Concerning Patents. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. 2017; 9: 2–12.
14. Pirolo K.F., Raita A., Slerb L.S., Chang E.H. Antisense therapeutics: from theory to clinical practice. *Pharmacol. Ther.* 2018; 99: 55–77.
15. Tamm I. Antisense therapy in malignant disease: status quo and quo vadis? *Clin. Sci*. 2016; 110: 427–442.
16. Venkatesh H.S. Neuronal activity promotes glioma growth on mouse with ChR2. *Cell*. 2015; 161 (4): 803–816.
17. Dean N.M., Bennett F.C. Antisense oligonucleotide-based therapeutics for cancer. *Oncogene*. 2019; 22: 9087–9096.
18. Caruso G., Caffo M., Alafaci C., Raudino G., Salpietro F.M., Tomasello F. Antisense oligonucleotides as an innovative therapeutic strategy in the treatment of high-grade gliomas. *Recent Pat. CNS Drug Discov*. 2019; 5: 53–69.
19. Amantana A., Iversen P.L. Pharmacokinetics and biodistribution of phosphorodiamidate morpholino antisense oligomers. *Curr. Opin-Pharmacol*. 2015; 5: 550–555.
20. Landen C.N. Jr., Chavez-Reyes A., Bucana C., Schmandt R., Deavers M.T., Lopez-Berestein G. Therapeutic EphA2 gene targeting in vivo using neutral liposomal small interfering RNA delivery. *Cancer Res*. 2015; 65: 6910–6918.
21. Akinc A., Zumbuehl A., Goldberg M., Leshchiner E.S., Busini V., Hossain N. A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat. Biotechnol*. 2018; 26: 561–569.

22. Ito T.K., Ishii G., Chiba H., Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene*. 2017; 26: 7194–7203.
23. Kang C., Yuan X., Li F., Pu P., Yu S., Shen C. Evaluation of folate-PAMAM for the delivery of antisense oligonucleotides to rat C6 glioma cells in vitro and in vivo. *J. Biomed. Mater. Res.* 2017; 93: 585–594.
24. Lin Z.X., Yang L.J., Huang Q., Lin J.H., Ren J., Chen Z.B. Inhibition of tumor-induced edema by antisense VEGF is mediated by suppressive vesiculo-vacuolar organelles (VVO) formation. *Cancer Sci.* 2018; 99: 2540–2546.
25. Yang L., Lin Z., Huang Q., Lin J., Chen Z., Zhou L. Effect of vascular endothelial growth factor on remodeling of C6 glioma tissue in vivo. *J. Neurooncol.* 2018; 103: 33–41.
26. Tian X.X., Zhang Y.G., Du J., Zheng J. Effect of antisense epidermal growth factor receptor cDNA transfection on telomerase activity of glioblastomas cells. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2015; 37: 314–319.
27. Deidda G., Allegra M., Cerri C., Naskar S., Bony G., Zunino G. Early depolarizing GABA controls critical-period plasticity in the rat visual cortex. *Nat. Neurosci.* 2017; 564. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3890>.
28. Chu S., Yuan X., Li Z., Jiang P., Zhang J. C-Met antisense oligodeoxynucleotide inhibits growth of glioma cells. *Surg. Neurol.* 2016; 65: 533–538.
29. Halatsch M.E., Schmidt U., Behnke-Mursch J., Unterberg A., Rainer Wirtz C. Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 32: 74–89.
30. Morrison R.S. Suppression of basic fibroblast growth factor expression by antisense oligodeoxynucleotides inhibits the growth of transformed human astrocytes. *J. Biol. Chem.* 2017; 266: 728–734.
31. Kamps D., Dehmelt L. De-blurring signal network dynamics. *Chem. Biol.* 2017; 4: 1–12.
32. Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A.M., Bamberg E., Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science*. 2020; 296: 2395–2398.
33. Feldbauer K., Zimmermann D., Pintschovius V., Spitz J., Bamann C., Bamberg E. Channelrhodopsin-2 is a leaky proton pump. *PNAS*. 2019; 106: 12317–12322.
34. Naumann U., Bähr O., Wolburg H., Altenberend S., Wick W., Liston P. Adenoviral expression of XIAP antisense RNA induces apoptosis in glioma cells and suppresses the growth of xenografts in nude mice. *Gene Ther.* 2017; 14: 147–161.
35. Deisseroth K. Optogenetics. *Nat. Methods*. 2017; 8: 26–29.
36. Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A.M., Bamberg E., Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science*. 2020; 296: 2395–2398.
37. Naso M.F., Tomkowicz B., Perry W.L., Strohl W.R. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. *Bio. Drugs*. 2017; 31: 317–334.
38. Bentley J.N., Chestek C., Stacey W.C., Patil P.G. Optogenetics in epilepsy. *Neurosurg. Focus*. 2013; 34: E4.
39. Bruno Camporeze, Bruno Alcântara Manica. Optogenetics: the new molecular approach to control functions of neural cells in epilepsy, depression and tumors of the central nervous system. *Am. J. Cancer. Res.* 2018; 8 (10): 1900–1918.
40. Marcus H.J., Carpenter K.L.H., Price S.J., Hutchinson P.J. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J. Neuro-Oncol.* 2016; 97: 11–23.
41. Rzeski W., Turski L., Ikonomidou C. Glutamate antagonists limit tumor growth. *PNAS*. 2019; 98: 6372–6377.
42. Spalletti C., Alia C., Lai S., Panarese A., Conti S., Micera S. Combining robotic training and inactivation of the healthy hemisphere restores pre-stroke motor patterns in mice. *Elife*. 2018; 6: 1–31. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.28662>.
43. Matsuno A., Nagashima T., Katayama H., Tamura A. In vitro and in vivo delivery of antisense oligodeoxynucleotides using lipofection: application of antisense technique to growth suppression of experimental glioma. In: Phillips M.I., ed. *Antisense techniques: methods in enzymology*. Vol. 313. Orlando: Academic Press; 2018: 359–372.
44. Akira Matsuno. Tadashi Nagashima Specific gene suppression using antisense strategy for growth suppression of glioma. *Med. Electron. Microsc.* 2017; 37: 158–161.
45. Gunaydin L.A., Yizhar O., Berndt A., Sohal V.S., Deisseroth K., Hegemann P. Ultrafast optogenetic control. *Nat. Neurosci.* 2016; 13: 387–392.
46. Coen D.M., Kosz-Vnenchak M., Jacobson J.G., Leib D.A., Bogard C.L., Schaffer P.A. Thymidine kinase-negative herpes simplex virus mutants establish latency in mouse trigeminal ganglia but do not reactivate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 86: 4736–4740.

47. Jiang H., Clise-Dwyer K., Ruusaard K.E., Fan X., Tian W., Gumin J. Delta-24-RGD oncolytic adenovirus elicits anti-glioma immunity in an immunocompetent mouse model. PLoS ONE. 2014; 9: e97407.
48. Yamaguchi F., Morrison R.S., Takahashi H., Teramoto A. Anti-telomerase therapy suppressed glioma proliferation. Oncol. Rep. 2019; 6: 773–776.
49. Dias N., Stein C.A. Antisense oligonucleotides: Basic concept and mechanisms. Mol. Cancer Ther. 2019; 1: 347–355.
50. Ko D., Hawkins L., Yu D.C. Development of transcriptionally regulated oncolytic adenoviruses. Oncogene. 2015; 24: 7763–7774.
51. Caffo M., Caruso G., Barresi V., Pino M.A., Venza M., Alataci C. Immunohistochemical study of CD68 and CR3/43 in astrocytic gliomas. J. Analyt. Oncol. 2019; 1: 42–49.

Поступила в редакцию 11.10.2021; принята 14.11.2021.

Авторский коллектив

Горбунов Александр Андреевич – студент 5 курса Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2886-6178>.

Шипицына Татьяна Михайловна – студентка 6 курса Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: tanya.823@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-466X>.

Пилипенко-Кошель Екатерина Борисовна – ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-4682>.

Образец цитирования

Горбунов А.А., Шипицына Т.М., Пилипенко-Кошель Е.Б. Новые потенциальные методы лечения глиом головного мозга. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 4: 32–44. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-32-44.

NEW POTENTIAL TREATMENT FOR BRAIN GLIOMA

A.A. Gorbunov, T.M. Shipitsyna, E.B. Pilipenko-Koshel'

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

According to the latest statistics, brain gliomas are the most common cause of death from CNS tumors. Brain gliomas are also ranked as the second (after stroke) cause of brain surgery. The mortality rate from gliomas is high and sometimes reaches 80 %. It is because the tumor grows from undifferentiated cells, which causes its peracute development and malignant transformation. Symptoms of glioma occur at stages 3 and 4, when all treatment is symptomatic, and operations are palliative. In this regard, it is necessary to develop and introduce methods for non-surgical glioma treatment. These methods include the use of antisense oligonucleotides, optogenetics, and oncolytic viruses.

The aim of antisense oligonucleotides is to replace a section in a glioma cell genome with a foreign one, which disrupts cell division and leads to apoptosis and necrosis of the entire tumor. Optogenetics excludes the introduction of substances into the body. It provides a certain light signal to glioma cells, which also suppresses the growth of an undifferentiated tumor. Oncolytic viruses are genetically modified viruses that identify tumor cells, penetrate into them and start a cascade of apoptotic reactions. Despite all success, such methods are still studied at the laboratory level, their implementation in practical medicine is slow and cautious. However, insufficient knowledge retards the widespread use of potentially promising and effective drugs. Scientists around the world are developing methods to treat brain gliomas at different stages of their development. This article reflects modern achievements of scientists and neurosurgeons, describing new methods for brain glioma treatment.

Key words: brain glioma, optogenetics, antisense oligonucleotides, oncolytic viruses, p53 gene.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Gibson E.M., Purger D., Mount C.W. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*. 2014; 344 (6183): 1252304.
2. Monje M., Mitra S.S., Freret M.E. Hedgehog-responsive candidate cell of origin for diffuse intrinsic pontine glioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 108 (11): 4453–4458.
3. Venkatesh H.S., Johung T.B., Caretti V. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell*. 2015; 161 (4): 803–816.
4. Liu C., Sage J.C., Miller M.R. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell*. 2017; 146 (2): 209–221.
5. Arenkiel B.R., Peca J., Davison I.G. In vivo light-induced activation of neural circuitry in transgenic mice expressing channelrhodopsin-2. *Neuron*. 2017; 54 (2): 205–218.
6. Mariella G., Filbin, Rosalind A. Segal. How neuronal activity regulates glioma cell proliferation. *Neuro-Oncology*. 2015; 17 (12). DOI: 10.1093/neuonc/nov188.
7. Fujiwara T., Grimm E.A., Mukhopadhyay T., Zhang W.W., Owen-Schaub L.B., Roth J.A. Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. *Cancer Res*. 2018; 54: 2287–2291.
8. Bullock A.N., Fersht A.R. Rescuing the function of mutant p53. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 1: 68–76.
9. Kamal Datta, Preeti Shah. Sensitizing glioma cells to cisplatin by abrogating the p53 response with antisense oligonucleotides. *Cancer Gene Therapy*. 2016; 11: 525–531. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700724.
10. Venkatesh H.S. Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion. *Cell*. 2015; 161 (4).
11. Andreansky S., He B., van Cott J., McGhee J., Markert J.M., Gillespie G.Y. Treatment of intracranial gliomas in immunocompetent mice using herpes simplex viruses that express murine interleukins. *Gen. Ther.* 2017; 5: 121–130.
12. Wang Y., Yang J., Zheng H. Expression of mutant p53 proteins implicates a lineage relationship between neural stem cells and malignant astrocytic glioma in a murine model. *Cancer Cell*. 2019; 15 (6): 514–526.
13. Gerardo Caruso, Maria Caffo. Antisense Oligonucleotides in the Treatment of Cerebral Gliomas. Review of Concerning Patents. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. 2017; 9: 2–12.
14. Pirollo K.F., Raita A., Slerb L.S., Chang E.H. Antisense therapeutics: from theory to clinical practice. *Pharmacol. Ther.* 2018; 99: 55–77.
15. Tamm I. Antisense therapy in malignant disease: status quo and quo vadis? *Clin. Sci*. 2016; 110: 427–442.
16. Venkatesh H.S. Neuronal activity promotes glioma growth on mouse with Chr2. *Cell*. 2015; 161 (4): 803–816.
17. Dean N.M., Bennett F.C. Antisense oligonucleotide-based therapeutics for cancer. *Oncogene*. 2019; 22: 9087–9096.
18. Caruso G., Caffo M., Alafaci C., Raudino G., Salpietro F.M., Tomasello F. Antisense oligonucleotides as an innovative therapeutic strategy in the treatment of high-grade gliomas. *Recent Pat. CNS Drug Discov*. 2019; 5: 53–69.
19. Amantana A., Iversen P.L. Pharmacokinetics and biodistribution of phosphorodiamidate morpholino antisense oligomers. *Curr. Opin-Pharmacol*. 2015; 5: 550–555.
20. Landen C.N. Jr., Chavez-Reyes A., Bucana C., Schmandt R., Deavers M.T., Lopez-Berestein G. Therapeutic EphA2 gene targeting in vivo using neutral liposomal small interfering RNA delivery. *Cancer Res*. 2015; 65: 6910–6918.
21. Akinc A., Zumbuehl A., Goldberg M., Leshchiner E.S., Busini V., Hossain N. A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat. Biotechnol*. 2018; 26: 561–569.
22. Ito T.K., Ishii G., Chiba H., Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene*. 2017; 26: 7194–7203.
23. Kang C., Yuan X., Li F., Pu P., Yu S., Shen C. Evaluation of folate-PAMAM for the delivery of antisense oligonucleotides to rat C6 glioma cells in vitro and in vivo. *J. Biomed. Mater. Res*. 2017; 93: 585–594.
24. Lin Z.X., Yang L.J., Huang Q., Lin J.H., Ren J., Chen Z.B. Inhibition of tumor-induced edema by antisense VEGF is mediated by suppressive vesiculo-vacuolar organelles (VVO) formation. *Cancer Sci*. 2018; 99: 2540–2546.

25. Yang L., Lin Z., Huang Q., Lin J., Chen Z., Zhou L. Effect of vascular endothelial growth factor on remodeling of C6 glioma tissue in vivo. *J. Neurooncol.* 2018; 103: 33–41.
26. Tian X.X., Zhang Y.G., Du J., Zheng J. Effect of antisense epidermal growth factor receptor cDNA transfection on telomerase activity of glioblastomas cells. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2015; 37: 314–319.
27. Deidda G., Allegra M., Cerri C., Naskar S., Bony G., Zunino G. Early depolarizing GABA controls critical-period plasticity in the rat visual cortex. *Nat. Neurosci.* 2017; 564. DOI: <https://doi.org/10.1038/nn.3890>.
28. Chu S., Yuan X., Li Z., Jiang P., Zhang J. C-Met antisense oligodeoxynucleotide inhibits growth of glioma cells. *Surg. Neurol.* 2016; 65: 533–538.
29. Halatsch M.E., Schmidt U., Behnke-Mursch J., Unterberg A., Rainer Wirtz C. Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 32: 74–89.
30. Morrison R.S. Suppression of basic fibroblast growth factor expression by antisense oligodeoxynucleotides inhibits the growth of transformed human astrocytes. *J. Biol. Chem.* 2017; 266: 728–734.
31. Kamps D., Dehmelt L. De-blurring signal network dynamics. *Chem. Biol.* 2017; 4: 1–12.
32. Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A.M., Bamberg E., Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science.* 2020; 296: 2395–2398.
33. Feldbauer K., Zimmermann D., Pintschovius V., Spitz J., Bamann C., Bamberg E. Channelrhodopsin-2 is a leaky proton pump. *PNAS.* 2019; 106: 12317–12322.
34. Naumann U., Bähr O., Wolburg H., Altenberend S., Wick W., Liston P. Adenoviral expression of XIAP antisense RNA induces apoptosis in glioma cells and suppresses the growth of xenografts in nude mice. *Gene Ther.* 2017; 14: 147–161.
35. Deisseroth K. Optogenetics. *Nat. Methods.* 2017; 8: 26–29.
36. Nagel G., Ollig D., Fuhrmann M., Kateriya S., Musti A.M., Bamberg E., Hegemann P. Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science.* 2020; 296: 2395–2398.
37. Naso M.F., Tomkowicz B., Perry W.L., Strohl W.R. Adeno-associated virus (AAV) as a vector for gene therapy. *Bio. Drugs.* 2017; 31: 317–334.
38. Bentley J.N., Chestek C., Stacey W.C., Patil P.G. Optogenetics in epilepsy. *Neurosurg. Focus.* 2013; 34: E4.
39. Bruno Camporeze, Bruno Alcântara Manica. Optogenetics: the new molecular approach to control functions of neural cells in epilepsy, depression and tumors of the central nervous system. *Am. J. Cancer. Res.* 2018; 8 (10): 1900–1918.
40. Marcus H.J., Carpenter K.L.H., Price S.J., Hutchinson P.J. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J. Neuro-Oncol.* 2016; 97: 11–23.
41. Rzeski W., Turski L., Ikonomidou C. Glutamate antagonists limit tumor growth. *PNAS.* 2019; 98: 6372–6377.
42. Spalletti C., Alia C., Lai S., Panarese A., Conti S., Micera S. Combining robotic training and inactivation of the healthy hemisphere restores pre-stroke motor patterns in mice. *Elife.* 2018; 6: 1–31. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.28662>.
43. Matsuno A., Nagashima T., Katayama H., Tamura A. In vitro and in vivo delivery of antisense oligodeoxynucleotides using lipofection: application of antisense technique to growth suppression of experimental glioma. In: Phillips M.I., ed. *Antisense techniques: methods in enzymology.* Vol. 313. Orlando: Academic Press; 2018: 359–372.
44. Akira Matsuno. Tadashi Nagashima Specific gene suppression using antisense strategy for growth suppression of glioma. *Med. Electron. Microsc.* 2017; 37: 158–161.
45. Gunaydin L.A., Yizhar O., Berndt A., Sohal V.S., Deisseroth K., Hegemann P. Ultrafast optogenetic control. *Nat. Neurosci.* 2016; 13: 387–392.
46. Coen D.M., Kosz-Vnenchak M., Jacobson J.G., Leib D.A., Bogard C.L., Schaffer P.A. Thymidine kinase-negative herpes simplex virus mutants establish latency in mouse trigeminal ganglia but do not reactivate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018; 86: 4736–4740.
47. Jiang H., Clise-Dwyer K., Ruisaard K.E., Fan X., Tian W., Gumin J. Delta-24-RGD oncolytic adenovirus elicits anti-glioma immunity in an immunocompetent mouse model. *PLoS ONE.* 2014; 9: e97407.
48. Yamaguchi F., Morrison R.S., Takahashi H., Teramoto A. Anti-telomerase therapy suppressed glioma proliferation. *Oncol. Rep.* 2019; 6: 773–776.
49. Dias N., Stein C.A. Antisense oligonucleotides: Basic concept and mechanisms. *Mol. Cancer Ther.* 2019; 1: 347–355.

50. Ko D., Hawkins L., Yu D.C. Development of transcriptionally regulated oncolytic adenoviruses. *Oncogene*. 2015; 24: 7763–7774.
51. Caffo M., Caruso G., Barresi V., Pino M.A., Venza M., Alataci C. Immunohistochemical study of CD68 and CR3/43 in astrocytic gliomas. *J. Analyt. Oncol.* 2019; 1: 42–49.

Received October 11, 2021; accepted November 14, 2021.

Information about the authors

Gorbunov Aleksandr Andreevich, 5th-year Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2886-6178>.

Shipitsyna Tat'yana Mikhaylovna, 6th-year Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: tanya.823@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-466X>.

Pilipenko-Koshel' Ekaterina Borisovna, Teaching Assistant, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: sashaagor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-4682>.

For citation

Gorbunov A.A., Shipitsyna T.M., Pilipenko-Koshel' E.B. Novye potentsial'nye metody lecheniya gliom golovnogo mozga [New potential treatment for brain glioma]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 4: 32–44. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-32-44 (in Russian).