

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623249>

Дифференцировочная терапия как новый мультидисциплинарный подход к лечению глиомы головного мозга человека

Г.В. Павлова^{1, 2, 3*}, В.А. Колесникова¹, Д.Ю. Усачёв², А.М. Копылов⁴¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация;² Национальный медицинский исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация;⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Глиобластома является одной из самых тяжёлых форм опухолеобразования в организме человека с крайне неблагоприятным прогнозом. Встречаемость данной патологии составляет 3,5 случая на 100 000 населения ежегодно. На данный момент не существует эффективного способа лечения этого злокачественного типа образований мозга. Все известные методы лечения (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия) дают лишь незначительное увеличение времени жизни пациента. Гетерогенная структура глиобластомы с aberrантной регуляцией клеточной пролиферации позволяет опухоли выживать при различных терапевтических воздействиях. При лучевой терапии или химиотерапии большинство опухолевых клеток гибнет, однако незначительная часть клеток оказывается устойчивой к воздействию и даёт начало рецидиву опухоли. Таким образом, опухоль способна сопротивляться различным видам терапии и активно разрастаться. Неудачи в терапии способствовали пониманию, что нужно искать новые подходы к лечению глиобластомы. Глиома состоит из опухолевых стволовых клеток и их «дочерних опухолевых клеток» — незрелых клеток-предшественников. Возможно, что неудачи в лечении этого заболевания связаны с тем, что все терапевтические подходы направлены на стимуляцию гибели активно делящихся клеток, что приводит к некрозу как опухолевых незрелых активно делящихся клеток, так и нормальных клеток организма. При этом опухолевые редко делящиеся стволовые клетки оказываются устойчивыми к подобному воздействию, выживают и дают начало рецидивной опухоли. Противоположная используемому цитотоксическому воздействию стратегия — стимулировать «созревание» опухолевых клеток, что должно привести к потере их пролиферативного потенциала. Нами предложен принципиально новый подход к лечению глиомы — «дифференцировочная терапия» — который основан на цитостатическом воздействии на клетки аптамера biG3T, способного блокировать пролиферацию опухолевых клеток, в комбинации с последующим добавлением молекул-индукторов, управляющих каскадами нейрогенеза — SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, BDNF. Аптамер bi(AID-1-T) обладает цитостатическим действием (не вызывает гибель клеток, нет некроза) и, останавливая деление опухолевых клеток на некоторое время, позволяет опухолевой клетке стать чувствительной к другим воздействиям, приводящим к её дифференцировке (созреванию). Молекулы-индукторы SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, BDNF часто используют для воздействия на каскады индуцированных плюрипотентных клеток (ИПСК) для их дифференцировки в нейроны. В случае дифференцировочной терапии при временном снижении пролиферативной активности опухолевых клеток после воздействия аптамера, молекулы-индукторы способны направить дифференцировку опухолевых клеток в зрелое состояние. Дифференцировочная терапия оказывается эффективной и для опухолевых стволовых Nestin, PROM1(CD133)-позитивных клеток, устойчивых к химиотерапии и лучевой терапии. Исследования на клеточных культурах глиом пациентов высокой степени злокачественности показали эффективность подобного подхода *in vitro*. Сформировав оптимальную и эффективную комбинацию аптамера и факторов, мы провели исследования *in vivo* с использованием животной модели (крыса) с имплантированной тканевой глиобластомой 101/8. Нами было обнаружено, что при использовании комбинации факторов дифференцировочной терапии *in vivo* необходима корректировка введения факторов. Было показано, что после корректировки последовательности катетерного введения факторов дифференцировочной терапии достигалось либо полное исчезновение опухоли, либо размер её оказывался незначителен. Пилотные исследования на животной модели с глиобластомой *in vivo* показали перспективность данного метода.

Ключевые слова: глиома головного мозга; дифференцировочная терапия; аптамер; малые молекулы.

Рукопись получена: 21.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

Как цитировать:

Павлова Г.В., Колесникова В.А., Усачёв Д.Ю., Копылов А.М. Дифференцировочная терапия как новый мультидисциплинарный подход к лечению глиомы головного мозга человека // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 524–527. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623249>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант № 075-15-2020-809 (13.1902.21.0030)).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* Г.В. Павлова; адрес: Российская Федерация, 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А; e-mail: lkorochkin@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623249>

Differentiation therapy as a new multidisciplinary approach to the treatment of human brain glioma

G.V. Pavlova^{1, 2, 3 *}, V.A. Kolesnikova¹, D.Yu. Usachev², A.M. Kopylov⁴¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;² Burdenko Neurosurgical Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Glioblastoma is among the most severe forms of neoplastic disease in the human body, with a highly unfavorable prognosis. The annual incidence of this pathology in the population is 3.5 cases per 100,000. Currently, there are no truly effective treatments for this malignant variety of brain tumor. All known treatment methods, including surgery, radiation therapy, and chemotherapy, provide only a modest extension of the patient's lifespan. The heterogeneous structure of glioblastoma, characterized by abnormal regulation of cell proliferation, enables the tumor to withstand diverse therapeutic interventions. Most tumor cells die with radiation therapy or chemotherapy, but a small number of cells are resistant, leading to tumor relapse. Therefore, tumors are able to resist different types of therapy and continue to grow. The discovery of therapy failures highlights the need to search for new approaches in the treatment of glioblastoma. Glioma is comprised of tumor stem cells along with their immature progenitor cells, known as "daughter tumor cells". All therapeutic approaches that induce cell death to treat this disease may contribute to necrosis in both cancer cells and healthy, actively dividing cells, which may explain treatment failure. Simultaneously, stem cells in poorly dividing tumors resist these effects and survive, ultimately leading to the emergence of a recurrent tumor. In contrast to utilizing cytotoxic effects which is a strategy employed, the alternative approach is to stimulate the „maturation“ of tumor cells, with the goal of losing their ability to proliferate. We propose a new treatment approach for glioma, called "differentiation therapy". This therapy has a cytostatic effect on tumor cells by using the aptamer biG3T, which blocks their proliferation. Inducer molecules such as SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, and BDNF are added subsequently to control neurogenesis pathways. The aptamer bi(AID-1-T) exhibits a cytostatic effect, halting the division of tumor cells without inducing cell death or necrosis. This temporary pause in proliferation sensitizes tumor cells to external influences, promoting their differentiation or maturation. Inducer molecules such as SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, and BDNF are commonly used to influence cascades of induced pluripotent cells (iPSCs) for their differentiation into neurons. In cases of differentiation therapy featuring a temporary decrease in tumor cell proliferation levels post-aptamer exposure, inducer molecules possess the ability to steer tumor cells towards maturation. Differentiation therapy was found to be effective in targeting tumor stem cells that are resistant to chemotherapy and radiation therapy, specifically the Nestin and PROM1 (CD133)-positive cells. Studies conducted on cell cultures of gliomas demonstrated the efficacy of this approach *in vitro*, particularly in patients with high-grade malignancies. In order to achieve an optimal and effective combination of aptamer and factors, we conducted a series of *in vivo* studies using a rat model implanted with tissue glioblastoma 101/8. When using a combination of differentiation therapy factors *in vivo*, it's imperative to adjust the introduction of such factors to achieve optimal results. The introduction sequence of catheter administration of these therapy factors was found to significantly impact the size of tumors, with either complete tumor disappearance or insignificant size observed. Promising results were shown in animal model pilot studies involving glioblastoma treated with this method.

Keywords: brain glioma; differentiation therapy; aptamer; small molecules.

To cite this article:

Pavlova GV, Kolesnikova VA, Usachev DYu, Kopylov AM. Differentiation therapy as a new multidisciplinary approach to the treatment of human brain glioma. *Genes & Cells*. 2023;18(4):524–527. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623249>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The study was conducted with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia (grant No. 075152020809 (13.1902.21.0030)).

Received: 21.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* G.V. Pavlova; address: 5A Butlerov street, 117485 Moscow, Russian Federation; e-mail: lkorochkin@mail.ru