DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-105-117
УДК: 616.831-006.484-07:577.2

Для цитирования: *Замай Т.Н., Дымова М.А., Народов А.А., Кошманова А.А., Грек Д.С., Воронковский И.И., Горбушин А.К., Кичкайло А.С., Кулигина Е.В., Рихтер В.А., Зуков Р.А.* Аптамеры для диагностики и лечения глиальных опухолей человека. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 105–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-105-117

For citation: *Zamay T.N., Dymova M.A., Narodov A.A., Koshmanova A.A., Grek D.S., Voronkovskii I.I., Gorbushin A.K., Kichkailo A.S., Kuligina E.V., Richter V.A., Zukov R.A.* Aptamers for the diagnosis and treatment of human glial tumors. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 105–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-105-117

АПТАМЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Т.Н. Замай[1,2], М.А. Дымова[3], А.А. Народов[1], А.А. Кошманова[1], Д.С. Грек[1], И.И. Воронковский[1], А.К. Горбушин[1], А.С. Кичкайло[1,2], Е.В. Кулигина[3], В.А. Рихтер[3], Р.А. Зуков[1]

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Россия, 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1[1]
ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН, Россия, 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50[2]
ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Лаврентьева, 8[3]

Аннотация

Цель исследования – оценить возможность использования функциональных аналогов белковых антител – ДНК/РНК-аптамеров в диагностике, лечении и прогнозировании развития глиальных опухолей головного мозга человека. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников литературы проводили в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary с включением публикаций с 2000 по 2023 г. В обзоре представлены данные из 60 статей. **Результаты.** Проведен анализ литературы, посвященной классификации, диагностике и терапии глиобластом головного мозга и изучению возможности использования для *in vivo* диагностики и терапии этого заболевания аптамеров, которые представляют собой молекулярные распознающие элементы на основе ДНК/РНК-олигонуклеотидов, способных связываться с заданными молекулярными мишенями и различать в них даже отдельные функциональные группы. Приведен список из аптамеров к глиальным опухолям головного мозга человека и их молекулярных мишеней, которые могут быть использованы для диагностики и терапии глиобластомы, в том числе для визуализации опухоли методами ПЭТ/КТ, МРТ, плазмонного резонанса, флуоресцентной и конфокальной микроскопии и др. Данные литературы свидетельствуют о том, что с помощью ДНК/РНК-аптамеров можно осуществлять поиск циркулирующих опухолевых клеток в крови больных глиобластомой, адресную доставку к опухоли терапевтических препаратов и подавлять опухолевый рост. **Заключение.** Глиобластома головного мозга – гетерогенная опухоль, состоящая из клеток, находящихся на разной стадии злокачественности и, соответственно, с различным набором онкогенов. Именно поэтому для терапии этого заболевания должна быть предложена мультитаргетная стратегия, которая включает в себя комбинированное подавление ангиогенеза, инвазии, метастазирования, пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Подходящими кандидатами для реализации мультитаргетной терапии глиобластомы головного мозга могут стать ДНК/РНК-аптамеры, подобранные к ключевым белкам, участвующим в онкогенной трансформации.

Ключевые слова: глиома, глиобластома головного мозга, аптамеры, молекулярная мишень, онкомаркер, таргетная терапия, диагностика.

Замай Татьяна Николаевна, tzamay@yandex.ru

APTAMERS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HUMAN GLIAL TUMORS

T.N. Zamay[1,2], M.A. Dymova[3], A.A. Narodov[1], A.A. Koshmanova[1], D.S. Grek[1], I.I. Voronkovskii[1], A.K. Gorbushin[1], A.S. Kichkailo[1,2], E.V. Kuligina[3], V.A. Richter[3], R.A. Zukov[1]

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1, P. Zeleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia[1]
Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia[2]
Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia[3]

Abstract

Purpose of the study: to evaluate the feasibility of using functional analogues of protein antibodies – DNA/RNA aptamers in diagnostics, treatment and prognosis of human brain glial tumors. **Material and Methods.** The relevant literature sources were searched in Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary with inclusion of publications from 2000 to 2023. Sixty articles are presented in the review. **Results.** The analysis of the literature devoted to classification, diagnostics and therapy of brain glioblastomas was carried out and the feasibility of using for in vivo diagnostics and therapy of this disease aptamers, which are molecular recognition elements based on DNA/RNA oligonucleotides, capable of binding to the given molecular targets and distinguishing even separate functional groups in them, was studied. A list of aptamers to human glial brain tumors and their molecular targets that can be used for diagnostics and therapy of glioblastoma, including tumor imaging by PET/CT, MRI, plasmon resonance, fluorescence and confocal microscopy, etc., is presented. Literature data suggest that DNA/RNA aptamers can be used to search for circulating tumor cells in the blood of glioblastoma patients, to target therapeutic drugs to the tumor and to inhibit tumor growth. **Conclusion.** Brain glioblastoma is a heterogeneous tumor consisting of cells at different stages of malignancy and, accordingly, with a different set of oncogenes. For this reason, a multitarget strategy that includes combined suppression of angiogenesis, invasion, metastasis, proliferation and survival of tumor cells should be proposed for the therapy of this disease. DNA/RNA aptamers tailored to key proteins involved in oncogenic transformation may be suitable candidates for the implementation of multitarget therapy for brain glioblastoma.

Key words: glioma, brain glioblastoma, aptamers, molecular target, oncomarker, target therapy, diagnostics.

Введение

Глиомы головного мозга – первичные опухоли центральной нервной системы, характеризующиеся распространенной инфильтрацией опухолевых клеток, проявляющих цитологические и гистологические особенности глиальной дифференцировки [1, 2]. Границы, размер, форма и локализация опухоли, наличие или отсутствие зоны отека определяют методом магнитно-резонансной томографии, которая позволяет дифференцировать популяции мягких тканей на основе клеточной плотности [3].

Современная классификация глиом основывается на морфологическом описании опухоли и ее молекулярной структуре. Выделяют две основные группы глиальных опухолей – IDH-дикие и IDH-мутантные, которые далее делятся на более узкие подтипы. Согласно новой классификации, степень тяжести глиом может оцениваться внутри каждого типа опухоли. Такой подход улучшает прогноз развития опухолевого процесса [1].

В настоящее время одним из широко используемых методов лечения больных опухолями головного мозга является хирургический. Подсчитано, что глиальная опухоль средних размеров включает в себя примерно 100 млрд клеток. Обычно при оперативном лечении глиобластомы удаляется не более 92 % опухоли, следовательно, в головном мозге человека после операции остается более миллиарда клеток, способных пролиферировать, что может способствовать дальнейшему развитию опухолевого процесса [4]. Исследование на 41 117 больных с глиальными опухолями головного мозга показало, что существует четкая зависимость между радикальностью хирургического удаления опухоли и выживаемостью пациентов [5]. Неполное удаление опухолевого очага с неизбежностью вызывает рецидив заболевания.

При химиотерапии глиобластомы используют темозоломид, стимулирующий апоптоз опухолевых клеток [6]. При рецидивировании глиобластомы рекомендована терапия моноклональными антителами – бевацизумабом. Однако несмотря на появление новых методов диагностики, а также подходов в хирургии, радио- и химиотерапии, показатели смертности от глиобластом остаются вы-

сокими. Это делает актуальным разработку новых препаратов для диагностики и таргетного лечения (тераностиков) этого агрессивного заболевания. Основой для тераностиков могут стать аптамеры, короткие РНК- или ДНК-олигонуклеотиды, способные с высокой аффинностью связываться с различными молекулярными мишенями.

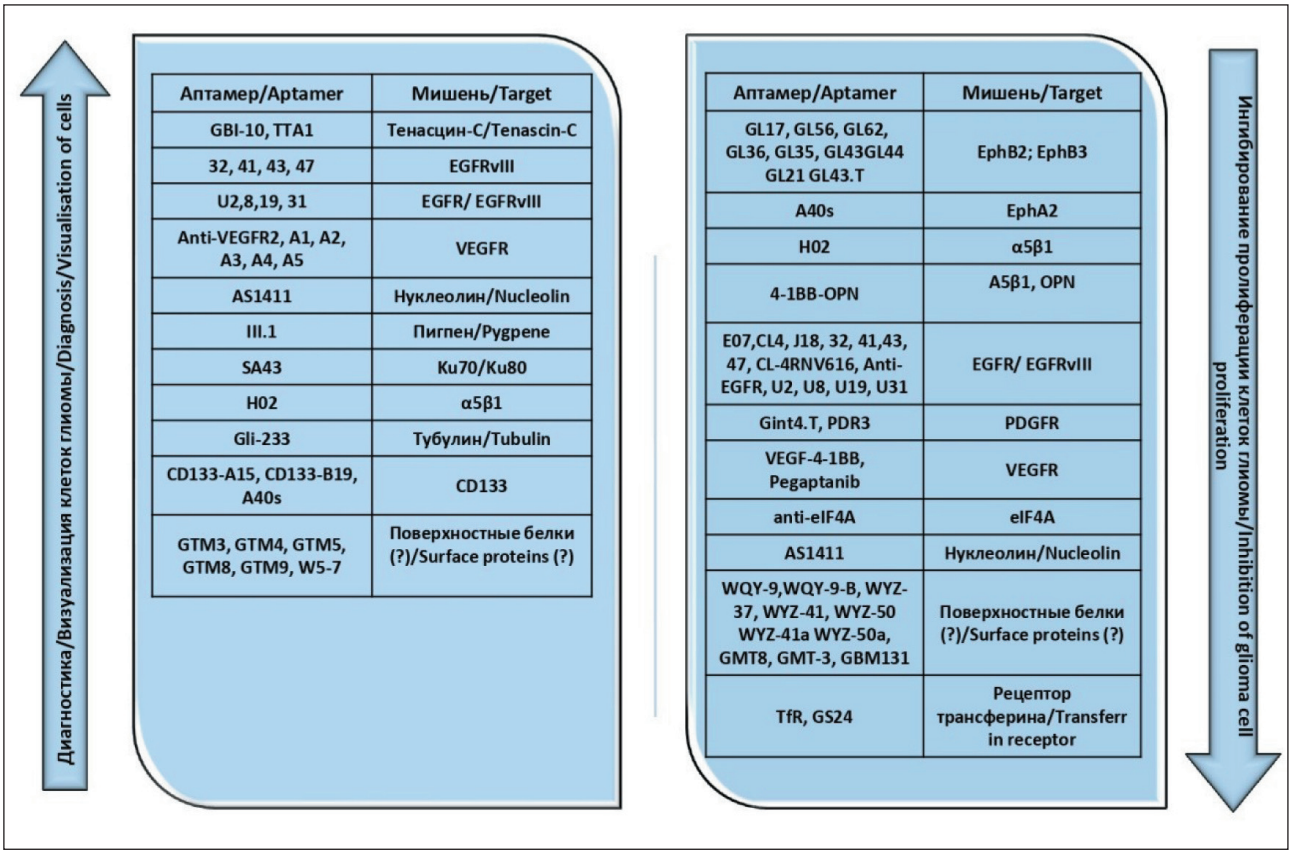
Цель исследования – оценить возможности использования функциональных аналогов моноклональных антител – ДНК/РНК-аптамеров в диагностике, лечении и прогнозировании развития глиальных опухолей головного мозга человека.

Поиск соответствующих источников литературы проводили в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary с включением публикаций с 2000 по 2023 г. В обзоре представлены данные из 60 статей.

Аптамеры представляют собой молекулярные распознающие элементы на основе ДНК/РНК-олигонуклеотидов, способных связываться с заданными молекулярными мишенями и различать в них даже отдельные функциональные группы. Зачастую при использовании клеточных культур и тканей исследователи ставят перед собой цель выявить особенности патологической клетки, а не получить аптамер к определенному белку, что объясняется отсутствием специфических биомаркеров. В этом случае с помощью аптамеров осуществляется поиск уникальных особенностей, позволяющих отличать патологическую клетку или ткань от нормальной. И уже на следующем этапе с помощью определенных технологий пытаются определить мишень аптамера, которая в последующем может выполнять роль биомаркера. Аптамеры, выбранные к глиальным клеткам головного мозга человека, представлены в таблице.

Молекулярные мишени аптамеров к настоящему времени определены не для всех аптамеров, в частности, при селекции аптамеров к клеткам глиальных опухолей головного мозга человека было получено около 2 десятков олигонуклеотидов (таблица, рис. 1), которые эффективно находят глиальные опухолевые клетки *in vitro* и *in vivo* и даже способствуют их гибели, но молекулярная мишень которых неизвестна [38–42].

Все же большинство аптамеров получено к уже известным биомаркерам глиомы головного мозга, селекция к которым осуществлялась с использованием как клеточных культур и послеоперационных материалов, так и рекомбинантных белков. Одним из наиболее хорошо представленных в опухолевых тканях онкомаркеров, в том числе в глиоме головного мозга, является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), представляющий



Аптамер/Aptamer	Мишень/Target
GBI-10, TTA1	Тенасцин-С/Tenascin-C
32, 41, 43, 47	EGFRvIII
U2,8,19, 31	EGFR/ EGFRvIII
Anti-VEGFR2, A1, A2, A3, A4, A5	VEGFR
AS1411	Нуклеолин/Nucleolin
III.1	Пигпен/Pygpene
SA43	Ku70/Ku80
H02	α5β1
Gli-233	Тубулин/Tubulin
CD133-A15, CD133-B19, A40s	CD133
GTM3, GTM4, GTM5, GTM8, GTM9, W5-7	Поверхностные белки (?)/Surface proteins (?)

Аптамер/Aptamer	Мишень/Target
GL17, GL56, GL62, GL36, GL35, GL43GL44 GL21 GL43.T	EphB2; EphB3
A40s	EphA2
H02	α5β1
4-1BB-OPN	A5β1, OPN
E07,CL4, J18, 32, 41,43, 47, CL-4RNV616, Anti-EGFR, U2, U8, U19, U31	EGFR/ EGFRvIII
Gint4.T, PDR3	PDGFR
VEGF-4-1BB, Pegaptanib	VEGFR
anti-eIF4A	eIF4A
AS1411	Нуклеолин/Nucleolin
WQY-9,WQY-9-B, WYZ-37, WYZ-41, WYZ-50 WYZ-41a WYZ-50a, GMT8, GMT-3, GBM131	Поверхностные белки (?)/Surface proteins (?)
TfR, GS24	Рецептор трансферина/Transferrin receptor

Рис. 1. Аптамеры и их молекулярные клеточные мишени для диагностики и терапии глиальных опухолей головного мозга человека.Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Aptamers and their molecular cellular targets for the diagnosis and therapy of glial tumors of the human brain.
Note: created by the authors

Таблица /Table

Аптамеры для диагностики и терапии глиальных опухолей головного мозга человека
Aptamers for the diagnosis and therapy of glial tumors of the human brain

Аптамер/ Aptamer	Мишень/ Target	Модификация/ Modification	Использование/ Application	Источник/ Reference
Молекулярная мишень – тенасцин–С/Molecular target-tenascin C				
GBI–10	Клетки глиомы линии С6 и линии U251/ Glioma cell line C6 and line U251	^{8}F; ^{64}Cu; 2′–дезоксиинозин и D–/L–изонуклеозид; квантовые точки; аденовирус; магнитные наночастицы/ ^{8}F; ^{64}Cu; 2′– deoxyinosine and D–/L-isonucleoside; quantum dots; adenovirus; magnetic nanoparticles	Идентификация глиальных клеток; ПЭТ; повышение стабильности; определение силы взаимодействия между аптамерами и молекулярной мишенью; идентификация *in vitro* для клеток глиомы человека линии U251; генная терапия; МРТ–диагностика опухоли/ Identification of glial cells; PET; increasing stability; determining the strength of interaction between aptamers and the molecular target; *in vitro* identification for human glioma cell line U251; gene therapy; MRI tumor diagnosis	[7, 8]
TTA1	Клетки ГБМ человека линии U251; Белок тенасцин С/ Glioma cell line U251; tenascin C	Флуоресцентные метки; фосфор–32; золотые наностержни/ Fluorescent labels; phosphorus–32; gold nanorods	Визуализация опухоли *in vivo* методом плазмонного резонанса, флуоресцентной (Red) и радиоизотопной (^{99m}Tc) метки/ Visualization of a tumor *in vivo* using plasmon resonance, fluorescent (Red) and radioisotope (^{99m}Tc) labels	[9]
Молекулярная мишень – рецепторы EphB3, EphB2, EphA2/Molecular target – receptors EphB3, EphB2, EphA2				
GL17, 21, 35, 36, 43, 43.T, 44, 56, 62	EphB3 и EphB2; U87–MG	Укорочение/ Truncation	Ингибирование ERK 1/2 и циклина D1; блокада пролиферации и миграции клеток ГБМ/ Inhibition of ERK 1/2 and cyclin D1; blockade of proliferation and migration of GBM cells	[10]
A40s	Стволовые глиальные клетки/ Glial stem cells		Подавление роста опухоли; подавление миграции/ Suppression of tumor growth; suppression of migration	[11]
Молекулярная мишень – EGFR/EGFRvIII/Molecular target – EGFR/EGFRvIII				
E07	Белки EGFR, EGFRvIII/ Proteins EGFR, EGFRvIII	FAM	Ингибирование рецептора; подавление аутофосфорилирования EGFR и пролиферации в культуре; сортировка и детекция опухолевых клеток; идентификация клеток опухоли головного мозга *in vitro* с помощью флуоресцентной микроскопии; динамическая морфология; идентификация ЦОК/ Receptor inhibition; suppression of EGFR autophosphorylation and proliferation in culture; sorting and detection of tumor cells; identification of brain tumor cells *in vitro* using fluorescence microscopy; dynamic morphology; CTC identification	[12, 13]
CL4	A549 клетки/ Cell line A549	–	Ингибитор EGFR; стимуляция апоптоза глиальных клеток; подавление пролиферации/ EGFR inhibitor; stimulation of apoptosis of glial cells; proliferation suppression	[14]
J18	Белок EGFR/Protein EGFR	–	Выделение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК); адресная доставка золотых наночастиц/ Isolation of circulating tumor cells; targeted delivery of gold nanoparticles	[15]
CL–4RNV616	U87MG клетки/Cell line U87MG	–	*In vitro* подавление роста опухоли; индукция апоптоза/ *In vitro* suppression of tumor growth; induction of apoptosis	[16]

32, 41, 43, 47	U87MG–EGFRvIII клетки/ Cell line U87MG EGFRvIII cells	Флуоресцентная метка; ^{188}Re; миРНК; квантовые точки/ Fluorescent labels; ^{188}Re; miRNA; quantum dots	Визуализация опухолевых клеток; визуализация глиобластомы *in vivo*; адресная доставка миРНК путем эндоцитоза; подавление экспрессии гена–мишени c–Met и модуляция апоптоза и пролиферации клеток U87–EGFRvIII; интраоперационная визуализация/ Tumor cell imaging; *in vivo* imaging of glioblastoma; targeted delivery of siRNA by endocytosis; suppression of c–Met target gene expression and modulation of apoptosis and proliferation of U87–EGFRvIII cells; intraoperative imaging	[17, 18]
Anti–EGFR	Клеточная линия ГБМ человека/	–	Динамическая морфология/ Dynamic morphology	[19]
U2,8,19, 31	U87 MG	^{188}Re; золотые наночастицы/ ^{188}Re; Au nanoparticles	Визуализация опухоли у мышей методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии; подавление пролиферации, миграции, инвазии и передачи сигналов от клеток U87 MG; ингибирование роста опухоли *in vitro* и увеличение продолжительности жизни *in vivo*/ Tumor imaging in mice using single–photon emission computed tomography; suppression of proliferation, migration, invasion and signaling from U87 MG cells; inhibition of tumor growth *in vitro* and increase in lifespan *in vivo*	[20]
Молекулярная мишень – PDGFRβ/PDGFRα/Molecular target – PDGFRβ/PDGFRα				
Gint4.T	Клеточная линия ГБМ человека U87 MG; стволовые глиальные клетки/ Cell line U87MG; glial stem cells	МикроРНК; tFNA–паклитаксел; ингибитор PI3K–mTOR/ miRNA; tFNA– paclitaxel; inhibitor PI3K–mTOR	Подавление передачи сигнала, миграции, роста опухоли, индукция дифференцировки *in vivo*; адресная доставка микроРНК к клеткам глиобластомы; ингибирование STAT3 *in vivo*; индукция апоптоза/ Suppression of signal transduction, migration, tumor growth, induction of differentiation *in vivo*; targeted delivery of microRNA to glioblastoma cells; inhibition of STAT3 *in vivo*; induction of apoptosis	[21]
PDR3	PDGFRα	МикроРНК/miРНК	Ингибирование экспрессии фактора транскрипции STAT3/ Inhibition of transcription factor expression STAT3	[22]
Молекулярная мишень – VEGFR/Molecular target – VEGFR				
Anti–VEGFR2	Стволовые глиальные клетки/ Glial stem cells	Магнитные наночастицы/ Magnetic nanoparticles	Определение онкогенного потенциала опухолевых стволовых клеток с помощью МРТ/ Determining the oncogenic potential of tumor stem cells using MRI	[21]
A1, A2, A3, A4, A5	Стволовые глиальные клетки; клеточная линия ГБМ человека U87 MG; CD133+ клетки/ Glial stem cells; cell line U87MG; CD133+ cells	Магнитные наночастицы; флуоресцентная метка Cy5/ Magnetic nanoparticles; Fluorescent label Cy5	Визуализация клеток U87 MG *in vivo* с помощью МРТ и флуоресцентной микроскопии/ *In vivo* imaging of U87 MG cells using MRI and fluorescence microscopy	[23]
VEGF–4–1BB	Глиальная опухоль/ Glial tumor	–	Противоопухолевая иммунотерапия/ Antitumor immunotherapy	[24]
Pegaptanib	Белок VEGF/ Protein VEGF	ПЭГ/PEG	*In vivo* уменьшение плотности опухолевых кровеносных сосудов/ *In vivo* decreasing the density of tumor blood vessels	[25]

Продолжение таблицы /Table

Молекулярная мишень – нуклеолин/Molecular target –nucleolin				
AS1411	Модели глиомы С6; клеточная линия ГБМ человека U87 MG/ Cell line C6; U87 MG	Магнитные наночастицы; флуоресцентная метка Cy3; TGN–пептид; доцетаксел; золотые наночастицы; квантовые точки/ Magnetic nanoparticles; Fluorescent label Cy3; TGN–peptide; docetaxel; Au nanoparticles; quantum dots	Визуализация глиомы С6 *in vivo* методом флуоресценции и МРТ; адресная доставка паклитаксела; увеличение выживаемости крыс с глиомами С6; транспорт через ГЭБ и адресная доставка химиопрепарата; активный транспорт в ткань ГБМ *in vivo*; проапоптотический эффект; нанозонд с квантовыми точками для молекулярной визуализации клеток U87 MG/ Visualization of C6 glioma *in vivo* using fluorescence and MRI; targeted delivery of paclitaxel; increased survival of rats with C6 gliomas; transport across the BBB and targeted delivery of chemotherapy; active transport into GBM tissue *in vivo*; proapoptotic effect; quantum dot nanoprobe for molecular cell imaging U87 MG	[26, 27]
Молекулярная мишень – эндотелиальный белок пигпен/Molecular target – endothelial protein pigpen				
Аптамер III.1/ Aptamer III.1	Трансформированные эндотелиальные клетки крысы/ Transformed rat endothelial cells	–	Идентификация микрососудов опухоли для характеристики перехода из состояния покоя к ангиогенезу/ Identification of tumor microvessels to characterize the transition from quiescence to angiogenesis	[28]
Молекулярная мишень – репаративные белки ДНК Ku 70 и Ku 80/Molecular target – DNA repair proteins Ku 70, Ku 80				
SA43	Клеточная линия ГБМ человека U87MG/ Cell line U87MG	–	Дифференцировка клеток глиобластомы и незлокачественных клеток/ Differentiation of glioblastoma cells and non–cancerous cells	[29]
Молекулярная мишень – мидкин/ Molecular target – midkin				
Антимидкин/ Antimidkin	Хеликаза/ Helicase	–	Ингибитор мидкина; подавление конформационных изменений доменов хеликазы eIF4A/ Midkine inhibitor; suppression of conformational changes in helicase domains eIF4A	[30]
Молекулярная мишень – интегрин α5β1/Molecular target – integrin α5β1				
H02	U87MG α5+	Фуоресцентные метки Cy5, Alexa564/ Fluorescent labels Cy5, Alexa564	Визализация *in vitro* и *ex vivo* с помощью конфокальной микроскопии, плазмонный резонанс/ *In vitro* and *ex vivo* imaging with confocal microscopy, plasmon resonance	[31]
Молекулярная мишень – тубулин/Molecular target – tubulin				
Gli–233	Послеоперационные ткани глиальной опухоли человека/ Postoperative human glial tumor tissues	Флуоресцентные метки Cy5, Alexa564/ Fluorescent labels Cy5, Alexa564	Детекция ЦОК; аптагистохимия; идентификация глиобластомы ПЭТ/КТ *in vivo*/ Detection of CTCs; aptahistochemistry; identification of glioblastoma PET/CT *in vivo*	[32]
Молекулярная мишень – рецептор трансферина/Molecular target – transferrin receptor				
Аптамер TfR/ Aptamer TfR	Клеточная линия ГБМ человека U87 MG/ Cell line U87MG	RNV541	Подавление экспрессии miR–21/ Suppression of expression miR–21	[33]
GS24	Глиальная опухоль/ Glial tumor	tFNA–TMZ	Подавление роста опухоли *in vitro, in vivo*/ Suppression of tumor growth *in vitro, in vivo*	[34]

Молекулярная мишень – CD133/Molecular target – CD133				
CD133–A15, CD133–B19	HEK293T–CD133; стволовые глиальные клетки/ HEK293T–CD133; Glial stem cells	–	Визуализация клеток глиобластомы/ Imaging of glioblastoma cells	[35]
A40s	Глиальные опухоли головного мозга/ Glial tumor	miRNA; anti–miRNA; Cy5; Alexa 488	Визуализация клеток глиобластомы/ Imaging of glioblastoma cells	[36]
Бивалентный аптамер. Молекулярные мишени – остеопонтин и интегрин/Bivalent aptamer. Molecular targets – osteopontin and integrin				
4–1BB–OPN	Глиальные опухоли головного мозга/ Glial stem cells	–	*In vivo* иммуностимуляция; увеличение выживаемости/ *In vivo* immunostimulation; increase in survival rate	[37]
Молекулярная мишень – поверхностные клеточные белки или ассоциированные с ними молекулы/ Molecular target – cell surface proteins or molecules associated with them				
GTM3, 4, 5, 8, 9	Клеточная линия ГБМ А172/ Cell line A172	Флуоресцентные метки/ Fluorescent labels	Визуализация опухоли *in vitro*/ Imaging of tumor *in vitro*	[38]
W5–7	Глиальные стволовые клетки/ Glial stem cells	Молекулярный зонд/ Molecular probe	Обнаружение и выделение клеток глиобластомы/ Detection and isolation of glioblastoma cells	[39]
Аптамеры, проходящие внутрь клетки, мишень не идентифицирована/Aptamers pass into the cell. Target not identified				
WQY–9, 9–B	Клетки глиосаркомы линии K308/Cell line K308	–	Интернализация в клетки-мишени/Internalization into target cells	[39]
Аптамеры с неизвестной мишенью/Target not identified				
WYZ–37, 41, 50, 41a, 50a	Клетки–мишени T98G, A172/ Cell line T98G,A172	Флуоресцентные метки Cy5, FITC/ Fluorescent labels Cy5, FITC	Распознавание клеток-мишеней T98G/ Recognition of T98G target cells	[40]
GMT8	Клетки ГБМ человека линии U87 MG/ Cell line U87 MG	Наночастицы из полиэтиленгликоль–поли–ε–капролактона/ Nanoparticles from polyethylene glycol–poly–ε–caprolactone	Адресная доставка доцетаксела; апоптоз клеток U87 MG *in vitro* и *in vivo*, подавление роста опухоли/ Targeted delivery of docetaxel; apoptosis of U87 MG cells *in vitro* and *in vivo*, suppression of tumor growth	[41]
GMT–3	Клеточная линия ГБМ А–172/ Cell line A–172	Доксорубицин/ Doxorubicin	Адресная доставка доксорубицина/ Targeted delivery of doxorubicin	[42]
GBM128и 131	Клеточная линия U118 MG/ Cell line U118 MG	Флуоресцентная метка/ Fluorescent labels	Визуализация глиобластомы/ Imaging of glioblastoma	[43]

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

собой трансмембранный гликопротеин и являющийся членом надсемейства тирозинкиназных рецепторов. Передача сигналов EGFR приводит к внутриклеточной активации пути MAPK и в последующем активирует киназы PI3K и Src и фактор транскрипции STAT3. Нисходящие пути ведут к синтезу ДНК и клеточной пролиферации. EGFR является мощным онкогеном и модифицирован несколькими способами при различных стадиях астроцитомы, глиобластомы, в том числе путем сверхэкспрессии, амплификации, возникновения делеционных мутантов. Изменения EGFR способствуют пролиферации, выживанию, ангиогенезу и инвазии опухолевых клеток [44]. Наиболее распространенным мутантом EGFR является EGFRvIII [45]. Повышенная экспрессия EGFRvIII влияет на выживаемость, пролиферацию клеток, подвижность и инвазивность, а также резистентность к лечению. К настоящему времени подобрано более 10 аптамеров к EGFR/EGFRvIII (таблица, рис. 1), использование которых позволяет не только идентифицировать глиальные клетки головного мозга человека, но и подавлять рост опухоли [12, 13, 46–50].

Другими не менее распространенными онкомаркерами глиобластомы являются рецепторы EphB3, EphB2, EphA2, принадлежащие к семейству тирозинкиназ Eph, которые гиперэкспрессированы в глиомах и вызывают пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, развитие опухоли, ангиогенез и метастазы [51]. Таким образом, рецепторы Eph могут служить в качестве основы для разработки препарата для терапии глиомы. Полученные к рецепторам Eph аптамеры подавляют пролиферацию и миграцию клеток глиобластомы *in vitro* и рост опухоли *in vivo* [10, 11].

Удобной мишенью для терапии глиобластомы являются также рецепторы с тирозинкиназной активностью, активируемые сигнальным белком VEGF [11, 23–25], представляющим собой фактор роста эндотелия сосудов, вырабатываемый клетками с целью стимуляции ангиогенеза. Проведение клеточных сигналов рецептором VEGFR играет ключевую роль в неопластическом ангиогенезе [52]

Глиома часто сопровождается увеличением экспрессии белков PDGFRβ/PDGFRα и усилением передачи сигналов тромбоцитарного фактора роста PDGF. Адресная доставка микроРНК к рецепторам тромбоцитарного фактора роста PDGFRβ/PDGFRα с помощью аптамеров подавляет миграцию и инвазию опухолевых клеток, рост опухоли, ингибирует экспрессию фактора транскрипции STAT3, индуцирует дифференцировку, стимулирует апоптоз [21, 22].

Немаловажное значение в канцерогенезе играют процессы адгезии и миграции клеток, огромную роль в которых играют белки внеклеточного матрикса, в том числе белок тенасцин-С [53]. При глиоме тенасцин-С экспрессируется опухолевыми и стромальными клетками, причем уровень его экспрессии коррелирует с прогрессированием опухоли и неблагоприятным прогнозом. При этом тенасцин-С не только стимулирует рост опухоли, но и влияет на морфологию и функцию ассоциированных с опухолью микроглии и макрофагов. Клинически этот белок может служить биомаркером опухолевой прогрессии. Тенасцин-С действует как онкогенный фактор, способствуя пролиферации и стволовости раковых клеток, ингибируя апоптоз и химиочувствительность к паклитакселу при глиоме посредством модуляции передачи сигналов PI3K/AKT [54], что делает его потенциальной терапевтической мишенью при глиобластоме [55]. Однако аптамеры, выбранные к тенасцину-С, до настоящего времени были использованы только для визуализации опухоли *in vitro* и *in vivo* в качестве онкомаркера для идентификации опухоли и прогноза ее развития [56].

Характерным онкомаркером опухолевой клетки является нуклеолин. Нуклеолин – белок ядрышка, принимающий участие в процессе образования рибосом. При этом белок является мультифункциональным, универсальность которого заключается в том, что он участвует во многих клеточных процессах, в том числе регулирует эндоцитоз и клеточный цикл. Нуклеолин, находящийся на поверхности клеточной мембраны, управляет дифференцировкой и клеточной адгезией, способствует воспалению, ангиогенезу и развитию опухолей. Однако этот белок оказывается на клеточной мембране только при его сверхэкспрессии и выявляется только в эндотелиальных и злокачественных клетках. Наиболее успешным с точки зрения применения аптамеров в противоопухолевой терапии, в том числе глиомы, является аптамер AS1411 к нуклеолину, прошедший к настоящему времени I и II стадии клинических испытаний [57].

Подобраны аптамеры, специфичные к внутриядерным белкам системы репарации ДНК – Ku 70 и Ku 80, играющим важную роль в прогрессировании опухоли [30]; гепарин-связывающему белку мидкину, способствующему делению и росту клеток и отвечающему за регенерацию поврежденных тканей [30].

Гораздо в меньшем количестве представлены аптамеры к интегрину, представляющему собой трансмембранный гетеродимерный клеточный рецептор, взаимодействующий с внеклеточным матриксом и передающий различные межклеточные сигналы, от которых зависят форма клетки, ее подвижность и др. На данный момент к интегрину α5β1 глиомы был получен аптамер – H02 [31], способный лишь идентифицировать опухоль. Интегрин может стать хорошей терапевтической мишенью, поскольку бивалентный аптамер

4-1BB-OPN с двумя мишенями – остеопонтином и интегрином – проявлял хороший терапевтический эффект, увеличивающий выживаемость при внутричерепной глиоме в экспериментах *in vivo* [37]. Белки цитоскелета, контролирующие важные клеточные функции – форму, подвижность, клеточный цикл и т.д., – также являются хорошими потенциальными мишенями для терапии глиомы, в частности, аптамер Gli233, мишенью которого является тубулин [32]. В клетках глиомы тубулин имеет пострансляционные модификации, способствующие онкогенной прогрессии.

В последнее время доказана важная роль железа в процессах развития злокачественной опухоли, поскольку оно не только необходимо для многих клеточных процессов, таких как синтез ДНК и клеточная пролиферация, но и для защиты опухолевых клеток от воздействия естественных киллеров, оно также участвует в ингибировании апоптоза. Рецепторы трансферрина (TfR) обеспечивают транспорт железа через клеточную мембрану путем эндоцитоза [58]. Их экспрессия в клетках глиобластомы увеличивается, что приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB в злокачественных клетках посредством взаимодействия аптамера с ингибитором комплекса киназы NF-κB, тем самым увеличивая выживаемость раковых клеток. На данный момент получено два аптамера к рецептору трансферрина (TfR) [33] – потенциальной мишени для лечения глиобластомы.

В развитии глиобластомы важную роль играют стволовые глиальные клетки, маркером которых является белок CD133, его содержание в глиомах головного мозга возрастает с повышением степени анаплазии опухоли [59]. Существует противоречивая информация о корреляции между количеством в опухоли $CD133^+$ клеток, продолжительностью жизни больных и степенью злокачественности глиомы. В связи с ключевой ролью стволовых опухолевых клеток в развитии опухоли и ее лекарственной резистентности к настоящему времени получено несколько аптамеров, специфически связывающихся с CD133 [36], которые могут стать основой для разработки эффективного препарата для лечения глиобластомы головного мозга.

Заключение

Глиобластома головного мозга – гетерогенная опухоль, состоящая из клеток, находящихся на разной стадии злокачественности и, соответственно, с различным набором онкогенов. Для терапии глиобластомы используют такое моноклональное антитело, как бевацизумаб, ингибирующее активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и, таким образом, подавляющее рост глиобластомы [60]. Для повышения эффективности терапии, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных должна быть предложена мультитаргетная стратегия, включающая комбинированное подавление различных нарушений: ангиогенеза, инвазии, метастазирования, пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Аптамеры, подобранные к ключевым, участвующим в онкогенной трансформации белкам, являются хорошими кандидатами для мультитаргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Park Y.W., Vollmuth P., Foltyn-Dumitru M., Sahm F., Ahn S.S., Chang J.H., Kim S.H.* The 2021 WHO Classification for Gliomas and Implications on Imaging Diagnosis: Part 1-Key Points of the Fifth Edition and Summary of Imaging Findings on Adult-Type Diffuse Gliomas. J Magn Reson Imaging. 2023; 58(3): 677–89. doi: 10.1002/jmri.28743.

2. *Сергеев Н.И., Ребрикова В.А., Котляров П.М., Солодкий В.А.* Магнитно-резонансная томография с перфузионной визуализацией в диагностике глиобластом головного мозга (Обзор литературы). Вестник Российского научного центра рентгенологии. 2021; 2(1): 45–59. [*Sergeev N.I., Rebrikova V.A., Kotlayrov P.M., Solodkii V.A.* Magnetic resonance imaging with perfusion imaging in the diagnosis of cerebral glioblastomas (literature review). Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology. 2021; 2(1): 45–59. (in Russian)].

3. *Aquino D., Di Stefano A.L., Scotti A., Cuppini L., Anghileri E., Finocchiaro G., Bruzzone M.G., Eoli M.* Parametric response maps of perfusion MRI may identify recurrent glioblastomas responsive to bevacizumab and irinotecan. PLoS One. 2014; 9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0090535.

4. *Розуменко В.Д.* Опухоли головного мозга: современное состояние проблемы [Internet]. Алушта: III съезд нейрохирургов Украины, 2003. [*Rozumenko V.D.* Brain tumors: current state of the problem. Alushta: III Congress of Neurosurgeons of Ukraine, 2003]. [cited 2023 Aug 1]. URL: https://health-ua.com/article/18896-opuholi-golovnogo-mozga-sovremennoe-sostoyanie-problemy. (in Russian)].

5. *Brown T.J., Brennan M.C., Li M., Church E.W., Brandmeir N.J., Rakszawski K.L., Patel A.S., Rizk E.B., Suki D., Sawaya R., Glantz M.* Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016; 2(11): 1460–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.

6. *Yung W.K., Albright R.E., Olson J., Fredericks R., Fink K., Prados M.D., Brada M., Spence A., Hohl R.J., Shapiro W., Glantz M., Greenberg H., Selker R.G., Vick N.A., Rampling R., Friedman H., Phillips P., Bruner J., Yue N., Osoba D., Zaknoen S., Levin V.A.* A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer. 2000; 83(5): 588–93. doi: 10.1054/bjoc.2000.1316.

7. *Jacobson O., Yan X., Niu G., Weiss I.D., Ma Y., Szajek L.P., Shen B., Kiesewetter D.O., Chen X.* PET Imaging of Tenascin-C with a Radiolabeled Single-Stranded DNA Aptamer. J Nucl Med. 2015; 56(4): 616–621. doi: 10.2967/jnumed.114.149484.

8. *Gu M.J., Li K.F., Zhang L.X., Wang H., Liu L.S., Zheng Z.Z., Han N.Y., Yang Z.J., Fan T.Y.* In vitro study of novel gadolinium-loaded liposomes guided by GBI-10 aptamer for promising tumor targeting and tumor diagnosis by magnetic resonance imaging. Int J Nanomedicine. 2015; 10: 5187–204. doi: 10.2147/IJN.S84351.

9. *Hicke B.J., Stephens A.W., Gould T., Chang Y.F., Lynott C.K., Heil J., Borkowsk, S., Hilger C.S., Cook G., Warren S., Schmidt P.G.* Tumor targeting by an aptamer. J Nucl Med. 2006; 47(4): 668–78.

10. *Amero P., Esposito C.L., Rienzo A., Moscato F., Catuogno S., de Franciscis V.* Identification of an Interfering Ligand Aptamer for EphB2/3 Receptors. Nucleic Acid Ther. 2016; 26(2): 102–10. doi: 10.1089/nat.2015.0580.

11. *Affinito A., Quintavalle C., Esposito C.L., Roscigno G., Giordano C., Nuzzo S., Ricci-Vitiani L., Scognamiglio I., Minic Z., Pallini R, Pallini R., Berezovski M.V., de Francisis V., Condorelli G.* Targeting Ephrin Receptor Tyrosine Kinase A2 with a Selective Aptamer for Glioblastoma Stem Cells. Mol Ther Nucleic Acids. 2020; 20: 176–85. doi: 10.1016/j.omtn.2020.02.005.

12. *Li N., Nguyen H.H., Byrom M., Ellington A.D.* Inhibition of cell proliferation by an anti-EGFR aptamer. PLoS One. 2011; 6(6). doi: 10.1371/journal.pone.0020299.

13. *Hasan M.R., Hassan N., Khan R., Kim Y.T., Iqbal S.M.* Classification of cancer cells using computational analysis of dynamic morphology. Comput Methods Programs Biomed. 2018; 156: 105–12. doi: 10.1016/j.cmpb.2017.12.003.

14. *Camorani S., Crescenzi E., Colecchia D., Carpentieri A., Amoresano A., Fedele M., Chiariello M., Cerchia L.* Aptamer targeting EGFRvIII mutant hampers its constitutive autophosphorylation and affects migration, invasion and proliferation of glioblastoma cells. Oncotarget. 2015; 6(35): 37570–87. doi: 10.18632/oncotarget.6066.

15. *Wan Y., Tan J., Asghar W., Kim Y.T., Liu Y., Iqbal S.M.* Velocity effect on aptamer-based circulating tumor cell isolation in microfluidic devices. J Phys Chem B. 2011; 115(47): 13891–6. doi: 10.1021/jp205511m.

16. *Wang T., Philippovich S., Mao J., Veedu R.N.* Efficient Epidermal Growth Factor Receptor Targeting Oligonucleotide as a Potential Molecule for Targeted Cancer Therapy. Int J Mol Sci. 2019; 20(19): 4700. doi: 10.3390/ijms20194700.

17. *Wu X., Liang H., Tan Y., Yuan C., Li S., Li X., Li G., Shi Y., Zhang X.* Cell-SELEX Aptamer for Highly Specific Radionuclide Molecular Imaging of Glioblastoma In Vivo. PLoS One. 2014; 9(6). doi:10.1371/journal.pone.0090752.

18. *Tang J., Huang N., Zhang X., Zhou T., Tan Y., Pi J., Pi L., Cheng S., Zheng H., Cheng Y.* Aptamer-conjugated PEGylated quantum dots targeting epidermal growth factor receptor variant III for fluorescence imaging of glioma. Int J Nanomedicine 2017; 12: 3899–911. doi:10.2147/IJN.S133166.

19. *Mahmood M.A.I., Hasan M.R., Khan U.J.M., Allen P.B., Kim Y., Ellington A.D., Iqbal S.M.* One-step tumor detection from dynamic morphology tracking on aptamer-grafted surfaces. Technology (Singap World Sci). 2015; 3(4): 194–200. doi: 10.1142/S2339547815500089.

20. *Peng L., Liang Y., Zhong X., Liang Z., Tian Y., Li S., Liang J., Wang R., Zhong Y., Shi Y., Zhang X.* Aptamer-Conjugated Gold Nanoparticles Targeting Epidermal Growth Factor Receptor Variant III for the Treatment of Glioblastoma. Int J Nanomedicine. 2020; 15: 1363–72. doi: 10.2147/IJN.S238206.

21. *Shi S., Fu W., Lin S., Tian T., Li S., Shao X., Zhang Y., Zhang T., Tang Z., Zhou Y.; Lin Y., Cai X.* Targeted and effective glioblastoma therapy via aptamer-modified tetrahedral framework nucleic acid-paclitaxel nanoconjugates that can pass the blood brain barrier. Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med. 2019; 21. doi: 10.1016/j.nano.2019.102061.

22. *Yoon S., Wu X., Armstrong B., Habib N., Rossi J.J.* An RNA Aptamer Targeting the Receptor Tyrosine Kinase PDGFRα Induces Antitumor Effects through STAT3 and p53 in Glioblastoma. Mol Ther Nucleic Acids. 2019; 14: 131–41. doi: 10.1016/j.omtn.2018.11.012.

23. *Kim Y., Wu Q., Hamerlik P., Hitomi M., Sloan A.E., Barnett G.H., Weil R.J., Leahy P., Hjelmeland A.B., Rich J.N.* Aptamer Identification of Brain Tumor–Initiating Cells. Cancer Res. 2013; 73: 4923–36. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4556.

24. *McNamara J.O., Kolonias D., Pastor F., Mittler R.S., Chen L., Giangrande P.H., Sullenger B., Gilboa E.* Multivalent 4-1BB binding aptamers costimulate CD8+ T cells and inhibit tumor growth in mice. J Clin Invest. 2008; 118(1): 376–86. doi: 10.1172/JCI33365.

25. *Verhoeff J.J.C., Stalpers L.J.A., Claes A., Hovinga K.E., Musters G.D., Vandertop P.W., Richel D.J., Leenders W.P.J., van Furth W.R.* Tumour control by whole brain irradiation of anti-VEGF-treated mice bearing intracerebral glioma. Eur J Cancer. 2009; 45(17): 3074–80. doi: 10.1016/j.ejca.2009.08.004.

26. *Luo Z., Yan Z., Jin K., Pang Q., Jiang T., Lu H., Liu X., Pang Z., Yu L., Jiang X.* Precise glioblastoma targeting by AS1411 aptamer-functionalized poly (l-γ-glutamylglutamine)–paclitaxel nanoconjugates. J Colloid Interface Sci. 2017; 490: 783–96. doi:10.1016/j.jcis.2016.12.004.

27. *Alibolandi M., Abnous K., Ramezani M., Hosseinkhani H., Hadizadeh F.* Synthesis of AS1411-Aptamer-Conjugated CdTe Quantum Dots with High Fluorescence Strength for Probe Labeling Tumor Cells. J Fluoresc. 2014; 24(5): 1519–29. doi: 10.1007/s10895-014-1437-5.

28. *Blank M., Weinschenk T., Priemer M., Schluesener H.* Systematic evolution of a DNA aptamer binding to rat brain tumor microvessels. selective targeting of endothelial regulatory protein pigpen. J Biol Chem. 2001; 276(19): 16464–8. doi: 10.1074/jbc.M100347200.

29. *Aptekar S., Arora M., Lawrence C.L., Lea R.W., Ashton K., Dawson T., Alder J.E., Shaw L.* Selective Targeting to Glioma with Nucleic Acid Aptamers. PLoS One. 2015; 10(8). doi: 10.1371/journal.pone.0134957.

30. *Oguro A., Ohtsu T., Svitkin Y.V., Sonenberg N., Nakamura Y.* RNA aptamers to initiation factor 4A helicase hinder cap-dependent translation by blocking ATP hydrolysis. RNA. 2003; 9(4): 394–407. doi: 10.1261/rna.2161303.

31. *Fechter P., Cruz Da Silva E., Mercier M.C., Noulet F., Etienne-Seloum N., Guenot D., Lehmann M., Vauchelles R., Martin S., Lelong-Rebel I.; Ray A.-M., Seguin C., Dontenwill S., Choulier L.* RNA Aptamers Targeting Integrin α5β1 as Probes for Cyto- and Histofluorescence in Glioblastoma. Mol Ther Nucleic Acids. 2019; 17: 63–77. doi: 10.1016/j.omtn.2019.05.006.

32. *Kichkailo A.S., Narodov A.A., Komarova, M.A., Zamay T.N., Zamay G.S., Kolovskaya O.S., Erakhtin E.E., Glazyrin Y.E., Veprintsev D.V., Moryachkov R.V., Zabluda V.N., Shchugoreva I., Artyushenko P., Mironov V.A., Morozov D.I., Khorzhevskii V.A., Gorbushin A.V., Koshmanova A.A., Nikolaeva E.D., Grinev I.P., Voronkovskii I.I., Grek D.S., Belugin K.V., Volzhentsev A.A., Badmaev O.N., Luzan N.A., Lukyanenko K.A., Peters G., Lapin I.N., Kirichenko A..K., Konarev P.V., Morozov E.V., Mironov G.G., Gargaun A., Muharemagic D., Zamay S.S., Kochkina E.V., Dymova M.A., Smolyarova T.E., Sokolov A.E., Modestov A.A., Tokarev N.A., Shepelevich N.V., Ozerskaya A.V., Chanchikova N.G., Krat A.V., Zukov R.A., Bakhtina V.I., Shnyakin P.G., Shesternea P.A., Svetlichnyi V.A., Petrova M.M., Artyukhov I.P., Tomilin F.N., Berezovski M.V.* Development of DNA aptamers for visualization of glial brain tumors and detection of circulating tumor cells. Mol Ther Nucleic Acids 2023; 32: 267–88. doi: 10.1016/j.omtn.2023.03.015.

33. *Larcher L.M., Wang T., Veedu R.N.* Development of novel antimirzymes for targeted inhibition of miR-21 expression in solid cancer cells. Molecules. 2019; 24(13). doi: 10.3390/molecules24132489.

34. *Fu W., You C., Ma L., Li H., Ju Y., Guo X., Shi S., Zhang T., Zhou R., Lin Y.* Enhanced Efficacy of Temozolomide Loaded by a Tetrahedral Framework DNA Nanoparticle in the Therapy for Glioblastoma. ACS Appl Mater Interfaces. 2019; 11(43): 39525–33. doi: 10.1021/acsami.9b13829.

35. *Shigdar S., Qiao L., Zhou S.-F., Xiang D., Wang T., Li Y., Lim L.Y., Kong L., Li L., Duan W.* RNA aptamers targeting cancer stem cell marker CD133. Cancer Lett. 2013; 330(1): 84–95. doi: 10.1016/j.canlet.2012.11.0320.

36. *Affinito A., Quintavalle C., Esposito, C.L., Roscigno G., Vilardo C., Nuzzo S., Ricci-Vitiani L., De Luca G., Pallini R., Kichkailo A.S., Lapin I.N., de Franciscis V., Condorelli G.* The Discovery of RNA Aptamers that Selectively Bind Glioblastoma Stem Cells. Mol Ther Nucleic Acids. 2019; 18: 99–109. doi: 10.1016/j.omtn.2019.08.015.

37. *Wei J., Marisetty A., Schrand B., Gabrusiewicz K., Hashimoto Y., Ott M., Grami Z., Kong L.-Y., Ling X., Caruso H., Zhou S., Wang A., Fuller G.N., Huse J., Giboa E., Kang N., Huang X., Verhaak R., Li S., Heimberger A.B.* Osteopontin mediates glioblastoma-associated macrophage infiltration and is a potential therapeutic target. J Clin Invest. 2018; 129(1): 137–49. doi: 10.1172/JCI121266.

38. *Bayrac A.T., Sefah K., Parekh P., Bayrac C., Gulbakan B., Oktem H.A., Tan W.* In Vitro Selection of DNA Aptamers to Glioblastoma Multiforme. ACS Chem. Neurosci. 2011; 2(3): 175–81. doi: 10.1021/cn100114k.

39. *Wu Q.m Lin N., Tian T., Zhu Z., Wu L., Wang H., Wang D., Kang D., Tian R., Yang C.* Evolution of Nucleic Acid Aptamers Capable of Specifically Targeting Glioma Stem Cells via Cell-SELEX. Anal Chem. 2019; 91(13): 8070–7. doi: 10.1021/acs.analchem.8b05941.

40. *Wu Q., Wang Y., Wang H., Wu L., Zhang H., Song Y., Zhu Z., Kang D., Yang C.* DNA aptamers from whole-cell SELEX as new diagnostic agents against glioblastoma multiforme cells. Analyst. 2018; 143(10): 2267–75. doi: 10.1039/c8an00271a.

41. *Gao H., Qian J., Yang Z., Pang Z., Xi Z., Cao S., Wang Y., Pan S., Zhang S., Wang W., Jiang X., Zhang O.* Whole-cell SELEX aptamer-functionalised poly(ethyleneglycol)-poly(ε-caprolactone) nanoparticles for enhanced targeted glioblastoma therapy. Biomaterials. 2012; 33(26): 6264–72. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.020.

42. *Bayraç A.T., Akça O.E., Eyidoğan F.İ., Öktem H.A.* Target-specific delivery of doxorubicin to human glioblastoma cell line via ssDNA aptamer. J Biosci. 2018; 43: 97–104. doi:10.1007/s12038-018-9733-x.

43. *Kang D., Wang J., Zhang W., Song Y., Li X., Zou Y., Zhu M., Zhu Z., Chen F., Yang C.J.* Selection of DNA Aptamers against Glioblastoma Cells with High Affinity and Specificity. PLoS One. 2012; 7(10). doi: 10.1371/journal.pone.0042731.

44. *Miratashi Yazd, S.A., Bakhshi N., Nazar E., Moradi Tabriz H., Gorji R.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in high grade glioma and relationship with histopathologic findings, a cross sectional study. Int J Surg Open. 2022; 46. doi:10.1016/j.ijso.2022.100527.

45. *Hatanpaa K.J., Burma S., Zhao D. Habib A.A.* Epidermal Growth Factor Receptor in Glioma: Signal Transduction, Neuropathology, Imaging, and Radioresistance. Neoplasia. 2010; 12(9): 675–84. doi: 10.1593/neo.10688.

46. *Wan Y., Liu Y., Allen P.B., Asghar W., Mahmood M.A.I., Tan J., Duhon H., Kim Y., Ellington A.D., Iqbal S.M.* Capture, isolation and release of cancer cells with aptamer-functionalized glass bead array. Lab Chip. 2012; 12(22): 4693–701. doi:10.1039/c2lc21251j.

47. *Wan Y., Mahmood M.A.I., Li N., Allen P.B., Kim Y., Bachoo R., Ellington A.D., Iqbal S.M.* Nanotextured substrates with immobilized aptamers for cancer cell isolation and cytology. Cancer. 2012; 118(4): 1145–54. doi:10.1002/cncr.26349.

48. *Wan Y., Tamuly D., Allen P.B., Kim Y.T., Bachoo R., Ellington A.D., Iqbal S.M.* Proliferation and migration of tumor cells in tapered channels. Biomed Microdevices. 2013; 15(4): 635–43. doi: 10.1007/s10544-012-9721-0.

49. *Wang L., Zheng, Q., Zyang Q., Xu H., Tong J., Zhu C., Wan Y.* Detection of single tumor cell resistance with aptamer biochip. Oncol Lett. 2012; 4(5): 935–40. doi: 10.3892/ol.2012.890.

50. *Wan Y., Kim Y., Li N., Cho S.K., Bachoo R., Ellington A.D., Iqbal S.M.* Surface-Immobilized Aptamers for Cancer Cell Isolation and Microscopic Cytology. Cancer Res. 2010; 70(22): 9371–80. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0568.

51. *Nakada M., Hayashi Y., Hamada J.I.* Role of Eph/ephrin tyrosine kinase in malignant glioma. Neuro Oncol. 2011; 13(11): 1163–70. doi: 10.1093/neuonc/nor102.

52. *Корчагина А.А., Шеин С.А., Гурина О.И., Чехонин В.П.* Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга. Вестник РАМН. 2013; 68(11): 104–14. [*Korchagina A.A., Shein S.A., Gurina O.I., Chekhonin V.P.* VEGFRs in neoplastic angiogenesis and prospects for therapy of brain tumors. Ann Russ Acad Med Sci. 2013; 68(11): 104–14. (in Russian)]. doi: 10.15690/vramn.v68i11.851.

53. *Yalcin F., Dzaye O., Xia S.* Tenascin-C Function in Glioma: Immunomodulation and Beyond. Adv Exp Med Biol. 2020; 1272: 149–72. doi: 10.1007/978-3-030-48457-6_9.

54. *Zhang Q., Xu B., Hu F., Chen X., Liu X., Zhang Q., Zuo Y.* Tenascin C Promotes Glioma Cell Malignant Behavior and Inhibits Chemosensitivity to Paclitaxel via Activation of the PI3K/AKT Signaling Pathway. J Mol Neurosci. 2021; 71(8): 1636–47. doi: 10.1007/s12031-021-01832-8.

55. *Angel I., Pilo Kerman, O., Rousso-Noori L., Friedmann-Morvinski D.* Tenascin C promotes cancer cell plasticity in mesenchymal glioblastoma. Oncogene. 2020; 39(46): 6990–7004. doi: 10.1038/s41388-020-01506-6.

56. *Chen H., Zheng X., Di B., Wang D., Zhang Y., Xia H., Mao Q.* Aptamer modification improves the adenoviral transduction of malignant glioma cells. J Biotechnol. 2013; 168(4): 362–6. doi: 10.1016/j.jbiotec.2013.10.024.

57. *Ma H., Gao Z., Yu P., Shen S., Liu Y., Xu B.* A dual functional fluorescent probe for glioma imaging mediated by Blood-brain barrier penetration and glioma cell targeting. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 449(1): 44–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.148.

58. *Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В., Стилиди И.С., Тупицын Н.Н.* Анализ взаимосвязи трансферринового рецептора 1 (TfR1) с клинико-морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками рака молочной железы. Современная онкология. 2022; 24(3): 355–60. [*Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Poddubnaya I.V., Stilidi I.S., Tupitsyn N.N.* The analysis of the relationship between transferrin receptor 1 (TfR1) and clinical, morphological and immunophenotypic characteristics of breast cancer: retrospective cohort study. Modern Oncology. 2022; 24(3): 355–60. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2022.3.201821.

59. *Ahmed S.I., Javed G., Laghari A.A., Bareeqa S.B., Farrukh S., Zahid S., Samar S.S., Aziz K.* CD133 Expression in Glioblastoma Multiforme: A Literature Review. Cureus. 2018; 10(10). doi: 10.7759/cureus.3439.

60. *Gasser M., Waaga-Gasser A.M.* Therapeutic Antibodies in Cancer Therapy. Adv Exp Med Biol. 2016. doi: 10.1007/978-3-319-32805-8_6.

Поступила/Received 03.09.2023
Одобрена после рецензирования/Revised 19.10.2023
Принята к публикации/Accepted 25.10.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Замай Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории цифровых управляемых лекарств и тераностики, ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН (г. Красноярск, Россия). E-mail: tzamay@yandex.ru. SPIN-код: 8799-8497. ORCID: 0000-0002-7493-8742.

Дымова Майя Александровна, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-7281-9096.

Народов Андрей Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 9870-0131.

Кошманова Анастасия Андреевна, младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия).

Грек Даниил Сергеевич, студент, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия).

Воронковский Иван Игоревич, студент, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия).

Горбушин Антон Константинович, аспирант, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия).

Кичкайло Анна Сергеевна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; заведующая лабораторией цифровых управляемых лекарств и тераностики, ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 5387-9071. ORCID: 0000-0003-0690-7837.

Кулигина Елена Владимировна, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-3145-1878.

Рихтер Владимир Александрович, заведующий лабораторией, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0001-5849-5892.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3632-8415. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

ВКЛАД АВТОРОВ

Замай Татьяна Николаевна: планирование концепции обзора, анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Дымова Майя Александровна: планирование концепции обзора, анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.

Народов Андрей Аркадьевич: поиск и анализ литературы по теме обзора, оформление текста статьи.

Кошманова Ананстасия Андреевна: поиск литературы по теме обзора.

Грек Даниил Сергеевич: поиск литературы по теме обзора.

Воронковский Иван Игоревич: поиск литературы по теме обзора.
Горбушин Антон Константинович: поиск литературы по теме обзора.
Кичкайло Анна Сергеевна: планирование концепции обзора, поиск и анализ литературы по теме обзора, написание текста статьи, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.
Кулигина Елена Владимировна: поиск и анализ литературы по теме обзора, оформление текста статьи.
Рихтер Владимир Александрович: окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.
Зуков Руслан Александрович: планирование концепции обзора, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-64-00041, URL: https://rscf.ru/project/22-64-00041/. Работа также поддержана в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № 121030200173-6.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Tatiana N. Zamay, DSc, Assistant Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Biomolecular and Medical Technologies, Professor of the Department of Normal Physiology, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Leading Researcher of the Laboratory of Digital Guided Drugs and Theranostics, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: tzamay@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7493-8742.
Maya A. Dymova, Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7281-9096.
Andrey A. Narodov, MD, DSc, Professor, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).
Anastasia A. Koshmanova, Junior Researcher, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).
Daniil S. Grek, student, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).
Ivan I. Voronkovskii, student, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).
Anton K. Gorbushin, graduate student, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).
Anna S. Kichkailo, DSc, Head of the Laboratory of Biomolecular and Medical Technologies, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Head of the Laboratory of Digital Guided Drugs and Theranostics, Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0690-7837.
Elena V. Kuligina, Senior Researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3145-1878.
Vladimir A. Richter, Head of the Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5849-5892.
Ruslan A. Zukov, MD, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a PO Course, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7210-3020.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tatiana N. Zamay: planning the concept of the review, analysis of the literature on the topic of the review, writing the text of the article, final editing and approval of the published version of the manuscript.
Maya A. Dymova: planning the concept of the review, analysis of the literature on the topic of the review, writing the text of the article, final editing and approval of the published version of the manuscript.
Andrey A. Narodov: search and analysis of literature on the topic of the review, design of the text of the manuscript.
Anastasia A. Koshmanova: literature search on the topic of the review.
Daniil S. Grek: literature search on the topic of the review.
Ivan I. Voronkovskii: literature search on the topic of the review.
Anton K. Gorbushin: literature search on the topic of the review.
Anna S. Kichkailo: planning the concept of the review, searching and analyzing the literature on the topic of the review, writing the text of the manuscript, final editing and approval of the published version of the manuscript.
Elena V. Kuligina: search and analysis of literature on the topic of the review, design of the text of the manuscript.
Vladimir A. Richter: final editing and approval of the published version of the manuscript.
Ruslan A. Zukov: planning the concept of the review, final editing and approval of the published version of the manuscript.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-64-00041, URL: https://rscf.ru/project/22-64-00041/. This study was supported by the Russian state-funded project for ICBFM Siberian branch of the Russian Academy of Sciences (grant No 121030200173-6).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.