مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۷، شماره ۳، پاییز ۹۶، صفحات ۱۴۹ تا ۱۶۳

Review Article

ژن درمانی و سیستم‌های تحویل جهت درمان گلیوبلاستوما

محمدرضا نوری دلویی[۱]، رضا احمدی-بِنی[۲]

[۱] استاد، دکترای ژنتیک مولکولی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

ژن درمانی گلیوبلاستوما مولتی‌فرم بر توانایی ارائه مستقیم ژن(ها) جهت دستیابی به اثرات ضدتوموری استوار است و چهار نوع از آن آزموده شده‌اند: (الف) درمان با ژن خودکشی؛ (ب) درمان با ژن میانجی‌گر سیستم ایمنی؛ (ج) درمان با ژن سرکوبگر تومور؛ (د) درمان با ژن انکولیتیک. هم اکنون ناقلین ویروسی و غیر ویروسی، حاملین سلولی با گرایش به سمت تومور و بیان کننده ژن(های) درمانی، و حاملین هوشمند موجب افزایش تحویل، ویژگی، و سمیت برای گلیوبلاستوما می‌شوند. در این مقاله مروری با استفاده از ده‌ها مقاله علمی معتبر و روزآمد و تجارب شخصی انواع روش های ژن‌درمانی و سیستم‌های تحویل مربوطه در گلیوبلاستوما و چشم انداز آن مورد بررسی قرار گرفته است. هم‌چنین به آزمون‌های بالینی ژن‌درمانی آینده‌نگر جالب توجه در مورد گلیوبلاستوما اشاره شده است.

واژگان کلیدی: *ژن درمانی، گلیوبلاستوما، ناقلین ویروسی و غیرویروسی، حاملین هوشمند، نانوذرات.*

مقدمه

زیست شناسی تهاجمی و طبیعت بسیار متخاصم گلیوبلاستوما (Glioblastoma, GBM) موجب پیش آگهی ضعیفی برای بیماران مبتلا به این تومور شده است. با وجود ارزش پیشرفت‌های حاصله‌ی یک دهه اخیر در جراحی و شیمی درمانی، امروزه امید به زندگی مبتلایان به GBM تنها یک سال است (۱). به دلیل مشکلات مربوط به درمان بیماری‌های مغز، گزینه‌های درمانی برای GBM به شکلی ناهماهنگ و محدود است. پیشرفت در زمینه سرطان‌های عصبی قطعا مدیریت GBM را امیدوارکننده تر ساخته است. با این وجود، نئوپلاسم یک کاتالیزور غیر قابل برگشت برای مرگ و میر است. در پی تولد ژن درمانی در ۱۹۹۰، این شیوه نوین از درمان به عنوان انتقال افقی مواد ژنتیکی برای درمان آرایه‌ای از بیماری‌های ژنتیکی توسعه یافت که در ابتدا در اوایل دهه ۱۹۷۰ برای بازگرداندن عملکرد ژن معیوب بنیان نهاده شد (۲). با این حال، ژن درمانی به دلیل افزایش علاقه در مورد نقش عملکرد ژن در تنظیم سرطان به بخش غالب پژوهش‌های سرطان تبدیل شد (۳). واضح است، یک درمان که به طور خاص می‌تواند نئوپلاسم را با حداقل اثرات بر روی بافت مغز پیرامون آن درمان کند، به خصوص با توجه به گزینه‌های درمانی محدود حال حاضر بسیار جذاب است (۴،۵). با توجه به چالش‌های منحصر به فردی که GBM در سرطان شناسی اعصاب گذاشته است، ژن‌های تخصصی از همه لایه‌های زیست شناسی سرطان به عنوان ابزار درمانی بالقوه بررسی شده‌اند (۶، ۷).

انواع ژن درمانی

در حال حاضر ۴ نوع از ژن درمانی بالقوه در درمان GBM وجود دارند: (الف) ژن‌های خودکشی، که موجب تولید موضعی ترکیبات سمی می‌شوند؛ (ب) ژن‌های میانجی‌گر سیستم ایمنی، که تقویت یا افزایش پاسخ ایمنی ضدتوموری را در پی دارند؛ (ج) ژن‌های سرکوبگر تومور، که موجب القاء آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شوند؛ و (د) درمان با ویروس‌های

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، محمدرضا نوری دلوئی (**email** : nooridaloii@tums.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۳/۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۶/۵/۳

لیزکننده تومور، که لیز سلول‌های تومور و تحویل انواع ژن‌های درمانی فوق را با هم انجام می‌دهند.

تحویل ژن به مکان تومور با استفاده از (الف) ناقلین (vectors) برای تحویل مستقیم ژن(های) درمانی، (ب) حاملین سلولی با گرایش به سمت تومور (tumor-tropic cell carriers) و بیان کننده ژن(های) درمانی و (ج) حاملین "هوشمند" (intelligent carriers) امکان پذیر شده است. این وسایل نقلیه برای حمل مواد ژنتیکی به مکان آسیب شناسی استفاده می‌شوند، با این انتظار که بتوانند به طور اختصاصی گرایش به مکان مورد نظر داشته باشند در حالی که تاثیر آن‌ها با بافت غیر سرطانی کنار آن صفر یا بسیار محدود باشد. روش بر پایه ناقلین ویروسی معمولا بیشتر از روش بر پایه ناقلین غیرویروسی، که هنوز هم آزمایشگاهی در نظر گرفته می‌شود مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸).

درمان با ژن خودکشی

استفاده از ژن‌های کدکننده آنزیم‌های توانا در تبدیل یک پیش داروی به طور موقت بی اثر به یک ترکیب سمی فعال یکی از گسترده ترین انواع مطالعه شده ژن درمانی است. به مزایا و محدودیت‌های درمان با این ژن‌ها که "ژن‌های خودکشی" لقب گرفته‌اند در جدول ۱ اشاره شده است.

دو مورد از درمان‌های با ژن خودکشی که به خوبی مطالعه شده‌اند، سیستم (HSV-tk / GCV) شامل گانسیکلوویر (GCV) و ژن تیمیدین کینازِ (tk) ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) نوع ۱ و سیستم (CD / 5-FC) شامل ژن سیتوزین دآمیناز (CD) و 5-fluorocytosine (5-FC) هستند (۹). استفاده از هر یک از این سیستم‌ها (با تحویل یک ژن tk یا CD به تومور) موجب می‌شود که پیش داروی GCV یا 5-FC ،که اصولی تزریق شده است، به ترتیب به یک عامل شیمی درمانی فعال، تری فسفات گانسیکلوویر (GCV 3-P) یا ۵-فلئورواوراسیل (FU-۵) تبدیل شود. در روش اخیر ناقل رتروویروسی تکثیر شونده لیز کننده نیست، اما با تکثیر خود، ژن سیتوزین دآمیناز را که فعال کننده پیش دارو است در مجموعه جسم تومور پخش کرده و هم‌زمان اکثر سلول‌های سالم فاقد تکثیر را دست نخورده باقی می‌گذارد، سپس با به کار بردن پیش داروی FC-5 سلول‌های در حال تکثیر که اساسا در مرکز توده‌های سرطانی هستند کشته می‌شوند (۱۰). درمان با ژن خودکشی، اثربخشی بالینی محدودی را برای درمان گلیومای بدخیم نشان داده است (۱۱) در یک مطالعه بزرگ فاز سوم، Westphal و همکارانش به طور تصادفی ۲۵۰ بیمارِ به تازگی تشخیص داده شده مبتلا به GBM را برای درمان استاندارد انجام جراحی و دریافت شیمی درمانی یا درمان استاندارد به همراه ادجوانت HSV-tk/GCV از طریق یک ناقل ویروسی انتخاب کردند. در نتایج بقای کلی، هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه (بین ۴۳۷ الی ۵۵۸ روز در گروه شاهد در مقابل ۵۷۴-۳۶۹ روز برای گروه ژن درمانی، p =۰/۳۱) وجود نداشت (۱۲).

با وجود فقدان اثر درمانی ثابت شده برای درمان با ژن خودکشی برای GBM، پیشرفت‌های هیجان‌انگیز سال‌های اخیر در تحویل افزایش یافته (۱۱) و راهیابی استفاده از دیگر داروهای شیمی درمانی (۱۵-۱۳) موجب تقویت توجه به این روش درمانی شده است. با استفاده از ویژگی گرایش به تومور سلول‌های بنیادی مزانشیمی (mesenchymal stem cells, MSCs)، سلول‌هایی از این نوع و بیان کننده HSV-tk، می‌توانند به بافت گلیوما مهاجرت کنند و فعالیت ضد توموری افزایش یافته‌ای اعمال کنند. مثلا، درمان با HSV-tk MSC، در کنار تزریق والپروئیک اسید، پاسخ ضد توموری درمان با ژن خودکشی را به طور قابل توجهی افزایش داد (۱۵).

درمان با ژن میانجی‌گر سیستم ایمنی

مزایا و محدودیت‌های درمان با ژن میانجی‌گر سیستم ایمنی در جدول ۱ خلاصه شده است.

پس از شناخت در امان بودن تومور در برابر سیستم ایمنی، پژوهش‌های گسترده نشان داده است که تومورهای درحال رشد به طور فعال از سیستم ایمنی فرار می‌کنند. تقویت سیستم ایمنی بدن جهت غلبه بر سرکوب متحمل شده توسط تومور، هدف غالب ایمنی درمانی است. توسعه این پژوهش‌ها برای سرطان‌های جامد و خونی در محیط بالینی درمان‌های موفقیت آمیزی در پی داشته است (۱۶). اگرچه به دلیل اعتقاد به این که سلول‌های ایمنی نمی‌توانند به سد خونی مغزی (Blood-Brain Barrier, BBB) نفوذ کنند، درمان با ژن میانجی‌گر ایمنی تنها در سال‌های اخیر به عنوان یک رویکرد برای GBM پیشنهاد شده است (۱۷). با این حال، شواهد قابل توجهی از سرکوب سیستم ایمنی توسط تومور در گلیوماهای بدخیم وجود دارد (۲۰-۱۸). در حالی که مغز ممکن است یک مکان مصون از سیستم ایمنی باشد، روشن است که این مصونیت مطلق نیست.

جدول ۱. انواع ژن درمانی

نوع ژن درمانی	مزیت‌ها	محدودیت‌ها
ژن خودکشی		
	نیازمند بیان کوتاه مدت است ایمنی در کارآزمایی‌های بالینی کشتن تومورهای مجاور با تحویل دارو از طریق اتصال شکافی	محدودیت وسعت توزیع ناقلین انتقال ژن کارآیی ضعیف انتقال ژن به سلول‌های تومور در شرایط in vivo ناتوانی در هدف قرار دادن تومورهای پراکنده
ژن میانجی‌گر سیستم ایمنی		
	ریشه‌کنی سلول‌های منفرد تومور در سراسر مغز به کارگیری ایمنی پایدار، عدم نیاز به آنتی‌ژن‌های همراه با تومور برای جلوگیری از رشد دوباره تومور	باید بر تومورزایی ناشی از سرکوب ایمنی غلبه کرد اثرات جانبی زیانبار بالقوه خودایمنی خاصیت ویرایش ایمنی تومور به عنوان روشی برای گریز تومور
ژن سرکوب کننده تومور		
	ایمنی در کارآزمایی های بالینی توانایی القای پیری درون تومورها توانایی حساس‌نمودن تومورها به سایر درمان‌ها	مسیرهای زیاد همپوشان متعدد تومورها مانع کارآمدی می‌شود ضعف انتقال ژن در شرایط in vivo توزیع درمان محدود
ویروس انکولیتیک		
	اثرگذاری بر سلول‌های تومور مشروط به تکثیر در درون سلول‌های تومور تحریک حساسیت به درمان‌های رایج توانایی هدف‌گیری سلول‌های تومور پراکنده	پاکسازی ویروسی توسط سیستم ایمنی پیش از آشکار شدن اثرات درمانی ناکارآمدی انتقال ژن به سلول‌های تومور در شرایط in vivo تجمع محدود در مغز

بسیاری از روش‌های ایمنی درمانی مانند مسدود کردن بازدارنده‌های پاسخ ایمنی (۲۱)، تحریک سلول‌های دندریتیک با تومور لیزشده (۲۲) و تخلیه انواع سلول سرکوب کننده (۲۳) آزموده شده‌اند. این درمان‌ها برای این نوع ایمنی درمانی ترکیبی، به وضوح قوی هستند و به طور کامل می‌توانند GBM را در الگوهای موشی ریشه کن کنند (۲۴). به عنوان مثال، von Berg و همکارانش نشان دادند که استفاده ترکیبی اینترلوکین ۱۲ (IL-12) به همراه سرکوب آنتی ژن ۴ لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CTLA-4) به طور قابل توجهی موجب کاهش سلول‌های T تنظیمی (regulatory T cells) و افزایش سلول‌های T مجری (effector T cells) گردید؛ در نتیجه موجب بقای بیشتر در قیاس با موش‌های تحت درمان تنها با IL-12 یا سرکوب CTLA-4 شد (۲۵)

درمان با ژن سرکوب کننده تومور

ژن‌های سرکوب کننده تومور برای پیشگیری از ایجاد سرطان حیاتی هستند. در GBM، تمام بیماران حداقل یک ژن سرکوبگر تومور دارند که یا جهش یافته یا حذف شده است. در ۹۱٪ از بیماران، یا بیشتر از این، ژن‌های سرکوب کننده تومور غیر فعال هستند (۲۶).

درمان‌هایی برای ارائه ژن‌های کدکننده‌ی سرکوب کننده‌های تومورِ واجد عملکرد به مکان نئوپلازی ابداع شده‌اند تا عملکردشان را بازگردانند و به طور مستقیم مانع رشد غیر قابل تنظیم شوند (جدول ۱).

به عنوان مثال، تحویل ژن‌های کدکننده p53 (۲۷)، بازدارنده‌های سایکلین (cyclin inhibitors) (۲۸) و اخیرا، miRNAها (۳۲-۲۹) موجب افزایش قابل توجه بقا در الگوهای حیوانی شده است و به علاوه، روش‌های درمانی نوآورانه‌ای در بهبود بخشیدن وضعیت بیماری، با تکیه بر مهار یا توسعه کارکرد lncRNAها (long non-coding RNAs) در سلول‌های سرطانی، البته تاکنون در سطح پژوهشی ارائه شده‌اند (۳۵-۳۳). البته آزمون‌های بالینی، کارایی همانند الگوهای حیوانی را، احتمالا به دلیل فقدان سیستم تحویل مناسب نشان نداده‌اند. برای نمونه، Lang و همکارانش به طور مکرر ناقل آدنوویروسی را برای انتقال ژن کد کننده p53 به

۱۲ بیمار مبتلا به گلیومای راجعه استفاده کردند. اگر چه سمیت حداقل بود، توزیع گسترده ناقل به دست نیامد (۳۶).
یکی دیگر از روش‌هایی که در سال‌های اخیر توسعه یافته است، استفاده از نوکلئازهای کایمر هدایت شونده توسط RNA جهت مختل کردن، حذف، یا حتی جایگزینی DNA جهش یافته در سلول‌های هدف است که عبارتند از نوکلئازهای انگشت روی (zinc-finger nucleases, ZFNs)، افکتور نوکلئازهای شبیه به فعال کننده رونویسی (transcription activator-like effector nucleases, TALENs) و اندونوکلئازهای برپایه‌ی CRISP/CAS (۳۷،۳۸). در زمینه GBM، تحویل این نوکلئازها به طور بالقوه می‌تواند جهت جایگزینی سرکوب کننده‌های تومور جهش یافته (برای نمونه، p53، pRB، یا PTEN) با نسخه‌های ژن دارای عملکرد استفاده شود. در حالی که این روش هنوز برای درمان سرطان در بالین و درون بدن استفاده نشده است، به نظر می‌رسد این استفاده گام بعدی اجتناب ناپذیر در توسعه این فناوری است.

بهبود بخشیدن ژن درمانی به وسیله هدف قرار دادن ریزمحیط تومور

افزون بر هدف قرار دادن سلول‌های نئوپلاستیک به طور مستقیم، راهکار دیگر ارائه ژن‌هایی است که می‌توانند استرومای تومور را به منظور ایجاد شرایط نامطلوب برای رشد تومور یا افزایش اثربخشی درمان تغییر دهند. یکی از این روش‌ها، پروتئین‌های ماتریکس برون سلولی (extracellular matrix, ECM) را توسط پروتئازهایی که ECM را تخریب و تغییر می‌دهند هدف می‌گیرد تا گسترش یک ویروس درمانی در سراسر مکان تومور را تقویت کند. Dmitrieva و همکارانش نشان دادند که یک ویروس انکولیتیک بیان‌کننده آنزیم تخریب کننده‌ی ECM، گسترش بهبود یافته در سراسر تومور و اثر بخشی درمانی بیشتری نسبت به یک ویروس فاقد آنزیم تخریب کننده ECM را در پی داشت (۳۹).

درمان با ویروس انکولیتیک

در حالی که ویروس‌ها، از جمله کارآمد ترین ناقلین برای ارائه یک ژن درمانی به سلول‌های تومور هستند، درمان با ویروس انکولیتیک نیز به تنهایی می‌تواند یک رویکرد از ژن درمانی برای درمان GBM در نظر گرفته شود (جدول ۱).
بهره‌گیری مناسب از ویروس‌ها برای القا لیز سلول‌های تومور مسیر جذابی از درمان است به ویژه که آثار آن هم‌چنین می‌تواند به سلول‌های همسایه گسترانیده شود. افزون بر این‌ها، ویروس های انکولیتیک یک پاسخ ایمنی ضد توموری موثر را ترویج می‌دهند. این مشاهدات، همراه با توانایی تغییر و تولید این ذرات ویروسی برای یک هدف معیّن، دلالت بر این دارد که درمان با ویروس انکولیتیک می‌تواند یک منبع استثنایی برای درمان بالقوه GBM باشد (۴۰).
تقریبا از ابتدای توسعه مفهوم ویروس‌های انکولیتیک، GBM به عنوان یک گزینه برای درمان با ویروس انکولیتیک در نظر گرفته شده است. این گرایش البته تنها به خاطر ناکارآمدی درمان‌های موجود نیست، بلکه چون این تومور متاستاز دوردست را شکل نمی‌دهد و تقریبا همواره تنها در یک اندام واقع شده است، اجازه کاربرد موضعی ویروس‌های انکولیتیک را می‌دهد. افزون براین، به استثنای آستروسیت‌های واکنش دهنده که شفت گلیال نزدیک به تومور (peritumoral glial shaft) را می‌سازند، همه سلول‌های دیگر در سراسر تومور بسیار تمایز یافته‌اند و در میتوز درگیر نیستند؛ به این دلیل است که گرایش ویروس‌های انکولیتیک به سلول‌های گلیوما بیشتر افزایش می‌یابد، زیرا سلول‌های در حال رشد برای تکثیر کارآمد ویروس نیز مورد نیاز هستند. هم‌چنین، تخصص یافتگی بالای سلول‌های بافت عصبی به دلیل بیان ویژگی‌های ژنتیکی است که به طور ویژه پیشنهاد کننده حضور پروموترهای اختصاصی بافت (مانند پروموتر GFAP و سایر پروتئین‌های مختص نورون) است. استفاده از چنین پروموترهایی هم‌چنین می‌تواند گرایش ویروس را به سلول‌های توموری نورواپیتلیال افزایش دهد.
شایان تاکید است که مزایای مورد اشاره در بالا پیرامون استفاده از ویروس‌های انکولیتیک همراه با ارتباط بالای درمان‌های جدید برای GBM به شمار زیادی از مطالعات در این راستا منجر شده است. از زمان انتشار نخستین مقاله توسط R. Martuza در سال ۱۹۹۱ (۴۱)، در مجموع ۲۵۰ مطالعه با ویروس‌های انکولیتیک برای گلیوما با استفاده از ۱۵ ویروس انکولیتیک متفاوت منتشر شده‌اند که هفت مورد از آن‌ها در حال حاضر مراحل فاز I و II آزمون‌های بالینی را می‌گذرانند (۴۲).
بسیاری از ویروس‌ها توانایی القاء لیز سلول تومور در الگوهای GBM را دارند، اگر چه دو ویروس انکولیتیک که به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، آدنوویروس‌ها (Ads) و HSV-1 ویروس‌ها هستند (۴۳). هر دو این ویروس‌های با DNA دو رشته‌ای، اجازه تعدیل گسترده برای جهت دادن به گرایش و توانایی آن‌ها در حمل ژن‌های درمانی را می‌دهند.

افزون بر این، شمار دیگری از ویروس‌ها آزموده شده‌اند، و بسیاری نیز در فاز اول و دوم کارآزمایی بالینی هستند (۴۴). این ویروس‌ها باید ذاتا مستعد تکثیر باشند تا رخداد لیز را القا کنند. به این ترتیب، تعدیل بیشتری برای محدود کردن سمیت آن‌ها برای بافت پیرامون غیر نئوپلاستیک، خواه با تومورگرا کردن یا با محدود کردن تکثیر آن‌ها به سلول‌های سرطانی مورد نیاز است (۴۵). با این حال مشکل تحمیل شونده در مورد درمان با ویروس انکولیتیک این است که سیستم ایمنی میزبان می‌تواند ویروس‌های انکولیتیک را پیش از این‌که بتوانند هرگونه سود قابل توجهی فراهم کنند به طور موثری از بین ببرد. به دلیل این عارضه، نیاز به سرکوب سیستم ایمنی بدن، افزایش توان ویروس در تحریک پاسخ ایمنی، یا روش دیگری از تحویل برای این درمان است تا در محیط بالینی موثر باشد (۴۶).

به اختصار، پژوهشگران در حال استفاده از انواع ژن درمانی‌های مورد اشاره در بالا، اغلب در ترکیب با یکدیگرند و با جدیت می‌کوشند تا پاسخ قوی ضد توموری را از رهگذر مطالعات بالینی بیرون آورند. مطالعات بیشتر تجربی که در حال حاضر در حال توسعه هستند توان بالقوه‌ی متمایزی را جهت ترویج بیشتر این اثر ضد توموری به نمایش گذاشته‌اند. اگر چه اطلاعات محدودی برای حمایت از اثرگذاری ژن درمانی برای GBM در دسترس است، ایمنی استفاده از آن‌ها در حال حاضر به خوبی تبیین شده است. مانع نسبی دیگری که در عموم این روش‌های درمانی به چشم می‌خورد، تحویل درست آن‌هاست. در محیط بالینی، ژن درمانی تنها زمانی موثر است که به نحو موثر تحویل داده شود. در ادامه‌ی مطلب، پیشرفت‌های اخیر که به تحویل کارآمدتر این ژن‌ها به اهداف درمانی منجر شده‌اند تشریح شده است.

روش‌های تحویل برای ژن درمانی

الف) تحویل مستقیم ژن(های) درمانی به مکان تومور با میانجی‌گری ناقلین ویروسی

تعدیل ویروس‌ها برای آلوده کردن و تغییر سرنوشت سلول‌های گلیوما، یک فرصت منحصر به فرد برای درمان GBM ارائه می‌کند. بسیاری از ناقلین ویروسی، یا در ترکیب با درمان‌های معمولی یا با دیگر رژیم‌های درمانی جدید برای از بین بردن گلیوما توسعه یافته‌اند. در این راستا، مهم‌ترین ویروس‌های مورد استفاده را مورد بررسی قرار می دهیم.

۱- آدنوویروس‌ها

در میان بسیاری از آدنوویروس‌های انسانی، آدنوویروس انسانی سروتیپ ۵ (human adenovirus serotype 5, HAd5) رایج‌ترین مورد استفاده شده در ژن درمانی است (۴۷). گیرنده اصلی HAd5، گیرنده کوکساکی ویروس و آدنوویروس (coxsackievirus and adenovirus receptor, CAR) است، که به طور ضعیفی در GBM بیان می‌شود. بنابراین، موتیف اتصال به گیرنده HAd5، برای دستیابی به عفونت بالاتر در سلول‌های گلیوما تعدیل شده است. این اثر می‌تواند با ترکیب یک پلی‌لیزین یا قلمرو RGD (Arg-Gly-Asp) بر روی موتیف به دست آید تا گلیوما را به طور موثری آلوده کند و عامل درمانی را به هدف خود تحویل دهد (۴۷, ۴۸). اشاره می‌شود که ناقلین HAd5 تعدیل شده‌ی ژنتیکی، پیش‌تر جهت ترشح پروتئین‌های سیتوتوکسیک ویژه سرطان (برای نمونه TRAIL، tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (۴۹)) یا ژن‌های خودکشی (برای نمونه، HSV-tk) به همراه یک سیتوکین محرک ایمنی (Flt3L) طراحی شده‌اند (۵۰).

جهش در پروتئین‌های سرکوب کننده تومور مانند p53 و فقدان آپوپتوز دارای عملکرد، به خوبی در یک زیر مجموعه‌ی قابل توجهی از بیماران مبتلا به GBM مستند شده است. بنابراین، پژوهشگران از ناقل HAd5 جهت بیان WT-p53 یا پیش نیاز آپوپتوزی Bax استفاده کرده‌اند، که موجب آپوپتوز سلول‌های گلیوما شده‌اند (با بیان Bax هم‌چنین سلول‌های گلیوما را حساس به پرتو می‌کنند) (۵۱, ۵۲). افزون بر این، ناقلین انکولیتیک HAd5 برای بیان عوامل ضد رگ‌زایی مانند Vstat120 جهت درمان گلیوما تعدیل شده‌اند، که بقا را در الگوهای پیش بالینی جوندگان بهبود داده اند (۵۳).

۲- ویروس هرپس سیمپلکس-۱

HSV-1 به دلیل گرایش به بافت عصبی (neurotropism) و قابلیت بالای بسته بندیِ ژنِ درمانی (۱۶۰ kb) به طور گسترده‌ای به عنوان یک عامل درمانی بالقوه برای GBM استفاده شده است. HSV-1 هم‌چنین به خوبی برای ژن درمانی سیستم اعصاب مرکزی به دلیل ظرفیت آن برای بیان طولانی مدت ژن در سلول‌های عصبی مناسب است (۵۴).

با استفاده از HSV-1 به عنوان ناقل، چندین ژن بالقوه درمانی برای گلیوما بررسی شده‌اند. برای نمونه، Ho و همکارانش HSV-1 را برای بیان FasL سیتوتوکسیک و FADD (pG8-FasL/FADD)، تعدیل کردند که سمیت سلولی را برای گلیوما در پی داشت. افزون بر این، ویروس pG8-FasL/FADD، هنگامی که از مکانی درون جمجمه‌ای به یک الگوی ΔGli36 گلیوما انسان تلقیح شد، در ترکیب با temozolomide، بقا را

بهبود داد (۵۵). Zhang و همکارانش HSVهای انکولیتیکی را تولید کردند که یا ضد رگ‌زایِ angiostatin یا محرک ایمنی IL-12 را تولید می‌کردند. هنگامی که این ویروس‌های جدا، با همدیگر در دو الگوی متفاوت از GBM (U87MG و MGG4)، تلقیح شدند، بقای به مراتب بیش‌تری در مقایسه با استفاده از هریک از ویروس‌ها به تنهایی نشان دادند. تا به امروز آزمون‌های بالینی متعدد که از HSV-1 انکولیتیک به عنوان یک ناقل برای ژن‌های درمانی در مبتلایان به تومور گلیوما استفاده کرده‌اند، راه را برای توسعه نسل پیشرفته‌تری از ویروس‌ها که می‌توانند ارزش بالینی قابل توجه بیشتری داشته باشند هموار نموده است (۵۶).

۳- ویروس مجتمع با آدنو-۲ (Adeno-associated Virus-2)

Adeno-associated Virus-2 (AAV-2) نیز برای تحویل ژن‌های ویروسی استفاده شده است. البته به دلایلی مشتمل بر این‌که تنها ژن‌های کوچک (۴ kb) می‌توانند در درون ژنوم AAV-2 قرار داده شوند و نیز ویروس توانایی هدف قرار دادن سلول‌های محدودی را داراست، معمولا کمتر از دیگر ویروس‌ها به کار گرفته شده است. با این حال، AAV-2 به دلایلی مانند تحریک کم سیستم ایمنی و کمترین عوارض جانبی که در آزمون‌های بالینی ملاحظه شده است، هم‌چنان گزینه مناسبی به عنوان ناقل ژن درمانی محسوب می‌شود (۵۷). Ma و همکارانش در سال۲۰۱۴ از یک ناقل AAV-2 که جهت بیان ژن ضد سرطان decorin در یک الگوی حیوانی GBM تعدیل شده بود، استفاده و سرکوب قابل توجه تومور را مشاهده کردند (۵۸). همین پژوهشگران، ناقل AAV-2 را برای بیان ژن آنژیواستاتین تعدیل کردند که به همراه آدنوویروس واجد HSV-tk، بقا را در موش‌های دارای گلیوما بهبود بخشید و افزون بر این تزریق منفرد عضلانی AAV-2 بیان کننده آنژیواستاتین، رگ‌زایی را مهار کرده و بقا را در الگوی پیش بالینی موش بهبود بخشید (۵۹).

۴- سایر ناقلین ویروسی

برای شناسایی ناقلین ویروسیِ بهتر برای انتقال ژن، بسیاری از ویروس‌های متفاوت کشف شده‌اند. برای نمونه، وقتی Masuda و همکارانش ویروس HVJ-E (hemagglutinating virus of Japan envelope) را به عنوان یک ناقل ویروسی با تزریق به درون تومور موش استفاده کردند، بهبود در مسمومیت سلولی تومور و بقا را تشخیص دادند (۶۰). افزون بر این، Yamanka و همکارانش با استفاده از SFV (semliki forest virus) به عنوان یک ناقل ویروسی بیان کننده IL-18، افزایش ایمنی بر علیه تومور را وقتی به یک الگوی تومور B16 تزریق درون جمجمه‌ای شد، مشاهده کردند (۶۱). هم‌چنین، Timiryasova و همکارانش با استفاده از ویروس واکسینیا ناتوان در تکثیر (replication-deficient vaccinia virus) به عنوان یک ناقل ویروسی بیان کننده‌ی WT-p53 و در ترکیب با دُز خفیف psoralen و پرتو ماوراء بنفش، القای آپوپتوز در یک الگوی حیوانی و نیز کاهش قابل توجه رشد تومور در موش nude را گزارش کردند (۶۲). Tanaka و همکارانش با استفاده از یک رتروویروس به عنوان یک ناقل ویروسی بیان کننده‌ی شکل قابل ترشح از پروتئین ضد رگ‌زایی عامل پلاکت ۴ (platelet factor 4)، مهار تکثیر سلول‌های آندوتلیال و بهبود بقای حیوانات را در یک الگوی گلیوما مشاهده کردند (۶۳).

ب) تحویل مستقیم ژن(ها)ی درمانی به مکان تومور با میانجی‌گری ناقلین غیرویروسی

افزون بر استفاده از ویروس‌ها به عنوان ناقلین ژن درمانی، ناقلین دیگری نیز که قادر به عبور از سد خونی مغزی جهت مبارزه با GBM هستند، توسعه یافته‌اند. یک ناقل غیرویروسی ایده‌آل باید ویژگی‌های زیر را داشته باشد: ۱- با زیست شناسی سلول سازگار (biocompatible) و زیست تخریب پذیر (biodegradable) باشد. ۲- قادر به محافظت از اسیدهای نوکلئیک در برابر تخریب نوکلئازها در پلاسما باشد و از پاکسازی شدن خود در کلیه جلوگیری کند. ۳- اجازه یک اتصال قابل برگشت را به اسیدهای نوکلئیک داده و به انتشار آن‌ها در مکان عملکرد سلولی‌شان بیانجامد (۶۴).

ج) نانو ذرات

نانوذرات نشان دهنده یک ناوگان رو به رشد وسایل نقلیه تحویل برای درمان GBM هستند و می‌توانند به نحو گسترده به عنوان اشیاء درون سلولی کوچک (100 nm) تعریف شوند. افزون براین می‌توان آن‌ها را بر اساس ترکیب یا خواص فیزیکی‌شان رده‌بندی و در آزمایشگاه به روش‌های متفاوت جهت القا ویژگی هدفگیری تومور ایجاد کرد. هم‌چنین به نظر می‌رسد که این ذرات تمایل به تجمع در تومور دارند (۶۳، ۶۸-۶۵).

طیف گسترده‌ای از نانوذرات ابداع شده‌اند، که برخی از آن‌ها در محیط بالینی آزموده شده‌اند (۶۵). نانوذرات طلا و نقره به دلیل بی‌اثر بودن، عدم تحریک سیستم ایمنی، و توانایی عبور از سد خونی مغزی ابزارهای مطلوبی برای حمل ژن هستند. این ذرات، هم‌چنین ارتقا دهنده حساسیت به شیمی درمانی و پرتودرمانی در سلول‌های سرطانی هستند (۶۹).

نانو لوله‌های کربنی چند جداره به عنوان رده‌ی دیگری از نانوذرات می‌توانند حامل پلاسمیدها یا راهکارهای شیمی درمانی باشند. هم‌چنین می‌توانند برای داشتن توانایی‌های هدف گیری تومورها طراحی شوند (۷۰, ۷۱). افزون براین‌ها قادرند زنجیره‌های PEG (polyethylene glycol) متصل شده نیز داشته باشند و نیز ترجیحا در درون تومور تجمع کنند (۷۱).

Schnider و همکارانش جهت درمان الگوی موشی تومور مغز از واکسن بیماری نیوکاسل و نانوذرات حامل توالی آنتی سنس TGF-β که جهت تسهیل عبور از سد خونی مغزی با polysorbate 80 پوشیده شده بود، به طور هم‌زمان استفاده کردند. با این همزمانی، واکسن بیماری نیوکاسل سیستم ایمنی را به طور اختصاصی علیه سلول‌های سرطانی آلوده شده با خود فعال کرد و خواص تراریختی TGF- β مهار شد. این پژوهشگران هم‌چنین مشاهده کردند که موش‌هایی که نانو ذرات را دریافت کردند، بقا و لنفوسیت‌های T فعال بیشتری نسبت به موش‌های شاهد دارند. در نتیجه، این روش می‌تواند برای عبور از سد خونی مغزی در GBM استفاده شود (۷۲).

نانوذره گنبدی (vault nanoparticle)

گنبدها، نانوذرات ریبونوکلئو پروتئینیِ در همه جا حاضر هستند که به طور طبیعی در موجودات یوکاریوتی یافت می‌شوند و در ابتدا توسط Rome و همکارانش در دانشگاه UCLA کشف شدند (۷۵-۷۳). از آن‌جا که به طور طبیعی در بدن وجود دارند، با سمیت کم توصیف می‌شوند. هم‌چنین می‌توان آن‌ها را به یک پوسته پروتئین خارجی متشکل از ۹۶ نسخه مشابه از پروتئین اصلی گنبد که پس از ترجمه خود آرایی می‌کنند مهندسی زیستی کرد. این گنبدهای نوترکیب مشابه همتایان درون زاد خود هستند، به جز این‌که حاوی یک هسته خالی‌اند. بنابراین، آن‌ها به عنوان یک وسیله نقلیه تحویل بالقوه برای درمان‌های متفاوت ارائه شده‌اند. این نانوذرات می‌توانند جهت هدف قرار دادن نشانگرهای خاص بر روی سطح سلول‌های تومور عملیاتی شوند (۷۶). نشان داده شده است که وقتی از آن‌ها به طور هم‌زمان با داروهای تحریک سیستم ایمنی استفاده شود، یک درمان بالقوه برای سرطان ریه هستند (۷۷). بنابراین، اثر نانوذرات گنبدی در سرطان ریه به طور بالقوه می‌تواند برای استفاده در درمان GBM به کار رود. هم‌چنین، نانوذرات گنبدی جذب موثری را در سلول‌های دندریتیک نشان می‌دهند و می‌توانند به طور موثر با آنتی ژن‌های NY-ESO و GP-100 گلیوما بسته بندی شوند (۷۸). هنگامی که این نانوذرات برای اهداف خاصی اصلاح شده و با داروهای ایمنی‌زایی بسته بندی شوند، می‌توانند یک درمان جدید جهت مقابله با GBM باشند (۷۸).

د) لیپوزوم‌ها و میسل‌ها

لیپوزوم‌ها و میسل‌ها نانوذرات لیپیدی هستند که شبیه به دو لایه لیپیدیِ سلول طراحی شده اند. لیپوزوم دولایه لیپیدی کامل است، و یک میسل یک لیپید تک‌لایه است. لیپوزوم دارای یک هسته آب دوست و میسل دارای یک هسته آبگریز است، در نتیجه امکان بسته بندی طیف گسترده‌ای از ژن‌های درمانی را فراهم می‌کنند. با مشارکت دادن زنجیره‌های PEG بر روی سطح این ناقلین، مولکول‌های متفاوتی می‌تواند اضافه شود تا هدف‌گیری آن‌ها به بافت‌های ویژه را افزایش دهد. هم‌چنین، اضافه کردن زنجیره‌های PEG از جذب شدن آن‌ها توسط سلول‌های ایمنی فاگوسیتوز کننده جلوگیری کرده، و به طور قابل توجهی نیمه عمر شان را در درون بدن افزایش می‌دهد (۶۶). اندوتلیوم سد خونی مغزی نیز سطح بالایی از گیرنده ترانسفرین را بیان می‌کنند و بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که اضافه کردن ترانسفرین به سطح لیپوزوم‌ها و میسل‌ها اجازه می‌دهد تا تحویل کارآمدتر شیمی درمانی به بافت گلیوما انجام شود (۷۹-۸۱). در برخی موارد، پژوهشگران دو هدف متفاوت را در سطح یک لیپوزوم قرار داده‌اند (هم برای عبور از سد خونی مغزی و هم برای هدف قرار دادن گلیوما). این راهبرد، شیمی درمانی را در شیوه‌ای انتخابی و با کاهشی بالقوه در سمیت برای بافت غیر نئوپلاستیک با موفقیت تحویل داده است (۷۹-۸۲). Gao و همکارانش در یک مطالعه in vivo، به دلیل بیان بالای گیرنده فولات بر روی سلول‌های گلیوما، ترانسفرین و فولات را به سطح لیپوزوم‌ها متصل کردند. با بارگذاری این لیپوزوم‌ها با doxorubicin، اثرات ضد توموری خاص و قوی مشاهده شد (۸۱). Yang و همکارانش در مطالعات in vitro و in vivo از angiopep-1 و گیرنده neuropilin-1 برای عبور از سد خونی مغزی و هدف قرار دادن گلیوما استفاده کردند. با بارگذاری این لیپوزوم‌ها با VEGF siRNA یا docetaxel، پاسخ ضد توموری موثری مشاهده شد (۸۲).

اگر چه در مطالعات بالینی اولیه، استفاده از نانوذرات لیپیدی اثر درمانی بسیار قابل توجهی نشان نداده است اما توسعه یافتن هدف‌گیری بهتر لیپوزوم‌ها و ناقلین لیپوزومی آزاد کننده شرطی دارو، از توانایی حصول نتایج بهتر در آینده برخوردار است (۷۹).

هـ) حاملین سلولی با گرایش به تومور و بیان کننده ژن(های) درمانی در مکان تومور

بزرگترین محدودیت ارائه ژن‌ها توسط ناقلین ویروسی این است که قادر نیستند همه سلول‌های سرطانی را آلوده کنند، اما سلول‌های بنیادی این محدودیت را ندارند (۸۳).

۱- سلول‌های بنیادی عصبی

سلول‌های بنیادی عصبی (neural stem cells, NSCs)، گرایش طبیعی به سوی بافت تومور مغزی دارند (۸۳). NSCها اجداد بسیاری از سلول‌های CNS (central nervous system) هستند و می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی از انسان و موش جدا شده و گسترش یابند (۸۴). قابلیت‌های تومور گرایی NSCها و توانایی آن‌ها در بیان پایدار ژن‌های ارائه شده، آن‌ها را حاملین سلولی ایده آلی ساخته است (۸۳). یکی دیگر از جنبه‌های جذاب NSCها آن است که می‌توان آن‌ها را نه تنها از طریق تزریق سیستمیک بلکه توسط یک مسیر درون بینی، (که هم‌چنین به آن‌ها اجازه می‌دهد تا به مکان تومور درون جمجمه برسند)، تحویل داد (۸۵).

از نظر تجربی، NSCها انواع ژن‌ها را در خود جای می‌دهند و با موفقیت به مکان تومور تحویل داده می‌شوند. برای نمونه، NSCها درترکیب با آدنوویروس‌های انکولیتیک در آزمون in vivo به طور موثر به تومور می‌روند و رشد تومور را کاهش می‌دهند (۸۶). NSCها هم‌چنین برای حمل و نقل آرایه‌ای از سیتوکین‌ها، نانوذرات و آنزیم‌ها برای تبدیل پیش داروهای بی‌اثر به داروهای شیمی درمانی طراحی شده‌اند (۸۷). هم‌چنین، NSCها برای بیان TRAIL مهندسی شده‌اند، و تحویل آن‌ها می‌تواند بار تومور گلیوما را به طور قابل توجهی در موش کاهش دهد (۸۸, ۸۹). Aboody و همکاران در سال ۲۰۱۳ با استفاده از سیستم CD/5-FU نشان دادند که NSCهای انسانی بیان کننده CD که به همراه 5-FU تزریق شده‌اند به طور قابل توجهی بار گلیوما را در موش‌های با سیستم ایمنی سالم کاهش می‌دهند (۹۰).

۲- سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells, MSCs)

سلول‌های بنیادی مزانشیمی نسبتا ساده‌تر از NSCها جدا می‌شوند و می‌توان آن‌ها را به طور اتولوگوس (autologous) از مغز استخوان به دست آورد و با دست‌کاری‌ها دوباره به همان بیمار انتقال داد. در نتیجه از یک پاسخ آلوژنیک (allogeneic response) در حامل جلوگیری می‌کنند (۹۱). مانند NSCها، MSCها نیز می‌توانند با ژن‌های درمانی بارگذاری شده و به تومور تحویل داده شوند. MSCهایی نیز طراحی شده‌اند تا TRAIL (۹۲) و CD (۹۳) را با اثرات ضد توموری قوی بیان کنند. هنگامی که MSCهای مشتق از بند ناف با بیان IL-12 به موش‌های دارای گلیوما تزریق شد، تومورها پس زده شدند. موش‌ها نسبت به رویارویی دوباره با تومور مقاوم بودند، که مشخصه‌ای برای ایمنی خاطره است (۶۶). به دلایلی که هنوز روشن نشده است، MSCها و NSCها گرایش مشابهی به گلیوما و در نتیجه ظرفیت بالایی به عنوان حامل دارند (۹۴). درک خواصی که به NSCها و MSCها اجازه می‌دهد تا مهاجرت موثری به تومور داشته باشند برای ژن درمانی حیاتی خواهد بود.

۳- سلول‌های پرتوان القا شده (iPSCs)

NSCهای به دست آمده از iPSCها (induced pluripotent stem cells) نیز به عنوان ناقل در ژن درمانی گلیومای آزمایشگاهی استفاده می‌شوند (۹۵). سلول‌های تمایز یافته را می‌توان به حالت سلول‌های بنیادی درآورد. سلول‌های مشتق از ادرار، پوست و بافت‌های دیگر با موفقیت به NSCهای پرتوان القا شده برنامه ریزی شده‌اند (۹۶). این iPSCها ژنِ درمانی را پس از تزریق به درون جمجمه پیوند خورده با گلیوما موش با موفقیت ارائه کرده‌اند (۹۵). مزایای استفاده از iPSC به جای سلول‌های بنیادی شامل توانایی شان برای فرار از رد شدن توسط سیستم ایمنی و عدم وجود نگرانی‌های اخلاقی در هنگام استفاده از سلول‌های جنینی انسان می‌باشد. افزون بر این، iPSC را می‌توان به راحتی از سلول‌های سوماتیک تولید نمود که موجب می‌شود گزینه ایده‌آلی برای پژوهش‌های بسیاری از سیستم‌های الگو باشد. با این حال، این سلول‌ها هم‌چنان توانایی تومورزایی دارند. افزون بر این، پاسخ این پرسش که آیا سلول‌های سوماتیک، ارائه دهنده بهترین منبع برای تولید iPSCها هستند یا این‌که آیا روش برنامه ریزی دوباره کارآمدترین و امن‌ترین است، هنوز نامشخص است (۹۷). در حالی که درمان سرطان مغز با استفاده از iPSC به عنوان حامل عوامل درمانی در مراحل ابتدایی خود است، پتانسیل بالینی iPSCها امیدوار کننده است (۹۸).

و) انواع دیگر حاملین سلولی

سلول خون‌ساز، نوعی سلول به راحتی در دسترس است و گرایش بالایی به گلیوما دارد (۹۹, ۱۰۰). کاشت سلول‌های بنیادی مشتق از پوست که قادر به مهاجرت به گلیوماهای آزمایشگاهی هستند و رگ‌زایی تومور را مهار می‌کنند، می‌تواند یک درمان با سلول بنیادی اتولوگ (autologous) را برای درمان تومور گلیوما ارائه کند (۱۰۱). نشان داده شده است که سلول‌های پیش ساز اندوتلیالی که به طور سیستمیک تزریق شده‌اند، قادر به هدف قرار دادن گلیومای آزمایشگاهی و جذب شدن به عروق تومور هستند (۱۰۲, ۱۰۳). شایان ذکر

جدول ۲. روش‌های تحویل برای ژن درمانی

نوع روش تحویل	مزیت‌ها	محدودیت‌ها
تحویل مستقیم ژن های درمانی به جایگاه تومور		
بر اساس ناقلین ویروسی شامل آدنوویروس، ویروس هرپس سیمپلکس-۱، و ویروس مجتمع با آدنو-۲	تکثیر شرطی امکان توانمندسازی درمان به‌ویژه درون سلولهای تومور توسط تکثیر شرطی قابلیت‌های ذاتی مرگ سلول تومور و همکاری با محموله درمانی	هدف تخریب توسط سیستم ایمنی قرار می‌گیرد محدود بودن قابلیت‌های هدف‌گیری محدود بودن توزیع در درون تومور ایمن بودن در سطح بالین
بر اساس ناقلین غیرویروسی شامل نانوذرات، لیپوزوم‌ها و میسل‌ها	مهندسی شده برای بقا در شرایط in vivo امکان تعدیل‌های گسترده امکان عبور درمان‌ها از سد خونی مغزی امکان تجمع منفعالانه در تومورها	امکان سمی بودن برای بافت‌های پیرامونی امکان ناکارآمدی تجمع در بافت تومور امکان ناکارآمد بودن تحویل مواد ژنتیکی
حاملین سلولی با گرایش به سمت تومور و بیان کننده‌ی ژن(های) درمانی در جایگاه تومور		
شامل سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی	در دسترس بودن چندین مسیر تحویل تجمع کارآمد در مغز امکان عبور دادن درمان‌ها از جمله ویروس ها از سد خونی مغزی	امکان سمی بودن مواد ژنتیکی برای سلول‌های بنیادی امکان پس زدن توسط سیستم ایمنی در صورت اتولوگ نبودن احتمال خطر شکل گیری تومور
حاملین هوشمند		
شامل آزادسازی دارو حساس به pH، حاملین لیپوزومی حساس به pH، و ذرات پاسخ دهنده به محرک	جلوگیری از سمیت بافت‌های پیرامون امکان تعدیل‌های گسترده امکان عبور درمانگرها از سد خونی مغزی	در مرحله نخست بودن پژوهش و دستاوردهای آن نامعلوم بودن کارآمدی آزادسازی هوشمند در شرایط in vivo

است که پژوهشگران، سلول‌های پیش ساز اندوتلیال را از نظر ژنتیکی جهت تولید ویروس سرخک انکولیتیک اصلاح نموده‌اند که به عنوان یک درمان ضد گلیومای بالقوه آزموده شده‌اند (۱۰۴) تا ژن‌های سیتوتوکسیک ضد تومور را بیان کنند (۱۰۲). سلول‌های بنیادی جنینی (embryonic stem cells, ESCs) مشتق از آستروسیت‌ها، توان بالقوه مهاجرت به درون جمجمه و کارآمدی درمان را به دنبال لانه گزینی در گلیومای ایجاد شده به صورت زیر جلدی نشان داده‌اند (۱۰۵).

ز) حاملین هوشمند

به موازات تکامل فناوری‌ها، بسیاری از آزمایشگاه‌ها توسعه و طراحی فنون هوشمند جدید را برای افزایش تحویل، ویژگی، و سمیت توموری در برابر GBM آغاز کرده‌اند (۱۰۶).

pH اسیدی درون تومور گلیوما برای حفظ تومور مغزی مهم است؛ از این رو، درمان‌های حساس به pH به عنوان گزینه‌های جذاب برای درمان GBM توسعه یافته‌اند. بسیاری از گروه‌های پژوهشی، مولکول‌هایی حساس به pH ابداع کرده‌اند که تنها در pH پایین محموله درمانی خود را تحویل می‌دهند (۱۱۰-۱۰۷). در سال ۲۰۱۳، Cheng و همکاران نشان دادند که امکان تحویل doxorubicin را به نحو اختصاصی در ریزمحیط گلیوما با بارگذاری NSCها با نانوذرات متخلخل حساس به pH می‌توان افزایش داد (۱۰۸).

PEG دار کردن لیپوزوم‌ها و میسل‌ها که برای قابلیت ثبات و هدف گذاری آن‌ها مفید است، منجر به مقاومت آن‌ها به تخریب درون سلولی می‌شود، در نتیجه از انتشار محموله‌ی

ژنتیکی آن‌ها جلوگیری نموده و مانع از اثر بخشی آن‌ها می‌گردد. با اضافه کردن اجزای حساس به pH به نانوذرات لیپیدی، تحویل کارآمدتر و هدایت شده‌ی محموله ژنتیکی را می‌توان به دست آورد (۱۱۰).

به اختصار، سیستم‌های تحویل برای ژن درمانی به همان اندازه‌ی تنوع محموله‌هایی که حمل می‌کنند، متنوع هستند. هر ناقل مزایا و محدودیت‌های خودش را دارد، که در جدول ۲ خلاصه شده است. استفاده از ویروس‌ها به عنوان سیستم‌های تحویل سودمند است زیرا آن‌ها می‌توانند به نحو گسترده برای گرایش خاص به تومور دستکاری شوند و به ویژه نشان داده شده است که در محیط بالینی ایمن هستند. افزون بر این‌ها، ویروس‌های همانندسازی کننده شرطی را می‌توان برای هر دو مورد لیز سلول‌های توموری هدف آن‌ها و حمل مواد ژنتیکی درمانی استفاده نمود. چنین ناقلینی این توانایی را دارند که به طور هماهنگ ویروس را به سراسر تومور گسترش دهند. با این حال، این واقعیت که توسط سیستم ایمنی بدن شناسایی شده و به همین دلیل قابلیت توزیع بافتی محدود شده‌ای دارند، مانع استفاده از آن‌ها می‌شود.

در مقابل، سلول‌های بنیادی دارای گرایش ذاتی به تومور و توانایی هدف قرار دادن تومور بزرگ‌تر برای توزیع محموله درمانی هستند. با این حال، توانایی تومورزایی، کشته شدن با درمانی که حمل می‌کنند، و رد شدن توسط بدن وقتی به روش اتولوگ بدست نیامده باشند، مانع استفاده از آن‌ها می‌شود.

نانوذرات، ارائه دهنده مجموعه گسترده و متنوعی از ناقلین ژن درمانی هستند. که می‌توانند فلزات، لیپوزوم‌ها، پلیمرها، و اغلب مواقع، ترکیبی از آن‌ها باشند. این ذرات به دلیل توانایی تقریبا نامحدود، برای تعدیل و هوشمندسازی، تمایل به تجمع منفعلانه در تومورها، و پایداری مهندسی شده در in vivo، گزینه‌ی مناسبی به عنوان ناقل به شمار می‌آیند. افزون بر این، نانوذرات انتخابی می‌توانند با پاسخ به pH توموری یا محرک‌های خارجی به طور خاص محموله را آزاد کرده، و اثرات ضد توموری خود را اعمال کنند. این ویژگی می‌تواند از مسمومیت بافت پیرامونی جلوگیری کرده و حتی درمان‌های قوی‌تری را به تومور تحویل دهد. در حالی که ظرفیت آن‌ها برای هدف قرار دادن تومور و انتشار هوشمند در پژوهش‌های بالینی نشان داده شده است، اثر بخشی آن‌ها در محیط بالینی هنوز ارزیابی نشده است.

نتیجه گیری

ناکارآمدی درمان‌های رایج GBM پژوهشگران و پزشکان را به طور یکسان با دلایل قانع کننده برای آزمودن درمان‌های بسیار غیرمتعارف برای این بیماری آماده می‌کند. هر چند شواهد محدودی از منافع درمانی تاکنون وجود دارند، تعدادی از آزمون‌های بالینی به طور متقاعد کننده‌ای نشان داده‌اند که انواع مختلف ژن درمانی‌های تحویل داده شده توسط روش‌های مختلف ایمن به نظر می‌رسند.

اثر درمان‌های فعلی گلیوما را می‌توان با روش‌های موثرتر و به طور خاص طراحی شده (به عنوان مثال، کشتن اختصاصی تومور، دستکاری ریزمحیط تومور، و مانور (maneuvering) سیستم ایمنی بدن) افزایش داد تا شیب تعادل به سمت ایمنی ضد تومور سوق پیدا کند. استراتژی‌های نوین طراحی حاملین هوشمند، سیستم‌های تحویل ویروسی و غیرویروسیِ اختصاصی تومور، در ترکیبی درمانی می‌توانند بهبود عمیقی در بقای بیماران GBM حاصل کنند.

با توجه به انعطاف پذیری حاملین تخصصی (specialized carriers) و مواد ژنتیکی، فن آوری برای تولید درمان‌های جدید و موثرتر وجود دارد. حیطه‌ی ژن درمانی با پیشرفت‌های جدیدی که به صورت سریع اتفاق می‌افتد در حال انفجار است، و امکانات برای درمان آینده GBM عملا نامحدود است. امیدواریم این بررسی با ارائه یک درک پایه‌ای از وضعیت فعلی تحقیقات GBM، در هر دو سطوح پیش‌بالینی و بالینی، بتواند برای سایر محققان، پایه‌ای را جهت توسعه درمان‌های جدید و ابتکاری خودشان فراهم کند.

REFERENCES

1. Chen YR, Ugiliweneza B, Burton E, Woo SY, Boakye M, Skirboll S. The effect of postoperative infection on survival in patients with glioblastoma. J Neurosurg 2016; 1-5.

2. Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? Science 1972; 175: 949-55.

3. Noori-Daloii MR, Nikpour B. Gene therapy in cancer and its development. Journal of Razi 1999; 10: 9-28. [In Persian]

4. Noori-Daloii MR, Maheronnaghsh R, Sayyah MK. Molecular genetics and gene therapy in esophageal cancer: a review article. Tehran University Medical Journal 2011;69:331-43. [In Persian]

5. Noori-Daloii MR, Tabarestani S. Molecular genetics, diagnosis and treatment of breast cancer: review article. J Sabzevar Univ Med Sci 2010; 17: 74-87. [In Persian]

6. Noori-Daloii MR, ed. Emery 's elements of medical genetics. 6th ed. Tehran, Iran: Jame-e-negar and Salemi Publishing; 2012. [In Persian]

7. Noori-Daloii MR. Medical molecular genetics in the third millennium. Tehran, Iran: Samer publishing; 2012. [In Persian]

8. David RM, Doherty AT. Viral vectors: The road to reducing genotoxicity. Toxicol Sci 2016; 155: 315-325.

9. Fischer U, Steffens S, Frank S, Rainov NG, Schulze-Osthoff K, Kramm CM. Mechanisms of thymidine kinase/ganciclovir and cytosine deaminase/5-fluorocytosine suicide gene therapy-induced cell death in glioma cells. Oncogene 2005; 24: 1231-43.

10. Ostertag D, Amundson KK, Lopez Espinoza F, Martin B, Buckley T, Galvao da Silva AP, et al. Brain tumor eradication and prolonged survival from intratumoral conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil using a nonlytic retroviral replicating vector. Neuro Oncol 2012; 14: 145-59.

11. Okura H, Smith CA, Rutka JT. Gene therapy for malignant glioma. Mol Cell Ther 2014; 2: 21.

12. Westphal M, Yla-Herttuala S, Martin J, Warnke P, Menei P, Eckland D, et al. Adenovirus-mediated gene therapy with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 823-33.

13. Kim SW, Kim SJ, Park SH, Yang HG, Kang MC, Choi YW, et al. Complete regression of metastatic renal cell carcinoma by multiple injections of engineered mesenchymal stem cells expressing dodecameric TRAIL and HSV-TK. Clin Cancer Res 2013; 19: 415-27.

14. McBride WH. Integration of adenovirus thymidine kinase suicide-gene therapy with surgery and radiation therapy for malignant glioma. Future Oncol 2012; 8: 17-20.

15. Ryu CH, Park KY, Kim SM, Jeong CH, Woo JS, Hou Y, et al. Valproic acid enhances anti-tumor effect of mesenchymal stem cell mediated HSV-TK gene therapy in intracranial glioma. Biochem Biophys Res Commun 2012; 421: 585-90.

16. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. Nature 2011; 480: 480-9.

17. Heimberger AB, Sampson JH. Immunotherapy coming of age: what will it take to make it standard of care for glioblastoma? Neuro Oncol 2011; 13: 3-13.

18. Lesniak M. Targeting Tregs in malignant brain cancer: overcoming IDO. Front Immunol 2013; 4: 116.

19. Wei J, Wu A, Kong L-Y, Wang Y, Fuller G, Fokt I, et al. Hypoxia potentiates glioma-mediated immunosuppression. PloS one. 2011; 6: e16195.

20. Wang Y, Li Y, Sun J, Wang Q, Sun C, Yan Y, et al. Tumor-suppressive effects of miR-29c on gliomas. NeuroReport. 2013; 24: 637-45.

21. Fecci PE, Ochiai H, Mitchell DA, Grossi PM, Sweeney AE, Archer GE, et al. Systemic CTLA-4 blockade ameliorates glioma-induced changes to the CD4+ T cell compartment without affecting regulatory T-cell function. Clin Cancer Res 2007; 13: 2158-67.

22. Prins RM, Soto H, Konkankit V, Odesa SK, Eskin A, Yong WH, et al. Gene expression profile correlates with T-cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy. Clin Cancer Res 2011; 17: 1603-15.

23. Maes W, Rosas GG, Verbinnen B, Boon L, De Vleeschouwer S, Ceuppens JL, et al. DC vaccination with anti-CD25 treatment leads to long-term immunity against experimental glioma. Neuro Oncol 2009; 11: 529-42.

24. Wainwright DA, Chang AL, Dey M, Balyasnikova IV, Kim CK, Tobias A, et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. Clin Cancer Res 2014; 20: 5290-301.

25. vom Berg J, Vrohlings M, Haller S, Haimovici A, Kulig P, Sledzinska A, et al. Intratumoral IL-12 combined with CTLA-4 blockade elicits T cell–mediated glioma rejection. J Exp Med 2013; 210: 2803-11.

26. Ishii N, Maier D, Merlo A, Tada M, Sawamura Y, Diserens AC, et al. Frequent Co-Alterations of TP53, p16/CDKN2A, p14ARF, PTEN Tumor Suppressor Genes in Human Glioma Cell Lines. Brain Pathol 1999; 9: 469-79.

27. Badie B, Drazan KE, Kramar MH, Shaked A, Black KL. Adenovirus-mediated p53 gene delivery inhibits 9L glioma growth in rats. Neurol Res 1995; 17: 209-16.

28. Inoue R, Moghaddam K, Ranasinghe M, Saeki Y, Chiocca E, Wade-Martins R. Infectious delivery of the 132 kb CDKN2A/CDKN2B genomic DNA region results in correctly spliced gene expression and growth suppression in glioma cells. Gene Ther 2004; 11: 1195-204.

29. Katakowski M, Buller B, Zheng X, Lu Y, Rogers T, Osobamiro O, et al. Exosomes from marrow stromal cells expressing miR-146b inhibit glioma growth. Cancer Lett 2013; 335: 201-4.

30. Papagiannakopoulos T, Friedmann-Morvinski D, Neveu P, Dugas J, Gill R, Huillard E, et al. Pro-neural miR-128 is a glioma tumor suppressor that targets mitogenic kinases. Oncogene 2012; 31: 1884-95.

31. Noori-Daloii MR, Alvandi E. Micro RNA: small but full of mystery and use. Journal of Tehran University of Medical Science 2006; 64: 5-18. [In Persian]

32. Noori-Daloii MR, Nejatizadeh A. MicroRNA in disease and health: diagnostic and therapeutic potentials. In: Kang C, Ed. Gene ttherapy- development and future perspectives. USA: InThec; 2011. P. 93-120.

33. Noori-Daloii MR, Eshaghkhani Y. LncRNAs: new approach in cancer therapy. The Journal of Medical Science of Azad Islamic University 2015; 25: 249-56. [In Persian]

34. Noori-Daloii MR, Eshaghkhani Y. lncRNAs: significance and function mechanisms. The Journal of Medical Science of Azad Islamic University 2015; 25: 79-94. [In Persian]

35. Noori-Daloii MR, Eshaghkhani Y. lncRNAs roles in cancer occurrence. The Journal of Medical Science of Azad Islamic University 2015; 25: 163-182. [In Persian]

36. Lang FF, Bruner JM, Fuller GN, Aldape K, Prados MD, Chang S, et al. Phase I trial of adenovirus-mediated p53 gene therapy for recurrent glioma: biological and clinical results. J Clin Oncol 2003; 21: 2508-18.

37. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. Trends Biotechnol 2013; 31: 397-405.

38. Wang H, Yang H, Shivalila CS, Dawlaty MM, Cheng AW, Zhang F, et al. One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. Cell 2013; 153: 910-8.

39. Dmitrieva N, Yu L, Viapiano M, Cripe TP, Chiocca EA, Glorioso JC, et al. Chondroitinase ABC I–Mediated Enhancement of Oncolytic Virus Spread and Antitumor Efficacy. Clin Cancer Res 2011; 17: 1362-72.

40. Melcher A, Parato K, Rooney CM, Bell JC. Thunder and lightning: immunotherapy and oncolytic viruses collide. Mol Ther 2011; 19: 1008-16.

41. RUFFNER KL, COEN DM. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. Science 1991; 252: 854-6.

42. Pavlova GV, Baklaushev VP, Ivanova MA, Goryainov SA, Ryubalkina EY, Kopylov AM, et al. Modern molecular approaches to diagnosis and treatment of high-grade brain gliomas. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko. 2014; 78: 85-100.

43. Wakimoto H, Kesari S, Farrell CJ, Curry WT, Zaupa C, Aghi M, et al. Human glioblastoma–derived cancer stem cells: establishment of invasive glioma models and treatment with oncolytic herpes simplex virus vectors. Cancer Res 2009; 69: 3472-81.

44. Wollmann G, Ozduman K, van den Pol AN. Oncolytic Virus Therapy of Glioblastoma Multiforme–Concepts and Candidates. Cancer J 2012; 18: 69-81.

45. Leber MF, Bossow S, Leonard VH, Zaoui K, Grossardt C, Frenzke M, et al. MicroRNA-sensitive oncolytic measles viruses for cancer-specific vector tropism. Mol Ther 2011; 19: 1097-106.

46. Ikeda K, Ichikawa T, Wakimoto H, Silver JS, Deisboeck TS, Finkelstein D, et al. Oncolytic virus therapy of multiple tumors in the brain requires suppression of innate and elicited antiviral responses. Nat Med. 1999; 5: 881-7.

47. Nandi S, Lesniak MS. Adenoviral virotherapy for malignant brain tumors. Expert opinion on biological therapy. 2009; 9: 737-47.

48. Kim JW, Glasgow JN, Nakayama M, Ak F, Ugai H, Curiel DT. An adenovirus vector incorporating carbohydrate binding domains utilizes glycans for gene transfer. PloS One. 2013; 8: e55533.

49. Jeong M, Kwon Y-S, Park S-H, Kim C-Y, Jeun S-S, Song K-W, et al. Possible novel therapy for malignant gliomas with secretable trimeric TRAIL. PLoS One. 2009; 4: e4545.

50. Puntel M, AKM GM, Farrokhi C, VanderVeen N, Paran C, Appelhans A, et al. Safety profile, efficacy, and biodistribution of a bicistronic high-capacity adenovirus vector encoding a combined immunostimulation and cytotoxic gene therapy as a prelude to a phase I clinical trial for glioblastoma. Toxicol Appl Pharmacol 2013; 268: 318-30.

51. Arafat WO, Buchsbaum DJ, Gmez-Navarro J, Tawil SA, Olsen C, Xiang J, et al. An adenovirus encoding proapoptotic Bax synergistically radiosensitizes malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 1037-50.

52. Bowers G, He J, Schulz K, Olivarria G, Maneval D, Olson JJ. Efficacy of adenoviral p53 delivery with SCH58500 in the intracranial 9l and RG2 models. Front Biosci 2003; 8: a54-61.

53. Hardcastle J, Kurozumi K, Dmitrieva N, Sayers MP, Ahmad S, Waterman P, et al. Enhanced antitumor efficacy of vasculostatin (Vstat120) expressing oncolytic HSV-1. Mol Ther 2010; 18 : 285-94.

54. Gatson NN, Chiocca EA, Kaur B. Anti-angiogenic gene therapy in the treatment of malignant gliomas. Neurosci Lett 2012; 527: 62-70.

55. Ho IA, Ng WH, Lam PY. FasL and FADD delivery by a glioma-specific and cell cycle-dependent HSV-1 amplicon virus enhanced apoptosis in primary human brain tumors. Mol Cancer 2010; 9: 270.

56. Zhang W, Fulci G, Wakimoto H, Cheema TA, Buhrman JS, Jeyaretna DS, et al. Combination of oncolytic herpes simplex viruses armed with angiostatin and IL-12 enhances antitumor efficacy in human glioblastoma models. Neoplasia 2013; 15: 591-9.

57. dosSantos Coura R, Nardi NB. The state of the art of adeno-associated virus-based vectors in gene therapy. Virol J. 2007; 4: 99.

58. Ma H-I, Hueng D-Y, Shui H-A, Han J-M, Wang C-H, Lai Y-H, et al. Intratumoral decorin gene delivery by AAV vector inhibits brain glioblastomas and prolongs survival of animals by inducing cell differentiation. Int J Mol Sci 2014; 15: 4393-414.

59. Ma H, Lin S, Chiang Y-H, Li J, Chen S, Tsao Y, et al. Intratumoral gene therapy of malignant brain tumor in a rat model with angiostatin delivered by adeno-associated viral (AAV) vector. Gene Ther 2002; 9: 2-11.

60. Matsuda M, Yamamoto T, Matsumura A, Kaneda Y. Highly efficient eradication of intracranial glioblastoma using Eg5 siRNA combined with HVJ envelope. Gene Ther 2009; 16: 1465-76.

61. Yamanaka R, Tsuchiya N, Yajima N, Honma J, Hasegawa H, Tanaka R, et al. Induction of an antitumor immunological response by an intratumoral injection of dendritic cells pulsed with genetically engineered Semliki Forest virus to produce interleukin-18 combined with the systemic administration of interleukin-12. J Neurosurg 2003; 99: 746-53.

62. Timiryasova TM, Chen B, Fodor I. Replication-deficient vaccinia virus gene therapy vector: evaluation of exogenous gene expression mediated by PUV-inactivated virus in glioma cells. J Gene Med 2001; 3: 468-77.

63. Tanaka T, Manome Y, Wen P, Kufe DW, Fine HA. Viral vector-mediated transduction of a modified platelet factor 4 cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth. Nat Med 1997; 3: 437-42.

64. Messaoudi K, Clavreul A, Lagarce F. Toward an effective strategy in glioblastoma treatment. Part II: RNA interference as a promising way to sensitize glioblastomas to temozolomide. Drug Discov Today 2015; 20: 772-9.

65. Albanese A, Tang PS, Chan WC. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. Annu Rev Biomed Eng 2012; 14: 1-16.

66. Frieboes HB, Wu M, Lowengrub J, Decuzzi P, Cristini V. A computational model for predicting nanoparticle accumulation in tumor vasculature. PloS One 2013; 8: e56876.

67. Mitra S, Gaur U, Ghosh P, Maitra A. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran–doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. J Control Release 2001; 74: 317-23.

68. Noori-Daloii MR, Ghofrani M. Nanotechnology in laboratory diagnosis and molecular medicine: The importance and outlook, a review article. J Nanotech 2008; 6: 596-608. [In Persian]

69. Orza A, Soritau O, Tomuleasa C, Olenic L, Florea A, Pana O, et al. Reversing chemoresistance of malignant glioma stem cells using gold nanoparticles. Int J Nanomedicine 2013; 8: 689-702.

70. Wang C-H, Chiou S-H, Chou C-P, Chen Y-C, Huang Y-J, Peng C-A. Photothermolysis of glioblastoma stem-like cells targeted by carbon nanotubes conjugated with CD133 monoclonal antibody. Nanomedicine 2011; 7: 69-79.

71. Zhang Y, Bai Y, Yan B. Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications. Drug Discov Today 2010; 15: 428-35.

72. Schneider T, Becker A, Ringe K, Reinhold A, Firsching R, Sabel BA. Brain tumor therapy by combined vaccination and antisense oligonucleotide delivery with nanoparticles. J Neuroimmunol 2008; 195: 21-7.

73. Buehler DC, Marsden MD, Shen S, Toso DB, Wu X, Loo JA, et al. Bioengineered Vaults: Self-Assembling Protein Shell–Lipophilic Core Nanoparticles for Drug Delivery. ACS Nano 2014; 8: 7723-32.

74. Matsumoto NM, Prabhakaran P, Rome LH, Maynard HD. Smart vaults: thermally-responsive protein nanocapsules. ACS Nano 2013; 7: 867-74.

75. Rome LH, Kickhoefer VA. Development of the vault particle as a platform technology. ACS Nano 2012; 7: 889-902.

76. Kickhoefer VA, Han M, Raval-Fernandes S, Poderycki MJ, Moniz RJ, Vaccari D, et al. Targeting vault nanoparticles to specific cell surface receptors. Acs Nano 2008; 3: 27-36.

77. Kar UK, Srivastava MK, Andersson Å, Baratelli F, Huang M, Kickhoefer VA, et al. Novel CCL21-vault nanocapsule intratumoral delivery inhibits lung cancer growth. PLoS One 2011; 6: e18758.

78. Yang J, Nagasawa DT, Spasic M, Amolis M, Choy W, Garcia HM, et al. Endogenous vaults and bioengineered vault nanoparticles for treatment of glioblastomas: implications for future targeted therapies. Neurosurg Clin N Am 2012; 23: 451-8.

79. Ananda S, Nowak AK, Cher L, Dowling A, Brown C, Simes J, et al. Phase 2 trial of temozolomide and pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of patients with glioblastoma multiforme following concurrent radiotherapy and chemotherapy. J Clin Neurosci 2011; 18: 1444-8.

80. Eavarone DA, Yu X, Bellamkonda RV. Targeted drug delivery to C6 glioma by transferrin-coupled liposomes. J Biomed Mater Res 2000; 51: 10-4.

81. Gao J-Q, Lv Q, Li L-M, Tang X-J, Li F-Z, Hu Y-L, et al. Glioma targeting and blood–brain barrier penetration by dual-targeting doxorubincin liposomes. Biomaterials 2013; 34: 5628-39.

82. Yang Z-Z, Li J-Q, Wang Z-Z, Dong D-W, Qi X-R. Tumor-targeting dual peptides-modified cationic liposomes for delivery of siRNA and docetaxel to gliomas. Biomaterials 2014; 35: 5226-39.

83. Aboody KS, Brown A, Rainov NG, Bower KA, Liu S, Yang W, et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97: 12846-51.

84. Yuan SH, Martin J, Elia J, Flippin J, Paramban RI, Hefferan MP, et al. Cell-surface marker signatures for the isolation of neural stem cells, glia and neurons derived from human pluripotent stem cells. PloS One. 2011; 6: e17540.

85. Reitz M, Demestre M, Sedlacik J, Meissner H, Fiehler J, Kim SU, et al. Intranasal delivery of neural stem/progenitor cells: a noninvasive passage to target intracerebral glioma. Stem cells translational medicine. 2012;1(12):866-73.

86. Tyler M, Ulasov I, Sonabend A, Nandi S, Han Y, Marler S, et al. Neural stem cells target intracranial glioma to deliver an oncolytic adenovirus in vivo. Gene Ther 2009; 16: 262-78.

87. Young JS, Kim JW, Ahmed AU, Lesniak MS. Therapeutic cell carriers: a potential road to cure glioma. Expert Rev Neurother 2014; 14: 651-60.

88. Balyasnikova IV, Ferguson SD, Han Y, Liu F, Lesniak MS. Therapeutic effect of neural stem cells expressing TRAIL and bortezomib in mice with glioma xenografts. Cancer Lett. 2011; 310: 148-59.

89. Hingtgen S, Ren X, Terwilliger E, Classon M, Weissleder R, Shah K. Targeting multiple pathways in gliomas with stem cell and viral delivered S-TRAIL and Temozolomide. Mol Cancer Ther 2008; 7: 3575-85.

90. Aboody KS, Najbauer J, Metz MZ, D'Apuzzo M, Gutova M, Annala AJ, et al. Neural stem cell–mediated enzyme/prodrug therapy for glioma: preclinical studies. Sci Transl Med 2013; 5: 184-59.

91. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature 2002; 418: 41-9.

92. Choi SA, Hwang S-K, Wang K-C, Cho B-K, Phi JH, Lee JY, et al. Therapeutic efficacy and safety of TRAIL-producing human adipose tissue–derivedmesenchymal stem cells againstexperimental brainstem glioma. Neuro Oncol 2010; 13: 61-9.

93. Chang DY, Yoo SW, Hong Y, Kim S, Kim SJ, Yoon SH, et al. The growth of brain tumors can be suppressed by multiple transplantation of mesenchymal stem cells expressing cytosine deaminase. Int J Cancer 2010; 127: 1975-83.

94. Lee D-H, Ahn Y, Kim SU, Wang K-C, Cho B-K, Phi JH, et al. Targeting rat brainstem glioma using human neural stem cells and human mesenchymal stem cells. Clin Cancer Res 2009; 15: 4925-34.

95. Lee EX, Lam DH, Wu C, Yang J, Tham CK, Ng WH, et al. Glioma gene therapy using induced pluripotent stem cell derived neural stem cells. Mol Pharm 2011; 8: 1515-24.

96. Mattis VB, Svendsen CN. Induced pluripotent stem cells: a new revolution for clinical neurology? Lancet Neurol 2011; 10: 383-94.

97. Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. cell. 2009; 137: 13-7.

98. Noori Daloii MR, Salmaninejad A, Tabrizi M. Induced pluripotent stem cells in research and therapy of diseases: review article. TUMJ 2014; 72: 423-34.

99. Tabatabai G, Bähr O, Möhle R, Eyüpoglu IY, Boehmler AM, Wischhusen J, et al. Lessons from the bone marrow: how malignant glioma cells attract adult haematopoietic progenitor cells. Brain 2005; 128: 2200-11.

100.Tabatabai G, Wick W, Weller M. Stem cell-mediated gene therapies for malignant gliomas: a promising targeted therapeutic approach? Discovery Med 2011; 11: 529-36.

101.Pisati F, Belicchi M, Acerbi F, Marchesi C, Giussani C, Gavina M, et al. Effect of human skin-derived stem cells on vessel architecture, tumor growth, and tumor invasion in brain tumor animal models. Cancer Res 2007; 67: 3054-63.

102.Ferrari N, Glod J, Lee J, Kobiler D, Fine H. Bone marrow-derived, endothelial progenitor-like cells as angiogenesis-selective gene-targeting vectors. Gene The 2003; 10: 647-56.

103.Moore X, Lu J, Sun L, Zhu C, Tan P, Wong M. Endothelial progenitor cells''homing'specificity to brain tumors. Gene Ther 2004; 11: 811-8.

104.Wei J, Wahl J, Nakamura T, Stiller D, Mertens T, Debatin K, et al. Targeted release of oncolytic measles virus by blood outgrowth endothelial cells in situ inhibits orthotopic gliomas. Gene Ther 2007; 14: 1573-86.

105.Uzzaman M, Keller G, Germano IM. In vivo gene delivery by embryonic-stem-cell–derived astrocytes for malignant gliomas. Neuro Oncol 2009; 11: 102-8.

106.Honasoge A, Sontheimer H. Involvement of tumor acidification in brain cancer pathophysiology. Front Physiol 2013; 4 :316.

107.Bellavance M-A, Poirier M-B, Fortin D. Uptake and intracellular release kinetics of liposome formulations in glioma cells. Int J Pharm 2010; 395: 251-9.

108.Cheng Y, Morshed R, Cheng SH, Tobias A, Auffinger B, Wainwright DA, et al. Nanoparticle-Programmed Self-Destructive Neural Stem Cells for Glioblastoma Targeting and Therapy. Small 2013; 9: 4123-9.

109.Li Y, He H, Jia X, Lu W-L, Lou J, Wei Y. A dual-targeting nanocarrier based on poly (amidoamine) dendrimers conjugated with transferrin and tamoxifen for treating brain gliomas. Biomaterials 2012; 33: 3899-908.

110. Torchilin VP. Targeted pharmaceutical nanocarriers for cancer therapy and imaging. The AAPS journal. 2007; 9: E128-E47.