

Derleme

Glioblastoma İçin Hedefe Yönelik Tedavi: Mevcut Stratejilerin ve Yeni Hedeflerin Değerlendirilmesi

Zübeyde ERBAYRAKTAR¹, Serhat ERBAYRAKTAR²,
Erdoğan Pekcan ERKAN³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

³Helsinki Üniversitesi, Medicum, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Helsinki, Finlandiya

Glioblastomanın genetik profilinin ortaya çıkarılmasını amaçlayan çalışmalar tümörün sahip olduğu farklı moleküler alt tiplerin belirlenmesini sağlamıştır. Tek hücre düzeyinde gerçekleştirilen analizler ise tümör içerisinde bulunan, birbirinden farklı genetik yapılara sahip hücre popülasyonlarının varlığını ortaya koymuştur. Bu etkenler, tümörün sahip olduğu içsel direnci oluşturmakta ve mevcut tedavi stratejilerinin etkinliğini sınırlamaktadır. Bu derlemede, glioblastoma biyolojisini moleküler bir bakış açısı ile ele alarak, daha yüksek etkinliğe sahip hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kullanılabilecek yeni moleküler hedefleri vurgulamaya çalışacağız.

Anahtar kelimeler: Glioblastoma, hedefe yönelik tedavi, tek hücre, tümör heterojenitesi

J Nervous Sys Surgery 2015; 5(3-4):59-68

Targeted Treatment for Glioblastoma: Evaluation of Available Strategies and Novel Targets

Studies aiming to reveal genetic profiling of glioblastoma have enabled to identify different molecular subtypes of the tumor, while analyses performed at single cell level have revealed the cell populations within the tumors having distinct genetic structures. These factors constitute “the intrinsic resistance” possessed by the tumor, and limit the efficacy of available treatment options. In this review, we revisit glioblastoma biology from a molecular perspective, and try to highlight novel molecular targets, which can be utilized to develop new targeted treatments with higher efficacy.

Keywords: Glioblastoma, targeted treatment, single cell, tumor heterogeneity

J Nervous Sys Surgery 2015; 5(3-4):59-68

GİRİŞ

Hedefe yönelik tedavi, kanser tedavisi için kullanılan en önemli tedavi stratejilerinden biridir. Klasik kanser tedavisinin temel amacı, kanser hücrelerinin hızlı bölünmesinin önüne geçmektir. Bu amaçla kullanılan çeşitli ilaçlar, kanser

hücrelerine özgül olmayıp, sağlıklı (i.e. neoplastik olmayan) diğer hücreleri de etkiler. Hedefe yönelik tedavide ise, kanser hücrelerinin gelişmesini ve tümör büyümesini düzenleyen çeşitli biyolojik moleküller hedef olarak kullanılır. Sağlıklı hücrelerin etkilenmemesi nedeniyle, birçok tedavi edici ajanın kullanımında görülen ciddi

Alındığı tarih: 04.12.2016

Kabul tarihi: 14.12.2016

Yazışma adresi: Dr. Erdoğan Pekcan Erkan, Medicum, Faculty of Medicine, Biomedicum Helsinki 1, Room B311b 00014 Helsinki - Finland

e-mail: erdogan.erkcan@helsinki.fi

yan etkilerin önüne geçilmesi mümkün olabilir. Bu derlemede, temel olarak klinik öncesi çalışmalarda belirlenen ve glioblastomanın hedefe yönelik tedavisi için kullanılabilecek moleküler hedefler ele alınacaktır.

Glioblastoma için standart bakım

Glioblastoma tedavisinde kullanılan standart bakım, yeni tanı alan ve nüks eden glioblastomalar için ayrı ayrı ele alınmalıdır. Yeni tanı alan glioblastoma hastaları için standart bakım, tümörün maksimal güvenli rezeksiyonu, bunu takip eden 6 hafta boyunca 60 Gy dozda radyoterapi ve eş zamanlı temozolomid (günlük 75 mg/m²) uygulamasını ve 6 döngü adjuvan temozolomid uygulamasını (150-200 mg/m², her 28 günlük döngüde 5 gün boyunca) içerir ⁽¹⁾. “Stupp protokolü” olarak da bilinen bu uygulama, yalnızca radyoterapi uygulamasına göre genel sağ kalımı anlamlı şekilde arttırması (14.6 ay vs. 12.1 ay) nedeniyle dünya genelinde klinisyenler tarafından uygulanmaktadır. Öte yandan, nüks eden glioblastoma için kabul görmüş bir tedavi protokolü mevcut değildir.

Glioblastomada tümör heterojenliği: Tek hücre düzeyinde transkriptomik bulgular

Glioblastoma, yüksek düzeyde tümör içi heterojenlik gösteren bir tümördür. Soeda ve arkadaşları, tek bir glioblastoma hastasından elde ettikleri primer tümörden 4 farklı alt klon elde edip, bu klonları eş zamanlı olarak analiz ederek karşılaştırmıştır. Elde ettikleri sonuçlar, her bir klonun farklı hücre popülasyonlarından oluştuğunu ve bu klonların büyüme hızlarının farklı olduğunu göstermektedir ⁽²⁾. Ayrıca, klonların tümör oluşturma kapasiteleri birbirinden oldukça farklıdır. Diğer bir önemli bulgu, klonların bir EGFR inhibitörüne farklı duyarlılığa sahip olmalarıdır ⁽²⁾. Bu sonuçlar, glioblastomanın birbirinden oldukça farklı genetik yapıya sahip heterojen hücrelerden oluştuğunu ve farklı hücre gruplarının in

vitro ve in vivo koşullarda farklı davranışlar sergilediğini açıkça ortaya koymaktadır.

Patel ve ark.’nın ⁽³⁾ primer glioblastoma tümör örnekleri üzerinde gerçekleştirdiği tek hücre düzeyindeki transkriptomik analizler, tümör içi heterojenitenin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacak değerli bulgular sağlamıştır. Tümör mikro çevresinin önemli elemanları olan inflammatuar hücrelerin ve tümör özelliği göstermeyen diğer hücrelerin analiz dışında bırakılması, yalnızca glioblastoma hücrelerinde görülen genetik değişikliklerin ortaya çıkarılabilmesi açısından oldukça önemlidir. Glioblastoma tümör hücrelerinin geniş bir spektrumda kök hücre özelliği, farklılaşma ve çoğalma kapasitesi gösterdiğini ortaya çıkarmıştır ⁽³⁾. Bununla birlikte, bazı glioblastoma hücreleri iki farklı moleküler alt tipe ait genetik özelliklere (örn. klasik ve pronöral; mezenkimal ve nöral) sahiptir ⁽³⁾.

Glioblastoma tedavisi için moleküler hedefler

Epidermal büyüme faktörü reseptörü

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen amplifikasyonu ve aşırı ifadesi, primer glioblastomada sık görülen genetik değişikliklerin başında gelir ⁽⁴⁾. EGFR ve EGFR-ilişkili hücresel yollarda meydana gelen değişimler, tümör büyümesini, migrasyonu ve anjiyogenezi arttırıcı etki gösterir ⁽⁴⁾.

EGFR aşırı ifadesi, glioblastoma için kötü bir prognostik faktör olup, daha kısa genel sağkalımla ilişkilidir ⁽⁶⁾. Öte yandan, EGFRvIII için karşıt bulgular rapor edilmiştir. Montano ve ark.’nın ⁽⁷⁾ yaptığı çalışma, primer glioblastomada EGFRvIII varlığının daha uzun genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, çalışmadan elde edilen sonuçlar adjuvan radyoterapi ve kemoterapi (temozolomide; TMZ) sonrası nüks gözlenen hastalarda, EGFRvIII ifadesinin daha düşük olduğunu ve EGFRvIII-pozitif nöroküre-

lerin (neurosphere) EGFRvIII-negatif olanlara kıyasla TMZ'ye daha az dirençli olduğunu göstermektedir ⁽⁷⁾.

EGFR'ı hedefleyen monoklonal antikorlar, aşılarda, ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi birçok farklı sınıfta ajan klinik çalışmalarda denenmektedir ⁽⁸⁾. Öte yandan, EGFR aşırı ifadesi ve/veya gen amplifikasyonunun tümörün yalnızca belirli bir kısmıyla sınırlı olduğuna işaret eden bulgular göz önüne alındığında, tümör içi heterojenliğin tedaviye yanıt almayı güçleştiren etkenlerden biri olduğu açıktır. Fenton ve ark. ⁽⁹⁾, EGFR inhibitörlerinin tümör baskılayıcı bir gen olan fosfat tensin homologu (PTEN) üzerinde inaktive edici mutasyonlara (Y240) yol açtığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, EGFR inhibitörlerinin aynı sinyal iletim yolu üzerindeki proteinlerdeki inaktive edici mutasyonlar için bir seçim baskısı oluşturarak, tedaviye direnç gelişimine yol açabileceğini göstermektedir.

PI3K sinyal iletim yolunda, EGFR dışında PI3K'yi aktive edebilecek farklı tirozin kinazlar mevcuttur. Farklı sinyal iletim yolları arasındaki çapraz etkileşimler göz önüne alındığında, EGFR inhibitörlerinin kullanıldığı durumda bile, farklı tirozin kinazlar bir tür telafi mekanizması içerisinde PI3K'yi aktive edebilir. EGFR inhibitörleri uygulaması sonrasında bu tür direnç gelişimi, glioblastoma da dahil olmak üzere farklı kanser türlerinde gözlenmiştir ^(8,10,11).

İzositrat dehidrogenaz

İzositrat dehidrogenaz 1 (IDH1) geni, izositratın alfa-ketoglutarata dönüşümünü katalizleyen enzimi kodlar. Bu gende görülen mutasyonlar, enzimin normal işlevini bozarak, bir onkometabolit olan 2-hidroksiglutaratın (2-HG) aşırı düzeyde üretimine neden olur ⁽¹²⁾. 2-HG, epitel-mezenkimal geçişi (EMT) uyararak protoonkogenlerin ifadesini artırabilir; aynı zamanda, dioksigenazları inhibe ederek, DNA ve histon

modifikasyonlarına ve hücre mikroçevresinin değişmesine katkıda bulunur ⁽¹³⁾.

IDH mutasyonlarının glioblastoma oluşumuna katkıda bulunduğuna (driver mutation) yönelik kanıtlar mevcuttur. Koivunen ve ark. ⁽¹⁴⁾, retrovirüsler aracılığı ile insan astrositlerinde IDH1 R132H mutasyonunu ifade etmiş ve bu mutasyonu taşıyan hücrelerde bölünme hızının arttığını ve hücrelerin yumuşak agar ortamda koloni oluşturma yeteneği kazandığını gözlemlemiştir.

IDH mutasyonları, glioblastomanın pronöral alt tipi ile ilişkili olup ⁽¹⁵⁾, sekonder glioblastomalarda görülmektedir. Ayrıca, IDH1 mutasyonu, glioblastoma için iyi prognozla ilişkili bir bağımsız belirteçtir ^(16,17).

Pan-IDH inhibitörleri veya mutant IDH1/IDH2'ye spesifik inhibitörler kullanarak 2-HG birikimini engellenebilir ^(18,19). Ayrıca, dolaşımdaki 2-HG seviyesi nicel olarak belirlenerek IDH inhibitörlerinin etkinliğini ve hastaların tedaviye verdikleri yanıtı izlemek mümkündür. IDH inhibitörleri Faz 1 klinik çalışmalarda farklı kanser türleri (glioblastoma, hematolojik kanserler vb.) üzerinde denenmektedir. Bu çalışmalardan elde edilecek veriler, IDH inhibitörlerinin etkinliği ve tedaviye direnç gelişimi hakkında değerli bilgiler sağlayacak olması açısından büyük önem taşımaktadır.

Poli-ADP-riboz polimeraz 1 (PARP1)

PARP1, tek zincir üzerindeki DNA kırıklarının homolog rekombinasyon (HR) aracılığıyla tamir sürecinde yer alan önemli bir proteindir. PARP1 aşırı ifadesi, nöroblastom ⁽²⁰⁾, meme kanseri ⁽²¹⁾, kolon kanseri ⁽²²⁾, endometriyal kanser ⁽²³⁾, yumurtalık kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde görülür. Özellikle BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının görüldüğü kanser türlerinde PARP1 ifadesinin engellenmesi, oluşan DNA hasarının tamir edilememesine ve sonuçta hücre ölümüne

yol açar. Bu nedenle, PARP1 inhibisyonu, kanser tedavisi için önemli stratejilerden biridir.

PARP inhibitörleriyle yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, PARP inhibisyonunun glioblastoma hücrelerini radyoterapiye daha duyarlı hâle getirdiğini göstermektedir ^(24,25). Karpel-Massler ve ark. ⁽²⁶⁾, iki farklı PARP inhibitörünün (olaparib ve PJ34) glioblastoma hücrelerini TRAIL-ilişkili apoptotik hücre ölümüne duyarlı hale getirdiğini göstermiştir. Ayrıca, RNA müdahalesi ile PARP ifadesinin baskılanması, glioblastoma hücrelerinin sahip olduğu TRAIL direncini geri döndürmektedir ⁽²⁶⁾. Bu çalışmadan elde edilen diğer bir önemli bulgu da TRAIL ve PJ34 uygulamasının neoplastik özellik göstermeyen astrositler üzerinde düşük düzeyde sitotoksik etki göstermesidir ⁽²⁶⁾. Sonuç olarak, elde edilen sonuçlar PARP inhibitörlerinin glioblastoma tedavisi için alternatif bir strateji olabileceğine işaret etmektedir.

Notch sinyal iletim yolağı

Notch sinyal iletim yolağının aktifleştiği durumlarda, aktifleşmenin gerçekleştiği fizyolojik duruma ve/veya hücre türüne göre iki olası etki gözlenir: Tümör büyümesinin baskılanması veya tümör büyümesinin uyarılması ⁽²⁷⁻²⁹⁾. Notch sinyal iletim yolağı, düşük dereceli astrositomlarda ve sekonder glioblastomada inaktif hâlde iken, primer glioblastomada ise aktif durumdadır ⁽³⁰⁾.

Aktifleşen Notch sinyal iletiminin glioblastoma tümör gelişimine katkıda bulunduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Kanamori ve ark.'nın ⁽³¹⁾ glioblastoma hücre hatları ve primer tümör dokuları üzerinde yaptığı çalışmadan elde edilen sonuçlar, Notch ligandlarının ve Notch sinyal iletim yolağının hedef genlerinin glioblastomada aşırı düzeyde ifade edildiğini göstermektedir. Bu bulguları destekleyen bir başka çalışmada, Purow ve ark. ⁽³²⁾ Notch-1 ve ligandlarının (Notch-1, Delta-like-1 ve Jagged-1) farklı glioblastoma hücre hatlarında ve primer gliomalarda

aşırı düzeyde ifade edildiğini göstermiştir. Ayrıca, RNA müdahalesi yoluyla Notch-1, Delta-like-1 ve Jagged-1 ifadesinin susturulması, glioblastoma hücre çoğalmasını durdurmakta ve apoptotik hücre ölümünü tetiklemektedir ⁽³²⁾. Tüm bu sonuçlar, Notch sinyal iletiminin glioblastoma tümör gelişimi için önemli bir hücre içi yolak olduğuna ve bu yolağın tedaviye yönelik bir potansiyel bir hedef olduğuna işaret etmektedir.

Notch sinyal iletim yolağı, nöral kök hücrelerin devamı ve farklılaşması süreçlerinde önemli bir role sahiptir ⁽³³⁻³⁵⁾.

Gama-sekretaz inhibitörleri (GSİ), Notch reseptörünün kesilmesini ve hücre içi Notch parçasının (intracellular fragment of Notch; NICD) oluşumunu engeller ^(36,37). Fan ve ark.'nın ⁽³⁸⁾ yaptığı çalışmadan elde edilen sonuçlar, iki farklı GSİ ile Notch sinyal iletim yolağının engellenmesinin CD133-pozitif kök hücre-benzeri glioblastoma hücrelerinin sayısını azalttığını göstermektedir. İn vitro koşullarda GSİ uygulaması nöroküre büyümesini ve klonojenisiteyi azaltmaktadır ⁽³⁸⁾.

PTEN

Kromozom 10 üzerinde yer alan ve fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfat 3-fosfataz'ı kodlayan PTEN, iyi bilinen bir tümör baskılayıcı gendir. PTEN, hücre içerisindeki konumuna göre (sitoplazma ya da hücre çekirdeği) farklı aktivite gösterir. Sitoplazma bulunan PTEN, sahip olduğu fosfataz aktivitesi ile fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyal iletim yolunun en önemli negatif düzenleyicisi olarak görev yapar. Öte yandan, hücre çekirdeği içerisindeki PTEN ise kromozom stabilitesinin düzenlenmesinde ⁽³⁹⁾, DNA tamirinde ⁽⁴⁰⁾ ve apoptotik hücre ölümünün düzenlenmesinde görev alır ^(41,42).

PTEN mutasyonları beyin tümörleri, prostat kanseri, meme kanseri gibi çeşitli kanser türle-

rinde görülmektedir ^(43,44). Mutasyonlar sonucu PTEN'in fosfataz aktivitesinin kaybolması, hücre zarında PIP3 birikimine yol açar. Bunun sonucunda aktifleşen AKT/mTOR sinyal iletim yolu ise hücre büyümesi ve hücre çoğalması gibi önemli hücresel süreçleri tetikler. Dolayısıyla, PTEN mutasyonları görülen kanserlerin tedavisi için, AKT/mTOR sinyal iletim yolunda görevli çeşitli proteinleri hedef alan stratejiler geliştirilmektedir. Öte yandan, EGFR inhibitörleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen tecrübeler, sinyal iletiminin sürdürülebilmesi için hücre içi sinyal iletim yollarının yeniden düzenlenebileceğini ve bu nedenle tedaviye direnç gelişebileceğini göstermektedir ⁽⁴⁵⁾.

AXL

Bir reseptör tirozin kinaz olan AXL, sağkalım, hücre çoğalması ve migrasyon gibi farklı fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde görev alır. Growth arrest-specific 6 (Gas6) proteini AXL'nin doğal ligandı olup, AXL-Gas6 sinyal iletiminin aşırı ifadesi, akciğer kanseri, meme kanseri, melanom, lösemi gibi birçok kanser türünde görülmektedir ⁽⁴⁶⁾. AXL için çifte mutant olan glioblastoma hücreleriyle yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, AXL-Gas6 sinyal iletim yolunun yokluğunda glioblastoma hücreleri arasındaki etkileşimlerin azaldığını, migrasyon ve tümör büyümesinin baskılandığını göstermektedir ⁽⁴⁷⁾. Keating ve ark. ⁽⁴⁸⁾, RNA müdahalesi ile AXL ifadesinin susturulmasının apoptotik hücre ölümünü artırdığını; karboplatin, vinkristin ve temozolomid gibi kemoterapötik ilaçlara duyarlılığı artırdığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Onken ve ark.'nın ⁽⁴⁹⁾ elde ettiği sonuçlar, AXL fosforilasyonunun seçici bir küçük molekül inhibitör ile baskılanması tümör hücrelerinin çoğalmasını, migrasyon özelliklerini ve yeni damar oluşumunu (neoangiogenesis) azalttığını göstermektedir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, Axl-Gas6 sinyal iletim yolunun glioblastoma tedavisi için alternatif bir moleküler hedef

olabileceğine işaret etmektedir.

Glioblastoma tedavisine yönelik yeni moleküler hedefler

KDM1A

KDM1A geni, lizin-spesifik histon demetilaz 1A'yı kodlar. KDM1A, temel olarak H3K4 ve H3K9 üzerinde bulunan metil gruplarını ayırarak, embriyonik süreçte görülen epigenetik yenden programlamada görev alır ^(50,51).

Sareddy ve ark. ⁽⁵²⁾, KDM1A'nın glioblastoma hücre hatlarında aşırı düzeyde ifade edildiğini belirlemiştir. Doku mikrodizilemesi kullanarak gerçekleştirdikleri immünohistokimyasal boyamadan elde ettikleri sonuçlar, KDM1A aşırı ifadesinin glioblastoma derecesine bağlı olarak artış gösterdiğine işaret etmektedir ⁽⁵²⁾. KDM1A ifadesinin RNA müdahalesi ile geçici ve/veya kalıcı olarak susturulması ise glioblastoma hücre büyümesini ve koloni oluşumunu baskılamaktadır ⁽⁵²⁾. Ayrıca, KDM1A ifadesinin baskılanması, kök hücre-benzeri glioma hücrelerinin çoğalmasını baskılamakta ve tümör büyümesini engellemektedir ⁽⁵²⁾.

KDM1A inhibitörleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, KDM1A ifadesinin baskılanmasının kök hücre-benzeri glioma hücrelerinde apoptotik ölümü tetiklediğini göstermektedir ⁽⁵³⁾. Singh ve ark.'nın ⁽⁵⁴⁾ fareler üzerinde gerçekleştirdiği in vivo glioblastoma modelinden elde ettiği sonuçlar, HDAC ve KDM1A inhibitörlerinin beraber kullanımının, bu inhibitörlerin tek başına kullanımına göre sağkalımı anlamlı ölçüde uzattığını göstermektedir.

Cell division cycle 7-related protein kinase (CDC7)

CDC7 geni, temel olarak nükleus içerisinde yerleşim gösteren bir serin/treonin kinazı kod-

lar. CDC7, activator of S-phase kinase (ASK) tarafından aktif hale getirilir ⁽⁵⁵⁾ ve CDC7/ASK protein kompleksi, hücre döngüsünün G1-S evresinde minichromosome maintenance protein (MCM) protein kompleksine fosfor grubu ekleyerek DNA replikasyon sürecini başlatır.

CDC7/ASK kompleksinin mRNA ve protein düzeyinde aşırı ifadesi birçok farklı çalışmada gösterilmiştir ^(56,57). Bu nedenle, CDC7 kanser tedavi stratejileri için uygun bir moleküler hedef olarak değerlendirilmektedir. Geliştirilmiş olan CDC7'ye özgül küçük molekül bileşikler, kanser tedavisine yönelik klinik öncesi farklı çalışmalarda test edilmiştir ⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾. PHA-767491 hidroklorür, ilk nesil CDC7 inhibitörlerinden biri olup, PHA-767491 hidroklorür uygulamasının >60 kanser hücre hattı üzerinde sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir ⁽⁵⁸⁾. Glioblastoma hücre hatları üzerinde yaptığımız bir çalışmada, PHA-767491 hidroklorür uygulamasının glioblastoma hücre çoğalmasını engellediğini, apoptotik hücre ölümünü tetiklediğini, hücrelerin migrasyon ve invazyon özelliklerini baskıladığını ortaya koyduk ⁽⁶¹⁾. Glioblastomada görülen nüks vakalarının, tümörün invazif özellikleriyle (migrasyon ve invazyon) yakın ilişkili olduğu göz önüne alındığında, elde ettiğimiz sonuçlar CDC7 aktivitesinin baskılanmasının glioblastoma tedavisi için umut verici bir strateji olduğuna işaret etmektedir.

MikroRNAlar

Son 10 yılda dizi analizi teknolojisinde gerçekleşen ilerlemeler ile birlikte, glioblastomanın da içinde yer aldığı birçok önemli kanser türüne ait genetik değişikliklere ait bilgiler büyük ölçüde artmıştır. Özellikle Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas; TCGA) veri tabanında kayıtlı olan genomik ve transkriptomik veriler, bu ölümcül kanserde gerçekleşen değişiklikleri moleküler düzeyde daha iyi anlamamızı sağlamıştır.

TCGA veritabanı, özellikle mikroRNA'ların glioblastoma patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. miR-21, glioblastoma da dahil olmak üzere birçok kanser türünde aşırı ifade gösteren bir mikroRNA'dır. Yapılan çalışmalar, miR-21'in hücre döngüsünü baskılayan bir protein olan PDCD4'ü baskılayarak 62 ve p53-bağımlı apoptotik sinyal iletimini engelleyerek glioblastoma tümör hücrelerinin bölünmesini arttırdığını ortaya koymuştur ⁽⁶³⁾.

Bir başka çalışmada, Costa ve ark. ^(64,65) in vitro ve in vivo koşullarda yüzeyi klorotoksin (CTX) ile değiştirilmiş, anti-miR-21 oligonükleotitleri içeren lipid parçacıklarının (stable nucleic acid lipid particle; SNALP) glioblastoma hücrelerindeki miR-21 aşırı ifadesinin spesifik bir şekilde azalttığını ortaya koymuştur.

Glioblastoma tedavisinde standart olarak kullanılan temozolomidin (TMZ) etkinliğinin mikroRNA'lar tarafından düzenlendiğine dair çeşitli bulgular mevcuttur. Ujifuku ve arkadaşları U251 glioblastoma hücre hatları (TMZ'ye duyarlı parental hücre ve kazanılmış TMZ direncine sahip klonu) üzerinde yaptıkları çalışmada, üç farklı mikroRNA'nın (miR-195, miR-455-3p ve miR-10*) kazanılmış TMZ direncinde rol oynayabileceğini göstermiştir ⁽⁶⁶⁾. Dolayısıyla, glioblastoma gelişiminde ve/veya tümör büyümesinde etkin rol oynayan mikroRNA'ların ifadelerinin baskılanması, nüks eden (recurrent) glioblastoma tedavisinde kullanılabilir.

Minichromosome maintenance proteins

Minichromosome maintenance (MCM) protein ailesi, ökaryotik DNA replikasyon sürecinin başlangıç (initiation) evresinde görev yapar. Altı farklı MCM proteini (MCM2-7), heksamerik bir yapı oluşturarak pre-replikasyon kompleksi adı verilen yapıya katılır. DNA replikasyonunun başlangıç noktalarında (replication origin) olu-

şan bu protein kompleksi, aynı başlangıç noktasının birden fazla aktifleşmesinin önüne geçerek (origin licensing), genomik kararlılığın korunmasına yardımcı olur.

DNA replikasyonundaki önemi göz önüne alındığında, MCM aşırı ifadesinin birçok kanser türünde görülmesi şaşırtıcı değildir. Glioblastoma^(67,68), medulloblastoma⁽⁶⁹⁾ ve meningioma⁽⁴⁰⁾ gibi farklı beyin tümörlerinde mRNA ve/veya protein düzeyinde MCM aşırı ifadesi görülmektedir. Ayrıca, glioma dereceleri arasında ayrımsal ifade gösteren üç farklı MCM proteini (MCM2, MCM5 ve MCM7) glioma için prognostik belirteç olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptir⁽⁶⁷⁾. Glioblastomada aşırı düzeyde ifade edilen MCM7'nin RNA müdahalesi ile susturulması, glioblastoma hücrelerinin bölünmesini baskılamakta ve tümör gelişimini anlamlı ölçüde azaltmaktadır⁽⁶⁷⁾.

Nanomateriyaller

Nanoteknoloji alanındaki gelişmeler, nanomateriyallerin hem araştırma hem de klinik amaçlı kullanımını beraberinde getirmiştir. Sahip oldukları fizikokimyasal özellikler, nanomateriyalleri farklı aktarım (gen ya da ilaç) ve görüntüleme çalışmaları⁽⁷¹⁾ için ideal araçlar haline getirmektedir. Nanomateriyallerin kanser araştırmalarındaki temel kullanım amaçları iki ana başlıkta incelenebilir: Hedefe yönelik tedavi ve mevcut tedavi stratejilerinin etkinliğini artırma. Hedefe yönelik tedavideki ana amaç, tümörü seçici olarak hedeflemek ve böyle tedavi modalitesinin yan etkilerini en aza indirmektir. Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan çeşitli belirteçlere özgül olarak tasarlanan nanomateriyaller, tümöre özgül tedavi için kullanılabilir. Ayrıca, nanomateriyaller standart tedavi ajanlarına göre hücre içine daha iyi nüfuz edebilir. Böylece, özellikle solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla karşılaşılan bir sorun olan tümörün iç kısmına yeterli düzeyde ilaç ulaşmaması, nanomateriyal aracılığı ile ilaç

aktarımı ile ortadan kalkabilir.

Glioblastoma tedavisinde kullanılan TMZ uygulamasının en büyük sınırlılıkları arasında TMZ'nin hızlıca yıkıma uğraması, tümöre yeterli dozda TMZ uygulanamaması ve hedefe yönelik bir tedavinin olmaması nedeniyle görülen sistematik toksisite sayılabilir. Fang ve ark.⁽⁷²⁾, bu sorunları ortadan kaldırmak için TMZ uygulaması için bir nanoparçacık-tabanlı taşıyıcı geliştirmiştir. Yüzeyi klorotoksin (CTX) ile değiştirilmiş, TMZ-yüklü nanoparçacıklar, fizyolojik pH'de daha kararlı bir yapıda olup, glioblastoma hücrelerinin NP-CTX-TMZ'yi alım yüzdesi yaklaşık 2.5 kat daha fazladır. Elde ettikleri sonuçlar, nanoparçacıkların glioblastomayı özgül olarak hedefleyebildiğini ve bu yöntemin mevcut tedavi stratejilerinin sahip olduğu sınırlılıkları ortadan kaldırabileceğine işaret etmektedir.

Bir başka çalışmada, Joh ve ark.⁽⁷³⁾, iyonize edici radyasyon ile birlikte yüzeyi polietilenglikol (PEG) ile değiştirilmiş altın nanoparçacıkların (PEG-Au-NP) uygulanmasının glioblastoma hücrelerindeki DNA hasarını arttırdığını ve hücreleri radyoterapiye duyarlı hâle getirdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, radyoterapi ve PEG-Au-NP uygulaması fareler üzerinde gerçekleştirilen in vivo glioblastoma modelinde sağkalımı anlamlı ölçüde uzatmaktadır⁽⁷³⁾.

SONUÇ

Yüksek çıktılı analiz yöntemleriyle glioblastomadaki genomik, transkriptomik ve proteomik değişimlerin belirlenmesi, glioblastoma hastaları için kişiselleştirilmiş kanser tedavisine yönelik önemli adımlar atılmasını sağlamıştır. Özellikle tek hücre düzeyinde elde edilen bilgiler ışığında, uygulanan tedavi yöntemlerinin “melez” hücrelerin farklı fenotipik durumlar arasında geçiş yapmasını tetikleyerek, tümör hücrelerinin tedaviye dirençli bir hale gelmesini sağlayabileceği çıkarımına varılabilir. Dolayısıyla, glioblastoma

tedavisinde kullanılan mevcut stratejilerin, kazanılmış dirence neden olabileceği önermesi ⁽⁷⁴⁾, yeni tedavi stratejilerini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England J Med* 2005;352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
2. Soeda A, Hara A, Kunisada T, Yoshimura S, Iwama T, Park DM. The evidence of glioblastoma heterogeneity. *Sci Rep* 2015;5:7979. <https://doi.org/10.1038/srep07979>
3. Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science* 2014;344(6190):1396-401. <https://doi.org/10.1126/science.1254257>
4. Lopez-Gines C, Gil-Benso R, Ferrer-Luna R, et al. New pattern of EGFR amplification in glioblastoma and the relationship of gene copy number with gene expression profile. *Mod Pathol* 2010;23(6):856-65. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.62>
5. Han W, Lo HW. Landscape of EGFR signaling network in human cancers: biology and therapeutic response in relation to receptor subcellular locations. *Cancer Lett* 2012;318(2):124-34. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.011>
6. Shinojima N, Tada K, Shiraishi S, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Research* 2003;63(20):6962-70.
7. Montano N, Cenci T, Martini M, et al. Expression of EGFRvIII in glioblastoma: prognostic significance revisited. *Neoplasia* 2011;13(12):1113-21. <https://doi.org/10.1593/neo.111338>
8. Taylor TE, Furnari FB, Cavenee WK. Targeting EGFR for treatment of glioblastoma: molecular basis to overcome resistance. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12(3):197-209. <https://doi.org/10.2174/156800912799277557>
9. Fenton TR, Nathanson D, Ponte de Albuquerque C, et al. Resistance to EGF receptor inhibitors in glioblastoma mediated by phosphorylation of the PTEN tumor suppressor at tyrosine 240. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(35):14164-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211962109>
10. Clark PA, Iida M, Treisman DM, et al. Activation of multiple ERBB family receptors mediates glioblastoma cancer stem-like cell resistance to EGFR-targeted inhibition. *Neoplasia* 2012;14(5):420-8. <https://doi.org/10.1596/neo.12432>
11. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell* 2010;17(1):77-88. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.11.022>
12. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462(7274):739-44. <https://doi.org/10.1038/nature08617>
13. Zhang C, Moore LM, Li X, Yung WK, Zhang W. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma. *Neuro Oncol* 2013;15(9):1114-26. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not087>
14. Koivunen P, Lee S, Duncan CG, et al. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation. *Nature* 2012;483(7390):484-8. <https://doi.org/10.1038/nature10898>
15. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer cell* 2010;17(1):98-110. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.020>
16. Chen JR, Yao Y, Xu HZ, Qin ZY. Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2 Mutations as Prognostic Markers in Patients With Glioblastomas. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(9):e2583. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002583>
17. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(5):345. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0345-4>
18. Popovici-Muller J, Saunders JO, Salituro FG, et al. Discovery of the First Potent Inhibitors of Mutant IDH1 That Lower Tumor 2-HG in Vivo. *ACS Med Chem Lett* 2012;3(10):850-5. <https://doi.org/10.1021/ml300225h>
19. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science* 2013;340(6132):626-30. <https://doi.org/10.1126/science.1236062>
20. Zaremba T, Ketzer P, Cole M, Coulthard S, Plummer ER, Curtin NJ. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 polymorphisms, expression and activity in selected human tumour cell lines. *Br J Cancer* 2009;101(2):256-62. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605166>
21. Gilabert M, Launay S, Ginestier C, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) overexpression in human breast cancer stem cells and resistance to olaparib. *PLoS One* 2014;9(8):e104302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104302>
22. Dziaman T, Ludwiczak H, Ciesla JM, et al. PARP-1 expression is increased in colon adenoma and carcinoma and correlates with OGG1. *PLoS One* 2014;9(12):e115558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115558>
23. Ghabreau L, Roux JP, Frappart PO, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1, a novel partner of progesterone receptors in endometrial cancer and its precursors. *Int J Cancer* 2004;109(3):317-21. <https://doi.org/10.1002/ijc.11731>
24. Russo AL, Kwon HC, Burgan WE, et al. In vitro and in vivo radiosensitization of glioblastoma cells by the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor E7016. *Clinical cancer research : an official Journal of the American Association for Cancer Research* 2009;15(2):607-12. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2079>
25. van Vuurden DG, Hulleman E, Meijer OL, et al.

- PARP inhibition sensitizes childhood high grade glioma, medulloblastoma and ependymoma to radiation. *Oncotarget* 2011;2(12):984-96.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.362>
26. **Karpel-Massler G, Pareja F, Aime P, et al.** PARP inhibition restores extrinsic apoptotic sensitivity in glioblastoma. *PLoS One* 2014;9(12):e114583.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114583>
 27. **Lobry C, Oh P, Aifantis I.** Oncogenic and tumor suppressor functions of Notch in cancer: it's NOTCH what you think. *J Exp Med* 2011;208(10):1931-5.
<https://doi.org/10.1084/jem.20111855>
 28. **Lobry C, Oh P, Mansour MR, Look AT, Aifantis I.** Notch signaling: switching an oncogene to a tumor suppressor. *Blood* 2014;123(16):2451-9.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-355818>
 29. **Chikara S, Reindl KM.** Notch signaling: a hero or villain in the war against cancer? *Transl Lung Cancer Res* 2013;2(6):449-51.
 30. **Stockhausen MT, Kristoffersen K, Poulsen HS.** The functional role of Notch signaling in human gliomas. *Neuro-Oncology* 2010;12(2):199-211.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nop022>
 31. **Kanamori M, Kawaguchi T, Nigro JM, et al.** Contribution of Notch signaling activation to human glioblastoma multiforme. *J Neurosurgery* 2007;106(3):417-27.
<https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.3.417>
 32. **Purow BW, Haque RM, Noel MW, et al.** Expression of Notch-1 and its ligands, Delta-like-1 and Jagged-1, is critical for glioma cell survival and proliferation. *Cancer Research* 2005;65(6):2353-63.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1890>
 33. **Hitoshi S, Alexson T, Tropepe V, et al.** Notch pathway molecules are essential for the maintenance, but not the generation, of mammalian neural stem cells. *Genes Dev* 2002;16(7):846-58.
<https://doi.org/10.1101/gad.975202>
 34. **Alexson TO, Hitoshi S, Coles BL, Bernstein A, van der Kooy D.** Notch signaling is required to maintain all neural stem cell populations--irrespective of spatial or temporal niche. *Dev Neurosci* 2006;28(1-2):34-48.
<https://doi.org/10.1159/000090751>
 35. **Faigle R, Song H.** Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(2):2435-48.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.002>
 36. **Yuan X, Wu H, Xu H, et al.** Notch signaling: an emerging therapeutic target for cancer treatment. *Cancer Lett* 2015;369(1):20-7.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.048>
 37. **Purow B.** Notch inhibition as a promising new approach to cancer therapy. *Adv Exp Med Biol* 2012;727:305-19.
https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0899-4_23
 38. **Fan X, Khaki L, Zhu TS, et al.** NOTCH pathway blockade depletes CD133-positive glioblastoma cells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts. *Stem Cells* 2010;28(1):5-16.
 39. **Zhang Z, Hou SQ, He J, Gu T, Yin Y, Shen WH.** PTEN regulates PLK1 and controls chromosomal stability during cell division. *Cell Cycle* 2016;15(18):2476-85.
<https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1203493>
 40. **Bassi C, Ho J, Srikumar T, et al.** Nuclear PTEN controls DNA repair and sensitivity to genotoxic stress. *Science* 2013;341(6144):395-9.
<https://doi.org/10.1126/science.1236188>
 41. **Gil A, Andres-Pons A, Pulido R.** Nuclear PTEN: a tale of many tails. *Cell Death Differ* 2007;14(3):395-99.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402073>
 42. **Lian Z, Di Cristofano A.** Class reunion: PTEN joins the nuclear crew. *Oncogene*. 2005;24(50):7394-7400.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209089>
 43. **Li J, Yen C, Liaw D, et al.** PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997;275(5308):1943-7.
<https://doi.org/10.1126/science.275.5308.1943>
 44. **Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al.** Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997;15(4):356-62.
<https://doi.org/10.1038/ng0497-356>
 45. **Cloughesy TF, Cavenee WK, Mischel PS.** Glioblastoma: from molecular pathology to targeted treatment. *Annu Rev Pathol* 2014;9:1-25.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130324>
 46. **Wu X, Liu X, Koul S, Lee CY, Zhang Z, Halmos B.** AXL kinase as a novel target for cancer therapy. *Oncotarget* 2014;5(20):9546-63.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.2542>
 47. **Vajkoczy P, Knyazev P, Kunkel A, et al.** Dominant-negative inhibition of the Axl receptor tyrosine kinase suppresses brain tumor cell growth and invasion and prolongs survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(15):5799-5804.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0510923103>
 48. **Keating AK, Kim GK, Jones AE, et al.** Inhibition of Mer and Axl receptor tyrosine kinases in astrocytoma cells leads to increased apoptosis and improved chemosensitivity. *Molecular Cancer Therapeutics* 2010;9(5):1298-307.
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0707>
 49. **Onken J, Torka R, Korsing S, et al.** Inhibiting receptor tyrosine kinase AXL with small molecule inhibitor BMS-777607 reduces glioblastoma growth, migration, and invasion in vitro and in vivo. *Oncotarget* 2016;7(9):9876-89.
 50. **Ancelin K, Syx L, Borensztein M, et al.** Maternal LSD1/KDM1A is an essential regulator of chromatin and transcription landscapes during zygotic genome activation. *Elife* 2016;5.
<https://doi.org/10.7554/elife.08851>
 51. **Wasson JA, Simon AK, Myrick DA, et al.** Maternally provided LSD1/KDM1A enables the maternal-to-zygotic transition and prevents defects that manifest postnatally. *Elife* 2016;5.
<https://doi.org/10.7554/elife.08848>
 52. **Sareddy GR, Nair BC, Krishnan SK, et al.** KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas. *Oncotarget* 2013;4(1):18-28.
 53. **Sareddy GR, Viswanadhapalli S, Surapaneni P, Suzuki T, Brenner A, Vadlamudi RK.** Novel KDM1A inhibitors induce differentiation and apoptosis of glioma stem cells via unfolded protein response pathway. *Oncogene* 2016.
<https://doi.org/10.1038/onc.2016.395>
 54. **Singh MM, Johnson B, Venkatarayan A, et al.** Prec-

- linical activity of combined HDAC and KDM1A inhibition in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2015;17(11):1463-73.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nov041>
55. **Kumagai H, Sato N, Yamada M, et al.** A novel growth- and cell cycle-regulated protein, ASK, activates human Cdc7-related kinase and is essential for G1/S transition in mammalian cells. *Molecular and Cellular Biology* 1999;19(7):5083-95.
<https://doi.org/10.1128/MCB.19.7.5083>
 56. **Hess GF, Drong RF, Weiland KL, Slightom JL, Sclafani RA, Hollingsworth RE.** A human homolog of the yeast CDC7 gene is overexpressed in some tumors and transformed cell lines. *Gene* 1998;211(1):133-40.
[https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(98\)00094-8](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(98)00094-8)
 57. **Bonte D, Lindvall C, Liu H, Dykema K, Furge K, Weinreich M.** Cdc7-Dbf4 kinase overexpression in multiple cancers and tumor cell lines is correlated with p53 inactivation. *Neoplasia* 2008;10(9):920-31.
<https://doi.org/10.1593/neo.08216>
 58. **Montagnoli A, Valsasina B, Croci V, et al.** A Cdc7 kinase inhibitor restricts initiation of DNA replication and has antitumor activity. *Nat Chem Biol* 2008;4(6):357-65.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.90>
 59. **Vanotti E, Amici R, Bargiotti A, et al.** Cdc7 kinase inhibitors: pyrrolopyridinones as potential antitumor agents. 1. Synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2008;51(3):487-501.
<https://doi.org/10.1021/jm700956r>
 60. **Montagnoli A, Moll J, Colotta F.** Targeting cell division cycle 7 kinase: a new approach for cancer therapy. *Clinical cancer research: an official Journal of the American Association for Cancer Research* 2010;16(18):4503-8.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0185>
 61. **Erbayraktar Z, Alural B, Erbayraktar RS, Erkan EP.** Cell division cycle 7-kinase inhibitor PHA-767491 hydrochloride suppresses glioblastoma growth and invasiveness. *Cancer Cell Int* 2016;16:88.
<https://doi.org/10.1186/s12935-016-0364-8>
 62. **Gaur AB, Holbeck SL, Colburn NH, Israel MA.** Downregulation of Pdc4 by mir-21 facilitates glioblastoma proliferation in vivo. *Neuro-Oncology* 2011;13(6):580-90.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nor033>
 63. **Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik KS.** MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells. *Cancer Research* 2008;68(19):8164-72.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1305>
 64. **Costa PM, Cardoso AL, Mendonca LS, et al.** Tumor-targeted chlorotoxin-coupled nanoparticles for nucleic acid delivery to glioblastoma cells: A promising system for glioblastoma treatment. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 2013;2:e100.
<https://doi.org/10.1038/mtna.2013.30>
 65. **Costa PM, Cardoso AL, Custodia C, Cunha P, Pereira de Almeida L, Pedroso de Lima MC.** MiRNA-21 silencing mediated by tumor-targeted nanoparticles combined with sunitinib: A new multimodal gene therapy approach for glioblastoma. *J Control Release* 2015;207:31-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.04.002>
 66. **Ujifuku K, Mitsutake N, Takakura S, et al.** miR-195, miR-455-3p and miR-10a(*) are implicated in acquired temozolomide resistance in glioblastoma multiforme cells. *Cancer Lett* 2010;296(2):241-8.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.04.013>
 67. **Erkan EP, Strobel T, Lewandrowski G, et al.** Depletion of minichromosome maintenance protein 7 inhibits glioblastoma multiforme tumor growth in vivo. *Oncogene* 2014;33(39):4778-85.
<https://doi.org/10.1038/onc.2013.423>
 68. **Hua C, Zhao G, Li Y, Bie L.** Minichromosome Maintenance (MCM) Family as potential diagnostic and prognostic tumor markers for human gliomas. *BMC Cancer* 2014;14:526.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-526>
 69. **Lau KM, Chan QK, Pang JC, et al.** Minichromosome maintenance proteins 2, 3 and 7 in medulloblastoma: overexpression and involvement in regulation of cell migration and invasion. *Oncogene* 2010;29(40):5475-89.
<https://doi.org/10.1038/onc.2010.287>
 70. **Saydam O, Senol O, Schaaïj-Visser TB, et al.** Comparative protein profiling reveals minichromosome maintenance (MCM) proteins as novel potential tumor markers for meningiomas. *J Proteome Res* 2010;9(1):485-94.
<https://doi.org/10.1021/pr900834h>
 71. **Chapman S, Dobrovolskaia M, Farahani K, et al.** Nanoparticles for cancer imaging: The good, the bad, and the promise. *Nano Today* 2013;8(5):454-60.
<https://doi.org/10.1016/j.nantod.2013.06.001>
 72. **Fang C, Wang K, Stephen ZR, et al.** Temozolomide nanoparticles for targeted glioblastoma therapy. *ACS Appl Mater Interfaces* 2015;7(12):6674-82.
<https://doi.org/10.1021/am5092165>
 73. **Joh DY, Sun L, Stangl M, et al.** Selective targeting of brain tumors with gold nanoparticle-induced radiosensitization. *PLoS One* 2013;8(4):e62425.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062425>
 74. **Haar CP, Hebbbar P, Wallace GCT, et al.** Drug resistance in glioblastoma: a mini review. *Neurochem Res* 2012;37(6):1192-200.
<https://doi.org/10.1007/s11064-011-0701-1>