

# RAZVOJ GENSKEGA ZDRAVLJENJA PRI GLIOBLASTOMU

## DEVELOPMENT OF GENE THERAPY FOR GLIOBLASTOMA

AVTOR / AUTHOR:

Peter Panjan, dipl. bioteh. (UN),  
mag. inž. str. (UN)  
Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: panjanpeter@gmail.com,  
borut.strukelj@ffa.uni-lj.si

## 1 UVOD

Možgansko tkivo je sestavljeno iz dveh glavnih tipov celic: nevronov, ki opravljajo obdelavo in prenos informacij, ter celic glia, katerih naloga je vzdrževanje in preskrba nevronov. Celice glia delimo na oligodendrocite, ependimske celice, celice mikroglia ter astrocite (1). Astroцитom četrte stopnje – napredni tumor – je klasificiran kot multiformni glioblastom (GBM). Običajno se pojavlja v čelnem in sen-

## POVZETEK

Glioblastom je ena najsmrtonosnejših oblik raka s 3,2 novo diagnosticiranimi primeri na 100 000 prebivalcev letno. Uveljavljene oblike zdravljenja vključujejo operativni poseg, kemo- in radioterapijo ter dosega podaljšanje srednje dobe preživetja, ne omogočajo pa ozdravitve. Razvitih je več metod genskega zdravljenja. Kot vektorski sistem za gensko učinkovino se najpogosteje uporabljajo virusni vektorji, strategije pa vključujejo predvsem samomorilne gene, aktivacijo imunskega odziva ter izboljšave dovzetnosti za kemoterapijo. Gensko zdravljenje v teoriji ter predkliničnih testiranjih veliko obeta, v kliničnih študijah pa se praviloma pokažejo težave z difuzijo učinkovine, kar onemogoča učinkovito gensko zdravljenje glioblastoma.

## KLJUČNE BESEDE:

*gensko zdravljenje, glioblastom, onkologija, rak.*

## ABSTRACT

Glioblastoma is one of the deadliest types of cancer diagnosed in 3.2 out of 100,000 people annually. Standard of care includes surgical resection, chemo- and radiotherapy. Although it enables longer patients' mean survival, it is not considered a cure. Many diverse methods of gene therapy have been developed in a search for a cure, variants including different vector systems – virus vectors are being used most frequently – and different strategies like suicide genes, immune system activation and chemotherapy enhancements. Gene therapy should work in theory and it achieved promising results in preclinical studies. However, clinical trials brought doubt in its efficacy mostly due to active ingredients' lack of intratumoral diffusivity.

## KEYWORDS:

*gene therapy, glioblastoma, oncology, cancer*

čnem možganskem režnju in predstavlja najpogostejšo obliko malignega možganskega tumorja pri odraslih, njegova pojavnost znaša 3,2 novo diagnosticiranih primerov letno na 100 000 prebivalcev (2, 3, 4).

GBM nastane zaradi inaktivacije tumorskih supresorskih genov in aktivacije onkogeneze, kar povzroči spremenjeno

transkripcijo proteinov, vključenih v celično homeostazo, regulacijo celičnega cikla ter interakcije z ostalimi celicami centralnega živčnega sistema (5). Prevalenca je višja v starostni skupini nad 65 let in narašča (s 5,1 na 100 000 v sedemdesetih letih 20. stoletja na 10,6 na 100 000 v devetdesetih letih). Bolniki z diagnosticiranim glioblastomom se soočajo s slabo prognozo, saj kljub agresivnemu zdravljenju pričakovana življenjska doba znaša med 12 in 15 mesecev, za starejše od 65 let pa redko nad 5 mesecev (2). Več kot pet let po diagnozi glioblastoma preživi zgolj približno 3 % bolnikov (6).

## 2 UVELJAVLJENE OBLIKE ZDRAVLJENJA

Prva izbira klasičnega zdravljenja GBM je kirurški poseg, ki bi v idealnem primeru lahko bolezensko stanje ozdravil, vendar je le redko tako. Lokacija tumorja v občutljivem možganskem tkivu namreč onemogoča poseg brez poškodb zdravega tkiva, popolno odstranitev pa dodatno otežuje nejasna meja med zdravim in rakastim tkivom. Operaciji običajno sledi radioterapija, ki pa se lahko uporabi tudi kot samostojno zdravljenje v primeru prevelikih histopatoloških ovir za operacijo.

Na tržišču je na voljo kemoterapevtik temozolomid (TMZ), ki je indiciran za zdravljenje glioblastoma ter astrocitomov tretje stopnje (7), njegova učinkovitost pa je primerljiva z radioterapijo (2). TMZ deluje tako, da metilira DNA in s tem onemogoči normalno delovanje dednine (8). Gre za relativno majhno molekulo (194 Da), ki se zato absorbira v gastrointestinalnem traktu in brez večjih težav prehaja krvnomožgansko pregrado (7).

Zaradi omejene učinkovitosti ter težavnih neželenih učinkov (toksičnost lahko presega tretjo stopnjo od petih po splošnih kriterijih toksičnosti (CTC)) klasičnega zdravljenja za ta namen razvijajo inovativne imunološke in genske pristope – bodisi z namenom izboljšanja dovzetnosti za kemoterapijo bodisi kot samostojno zdravljenje. Za namen obravnave opredelimo kot imunološko zdravljenje postopke, ki vključujejo aktivacijo imunskega sistema brez poseganja v dednino, za gensko zdravljenje pa smatramo postopke z vnosom dednine v obolele celice, četudi je cilj imunološke narave. V okviru pričujočega prispevka se osredotočamo na slednjo skupino metod zdravljenja GBM.

## 3 PRISTOP H GENSKEMU ZDRAVLJENJU GBM

Pojav rakavega obolenja je povezan z različnimi genetskimi okvarami, zato poskusi zdravljenja z gensko terapijo predstavljajo logično izbiro zdravljenja. Za namen genskega zdravljenja so razvili številne strategije, ki vključujejo vnos t.i. samomorilnih genov, aktivacijo imunskega sistema ali onkolize ter popravilo dednine. Metode so različno učinkovite in raziskane, za transfekcijo pa uporabljajo predvsem virusne vektorje, redkeje liposome ali nanodelce, veliko pa obetajo še matične celice. Številne raziskovalne skupine po svetu preizkušajo različne strategije genskega zdravljenja in jih običajno kombinirajo s standardnim zdravljenjem za višjo učinkovitost (9).

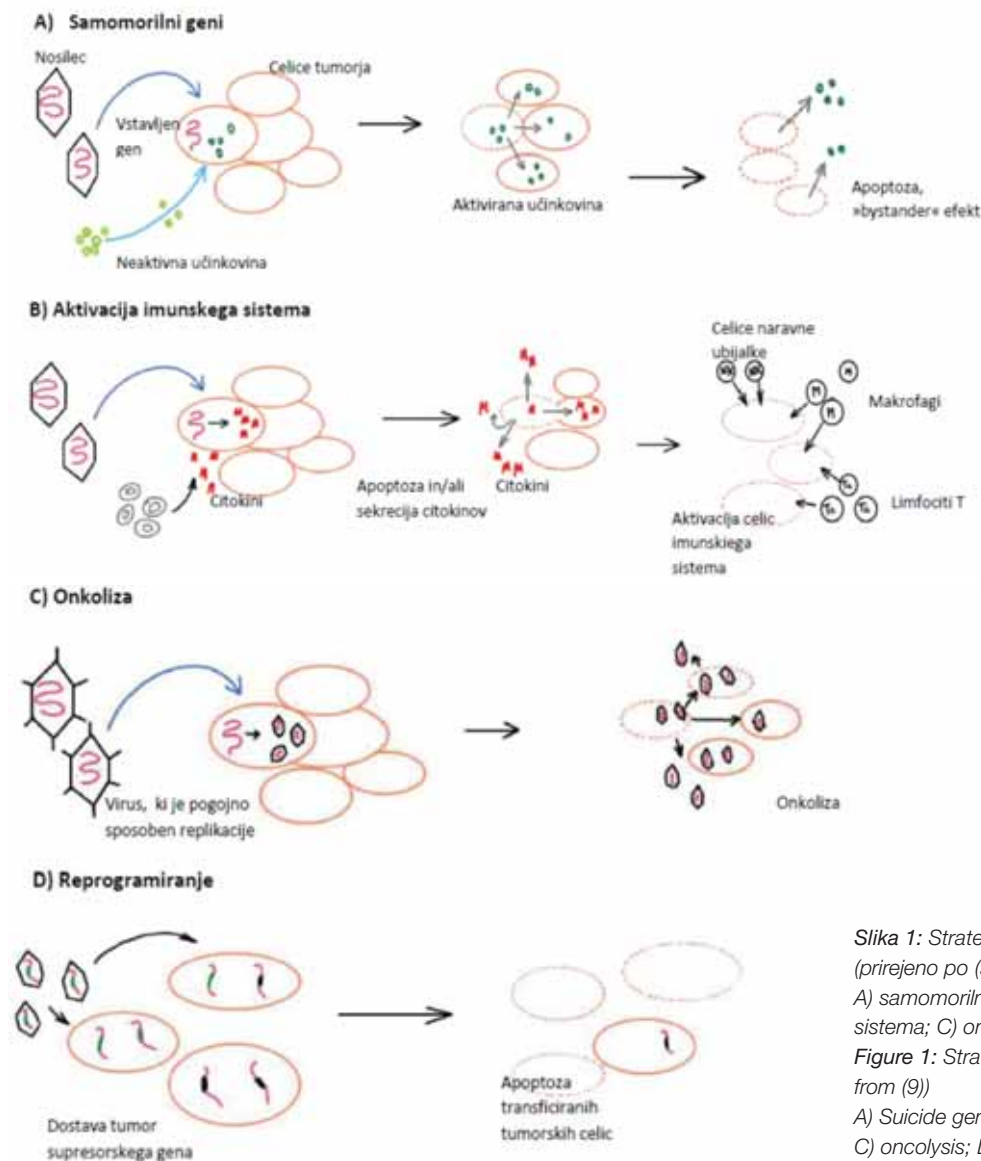
### 3.1 VEKTORSKI SISTEMI

Osnovni korak pri genskem zdravljenju je ciljan vnos genskega materiala (DNA) v tumorsko celico. Idealni vektorji za gensko zdravljenje naj bi bili visoko učinkoviti pri vnosu dednine v celice, so specifični, nepatogeni, replikacijsko onesposobljeni ter ne povzročajo takojšnjega imunskega odgovora (10).

Najpogosteje uporabljeni vektorski sistemi za gensko zdravljenje GBM so različni virusi. Divji tip virusa za vektorske namene replikacijsko onesposobimo in del dednine zamenjamo s terapevtskimi geni. Prva možnost je uporaba retrovirusnih vektorjev (RV), ki imajo ovojnico, enoverižno molekulo RNA in encim reverzno transkriptazo, ki gensko informacijo iz RNA pretvori v DNA in jo nespecifično vstavi v genom gostitelja. Adenovirusi (AV) so virusi brez ovojnice in vsebujejo dvoverižno DNA, transfekcija AV pa za razliko od RV ni stabilna – s celičnimi delitvami se dednina izgubi. Zanimivo možnost predstavljajo tudi adenoasociacijski virusi, ki so replikacijsko sposobni le ob koinfekciji s kompatibilnim AV, dednino pa vstavlja na stalno mesto v človeškemu genomu. Za zdravljenje GBM pogosto uporabljajo tudi viruse *Herpes simplex* (HSV), ki se obnašajo podobno kot adenovirusi (10).

Poleg virusnih poznamo še liposomske vektorske sisteme, ki so enostavnejši za izdelavo vendar manj učinkoviti za transfekcijo, v primeru genskega zdravljenja GBM pa je potrebno injiciranje v tumor. Veliko obetajo tudi matične celice, ki so sicer izjemno zahtevne za izdelavo, vendar so spos-





*Slika 1: Strategije genskega zdravljenja (prirejeno po (9))*  
 A) samomorilni geni; B) aktivacija imunskega sistema; C) onkoliza; D) reprogramiranje.  
**Figure 1: Strategies of gene therapy (adapted from (9))**  
 A) Suicide genes; B) immune activation; C) oncolysis; D) reprogramming.

obne specifično dostavljati dednino do rakavih celic preko krvnomožganske pregrade (9).

### 3.2 STRATEGIJE GENSKEGA ZDRAVLJENJA

Gensko zdravljenje lahko razdelimo po strategijah uničevanja tumorskih celic oziroma funkciji vstavljenega terapevtskega gena. Možnosti je veliko, idealna strategija pa naj bi bila visoko učinkovita in selektivna. Učinkovito naj bi odstranjevala tumorske celice, medtem ko na zdrave ne bi vplivala (9).

Prva in v primeru genskega zdravljenja GBM najpogosteje uporabljena strategija je uporaba t.i. samomorilnih genov. Glavno omejitev kemoterapije namreč predstavlja toksičnost, torej neželen vpliv na zdrave deleče se celice. Gensko zdravljenje s samomorilnimi geni potencialno rešuje to težavo. Temelji na sistemskem sprejemanju neaktivne učinkovine ter selektivni transfekciji tumorskih celic, ki tako začnejo izražati specifičen encim, ki aktivira prej neaktivno učinkovino. Ta inducira celično smrt transficirane ter okoliških celic (t.i. »bystander« efekt – učinek na okoliške celice, slika 1a) (9).

Strategija aktivacije imunskega sistema (slika 1b) zajema vstavev genov, ki kodirajo citokine, v tumorske celice. Tako transfecirane celice s citokini privabljajo celice imunskega sistema, ki odstranijo tumorske celice. Strategijo aktivacije imunskega sistema pogosto uporabljajo v raziskavah genskega zdravljenja GBM, onkolitične viruse pa redkeje. Gre za modificirane naravne viruse, ki preferenčno inficirajo tumorske celice, v katerih se razmnožujejo in povzročajo njihov razpad. Ob razpadu se sprosti veliko število novonastalih onkolitičnih virusov, kar omogoča nadaljnje odstranjevanje tumorskih celic (slika 1c) (9).

Zadnjo strategijo predstavlja reprogramiranje (slika 1d). Ključni element propagacije tumorja je utišanje tumor-supresorskega gena. Ideja strategije genskega zdravljenja temelji na vnosu aktivnega tumorskega supresorskega gena, ki povzroči apoptozo celice ali pa ustavi celičnega cikla (9).

## 4 PRIMERI RAZISKAV GENSKEGA ZDRAVLJENJA GLIOBLASTOMA

### 4.1 IZBOLJŠAVA DOVZETNOSTI ZA KEMOTERAPIJO

Učinkovitost kemoterapije s TMZ je tesno povezana z metilacijo promotorja O<sup>6</sup>-metilgvanin-DNA metiltransferaze (MGMT) bolnikovega genoma. MGMT odstranjuje metilne skupine z gvaninov na podlagi kovalentne vezave metilnih in alkilnih skupin na cistein na aktivnem mestu MGMT, zaradi česar ni mogoča regeneracija encima (11). Delovanje popravljalnega mehanizma je zato neposredno odvisno od sinteze *de novo* MGMT.

Delovanje MGMT nasprotuje funkciji TMZ, katerega učinek se zato izničuje. TMZ namreč DNA metilira, MGMT pa kot popravljalni mehanizem metilne skupine odstranjuje. Učinkovitost kemoterapije s TMZ je tako bistveno boljša pri bolnikih, ki imajo promotor gena MGMT metiliran in zato proteina popravljalnega mehanizma ni (2).

Če je mogoče, pri bolniku pred kemoterapijo preverimo stanje metilacije promotorja MGMT, saj TMZ pri bolnikih z nemetiliranim promotorjem MGMT povzroča zgolj neželene učinke in ga zato ne uporabljamo. Genska terapija ponuja možnost izboljšanja dovzetnosti za kemoterapijo s TMZ bolnikov z nemetiliranim promotorjem MGMT (12).

Vidnejša raziskava izboljšanja dovzetnosti za kemoterapijo je temeljila na tehnologiji interferenčne RNA (RNAi), ki inhibira ekspresijo tarčnega gena, na primer MGMT. Študija se je delila na preizkuse *in vitro* na človeškem GBM ter na modelu *in vivo* na laboratorijskih miškah, ki so subkutano nosile človeške GBM-tumorje. Za transfekcijo so uporabili reprodukcijsko onesposobljene lentiviruse – v njihovi plazmidni DNA so bili ohranjeni elementi za pakiranje, reverzno transkripcijo in integracijo, na mesto elementov za produkcijo kapside in proteinov ovojnice pa so bila vstavljena terapevtska zaporedja. Za intratumorsko aplikacijo so vstavili še gen za luciferazo z namenom enostavnejšega spremljanja pozicije tumorjev in transfekcij (12).

Celične linije, ki so izražale MGMT, so transfecirali s tremi različnimi plazmidi (kontrolni ter dva terapevtska, ki kodirata posebne RNAi – »small hairpin« RNA molekuli). Po transfekciji so spremljali njihovo občutljivost na TMZ in ugotovili, da je bilo tovrstno gensko posredovanje uspešno, saj so opazili znižanje izražanja MGMT (12).

Sledil je preizkus *in vivo*, kjer so spremljali vpliv genskega posredovanja na velikost GBM-tumorjev v ksenograftih. Opažene razlike med kontrolno in testno skupino so v primerjavi s testi *in vitro* bistveno manjše. Učinkovitost genskega posredovanja je tako omejena z zmožnostjo transfekcije tumorskih celic, ki pa je slabša zaradi težavne difuzivnosti učinkovine v realnem tumorju (12).

### 4.2 CILJANJE DEJAVNIKOV ANGIOGENEZE

Angiogeneza je proces razširjanja ožilja, vaskulogeneza pa pomeni nastajanje ožilja na novo (13). Proces sta ključnega pomena za rast in razvoj novega tkiva (14), saj so celice v človeškem telesu odvisne od krvožilnega sistema, ki jim dovaja vse za rast in razvoj potrebne snovi ter odvaja odpadne metabolite. V krvi transportirane snovi lahko v tkivu prosto difundirajo le na kratkih razdaljah, zato je razvejanje krvožilnega sistema ključnega pomena pri rasti tkiva, vključno z rakom. Angiogenezo pogojujejo dejavniki, ki se izražajo na celicah GBM, zato so primerna tarča za zdravljenje na primer s protitelesi (npr. bevacizumab (15)). Pomembnejši dejavniki angiogeneze so: vaskularni endoteljski rastni dejavnik (VEGF), ki deluje na dva receptorja (VEGFR1 preprečuje vključitev hemangioblasta in VEGFR2, ki omogoča diferenciacijo angioblasta), fibroblastni rastni dejavnik (FGF, receptor FGFR); velik pomen ima transkripcijski dejavnik STAT3, signalni prenosnik ter aktivator tran-



skripcije 3 (16). Z zaviranjem angiogeneze onemogočamo rast tumorja, dejavniki angiogeneze pa so tudi obetavne tarče različnih genskih učinkovin, saj omogočajo visoko specifično transfekcijo. Četudi zaviranje angiogeneze ni osnovni mehanizem delovanja genske učinkovine, je poznavanje visoko izraženih dejavnikov pomembno pri načrtovanju ciljanja transfekcije.

### 4.3 UTIŠANJE ONKOGENIH MIKRO RNA

Mikro RNA (miRNA) so kratke nekodirajoče molekule RNA, ki na podlagi interakcij s kodirajočimi RNA (mRNA) onemogočajo izražanje specifičnih tarčnih genov. Znotraj GBM-tumorskih celic so identificirali več povišano izraženih miRNA molekul, katerih tarča so tumor-supresorski geni. Takšne miRNA tako omogočajo nastajanje tumorjev, njihovo utišanje pa je eden od pristopov genskega zdravljenja. Najenostavnejši način onemogočanja delovanja miRNA je transfekcija z gensko učinkovino, ki kodira protismiselno zaporedje tarčne miRNA in jo onesposobi s kompetitivno vezavo (20).

Primer takšne molekule je miRNA-566, za katero so ugotovili, da aktivira signalno pot epidermalnega ravnega dejavnika (EGFR-signalna pot) pot in s tem pripomore k rasti GBM. Raziskavo možnosti inhibicije proliferacije GBM na podlagi utišanja miRNA-566 so izvedli *in vitro* s celičnimi linijama ter *in vivo* z intrakranialnim človeškim tumorjem GBM v živalskem modelu. Za transfekcijo so uporabili lenti-virus. Rezultati preizkusa *in vitro* so bili obetavni – zmožnost celic GBM za tvorbo kolonij se zniža po utišanju miRNA z Lenti-AS-566, pristop pa je nekoliko manj uspešen v *in vivo* modelu. Čeprav je opazen učinek posega, se doba preživetja testnih živali ne podaljša bistveno (20).

### 4.4 SAMOMORILNI GENI

Gensko zdravljenje s samomorilnimi geni je najpogosteje raziskovana strategija genskega zdravljenja (21). Raziskali so večje število parov učinkovin ter aktivirajočih encimov in le nekatere so se uveljavile v kliničnih kombinacijah, kot npr. citozinska deaminaza/5-fluorocitozin sistem (CD/5-FC) (22). Takšna kombinacija je zelo učinkovita že pri nizkih odstotkih transfeciranih celic (22). Najbolje raziskana je kombinacija virusa *Herpes simplex* in timidinske kinaze (HSV-TK) (21). HSV transfecira celice, ki nato pričnejo izražati timidinsko kinazo (TK), bolnikom pa sistemsko apliciramo ganciklovir (GCV), ki ga TK v tumorju pretvori v toksični metabolit GCV-trifosfat (22). Posledica toksičnega metabolita je celična smrt, metoda pa obeta učinkovito

možnost genskega zdravljenja GBM.

### 4.5 SITIMAGENE CERADENOVEC

Prevalenca GBM znaša približno 10 bolnikov na 100 000 (2), zato zdravljenja za zdravljenje GBM ustrezajo pogojem za prijavo zdravila sirote (do 5 primerov na 10 000) (23). Za namene zdravljenja GBM so opravili veliko študij, v okviru genskega zdravljenja pa tako po številu kot napredku izstopajo študije uporabe HSV-TK sistema. Učinkovina sitimagene ceradenovec (HSV-TK) je edina genska učinkovina indicirana za zdravljenje GBM, ki je uspešno prestala tretjo stopnjo kliničnih testiranj (21, 24).

Stopnjo naprednosti rakavega obolenja ocenimo po lestvici stanja zmogljivosti po Karnofskem (»Karnofsky performance status«, KPS). Ocena KPS 100 pomeni aktivnega bolnika brez znakov bolezni, s povišanjem izraznosti znakov bolezni se številčna ocena znižuje do 0, ko nastopi smrt (25). Za namen klinične študije učinkovine sitimagene ceradenovec četrte stopnje so 250 bolnikov z oceno KPS nad 70 iz celotne Evrope z GBM naključno razdelili v kontrolno in testno skupino. Prvo so zdravili z intratumoralno transfekcijo z učinkovino sitimagene ceradenovec (enkratna transfekcija s serijo 30 do 70 injekcij), druga pa s standardnimi postopki zdravljenja GBM (majhna odstopanja med vključenimi državami in klinikami). Bolniki obeh skupin so bili ob ugodni metilaciji MGMT tretirani tudi s kemoterapevtikom TMZ. V okviru študije so spremljali napredek bolezni pri bolnikih, neželene učinke, čas do smrti in tudi koncentracijo protiteles proti adenovirusu v serumu. Takšna nevtralizirajoča protitelesa namreč onemogočajo delovanje učinkovine in transfekcijo celic ter posledično kritično vplivajo na uspešnost postopka genskega zdravljenja (24).

Rezultati študije kažejo, da zdravljenje s sitimagene ceradenovec izboljša dobo preživetja do ponovnega posega ali smrti v primerjavi s kontrolno skupino – ne glede na uporabo TMZ. Testi titra nevtralizirajočih protiteles izkazujejo porast v eksperimentalni skupini, medtem ko so titri takšnih protiteles v serumih bolnikov kontrolne skupine bistveno manjši. Porast titra protiteles proti adenovirusom je posledica vnosa adenovirusnega vektorja – učinkovine sitimagene ceradenovec, saj se titer v roku enega leta po transfekciji v eksperimentalni skupini zmanjša, slednje pa ne velja za kontrolno skupino. Znotraj eksperimentalne skupine so opravili analizo bolnikov s povišanim titrom nevtralizirajočih protiteles in tistih brez povišanja. Izkazalo se

je, da je učinek sitimagene ceradenovec višji pri bolnikih s povišanim titrom protiteles (24).

Rezultati klinične študije ne kažejo bistvenega izboljšanja splošnega preživetja bolnikov, zdravljenih s sitimagene ceradenovec v primerjavi s klasičnimi pristopi zdravljenja, hkrati pa so zabeležili rahel porast neželenih učinkov. Vseeno so rezultati vsodbudni, saj proučevana učinkovina izboljša čas do ponovnega posega ali smrti (24).

Ob začetku raziskav v letu 2002 je Odbor za medicinske izdelke za človeško uporabo (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) odredil postopek pridobitve dovoljenja za promet sitimagene ceradenovec kot zdravila sirote. Družba Ark Therapeutics je opravila vse potrebne študije in predstavila rezultate ter zaprosila za dovoljenje za promet. EMA je prošnjo zavrnila na podlagi zaključka, da sitimagene ceradenovec ne izkazuje učinkovitosti, vpliva pa na hude stranske učinke. Te ugotovitve so vodile do umika prošnje za dovoljenje za promet z zdravilom sitimagene ceradenovec (26).

## 5 KOMENTAR IN ZAKLJUČEK

GBM predstavlja eno najsmrtonosnejših oblik raka, saj se nahaja v zelo občutljivem možganskem tkivu, ki ni sposobno samostojnega obnavljanja (3). Prva možnost zdravljenja tumorja je kirurški poseg, ki pa se v primeru glioblastoma pogosto izkaže za težko izvedljiv korak. Razlog za to je omejena dostopnost – bodisi zaradi zaščite in predvsem zaradi občutljivosti možganskega tkiva. Manjša nepravilnost v kirurškem posegu lahko povzroči težke nevrološke zaplete, možganska kap v primeru poškodbe žile je le eden od možnih scenarijev. V primeru, da je operacija možna, ta v najboljšem primeru zgolj podaljša dobo preživetja bolnika in ne botruje ozdravitvi, za katero bi bila potrebna popolna odstranitev vseh rakavih celic. Histopatološke značilnosti GBM popolno odstranitev vseh rakavih celic onemogočajo, saj so meje tkiva glioblastoma težko razločljive in zahajajo globoko v zdravo tkivo.

Za zdravljenje GBM intenzivno raziskujejo najrazličnejše metode in učinkovine, velik del raziskav predstavlja gensko zdravljenje. Poznavanje genetskih sprememb, ki vodijo do nastanka GBM, značilnih metabolnih poti ter molekularnih

tarč GBM je pripeljalo do razvoja vektorjev, ki specifično transfecirajo tumorske celice. Uporabljajo najrazličnejše strategije zdravljenja, predvsem samomorilne gene ali pa aktivacijo imunskega odziva. Vse metode v teoriji delujejo brez večjih zadržkov in veliko obetajo, preizkusi *in vitro* pogosto dokazujejo njihovo verodostojnost, prve težave pa se ponekod pojavijo že v okviru predkliničnih testiranj na živalih. Kljub temu da rezultati na ksenograftih ne dokazujejo možnosti ozdravitve, pa nakazujejo na podaljšano dobo preživetja. Na podlagi teh dognanj so številne genske zdravilne učinkovine v postopkih kliničnih preizkusov.

Dokazi o učinkovitosti genskega zdravljenja so v okviru kliničnih preizkusov še bolj izmuzljivi kot v predhodnih fazah. Učinkovine, ki so prestale drugo fazo kliničnih testiranj, so redkost. Glavne težave predstavlja vprašljiva in neznačilna učinkovitost, ki ne odtehta občasnih hudih neželenih učinkov.

Razlogi za skromen uspeh genskega zdravljenja GBM so enaki kot pri kirurških posegih, kemo- in radioterapiji. Učinkovina namreč – običajno zaradi težav z difuzijo – ne omogoča popolne odstranitve vseh celic, zato se iz ostanka vedno znova razvije nov tumor (9).

Najperspektivnejša smer raziskav genskega zdravljenja GBM je uporaba matičnih celic kot prenosnih vektorjev, za vse ostale strategije pa obvelja pomislek o nepopolni odstranitvi tumorskih celic. GBM bo postal ozdravljiv z učinkovino, ki bo omogočala popolno in selektivno odstranitev vseh celic tumorja.

## 6 VIRI

1. Meschner LM. *Junqueira's Basic Histology*. McGraw Hill 2010.
2. Arvold ND, Reardon DA. *Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient*. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 357-367.
3. Neal AJ, Hoskin PJ. *Clinical Oncology, Basic Principles and Practice*. Arnold 2003.
4. Louis DN, Ohgaki H, Kleihues P. *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. *Acta Neuropathol* 2007; 114 (2): 97-109.
5. Goldlust SA, Turner GM, Goren JF et al. *Glioblastoma multiforme: multidisciplinary care and advances in therapy*. *Hospital Physician* 2008; 6: 9-39.
6. Tobias A, Ahmed A, Moon KS et al. *The art of gene therapy for glioma: a review of the challenging road to the bedside*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 84 (2): 213-222.



