

Nanotecnologia para combate ao glioblastoma: uma revisão sistemática

Nanotechnology for glioblastoma combat: a systematic review

Juliana Almeida Oliveira^{1*}, Kathlen de Oliveira Martins Tiede^{2*}, Karla Cândida Parreira^{2*}, Felipe Berger Jacobsem^{2*}, Ana Flávia Santos Almeida^{2*}, Gisele Eva Bruch^{2*}

RESUMO

Introdução: O glioblastoma é o câncer maligno mais comum do sistema nervoso central e tem um prognóstico sombrio. Normalmente, a sobrevida global média é de 15 meses com tratamentos, como ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia com temozolomida. No entanto, as principais razões para a falta de melhora na sobrevida do paciente são a baixa entrega do medicamento no local do tumor e a sensibilidade inadequada do tumor. Nesse sentido, as nanopartículas estão sendo consideradas como uma nova abordagem. São pequenos (1-100 nm), mas possuem grande área superficial, o que aumenta a solubilidade e a biodisponibilidade dos fármacos, favorecendo a difusão através da barreira hematoencefálica, aumentando a solubilidade dos fármacos hidrofóbicos e garantindo uma distribuição homogênea no tumor.

Objetivo: Avaliar se a nanotecnologia pode melhorar o prognóstico de espécimes e pacientes com glioblastoma.

Método: Revisão integrativa da literatura de acordo com o protocolo PRISMA, com foco em artigos publicados nos últimos 10 anos.

Resultado: Vinte e sete artigos pré-clínicos foram incluídos. **Discussão:** Foram encontradas nanopartículas de ferro e ferritina, nanopartículas de óxido de ferro, nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro, nanopartículas de magnetita e outras. As nanopartículas têm demonstrado sua importância no tratamento do microambiente tumoral e na facilitação da penetração do fármaco em concentrações eficientes através da barreira hematoencefálica. A imunoterapia fototérmica mediada por nanoestrelas de ouro plasmônico e o ácido láctico-co-glicólico têm se mostrado terapias promissoras para o glioblastoma.

Conclusão: A identificação do fármaco mais eficaz e a funcionalização ótima da nanotecnologia ainda é um desafio. Estudos com maior significância estatística são necessários para futuros ensaios clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Nanotecnologia. Glioblastoma terapêutico. Revisar.

Mensagem central

Em relação ao tratamento não cirúrgico do glioblastoma, há radiação externa, quimioterapia, radioterapia, terapia térmica, prolongamento da sobrevida em 2 anos in vivo/vitro, e nanotecnologias, com sinais de melhor penetração da barreira hematoencefálica. Essa barreira limita a entrada de drogas, assim como o edema peritumoral do microambiente, que está associado a alterações neurológicas e pode ser tratado com agentes antiangiogênicos de alto custo.

Perspectiva

Desenvolver e promover novas abordagens pode ser desafiador e demorado. No entanto, terapias promissoras como a imunoterapia fototérmica mediada por nanoestrelas de ouro plasmônico e PLGA, mostram potencial quando associadas a vários medicamentos quimioterápicos. Apesar dos resultados promissores em estudos in vitro e in vivo, mais pesquisas com testes pré-clínicos padronizados são necessárias.

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma is the most common malignant cancer of the central nervous system and has a gloomy prognosis. Usually, the median overall survival is 15 months with treatments, such as surgical resection, radiotherapy and chemotherapy with temozolomide. However, the main reasons for the lack of improvement in patient survival are the low drug delivery at the tumor site and inadequate tumor sensitivity. In this regard, nanoparticles are being considered as a novel approach. They are small (1-100 nm), but have a large surface area, which increases the solubility and bioavailability of drugs by favoring diffusion through the blood-brain barrier, enhancing the solubility of hydrophobic drugs and ensuring a homogeneous distribution in the tumor.

Objective: To evaluate whether nanotechnology could improve the prognosis of specimens and patients with glioblastoma.

Method: Integrative review of the literature according to the PRISMA protocol, focusing on articles published in the last 10 years.

Result: Twenty-seven pre-clinical articles were included. **Discussion:** Iron and ferritin nanoparticles, iron oxide nanoparticles, superparamagnetic iron oxide nanoparticles, magnetite nanoparticles, and others were found. Nanoparticles have demonstrated their importance in addressing the tumor microenvironment and facilitating drug penetration at efficient concentrations through the blood-brain barrier. Plasmonic gold nanostar-mediated photothermal immunotherapy and the lactic-co-glycolic acid have shown to be promising therapies for the glioblastoma.

Conclusion: The identification of the most effective drug and the optimal functionalization of nanotechnology is still a challenge. Studies with greater statistical significance are needed for future clinical trials.

KEYWORDS: Nanotechnology. Glioblastoma, therapeutics. Review.

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Cirurgia, Belo Horizonte, MG, Brasil

²Faculdade de Minas, Departamento de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 21/05/2025 | Aceito em: 30/06/2025 | Data de publicação: 15/08/2025 | Correspondência: julianaoliveira_md@outlook.com | Editor Associado: Gustavo Rassier Isolan

Como citar:

Oliveira JA, Tiede KOM, Parreira KC, Jacobsem FB, Almeida AFS, Bruch GE. Nanotecnologia para combate ao glioblastoma: uma revisão sistemática. BioSCIENCE. 2025;83:e00018

INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM), o câncer maligno do sistema nervoso central mais comum, afeta 18.500/100.000 pessoas anualmente com correlação de 3:1. Pode ser classificada em 4 graus de agressividade, com diferentes vias e mutações: clássica, mesenquimal, proneural e neural. Sua alta heterogeneidade o distingue como tumor primário ou secundário, com características variadas evoluindo idade, localização e responsividade às terapias.² O GBM é responsável por 47,7%-65% dos tumores cerebrais malignos e 82% dos gliomas malignos², e apenas 5,6% dos pacientes sobrevivem até 5 anos após o diagnóstico.³ A sobrevida global mediana com tratamento é de 15 (12-18) meses^{4,5} e sem tratamento é de 3 meses.²

Depósitos micrometastáticos em tecidos normais tornam a abordagem cirúrgica insuficiente. Nos Estados Unidos, 24.000 glioblastomas e 50.000 metástases cerebrais são ressecados anualmente com margens cirúrgicas positivas. Além disso, o GBM tende a recorrer 2 cm dentro da área de ressecção original (90%).⁶

Em relação ao seu tratamento não cirúrgico, existem: radiação externa, quimioterapia,⁶ radioterapia,⁵ terapia térmica, prolongando a sobrevida em 2 anos *in vivo/vitro*⁶ e nanotecnologias, com sinais de melhor penetração da barreira hematoencefálica (BHE).⁷ A BHE limita a entrada da droga⁴, assim como o edema peritumoral do microambiente, que está associado a alterações neurológicas e tratado com antiangiogênicos de alto custo.⁷

Na quimioterapia, a temozolomida (TMZ) apresenta falha local,⁷ enquanto a lomustina e a carmustina podem causar mielossupressão, fibrose pulmonar e toxicidade hepática.⁴ Além disso, a terapia medicamentosa única pode causar resistência e tolerância, permitindo metástase ou recorrência.⁸

As nanopartículas (NPs) estão sendo estudadas como uma abordagem inovadora e com alta versatilidade. Eles são pequenos (1-100 nm) com uma grande área de superfície, aumentando a solubilidade e a biodisponibilidade do medicamento, melhorando a difusão do BBB e aumentando a solubilidade hidrofóbica dos medicamentos⁴, gerando distribuição homogênea dentro do tumor.⁵ NPs podem aumentar a meia-vida dos medicamentos por meio de encapsulamento, liberação prolongada e fixação direcionada ao local do tumor.⁴

Assim, esta revisão teve como objetivo avaliar se a nanotecnologia poderia melhorar o prognóstico de espécimes e pacientes com glioblastoma em uma revisão sistemática buscando melhora no prognóstico do glioblastoma.

MÉTODO

As plataformas PubMed, Embase e Cochrane foram pesquisadas em julho de 2022. Os critérios de inclusão foram estudos *in vitro* e/ou *in vivo* envolvendo animais ou humanos, publicados nos últimos 10 anos. Os modelos xenográficos foram excluídos devido às suas limitações. Os termos de busca utilizados foram "glioblastoma",

"terapia" e "nanomateriais". Foram utilizados os termos mesh e o operador booleano para combiná-los aos seus termos associados. Nenhum filtro foi aplicado. O processo de triagem foi realizado por dois autores duplo-cegos (Oliveira JA e Martins KO) (Figura). Os dados foram coletados por 4 autores e verificados por um. Não foram adicionadas limitações aos resultados, considerando a diversidade dos nanomateriais, de modo que seus efeitos em sujeitos pré-clínicos (Figura).

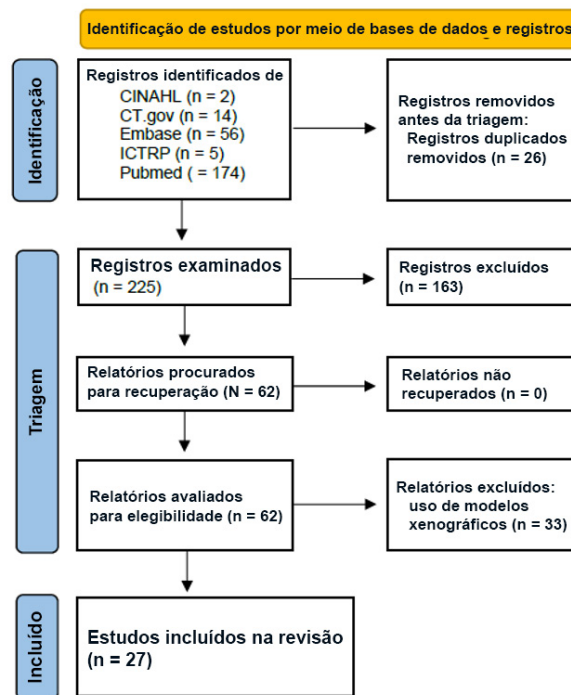


FIGURA — Fluxograma de triagem do PRISMA

RESULTADO

Foram encontrados 225 artigos. A maioria em inglês e publicada em 2015 (intervalo: 2015-2022); 14 foram *in vitro*, 9 *in vivo* e 4 avaliaram ambos. Várias nanopartículas foram abordadas, desafiando comparações. A Tabela fornece as características basais do estudo.

O protocolo de administração e as características da população podem influenciar o desfecho, uma vez que o crescimento e a agressividade do GBM podem variar entre os sexos. Nos animais, a idade afeta a linha de base da imunidade e os níveis hormonais, o que pode afetar a evolução do GBM. O início da adolescência em animais (4-18 semanas) e a idade avançada (65 anos) em humanos são relevantes devido ao aumento do risco de GBM. Além disso, os principais parâmetros são o volume do tumor, o prognóstico, para avaliação da resposta aguda, e a avaliação não invasiva, para avaliação do tumor.⁴ A maioria dos artigos carecia de informações sobre idade, sexo e volume tumoral.

DISCUSSÃO

Nanopartículas de ferro e ferritina

A combinação de nanomateriais (NM) para medicamentos (D-NPs) entregues por meio de uma técnica de pressão hidrostática, denominada entrega aprimorada por convecção (CED), está sendo estudada.

TABELA — Principais características e detalhes dos artigos selecionados

Autor / ano de publicação	Título	Medicamento(s)	Dose e/ou tamanho NP	Tipo de NPs	População	Principais resultados
Strohbehn G, et al. 2015 ¹	Imagem da entrega de nanopartículas de PLGA que penetram no cérebro usando ressonância magnética	-	Tamanho: 70nm; 3 doses: 0,02, 0,1 e 0,5mg.	NPs de PLGA de copolímero	Linha de células glias humanas SVG p12 e linha de células-tronco neurais humanas ReNCell (Millipore)	Menos toxicidade, pode ser co-administrado e permite o monitoramento por ressonância magnética do parto.
Rego G, et al. 2019 ²	Avaliação terapêutica da hipertermia magnética utilizando nanopartículas de óxido de ferro revestidas com Fe3O4-aminossilano em modelo animal de glioblastoma	-	100µL de NOFs na concentração de 5mg/mL	Óxido de ferro revestido com Fe3O4-aminossilano	In vitro: cultura de células C6. In vivo: Dez ratos Wistar de 10 meses de idade aplicados com células C6.	A aplicação de THM com intensidade e frequência ideais de FMA pode ser diminuída.
Stauffer PR, et al. 2020 ³	Viabilidade de implante de balão removível para aquecimento simultâneo de nanopartículas magnéticas e braquiterapia HDR de cavidades de ressecção de tumores cerebrais	-	Tamanho: 130nm; Concentração de ferro: 17,1 mg / ml	NPs magnéticas de óxido de ferro	-	O balão fornece calor uniformemente, em comparação com outros cateteres múltiplos, ao leito do tumor ao redor da cavidade de ressecção do tumor cerebral. Pode melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida.
Zhang Y, et al. 2015 ¹¹	Nanopartículas de rede metal-fenólica versáteis para terapia combinada multialvo e traçado por ressonância magnética em glioblastoma	DOX	-	GA/FE2+ NPs	Camundongos nus injetados com células U87MG marcadas com luciferase (6 grupos diferentes)	A concentração de DOX no núcleo aumentou gradualmente e inibiu a síntese de DNA. O crescimento do tumor foi inibido nos camundongos tratados.
Mu Q, et al. 2015 ¹²	Nanopartículas de paclitaxel estáveis e eficientes para terapia direcionada de glioblastoma	Ciclodextrina e CTX e PTX	Tamanho: 44nm.	NPs magnéticas de óxido de ferro	Células GBM humanas SF-753 e U-118 MG	A morte de células tumorais por IONP-PTX-CTX melhorou a potência do PTX contra as células tumorais, independentemente da resistência ao PTX e da expressão de MGMT.
Norouzi M, et al. 2020 ¹³	Nanopartículas de óxido de ferro carregadas com doxorubicina para terapia de glioblastoma: uma abordagem combinatória para entrega aprimorada de nanopartículas	Doxorrubicina	Tamanho: 51,8 ± 1,3 nm. Concentração de DOX livre: 1 µg/mL	NPs magnéticas de óxido de ferro	Células endoteliais de microvasos derivadas do cérebro de camundongos bEnd.3, MDCK-MDR1 e células humanas U251 GBM.	O NP facilita a entrega de medicamentos nas células cancerígenas. Maior morte celular induzida por apoptose, inibição da proliferação e indução de ROS em células U251.
Gupta R, Sharma D. 2019 ¹⁴	Biofuncionalização de nanopartículas de magnetita com esteviosoide: efeito sobre o tamanho e comportamento térmico para uso em aplicações de hipertermia	-	-	NPs de magnetita revestidos com esteviosoide	Linha celular de glioma C6 de rato	O uso de esteviosoide melhorou a captação celular e aumentou o tempo de retenção de NPs.
Oleshkevich E, et al. 2019 ¹⁵	Combinação de nanopartículas magnéticas e aglomerados de boro icosaédrico em nanohíbridos inorgânicos biocompatíveis para terapia do câncer	-	-	Nanopartículas magnéticas revestidas com m-carboanilfosfinato	Células endoteliais do cérebro humano e linhagem celular GBM multiforme A172	A tecnologia é capaz de atingir as células tumorais, sem danificar as células normais adjacentes. Sem grandes sinais de toxicidade
JS jovem, et al. 2018 ¹⁶	Entrega Aprimorada por Convecção de Nanopartículas Poliméricas Encapsulando Quimioterapia em Caninos com Tumores Supratentoriais Espontâneos	TMZ	Tamanho: <100nm. Concentração de TMZ: 5mg/kg/dose.	Nanopartículas de magnetita polimérica	10 cães de estimação com tumores intracranianos espontâneos	O procedimento foi seguro e houve 70% de acurácia. A CED é importante e precisa ser mais estudada.
Alizadeh D, et al. 2018 ¹⁷	CpG imunestimulador em nanotubos de carbono inibe seletivamente a migração de células tumorais cerebrais	Oligonucleotídeos CpG	-	Nanotubo de carbono de parede única	Linha celular GL261 e células KR158B que expressam luciferase	SWCNT/CpG é imunestimulante por si só, interferindo na atividade pró-tumoral.
Ouyang M, et al. 2016 ¹⁸	Doses metronômicas de temozolomida aumentam a eficácia da imunoterapia com CpG de nanotubos de carbono em um modelo de glioma invasivo	Oligonucleotídeos TMZ e CpG	Dose de TMZ: 2,5 mg / kg / dia por camundongo	Nanotubo de carbono de parede única	Camundongos C57BL/6 fêmeas implantados com linhagem celular GL261 e células KR158B que expressam luciferase	A injeção intracraniana única de baixa dose de SWCNT / CpG-1 erradicou gliomas GL261 em 50-60% dos camundongos. A sobrevida foi melhorada.
Arshad A, et al. 2015 ¹⁹	Entrega aprimorada por convecção de nanopartículas de carboplatina PLGA para o tratamento de glioblastoma	Carboplatina	Dose de carboplatina NP: 1mg/ml; Volume de 10µL. Carboplatina fluorescente NP: 1mg/ml; 5µL volume.	PLGA NPs	In vitro – pequenos animais: Linhagens celulares de câncer GBM invasivas. In vivo – pequenos animais: Ratos Wistar machos adultos.	Foi encontrada alta retenção tecidual da droga, o que poderia possibilitar a redução da frequência de dosagem. Limitação: apenas locais peritumorais direcionados de recorrência tumoral.
Saucier-Sawyer, et al. 2015 ²⁰	Entrega sistêmica de nanopartículas poliméricas direcionadas à barreira hematoencefálica aumenta a entrega ao tecido cerebral	CPT	-	PLA-HPG-AD	In vitro: Células endoteliais do cérebro de camundongo imortalizadas bEnd.3 e células de glioblastoma humano imortalizadas. In vivo: Camundongos nus atímicos com 8 semanas de idade injetados com células de glioma U87 intracranianas	Não conseguiu aumentar a sobrevida, mas o acúmulo de drogas no cérebro foi otimizado.
Norouzi M, et al. 2018 ²¹	Nanofibras carregadas de salinomicina para terapia de glioblastoma	Sali	Tamanho: 165 ± 42nm sem Sali e 170 ± 57nm com Sali	Nanofibras de PLGA	Células de glioblastoma humano U251	50% das células tumorais sofreram apoptose em 48 horas. O PLGA sozinho não induziu citotoxicidade nas células. Com Sali foi observada citotoxicidade e nenhuma proliferação das células.
Tseng YY, et al. 2016 ²²	Quimioterapia concomitante de glioma maligno em ratos usando membranas nanofibrosas biodegradáveis carregadas com múltiplas drogas	BIC	Tamanho: 375-1200 nm	PLGA NPs	40 ratos wistar adultos com glioma C6	Observou-se redução significativa do risco de mortalidade, do volume tumoral e da malignidade tumoral.
Carvalho IC, et al. 2021 ²³	Nanoterapias através de entrega direcionada a mitocôndrias com nanohíbridos peptidomiméticos fluorescentes para indução de apoptose de células cancerígenas cerebrais	DOX	-	Nanoestrutura híbrida *	Linha celular HEK 293T e U-87MG	Menor toxicidade sistêmica e menos efeitos colaterais foram observados.
Juthani R, et al. 2019 ²⁴	Nanopartículas de sílica de casca de núcleo ultrapequena para entrega precisa de medicamentos em um modelo de tumor cerebral maligno de alto grau	Dasatinibe	-	NPs de sílica coe-shell fluorescente ultrapequena	Suspensões unicelulares mGBM derivadas de RCAS/tv-a GBM murino	Os pontos podem ser um NP promissor para a entrega de fármacos, mesmo aqueles com alta toxicidade sistêmica, para superar detalhes técnicos.
Zhang I, et al. 2020 ²⁵	Modulação Nanoterapêutica de Células Neurais Humanas e Glioblastoma em Organoides e Monoculturas	-	-	Poliglicerol dendrítico (dPG)-Cy5 ou sulfato de poliglicerol dendrítico (dPGS)-Cy5	Células de glioblastoma humano U251N e microglia humana HMC3	Ao modular a ativação microglial, o microambiente do tumor é controlado. Eles afetam o estresse celular e a função organelar, mas mais pesquisas precisam ser feitas em células neurais humanas. O dPGS não é citotóxico para as células neurais humanas.

Autor / ano de publicação	Título	Medicamento(s)	Dose e/ou tamanho NP	Tipo de NPs	População	Principais resultados
Liang Y, et al. 2021 ²⁶	Nanopartículas de poli(p-fenileno-vinileno) modificadas com antiEGFRvIII para terapia específica de glioblastoma	-	-	PPVN-A conjugado modificado anti-EGFRvIII	Camundongos fêmeas nus BCLB/C injetados com células LN229 superexpressas em ECFRvIII	A característica fluorescente do PN permite a identificação dos limites do tumor durante a cirurgia. As ROS geradas podem matar as células marcadas e as células negativas EGFRvIII circundantes.
Li Y, et al. 2021 ²⁷	Neutrófilo entregue Titania oco coberto nanossensibilizador luminescente persistente para quimioterapia aumentada Ultrasound / imuno glioblastoma terapia	Paclitaxel e anticorpo anti-PD-1	-	Nanosensibilizador fornecido por neutrófilos	Camundongos injetados com células tumorais GL261	O GBM primário foi eliminado e as metástases foram inibidas, aumentando o tempo de sobrevivência. Além disso, a memória imunológica foi criada e pode ser considerada um fator protetor.
Zhang CX, et al. 2015 ²⁸	Uma nanoestrutura de lipossomas de epirubicina de direcionamento funcional duplamente modificados com aminofenil glicose e pentapeptídeo cíclico usado para tratamento de glioblastoma cerebral	Epirubicina	Tamanho: 109nm	DSPE-PEG2000-Glu e DSPE-PEG2000-cRGD	In vitro: Células de glioblastomas U251 humanas e células endoteliais da veia umbilical humana. In vivo: Camundongos nus portadores de glioblastoma.	As células GBM e no cérebro GBM foram destruídas. O uso de lipossomas foi importante para alcançar os resultados.
Galstyan A, et al. 2019 ²⁹	Nano imunoconjugados permeáveis à barreira hematoencefálica induzem respostas imunes locais para terapia de glioma	α -CTLA-4 e α -PD-1 anticorpos e anticorpos relacionados	Tamanho: 28.0-28.5nm	NICs com PMLA	Camundongos portadores de GL261 GBM intracraniano	Sobrevivida prolongada, aumento da resposta imune sistêmica, incluindo citocinas de células T e maior imunidade antitumoral foi observada. Ele transpõe o BBB e melhora o sistema imunológico cerebral.
Liu Y, et al. 2019 ³⁰	Imunoterapia fototérmica mediada por nanoestrelas de ouro plasmônico para ablação de tumores cerebrais e memória imunológica	Anticorpo anti-PD-L1	Tamanho: 12nm	Nanoestrelas plasmônicas de ouro	Camundongos fêmeas de 6 a 12 semanas com linha celular de glioma CT-2A	Os camundongos estavam curados e a memória anticâncer foi observada, sendo comparada a uma "vacina anticâncer" pelos autores.
Parekh G, et al. 2014 ³¹	Nanoencapsulação camada a camada de camptotecina com atividade aprimorada	CPT	Tamanho: 160nm	Montagem camada a camada de heparina e bloco-copolímero de poli-L-lisina e polietilenoglicol	Células GBM do cérebro de rato CRL2303	Após 40h foi observada ruptura das membranas celulares e necrose celular. O crescimento celular, independente do CPT, foi interrompido em 16h. Foi observada diminuição do tumor em 30% após 40h em NPs contendo CPT.
Kucheryavykh YV, et al. 2019 ³²	Entrega direcionada de citocromo C nanoparticulado em células de glioma através do transportador de folato acoplado a prótons	FA-Cyt C	-	FA-PEG-PLGA-S-S-Cyt c NPs	GL261, U-87 A172 células de glioma e astrócitos primários cultivados	Redução da exposição dos tecidos saudáveis a medicamentos. Pode ser usado em alguns gliomas. A morte celular do glioma foi de 40% nas linhagens celulares GL261 e 30% nas linhagens celulares A172.
Pucci C, et al. 2022 ³³	Nanopartículas multicarregadas responsivas ao ultrassom para quimioterapia combinada e tratamento piezoelétrico de células de glioblastoma	Nutlin-3a	-	P funcionalizado com ApoE (VDF-TrFE)	Linhas celulares T98G, U251MG, U87MG GBM	O pH pode interferir na liberação de nutlin-3a, que não é genotóxica. A exposição ao ultrassom reduziu a migração celular e a capacidade de invasão e causou eventos apoptóticos e necróticos.
Chowdhury, et al. 2014 ³⁴	Nanofitas de grafeno como agente de liberação de fármacos para terapia mediada por luz em glioblastoma multiforme	Luc	-	Nanofitas de grafeno oxidado revestidas com PEG-DSPE	Linhagem celular U251 e CG-4	A toxicidade de Luc foi diminuída em ~30 e 40% em células U251 e APE-1 superexpressando U251, em comparação com o medicamento livre. Nenhuma toxicidade foi observada nas células CG-4 com o composto, mas a droga livre foi tóxica. A morte celular foi aumentada pelo NP carregado usado.

Legenda: Campo magnético alternativo (FMA); biodegradável 1,3-bis[2-cloroetil]-1-nitroso-ureia-, irinotecano e eluidor de cisplatina (BIC); clorotóxina (CTX); entrega aprimorada por convecção (CED); camptotecina (CPT); antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos (α -CTLA-4); doxorubicina (DOX); receptor do receptor do fator de crescimento epidérmico variante III (EGFRvIII); citocromo c conjugado com ácido fólico (FA) associado a Cyt c por propionato de succinimidil-3-(2-piridilditio) (FA-PEG-PLGA-S-S-Cyt c); conjugado lipídico-glicose, distearoil fosfatidil-etanolamina polietilenoglicol-4-aminofenil β D-glucopiranosídeo (DSPE-PEG2000-Glu); derivado pentapeptídico lipídico contendo o motivo arginina-glicina-ácido aspártico (DSPE-PEG2000-cRGD); poliglicerol hiperramificado (HPG); rim canino madin-darby transfetado com proteína 1 resistente a múltiplos medicamentos (MDCK-MDR1); lucanthone (Luc); ressonância magnética (RM); nanopartículas (NPs); imunoconjugados em nanoescala (NICs); O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT); paclitaxel (PTX); polímero 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N-[amino polietilenoglicol (PEG-DSPE); ácido polilático e poliglicerol hiperramificado, superfície modificada com adenosina (PLA-HPG-Ad); poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA); poli(ácido B-L-málico) (PMLA); nanopartículas poliméricas (PPVN-A); morte celular programada-1 (α -PD-1); ligante de morte programada 1 (PD-L1); salinomicina (Sal); microscopia eletrônica de varredura (SEM); nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPION); óxido de ferro superparamagnético (magnetita); temozolomida (TMZ); polímero anfílico de tial folato-poli (etileno-glicol)-poli(ácido láctico-co-glicólico)-tial (FA-PEG-PLGA-SH); microscopia eletrônica de transmissão (MET); (*) nanoestrutura híbrida compreendendo um núcleo semicondutor fluorescente (AgInS₂, AIS) e carboximetilcelulose modificada com cisteína conjugada com peptídeos direcionados às mitocôndrias (KLA).

Essa junção concede entrega lenta e, se associada à ferritina (F-NPs), a produção de contraste permite imagens de ressonância magnética, detecção de compostos e melhora do tratamento com GBM.^{9,10}

Quando associado a partículas magnéticas (M-NM), o CED cria ciclos de magnetização-desmagnetização com produção de calor, um processo conhecido como potência de perda específica (SLP). A energia dissipada pode ser associada à quimioterapia por meio de D-NPs e à termoterapia por meio de F-NPs. A produção de calor de F-NPs pode interromper a homeostase das células e sua reação de fenton, depleção de glutatona e elevação da produção de ROS, associadas à quimioterapia, podem causar ferroptose.¹⁰ Além disso, a união de Fe²⁺ e ácido gálico (GA/Fe²⁺) a um NP (GFNPs) pode ser um substrato para a reação de Fenton sustentada. A reação, associada à irradiação de luz no infravermelho próximo (NIR) (808 nm), promove uma conversão fototérmica favorecendo a liberação de Fe²⁺ do NP e a morte das células devido à elevação da temperatura local.¹¹

Se adicionado, um Arg-Gly-Asp cíclico (cRGD)

medeia a endocitose, uma vez que interage com um receptor altamente expresso, a integrina $\alpha v \beta 3$, na superfície do tumor e nas células endoteliais neovasculares. Como pró-fármaco, a platina inerte intravenosa (IV) é citotóxica para o ambiente ácido das células das vesículas tumorais. Enquanto o pró-fármaco é reduzido, os GFNPs perdem alguns ligantes centrais e liberam GA / Fe + 2 com menos efeitos colaterais. Este NP pode trabalhar sinergicamente com DOX, devido à alta liberação de Fe²⁺ causada pela estimulação de luz NIR, induzindo uma reação de Fenton e consequente ferroptose.¹¹

O CRGD-DOX responsivo ao pH fornecido por GFNPs exibe comportamento de degradação. A emissão de fluorescência vermelha aumentou a intensidade do sinal, permitindo que o DOX atingisse o núcleo da célula U87MG, sugerindo inibição da síntese de DNA. Este composto tem um efeito duplo: inibir as células GBM e marcar os limites do tumor. A exposição a laser por uma hora interrompeu o crescimento do GBM, aumentou o fluxo sanguíneo no local do tumor e o acúmulo e

liberação de drogas. Intensificou significativamente os efeitos do tratamento em comparação com o grupo controle.¹¹

Nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) e nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPIONs)

A repetibilidade dos IONPs produz calor, permitindo a reutilização de partículas.⁷ No entanto, altas concentrações podem ser tóxicas para os tecidos próximos e afetar a biodistribuição e a eliminação de NPs por meio de danos no fígado, rins e baço.³

O NP do tratamento eficiente do câncer deve ter alta estabilidade, uniformidade, potencial de direcionamento e carga suficiente de medicamentos. IONPs conjugadas com ciclodextrina (CD) e clorotoxina (CTX) revestidas com polietilenoglicol (PEG) e carregadas com fluoresceína e paclitaxel (PTX) (IONP-PTX-CTX-FL) podem ter essas características. Assim, ao avaliar as nanopartículas IONP-PTX-CTX-FL, o PTX iniciou rapidamente a liberação (4 h), e ~50% dele permaneceu em NPs após 3 dias de incubação. Analisando as linhagens celulares SF-763 e U-118 MG por citometria de fluxo 1-6 h após a incubação com 40 µg/mL de NPs com CTX, foi encontrada maior captação (30%) nas células-alvo. Os ensaios colorimétricos de ferrozina e Bradford quantificaram o teor de ferro 1 h após a incubação. O SF-763 com IONP-PTX-CTX incubou mais teor de ferro (~ 0,36Fe / µg) do que as células normais com IONP-PTX (~ 0,23Fe / µg) e U-118 MG. Para isso, CTX em NPs pode aumentar a captação de NPs em algumas linhagens celulares.¹²

Em 72 h após o tratamento com PTX LIVRE, IONP-CTX, IONP-PTX ou IONP-PTX-CTX, a viabilidade das células MG SF-763 e U-118 foi avaliada pelo ensaio Alamar Blue. O PTX livre teve alta potência terapêutica em ambos os experimentos, o IONP-CTX não apresentou morte celular (demonstrando que o CTX não afeta a viabilidade celular), o IONP-PTX não guiado teve menor potencial em comparação com o PTX livre e o IONP-PTX-CTX aumentou consideravelmente a morte celular. Esse realce foi dependente da apoptose, confirmado por citometria de fluxo.¹²

Duas linhagens celulares resistentes ao PTX, SF-763-PTXR e U-118 MG-PTXR, foram tratadas com PTX e analisadas pelo ensaio Alamar Blue. O U-118 MG-PTXR apresentou resistência significativa (IC50, dose capaz de inibir 50% de uma função biológica ou bioquímica específica, alterada de 5,06nM para 18,3nM) e o SF-763-PTXR apresentou leve resistência (3,24 nM a 6,71 nM) ao PTX. No entanto, ambas as linhagens celulares não mostraram resistência ao tratamento com IONP-PTX-CTX. O U-118 MG-PTXR foi mais sensível ao IONP-PTX-CTX do que o U-118 MG. Assim, o NP melhorou a eficácia do PTX para células GBM resistentes.¹²

Quando associados a cateteres de balão de silicone implantados temporariamente, chamados de dispositivos de balão de termobraquiterapia (TBT), os IONPs podem ser reutilizados ~ 30 vezes em 5 meses. Pode ser utilizado para tratar tecidos próximos à cavidade de ressecção do GBM, atingindo temperaturas terapêuticas (40-48°C)

através da hipertermia magnética (THM). O calor local, causado por um campo magnético externo, pode ativar os NPs. Na substância branca, um anel anular de 5 mm do leito tumoral atingiu níveis terapêuticos através de um balão de 2-5 cm preenchido com 0,5 mg/mL de IONPs. O balão TBT fornece radiação e calor de maneira uniforme quando comparado às tecnologias de implantes. Em comparação com o RT sozinho, aumentou a taxa de aprimoramento térmico (TER) 5,0 vezes. Portanto, pode haver menos complicações na área saudável ao redor do tumor e, se aplicado logo após a cirurgia, a melhora da qualidade de vida e da sobrevivência pode ser possível.⁶

SPIONs revestidas com aminosilano usando MHT (temperatura terapêutica: 42-45°C) foram testadas em células C6, histológicas como células humanas, que afetaram o tumor, mas nenhuma área circundante. Nem SPIONs isoladas e revestidas ou AMF afetaram as células tumorais, mas quando conjugadas a uma técnica de bioluminescência altamente sensível (BLM), a viabilidade celular reduziu 52% em comparação com os controles (1,14x10⁸ fótons/s; *in vivo*). Com a aplicação de luciferina antes do AMF, o sinal do tumor atingiu 3,45x10⁹ fótons/s. Em 24 h depois, o MHT foi aplicado por 40 min, o sinal decaiu (2,32x10⁹ fótons/s) e a massa tumoral diminuiu 32,8% em comparação com os controles (*in vitro*). Em relação às NOPS, preveniu a formação de clusters (100%), tornando a THM uma técnica mais eficaz. Além disso, a hidrodinâmica e a distribuição das partículas foram conservadas durante o estudo.³

Outra abordagem foi o desenvolvimento de um NP não aderente de 70 nm com poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). Como o espaço intersticial cerebral normal mede 38-64 nm e sempre que o tumor está presente, seu tamanho aumenta para 70-100 nm, o acúmulo de NP na área lesada é favorecido. Apresentou melhor dispersão associada às técnicas de convecção e difusão. Quando conjugado à N-(4-[18F]fluorobenzil) propilamida ([18F]NPB4), foi possível realizar o monitoramento não invasivo da penetração da partícula por ressonância magnética pré e pós-cirurgia. Com uma única injeção de PGLA, observou-se um sinal forte e duradouro, especulando-se que 5 mg/ml de PGLA administrado com uma quantidade considerável do NP sintetizado poderia fornecer medicamentos e permitir o monitoramento. Como as NOPS são consideradas seguras e o PLGA é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, esse NP pode ser seguro e não tóxico. A avaliação da tomografia por emissão de pósitrons (PET) não foi realizada durante a operação devido ao seu alto custo e à meia-vida curta da partícula.¹

IONPs associados a DOX revestidos com EDTs, podem melhorar a penetração da BHE. Maior absorção de DOX e alta indução de apoptose foram encontradas em 48 h (>90%). Sua absorção depende da concentração e pode ser ampliada com um campo magnético externo (2,8 ± 0,5 vezes). Sem EDT, houve redução significativa da população e proliferação celular (>90%) e maior citotoxicidade. Portanto, a associação de NP a campos magnéticos melhora o tratamento com GBM. Houve

diferenças dependendo da célula testada (U251, bEnd.3 ou MDCK-MDR1), mas nenhuma toxicidade foi encontrada nas linhagens celulares tratadas com doses de 0,25-30 $\mu\text{g/mL}$.¹³

Nanopartículas de magnetita (MNPs)

Atualmente, os MNPs são usados para produzir hipertermia. No entanto, para aumentar a eficiência da terapia do câncer mediada por hipertermia magnética (MHCT) e evitar a aglomeração de autopartículas, NPs revestidas com carboidratos foram associadas reduzindo a citotoxicidade e melhorando suas propriedades geométricas (tamanho e forma). O estevioso (STE), um biossurfactante para estabilização de NPs, parece viável para o tratamento de tumores devido aos seus efeitos anti-hiperglicêmicos e imunomoduladores, e ação antitumoral. Portanto, essa combinação tem duas vias de ação, uma devido ao MHCT e outra devido ao STE.¹⁴

No geral, os padrões de difração de raios-X e a imagem TEM mostraram que a alta concentração de STE reduziu o tamanho hidrodinâmico dos MNPs em 86%. Assim, as nanopartículas de magnetita revestidas com STE (Fe_3O_4) ($\text{STE-Fe}_3\text{O}_4$) têm uma maior absorção pelas células GBM de camundongos C6 em comparação com outras MNP. Os MNPs revestidos com STE fornecem hipertermia potencial ao exibir variação de temperatura de 9-13°C, enquanto outros surfactantes comumente usados variam apenas 4°C. Além disso, maior dispersão de NPs gera maior elevação da temperatura final. Dados os parâmetros pré-estabelecidos de intensidade, frequência e concentrações do campo magnético, levou apenas 2 minutos para atingir a temperatura necessária para o tratamento do câncer por hipertermia. Essa rápida variação de temperatura pode representar uma vantagem para esta terapia.¹⁴

Os carboranilfosfinatos, um hidrofóbico o-carborano ligado a MNP's com baixa tendência de oxidação, têm alta afinidade com MNP's e seu elemento Boro. Para isso, foi tentado o uso da Terapia de Captura (BNCT) por meio de reações de captura nuclear e fissão quando o Boro é irradiado com radiação de feixe de nêutrons epitérmicos, que pode destruir seletivamente as células tumorais. As imagens TEM mostraram que os MNPs nanohíbridos revestidos com m-carboranilfosfinato (1-MNPs) penetram nas células A172 GBM e hCMEC / D3 de células endoteliais cerebrais humanas derivadas de capilares. Em comparação com as células de controle, os MNPs diminuíram a taxa de proliferação de células tumorais no dia seguinte ao BNCT, diminuindo 2,5 vezes mais no 6º dia. Essa abordagem pode ser usada para imagens de câncer e para fornecer uma abordagem seletiva e orientada para células cancerígenas, evitando danos indesejados às células saudáveis. Nenhum efeito colateral tóxico foi observado.¹⁵

NPs poliméricas, como a magnetita, podem transportar drogas quimioterápicas, melhoradas pela associação CED, ser direcionáveis e incorporar agentes contrastantes para imagens em tempo real, por associação de ressonância magnética. Um modelo animal foi utilizado para avaliar Nanopartículas Poliméricas Carregadas com Magnetita (PMNPs) e

temozolomida (TMZ) por meio de análises de RM e CED. Sete animais (70%) apresentaram precisão de entrega de PMNPs de 70% após a injeção do cateter e boa cobertura da área tumoral pela avaliação por ressonância magnética. Os demais animais (30%) erraram os alvos, mas apresentaram redução do tumor, melhora clínica e sobrevida prolongada (10%). Dois puderam ser reexaminados e apresentaram redução tumoral. Nove se recuperaram dos efeitos agudos do procedimento, um faleceu no primeiro dia de pós-operatório, provavelmente devido a hérnia, e um estava vivo dois anos após o procedimento. Os PMNPs podem se espalhar para o líquido cefalorraquidiano, o espaço subaracnóideo ou permanecer no tumor devido às características anisotrópicas do tecido. A partir do CED, independentemente do fármaco encapsulado, é uma abordagem minimamente invasiva de tumores intracranianos, sendo ideal para tumores profundamente arraigados irremediáveis ou tratamento da área circundante do tumor, seguido de ressecção.¹⁶

Nanotubos de carbono de parede simples

Os tubos de carbono não covalente de parede simples (SWNT) podem ser funcionalizados com CpG (SWNT/CpG), um oligonucleotídeo de DNA que pode induzir uma resposta imune antitumoral por meio da ativação de macrófagos em gliomas. Uma vez que uma alta localização nuclear de NF- κB p65 foi observada em células K-Luc não tratadas (uma linha de células de glioma murino altamente invasivo), indicando ativação de NF- κB e, para isso, uma resposta imune, tentou-se tratar esta linha celular com SWNT/CpG. SWNT/CpG diminuiu a expressão de NF- κB em células K-Luc e tratou macrófagos K-Luc e RAW que apresentaram uma expressão aumentada de TLR9 e NF- κB .¹⁷

SWCNT/CpG aumentou a atividade de NF- κB e a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-12 β e TNF α) em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs), sendo mais expressivas, respectivamente, em linfócitos, monócitos e células dendríticas.¹⁸

Camundongos com tumores K-Luc invasivos apresentaram maior eficácia do tratamento quando combinados com TMZ em comparação com RSS-CpG (oligonucleotídeos CpG-28 totalmente fosforotioados contendo um ditiol terminal) ou SWCNT/CpG-2, usando doses equivalentes de CpG isoladamente combinadas com TMZ ($p < 0,025$). Além disso, SWCNT/CpG-2 com TMZ aumentou a atividade citotóxica antitumoral e não foi relacionado à depleção tumoral. Os animais pesados foram monitorados, e o grupo controle teve maior perda após o 12º dia, enquanto o grupo SWCNT/CpG-2 teve uma perda de peso breve e transitória após o tratamento. O tratamento foi bem tolerado e melhorou a sobrevida dos camundongos. Além disso, a eficácia SWCNT/CpG foi maior quando combinada com TMZ.¹⁸

Nanopartículas de PLGA (ácido poli-lático-co-glicólico) e PLA (ácido poli-lático)

O poli (ácido lático-co-glicólico) (PLGA), um copolímero biodegradável, pode ser hidrolisado em

ácido láctico e glicólico, que pode ser eliminado por fluidos intersticiais inatos do cérebro.¹⁹ NPs poliméricos, como PLGA e ácido polilático (PLA), têm benefícios potenciais, como liberação controlada e proteção de cargas contra degradação. Ambos têm biodegradabilidade inerente, baixa toxicidade e podem fornecer compostos hidrofílicos, como ácidos nucleicos, agentes hidrofóbicos, Camptotecina (CPT) e combinações de fármaco/ácido nucleico.²⁰

O PLGA, quando encapsulado pela carboplatina e administrado com CED, pode aumentar a citotoxicidade do tumor e reduzir a neurotoxicidade. As NPs de carboplatina, quando comparadas às NPs de carboplatina livre em duas linhagens celulares de GBM (UPAB e SNB19), alcançaram aumento da citotoxicidade quando 24 e 48 h em culturas de SNB19 ($p = 0,001$), enquanto um aumento não significativo foi observado na linhagem UPAB. O efeito citotóxico da carboplatina foi equivalente à carboplatina livre em ambas as linhagens celulares em 72 h.¹⁹

A partir da B3tubulina, um marcador de integridade neuronal estudado por imunofluorescência, e da Proteína Glial Fibrilar Ácida (GFAP), um marcador de células gliais, tiveram efeitos diferentes quando usados com carboplatina NP e carboplatina livre. A carboplatina sozinha pode causar desregulação completa dos neurônios e perda de células gliais após 72 h, enquanto as NPs da carboplatina deixam neurônios e células gliais intactos, revelando uma redução significativa da neurotoxicidade ($p < 0,001$).¹⁹

Carboplatina livre, NP revestida com carboplatina e veículo (líquido cefalorraquidiano artificial) infundidos em cérebros de ratos, analisados por Espectrometria de Massa Indutivamente Acoplada (ICP-MS), mostraram maior retenção tecidual na presença de NPs ($p = 0,03$). Nenhuma alteração morfológica macroscópica foi observada, e uma interrupção neuronal e glial mínima foi encontrada na via de injeção neuronal nos grupos. A toxicidade neuronal reduzida e o aumento da citotoxicidade tumoral foram alcançados prolongando a meia-vida do tecido.¹⁹

A associação de PLGA a nanofibras (PLGA NFs) carregadas com salinomicina (Sali), um antibiótico ionóforo e anticoccidiano, foi testada em células U251 GBM para avaliar a toxicidade de Sali. Foi encontrado um efeito dependente da concentração na viabilidade celular, uma vez que 500 ng/ml de Sali demonstraram um ligeiro aumento nos PLGA NFs associados às respostas citotóxicas de Sali em comparação com Sali livre. Comparando-se 1000 ng/ml de Sali e PLGA NFs associados a Sali, foi encontrada viabilidade celular de $49 \pm 4\%$ e $39 \pm 3\%$, respectivamente.²¹

Em células U251, Sali e NFs livres associados a Sali podem induzir apoptose e necrose (por citometria de fluxo) e causar alterações morfológicas, como danos ao citoesqueleto e encolhimento celular (por análise de imunofluorescência). Os PLGA NFs sozinhos não mostraram citotoxicidade nas células U251. Tanto os Sali livres quanto os NFs associados ao Sali diminuíram a expressão de WNT1, reduziram a formação de tumores intracranianos *in vivo*, aumentaram a expressão de

caspase 3 em 3 vezes, a expressão de Rbl1 (até 2 vezes) e Rbl2 (até 10 vezes) após o tratamento, o que pode inibir a progressão do ciclo celular tumoral.²¹

Outra possibilidade é carregar PLGA em membranas nanofibras biodegradáveis (BCNU, irinotecano e cisplatina) (BIC / PLGA) com o uso da técnica de eletrospiação. BIC / PLGA, na superfície cerebral de camundongos com glioma C6, forneceu maior concentração de drogas no cérebro do que no plasma ($p < 0,01$). Na ressonância magnética seriada, o volume tumoral inicial do grupo controle ($62,73 \times 10^{-3}$ mL) foi semelhante ao volume médio no grupo tratado com veículo (sem carga de drogas) ($60,36 \pm 38,69 \times 10^{-3}$ mL). No grupo controle, o maior volume tumoral foi atingido na semana 4 ($401,44 \pm 460,62 \times 10^{-3}$ mL), seguido por uma diminuição constante e por uma redução importante no final do estudo ($15,99 \pm 7,88 \times 10^{-3}$ mL). O grupo tratado com veículo apresentou aumento da área necrótica central e supressão da GFAP, relacionada ao estado de indiferenciação celular, frequentemente observado em astrocitoma de alto grau. O grupo controle teve uma diminuição da área necrótica central e uma superexpressão de GFAP.²²

Uma abordagem diferente envolve a glicoproteína do vírus da raiva (RVG), TGN (peptídeo de 12 aminoácidos) e uma adenosina (Ad), os 3 ligantes de transporte de BBB mais promissores. Eles foram usados como parte de uma síntese de NP e ligados ao PLA (PLA-HPG) e à superfície do PLGA com um ligante fosfolipídico PEGulado (PLGA-DSPE-PEG). Ambos os NPs foram carregados com CPT, um inibidor da topoisomerase I. As células U87 foram inoculadas em camundongos com um dos NPs ou nenhum (grupo controle). Não foi observado aumento de sobrevivência com 4 ou 10 mg/kg de CPT, e a dose mais alta causou reações adversas.²⁰

Nanopartículas fluorescentes

O peptídeo KLA, composto por peptídeos como leucina, alanina e lisina, possui características pró-apoptóticas que causam seu colapso estrutural por interação da membrana mitocondrial. Considerando isso, estruturas orgânicas e inorgânicas híbridas foram testadas para diagnóstico e tratamento de GBM, como o AIS@CMC_Cys_KLA-DOX, com múltiplos componentes discutidos a seguir. Os pontos quânticos AgInS2 (AIS QDs), uma parte inorgânica de um transportador com agentes fluorescentes notórios, podem ser usados para bioimagem e rastreamento de células-alvo devido à sua boa fotoestabilidade, brilho e capacidade de se associar a ligantes específicos, como proteínas, peptídeos e porções bioativas. A L-cisteína (Cys) pode mediar a conexão das partículas com os receptores GBM superexpressos, causando endocitose. Quanto ao biopolímero de carboximetilcelulose (CMC), um aglutinante KLA muito forte, pode ser usado para danos às mitocôndrias e morte celular. Finalmente, a doxorubicina (DOX), uma droga quimioterápica, acopla-se ao DNA, criando um complexo estável para tornar sua disfunção.²³

Em seguida, o uso AIS@CMC_KLA complexo apresentou citotoxicidade inferior a 25% em células incubadas U87 por 6 e 24 h, sendo caracterizado

como não tóxico. Se a L-cisteína for adicionada, seu poder destrutivo aumenta 20% e AIS@CMC_Cys_KLA atinge 48% de citotoxicidade. Usando a técnica de Microscopia Confocal de Varredura a Laser (CLSM), notou-se sinalização moderada de AIS@CMC_KLA e alta sinalização de AIS@CMC_Cys_KLA, indicando apoptose sem quebra de CMC e KLA, devido ao complexo KLA. O DOX livre foi utilizado em células U-87MG e HEK 293T, sendo verificado que o AIS@CMC_KLA-DOX é menos letal para ambas as linhagens celulares. O AIS@CMC_Cys_KLA foi mais eficaz em matar células GBM do que DOX livre, o que é importante devido aos efeitos indesejados do DOX isolado para células não-alvo, especialmente no coração. O gerenciamento da dose é necessário e o uso de DOX pode reduzir a qualidade de vida do paciente em tratamento.²³

Outro NP fluorescente é nanomolécula de casca de núcleo de sílica, chamada pontos primos de Cornell (pontos C') que pode avaliar o Acúmulo, Distribuição e Retenção (ADR) de drogas quimioterápicas contra GBM. Possui uma plataforma dupla (tomografia por emissão de pósitrons e óptica) que superou as barreiras de pequenas moléculas. Ao adicionar o peptídeo Arg-Gly-Asp (cRGD) à capacidade de ligação da célula C' dot NP e à internalização na superfície celular GBM, as integrinas aumentaram, melhorando ainda mais quando 18 peptídeos cRGD por partícula foram adicionados.²⁴

Quando os pontos C' foram acoplados a radioisótopos para determinação de ADR e imagem por tomografia computadorizada de PET (PET-CT), os pontos C' mostraram cinética de liberação eficiente do fármaco na presença de proteases. Para isso, é uma técnica promissora, apesar de ser sensível ao dasatinibe em modelos de camundongos, que não apresenta benefícios em pacientes, devido à sua alta viabilidade para liberação de fármacos na terapia do câncer.²⁴

Dois estudos associaram fluorescência à superexpressão gênica e Poliglicerol Dendrítico (dPG) e Sulfato de dPG (dPGS), ambos com filamentos de sulfato terminais e discretas propriedades anticoagulantes. A internalização do dPGS nas células da microglia e astrócitos foi observada mesmo sem os marcadores fluorescentes, sendo verificada e significativa após 24 h. A modulação do dPGS do ambiente tumoral, devido à inibição da formação de gotículas lipídicas, foi induzida por mediadores inflamatórios, o que diminui a atividade da microglia, reduz a síntese de lipocaina-2 e reduz a produção de fatores de crescimento dentro do tumor. Para isso, o dPGS foi capaz de modular a atividade microglial e diminuir a invasão tumoral.²⁵

Em relação à superexpressão de oncogenes, devido à alteração genética e ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) variante III (EGFR-vIII), um estudo teve como alvo a produção de anticorpos anti-EGFRvIII conjugados a nanopartículas poliméricas (PPVN-A). Os PPVN são altamente específicos no direcionamento e têm baixa toxicidade. Murinos com tumores implantados e linhagens celulares humanas de GBM *in vitro* foram estudadas. A NP limitada formou uma ligação amida que se associa a compostos fluorescentes, permitindo a identificação das margens do tumor durante a cirurgia.

Os camundongos tratados tiveram maior tempo de sobrevivência e crescimento tumoral mais lento em comparação com o grupo controle.²⁶

Envolvimento de lipossomas

Lipossomas carregados com agentes luminescentes, como ZnGa₂O₄:Cr³⁺ (ZGO) para obtenção de imagens, associados a partículas nanossensibilizantes, como TiO₂, para produzir ROS e controlar a liberação de fármacos e anticorpos, como os inibidores de paclitaxel (PTX) e Anti Programmed cell death-1 (PD-1), geraram a formulação lipossomal ZGO@TiO₂@ALP. Esse composto, internalizado por neutrófilos (ZGO@TiO₂@ALP-NE) para atravessar a BHE, favorece a distribuição do fármaco no local de interesse. O composto gera inflamação local, atraindo mais moléculas e iniciando um ciclo de ataque constante ao tumor. Associado ao ultrassom, que por radiação sob partículas de TiO₂ produz EROs, ocorre lise da parede lipossomal e garante a liberação de fármacos.²⁷

Em experimentos *in vitro*, o composto não impediu a quimiotaxia de neutrófilos e na presença de GBM, mais neutrófilos atravessaram a BHE e se acumularam no GBM quando comparado ao fármaco controle (o teor de PTX na câmara inferior aumentou de 1,2% para 35,6%). Inicialmente, os neutrófilos percebidos sistemicamente nos ratos. Após 2 horas, foi observada concentração de tecido cerebral. Chegando a 4 h, após 5 min de aplicação de US, o sinal de luminescência aumentou consideravelmente (1,52 vezes).²⁷

Após ZGO@TiO₂@ALP-NEs e aplicação de ultrassom, histologicamente, o GBM quase desapareceu e observou-se migração insignificante para o tecido saudável. Em contraste, os grupos tratados com Taxol, solução salina, NEs, ZGO@TiO₂@ALP e ZGO@TiO₂@ALP-NEs ainda apresentavam GBM agressivo com bordas infiltradas. Em 75 dias após o experimento, 40% dos ratos do grupo bem-sucedido permaneceram vivos e todos os outros morreram. O ultrassom desencadeou quimioterapia local e imunoterapia, inibiu metástases e erradicou o GBM primário. Além disso, promoveu a memória imune antitumoral, prevenindo a recorrência do tumor, resultando em um aumento significativo da sobrevivência.²⁷

Por citometria de fluxo, a quimioterapia reduziu a resposta imune no local do tumor, elevando as taxas de presença de linfócitos CD4, FoxP3 e células T reguladoras (T reg). Quanto à adição de anticorpos anti-PD-1, Treg estava diminuído. Além disso, quando tratado por PTX, a relação CD8/CD4 isolada caiu, devido à sua ação imunossupressora. Quando um anticorpo foi adicionado, o valor aumentou. Consequentemente, a adição de um anticorpo melhora muito a eficiência do PTX e permite maior vigilância do GBM.²⁷

A partir da membrana lipossômica, quando associada a DSPE-PEG e glicose (DSPE-PEG-GLU), ativa o transportador de glicose (GLUT-1) na BHE, favorecendo a entrada do composto. Se o ligante de integrina cRGD (DSPE-PEG-cRGD) for usado, ligando-se a receptores de integrina altamente superexpressos, células tumorais endoteliais angiogênicas são encontradas.²⁸

A epirrubicina, uma sonda fluorescente lipofílica (cumarina 6, DiI ou DiR), pode ser encapsulada na bicamada lipídica lipossômica. *In vitro*, sua taxa de liberação foi de <1% na primeira hora e 2% em 36 h. Em baixas concentrações, os nanoconjugados funcionais demonstraram efeitos mais fortes na destruição do GBM quando comparados ao medicamento livre. No entanto, altas dosagens têm efeitos citotóxicos para ambos.²⁸

Por citometria de fluxo, a captação de lipossomas por células endoteliais de microvasculatura cerebral (BMVECs) foi ilustrada e expôs maior captação celular em lipossomas de cumarina funcionais ($2,34 \pm 0,04$), do que em lipossomas de cumarina direcionados a GLUT-1 ($2,24 \pm 0,03$) e cRGD ($1,11 \pm 0,10$). Quanto à epirrubicina, ela apresentou melhor função ($1,81 \pm 0,08$) do que os lipossomas de epirrubicina direcionados ao cRGD ($1,63 \pm 0,06$) e Glu ($1,09 \pm 0,04$).²⁸

O transporte de epirrubicina BBB em 3 h foi melhor com epirrubicina livre ($7,33 \pm 3,51\%$) do que com lipossomas de epirrubicina ($3,33 \pm 3,21\%$), direcionamento de cRGD ($1,33 \pm 0,58\%$), direcionamento de GLUTE ($11,00 \pm 7,00\%$) e direcionamento de lipossomas de epirrubicina funcionais ($15,00 \pm 6,24\%$). A porcentagem de células GBM que sobreviveram em 48 h foi de $59,39 \pm 3,70\%$, $51,70 \pm 0,95\%$, $49,71 \pm 2,01\%$, $49,00 \pm 1,52\%$ e $40,13 \pm 2,48\%$, respectivamente.²⁸

A maior citotoxicidade foi encontrada, respectivamente, em lipossomas de epirrubicina funcionalmente direcionados; lipossomas de epirrubicina direcionados a cRGD; lipossomas de epirrubicina; lipossomas de epirrubicina direcionados ao GLU; epirrubicina livre. Para isso, a função do lipossomo de epirrubicina direcionado pode ter efeitos inibitórios mais fortes nas células endoteliais.²⁸

Além disso, os camundongos tratados com lipossomas de epirrubicina alvo funcional sobreviveram ~ 28 dias em comparação com 17,5 daqueles tratados com solução salina. A análise estatística mostrou que o tratamento com lipossomas de epirrubicina alvo funcional estendeu a sobrevivência em comparação com solução salina ($p = 0,0147$), epirrubicina livre ($p = 0,0205$), lipossomas de epirrubicina ($p = 0,0463$), lipossomas de epirrubicina direcionados a cRGD ($p = 0,0435$) ou tratamento com lipossomas de epirrubicina direcionados a GLU ($p = 0,0118$).²⁸

Para isso, o GLUT-1 funciona como uma via, uma vez que os lipossomas direcionados funcionais ou alvos de Glu tiveram maior eficiência no transporte de BBB. A partir da cRGD, previne a migração, invasão, sobrevivência e proliferação de células endoteliais, reduzindo o crescimento da neovascularização em tecidos cancerígenos sólidos. Em camundongos, o lipossomo de epirrubicina funcionalizado por alvo destruiu a neovascularização e ampliou as chances de sobrevivência de camundongos portadores de GBM.²⁸

Outras nanopartículas

Poli (ácido B-L-málico) (PMLA), polímeros naturais que ligam imunocombinados a nanopartículas, podem ser usados como veículo para o antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e PD-1, endocitados

após o cruzamento da BHE. No entanto, sua entrega sistêmica permite a ativação da resposta imune do tumor. Quando os imunocombinados em nanoescala (NICs) são combinados a CTLA-4 e PD-1, foi encontrado um aumento de TCD3 (de 15,15), TCD4 (de 12,91), TCD8 (de 13,06), linfócitos ($p < 0,0001$), linfócitos citotóxicos e macrófagos tumorais no local do tumor. Portanto, a escravidão da NIC aumenta a atividade do sistema imunológico do cérebro e limita a atividade dos inibidores do checkpoint. Além disso, as NICs estão associadas à IL-2, 4, 5, 10 e 12 ($p < 0,05$) e ao TNF α ($p < 0,001$) e sua produção aumentada quando comparadas à solução salina tamponada com fosfato (PBS) associada à administração de IL-1 β (citocinas pró-inflamatórias) e IL-6 ($p < 0,01$). Observou-se maior sobrevivência quando comparados aos grupos tratados com PBS.²⁹

Outra linha de pesquisa são as Nanoestrelas de Ouro (GNS) ou "nanopartículas plasmônicas", nanopartículas metálicas que amplificam as propriedades ópticas da luz e permitem a remoção fototérmica de neoplasias. Como a transdução de fótons pode ser direcionada e se adapta às margens do tumor, espera-se maior assertividade e especificidade. A eficiência do GNS isoladamente é menor do que a nanoterapia imunológica fototérmica (SYMPHONY), que restringe o crescimento tumoral e, se associada ao gatilho do laser, tem maior resposta imune, sendo capaz de tratar o glioblastoma primário e suas metástases. Além disso, foi encontrada maior ablação de células tumorais, liberação de antígenos tumorais e possíveis danos moleculares associados ao dano celular. Todos esses antígenos tumorais favoreceram a apresentação de células T.³⁰

Outra abordagem envolve a implantação ou injeção de NPs diretamente no tumor por meio de formulações de nanocápsulas injetáveis, construídas camada por camada (LBL), carregando drogas quimioterápicas altamente estáveis. As nanocápsulas de CPT revestidas com LBL, cobriram o núcleo cristalino NP em duas formas, como: lactona, a forma mais ativa e menos tóxica; e carboxilato, a forma mais tóxica. A lactona apresentou maior estabilidade por 17 h em todas as faixas de pH, exceto pH de 9, quando em PBS, permitiu maior resistência proteica contra mudanças de pH. O CPT livre foi rapidamente degradado em todas as faixas de pH. O complexo tinha um tempo de entrega mais lento e mais longo para o cérebro, permitindo uma eficiência de 3 vezes em contraste com o CPT livre.³¹

Para minimizar a toxicidade e aumentar as taxas de sobrevivência, o citocromo C foi associado a NPs e induziu apoptose em células cancerígenas. Quando combinado com FA, tem como alvo o transportador de folato acoplado a prótons (PCFT), presente e superexpresso na membrana celular do glioma. O AF foi um importante mediador internalizante e depositador de nanofármacos, sendo eficaz no direcionamento e na redução dos efeitos colaterais. *In vitro*, o direcionamento e a morte celular aumentaram nas linhagens celulares GL261 (40%) e A172 (30%). Quando tratado com FA, Cyt C e nanopartículas, o tempo médio de sobrevivência aumentou 3,5 dias (17,5%) em comparação com o grupo controle (20 dias). Houve internalização significativa do

composto, entrega direcionada e redução do tamanho do tumor.³²

Uma abordagem mais conhecida usa materiais nanopiezoeletrônicos, que geram cargas elétricas sob estimulação mecânica. Polímeros piezoeletrônicos inorgânicos, como o óxido de zinco, apesar de gerarem cargas significativas sobre deformação mecânica e alto coeficiente piezoeletrico, carecem de informações sobre sua biodegradação e biocompatibilidade. Quanto aos materiais orgânicos, como o poli (fluoreto de vinilideno) e seu copolímero poli (fluoreto de vinilideno-trifluoroetileno), são conhecidos por sua boa biocompatibilidade e facilidade de ajuste e processamento.³³

No entanto, os materiais orgânicos são difíceis de revestir em NPs de alto desempenho sem componentes inorgânicos. Um NP híbrido com núcleo polimérico piroelétrico, revestido com lipídios biocompatíveis, foi carregado com apolipoproteína E (ApoE) e Nutlin (Nut). A noz inibe a proteína murina de duplo minuto-2 (MDM2), que regula negativamente a proteína supressora de tumor p53. Em um pH >4,5, associado à estimulação por ultrassom, a porca foi efetivamente entregue em plataformas de nanopartículas (PNPs), aumentando a entrega do composto e a estabilidade das NPs. Além disso, a ApoE permitiu a transcitose da BHE. Quantitativamente, os PNPs funcionais e nus diferiram em 55-43±1µg, respectivamente, correspondendo a um aumento de 20% de NPPs cruzando a barreira (p<0,05).³³

Outro estudo de inibição de partículas usa APE-1, uma endonuclease frequentemente superexpressa em GBM com fatores de transcrição relacionados à síntese intermitente, cujo gene está relacionado à resistência do tumor. Nanofitas de grafeno oxidadas (O-GNR-PEG-DSPE), revestidas com lucantona, um inibidor de APE-1, foram entregues a células de glioblastoma U251 com superexpressão de APE-1. Redução de viabilidade de 30-40% e 50% foi encontrada no O-GNR-PEG-DSPE isolado e conjugado a Luc quando comparado ao grupo controle, respectivamente. A presença de NPs aumentou a morte celular (70%) e reduziu significativamente a toxicidade de Luc (30%) quando comparada ao grupo livre de O-GNR-PEG-DSPE.³⁴

Essa discussão pode levar e ajudar novos pesquisadores a definir o melhor método e abordagem a ser escolhido para estudos clínicos com o objetivo de tratar o glioblastoma.

CONCLUSÃO

O GBM, uma doença incurável, tem melhorias limitadas na taxa de sobrevivência devido à resistência aos medicamentos, necessitando da exploração de várias vias para aumentar a eficácia. A heterogeneidade e o microambiente do tumor e a BHE representam desafios significativos. Diferentes nanopartículas oferecem soluções potenciais, mas a seleção dos métodos mais eficazes requer enfrentar esses desafios. Poucos modelos replicam com precisão o GBM humano e a escassez de pacientes limita estudos estatisticamente significativos. Desenvolver e promover novas abordagens

pode ser desafiador e demorado. No entanto, terapias promissoras como a imunoterapia fototérmica mediada por nanoestrelas de ouro plasmônico e PLGA, mostram potencial quando associadas a vários medicamentos quimioterápicos. Apesar dos resultados promissores em estudos *in vitro* e *in vivo*, mais pesquisas com testes pré-clínicos padronizados são necessárias.

Contribuição dos autores

Conceitualização: Juliana Almeida Oliveira

Metodologia: Kathlen de Oliveira Martins Tiede

Supervisão: Karla Cândida Parreira

Redação – elaboração do original: Felipe Berger Jacobsem

Redação – revisão e edição: Todos os autores

REFERÊNCIAS

1. Strohbehn G, Coman D, Han L, Ragheb RRT, Fahmy TM, Huttner AJ, et al. Imaging the delivery of brain-penetrating PLGA nanoparticles in the brain using magnetic resonance. *J Neurooncol*. 2015; 121(3):441-9. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1658-0>
2. Taiarol L, Formicola B, Magro RD, Sesana S, Re F. An update of nanoparticle-based approaches for glioblastoma multiforme immunotherapy. *Nanomedicine (Lond)*. 2020; 15(19):1861-71. <https://doi.org/10.2217/nnm-2020-0132>
3. Rego GN de A, Mamani JB, Souza TKF, Nucci MP, Silva HR da, Gamarra LF. Therapeutic evaluation of magnetic hyperthermia using Fe₃O₄-aminosilane-coated iron oxide nanoparticles in glioblastoma animal model. *Einstein (São Paulo)*. 2019; 17(4):eAO4786. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019ao4786
4. Ruiz-Molina D, Mao X, Alfonso-Triguero P, Lorenzo J, Bruna J, Yuste VJ, et al. Advances in Preclinical/Clinical Glioblastoma Treatment: Can Nanoparticles Be of Help? *Cancers*. 2022;14(19):4960. <https://doi.org/10.3390/cancers14194960>
5. Alphanedry E. Nano-therapies for glioblastoma treatment. *Cancers*. 2020;12(1):242. <https://doi.org/10.3390/cancers12010242>
6. Shevtsov MA, Nikolaev BP, Yakovleva LY, Dobrodumov Av, Zhakhov Av, Mikhrina AL, et al. Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist Conjugated to Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Theranostic Targeting of Experimental Glioblastoma. *Neoplasia (United States)*. 2015;17(1):32-42. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.11.001>
7. Stauffer PR, Rodrigues DB, Goldstein R, Nguyen T, Yu Y, Wan S, et al. Feasibility of removable balloon implant for simultaneous magnetic nanoparticle heating and HDR brachytherapy of brain tumor resection cavities. *Int J Hyperthermia*. 2020; 37(1):1189-201. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1829103>
8. Barzegar Behrooz A, Talaie Z, Syahir A. Nanotechnology-Based Combinatorial Anti-Glioblastoma Therapies: Moving from Terminal to Treatable. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1697. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081697>
9. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/m18-0850>
10. Hyder F, Manjura Hoque S. Brain Tumor Diagnostics and Therapeutics with Superparamagnetic Ferrite Nanoparticles. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:6387217. <https://doi.org/10.1155/2017/6387217>
11. Zhang Y, Xi K, Fu X, Sun H, Wang H, Yu D, et al. Versatile metal-phenolic network nanoparticles for multitargeted combination therapy and magnetic resonance tracing in glioblastoma. *Biomaterials*. 2021;278:121163. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121163>
12. Mu Q, Jeon M, Hsiao MH, Patton VK, Wang K, Press OW, et al. Stable and Efficient Paclitaxel Nanoparticles for Targeted Glioblastoma Therapy. *Adv Healthc Mater*. 2015; 4(8):1236-45. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500034>
13. Norouzi M, Yathindranath V, Thliveris JA, Kopec BM, Siahaan TJ, Miller DW. Doxorubicin-loaded iron oxide nanoparticles for glioblastoma therapy: a combinational approach for enhanced delivery of nanoparticles. *Sci Rep*. 2020;10(1):11292. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68017-y>
14. Gupta R, Sharma D. Biofunctionalization of magnetite nanoparticles with stevioside: effect on the size and thermal behaviour for use in hyperthermia applications. *Int J Hyperthermia*. 2019; 36(1):302-12. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1565787>

15. Oleshkevich E, Moranco A, Saha A, Galenkamp KMO, Grayston A, Crich SG, et al. Combining magnetic nanoparticles and icosahedral boron clusters in biocompatible inorganic nanohybrids for cancer therapy. *Nanomedicine*. 2019;20:101986. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.03.008>
16. Young JS, Bernal G, Polster SP, Nunez L, Larsen GF, Mansour N, et al. Convection-Enhanced Delivery of Polymeric Nanoparticles Encapsulating Chemotherapy in Canines with Spontaneous Supratentorial Tumors. *World Neurosurg*. 2018; 117:e698-e704. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.114>
17. Alizadeh D, White EE, Sanchez TC, Liu S, Zhang L, Badie B, et al. Immunostimulatory CpG on Carbon Nanotubes Selectively Inhibits Migration of Brain Tumor Cells. *Bioconjug Chem*. 2018; 29(5):1659-68. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00146>
18. Ouyang M, White EE, Ren H, Guo Q, Zhang I, Gao H, et al. Metronomic Doses of Temozolomide Enhance the Efficacy of Carbon Nanotube CpG Immunotherapy in an Invasive Glioma Model. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0148139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148139>
19. Arshad A, Yang B, Bienemann AS, Barua NU, Wyatt MJ, Woolley M, et al. Convection-Enhanced Delivery of Carboplatin PLGA Nanoparticles for the Treatment of Glioblastoma. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0132266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132266>
20. Saucier-Sawyer JK, Deng Y, Seo YE, Cheng CJ, Zhang J, Quijano E, et al. Systemic delivery of blood-brain barrier-targeted polymeric nanoparticles enhances delivery to brain tissue. *J Drug Target*. 2015; 23(7-8):736-49. <https://doi.org/10.3109/1061186x.2015.1065833>
21. Norouzi M, Abdali Z, Liu S, Miller DW. Salinomycin-loaded Nanofibers for Glioblastoma Therapy. *Sci Rep*. 2018;8(1):9377. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-27733-2>
22. Tseng YY, Huang YC, Yang TC, Yang ST, Liu SC, Chang TM, et al. Concurrent Chemotherapy of Malignant Glioma in Rats by Using Multidrug-Loaded Biodegradable Nanofibrous Membranes. *Sci Rep*. 2016; 6(1):30630. <https://doi.org/10.1038/srep30630>
23. Carvalho IC, Mansur AAP, Carvalho SM, Mansur HS. Nanotheranostics through Mitochondria-targeted Delivery with Fluorescent Peptidomimetic Nanohybrids for Apoptosis Induction of Brain Cancer Cells. *Nanotheranostics*. 2021;5(2):213-39. <https://doi.org/10.7150/ntno.54491>
24. Juthani R, Madajewski B, Yoo B, Zhang L, Chen PM, Chen F, et al. Ultrasmall Core-Shell Silica Nanoparticles for Precision Drug Delivery in a High-Grade Malignant Brain Tumor Model. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):147-58. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-1834>
25. Zhang I, Lépine P, Han C, Lacalle-Auriales M, Chen CXQ, Haag R, et al. Nanotherapeutic Modulation of Human Neural Cells and Glioblastoma in Organoids and Monocultures. *Cells*. 2020; 9(11):2434. <https://doi.org/10.3390/cells9112434>
26. Liang Y, Li Z, Yuan H, Wang L, Gao LH. Poly(p-phenylenevinylene) nanoparticles modified with anti-EGFRvIII for specific glioblastoma therapy. *Sci Rep*. 2021; 11(1):4449. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83931-5>
27. Li Y, Teng X, Wang Y, Yang C, Yan X, Li J. Neutrophil Delivered Hollow Titania Covered Persistent Luminescent Nanosensitizer for Ultrasound Augmented Chemo/Immuno Glioblastoma Therapy. *Adv Science*. 2021; 8(17):2004381. <https://doi.org/10.1002/adv.202004381>
28. Zhang CX, Zhao WY, Liu L, Ju RJ, Mu LM, Zhao Y, et al. A nanostructure of functional targeting epirubicin liposomes dually modified with aminophenyl glucose and cyclic pentapeptide used for brain glioblastoma treatment. *Oncotarget*. 2015; 6(32):32681-700. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5354>
29. Galstyan A, Markman JL, Shatalova ES, Chiechi A, Korman AJ, Patil R, et al. Blood-brain barrier permeable nano immunoconjugates induce local immune responses for glioma therapy. *Nat Commun*. 2019; 10(1):3850. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11719-3>
30. Liu Y, Chongsathidkiet P, Crawford BM, Odion R, Dechant CA, Kemeny HR, et al. Plasmonic gold nanostar-mediated photothermal immunotherapy for brain tumor ablation and immunologic memory. *Immunotherapy*. 2019; 11(15):1293-302. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0023>
31. Parekh G, Pattekari P, Joshi C, Shutava T, DeCoster M, Levchenko T, et al. Layer-by-layer nanoencapsulation of camptothecin with improved activity. *Int J Pharm*. 2014; 465(1-2):218-27. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.01.041>
32. Kucheryavykh YV, Davila J, Ortiz-Rivera J, Inyushin M, Almodovar L, Mayol M, et al. Targeted Delivery of Nanoparticulate Cytochrome C into Glioma Cells Through the Proton-Coupled Folate Transporter. *Biomolecules*. 2019; 9(4):154. <https://doi.org/10.3390/biom9040154>
33. Pucci C, Marino A, Şen Ö, Pasquale D, Bartolucci M, Iturriz-Rodríguez N, et al. Ultrasound-responsive nutlin-loaded nanoparticles for combined chemotherapy and piezoelectric treatment of glioblastoma cells. *Acta Biomater*. 2022; 139:218-36. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.005>
34. Chowdhury SM, Surhland C, Sanchez Z, Chaudhary P, Suresh Kumar MA, Lee S, et al. Graphene nanoribbons as a drug delivery agent for lucanthone mediated therapy of glioblastoma multiforme. *Nanomedicine*. 2015; 11(1):109-18. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.08.001>