

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-23-40>

Иммунотерапия злокачественных глиом: современное состояние проблемы

А.А. Пичугин^{1,2}, Р.Р. Ковязина³, А.А. Трондин⁴, А.Г. Алексеев^{1,2}, П.Б. Копнин⁵, Т.В. Гессель¹, С.В. Бойчук^{1,6}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49;

²ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»; Россия, 420101 Казань, ул. Карбышева, 12А;

³Университет герцога Куньшаня; Китай, 215316 Куньшань, Цзянсу, Дюк Авеню, 8;

⁴Клиника Сан-Карлос; Испания, 28040 Мадрид, Calle del Prof Martín Lagos, S/N, Moncloa – Aravaca;

⁵Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Сергей Васильевич Бойчук boichuksergei@mail.ru

Злокачественные глиомы являются наиболее распространенными опухолями из клеток глиального ряда головного мозга у взрослых и характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. Терапия злокачественных глиом, как правило, включает максимально радикальное хирургическое удаление опухоли с последующим проведением лучевой терапии и/или химиотерапии.

В обзоре представлены основные клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики глиом, их прогностическая значимость, а также роль в выборе тактики таргетной терапии с использованием соответствующих ингибиторов тирозинкиназ и моноклональных антител. Особое внимание уделяется современным аспектам в области иммунотерапии злокачественных глиом, таким как активация иммунных клеток и блокирование различных механизмов, используемых опухолью для уклонения от иммунной системы. Одним из наиболее изученных направлений иммунотерапии злокачественных новообразований является применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Данные препараты могут быть эффективны в лечении злокачественных глиом, в которых отмечается гиперэкспрессия молекул, оказывающих супрессорное действие на клетки иммунной системы. Еще одним перспективным направлением иммунотерапии является использование генетически модифицированных CAR-T-клеток (CAR – химерный антигенный рецептор), что подразумевает применение модифицированных иммунных клеток, способных распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Помимо этого, к перспективным подходам иммунотерапии глиом относят цитокинотерапию и генную терапию, связанную с генным редактированием вирусов для производства онколитических вирусных вакцин. Разрабатываются вакцины, содержащие специфичные для опухолевых клеток антигены, которые могут стимулировать иммунную систему для их распознавания и последующего уничтожения.

Несмотря на перспективность иммунотерапии глиом, многие вышеперечисленные иммунотерапевтические подходы к лечению злокачественных глиом находятся на различных стадиях доклинических и клинических исследований, результаты некоторых из которых многообещающие.

Ключевые слова: глиома, глиобластома, опухоль головного мозга, таргетная терапия, иммунотерапия, цитокинотерапия, генная терапия

Для цитирования: Пичугин А.А., Ковязина Р.Р., Трондин А.А. и др. Иммунотерапия злокачественных глиом: современное состояние проблемы. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(4):23–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-23-40>

Immunotherapy of malignant gliomas: a modern view on the problem

A.A. Pichugin^{1,2}, R.R. Koviazina³, A.A. Trondin⁴, A.G. Alekseev^{1,2}, P.B. Kopnin⁵, T.V. Gessel¹, S.V. Boichuk^{1,6}

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

²Interregional Clinical Diagnostic Center; 12A Karbysheva St., Kazan 420101, Russia;

³Duke Kunshan University; 8 Duke Avenue, Jiangsu Kunshan 215316, China;

⁴Hospital Clinico San Carlos; Calle del Prof Martín Lagos, S/N, Moncloa – Aravaca, Madrid 28040, Spain;

⁵Carcinogenesis Institute of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Sergei Vasilyevich Boichuk boichuksergei@mail.ru

Malignant gliomas are one of the most common brain tumors in adults arising from glial cells with an extremely poor prognosis. Generally, therapy of malignant gliomas consists of radical surgical removal followed by radio- and/or chemotherapy. However, prognosis of the disease remains unfavorable.

The review presents main clinical, morphological and molecular characteristics of gliomas, their prognostic significance and role in the choice of targeted therapy based on using tyrosine kinase inhibitors and/or monoclonal antibodies. The current aspects of immunotherapy of gliomas (i.e., activation of immune cells, or blockage of immunosuppressive signaling) are discussed in detail. One of the well-known approaches of cancer immunotherapy is based on immune checkpoint inhibitors. These drugs might be effective in treatment of malignant gliomas overexpressing the molecules that suppress immune cells functions. Another promising approach of gliomas immunotherapy is based on genetically modified CAR-T cells (CAR – chimeric antigen receptor) which might identify and eliminate cancer cells. Cytokine therapy is also perspective treatment approach, as well as gene therapy which is associated with editing viral genes for production of oncolytic viruses used as anticancer vaccines. Vaccines are being developed to generate the specific antibodies recognized cancer cells and thereby stimulate the immune system to identify and destroy tumor cells.

Despite the promising potential of various gliomas immunotherapy methods, most of them are at different stages of preclinical and clinical trials. Some of them demonstrate promising results and good perspective for the further use to treat glioma patients.

Keywords: glioma, glioblastoma, brain tumor, targeted therapy, immunotherapy, cytokine therapy, gene therapy

For citation: Pichugin A.A., Koviazina R.R., Trondin A.A. et al. Immunotherapy of malignant gliomas: a modern view on the problem. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(4):23–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-23-40>

ВВЕДЕНИЕ

Глиомы, образующиеся из глиальных клеток головного мозга, являются наиболее часто встречающимися первичными новообразованиями центральной нервной системы (ЦНС) и составляют около 80 % всех злокачественных опухолей головного мозга [1]. Согласно классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) данные новообразования имеют 4 степени злокачественности (grade 1–4), основанные на различных критериях, включающих гистологические и молекулярно-генетические различия опухолей, в том числе степени анаплазии, митотической активности, микроваскулярной пролиферации и некроза [1–5]. Для глиом низкой степени злокачественности (grade 1–2) характерны медленный рост и относительно хороший прогноз, что обуславливает более высокие показатели выживаемости по сравнению с глиомами высокой степени злокачественности (grade 3 и 4), которые встречаются преимущественно у пациентов молодого возраста [5, 6]. Глиомы высокой степени злокачественности отличаются стремительным ростом и неблагоприятным прогнозом. Более 75 % этих глиом представлены глиобластомами (ГБМ) (grade 4), которые являются наиболее агрессивными опухолями глиального ряда. Различия в клинко-морфологическом и молекулярно-генетическом профилях данных новообразований, а также иммуносупрессивная среда в опухоли – основные факторы, обуславливающие неэффективность

химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии и плохой прогноз у пациентов с ГБМ. В настоящее время стремительно увеличивается число обзорных статей и клинических испытаний, различных подходов к иммунотерапии ГБМ, что говорит о перспективности данного направления [7–12].

Цель работы – охарактеризовать клинко-морфологические и молекулярно-генетические особенности злокачественных глиом, а также современные методы иммунотерапии нарушений, выявляемых при ГБМ.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В глиомах и ГБМ довольно часто выявляют мутации в гене изоцитратдегидрогеназы 1-го типа (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) (*IDH1*), кодирующем NADP⁺-зависимые гомодимеры IDH1, которая катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата (α -KG) [13]. Это, в свою очередь, может привести к гиперметилированию генома вследствие восстановления α -KG до 2-гидроксиглутарата, конкурентно ингибирующего α -KG-зависимые диоксигеназы [14, 15]. Данный тип мутаций наиболее характерен для астроцитом grade 2 и 3, а также для вторичных ГБМ, в которых частота мутаций гена *IDH1* может достигать 70–80 % случаев. В то же время такой

тип мутаций является крайне редкой находкой при первичных ГБМ ($\leq 10\%$ случаев) [16, 17]. В связи с этим вполне логичными выглядят данные, указывающие на то, что вышеупомянутые мутации ассоциированы с более благоприятным прогнозом [18]. В опухолях с мутациями в гене *IDH1*, как правило, обнаруживают мутации в гене-онкосупрессоре *TP53* (типично для астроцитом) или коделецию 1p/19q (характерный признак олигодендроглиом). Мутации в гене *IDH2* являются редкой находкой (обнаруживаются в $<3\%$ глиом) и никогда не сочетаются с мутациями в гене *IDH1* [17]. Установлено, что ГБМ с диким типом *IDH1* имеют более злокачественный характер и характеризуются агрессивным течением болезни. Обнаружено, что мутации в гене *IDH1* довольно часто ассоциированы с мутациями в генах *TP53* и *ATRX* (см. ниже) и практически исключают наличие в опухолях мутаций/амплификаций генов тирозинкиназных рецепторов, в первую очередь *EGFR* [18] и *PDGFRA*.

Помимо мутаций в генах *IDH1/2*, различия в молекулярно-генетическом статусе глиом затрагивают мутации в генах *ATRX* и *TERT*, регулирующих длину, а также функциональную активность теломер. Показано, что мутации *TERT* обычно коррелируют с коделецией 1p/19q и мутацией *IDH1*. Данный паттерн наиболее характерен для первичных ГБМ и обнаруживается крайне редко у пациентов с астроцитомами grade 2–3, а также со вторичными ГБМ [19]. Напротив, для астроцитом и вторичных ГБМ характерны мутации *ATRX*, которые обычно коррелируют с мутациями *IDH1* и *TP53* [20]. Частота встречаемости мутации *ATRX* в астроцитомах существенным образом варьирует в зависимости от возраста пациентов и встречается у 1/3 детей с данным диагнозом, увеличиваясь с возрастом и достигая 70–80 % у взрослого населения. В то же время данная мутация крайне редко обнаруживается у пациентов с первичными ГБМ [21].

Мутации в гене *TP53* в большей степени характерны для вторичных ГБМ, хотя и могут выявляться у пациентов с первичными ГБМ (до 30 % случаев). Данные мутации и коделеция 1p/19q являются взаимоисключающими и при астроцитомах grade 1–2 обычно рассматриваются как неблагоприятный прогностический фактор, опосредующий более агрессивное течение заболевания [22] (рис. 1).

В глиомах также довольно часто выявляют aberrantную активацию сигнальных путей, регулируемых в первую очередь рецепторными тирозинкиназами. К ним относятся сигнальные пути рецепторов эпидермального фактора роста (*EGFR*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR*), рецептора тромбоцитарного фактора роста (*PDGFR*), фактора роста фибробластов (*FGFR*) и другие, которые определяют чувствительность опухолевых клеток к внешним и внутренним воздействиям (например, гипоксия, ХТ и ЛТ), а также стимулируют процессы неоангиогенеза, жизнеспособность и пролиферацию трансформированных

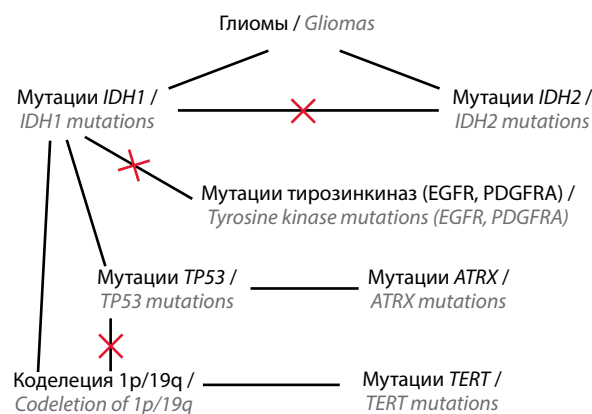


Рис. 1. Корреляционные связи составляющих молекулярно-генетического профиля глиом. Красными линиями зачеркнуты взаимоисключающие молекулярные маркеры. *EGFR* — рецептор эпидермального фактора роста; *PDGFRA* — рецептор тромбоцитарного фактора роста. **Fig. 1.** Correlational relationships within the molecular genetic profile of gliomas, with excluded molecular markers highlighted in red. *EGFR* — epidermal growth factor receptor; *PDGFRA* — platelet derived growth factor receptor α .

клеток. Активация вышеуказанных сигнальных путей, опосредованных рецепторными тирозинкиназами, безусловно, имеет большую прогностическую значимость и определяет оптимальный выбор при проведении таргетной терапии у пациентов с ГБМ (подробнее см. ниже) [2, 10]. Показано, что мутации в гене *EGFR* наиболее часто ассоциированы с анапластическими астроцитомами и первичными ГБМ. В противоположность этому aberrантная активация *PDGFRA*-опосредованного пути чаще наблюдается при вторичных ГБМ. Кроме того, в глиомах обнаруживаются мутации онкосупрессора *PTEN*, что также приводит к конститутивной активации сигнальных путей, в том числе сигнального пути *PI3K/АКТ/mTOR* (*mTOR* — мишень рапамицина млекопитающих), обеспечивающего высокий пролиферативный потенциал опухолевых клеток и ингибирование процессов их апоптоза. Характер мутаций *PTEN* при глиомах и ГБМ разнообразный. Точечные мутации и делеции, встречающиеся практически во всех подвидах глиом и ГБМ, наиболее часто детектируют при первичных и вторичных ГБМ (до 40 % случаев) [4].

Важно отметить, что особенности молекулярно-генетического статуса данных злокачественных новообразований (ЗНО) имеют большое значение как для их дифференциальной диагностики, так и для прогноза заболевания, определяя ответ на стандартную ХТ и ЛТ, а также на терапию таргетными препаратами.

Глиобластомы подразделяются на 4 молекулярно-генетических подтипа: пронеуронные, нейронные, классические и мезенхимальные [4]. Эта классификация основана на различиях в экспрессии генов, которые могут предсказать эффективность лечения. Молекулярно-генетическая характеристика и прогностическая значимость каждого подтипа ГБМ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные молекулярно-генетические маркеры различных подтипов глиобластомы и характер их ответа на химиолучевую терапию**Table 1.** Key molecular genetic markers associated with different subtypes of glioblastoma and their responses to radiotherapy and chemotherapy

Подтип глиобластом Glioblastoma subtype	Молекулярный маркер Molecular marker	Чувствительность к химиолучевой терапии Chemoradiation therapy sensitivity
Пронейронные Proneural	Мутации в генах <i>IDH1</i> , <i>p53</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>NKX2-2</i> и <i>PI3K</i> Mutations in <i>IDH1</i> , <i>p53</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>NKX2-2</i> and <i>PI3K</i> genes	Низкая Low
Нейронные Neural	Экспрессия <i>Fbxo3</i> , <i>Syt1</i> и <i>Gabra</i> <i>Fbxo3</i> , <i>Syt1</i> and <i>Gabra</i> expression	
Классические Classical	Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), отсутствие мутаций в генах <i>p53</i> и <i>IDH1</i> Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression, absence of mutations in <i>p53</i> and <i>IDH1</i> genes	
Мезенхимальные Mesenchymal	Гиперэкспрессия <i>CHI3L1</i> и <i>MET</i> , делеция <i>NF1</i> Hyperexpression of <i>CHI3L1</i> and <i>MET</i> , <i>NF1</i> deletion	Высокая High

Помимо ГБМ, другие глиомы grade 3 и 4 также характеризуются ядерной атипией, некрозом, васкулярной пролиферацией, плеоморфизмом, высокой митотической активностью, диффузной инфильтрацией, неблагоприятным прогнозом и наличием таких молекулярных маркеров, как мутации в генах *TP53*, *ATRX*, *IDH* (миссенс-мутация аргинина 132(1) или 172(2)), *PI3K*, *1p/19q*, *PTEN*, *RB*, *MGMT*, *CDKN2A* и гиперэкспрессия *HIF1-α*, *TERT*, *ELDT1*, *EGFR*, *PDGFRα* [1, 5, 6, 23–25]. Мутационный статус *IDH1/2* и *1p/19q* важен для классификации глиом [26]. Опухоли с наличием мутаций *IDH1/2* отличаются лучшими клиническими результатами, в то время как опухоли без этих мутаций представляют собой наиболее агрессивный тип глиом [26].

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМ

На данный момент стандартное лечение глиом высокой степени злокачественности включает максимально возможное хирургическое удаление опухоли с последующей ЛТ и ХТ с использованием темозоломида [27]. Однако общая выживаемость (ОВ) пациентов, получающих такое лечение, достигает 5 лет только в 7,2 % случаев [28]. Помимо стандартных схем ЛТ и ХТ в арсенале врача-онколога имеются таргетные препараты (ингибиторы рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ и соответствующие моноклональные антитела (мАТ)), воздействующие на aberrантно активированные сигнальные пути в ГБМ. В настоящее время существует несколько методов ингибирования aberrантной активации рецепторных тирозинкиназ: 1) секвестрация лигандов нейтрализующими антителами (АТ); 2) нарушение взаимодействия между лигандами и соответствующими тирозинкиназными рецепторами посредством конкурентного блокирования последних специфическими моноклональными АТ и/или низкомолекулярными ингибиторами;

3) использование ингибиторов малой молекулярной массы для непосредственного блокирования киназной активности рецепторных тирозинкиназ и тирозинкиназ нисходящего сигнального каскада.

Ниже представлены некоторые сигнальные пути, активация которых в ГБМ играет большую роль в патогенезе заболевания и является предпосылкой для применения соответствующих таргетных препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации со стандартными методами нехирургического лечения.

Рецептор эпидермального фактора роста. Аберрантная активация EGFR-сигнального пути является частым признаком ГБМ и выявляется почти в 60 % случаев [29, 30]. В подавляющем большинстве случаев определяются делеции во 2–7-м экзонах, кодирующих N-концевой фрагмент лигандсвязывающего внеклеточного домена EGFR 3-го варианта (EGFRvIII), что приводит к лиганднезависимой активации данного сигнального пути [31] и запускает PI3K- и MAPK-опосредованный сигналинг, способствуя усилению процессов клеточной пролиферации, ангиогенеза и ослаблению процессов апоптоза, обеспечивая тем самым резистентность ГБМ к проводимой терапии [32]. К аналогичному эффекту приводят делеции в 14–15-м экзонах *EGFR*, кодирующих EGFR 2-го варианта (EGFRvII) [33]. Миссенс-мутации *EGFR* встречаются не более чем в 10 % случаев ГБМ и сопровождаются более агрессивным течением заболевания и наихудшим прогнозом [34].

Несмотря на ранее полученные данные доклинических исследований, показавшие достаточную эффективность EGFR-ингибиторов в отношении клеток ГБМ *in vitro* и *in vivo*, результаты клинических испытаний до настоящего времени не являются обнадеживающими. Например, включение EGFR-ингибиторов эрлотиниба или сорафениба в стандартную схему терапии пациентов с ГБМ (темозоломид и ЛТ), а также

их использование в комбинации с ингибиторами ангиогенеза (бевацизумабом) не привело к существенному увеличению показателей ОБ и безрецидивной выживаемости (БРВ) [35–37]. Это могло явиться следствием неспособности эрлотиниба связываться с внеклеточным доменом EGFR. Клинический эффект гефитиниба был незначительно лучше: его применение приводило к увеличению показателей ОБ пациентов с ГБМ. Важно отметить, что у больных, которые получали такую терапию в неоадьювантном режиме, данный таргетный препарат накапливался в опухолевой ткани и вызывал дефосфорилирование EGFR, но, несмотря на это, не приводил к значительному уменьшению размеров опухоли [38]. Депатуксизумаб мафодотин (Depatux-M, АВТ-414), являющийся гуманизированным анти-EGFR МАТ, в комбинации с темозоломидом и ЛТ также не показал значимого увеличения показателей ОБ. В то же время БРВ была значительно выше у пациентов с EGFRvIII-вариантом ГБМ [39], что свидетельствует об избирательности действия этого препарата в отношении различных мутантных форм EGFR. Наилучшие результаты получены при использовании цетуксимаба, применявшегося в комбинации с бевацизумабом и иринотеканом [40, 41]. Однако данное анти-EGFR-АТ связывалось с соответствующими рецепторами в нормальных тканях, что неизбежно приводило к увеличению числа побочных эффектов, в первую очередь со стороны слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и кожных покровов. Нимотузумаб, являющийся гуманизированным анти-EGFR-МАТ, показал свою клиническую эффективность у пациентов с ГБМ при его комбинированном использовании с ХТ и ЛТ. Это подтверждает увеличение периодов ОБ и БРВ пациентов с ГБМ без метилирования *MGMT* [42]. Другие исследования также показали хорошие результаты лечения нимотузумабом в сочетании с химиолучевой терапией: отмечено увеличение вышеуказанных показателей [43, 44]. Результаты клинических испытаний дакомитиниба, являющегося необратимым ингибитором EGFR II поколения, ранее продемонстрировавшего свою эффективность в терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого, оказались также неубедительными в большинстве случаев ГБМ. Тем не менее детальный анализ мутационного профиля EGFR участников данного клинического испытания выявил наилучшие показатели ОБ и БРВ у пациентов с ГБМ с амплификацией *EGFR* без EGFRvIII-варианта. Аналогичные данные получены и при анализе когорт больных ГБМ, участвовавших в клинических исследованиях, посвященных оценке эффективности цетуксимаба [45], что свидетельствует о значительной молекулярно-генетической гетерогенности ГБМ, способной радикальным образом влиять на чувствительность опухоли к таргетным препаратам.

Рецептор фактора роста эндотелия сосудов. Известно, что для многих ЗНО, в том числе ГБМ, характерна активация процессов ангиогенеза вследствие гипер-

продукции проангиогенных факторов, таких как VEGF, PDGF и др. Стимуляция процессов ангиогенеза в ГБМ служит следствием гипоксии, являющейся частым спутником данного заболевания. Показано, что транслокация в ядро индуцированных гипоксией факторов 1 α (HIF-1 α) и 1 β (HIF-1 β) активирует VEGF-сигналинг и объясняет тем самым высокую васкуляризацию в данных опухолях [32, 46].

Рецептор тромбоцитарного фактора роста. Данный сигнальный путь также вовлечен в процессы ангиогенеза, регуляции клеточного цикла, миграции клеток и другие процессы, обуславливающие прогрессирование ЗНО. Активация PDGF-сигналинга также показана для ГБМ [47], его ингибирование приводило к их нейрональной дифференцировке и замедляло процессы туморогенеза [48], что делает весьма привлекательным использование ингибиторов данного сигнального пути в терапии ГБМ.

Рецептор фактора роста фибробластов. Данный сигнальный путь также регулирует процессы ангиогенеза как напрямую, так и опосредованно, активируя VEGFR-сигнальный путь, и участвует в процессах репарации повреждений ДНК, определяя тем самым чувствительность опухолевых клеток к ДНК-повреждающей терапии (ХТ и ЛТ) [49–54]. Опухолевые клеточные линии глиом характеризуются повышенной экспрессией различных типов рецепторов FGFR [54], в то время как нокдаун даже одного из них существенно снижает скорость их пролиферации [55]. Экспрессия различных типов FGFR в глиомах существенным образом варьирует. Тем не менее высокий уровень экспрессии FGFR1 и FGFR2 коррелирует со степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом [56, 57]. Имеются отдельные сообщения о наличии у пациентов с ГБМ слитных генов *TACC-FGFR1* и *TACC-FGFR3*, что является крайне редким событием, взаимоисключающим амплификацию *EGFR*. Наличие таких слитных генов приводит к продукции слитных белков, обладающих аутокаталитической тирозинкиназной активностью [58]. Данные об эффективности селективных FGFR-ингибиторов в терапии пациентов с ГБМ до настоящего времени отсутствуют, а клинические исследования находятся на начальной стадии. В настоящее время проводятся клинические испытания I и II фаз по изучению результативности применения селективных ингибиторов FGFR1-3 AZD4547 и BGJ398 (NCT028224133 и NCT01975701 соответственно) у пациентов с вторичными ГБМ, у которых выявлены мутации *TACC-FGFR1*, *TACC-FGFR3*, а также активирующие мутации первых трех типов *FGFR* и дикий тип *IDH1*. Ингибитор BGJ398 уже имеет коммерческое название — инфигратиниб — и используется в терапии некоторых ЗНО, имеющих активирующие мутации одного из типов рецепторов (например, холангиокарцином). Аналогичные критерии включения в исследование выбраны и для пациентов, участвующих в клинических испытаниях I–II фазы другого необратимого

FGFR-ингибитора — TAS-120 (NCT02052778) [59]. С учетом высокого уровня экспрессии FGFR на многих клетках ЦНС, большой роли FGFR-сигнального пути в поддержании их жизнеспособности, а также внутриопухолевой гетерогенности экспрессии FGFR при ГБМ результаты вышеуказанных клинических испытаний FGFR-ингибиторов, использованных в качестве монотерапии, будут крайне любопытными. Кроме того, поскольку FGFR1 является важным регулятором жизнеспособности стволовых раковых клеток [60] и определяет радиочувствительность ГБМ [61], дальнейшее применение соответствующих селективных ингибиторов в комбинации с химиопрепаратами и/или ЛТ может существенно улучшить прогноз заболевания и уменьшить частоту развития рецидивов ГБМ.

Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1-го типа.

Показано, что активация сигнального пути рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF-1R) усиливает процессы пролиферации и миграции клеток глиом. Также имеются данные, свидетельствующие о корреляции уровня экспрессии данного рецептора с прогрессированием заболевания [62]. Показано, что гиперэкспрессия IGF-1R в ГБМ является неблагоприятным прогностическим признаком и коррелирует со снижением ОВ и БРВ, а также резистентностью к темозоломиду [63].

Помимо активации рецепторных тирозинкиназ в ГБМ также выявляют признаки активации/гиперэкспрессии нерецепторных тирозинкиназ, осуществляющих трансдукцию сигнала внутрь клеток посредством сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK, JNK, SRC, JAK и STAT, описание которых не входит в задачу настоящего обзора и доступно в соответствующей литературе [64–69].

Таким образом, несмотря на то, что ЛТ и ХТ являются наиболее частыми постхирургическими методами лечения глиом, их терапевтическая активность невысока, а длительное применение сопряжено с высокой частотой развития побочных эффектов и имеет ряд ограничений. Включение в существующие схемы стандартной терапии ГБМ таргетных препаратов эффективно лишь для узких когорт пациентов, имеющих вышеуказанные особенности молекулярно-генетического статуса опухоли. Помимо этого, к причинам недостаточной эффективности названных методов терапии ГБМ следует отнести высокую инфильтрацию глиом, внутриопухолевую и межопухолевую гетерогенность, наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и иммуносупрессивное микроокружение [70]. Наличие последнего фактора, по мнению ряда исследователей, является одним из основных механизмов, определяющих неблагоприятное течение заболевания. В связи с вышеизложенным существуют различные подходы к коррекции иммунологических нарушений у пациентов с ГБМ, которые во многом имеют сходство с иммунокорректирующими мероприятиями при других онкологических заболеваниях.

На протяжении длительного времени ЦНС рассматривалась в качестве одного из примеров иммунологически привилегированных систем вследствие наличия ГЭБ, обуславливающего присутствие в головном мозге иммунокомпетентных, в том числе антигенпрезентирующих, клеток в крайне незначительных количествах. Данная точка зрения в последние годы подверглась существенному пересмотру: показано проникновение в ЦНС активированных лимфоцитов, что подтвердило факт активного взаимодействия иммунной системы и ЦНС. Кроме того, следует учитывать, что различные патологические процессы в ЦНС, в том числе опухолевые, сопровождаются повышением проницаемости ГЭБ за счет гиперпродукции противовоспалительных цитокинов, что способствует созданию оптимальных условий для хемотаксиса иммунокомпетентных клеток непосредственно в опухоль. Несмотря на то, что по сравнению с другими солидными опухолями при ГБМ обычно не обнаружено высокой инфильтрации Т- и НК-клеток (НК — естественные киллеры), в настоящее время активно разрабатываются новые подходы и стратегии по стимуляции иммунной системы при различных разновидностях ЗНО головного мозга [8, 9].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

В настоящее время выделяют 4 основных вида иммунотерапии (ИТ) злокачественных глиом:

- 1) ИТ с использованием ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа;
- 2) иммуномодулирующую цитокинотерапию (системная терапия, ЛАК-терапия (ЛАК — лимфокин-активированные киллеры));
- 3) адоптивную ИТ (пептидные и дендритные вакцины);
- 4) CAR-T-терапию (CAR — химерный антигенный рецептор) (рис. 2).

Иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

Данный вид ИТ заключается в ингибировании выделяемых глиомами факторов, подавляющих воздействие иммунной системы человека на опухолевые клетки. Основными молекулярными мишенями в данном случае являются молекулы рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1)/лиганда PD-L1 и CTLA-4.

Лиганд PD-L1 — трансмембранный гликопротеин, который при нормальных условиях выделяется макрофагами, Т- и В-клетками, дендритными и эпителиальными клетками при воспалительном процессе [71–75]. Также PD-L1 продуцируется опухолевыми клетками как защитный механизм для избегания атаки иммунными клетками организма [75]. Он выполняет проопухолевую функцию, связываясь с рецепторами и активируя сигнальные пути (MAPK, WNT, Hedgehog, транскрипционный ядерный фактор κB (NF-κB), JAK/STAT, PI3K/AKT), повышающие выживаемость раковых клеток, что ведет к росту опухоли и развитию болезни [75, 76].

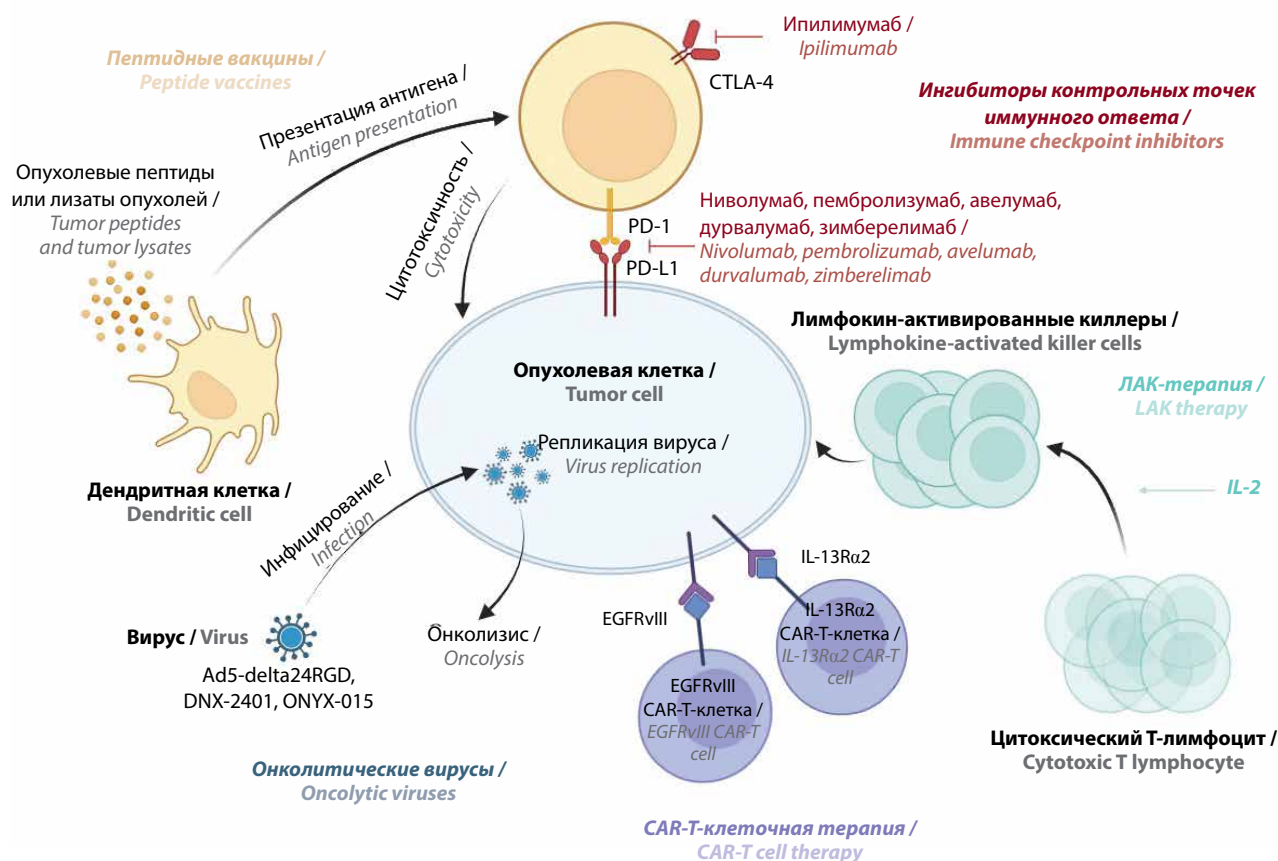


Рис. 2. Современные методы иммунотерапии злокачественных глиом: терапия с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, онколитических вирусов и пептидных вакцин, ЛАК-терапия (цитокиноотерапия), CAR-T-иммунотерапия (CAR – химерный антигенный рецептор). EGFRvIII – рецептор эпидермального фактора роста 3-го варианта; IL-13Ra2 – интерлейкин 13Ra2; PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; IL-2 – интерлейкин 2

Fig. 2. Current strategies for malignant gliomas immunotherapy: immune checkpoint inhibitors, cancer vaccines and oncolytic viral therapy, LAK-therapy, CAR-T-immunotherapy (CAR – chimeric antigen receptor). EGFRvIII – epidermal growth factor receptor variant III; IL-13Ra2 – interleukin 13Ra2; PD-1 – receptor for programmed cell death 1; PD-L1 – ligand of the receptor for programmed cell death 1; IL-2 – interleukin 2

Результаты исследований показали, что экспрессия PD-L1 может быть индуцирована следующими факторами:

- интерферон (INF) γ связывается с рецепторами IFNGR, происходит активация JAK/STAT-сигнального пути, что приводит к активации IRF-1 и повышает уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках;
- снижение экспрессии PTEN вызывает активацию PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути, который увеличивает экспрессию PD-L1;
- повышенное метилирование промотора ДНК приводит к усилению экспрессии PD-L1;
- потеря функции нейрофибромина NF-1 коррелирует с гиперэкспрессией PD-L1;
- фактор дифференцировки роста (GDF-15) стимулирует экспрессию PD-L1 через Smad2/3-сигнальный путь в клетках ГБМ [76–82].

Наиболее высокий уровень экспрессии PD-L1 наблюдается в мезенхимальных глиомах, что делает их более чувствительными к лечению, в то время как наименьшая экспрессия PD-L1 обнаруживается у пронеуронных глиом [76]. Более того, PD-L1 стимулирует иммуносупрессию и изменяет микроокружение опухоли [77].

Одним из первых препаратов, ингибирующих PD-L1, стал ниволумаб, который представляет собой моноклональные иммуноглобулины G (IgG), воздействующие на рецептор PD-1 и блокирующие его связывание с соответствующими лигандами (PD-L1 и PD-L2) [83]. Однако результаты некоторых исследований показали, что в случае вторичных ГБМ терапевтический эффект этого препарата не превышает эффекта другого таргетного препарата – бевацизумаба, поскольку медиана ОБ пациентов с ГБМ при использовании как ниволумаба, так и бевацизумаба составила около 10 мес [81, 84, 85].

В случае первичных ГБМ наиболее эффективным оказался ниволумаб в сочетании с ипилимумабом [86]. Использование комбинации ниволумаб + ЛТ + темозоломид в терапии первичных немиелиновых ГБМ с мутациями *MGMT* показало хорошие результаты, что стало основанием для планирования и проведения дальнейших клинических испытаний [87]. Тем не менее вышеуказанная комбинация препаратов не продемонстрировала эффективности и не оказала существенного влияния на ОВ пациентов с первичной миелиновой ГБМ с аналогичным с мутациями в гене *MGMT* [88].

Помимо ниволумаба другой таргетный препарат — пембролизумаб — также показал свою эффективность в лечении пациентов с ГБМ [89, 90]. Тем не менее данные о его эффективности неоднозначны. В частности, показано, что использование этого препарата как в отдельности, так и в комбинации с бевацизумабом не приводит к значимому увеличению медианы ОВ пациентов со вторичными ГБМ [91]. У больных, не отвечающих на терапию, выявлены мутации *PTEN*, которые способствуют формированию иммуносупрессивного микроокружения опухоли [92]. Таким образом, противоречивые результаты могут быть обусловлены различиями в молекулярно-генетическом профиле опухолей [92].

Препараты авелумаб и дурвалумаб, являющиеся ингибиторами PD-L1, также были включены в исследования по изучению эффективности ИТ глиом.

В большинстве случаев не отмечено увеличение медианы ОВ пациентов с ГБМ, получавших данную терапию [93–96].

Другой молекулярной мишенью рассматриваемого вида ИТ является цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4), который является рецептором, связывающимся с молекулой B7 и блокирующим иммунный ответ посредством ингибирования процессов активации Т-клеток [96]. Принципы действия CTLA-4 и PD-1 схожи, однако лигандами CTLA-4 являются CD86 и CD80 [95]. CTLA-4 — гомолог CD28, но, в отличие от CD28, при связывании с B7 этот рецептор не продуцирует стимулирующий сигнал, который должен активировать Т-клетки [97]. CTLA-4 отличается от PD-L1 также и тем, что влияет на активацию регуляторных Т-клеток, в то время как воздействие PD-L1 на эти клетки неясно [96, 98–101]. Ингибитором CTLA-4 является ипилимумаб — моноклональное IgG-АТ, блокирующее взаимодействие B7 и CTLA-4, что увеличивает активацию и пролиферацию Т-клеток [62]. Свойства этого препарата активно изучаются в целях определения его эффективности в лечении ГБМ. Показано, что терапия ГБМ с использованием ипилимумаба (в дозе 3 мг/кг каждые 3 нед) и бевацизумаба (в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед) приводит к существенным изменениям в характере течения заболевания: у 31 % пациентов выявлен частичный ответ, у 31 % — стабилизация процесса, у 38 % — прогрессирование за-

Таблица 2. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа и их молекулярные мишени

Table 2. Immune checkpoint inhibitors and their molecular targets

Молекулярная мишень Molecular target	Препарат Drug	Источник/исследование Source/study
PD-1/PD-L1	Ниволумаб Nivolumab	[81, 83–88]
	Пембролизумаб Pembrolizumab	[89–92]
	Авелумаб Avelumab	[93–96]
	Дурвалумаб Durvalumab	
	Зимберелимаб Zimberelimab	NCT04656535
CTLA-4	Ипилимумаб Ipilimumab	[62, 63], NCT02311920, NCT02017717
CD366 (TIM-3)	Тоцилизумаб Tocilizumab	[102]
CD233 (LAG-3)	Урелумаб Urelumab	[103]
TIGIT	Тираголумаб, домваналимаб Tiragolumab, domvanalimab	[104–107], NCT04656535

болевания [63]. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний, посвященных изучению эффективности ипилимумаба при ГБМ (NCT02311920, NCT02017717).

Помимо молекул PD-1/PD-L1, а также CTLA-4, роль которых в модуляции активности лимфоцитов при многих онкологических заболеваниях (в том числе ГБМ) доказана, в последнее время появились данные о ряде других молекул, экспрессирующихся на клетках опухоли и ее микроокружения и выполняющих аналогичную функцию. Их вполне резонно можно рассматривать в качестве перспективных терапевтических мишеней. К ним относят молекулы CD366, или TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin-domain containing protein-3), CD233, или LAG-3 (lymphocyte activation gene-3), TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM) domains) [102–105, 108].

Роль вышеуказанных молекул в формировании иммунологической толерантности при ЗНО показана в доклинических исследованиях. Например, использование нейтрализующих анти-TIGIT-АТ, применяемых в комбинации с анти-PD-1- или анти-PD-L1-АТ, приводило к существенному усилению действия последних в доклинических исследованиях на ксенографтных моделях рака кишечника, молочной железы и ГБМ, в то время как использование анти-TIGIT-АТ в виде монотерапии оказалось малоэффективным [106, 107]. В настоящее время активно проводятся клинические испытания по изучению результативности применения ингибиторов вышеуказанных молекул в терапии ряда онкологических заболеваний, в том числе ГБМ. Например, эффективность домваналимаба (AB154), являющегося Fab-фрагментом IgG1 к TIGIT, в комбинации с анти-PD-L1-ингибитором зимберелимабом в настоящее время оценивается в клиническом испытании, в которое вошли пациенты с вторичными ГБМ (NCT04656535). Эффективность данной комбинации таргетных препаратов в настоящее время оценивается и в отношении других ЗНО, включая распространенные и метастатические формы солидных опухолей различной локализации (NCT03628677), а также PD-L1-положительный рак легкого (NCT04262856).

Наиболее изученные ИКТ иммунного ответа и их молекулярные мишени представлены в табл. 2.

Иммуномодулирующая цитокинотерапия (системная, ЛАК-терапия)

Системная цитокинотерапия. Цитокинотерапия является одним из самых распространенных методов коррекции иммунологических нарушений при многих заболеваниях, в том числе онкологических. Несмотря на относительную простоту и доступность данного подхода, широкое использование этой терапии имеет ряд существенных ограничений и сопровождается развитием побочных эффектов. Одним из наиболее серьезных

нежелательных явлений является септикоподобный синдром, развивающийся вследствие дистантного действия цитокинов, приводящих к системной активации иммунной системы вследствие каскадного запуска продукции цитокинов клетками различного происхождения и последующего развития системной воспалительной реакции [109, 110].

Имеются многочисленные данные, подтверждающие иммуносупрессивное действие ГБМ посредством синтеза и продукции различных иммуносупрессивных молекул и цитокинов — интерлейкина (IL) 6, MCP-1, VEGF, CCL-2, IDO, HIF-1 α , PD-L1 и др. [64, 70].

Некоторые из вышеуказанных цитокинов оказывают негативное влияние на функциональную активность миелоидных клеток (макрофагов и моноцитов), снижают фагоцитарный индекс и функциональную активность Т-клеток, нарушают созревание дендритных клеток, а также могут вызывать запрограммированную клеточную гибель (апоптоз) лимфоцитов [64, 70]. Цитокины оказывают либо иммуностимулирующий, либо иммуносупрессивный эффект в зависимости от микроокружения опухоли [111]. Наибольшая противоопухолевая активность показана в отношении цитокинов IL-2, IL-4, IL-13 и трансформирующего фактора роста (TGF) β [111–121].

Интерфероны также принимают участие в формировании адекватного противоопухолевого иммунного ответа. На основе происхождения и функций INF подразделяются на 3 типа. К 1-му типу относятся INF- α , INF- β , INF- ϵ , INF- κ и INF- Ω , ко 2-му — INF- γ , к 3-му — INF- λ [122, 123]. Интерфероны 1-го типа стимулируют клетки иммунной системы, подавляют рост опухолевых клеток и инициируют их апоптоз, стимулируют экспрессию белков, которые препятствуют делению опухолевой клетки в фазе G [124]. Интерфероны 2-го типа участвуют в регуляции количества Т-клеток и увеличении количества белков, играющих роль в иммунном ответе [125]. По сравнению с INF 1-го типа INF- γ выполняет иммуномодулирующую функцию вместо противовирусной или противоопухолевой. Функции INF 3-го типа схожи с функциями INF 1-го типа. Результаты двух исследований II фазы продемонстрировали, что использование INF- α (0,5 мкг) в сочетании с темозоломидом (в дозе 150–200 мгм⁻²/день на протяжении 5 мес) не показало увеличения медианы ОВ пациентов [126]. Данные, полученные в ходе еще одного исследования I фазы с применением INF- β и темозоломида, продемонстрировали увеличение показателей ОВ пациентов с первичными ГБМ до 17,1 мес и пациентов со вторичными ГБМ — до 14,6 мес [127].

Трансформирующий фактор роста β 2. Повышенная экспрессия TGF- β 2 наблюдается в 90 % глиом высокой степени злокачественности, ее уровень коррелирует с прогрессированием заболевания [128]. Функции TGF- β 2 заключаются в ингибировании активации иммунных клеток, блокировании противоопухолевого эффекта и иммуносупрессии. В связи с вышеизложенным

интересными являются данные по изучению эффективности трабедерсена (AP-12009) — синтетического антисмыслового олигодеоксинуклеотида, комплементарного с матричной РНК TGF- β 2 [129]. Результаты клинических исследований показали, что включение этого препарата в стандартные схемы лечения ГБМ благоприятно сказывается на ОВ пациентов и улучшает ответ на терапию [130].

Следует подчеркнуть, что эффективность цитокиновой терапии у пациентов с ГБМ весьма ограничена. Это обусловлено в первую очередь коротким периодом полувыведения цитокинов и невозможностью достижения их оптимальных концентраций в головном мозге без существенного повышения вводимых концентраций. Последнее чревато развитием серьезных системных побочных эффектов, среди которых следует выделить цитокиновый шторм, напоминающий картину септикоподобного шока, а также аутоиммунные реакции.

ЛАК-терапия. Для минимизации вышеперечисленных побочных эффектов сделаны попытки адаптировать цитокинотерапию и активировать аутологичные лимфоциты *ex vivo* с помощью различных цитокинов, в первую очередь IL-2, для их последующего введения пациенту. Данный подход получил название ЛАК-терапии. Лимфокин-активированные киллеры (ЛАК) стали первыми клетками, используемыми для адоптивной ИТ ГБМ. Их комбинация с IL-2 показала положительные результаты [131–133]. Однако в связи с появлением более эффективных методов лечения воздействие ЛАК на ГБМ в последнее время активно не изучается.

Адоптивная иммунотерапия

Данный подход основан на индукции эффективного противоопухолевого иммунитета у пациентов с ГБМ. Решение этой задачи предполагает создание противоопухолевых вакцин, направленных на стимуляцию иммунных эффекторных клеток, а также на усиление их инфильтрации в опухоли, облегчение распознавания ими опухолевых антигенов и последующей элиминации опухолевых клеток посредством их гибели по механизму апоптоза.

К основным методам активной ИТ ГБМ в настоящее время относят применение пептидных вакцин, вакцин, полученных с использованием аутологичных дендритных клеток, а также (с определенной долей условности) онколитических вирусов. В результате использования вышеперечисленных терапевтических подходов в организме формируется длительный антигенспецифический иммунный ответ [108].

Пептидные вакцины. Данный тип вакцин создается на основе нуклеиновых кислот, вводимых в виде сегмента генов, ДНК или РНК, кодирующих определенные опухолевые антигены, что приводит к индукции противоопухолевого иммунного ответа. РНК-вакцины имеют ярко выраженные преимущества по сравнению с ДНК-вакцинами, обусловленные их способностью

к прямой трансляции опухолевых антигенов, а также более высокой безопасностью, однако они имеют и существенные недостатки, связанные с высокими чувствительностью РНК к нуклеазам и скоростью деградации. Несмотря на очевидную антигенность ГБМ и экспрессию довольно большого количества мутантных молекул, способных стать мишенями для иммунной системы (например, EGFR, NF1, PDGFRA, PTEN, TERT, RB1, TP53, IDH1, PIK3CA и PIK3R1 и др.), количество пептидных вакцин весьма ограничено [134, 135]. В качестве примера пептидной вакцины для ИТ ГБМ можно привести вакцину риндопепимут (RINTEGA®, CDX-110), направленную на генерацию иммунного ответа против мутантной формы рецептора EGFRvIII, экспрессия которого обнаруживается примерно у 1/3 пациентов с первичными ГБМ [136].

Результаты клинических испытаний (NCT01480479) показали эффективность комбинированного использования данной вакцины в сочетании с темозоломидом, что приводило к увеличению выживаемости пациентов без прогрессирования (6,4 мес) и медианы ОВ до 15,2 мес [137, 138]. Тем не менее клинические данные неоднозначны; имеются свидетельства о неэффективности вышеуказанной комбинированной терапии. Более того, производитель данной вакцины (Celldex Therapeutics, Inc., США) остановил проведение клинических испытаний III фазы по причине отсутствия значимых различий в ОВ и БРВ между контрольной группой пациентов с ГБМ и исследуемой, получающей риндопепимут [139].

На более ранней стадии разработки находится вакцина IMA950, которая состоит из 11 опухолевых-специфических пептидов, ассоциированных с ГБМ [140]. Ожидалось, что формирование поликлонального иммунного ответа будет более эффективным, что подтвердили результаты клинических испытаний, показавшие увеличение медианы ОВ до 15,3 мес и выживаемости без прогрессирования до 9 мес в группе пациентов, получавших терапию данной вакциной [140]. Еще одним примером перспективной пептидной вакцины, используемой для лечения ГБМ, является вакцина NoeVax, содержащая до 20 длинных пептидов, разделенных на 4 пула (по 3–5 пептидов на пул). Ее эффективность оценивается у взрослых пациентов с MGMT-неметилированными первичными ГБМ (NCT02287428). Также показана высокая иммуногенность пептидов данной вакцины, что проявлялось в существенном усилении продукции INF- γ лимфоцитами периферической крови больных [141].

Дендритные вакцины. Еще один подход для активной стимуляции антигенспецифического противоопухолевого иммунного ответа основан на использовании так называемых дендритных вакцин, принцип действия которых заключается в получении от пациента с ЗНО дендритных клеток и их последующей обработке специфическими антигенными детерминантами и обратном введении в организм больного, от которого

были ранее получены клетки-предшественники дендритных клеток (чаще всего моноциты периферической крови) [142].

Таким образом, дендритные вакцины могут содержать различный антигенный материал, источником которого являются как хорошо известные опухолевые пептиды, так и лизаты опухолей, а также ДНК и РНК. В настоящее время имеются данные о большом количестве проходящих и уже завершившихся клинических испытаний по оценке безопасности и эффективности разных дендритных вакцин для лечения ГБМ (NCT02049489, NCT01808820, NCT01902771 и др.), результаты некоторых из них показали значимое увеличение медианы ОВ пациентов с первичными ГБМ [142–148].

CAR-T-клеточная терапия

В настоящее время CAR-T-клеточная терапия является одним из наиболее перспективных и быстро развивающихся методов ИТ ЗНО [149]. Основным принципом данного подхода является получение Т-клеток от пациента, их иммуноредактирование с целью производства химерных рецепторов, способных распознавать трансформированные клетки [150]. После пролиферации *in vitro* полученные ранее Т-клетки вводятся обратно больному для запуска противоопухолевого ответа [151]. Наибольшая эффективность CAR-T-клеточной терапии показана при онкогематологических заболеваниях. Например, продемонстрирована высокая эффективность применения анти-CD19 CAR-T-клеток в лечении пациентов с рефрактерными формами лимфом, что приводило к полной регрессии заболевания и сохранению терапевтического эффекта на протяжении более 4 лет [152]. Успехи использования данного подхода к терапии ГБМ и других солидных опухолей до настоящего времени гораздо более скромные. Это обусловлено многими факторами, среди которых следует выделить: 1) отсутствие и/или утрату специфических опухолевых антигенов и гетерогенность опухоли [153]; 2) наличие ГЭБ; 3) иммуносупрессивное микроокружение ГБМ, возникающие вследствие гиперпродукции отдельных цитокинов (например, IL-6, IL-10 и TGF-β2), наличие в опухоли регуляторных клеток (Tregs), опухоль-ассоциированных макрофагов, фибробластов, миелоидных клеток-супрессоров (MDSC), а также лигандов ИКТ иммунного ответа, ингибирующих активность цитотоксических Т-клеток [154–157].

Основными молекулярными мишенями, рассматриваемыми в настоящее время при разработке данной стратегии ИТ ГБМ, являются рецепторы IL-13, человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), а также EGFRvIII — наиболее распространенная мутация *EGFR*, которая встречается в 30 % случаев глиом высокой степени злокачественности, особенно в мультиформных ГБМ [157–162]. К перспективным, но гораздо менее изученным

молекулярным мишеням для CAR-T-терапии ГБМ также относят GD2, MUC1, CD147 и EphA2.

Эффективность и безопасность генно-модифицированных аутологичных и аллогенных Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности IL-13Rα2, оценивалась в нескольких клинических испытаниях (NCT01975701, NCT02208362, NCT00730613, NCT01082926); в ряде случаев показаны положительные результаты данной терапии. Например, у некоторых пациентов, участвовавших в клиническом испытании I фазы NCT02208362, интракраниальное введение модифицированных лимфоцитов приводило к частичной (а в 1 случае — к полной) регрессии внутримозговых поражений спустя 6–7 мес после начала терапии. Тем не менее, даже несмотря на успешность данного лечения, у отдельных больных, практически во всех случаях спустя 7–8 мес после его начала, наблюдались признаки рецидивирования опухоли, что, по всей видимости, обусловлено изменениями молекулярной мишени и/или снижением уровня экспрессии IL-13Rα2 в опухолевой ткани [159]. Следует отметить, что во всех случаях использования данного подхода у пациентов не было признаков повреждения нормальной ткани и серьезных побочных эффектов, а благодаря наличию определенных репортерных конструкций в генетически модифицированных Т-клетках удалось подтвердить повышение накопления данных лимфоцитов в опухолевой ткани с помощью позитронной эмиссионной томографии [163].

Результаты исследования эффективности и безопасности применения CAR-T-клеток, экспрессирующих на своей поверхности Her2neu, также представлены в современной научной литературе. Результаты клинического испытания I фазы NCT01109095, в котором участвовали 17 пациентов с прогрессирующими ГБМ, показали умеренно положительный эффект введения HER2-CAR-T-клеток, который оценивался по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга спустя 6 нед после первой инфузии. У 1 больного отмечен частичный ответ на терапию, а у 7 наблюдались признаки стабилизации заболевания в течение 8–29 мес. Медиана ОВ этих 8 пациентов составила 24 мес после установления диагноза и 11 мес после начала лечения. Стоит отметить, что данная терапия не сопровождалась развитием серьезных побочных эффектов [164].

Эффективность ретровирусно-трансдуцированных EGFRvIII CAR-T-клеток при ГБМ оценивалась в нескольких клинических испытаниях. В пилотном клиническом испытании NCT01454596 не удалось доказать их клинический эффект, поскольку у большинства пациентов (у 16 из 18), получавших комбинированную ХТ циклофосфамидом и флударабином в сочетании с инфузиями EGFRvIII CAR-T-клеток, отмечено прогрессирование опухолевого процесса менее чем через 3 мес после начала CAR-T-терапии. Как и в других ранее описанных случаях, стремительное уменьшение эффективности инфузий EGFRvIII

CAR-T-клеток могло быть обусловлено потерей или снижением экспрессии EGFRvIII в резецированных опухолях. Помимо этого, данный вид терапии сопровождался развитием серьезных побочных эффектов преимущественно неврологического характера, а также со стороны органов дыхательной системы [161]. К настоящему времени имеются результаты клинических исследований I фазы по изучению эффективности и безопасности генно-модифицированных Т-клеток, воздействующих на другие типы вышеупомянутых рецепторов, а именно GD2 (NCT03252171, NCT04099797), CD147 (NCT04045847) и EphA2 (NCT02575261). В подавляющем большинстве случаев отмечены кратковременный терапевтический эффект и умеренная токсичность.

Таким образом, несмотря на разнообразие модификаций и способов доставки CAR-T-клеток, на сегодняшний день результаты клинических испытаний по оценке эффективности CAR-T-терапии при ГБМ не доказали их эффективность в достижении выраженного и продолжительного противоопухолевого эффекта. Поэтому в качестве наиболее перспективных подходов дальнейшего использования CAR-T-клеток в терапии пациентов с ГБМ рассматривается их использование в составе комбинированной терапии, направленной в том числе на устранение основных факторов, способных нивелировать эффективность CAR-T-клеток в ГБМ. Одним из таких подходов является комбинирование CAR-T-терапии с применением ИКТ иммунного ответа (например, PD-1), что может поддержать численность и сохранить функциональную активность модифицированных Т-клеток в опухолевой ткани в течение более длительного времени. Например, в настоящий момент проводятся клинические испытания по изучению безопасности и эффективности EGFRvIII CAR-T-клеток, используемых в комбинации с пембролизумабом (NCT03726515). Аналогичные исследования выполняются в отношении IL-13R α 2 CAR-T-клеток, применяемых в комбинации с ниволумабом и/или ипилимумабом (NCT04003649).

Существенным ограничивающим фактором подобных исследований является увеличение частоты побочных эффектов, в том числе обусловленных гиперактивацией иммунной системы и выбросом цитокинов. В качестве альтернативного подхода, позволяющего избежать негативных последствий применения ИКТ иммунного ответа, разработана поливалентная генетическая конструкция Т-клеток, воздействующая на 3 основных типа рецепторов опухолевых клеток: HER2, IL-13R α 2- и EphA2. В настоящее время данные исследования находятся на доклинической стадии. Показано, что генно-модифицированные Т-клетки, экспрессирующие сразу 3 антигенспецифичных фрагмента

HER2, IL-13R α 2- и EphA2, обладают высокой цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток *in vitro*. Это подтверждается результатами исследований на ортотопических моделях опухолей [163]. Для повышения персистенции CAR-T-клеток в опухолевой ткани и увеличения таким образом продолжительности эффекта от CAR-T-терапии также используют методы коэкспрессии модифицированными клетками иммунорегуляторных цитокинов, например IL-15. Показано, что секреция IL-15 улучшает персистенцию IL-13R α 2 CAR-T-клеток и приводит к усилению их противоопухолевой активности *in vivo*. Тем не менее достигнутый положительный эффект был непродолжительным [165].

ДРУГИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМ

Еще одним перспективным методом терапии глиобластом является использование онколитических вирусов для разрушения раковых клеток [23]. Начальный этап исследований по изучению возможностей вирусного онколиза ГБМ связан с вирусами паротита и рекомбинантного вируса герпеса. В настоящее время описано довольно большое количество механизмов взаимодействий онколитических вирусов с раковыми клетками, а также охарактеризованы отдельные группы вирусов-кандидатов, разрабатываемых на основе как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов. Например, результаты доклинических исследований аденовирусных конструкций (Ad5-delta24RGD или DNX-2401) показали их высокую эффективность в сочетании с ЛТ, что привело к значительному уменьшению размеров ГБМ у подавляющего числа экспериментальных животных [166]. Последующие данные, полученные в ходе клинических исследований I фазы, также показали существенный положительный терапевтический эффект DNX-2401, что проявлялось в уменьшении размеров ГБМ более чем у 95 % пациентов и сопровождалось значительным (более 3 лет) увеличением показателей ОВ более чем у 20 % больных [167]. Результаты исследований с использованием другого аденовируса — ONYX-015 — также были положительными: наблюдалось увеличение показателей ОВ и БРВ пациентов с ГБМ, что не сопровождалось развитием серьезных побочных эффектов [168].

Помимо использования аденовирусов применение вирусов простого герпеса и полиомиелита также рассматривается в качестве перспективного подхода к онколизису при ГБМ [169]. Результаты клинических испытаний I фазы, в ходе которых изучалась эффективность вышеуказанных вирусов, тоже продемонстрировали увеличение показателей ОВ пациентов с ГБМ [170, 171].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные методы лечения ГБМ диктуют необходимость учета основных клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухолей, в том числе маркеров иммунологического статуса как ГБМ, так и пациента. Разрабатываемые подходы к коррекции иммунологических нарушений у больных с ГБМ, безусловно, должны учитывать типовые иммунологические характеристики опухолей и их микроокружения. В ряде случаев они являются примерами персонализированной терапии

ГБМ (например, использование пептидной или дендритной вакцины).

На наш взгляд, большинство представленных в обзоре подходов к ИТ ГБМ крайне перспективны и способны улучшить прогноз данного заболевания. Достижение оптимального терапевтического эффекта ИТ ГБМ возможно при ее сочетании со стандартными методами, а в ряде случаев при ее комбинированном применении с таргетными препаратами, ингибирующими aberrantную активацию сигнальных путей в опухолевых клетках.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barh D., Carpi A., Verm M. et al. Cancer biomarkers: minimal and noninvasive early diagnosis and prognosis. NY: CRC Press, 2014.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
- Кобяков Г.Л., Бекашев А.Х., Голанов А.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли* 2018;8(3):83–99. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-83-99
- Kobyakov G.L., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2018;8(3):83–99. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-83-99
- Verhaak R.G., Hoadley K.A., Purdom E. et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010;17(1):98–110. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020
- Ma R., Taphoorn M.J., Plaha P. Advances in the management of glioblastoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(10):1103–11. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325334
- Генс Г.П., Санников В.Д., Милейко В.А., Лебедева А.А. Глиобластома: молекулярно-генетический портрет и современные терапевтические стратегии лекарственного лечения. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(3):60–76. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-60-76
- Gens G.P., Sanikovich V.D., Mileyko V.A., Lebedeva A.A. Glioblastoma: a molecular genetic portrait and modern therapeutic strategies for drug treatment. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2021;8(3):60–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-60-76
- Rocha Pinheiro S.L., Lemos F.F.B., Marques H.S. et al. Immunotherapy in glioblastoma treatment: Current state and future prospects. *World J Clin Oncol* 2023;14(4):138–59. DOI: 10.5306/wjco.v14.i4.138
- Agosti E., Zeppieri M., De Maria L. et al. Glioblastoma immunotherapy: a systematic review of the present strategies and prospects for advancements. *Int J Mol Sci* 2023;24(20):15037. DOI: 10.3390/ijms242015037
- Coxon A.T., Johans T.M., Dunn G.P. An innovative immunotherapy vaccine with combination checkpoint blockade as a first line treatment for glioblastoma in the context of current treatments. *Mo Med* 2020;117(1):45–9.
- Коновалов Н.А., Асютин Д.С., Шайхаев Е.Г. и др. Молекулярные биомаркеры астроцитом головного и спинного мозга. *Acta Naturae (русскоязычная версия)* 2019;11(2):41:17–27.
- Kononov N.A., Asyutin D.S., Shayhaev E.G. et al. Molecular biomarkers of brain and spinal cord astrocytomas. *Acta Naturae* 2019;11(2):41:17–27. (In Russ.).
- Кузнецова Н.С., Гурова С.В., Гончарова А.С. и др. Современные подходы к терапии глиобластомы. *Южно-Российский онкологический журнал* 2023;4(1):52–64. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-6
- Kuznetsova N.S., Gurova S.V., Goncharova A.S. et al. Modern approaches to glioblastoma therapy. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2023;4(1):52–64. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-6
- Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Новикова И.А. и др. Современные достижения САТ-Т иммунотерапии для лечения глиобластомы. *Медицинская иммунология* 2021;23(3):483–96. DOI: 10.15789/1563-0625-RAI-2111
- Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., Novikova I.A. et al. Recent achievements in CAR-T cell immunotherapy for glioblastoma treatment. *Medical Immunology (Russia)* 2021;23(3):483–96. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-RAI-2111
- Yang H., Ye D., Guan K.L. et al. *IDH1* and *IDH2* mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5562–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1773
- Dang L., White D.W., Gross S. et al. Cancer-associated *IDH1* mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462(7274):739–44. DOI: 10.1038/nature08617
- Noushmehr H., Weisenberger D.J., Diefes K. et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 2010;17(5):510–22. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.03.017
- Yan H., Parsons D.W., Jin G. et al. *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765–73. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710
- Huse J.T., Aldape K.D. The evolving role of molecular markers in the diagnosis and management of diffuse glioma. *Clin Cancer Res* 2014;20(22):5601–11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0831
- Zou P., Xu H., Chen P. et al. *IDH1/IDH2* mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(7):e68782. DOI: 10.1371/journal.pone.0068782
- Anderson M.D., Gilbert M.R. Clinical discussion of the management of anaplastic oligodendroglioma/oligoastrocytoma (both codeleted and noncodeleted). *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5):665–72. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0070
- Jiao Y., Killela P.J., Reitman Z.J. et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget* 2012;3(7):709–22. DOI: 10.18632/oncotarget.588

21. Karsy M., Guan J., Cohen A.L. et al. New molecular considerations for glioma: IDH, ATRX, BRAF, TERT, H3 K27M. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(2):19. DOI: 10.1007/s11910-017-0722-5
22. England B., Huang T., Karsy M. Current understanding of the role and targeting of tumor suppressor p53 in glioblastoma multiforme. *Tumour Biol* 2013;34(4):2063–74. DOI: 10.1007/s13277-013-0871-3
23. Kamran N., Alghamri M.S., Nunez F.J. et al. Current state and future prospects of immunotherapy for glioma. *Immunotherapy* 2018;10(4):317–39. DOI: 10.2217/imt-2017-0122
24. Marumoto T., Saya H. Molecular biology of glioma. *Adv Exp Med Biol* 2012;746:2–11. DOI: 10.1007/978-1-4614-3146-6_1
25. Network T.C. Corrigendum: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2013;494(7438):506. DOI: 10.1038/nature11903
26. Galbraith K., Snuderl M. Molecular pathology of gliomas. *Surg pathol clin* 2021;14(3):379–86. DOI: 10.1016/j.path.2021.05.003
27. Halperin E.C., Brady L.W., Wazer D.E. et al. *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
28. Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol* 2020;22(12 Suppl. 2): iv1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200
29. Maire C.L., Ligon K.L. Molecular pathologic diagnosis of epidermal growth factor receptor. *Neuro Oncol* 2014; 16(Suppl. 8):viii1–6. DOI: 10.1093/neuonc/nou294
30. Westphal M., Maire C.L., Lamszus K. EGFR as a target for glioblastoma treatment: an unfulfilled promise. *CNS Drugs* 2017;31(9):723–35. DOI: 10.1007/s40263-017-0456-6
31. Yamazaki H., Ohba Y., Tamaoki N. et al. A deletion mutation within the ligand binding domain is responsible for activation of epidermal growth factor receptor gene in human brain tumors. *Jpn J Cancer Res* 1990;81(8):773–9. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1990.tb02644.x
32. Pearson J.R.D., Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. *Signal Transduct Target Ther* 2017;2:17040. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.40
33. Orellana L., Thorne A.H., Lema R. et al. Oncogenic mutations at the EGFR ectodomain structurally converge to remove a steric hindrance on a kinase-coupled cryptic epitope. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(20):10009–18. DOI: 10.1073/pnas.1821442116
34. Binder Z.A., Thorne A.H., Bakas S. et al. Epidermal growth factor receptor extracellular domain mutations in glioblastoma present opportunities for clinical imaging and therapeutic development. *Cancer Cell* 2018;34(1):163–77.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.06.006
35. Raizer J.J., Giglio P., Hu J. et al. A phase II study of bevacizumab and erlotinib after radiation and temozolomide in MGMT unmethylated GBM patients. *J Neurooncol* 2016;126(1):185–92. DOI: 10.1007/s11060-015-1958-z
36. Peereboom D.M., Ahluwalia M.S., Ye X. et al. NABTT 0502: a phase II and pharmacokinetic study of erlotinib and sorafenib for patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013;15(4):490–6. DOI: 10.1093/neuonc/nos322
37. Sathornsumetee S., Desjardins A., Vredenburgh J.J. et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 2010;12(12):1300–10. DOI: 10.1093/neuonc/noq099
38. Hegi M.E., Diserens A.C., Bady P. et al. Pathway analysis of glioblastoma tissue after preoperative treatment with the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib – a phase II trial. *Mol Cancer Ther* 2011;10(6):1102–12. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0048
39. Lassman A.B., Pugh S.L., Wang T.J.C. et al. Depatuxizumab mafodotin in EGFR-amplified newly diagnosed glioblastoma: a phase III randomized clinical trial. *Neuro Oncol* 2023;25(2):339–50. DOI: 10.1093/neuonc/noac173
40. Hasselbalch B., Lassen U., Hansen S. et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol* 2010;12(5):508–16. DOI: 10.1093/neuonc/nop063
41. McCrea H.J., Ivanidze J., O'Connor A. et al. Intraarterial delivery of bevacizumab and cetuximab utilizing blood-brain barrier disruption in children with high-grade glioma and diffuse intrinsic pontine glioma: results of a phase I trial. *J Neurosurg Pediatr* 2021;28(4):371–9. DOI: 10.3171/2021.3.PEDS20738
42. Westphal M., Heese O., Steinbach J.P. et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma. *Eur J Cancer* 2015;51(4):522–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.019
43. Solomón M.T., Selva J.C., Figueredo J. et al. Radiotherapy plus nimotuzumab or placebo in the treatment of high grade glioma patients: results from a randomized, double blind trial. *BMC Cancer* 2013;13:299. DOI: 10.1186/1471-2407-13-299
44. Bagley S.J., Desai A.S., Linette G.P. et al. CAR T-cell therapy for glioblastoma: recent clinical advances and future challenges. *Neuro Oncol* 2018;20(11):1429–38. DOI: 10.1093/neuonc/nyy032
45. Lv S., Teugels E., Sadones J. et al. Correlation of EGFR, IDH1 and PTEN status with the outcome of patients with recurrent glioblastoma treated in a phase II clinical trial with the EGFR-blocking monoclonal antibody cetuximab. *Int J Oncol* 2012;41(3):1029–35. DOI: 10.3892/ijo.2012.1539
46. Daneshimehr F., Barabadi Z., Abdolahi S. et al. Angiogenesis and its targeting in glioblastoma with focus on clinical approaches. *Cell J* 2022;24(10):555–68. DOI: 10.22074/cellj.2022.8154
47. Westermarck B. Platelet-derived growth factor in glioblastoma-driver or biomarker? *Ups J Med Sci* 2014;119(4):298–305. DOI: 10.3109/03009734.2014.970304
48. Lane R., Cilibrasi C., Chen J. et al. PDGF-R inhibition induces glioblastoma cell differentiation via DUSP1/p38MAPK signalling. *Oncogene* 2022;41(19):2749–63. DOI: 10.1038/s41388-022-02294-x
49. Boichuk S., Dunaev P., Galebikova A. et al. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) activates vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in gastrointestinal stromal tumors (GIST): an autocrine mechanism contributing to imatinib mesylate (IM) resistance. *Cancers (Basel)* 2024;16(17):3103. DOI: 10.3390/cancers16173103
50. Boichuk S., Dunaev P., Skripova V. Unraveling the mechanisms of sensitivity to anti-FGF therapies in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST) lacking secondary KIT mutations. *Cancers (Basel)* 2023;15(22):5354. DOI: 10.3390/cancers15225354
51. Boichuk S., Galebikova A., Mikheeva E. et al. Inhibition of FGF2-mediated signaling in GIST-promising approach for overcoming resistance to imatinib. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1674. DOI: 10.3390/cancers12061674
52. Boichuk S., Dunaev P., Galebikova A. et al. Inhibition of FGFR2-signaling attenuates a homology-mediated DNA repair in GIST and sensitizes them to DNA-topoisomerase II inhibitors. *Int J Mol Sci* 2020;21(1):352. DOI: 10.3390/ijms21010352
53. Boichuk S., Galebikova A., Dunaev P. et al. Targeting of FGF-signaling re-sensitizes gastrointestinal stromal tumors (GIST) to imatinib *in vitro* and *in vivo*. *Molecules* 2018;23(10):2643. DOI: 10.3390/molecules23102643
54. Morrison R.S., Yamaguchi F., Saya H. et al. Basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor I are implicated in the growth of human astrocytomas. *J Neurooncol* 1994;18(3):207–16. DOI: 10.1007/BF01328955
55. Loilome W., Joshi A.D., ap Rhys C.M. et al. Glioblastoma cell growth is suppressed by disruption of fibroblast growth factor pathway signaling. *J Neurooncol* 2009;94(3):359–66. DOI: 10.1007/s11060-009-9885-5
56. Yamaguchi F., Saya H., Bruner J.M., Morrison R.S. Differential expression of two fibroblast growth factor-receptor genes

- is associated with malignant progression in human astrocytomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(2):484–8. DOI: 10.1073/pnas.91.2.484
57. Jimenez-Pascual A., Hale J.S., Kordowski A. et al. ADAMDEC1 maintains a growth factor signaling loop in cancer stem cells. *Cancer Discov* 2019;9(11):1574–89. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1308
 58. Singh D., Chan J.M., Zoppoli P. et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science* 2012;337(6099):1231–5. DOI: 10.1126/science.1220834
 59. Jimenez-Pascual A., Siebzehnrbil F.A. Fibroblast growth factor receptor functions in glioblastoma. *Cells* 2019;8(7):715. DOI: 10.3390/cells8070715
 60. Kowalski-Chauvel A., Gouaze-Andersson V., Baricault L. et al. Alpha6-integrin regulates FGFR1 expression through the ZEB1/YAP1 transcription complex in glioblastoma stem cells resulting in enhanced proliferation and stemness. *Cancers (Basel)* 2019;11(3):406. DOI: 10.3390/cancers11030406
 61. Gouaze-Andersson V., Delmas C., Taurand M. et al. FGFR1 induces glioblastoma radioresistance through the PLC γ /Hif1 α pathway. *Cancer Res* 2016;76(10):3036–44. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2058
 62. Brown N.F., Ng S.M., Brooks C. A phase II open label, randomised study of ipilimumab with temozolomide versus temozolomide alone after surgery and chemoradiotherapy in patients with recently diagnosed glioblastoma: the Ipi-Glio trial protocol. *BMC Cancer* 2020;20(1):198. DOI: 10.1186/s12885-020-6624-y
 63. Carter T., Shaw H., Cohn-Brown D. et al. Ipilimumab and bevacizumab in glioblastoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(10):622–6. DOI: 10.1016/j.clon.2016.04.042
 64. Ellsworth S.G., Grossman S.A. Immunotherapeutic strategies for the treatment of glioma. NY: Academic Press, 2022. Pp. 1–17.
 65. Singh S., Barik D., Lawrie K. et al. Unveiling novel avenues in mTOR-targeted therapeutics: advancements in glioblastoma treatment. *Int J Mol Sci* 2023;24(19):14960. DOI: 10.3390/ijms241914960
 66. Hashemi M., Etemad S., Rezaei S. et al. Progress in targeting PTEN/PI3K/Akt axis in glioblastoma therapy: revisiting molecular interactions. *Biomed Pharmacother* 2023;158:114204. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114204
 67. De Los Reyes Corrales T., Losada-Pérez M., Casas-Tintó S. JNK pathway in CNS pathologies. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):3883. DOI: 10.3390/ijms22083883
 68. Cirotti C., Contadini C., Barilà D. SRC Kinase in glioblastoma news from an old acquaintance. *Cancers (Basel)* 2020;12(6):1558. DOI: 10.3390/cancers12061558
 69. Ou A., Ott M., Fang D., Heimberger A.B. The role and therapeutic targeting of JAK/STAT signaling in glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(3):437. DOI: 10.3390/cancers13030437
 70. Wu W., Klockow J.L., Zhang M. et al. Glioblastoma multiforme (GBM): an overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacol Res* 2021;171:105780. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105780
 71. Sanmamed M.F., Chen L. Inducible expression of B7-H1 (PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation. *Cancer J* 2014;20(4):256–61. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000061
 72. Sharpe A.H., Wherry E.J., Ahmed R., Freeman G.J. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol* 2007;8(3):239–45. DOI: 10.1038/ni1443
 73. Pesce S., Greppi M., Tabellini G. et al. Identification of a subset of human natural killer cells expressing high levels of programmed death 1: a phenotypic and functional characterization. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1):335–46.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.025
 74. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239
 75. Ohaegbulam K.C., Assal A., Lazar-Molnar E. et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med* 2015;21(1):24–33. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.10.009
 76. Dong P., Xiong Y., Yue J. et al. Tumor-intrinsic PD-L1 signaling in cancer initiation, development and treatment: beyond immune evasion. *Front Oncol* 2018;8:386. DOI: 10.3389/fonc.2018.00386
 77. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 2020;10(3):727–42.
 78. Qian J., Wang C., Wang B. et al. The IFN- γ /PD-L1 axis between T cells and tumor microenvironment: hints for glioma anti-PD-1/PD-L1 therapy. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):290. DOI: 10.1186/s12974-018-1330-2
 79. Parsa A.T., Waldron J.S., Panner A. et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med* 2007;13(1):84–8. DOI: 10.1038/nm1517
 80. Heiland D.H., Haaker G., Delev D. et al. Comprehensive analysis of PD-L1 expression in glioblastoma multiforme. *Oncotarget* 2017;8(26):42214–25. DOI: 10.18632/oncotarget.15031
 81. Peng H., Li Z., Fu J., Zhou R. Growth and differentiation factor 15 regulates PD-L1 expression in glioblastoma. *Cancer Manag Res* 2019;11:2653–61. DOI: 10.2147/CMAR.S192095
 82. Shu C., Li Q. Current advances in PD-1/PD-L1 axis-related tumour-infiltrating immune cells and therapeutic regimens in glioblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;151:102965. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102965
 83. Kline C., Liu S.J., Duriseti S. et al. Reirradiation and PD-1 inhibition with nivolumab for the treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: a single-institution experience. *J Neurooncol* 2018;140(3):629–38. DOI: 10.1007/s11060-018-2991-5
 84. Reardon D.A., Omuro A., Brandes A.A. et al. OS10.3 Randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143. *Neuro Oncol* 2017;19(Suppl. 3):iii21. DOI: 10.1093/neuonc/nox036.071
 85. Reardon D.A., Brandes A.A., Omuro A. et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(7):1003–10. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024
 86. Lowther D.E., Weinhold K., Reap E. et al. CBM-06: immune biomarker results from a trial of nivolumab $\pm$ ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate-143. *Neuro Oncol* 2015;17(Suppl. 5):v70. DOI: 10.1093/neuonc/nov211.06
 87. Omuro A., Vlahovic G., Baehring J. et al. OS07.3 nivolumab in combination with radiotherapy with or without temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma: updated results from CheckMate 143. *Neuro Oncol* 2017;19(Suppl. 3):iii13. DOI: 10.1093/neuonc/nox036.044
 88. Omuro A. Immune-checkpoint inhibitors for glioblastoma: what have we learned? *Arq Neuropsiquiatr* 2022;80(5 Suppl. 1): 266–9. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S129
 89. Cloughesy T.F., Mochizuki A.Y., Orpilla J.R. et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 2019;25(3):477–86. DOI: 10.1038/s41591-018-0337-7
 90. Lombardi G., Barresi V., Indraccolo S. et al. Pembrolizumab activity in recurrent high-grade gliomas with partial or complete loss of mismatch repair protein expression: a monocentric, observational and prospective pilot study. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2283. DOI: 10.3390/cancers12082283
 91. Nayak L., Molinaro A.M., Peters K. et al. Randomized phase II and biomarker study of pembrolizumab plus bevacizumab versus pembrolizumab alone for patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2021;27(4):1048–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2500
 92. Zhao J., Chen A.X., Gartrell R.D. et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma. *Nat Med* 2019;25(3):462–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0349-y

93. Nayak L., Standifer N., Dietrich J. et al. Circulating immune cell and outcome analysis from the phase II study of PD-L1 blockade with durvalumab for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2022;28(12):2567–78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4064
94. Jacques F.H., Nicholas G., Lorimer I.A.J. et al. Avelumab in newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Adv* 2021;3(1):vdab118. DOI: 10.1093/oaajnl/vdab118
95. Awada G., Ben Salama L., De Cremer J. et al. Axitinib plus avelumab in the treatment of recurrent glioblastoma: a stratified, open-label, single-center phase 2 clinical trial (GliAvAx). *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001146. DOI: 10.1136/jitc-2020-001146
96. Xu S., Tang L., Li X. et al. Immunotherapy for glioma: current management and future application. *Cancer Lett* 2020;476:1–12. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.002
97. Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39(1):98–106. DOI: 10.1097/COC.0000000000000239
98. Fife B.T., Bluestone J.A. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 2008;224:166–82. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x
99. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000;192(2):303–10. DOI: 10.1084/jem.192.2.303
100. Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P. et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008;322(5899):271–5. DOI: 10.1126/science.1160062
101. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
102. Guo Q., Shen S., Guan G. et al. Cancer cell intrinsic TIM-3 induces glioblastoma progression. *iScience* 2022;25(11):105329. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105329
103. Harris-Bookman S., Mathios D., Martin A.M. et al. Expression of LAG-3 and efficacy of combination treatment with anti-LAG-3 and anti-PD-1 monoclonal antibodies in glioblastoma. *Int J Cancer* 2018;143(12):3201–8. DOI: 10.1002/ijc.31661
104. Yeo J., Ko M., Lee D.H. et al. TIGIT/CD226 axis regulates anti-tumor immunity. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(3):200. DOI: 10.3390/ph14030200
105. Lucca L.E., Lerner B.A., Park C. et al. Differential expression of the T-cell inhibitor TIGIT in glioblastoma and MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(3):e712. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000712
106. Dixon K.O., Schorer M., Nevin J. et al. Functional Anti-TIGIT antibodies regulate development of autoimmunity and antitumor immunity. *J Immunol* 2018;200(8):3000–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1700407
107. Hung A.L., Maxwell R., Theodoros D. et al. TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM. *Oncoimmunology* 2018;7(8):e1466769. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1466769
108. Wei S.C., Levine J.H., Cogdill A.P. et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell* 2017;170(6):1120–33.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.024
109. Borish L.C., Steinke J.W. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S460–75. DOI: 10.1067/mai.2003.108
110. Silk A.W., Margolin K. Cytokine Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(2):261–74. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.12.004
111. Yamanaka R. Glioma: immunotherapeutic approached. NY: Springer Science + Business Media, 2012.
112. Liao W., Lin J.X., Leonard W.J. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity* 2013;38(1):13–25. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.01.004
113. Malek T.R., Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity* 2010;33(2):153–65. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.08.004
114. Liao W., Lin J.X., Wang L. et al. Modulation of cytokine receptors by IL-2 broadly regulates differentiation into helper T cell lineages. *Nat Immunol* 2011;12(6):551–9. DOI: 10.1038/ni.2030
115. Colombo F., Barzon L., Franchin E. et al. Combined HSV-TK/IL-2 gene therapy in patients with recurrent glioblastoma multiforme: biological and clinical results. *Cancer Gene Ther* 2005;12(10):835–48. DOI: 10.1038/sj.cgt.7700851
116. Okada H., Lieberman F.S., Walter K.A. et al. Autologous glioma cell vaccine admixed with interleukin-4 gene transfected fibroblasts in the treatment of patients with malignant gliomas. *J Transl Med* 2007;5:67. DOI: 10.1186/1479-5876-5-67
117. Weber F., Asher A., Buchholz R. et al. Safety, tolerability, and tumor response of IL4-Pseudomonas exotoxin (NBI-3001) in patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 2003;64(1–2):125–37. DOI: 10.1007/BF02700027
118. Mut M., Sherman J.H., Shaffrey M.E., Schiff D. Cintredekin besudotox in treatment of malignant glioma. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(6):805–12. DOI: 10.1517/14712598.8.6.805
119. Kunwar S., Prados M.D., Chang S.M. et al. Direct intracerebral delivery of cintredekin besudotox (IL13-PE38QQR) in recurrent malignant glioma: a report by the Cintredekin Besudotox Intraparenchymal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25(7):837–44. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.1117
120. Vogelbaum M.A., Sampson J.H., Kunwar S. et al. Convection-enhanced delivery of cintredekin besudotox (interleukin-13-PE38QQR) followed by radiation therapy with and without temozolomide in newly diagnosed malignant gliomas: phase I study of final safety results. *Neurosurgery* 2007;61(5):1031–7; discussion 1037–8. DOI: 10.1227/01.neu.0000303199.77370.9e
121. Kunwar S., Chang S., Westphal M. et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2010;12(8):871–81. DOI: 10.1093/neuonc/nop054
122. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004;202:8–32. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x
123. Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M. Interferony: między strukturą a funkcją [Interferons: between structure and function]. *Postepy Hig Med Dosw* 2014;68:428–40. DOI: 10.5604/17322693.1101229
124. Исмаилова А.А., Розумбетов Р.Ж., Петрова Т.А. и др. Эффект интерферонов I типа: от молекул до организма. Журнал теоретической и клинической медицины 2018;3:25–31. Ismailova A.A., Rozumbetov R.J., Petrova T.A. et al. The effect of type I interferons: from molecules to the body. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine* 2018;3:25–31. (In Russ.).
125. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004;75(2):163–89. DOI: 10.1189/jlb.0603252
126. Groves M.D., Puduvalli V.K., Gilbert M.R. et al. Two phase II trials of temozolomide with interferon-alpha2b (pegylated and non-pegylated) in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2009;101(4):615–20. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605189
127. Wakabayashi T., Kayama T., Nishikawa R. et al. A multicenter phase I trial of combination therapy with interferon-β and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study): the final report. *J Neurooncol* 2011;104(2):573–7. DOI: 10.1007/s11060-011-0529-1
128. Kjellman C., Olofsson S.P., Hansson O. et al. Expression of TGF-beta isoforms, TGF-beta receptors, and SMAD molecules at different stages of human glioma. *Int J Cancer* 2000;89(3):251–8. DOI: 10.1002/1097-0215(20000520)89:3<251::aid-ijc7>3.0.co;2-5
129. Schlingensiepen K.H., Schlingensiepen R., Steinbrecher A. et al. Targeted tumor therapy with the TGF-beta 2 antisense compound

- AP 12009. Cytokine Growth Factor Rev 2006;17(1–2):129–39. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.002
130. Bogdahn U., Hau P., Stockhammer G. et al. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF- β 2 inhibitor trabectedin: results of a randomized and controlled phase IIb study. *Neuro Oncol* 2011;13(1):132–42. DOI: 10.1093/neuonc/nuq142
 131. Okamoto Y., Shimizu K., Tamura K. et al. An adoptive immunotherapy of patients with medulloblastoma by lymphokine-activated killer cells (LAK). *Acta Neurochir (Wien)* 1988;94(1–2): 47–52. DOI: 10.1007/BF01406615
 132. Sankhla S.K., Nadkarni J.S., Bhagwati S.N. Adoptive immunotherapy using lymphokine-activated killer (LAK) cells and interleukin-2 for recurrent malignant primary brain tumors. *J Neurooncol* 1996;27(2):133–40. DOI: 10.1007/BF00177476
 133. Yoshida S., Tanaka R., Takai N., Ono K. Local administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin 2 to patients with malignant brain tumors. *Cancer Res* 1988;48(17):5011–6.
 134. Swartz A.M., Batich K.A., Fecci P.E., Sampson J.H. Peptide vaccines for the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol* 2015;123(3):433–40. DOI: 10.1007/s11060-014-1676-y
 135. Sturm D., Bender S., Jones D.T. et al. Paediatric and adult glioblastoma: multifactorial (epi)genomic culprits emerge. *Nat Rev Cancer* 2014;14(2):92–107. DOI: 10.1038/nrc3655
 136. Elsamadicy A.A., Chongsathidkiet P., Desai R. et al. Prospect of rindopepimut in the treatment of glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(4):507–13. DOI: 10.1080/14712598.2017.1299705
 137. Sampson J.H., Heimberger A.B., Archer G.E. et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4722–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.6963
 138. Sampson J.H., Aldape K.D., Archer G.E. et al. Greater chemotherapy-induced lymphopenia enhances tumor-specific immune responses that eliminate EGFRvIII-expressing tumor cells in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol* 2011;13(3):324–33. DOI: 10.1093/neuonc/nuq157
 139. Weller M., Butowski N., Tran D.D. et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1373–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30517-X
 140. Rampling R., Peoples S., Mulholland P.J. et al. A cancer research UK First time in human phase I trial of IMA950 (novel multi-peptide therapeutic vaccine) in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2016;22(19):4776–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0506
 141. Johanns T.M., Garfinkle E.A.R., Miller K.E. et al. Integrating multisector molecular characterization into personalized peptide vaccine design for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2024;30(13):2729–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3077
 142. Schaller T.H., Sampson J.H. Advances and challenges: dendritic cell vaccination strategies for glioblastoma. *Expert Rev Vaccines* 2017;16(1):27–36. DOI: 10.1080/14760584.2016.1218762
 143. Ardon H., Van Gool S., Lopes I.S. et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the primary treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a pilot study. *J Neurooncol* 2010;99(2):261–72. DOI: 10.1007/s11060-010-0131-y
 144. Балдуева И.А., Новик А.В., Ефремова Н.А. и др. Эффективность лечения первичных опухолей центральной нервной системы аутологичной дендритно-клеточной вакциной CaTeVac. *Вопросы онкологии* 2022;приложение 3:157. Baldueva I.A. Novik A.V., Efremova N.A. et al. Efficiency of treatment of primary tumors of the central nervous system with autologous dendritic cell vaccine CaTeVac. *Voprosy Onkologii = Oncology Issues* 2022;Appendix 3:157 (In Russ.).
 145. Kikuchi T., Akasaki Y., Abe T. et al. Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12. *J Immunother* 2004;27(6):452–9. DOI: 10.1097/00002371-200411000-00005
 146. Yu J.S., Liu G., Ying H. et al. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. *Cancer Res* 2004;64(14):4973–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3505
 147. Кулева С.А., Борокшинова К.М., Балдуева И.А. и др. Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене H3 K27. *Вопросы онкологии* 2023;69(3):555–64. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564 S.A. Kulyova S.A., Borokshinova K.M., Baldueva I.A. et al. Experience of using a multitargeted antitumor vaccine in a child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2023;69(3):555–64. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564
 148. Ridolfi L., Gurrieri L., Riva N. et al. First step results from a phase II study of a dendritic cell vaccine in glioblastoma patients (CombiG-vax). *Front Immunol* 2024;15:1404861. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1404861
 149. Yu J.X., Upadhyaya S., Tataka R. et al. Cancer cell therapies: the clinical trial landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(9):583–4. DOI: 10.1038/d41573-020-00099-9
 150. Lin H., Cheng J., Mu W. et al. Advances in universal CAR-T cell therapy. *Front Immunol* 2021;12:744823. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744823
 151. Labanieh L., Majzner R.G., Mackall C.L. Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nat Biomed Eng* 2018;2(6):377–91. DOI: 10.1038/s41551-018-0235-9
 152. Kochenderfer J.N., Wilson W.H., Janik J.E. et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* 2010;116(20):4099–102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281931
 153. Qazi M.A., Vora P., Venugopal C. et al. Intratumoral heterogeneity: pathways to treatment resistance and relapse in human glioblastoma. *Ann Oncol* 2017;28(7):1448–56. DOI: 10.1093/annonc/mdx169
 154. Hao C., Parney I.F., Roa W.H. et al. Cytokine and cytokine receptor mRNA expression in human glioblastomas: evidence of Th1, Th2 and Th3 cytokine dysregulation. *Acta Neuropathol* 2002;103(2):171–8. DOI: 10.1007/s004010100448
 155. Mirzaei R., Sarkar S., Yong V.W. T cell exhaustion in glioblastoma: intricacies of immune checkpoints. *Trends Immunol* 2017;38(2):104–15. PMID: 27964820. DOI: 10.1016/j.it.2016.11.005
 156. Zhu C., Mustafa D., Zheng P.P. et al. Activation of CECR1 in M2-like TAMs promotes paracrine stimulation-mediated glial tumor progression. *Neuro Oncol* 2017;19(5):648–59. DOI: 10.1093/neuonc/now251
 157. Li L., Zhu X., Qian Y. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in glioblastoma: current and future. *Front Immunol* 2020;11:594271. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594271
 158. Karschnia P., Teske N., Thon N. et al. Chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma: current concepts, challenges, and future perspectives. *Neurology* 2021;97(5):218–30. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012193
 159. Brown C.E., Alizadeh D., Starr R. et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 2016;375(26):2561–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497
 160. Ahmed N., Brawley V., Hegde M. et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase 1 dose-escalation trial. *JAMA Oncol* 2017;3(8):1094–101. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0184
 161. O'Rourke D.M., Nasrallah M.P., Desai A. et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients

- with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 2017;9(399):eaaa0984. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa0984
162. Maggs L., Cattaneo G., Dal A.E. et al. CAR T cell-based immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Front Neurosci* 2021;15:662064. DOI: 10.3389/fnins.2021.662064
 163. Keu K.V., Witney T.H., Yaghoubi S. et al. Reporter gene imaging of targeted T cell immunotherapy in recurrent glioma. *Sci Transl Med* 2017;9(373):eaag2196. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag2196
 164. Bielamowicz K., Fousek K., Byrd T.T. et al. Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2018;20(4):506–18. DOI: 10.1093/neuonc/nox182
 165. Krenciute G., Prinzing B.L., Yi Z. et al. Transgenic expression of IL15 improves antglioma activity of IL13R α 2-CAR T cells but results in antigen loss variants. *Cancer Immunol Res* 2017;5(7):571–81. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0376
 166. Lamfers M.L., Grill J., Dirven C.M. et al. Potential of the conditionally replicative adenovirus Ad5-Delta24RGD in the treatment of malignant gliomas and its enhanced effect with radiotherapy. *Cancer Res* 2002;62(20):5736–42.
 167. Lang F.F., Conrad C., Gomez-Manzano C. et al. Phase I study of DNX-2401 (delta-24-RGD) oncolytic adenovirus: replication and immunotherapeutic effects in recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 2018;36(14):1419–27. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.8219
 168. Chiocca E.A., Abbed K.M., Tatter S. et al. A phase I open-label, dose-escalation, multi-institutional trial of injection with an E1B-Attenuated adenovirus, ONYX-015, into the peritumoral region of recurrent malignant gliomas, in the adjuvant setting. *Mol Ther* 2004;10(5):958–66. DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.07.021
 169. Alessandrini F., Menotti L., Avitabile E. et al. Eradication of glioblastoma by immuno-virotherapy with a retargeted oncolytic HSV in a preclinical model. *Oncogene* 2019;38(23):4467–79. DOI: 10.1038/s41388-019-0737-2
 170. Markert J.M., Razdan S.N., Kuo H.C. et al. A phase I trial of oncolytic HSV-1, G207, given in combination with radiation for recurrent GBM demonstrates safety and radiographic responses. *Mol Ther* 2014;22(5):1048–55. DOI: 10.1038/mt.2014.22
 171. Desjardins A., Gromeier M., Herndon J.E. et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med* 2018;379(2):150–61. DOI: 10.1056/NEJMoa1716435

Вклад авторов

А.А. Пичугин, Р.Р. Ковязина: сбор и обработка данных, написание текста статьи;
 А.А. Трондин: сбор и обработка данных, подготовка иллюстраций;
 А.Г. Алексеев, П.Б. Копнин, Т.В. Гессель: обработка данных, научное редактирование;
 С.В. Бойчук: сбор и обработка данных, написание текста статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

A.A. Pichugin, R.R. Koviazina: data collection and processing, article writing;
 A.A. Trondin: data collection and processing, preparation of illustrations;
 A.G. Alekseev, P.B. Kopnin, T.V. Gessel: data processing, scientific editing;
 S.V. Boichuk: data collection and processing, article writing, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Пичугин / A.A. Pichugin: <https://orcid.org/0000-0002-0134-1005>
 Р.Р. Ковязина / R.R. Koviazina: <https://orcid.org/0000-0002-6165-3668>
 А.А. Трондин / A.A. Trondin: <https://orcid.org/0000-0002-8046-2533>
 А.Г. Алексеев / A.G. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-1227-8918>
 П.Б. Копнин / P.B. Kopnin: <https://orcid.org/0000-0002-2078-4274>
 Т.В. Гессель / T.V. Gessel: <https://orcid.org/0009-0003-4348-9141>
 С.В. Бойчук / S.V. Boichuk: <https://orcid.org/0000-0003-2415-1084>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 25-25-00391).

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 25-25-00391).

Статья поступила: 08.10.2024. Принята к публикации: 08.11.2024. Опубликована онлайн: 11.12.2024.

Article submitted: 08.10.2024. Accepted for publication: 08.11.2024. Published online: 11.12.2024.