

Особенности микроокружения и возможности иммунотерапии злокачественных глиальных опухолей

Е.И. Воронина¹, Т.А. Агеева¹, М.В. Рыжова²

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

² ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

В статье представлен обзор литературы, посвященный изучению микроокружения злокачественных глиальных опухолей, характеризующихся неблагоприятным прогнозом течения заболевания и низкой выживаемостью. Рассматриваются особенности формирования противоопухолевого иммунитета при опухолях центральной нервной системы (ЦНС), взаимодействия злокачественной глиомы и ее микроокружения в связи с отличительной чертой строения ЦНС – наличием гематоэнцефалического барьера. Описаны иммунологические механизмы, вовлеченные в формирование супрессорного (толерогенного) микроокружения, благоприятного для роста и прогрессирования опухолей. В обзоре представлены основные применяемые методы иммунотерапии опухолей и дана оценка возможности их использования для лечения злокачественных глиом. Несмотря на то, что в последние десятилетия накоплен большой массив сведений о молекулярных механизмах канцерогенеза, опухолевой прогрессии и противоопухолевого иммунитета, многие аспекты «ускользания» опухолей ЦНС от иммунного надзора остаются неясными. Это диктует необходимость дальнейших исследований для разработки более эффективных методов лечения данной сложной группы пациентов онкологического профиля.

Ключевые слова: глиобластома, микроокружение, противоопухолевый иммунный ответ, иммуносупрессия, иммунотерапия.

Для корреспонденции: Евгения Игоревна Воронина. E-mail: vorev@inbox.ru

Для цитирования: Воронина Е.И., Агеева Т.А., Рыжова М.В. Особенности микроокружения и возможности иммунотерапии злокачественных глиальных опухолей. Клини. эксп. морфология. 2020;9(2):5–10. DOI:10.31088/CEM2020.9.2.5-10

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.12.2019. Получена после рецензирования 24.01.2020. Принята в печать 11.02.2020.

Features of microenvironment and possibility of immunotherapy for malignant gliomas

E.I. Voronina¹, T.A. Ageeva¹, M.V. Ryzhova²

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

² N.N. Burdenko Research Center for Neurosurgery, Moscow

The article reviews the literature on the microenvironment in malignant glial tumors that are characterized by unfavorable prognosis and low survival rate. The features of the formation of antitumor immunity in tumors of the central nervous system (CNS) are considered as well as the interactions of malignant glioma and its microenvironment associated with the presence of the blood-brain barrier, the distinctive feature of the CNS. The immunological mechanisms involved in the formation of a suppressor (tolerogenic) microenvironment favorable for the growth and progression of tumors are described. The review presents the main methods used for immunotherapy of tumors and assesses the possibility of their use for the treatment of malignant gliomas. Many aspects of the escape of the tumors from immune surveillance in the CNS remain unclear despite the fact that in recent decades a large body of information has been accumulated on the molecular mechanisms of carcinogenesis, tumor progression, and antitumor immunity. This necessitates further research to develop more effective treatments for this complex group of cancer patients.

Keywords: glioblastoma, microenvironment, antitumor immune response, immunosuppression, immunotherapy.

Corresponding author: Evgeniya I. Voronina. E-mail: vorev@inbox.ru

For citation: Voronina E.I., Ageeva T.A., Ryzhova M.V. Features of microenvironment and possibility of immunotherapy in malignant gliomas. Clin. exp. morphology. 2020;9(2):5–10 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.2.5-10

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

Received 16.12.2019. **Received in revised form** 24.01.2020. **Accepted** 11.02.2020.

В последнее десятилетие протоколы и методы лечения злокачественных новообразований любой локализации значительно изменились. Наиболее современным и активно изучаемым методом является иммунотерапия – создание и применение препаратов, влияющих на ключевые точки иммунного противоопухолевого ответа. В данный момент иммунотерапия – вспомогательный метод лечения онкологических заболеваний, но, учитывая результаты клинических исследований, она не менее значима, чем терапия цитостатиками, и в ближайшем будущем, очевидно, будет включена в основные протоколы лечения [1].

Основой изучения и внедрения этого нового направления было исследование микроокружения злокачественных опухолей. Как известно, иммунный надзор в организме осуществляется в течение всей жизни, но, к сожалению, с помощью различных механизмов опухолевые клетки способны от него уклоняться, формируя эффект иммунологической толерантности. Особое значение это имеет для злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС), принимая во внимание «особенные» взаимоотношения иммунной системы с ЦНС, имеющей гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что определяет широкий круг вопросов в понимании взаимодействия опухоли в данной «забарьерной» локализации с ее микроокружением и нормальными структурными элементами головного мозга [2, 3]. В настоящей работе представлен обзор литературы, посвященной этой непростой проблеме.

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью в пределах ЦНС является глиобластома (синоним: злокачественная глиома). Несмотря на все имеющиеся в настоящий момент методы комплексного лечения, качество жизни и выживаемость пациентов с указанной патологией остаются очень низкими (по разным источникам, до 90% пациентов с диагнозом «глиобластома» умирают в течение 18–24 месяцев). Тем не менее отмечено, что есть пациенты, так называемые «долгожители», у которых наблюдается более эффективный ответ на лечение и выше показатели безрецидивной выживаемости. Этой теме посвящено много исследований, установивших наличие значимых в формировании глиальных опухолей молекулярных маркеров, показано их прогностическое значение, и часть из них внесена в стандарты диагностики (IDH1/2, MGMT, 1p19q и т.д.). Однако особый интерес представляют механизмы и эффекты взаимодействия опухолей нервной системы с их иммунным микроокружением, которые могут быть использованы для улучшения результатов лечения глиобластом [4].

Противоопухолевый иммунный ответ и формирование толерогенного микроокружения опухолей

Иммунный ответ в ЦНС имеет свои особенности: в норме в ткани головного мозга присутствует большое

количество микроглии, представленной глиальными макрофагами (клетки Ортеги), гистогенетически схожими с моноцитарными клетками костномозгового происхождения, которые мигрируют в ЦНС на ранних стадиях эмбриогенеза и играют важную роль в формировании и поддержании контактов между нервными клетками. Исторически ЦНС рассматривали как иммунопривилегированный орган благодаря ГЭБ, ограничивающему миграцию иммунных клеток и цитокинов в мозг, наличию иммуносупрессорных факторов и отсутствию экспрессии молекул I класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на клетках ЦНС.

Тем не менее, согласно данным современных исследований, доказано, что ЦНС не является иммунопривилегированной, описывается несколько путей возможного проникновения иммунных клеток через ГЭБ. Первый путь – цитокиновая модуляция ГЭБ при патологических состояниях (опухоль, воспаление, аутоиммунные заболевания), в результате чего барьер становится проходимым для иммунных клеток [5]. Второй путь – возможный переход лимфоидных клеток в ГЭБ через структуры мембран эндотелиальных клеток, называемых кавеолами [6]. Третий путь – через пространство Вирхова–Робина и эпендимальную выстилку, где происходит дренирование интерстициальной жидкости в цереброспинальную, дренаж из которой, в свою очередь, осуществляется в шейные лимфатические узлы [7, 8].

Любой морфолог, занимающийся практической диагностикой опухолей ЦНС, подтвердит наличие многочисленной лимфоидной популяции среди опухолевых клеток, однако в ходе большого количества исследований было показано, что глиобластома отлично справляется со срывом работы противоопухолевого иммунитета [9]. Выделяют локальные и системные факторы подавления противоопухолевой иммунореактивности.

Многие опухоли, включая глиобластому, по мере роста и прогрессирования формируют иммуносупрессорное локальное микроокружение, защищающее новообразование от атаки со стороны иммунной системы. В создании толерогенного для опухоли микроокружения участвуют как опухоль, так и клетки иммунной системы. Существуют многочисленные механизмы локальной иммунорезистентности, позволяющие опухоли избегать иммунного надзора.

Продуцируемые клетками глиобластомы и секретируемые в микроокружение иммуносупрессорные факторы, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-35 (IL-35) и простагландин E2 (PGE2) снижают экспрессию молекул ГКГС II класса на клетках глиомы, подавляют пролиферацию и активацию Т- и В-клеток, а также препятствуют созреванию и функционированию профессиональных антигенпредставляющих клеток. IL-10 ингибирует выработку интерферона- γ (IFN- γ) лимфоцитами и фактора некроза опухоли- α моноцитами. PGE2 также усиливает инвазию опухолевых клеток и ангиогенез

в новообразовании. Интерлейкин 35, продуцируемый фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) участвуют в регуляции ангиогенеза в опухоли. Связывание VEGF с его специфическими рецепторами, flt-1 и flk-1, экспрессируемые только на эндотелии опухоли, индуцирует пролиферацию и миграцию *in situ*. В многочисленных работах показан высокий уровень экспрессии VEGF и его изоформ на клетках глиом.

Важную роль в формировании толерогенного микроокружения опухоли играют клетки-супрессоры, такие как регуляторные Т-клетки (T-reg), которые продуцируют TGF- β , IL-10, IL-35, ингибируют пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов через снижение продукции IL-2 и IFN- γ в клетках-мишенях.

Другим важным клеточным компонентом в микроокружении опухоли являются M2 альтернативно активированные макрофаги, которые под действием цитокинов приобретают супрессорный фенотип.

Апоптоз активированных Т-лимфоцитов, фагоцитов и естественных киллерных клеток, стимулированный Fas лигандом, и активация ингибиторных рецепторов PD-1 (белок 1 программируемой клеточной гибели) и антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) на Т-клетках их лигандами PD-L1 и B7 (CD80/86), соответственно, приводят к апоптозу активированных Т-клеток, угнетению цитотоксической функции, активации Т-лимфоцитов и ингибированию иммунного ответа на опухолевые антигены.

Кроме того, в опухолевом микроокружении представлены факторы, включая фермент индоламин 2,3-деоксигеназу (IDO), экспрессируемый на клетках различных опухолей, включая глиомы. Показано, что IDO⁺ опухоли успешно уклоняются от иммунного надзора. Галектин-1 – гомодимерная молекула адгезии – способствует малигнизации опухолей ЦНС. Этот белок участвует в ангиогенезе, усиливает апоптоз активированных Т-клеток и химиорезистентность опухоли. Галектин-1 вносит вклад в опухолеиндуцированную иммуносупрессию *in vitro* и *in vivo* [10].

К системным факторам, определяющим опухолевую резистентность, относится общее иммунодефицитное состояние пациента, ассоциированное с угнетением функций клеток гуморального и адаптивного иммунитета, а также иммуносупрессорное действие кортикостероидов, которые назначают пациентам со злокачественной глиомой для уменьшения отека мозговой ткани [5, 11].

Не стоит забывать о внутриопухолевой антигенной гетерогенности как результате клональной эволюции новообразования, которая создает объективные проблемы в плане формирования множественной лекарственной устойчивости и неэффективного ответа на лечение, в том числе иммунотерапии [12]. Учитывая все перечисленные особенности, целью воздействия на микроокружение в злокачественной глиоме прежде всего является препятствование формированию опухоли микроокружения с иммуносупрессивными

свойствами. Согласно данным литературы, исследования по этой проблеме идут в нескольких основных направлениях [5, 13, 14].

Методы иммунотерапии опухолей и перспективы их использования при злокачественных глиомах

Один из подходов – клеточная терапия, то есть введение высокоактивированных Т-клеток против опухолевых антигенов, как, например, при использовании донорских лимфоцитов для достижения ремиссии у пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных стволовых клеток («трансплантат против лейкоза») [15].

Двумя десятилетиями ранее выполнены работы, посвященные адоптивной иммунотерапии Т-клетками пациентов со злокачественными глиомами. Больным внутривенно вводили облученные аутологичные опухолевые клетки как источник опухолевых антигенов в сочетании с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором в качестве адьюванта. Стимулированные таким образом аутологичные Т-лимфоциты, полученные из лимфоузлов, дренирующих сайт вакцинации, переносили пациентам. Осуществляли также локальный перенос аутологичных опухолеспецифических Т-лимфоцитов, размноженных *ex vivo* в присутствии аутологичных опухолевых клеток [16, 17]. Обоснованием для применения поликлональных цитомегаловирус (ЦМВ)-специфических Т-клеток для адоптивной терапии глиобластом является экспрессия антигенов pp65 и IE1 ЦМВ в большинстве этих опухолей. Оценивают целесообразность использования размноженных *ex vivo* аутологичных ЦМВ-специфических Т-клеток от ЦМВ-серопозитивных пациентов с глиобластомой для Т-клеточной терапии больных с глиобластомой, инфицированной ЦМВ.

Встречаются исследования, в которых применяют даже технологии биоселекции и получения рекомбинантных вирусов, чтобы создать штаммы вирусов, обладающих мощными онколитическими свойствами в отношении глиальных опухолей [18, 19].

Терапия с помощью переноса Т-клеток нового поколения включает генетически модифицированные Т-клетки, сконструированные для повышения реактивности против опухолевых антигенов. С помощью создания химерного рецептора (CAR – chimeric antigen receptor) Т-клетки перепрограммируются для экспрессии моноклональных антителосвязывающих доменов, которые запускают активацию Т-клеток и их эффекторную функцию при связывании опухолевого антигена. Т-клетки второго и третьего поколения CAR находятся в стадии разработки, которая включает дополнительные модульные генетические модификации для повышения эффекторной функции и персистенции *in vivo* [20–22]. Они также помогут обойти ограничения по ГКГС благодаря их прямой антигенсвязывающей способности.

Второй путь – терапия с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек. Это подход, который изменил результаты клинического лечения некоторых видов злокачественных новообразований за счет блокирования ряда белков, приводящих к ослаблению иммунных клеточных реакций против опухоли. Например, антитела могут быть использованы против белка PD-1, экспрессированного на Т-лимфоцитах [23, 24]. Ингибиторы иммунных контрольных точек показали хорошие результаты в лечении меланомы, характеризующейся высоким уровнем генетических мутаций. Подмножество данных мутаций генерирует большое количество измененных опухолевых антигенов, которые уникальным образом продуцируются в опухолевых клетках, распознаются иммунной системой как чужеродные, инициируя активный иммунный ответ. Именно в перифокальной зоне меланомы формируется плотная лимфоидная инфильтрация, являющаяся одним из признаков злокачественного потенциала меланоцитарного образования [25, 26].

К сожалению, данный подход эффективен не для всех опухолей. Существует группа злокачественных новообразований с низким уровнем мутаций, экспрессирующих мало опухолевых антигенов, то есть они имеют иммуносупрессивную «холодную» опухолевую микросреду. Именно к этому типу опухолей, не способных привлечь Т-клетки, относится глиобластома, поэтому поиск путей для усиления иммунного ответа является актуальной проблемой.

Для таких опухолей, возможно, подойдет третий путь индукции иммунного ответа, результаты исследования которого представлены во многих работах, включая статью D.B. Keskin et al., – это введение индивидуальной вакцины, содержащей опухолевые антигены, специфичные для индивидуального новообразования [27–31]. В статье изложены результаты клинических испытаний I/II фазы, в которых пациенты, перенесшие операцию по удалению злокачественной глиомы и получившие лучевую терапию, далее иммунизировались вакциной, содержащей до 20 фрагментов белков, соответствующих опухолевым антигенам, идентифицированным и экспрессируемым в опухоли конкретного человека, удаленной во время операции.

Анализ образцов крови вакцинированных пациентов показал, что вакцина не вызывает устойчивый Т-клеточный ответ, опосредованный хелперными CD4⁺ и цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками, у пациентов, получивших стероидный иммунодепрессант дексаметазон для уменьшения отека мозговой ткани. Напротив, у пациентов, которые не получали дексаметазон, наблюдался опухолеспецифический Т-клеточный ответ, опосредуемый преимущественно CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами. Кроме того, у них были обнаружены клетки памяти, что предполагает более быстрый и эффективный иммунный ответ, в том числе при рецидивах болезни. Тем не менее все вакцинированные пациенты, даже те, которые имели противоопу-

холевый иммунный ответ, в конечном счете умерли от злокачественной глиомы. Один из ключевых выводов этого исследования состоит в том, что в итоге у всех пациентов Т-лимфоциты вступили в дисфункциональное состояние, называемое истощением, с пониженной способностью распознавать и уничтожать опухолевые клетки [9, 32].

По данным литературы, истощенные Т-лимфоциты иногда можно активировать с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек [23]. Также имеется работа N. Hilf et al. [33], авторы которой использовали два типа вакцин. Одна из них была персонализированной неоантигенной, подобной той, которую использовали D.B. Keskin et al. [27]. Другая состояла из немутировавших фрагментов белка, соответствующих белкам, присутствующим на опухолевых клетках. Эта последняя вакцина не была персонализирована, ассоциированные с опухолью белки идентифицированы посредством анализа 30 глиобластом с использованием методов для идентификации белков, связанных с данным типом опухоли. Из 15 человек, перенесших операцию по удалению опухоли и прошедших химиотерапию, четверо получили только неперсонифицированную вакцину, а 11 – обе вакцины. Несколько человек по разным причинам выбыли из исследования. В общей сложности у 13 человек, получивших неперсонифицированную вакцину, был зарегистрирован иммунный ответ, и у 12 из этих 13 пациентов выявили CD8⁺ Т-клетки, которые могли распознавать по крайней мере один белок в неперсонифицированной вакцине. Персонализированная вакцина у восьми из 10 человек индуцировала CD4⁺ Т-клеточный ответ против опухолевых антигенов.

В обеих работах сообщается, что вакцинация усиливает иммунный ответ с участием CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов, распознающих неоантигены. Тем не менее смерть от опухоли это не предотвратило. Возможно, это связано с тем, что Т-клетки вошли в дисфункциональное состояние, называемое истощением, как сообщало D.B. Keskin et al.

Как уже было сказано, развитие этого состояния может быть опосредовано белком PD-1, хотя не исключено, что существуют и другие пока не изученные ключевые точки. Возможно, будущие исследования покажут, может ли блокирование истощения с помощью антител против PD-1 позволить таким нацеленным на опухоль Т-клеткам оставаться активными и секретировать молекулы цитокинов, которые способствуют разрушению опухолевых клеток. Чтобы получить более успешный результат в будущем, целесообразно проводить комбинированную терапию с использованием мутировавших и немутировавших белков и разработать более эффективные вакцины, особенно для иммунологически «холодных» опухолей, не экспрессирующих много антигенов. Возможно, введение вакцины вместе с ингибиторами контрольных точек может улучшить качество иммунного ответа инфильтрирующих опу-

холь Т-лимфоцитов и решить проблему истощения Т-клеток.

Заключение

Рассмотренные вопросы о возможностях иммунотерапии злокачественных опухолей, представленные в крупных исследованиях в этой области, дают надежду на получение хороших результатов в ближайшем будущем, хотя большинство исследований находится на ранних стадиях. Несмотря на то, что в медико-биологической отрасли в последние десятилетия накоплен большой массив сведений о молекулярных механизмах канцерогенеза, опухолевой прогрессии и противоопухолевого иммунитета, многие механизмы «ускользания» опухолей от иммунной системы остаются загадкой. Все эти аспекты имеют существенные особенности для опухолей ЦНС и требуют отдельных углубленных исследований для разработки более эффективных методов лечения этой сложной группы пациентов онкологического профиля.

Литература/References

1. *Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, Ghiringhelli F.* Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann Oncol.* 2015;26(9):1813–23. DOI:10.1093/annonc/mdv209.
2. *Malkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, Cubala WJ, Szurowska E, Winkiewski PJ.* Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):15. DOI:10.1186/s12974-019-1403-x.
3. *Chen L, Zeng D, Xu N, Li C, Zhang W, Zhu X et al.* Blood-brain barrier and blood-brain tumor barrier-penetrating peptide-derived targeted therapeutics for glioma and malignant tumor brain metastases. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019;11(45):41889–97. DOI: 10.1021/acsami.9b14046.
4. *Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1.
5. *Reardon DA, Wucherpfenning KW, Freeman G, Wu CJ, Chiocca EA, Wen PY et al.* Immunotherapy advances for glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014;16(11):1441–58. DOI:10.1093/neuonc/nou212.
6. *Lutz SE, Smith JR, Kim DH, Olson CVL, Ellefsen K, Bates JM et al.* Caveolin1 is required for Th1 cell infiltration, but not tight junction remodeling at the blood-brain barrier in autoimmune neuroinflammation. *Cell Rep.* 2017;21(8):2104–17. DOI:10.1016/j.celrep.2017.10.094.
7. *Ransohoff RM, Kivisakk P, Kidd G.* Tree or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(7):569–81. DOI: 10.1038/nri1130.
8. *Goldmann J, Kwizinski E, Brandt C, Mahlo J, Richter D, Bechmann I.* T cells traffic from brain to cervical lymph nodes via the cribroid plate and the nasal mucosa. *J Leukoc Biol.* 2006;80(4):797–801. DOI: 10.1189/jlb.0306176.
9. *Woroniecka KI, Rhodin KE, Chongsathidkiet P, Keith KA, Fecci PE.* T-cell Dysfunction in Glioblastoma: Applying a New Framework. *Clin Cancer Res.* 2018;24(16):3792–802. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0047.
10. *Albesiano E, Han JE, Lim M.* Mechanisms of local immunoresistance in glioma. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(1):17–29. DOI: 10.1016/j.nec.2009.08.008.
11. *Кобяков Г.Л., Абсолямова О.В., Бекашев А.Х., Коновалов А.Н., Насхлеташвили Д.Р., Потанов А.А. и соавт.* Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы: Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли. 2016; 4(2):64–84.
Kobyakov GL, Absolyamova OV, Bekyashev AKh, Konovalov AN, Naschletashvili DR, Potanov AA et al. Practical guidelines for the drug management in patients with primary tumors of the central nervous system. RUSSCO guidelines. *Malignant tumors.* 2016;4(2):64–84 (In Russ.).
12. *Greaves M, Maley CC.* Clonal evolution in cancer. *Nature.* 2012;481(7381):306–13. DOI:10.1038/nature10762.
13. *Борисов К.Е., Сакаева Д.Д.* Иммуносупрессивное микроокружение злокачественных глиом. *Архив патологии.* 2015;77(6):54–63.
Borisov KE, Sakaeva DD. Immunosuppressive microenvironment of malignant gliomas. *Archiv Patologii.* 2015;77(6):54–63. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201577654-63.
14. *Perng P, Lim M.* Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: parallels at non CNS sites. *Front Oncol.* 2015;5:153. DOI:10.3389/fonc.2015.00153.
15. *Rossig C.* Graft-versus-Leukemia (GVL) activity in childhood leukemias. *Cell Ther Transplant.* 2009;2(6):e.000049.01. DOI:10.3205/ctt-2009-en-000049.01.
16. *Plautz GE, Barnett GH, Miller DW, Cohen BH, Prayson RA, Krauss JR.* Systemic T cell adoptive immunotherapy of malignant gliomas. *J Neurosurg.* 1998;89(1):42–51. DOI: 10.3171/jns.1998.89.1.0042.
17. *Tsuboi K, Saijo K, Ishikawa E, Tsurushima H, Takano S, Morishita Y et al.* Effects of local injection of ex vivo expanded autologous tumor-specific T lymphocytes in cases with recurrent malignant gliomas. *Clinical Cancer Research.* 2003;9(9):3294–302.
18. *Сосновцева А.О., Гриненко Н.Ф., Липатова А.В., Чумаков П.М., Чехонин В.П.* Онколитические вирусы в терапии злокачественных глиом. *Биомедицинская химия.* 2016;62(4):376–390.
Sosnoviseva AO, Grinenko NF, Lipatova AV, Chumakov PM, Chekhonin VP. Oncolytic viruses in the treatment of malignant gliomas. *Biomedical chemistry.* 2016;62(4):376–390 (In Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20166204376.
19. *Ghazi A, Ashoori A, Hanley PJ, Brawley VS, Shaffer DR, Kew Y.* Generation of polyclonal CMV-specific T cells for the adoptive immunotherapy of glioblastoma. *Journal of immunotherapy.* 2012;35(2):159–68. DOI:10.1097/CJI.0b013e318247642f.
20. *Jena B, Dotti G, Cooper LJ.* Redirecting T-cell specificity by introducing a tumor-specific chimeric antigen receptor. *Blood.* 2010;116(7):1035–44. DOI: 10.1182/blood-2010-01-043737.

21. Park TS, Rosenberg SA, Morgan RA. Treating cancer with genetically engineered T cells. *Trends Biotechnol.* 2010;29(11):550–7. DOI:10.1016/j.tibtech.2011.04.009.
22. Johnson LA. Model T muscle CARs can treat brain tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18(21):5834–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2627.
23. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–64. DOI:10.1038/nrc3239.
24. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):6824–37. DOI: 10.1002/jcp.28358.
25. Madonna G, Ballesteros-Merino C, Feng Z, Bifulco C, Capone M, Giannarelli D et al. PD-L1 expression with immune-infiltrate evaluation and outcome prediction in melanoma patients treated with ipilimumab. *Oncoimmunology.* 2018;7(12):e1405206. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1405206.
26. Munhoz RR, Postow MA. Clinical development of PD-1/PD-L1 in Advanced Melanoma. *Cancer.* 2018;24(1):7–14. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000299.
27. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, Tirosh I, Mathewson ND, Li S et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature.* 2019;565(7738):234–9. DOI:10.1038/s41586-018-0792-9.
28. Johanns TM, Bowman-Kirigin JA, Liu C, Dunn GP. Targeting Neoantigens in Glioblastoma: An Overview of Cancer Immunogenomics and Translational Implications. *Neurosurgery.* 2017;64(CN_suppl_1):165–76. DOI: 10.1093/neuros/nyx321.
29. Traylor JL, Satarasinghe P, Kuo JS. Neoantigen-Targeting Vaccine Promotes T-Cell Response in Glioblastoma. *Neurosurgery.* 2019;85(2):E207–E209. DOI:10.1093/neuros/nyz164.
30. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 2015;348(6230):69–74. DOI:10.1126/science.aaa4971.
31. Steuer CE, Ramalingam SS. Tumor Mutation Burden: Leading Immunotherapy to the Era of Precision Medicine? *J Clin Oncol.* 2018;36(7):631–2. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8770.
32. Moskophidis D, Lechner F, Pircher H, Zinkernagel RM. Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T-cells. *Nature.* 1993;362(6422):758–61. DOI: 10.1038/362758a0.
33. Hilf N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K, Bukur V, Stevanović S, Gouttefangeas C et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature.* 2018;565(7738):240–5. DOI:10.1038/s41586-018-0810-y.

Информация об авторах

Евгения Игоревна Воронина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии НГМУ.

Татьяна Августовна Агеева – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии НГМУ.

Марина Владимировна Рыжова – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующая патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

Author information

Evgeniya I. Voronina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-3362-9000>

Tatyana A. Ageeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-7933-8394>

Marina V. Ryzhova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Head of the Department of Pathological Anatomy, Pathologist, N. N. Burdenko Research Center for Neurosurgery. <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>