

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-21-28



Иммунология и перспективы иммунотерапии злокачественных глиом: использование факторов гуморального иммунитета

С.А. Кулева^{1,2}, К.М. Борокшинова¹, А.Е. Друй^{3,4}

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1;

⁴ГАУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а

Контакты: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

Глиомы высокой степени злокачественности – агрессивные опухоли центральной нервной системы. Стандартная химиолучевая терапия данных новообразований не является куративной опцией, поэтому попытки усиления и индивидуализации их лечения на сегодняшний день предполагают воздействие на патогенетические механизмы роста опухоли на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях. Злокачественные глиомы, в первую очередь глиобластомы, являются «холодными» опухолями, в которых иммунный ответ и перитуморальное воспаление проявляются слабо. Это объясняется сниженной экспрессией неоантигенов опухолевыми клетками и низкой иммунореактивностью микроокружения. Клетки центральной нервной системы лишены молекул для хоминга лейкоцитов, а поверхностные соединения – ганглиозиды – оказывают прямое ингибирующее воздействие на CD178+ цитотоксические Т-лимфоциты. Это приводит к тому, что популяция лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль, представлена в основном клетками, отрицательно регулирующими иммунный ответ (регуляторными (CD4+ CD25+ FOXP3+) Т-лимфоцитами и макрофагами 2-го типа). Макрофаги 2-го типа ингибируют клеточный иммунный ответ, стимулируют неоангиогенез и создают условия для метастатического распространения клеток опухоли.

Интеграция в лечении опухолей центральной нервной системы иммунотерапевтических подходов, в том числе применение вакцин и моноклональных антител, является актуальной стратегией, основанной на биологических свойствах опухолевой ткани.

Ключевые слова: глиомы высокой степени злокачественности, иммунотерапия, гуморальный иммунный ответ, моноклональные антитела

Для цитирования: Кулева С.А., Борокшинова К.М., Друй А.Е. Иммунология и перспективы иммунотерапии злокачественных глиом: использование факторов гуморального иммунитета. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(4):21–8. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-21-28.

Immunology and prospects of immunotherapy against malignant gliomas: humoral immunity

S.A. Kulyova^{1,2}, K.M. Borokshinova¹, A.E. Druy^{3,4}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., GSP-7, Moscow 117997, Russia;

⁴Center for Specialized Types of Medical Care Institute of Medical Cell Technologies; 22a Karl Marks St., Yekaterinburg 620026, Russia

Contacts: Svetlana Aleksandrovna Kuleva Kulevadoc@yandex.ru

High-grade gliomas are aggressive brain tumors with limited survival rates. To date the maximum of survival benefit of conventional therapeutic options has been already reached and innovative treatment strategies, based on tumor biology are urgently needed. Generally, malignant gliomas, including glioblastoma, are immunologically “cold: neoplasms, with weak anti-tumor immune response and peritumoral inflammation, caused by reduced expression of neoantigens by tumor cells and restricted immunoreactivity of the microenvironment. The reduced immunogenicity of brain structures is conditioned by the absence of homing molecules for white blood cells on them, as well as the suppression of activated (CD178+) T cells by brain gangliosides. The cell population infiltrating malignant glioma is impoverished with cytotoxic T cells (CD8+ FOXP3–) and oppositely enriched with regulatory T cells and type 2 macrophages (M2). An effective anti-glioma immune response is resulted in increasing the total number of tumor-infiltrating lymphocytes and the CD8+ cell content; switching the functional activity of macrophages from M2 to M1 type. Integration of immunotherapeutic technologies (vaccines and monoclonal antibodies) into treatment strategies of malignant gliomas is relevant and promising approach based on biological features of the tumor.

Key words: high-grade gliomas, immunotherapy, humoral immunity, monoclonal antibodies

For citation: Kulyova S.A., Borokshinova K.M., Druy A.E. Immunology and prospects of immunotherapy against malignant gliomas: humoral immunity. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2021;8(4):21–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-21-28.

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) наибольшей агрессивностью обладают глиомы высокой степени злокачественности (III–IV степени). Стандартное лечение (химиолучевая терапия) не является куративной опцией, и для увеличения выживаемости пациентов предпринимаются попытки экспериментальной терапии, направленной на клеточные и молекулярные патогенетические механизмы роста опухоли. Интеграция в лечении опухолей головного мозга иммунотерапевтических подходов, в том числе использование вакцин и моноклональных антител, является перспективной стратегией, основанной на биологических свойствах опухолевой ткани.

Ранними молекулярно-генетическими событиями, запускающими процесс трансформации нормальной клетки в опухолевую, являются мутации в генах *H3F3A*, *Hist1H3B*, *IDH1/IDH2*, aberrантное метилирование промоторного региона гена *MGMT*, делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 19. Мутации в кодирующей последовательности генов приводят к синтезу aberrантных пептидов, являющихся неоантигенами и инициирующих противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, нередко на клетках злокачественных глиом экспрессируются различные группы антигенов, среди которых можно выделить раково-тестикулярные (*SOX6*, *MAGE1*), дифференцировочные (*TRP2*, *Gp100*), мутантные (*EGFRvIII*) и ряд других (*IL13Ra2*, *Eph2*, *EphB6*, *AIM2*, *HER2*, *WT1*, *ARF4L*, *SART3*, *SOX11*, *KIF1* и *KIF3C*) [1–13]. При этом злокачественные глиомы, и в первую очередь глиобластома, остаются «холодными» опухолями, в которых иммунный ответ и перитуморальное воспаление проявляются слабо. Это объясняется сниженной экспрессией неоантигенов клетками опухоли и низкой иммунореактивностью микроокружения опухоли [14, 15]. Т. Nejo и соавт. продемонстрировали возможность клональной эволюции

антигенного профиля опухоли, сопровождающейся динамическим снижением экспрессии неоантигенов и, как следствие, иммунореактивности опухоли и активности антигенпрезентирующих клеток [16].

Наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), призванного предотвращать проникновение в ткань мозга иммунокомпетентных клеток, также является фактором, ограничивающим противоопухолевый иммунный ответ. Плотные контакты отростков клеток олигодендроглии и эндотелиоцитов препятствуют разнонаправленному транспорту макромолекул (антигенов и иммуноглобулинов), клеточных элементов (лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток). Однако развитие опухоли в головном или спинном мозге сопровождается полным или частичным разрушением ГЭБ, что делает иммунный ответ в забарьерном пространстве возможным. Примечательно, что в регуляции физиологической проницаемости ГЭБ принимают участие факторы врожденного иммунитета. Так, стимуляция Toll-подобных рецепторов, экспрессированных на эндотелиоцитах сосудов мозга, вызывает запуск STAT-зависимого сигнализирования и уменьшение плотности межклеточных контактов [17]. Воздействие на рецепторы интерферона (ИНФ) 1-го типа приводит к обратному эффекту и снижению пенетрантности ГЭБ [18].

Клетки ЦНС лишены молекул для привлечения и хоминга лейкоцитов, а поверхностные молекулы – ганглиозиды – оказывают прямое ингибирующее воздействие на CD178+(FasL+)–цитотоксические Т-лимфоциты [19, 20]. Это приводит к тому, что популяция лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль ЦНС, представлена в основном клетками, отрицательно регулирующими иммунный ответ: регуляторными (CD4+ CD25+ FOXP3+) Т-лимфоцитами и макрофагами 2-го типа (M2). Под действием цитокинов (интерлейкина 4 (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) происходит поля-

ризация макрофагов в сторону М2-клеток, секретирующих цитокины (ИЛ-1 β , -6, -8), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и металлопротеазы, что, в свою очередь, сопровождается ингибированием клеточного иммунного ответа, неоангиогенезом сосудов опухоли и создает условия для метастатического распространения клеток [21–23].

Применение моноклональных антител для иммунотерапии злокачественных глиом может преследовать две цели: индукцию антителозависимой цитотоксичности и воздействие на регуляторные механизмы для потенцирования иммунного ответа организма и модификации микроокружения опухоли.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К АНТИГЕНАМ ОПУХОЛИ

При злокачественных глиомах в большинстве случаев (до 90 %) происходит гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), которые относятся к суперсемейству рецепторных тирозинкиназ [10]. Примерами моноклональных антител к внеклеточному домену EGFR могут служить цетуксимаб (химерное моноклональное антитело), нимотузумаб (гуманизированное моноклональное антитело) и панитумумаб (моноклональное антитело человека). Использование цетуксимаба в виде суперселективной внутриартериальной инфузии в сочетании с осмотическим повышением проницаемости ГЭБ для терапии рецидивов злокачественных глиом показало хорошую переносимость в исследовании I фазы, однако данные о клинической эффективности данной схемы терапии отсутствуют [24]. Применение аналогичного подхода для лечения первичной глиобластомы с амплификацией гена *EGFR* было успешным в 1 опубликованном случае [25]. J. M. Blesa и соавт. описали случай синергизма при совместном использовании анти-EGFR-моноклонального антитела (цетуксимаба) и ингибитора неоангиогенеза (бевацизумаба), проявляющегося в увеличении времени до прогрессирования глиобластомы на 20 мес [26]. U. Vode и соавт. сравнили эффективность лечения глиобластомы (хирургическое лечение, лучевая терапия, темозоломид) с применением нимотузумаба и без него [27]. Различия в показателях выживаемости отмечались лишь у пациентов, у которых наблюдались аберрантная форма EGFRvIII и экспрессирование фермента репарации ДНК Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы. Медиана общей выживаемости больных глиобластомой при лечении нимотузумабом составила 18 мес [28, 29].

Аберрантная форма EGFRvIII представляет собой белок, лишенный значительной части внеклеточных доменов за счет делеции 2–7-го экзона соответствующего гена и поэтому неспособный связывать любые лиганды. Тем не менее он сохраняет способность

встраиваться в цитоплазматическую мембрану клетки, подвергаться димеризации и проявлять свойства протеинкиназ. Данная форма служит удобной мишенью для иммунотерапии, поскольку экспрессируется на поверхности опухолевых клеток, определяя их злокачественный фенотип, и отсутствует на мембране нормальных клеток. Так, именно клетки глиобластомы с амплификацией гена *EGFR* или экспрессией EGFRvIII являются таргетами для разработанных моноклональных антител. Например, антитело mAb 806, специфичное к EGFRvIII, может повышать чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии [30, 31].

Повышенная экспрессия фактора роста гепатоцитов (HGF) описана в клетках злокачественных глиом. Моноклональные антитела к HGF вызывают угнетение пролиферации опухолевых клеток и усиление апоптоза в гетеротопических ксенотрансплантатах глиобластом линий U87 и U118 [32]. Препарат моноклональных антител к HGF рилотумумаб (AMG102) увеличивает радиочувствительность глиобластомы, а также усиливает эффективность темозоломида и доцетаксела [33, 34]. T. Martens и соавт. описали эффективность использования неполного антитела (лишенного константного домена) к рецептору фактора роста гепатоцитов (MET) — препарата онартузумаб, который ингибировал рост опухоли на 95 % (снижение пролиферации на 75 %, плотности сосудов — на 90 %, увеличение частоты апоптоза — на 60 %) [35]. Кроме того, была проанализирована эффективность применения моноклональных антител к поверхностным антигенам опухоли, таким как GAGE, MAGE1 и GD2 [36, 37].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ

Перспективным направлением иммунотерапии глиом является использование антител с целью модификации опухолевого микроокружения. В связи с высокой васкуляризацией данного вида новообразований в ее терапии можно использовать ингибиторы ангиогенеза. Гуманизированное моноклональное антитело бевацизумаб является специфичным ко всем изоформам VEGF. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO), применение бевацизумаба в схемах лечения первичной глиобластомы не увеличивает показатели выживаемости [38]. Однако некоторые исследования доказывают его эффективность в терапии рецидивов данного заболевания с увеличением периода выживаемости (в 46 % случаев) и наличием 6-месячной общей выживаемости (в 77 % случаев) [39–43]. A. Lai и соавт. сравнили показатели общей выживаемости и продолжительности жизни без прогрессирования пациентов с первичной глиобластомой, получивших тройную (лучевая терапия, темозоломид и бевацизумаб) и двойную (лучевая терапия

и темозоломид) схемы лечения, и выявили преимущество 1-й модели (20 и 13 мес, и 15 и 7 мес соответственно) [44]. Однако более масштабное исследование, включившее 621 больного, значительного различия в показателях выживаемости между группами, получавших бевацизумаб и плацебо, не обнаружило [45]. Успешно прошедшим III фазу клинических испытаний считается рамацирумаб — препарат моноклонального антитела к трансмембранному рецептору VEGFR2 [46]. *In vivo* было доказано ингибирование опухолевого роста на 65 % с помощью ИМС-3G3 (оларатумаба) — моноклонального антитела человека, блокирующего активацию рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α). Этот фактор играет одну из ключевых ролей в опухолевом ангиогенезе [47]. Кроме того, в случае экспрессии PDGFR α клетками глиомы применение данного антитела способно оказывать прямое противоопухолевое действие.

Связь между ангиогенной программой и иммунной системой осуществляется через систему галектинов — класса белков, взаимодействующих с β -галактозидами и гликозилированными белками (N- и O-гликанами). Экспрессия галектинов в опухолевых клетках способствует регионарной иммуносупрессии за счет блокирования Th1 цитотоксического иммунного ответа, индукции регуляторных T-клеток, повышения уровня ИЛ-10, ИЛ-27 и активации сигнального пути STAT3. В целом повышенная экспрессия галектинов снижает показатели выживаемости при многих типах злокачественных опухолей [48]. Однако в условиях гипоксии галектины (в частности, GAL1) способствуют димеризации VEGFR в отсутствие связи с лигандом VEGF (что запускает неоангиогенез) и ремоделированию эндотелиоцитов вновь образованных сосудов. На фоне применения ингибиторов ангиогенеза увеличивается экспрессия галектина-1 опухолевыми клетками и N-гликана клетками эндотелия, что приводит к развитию резистентности опухоли к ингибиторам VEGF. Блокирование галектина-1, осуществляемое с помощью гликоаминов, малых молекул (например, OTX008, которая препятствует образованию β -складчатости белка) или моноклональных антител, вызывает снижение васкуляризации опухоли и ее объема, увеличивает чувствительность к анти-VEGF-терапии и способствует инфильтрации глиомы CD8 $^{+}$ -клетками. Эффективность блокирования галектина-1 была продемонстрирована при эпителиальных неоплазиях, глиомах, нейробластоме и саркомах [49–52]. Сочетание анти-GAL1-антител с ингибиторами иммунных сверхочных точек (ингибиторами PD1/PDL1) показало эффективность при резистентной меланоме [53].

Антителами, которые способны потенцировать иммунный ответ против глиобластомы, являются инактивирующие ИЛ-6 иммуноглобулины. Отсутствие Ил-6 приводит к «деполяризации» макрофагов, т.е. к снижению

доли M2-клеток в популяции лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль. Это активирует макрофаги антигенпрезентирующих клеток, NK- и T-лимфоцитов и, как следствие, вызывает регресс опухоли [54, 55].

Белки семейства коннексинов (в частности, коннексин 43, CX43) обеспечивают контакт клеток опухоли с астроцитами микроокружения, обеспечивая при этом реализацию онкогенного и метастатического потенциала, и могут быть мишенью для терапии. CX43 является каналом, по которому циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) поступает из опухолевой клетки в астроцит, где он активирует сигнальный каскад STING/TBK1/IRF3. Это приводит к продукции клеткой ИФН α и трансформирующего фактора роста α (TGF- α), паракринно воздействующих на опухоль, где индуцируется сигнализация STAT и P65, которое вызывает пролиферацию, блокирование апоптоза и развитие химиорезистентности опухолевой клетки [56]. В настоящее время в рамках I фазы клинических испытаний исследуется препарат WP1066, представленный в виде наночастиц, проникающих через ГЭБ и способствующих блокированию активности STAT3 как в опухолевых астроцитах, так и в M2. Доклинические модели показали активность данного лекарственного средства в виде угнетения активности M2-клеток (продуцирующих ИЛ-1b, -6, -8), увеличения количества CD8 $^{+}$ -клеток в опухолевом инфильтрате и снижения уровня пролиферации клеток опухоли [57, 58].

Потенциальной мишенью и для иммунной системы может быть TGF- β , который является иммуносупрессивным цитокином, угнетающим созревание и функцию антигенпрезентирующих клеток, активацию и дифференцировку T-лимфоцитов [59]. В экстрацеллюлярном матриксе и периваскулярном пространстве глиом расположен белок опухоли тенасцин, который служит мишенью для моноклональных тел BC-2 и 81C6 [60, 61].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИММУННЫХ СВЕРОЧНЫХ ТОЧЕК

Высококкачественные глиомы в детской популяции в ряде случаев служат проявлением синдрома недостаточности восстановления комплементарных пар ДНК. Данные опухоли характеризуются крайне большим количеством соматических мутаций (100 и более на 1Mb генома) и высоким уровнем образования неоантигенов [62]. У таких пациентов оправдано применение моноклональных антител — ингибиторов иммунных сверхочных точек (анти-PDL1) [63]. Однако D.A. Reardon и соавт. не выявили преимуществ использования ниволумаба в общей когорте больных глиобластомой [64]. В настоящее время проводятся исследования эффективности применения ингибиторов иммунных сверхочных точек по сравнению со стандартной терапией (темозоломид и лучевая терапия) с использованием одного или нескольких потенциальных предиктивных биологических маркеров. В качестве таких

маркеров рассматриваются статус *MGMT*, наличие потенциальных антигенов (мутантные формы *IDH1/IDH2*, *EGFRvIII*, *IMA950*), степень Т-клеточной инфильтрации опухоли (в том числе с оценкой активации Т-клеточного звена в ткани опухоли), экспрессия *PD/PDL1*, мутационная нагрузка в опухолевых клетках (количество соматических мутаций на 1 Мб генома), инактивирующие мутации в генах, ассоциированных с синдромом недостаточности восстановления комплементарных пар ДНК / синдромом Линча, дефицит экзонуклеазной активности ДНК-полимеразы ϵ и δ (мутации в генах *POLE* и *POLD*) [65–67].

В целом, анализ лимфоцитарного микроокружения глиобластом продемонстрировал значительное преобладание клеток, находящихся в фазе истощения (экспрессирующих *PD1*), над активированными клетками и Т-клетками памяти. При этом использование пембролизумаба приводило к увеличению плотности лимфоцитарной инфильтрации опухоли и содержания в инфильтрате *CD8+*-цитотоксических Т-лимфоцитов и *ИНФ γ +МФ1* [68]. Для оценки изменений, происходящих во взаимодействии опухоли (глиобластомы) и иммунной системы после применения анти-*PD1*-терапии ниволумабом, в рамках исследования Neo-pivo (NCT02550249) проводился анализ содержания *PD1*-позитивных клеток и наличия экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию иммунологических процессов (на базе платформы NanoString), в диагностическом образце опухоли в сравнении с образцом, полученным при развитии рецидива при назначении ниволумаба в неoadьювантном режиме [69].

ПРИМЕНЕНИЕ ВАКЦИН

Использование вакцинотерапии при первичных и рецидивирующих глиобластомах носит неоднозначный характер. Так, применение вакцин показало эффективность в рамках II фазы клинических испытаний, однако при проведении контролируемых исследований III фазы она подтверждена

не была [70, 71]. Использование дендритноклеточных вакцин – метода активной иммунизации – повышало выживаемость больных с 257 до 455 дней [72]. В отношении злокачественных глиом отмечена эффективность пептидных вакцин против белка *EGFRvIII*. В исследовании II фазы у пациентов с *EGFRvIII*-позитивными глиобластомами удалось с помощью вакцинации увеличить медиану общей выживаемости до 26 мес по сравнению с контрольной группой, получающей темозоломид, однако в исследовании III фазы преимущество пациентов, получивших вакцинацию, подтверждено не было [73]. Также продемонстрирована эффективность пептидных вакцин против мутантной формы *IDH1* p.R132H. Мутации в генах *IDH1/IDH2* приводят к aberrантному синтезу D-2-гидроксиглутарата, который является онкометаболитом, изменяющим структурную организацию хроматина и вызывающим энергодифицит в клетке. Появление мутаций в генах изоцитратдегидрогеназы рассматривается как пусковой механизм прогрессирования глиомы низкой степени злокачественности (развитие более злокачественных форм). При этом пептидные вакцины, специфичные против мутантной формы *IDH1*, могут быть применены для элиминации более агрессивных клеток, и их использование является вариантом иммунопрофилактики прогрессирования глиом [74, 75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, низкие показатели выживаемости больных со злокачественными глиомами требуют поиска и интеграции в режимы лечения альтернативных методов, одним из которых является иммуноопосредованное воздействие на опухоль или ее микроокружение. Исследования показали отдельные успешные примеры применения иммунотерапии глиом. В связи с этим в будущем предстоит установить предиктивные биологические маркеры, обуславливающие эффективность данного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Harada M., Ishihara Y., Itoh K., Yamanaka R. Kinesin superfamily protein-derived peptides with the ability to induce glioma-reactive cytotoxic T lymphocytes in human leukocyte antigen-A24+ glioma patients. *Oncol Rep* 2007;17(3):629–36. DOI: 10.3892/or.17.3.629.
2. Hashiba T., Izumoto S., Kagawa N. et al. Expression of WT1 protein and correlation with cellular proliferation in glial tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007;47(4):165–70. DOI: 10.2176/nmc.47.165.
3. Hatano M., Eguchi J., Tatsumi T. et al. EphA2 as a glioma-associated antigen: a novel target for glioma vaccines. *Neoplasia* 2005;7(8):717–22. DOI: 10.1593/neo.05277.
4. Heimberger A.B., McGary E.C., Suki D. et al. Loss of the AP-2alpha transcription factor is associated with the grade of human gliomas. *Clin Cancer Res* 2005;11(1):267–72.
5. Jin L., Ge H., Long Y. et al. CD70, a novel target of CAR T-cell therapy for gliomas. *Neuro Oncol* 2018;20(1):55–65. DOI: 10.1093/neuonc/nox116.
6. Kuramoto T. Detection of MAGE-1 tumor antigen in brain tumor. *Kurume Med J* 1997;44(1):43–51. DOI: 10.2739/kurumemedj.44.43.
7. Liu G., Ying H., Zeng G. et al. HER-2, gp100, and MAGE-1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells. *Cancer Res* 2004;64(14):4980–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3504.
8. Liu H., Chen L., Liu J. et al. Co-delivery of tumor-derived exosomes with alpha-galactosylceramide on dendritic cell-based immunotherapy for glioblastoma. *Cancer Lett* 2017;411:182–90. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.09.022.

9. Murayama K., Kobayashi T., Imaizumi T. Expression of the SART3 tumor-rejection antigen in brain tumors and induction of cytotoxic T lymphocytes by its peptides. *J Immunother* 2000;23(5):511–8. DOI: 10.1097/00002371-200009000-00001.
10. Nonaka Y., Tsuda N., Shichijo S. et al. Recognition of ADP-ribosylation factor 4-like by HLA-A2-restricted and tumor-reactive cytotoxic T lymphocytes from patients with brain tumors. *Tissue Antigens* 2002;60(4):319–27. DOI: 10.1034/j.1399-0039.2002.600406.x.
11. Okano F., Storkus W.J., Chambers W.H. et al. Identification of a novel HLA-A*0201-restricted, cytotoxic T lymphocyte epitope in a human glioma-associated antigen, interleukin 13 receptor alpha2 chain. *Clin Cancer Res* 2002;8(9):2851–5.
12. Schmitz M., Temme A., Senner V. et al. Identification of SOX2 as a novel glioma-associated antigen and potential target for T cell-based immunotherapy. *Br J Cancer* 2007;96(8):1293–301. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603696.
13. Ueda R., Kinoshita E., Ito R. et al. Induction of protective and therapeutic antitumor immunity by a DNA vaccine with a glioma antigen, SOX6. *Int J Cancer* 2008;122(10):2274–9. DOI: 10.1002/ijc.23366.
14. Gan H.K., Lappas M., Cao D.X. et al. Targeting a unique EGFR epitope with monoclonal antibody 806 activates NF- κ B and initiates tumour vascular normalization. *J Cell Mol Med* 2009;13(9B):3993–4001. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00783.x.
15. Chistiakov D.A., Chekhonin I.V., Gurina O.I. et al. Approaches to improve efficiency of dendritic cell-based therapy of high grade gliomas. *Curr Pharm Des* 2016;22(37):5738–51. DOI: 10.2174/1381612822666160719110618.
16. Nejo T., Matsushita H., Karasaki T. et al. Reduced neoantigen expression revealed by longitudinal multiomics as a possible immune evasion mechanism in glioma. *Cancer Immunol Res* 2019;7(7):1148–61. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0599.
17. Nagyoszi P., Wilhelm I., Farkas A.E. et al. Expression and regulation of toll-like receptors in cerebral endothelial cells. *Neurochem Int* 2010;57(5):556–64. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.07.002.
18. Daniels B.P., Holman D.W., Cruz-Orengo L. Viral pathogen-associated molecular patterns regulate blood-brain barrier integrity via competing innate cytokine signals. *mBio* 2014;5(5):e01476-14. DOI: 10.1128/mBio.01476-14.
19. Anirban G. Immune connection in glioma: fiction, fact and option, glioma, in glioma – exploring its biology and practical relevance. In: *Glioma – exploring its biology and practical relevance*. Ed. by D.A. Ghosh. InTech, 2011. P. 305–324.
20. Flügel A., Schwaiger F.W., Neumann H. et al. Neuronal FasL induces cell death of encephalitogenic T lymphocytes. *Brain Pathol* 2000;10(3):353–64. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2000.tb00267.x.
21. Szulzewsky F., Pelz A., Feng X. et al. Glioma-associated microglia/macrophages display an expression profile different from M1 and M2 polarization and highly express Gpnmb and Spp1. *PLoS One* 2015;10(2):e0116644. DOI: 10.1371/journal.pone.0116644.
22. Zhang M., Hutter G., Kahn S.A. Anti-CD47 treatment stimulates phagocytosis of glioblastoma by M1 and M2 polarized macrophages and promotes M1 polarized macrophages *in vivo*. *PLoS One* 2016;11(4):e0153550. DOI: 10.1371/journal.pone.0153550.
23. Zhu C., Kros J.M., Cheng C., Mustafa D. The contribution of tumor-associated macrophages in glioma neo-angiogenesis and implications for anti-angiogenic strategies. *Neuro Oncol* 2017;19(11):1435–46. DOI: 10.1093/neuroonc/nox081.
24. Chakraborty S., Filippi C.G., Wong T. et al. Superselective intraarterial cerebral infusion of cetuximab after osmotic blood/brain barrier disruption for recurrent malignant glioma: phase I study. *J Neurooncol* 2016;128(3):405–15. DOI: 10.1007/s11060-016-2099-8.
25. Kulason K.O., Schneider J.R., Chakraborty S. et al. Superselective intraarterial cerebral infusion of cetuximab with blood brain barrier disruption combined with Stupp Protocol for newly diagnosed glioblastoma. *J Exp Ther Oncol* 2018;12(3):223–9.
26. Blesa J.M., Molla S.B., Esparcia M.F. et al. Durable complete remission of a brainstem glioma treated with a combination of bevacizumab and cetuximab. *Case Rep Oncol* 2012;5(3):676–81. DOI: 10.1159/000341852.
27. Bode U., Massimino M., Bach F. et al. Nimotuzumab treatment of malignant gliomas. *Exp Opin Biol Ther* 2012;12(12):1649–59. DOI: 10.1517/14712598.2012.733367.
28. Ramos T.C., Figueredo J., Catala M. et al. Treatment of high-grade glioma patients with the humanized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody h-R3: report from a phase I/II trial. *Cancer Biol Ther* 2006;5(4):375–9. DOI: 10.4161/cbt.5.4.2522.
29. Solomon 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.
30. Johns T.G., McKay M.J., Cvrljevic A.N. et al. MAb 806 enhances the efficacy of ionizing radiation in glioma xenografts expressing the de2-7 epidermal growth factor receptor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):572–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.027.
31. Jungbluth A.A., Stockert E., Huang H.J. et al. A monoclonal antibody recognizing human cancers with amplification/overexpression of the human epidermal growth factor receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(2):639–44. DOI: 10.1073/pnas.232686499.
32. Cao B., Su Y., Oskarsson M. et al. Neutralizing monoclonal antibodies to hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) display antitumor activity in animal models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(13):7443–8. DOI: 10.1073/pnas.131200498.
33. Buchanan I.M., Scott T., Tandle A.T. et al. Radiosensitization of glioma cells by modulation of Met signalling with the hepatocyte growth factor neutralizing antibody, AMG102. *J Cell Mol Med* 2011;15(9):1999–2006. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01122.x.
34. Jun H.T., Sun J., Rex K. et al. AMG 102, a fully human anti-hepatocyte growth factor/scatter factor neutralizing antibody, enhances the efficacy of temozolomide or docetaxel in U-87 MG cells and xenografts. *Clin Cancer Res* 2007;13:6735–42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2969.
35. Martens T., Schmidt N.O., Eckerich C. et al. A novel one-armed anti-c-Met antibody inhibits glioblastoma growth *in vivo*. *Clin Cancer Res* 2006;12:6144–52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1418.
36. Kuramoto T. Detection of MAGE-1 tumor antigen in brain tumor. *Kurume Med J* 1997;44(1):43–51. DOI: 10.2739/kurumemedj.44.43.
37. Liu G., Ying H., Zeng G. et al. HER-2, gp100, and MAGE-1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells. *Cancer Res* 2004;64(14):4980–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-3504.
38. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;3:iii93–101. DOI: 10.1093/annonc/ndu050.
39. Чехонин И.В., Леопольд А.В., Гурина О.И., Семенова А.В. Моноклональные антитела в терапии низко-дифференцированных глиом. *Вестник РАМН* 2014;9–10:131–9. [Chekhov I.V., Leopold A.V., Gurina O.I., Semenova A.V. Monoclonal antibodies in the therapy of low-grade gliomas. *Vestnik Rossijskoj Akademii Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2014;9–10:131–9. (In Russ.)].
40. Chamberlain M.C., Johnston S.K. Salvage therapy with single agent bevacizumab

- for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010;96(2):259–69. DOI: 10.1007/s11060-009-9957-6.
41. Nagane M., Nishikawa R., Narita Y. et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(10):887–95. DOI: 10.1093/jjco/hys121.
 42. Pope W.B., Lai A., Nghiemphu P. et al. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology* 2006;66(8):1258–60. DOI: 10.1212/01.wnl.0000208958.29600.87.
 43. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1253–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2309.
 44. Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L. et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2011;29(2):142–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.2729.
 45. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S. et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573.
 46. Liguigli W., Tomasello G., Toppo L. et al. Ramucirumab for metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: results and implications of the REGARD trial. *Future Oncol* 2014;10(9):1549–57. PMID: 25145426. DOI: 10.2217/fon.14.106.
 47. Chiorean E.G., Sweeney C., Youssoufian H. et al. A phase I study of olaratumab, an anti-platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR α) monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(3):595–604. DOI: 10.1007/s00280-014-2389-9.
 48. Girotti M.R., Salatino M., Dalotto-Moreno T., Rabinovich G.A. Sweetening the hallmarks of cancer: galectins as multifunctional mediators of tumor progression. *J Exp Med* 2020;217(2):e20182041. DOI: 10.1084/jem.20182041.
 49. Batzke K., Büchel G., Hansen W., Schramm A. TrkB-target galectin-1 impairs immune activation and radiation responses in neuroblastoma: implications for tumour therapy. *Int J Mol Sci* 2018;19(3):718. DOI: 10.3390/ijms19030718.
 50. Croci D.O., Salatino M., Rubinstein N. et al. Disrupting galectin-1 interactions with N-glycans suppresses hypoxia-driven angiogenesis and tumorigenesis in Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2012;209(11):1985–2000. DOI: 10.1084/jem.20111665.
 51. Verschuere T., Toelen J., Maes W. et al. Glioma-derived galectin-1 regulates innate and adaptive antitumor immunity. *Int J Cancer* 2014;134(4):873–84. DOI: 10.1002/ijc.28426.
 52. You X., Wu J., Wang Y. et al. Galectin-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric adenocarcinoma via the Hedgehog/GLI signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2020;12(21):21837–53. DOI: 10.18632/aging.104000.
 53. Górniak P., Wasylecka-Juszczynska M., Ługowska I. et al. BRAF inhibition curtails IFN-gamma-inducible PD-L1 expression and upregulates the immunoregulatory protein galectin-1 in melanoma cells. *Mol Oncol* 2020;14(8):1817–32. DOI: 10.1002/1878-0261.12695.
 54. Wang H., Lathia J.D., Wu Q. et al. Targeting interleukin 6 signaling suppresses glioma stem cell survival and tumor growth. *Stem Cells* 2009;27(10):2393–404. DOI: 10.1002/stem.188.
 55. Lamano J.B., Lamano J.B., Li Y.D. et al. Glioblastoma-derived IL6 induces immunosuppressive peripheral myeloid cell PD-L1 and promotes tumor growth. *Clin Cancer Res* 2019;25(12):3643–57. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2402.
 56. Chen Q., Boire A., Jin X. et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature* 2016;533(7604):493–8. DOI: 10.1038/nature18268.
 57. Honda S., Sadatomi D., Yamamura Y. et al. WP1066 suppresses macrophage cell death induced by inflammasome agonists independently of its inhibitory effect on STAT3. *Cancer Sci* 2017;108(3):520–7. DOI: 10.1111/cas.13154.
 58. Ott M., Kassab C., Marisetty A. et al. Radiation with STAT3 blockade triggers dendritic cell-T cell Interactions in the glioma microenvironment and therapeutic efficacy. *Clin Cancer Res* 2020;26(18):4983–94. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4092.
 59. Roy L.O., Poirier M.B., Fortin D. Differential expression and clinical significance of transforming growth factor-beta isoforms in GBM tumors. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1113. DOI: 10.3390/ijms19041113.
 60. Bigner D.D., Brown M., Coleman R.E. et al. Phase I studies of treatment of malignant gliomas and neoplastic meningitis with 131I-radiolabeled monoclonal antibodies anti-tenascin 81C6 and anti-chondroitin proteoglycan sulfate Me1-14 F(ab')₂-a preliminary report. *J Neurooncol* 1995;24(1):109–22. DOI: 10.1007/BF01052668.
 61. Riva P., Arista A., Franceschi G. et al. Glioblastoma therapy by direct intraslesional administration of I-131 radioiodine labeled antitenascin antibodies. *Cell Biophys* 1994;24–25:37–43. DOI: 10.1007/BF02789213.
 62. Shlien A., Campbell B.B., de Borja R. et al. Combined hereditary and somatic mutations of replication error repair genes result in rapid onset of ultra-hypermutated cancers. *Nat Genet* 2015;47(3):257–62. DOI: 10.1038/ng.3202.
 63. Bouffet E., Larouche V., Campbell B.B. et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 2016; 34(19):2206–11. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6552.
 64. 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;21:e201024. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.
 65. Hodges T.R., Ott M., Xiu J. et al. Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy. *Neuro Oncol* 2017;19(8):1047–57. DOI: 10.1093/neuonc/nox026.
 66. Giles A.J., Hutchinson M.N.D., Sonnemann H.M. et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):51. DOI: 10.1186/s40425-018-0371-5.
 67. Garg A.D., Vandenberk L., Woensel M. et al. Preclinical efficacy of immune-checkpoint monotherapy does not recapitulate corresponding biomarkers-based clinical predictions in glioblastoma. *Oncoimmunology* 2017;6(4):e1295903. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1295903.
 68. Berghoff A.S., Kiesel B., Widhalm G. et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2015;17(8):1064–75. DOI: 10.1093/neuonc/nou307.
 69. Lu Y., Ng A.H.C., Chow F.E. Resolution of tissue signatures of therapy response in patients with recurrent GBM treated with neoadjuvant anti-PD1. *Nat Commun* 2021;12(1):4031. DOI: 10.1038/s41467-021-24293-4.
 70. Chistiakov D.A., Chekhonin I.V., Gurina O.I. et al. Approaches to improve efficiency of dendritic cell-based therapy of high grade gliomas. *Curr Pharm Des* 2016;22(37):5738–51. DOI: 10.2174/1381612822666160719110618.
 71. Swartz A.M., Shen S.H., Salgado M.A. et al. Promising vaccines for treating glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18(11):1159–70. PMID: 30281978. DOI: 10.1080/14712598.2018.1531846.
 72. Yu J.S., Wheeler C.J., Zeltzer P.M. et al. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits

- systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. *Cancer Res* 2001;61(3):842–7.
73. 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.
74. Molenaar R.J., Maciejewski J.P., Wilmink J.W., van Noorden C.J.F. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene* 2018;37(15):1949–60. DOI: 10.1038/s41388-017-0077-z.
75. Platten M., Bunse L., Wick A. et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature* 2021;592(7854):463–8. DOI: 10.1038/s41586-021-03363-z.

Вклад авторов

С.А. Кулева, А.Е. Друй: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи;

К.М. Борокшинова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.A. Kulyova, A.E. Druy: development of article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, article writing and edition;

K.M. Borokshinova: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Кулева / S.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

К.М. Борокшинова / K.M. Borokshinova: <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

А.Е. Друй / A.E. Druy: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.05.2021. **Принята к публикации:** 25.11.2021.

Article submitted: 16.05.2021. **Accepted for publication:** 25.11.2021.