

УДК 616-006.48 : 615.37 : 611.018.83

Х.А. Мустафин (PhD), А.Т. Майдан

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

## ИММУНОТЕРАПИИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИБЛАСТОМАМИ В РК

*Клетки иммунной системы играют ключевую роль в иммунотерапии глиобластом. При создании вакцин основная задача исследователей заключалась в том, чтобы выяснить: какая именно клетка или популяция клеток могут быть использованы для создания вакцин? В 1973 году Ральф Стейнманн, американский иммунолог и цитолог, открыл дендритные клетки и доказал их значимую роль в иммунной системе, за что в 2011 получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Проведя анализ результатов многочисленных исследований из различных стран, проведенных в течение последних двух десятилетий и посвящённых применению вакцин из дендритных клеток, мы постараемся разобраться: что такое дендритные клетки, как создаются вакцины, определить дальнейшие перспективы их использования.*

**Ключевые слова:** глиобластома, иммунотерапия, дендритные клетки, вакцинация.

### Введение

Исторически сложилось такое мнение, что центральная нервная система (ЦНС) лишена иммунологического контроля [1]. Функцию защитного механизма в ЦНС играет гематоэнцефалический барьер, структура, которая состоит из перicyтов, астроцитарных ножек и специализированных эндотелиальных клеток [2]. Однако, результаты исследования Lampson L.A. показали, что в отличие от других систем, ЦНС имеет активный и регулируемый иммунный контроль с циркуляцией различных популяций иммунных клеток [3]. Это помогает объяснить количество существенных отличий между различными иммунными реакциями [4]. Более того, в головном мозге имеются собственные лимфатические сосуды, называемые оболочечными лимфатическими сосудами [5]. Они служат важным путем, через который менингеальные антигенпрезентирующие клетки (APC) и растворимые факторы вещества мозга достигают глубоких шейных лимфатических узлов. Это, по мнению некоторых ученых, может повлиять на процесс отторжения опухоли [6]. Предполагается, что синаптическая пластичность во время роста, регулирование процесса регенерации после повреждения и инициация Т-клеточно-опосредованных реакций при некоторых заболеваниях регулируются главным комплексом гистосовместимости I (MHC I) [7]. Также стоит отметить, что дендрит-

ные клетки (ДК), речь о которых пойдет позже, в норме обнаруживаются исключительно в таких васкуляризированных структурах, как оболочки головного мозга и хориоидальные сплетения. В паренхиме головного мозга они обнаруживаются только при наличии воспалительного, ракового или нейродегенеративного процесса [8].

### Происхождение глиальных опухолей

Глиальные клетки являются поддерживающими клетками ЦНС. Глиомы возникают только в том случае если эти поддерживающие глиальные клетки (или нейрональные стволовые клетки) становятся злокачественными [9]. Тяжесть злокачественных новообразований классифицируется по степеням. Такие патологические особенности опухоли, как аномальный внешний вид ядра (ядерная атипия), некроз, микрососудистая пролиферация и кровоизлияния, определяют степень агрессивности лечения, прогноз заболевания [10].

Глиомы низкой степени злокачественности (I-II) характеризуются: 1) мутациями в гене дегидрогеназы изоцитрата (IDH1) [11], 2) слоями опухолевых клеток, окружающих кровеносные сосуды, формирующие псевдопапиллярные структуры и 3) присутствием периваскулярных псевдорозеток [12]. В более чем 70% случаев мутации IDH1 вызываются единственной заменой нуклеотида в 132-й аминокислоте от аргинина (R) к гистидину (H). Глиомы низкой степени злокачествен-



ности с мутациями IDH1 без коудаления 1 пункта и 19q предполагают относительно благоприятный прогноз. Однако, глиомы низкой степени злокачественности без мутаций IDH1 характеризуются худшими прогнозами [13].

С другой стороны, глиомы более высокой степени злокачественности (III-IV) проявляют злокачественные признаки: глиомы III степени злокачественности включают в себя анапластические глиомы [14], тогда как глиомы IV степени злокачественности представлены глиобластомой (GBM) [15]. GBM характеризуется различными молекулярными сигнатурами и генетическими мутациями. Такие процессы, как делеции хромосом 1p и 19q, коделеции 1p и 19q и мутации в обратной транскриптазе теломеразы (TERT) [16] относятся к числу присутствующих в GBM. В то время как одиночные делеции 1p и 19q представляют собой астроцитарную линию, совместные делеции 1p и 19q указывают на олигодендроцитическую линию, которые наилучшим образом реагируют на терапию, темозоломидом [17]. IDH1 мутации связаны с более длительной общей выживаемостью и «выживаемостью без прогрессирования» у пациентов с GBM [18].

В 2012 году проект «Атлас ракового генома» («Cancer Genome Atlas») впервые проанализировал геномные изменения в GBM. На основании оценки мутационных изменений в 601 гене в GBM они выделили 4 основных подтипа:

а) Пронеуральный подтип, который встречается у более молодых пациентов с GBM, показывает олигодендроцитическую линию и характеризуется усиленными мутациями в опухолевом белке 53 (TP53) и генах IDH1.

б) Нейронный подтип, который встречается у пожилых пациентов с GBM, имеет астроцитическую линию без особенно высокой или низкой скорости мутации в определенных генах.

с) Классический подтип характеризуется отсутствием TP53 мутаций и усиленной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

д) Мезенхимальный подтип характеризуется мутациями в генах нейрофибромина 1, фосфатазы и тензина (PTEN) и TP53 и показывает астроглиальную линию [19].

В условиях GBM многие периферические макрофаги рекрутируются, чтобы составить большую часть неопухолевых клеток, они известны как ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) [20]. Эти макрофаги обладают значительным разнообразием и пластичностью: например,

M-1 характеризуются провоспалительным действием, а M-2 иммуносупрессивным. M-2 скомпрометированная популяция макрофагов имеет пониженную способность активировать иммунную систему и повышенную способность индуцировать ремоделирование тканей путем деградации внеклеточного матрикса и васкуляризации, которые поддерживают GBM [21].

Роль дендритных клеток в патогенезе глиальных опухолей еще изучается, но текущие исследования предполагают сложное взаимодействие между ДК, микроглией и макрофагами, Т-клетками и опухолевыми клетками в микроокружении опухоли (TME). Одной из предполагаемых ролей ДК в этом контексте является распознавание и представление опухолевых антигенов в головном мозге или в глубоких шейных лимфатических узлах, дренирующих опухоль. Это позволяет вызвать скоординированные Т-клеточные ответы [8]. Посредством сигналов 1 и 2 костимулирующих взаимодействий эти ДК мобилизуют и стимулируют развитие таких эффекторных Т-клеток, как цитотоксические Т-клетки и Т-хелперные клетки [22].

Ассоциированные с глиомой антигены (GAA) представляют собой генетические мутации, которые присутствуют как в опухолевых, так и в нормальных клетках, но в большинстве случаев экспрессируются в опухолевых клетках. Такие антигены, ассоциированные с глиомой, как gp100, EphA2, IL-13R $\alpha$ 2 и сурвивин могут быть применены в качестве таргетов иммунной терапии, хотя они могут ограничивать способность иммунной системы генерировать устойчивый ответ. Следующие антигены - глиомспецифические антигены (GSA) представляют собой мутации, которые уникальны для опухоли и обладают более иммуногенным потенциалом, чем GAA [23].

Обнаружено, что эпидермальный фактор роста (EGFR) амплифицируется в глиомах у 40% пациентов, в большинстве случаев со структурной перестройкой, под которой нужно понимать мутацию EGFRvIII, характеризующуюся делецией во внеклеточном домене EGFR [24]. Это приводит к продукции новой глициновой аминокислоты на сплайс-соединении и является наиболее распространенной мутацией EGFR в глиомах [23].

### Лечение GBM

Первичное лечение GBM включает хирургическую резекцию опухоли, химио- и лучевую терапию. При стандартной терапии алкилирующий агент-темозоломид вводят вовремя и после

лучевой терапии. У пациентов с недавно диагностированной GBM (nGBM) метилирование промотора O6-methylguanine-DNA метилтрансферазы (MGMT) предсказывает ответ на алкилирующие агенты; его статус может играть решающую роль в использовании монотерапии у лиц пожилого возраста [25]. Национальная комплексная сеть по борьбе с раком (NCCN) описывает такие основные проблемы, связанные с лечением GBM, как:

- недостаточное проникновение лекарств через ГЭБ;
- расположение опухоли;
- устойчивость к химиотерапии и лучевой терапии;
- хорошо развитое кровоснабжение опухоли;
- молекулярная, генетическая и морфологическая гетерогенность [26].

Несмотря на многочисленные исследования и клинические усилия, за последние восемь десятилетий к показателям выживаемости среди пациентов с GBM прибавился всего один месяц в десятилетие [27]. В частности, медиана выживаемости пациентов с GBM, которые получили лу-

чевую терапию и хирургическое вмешательство в 2000-2003 годах, составила 12 месяцев, что увеличилось до 14,2 месяцев в 2005-2008 годах, вероятно, за счет добавления темозоламида [28]. Сегодня медиана выживаемости пациентов с GBM составляет 15-16 месяцев для тех пациентов, кто получает хирургическое лечение, лучевую терапию, химиотерапию и tumor-treating fields (TT-Field) [29], а 2-летняя выживаемость составляет лишь 27,2% [30].

Американские ученые Puja Sharma и Waldemar Debinski из Wake Forest University School of Medicine опубликовали обзорную работу по рецепторно-таргетированной терапии, используемой при лечении глиальных опухолей. По мнению этих авторов, на сегодняшний день существуют такие методы лечения глиальных опухолей, как пептидные вакцины, использование антител, иммунотерапия, терапия с использованием вирусов, использование ингибиторов иммунных чек-поинтов и тирозин-киназных ингибиторов [31]. Краткое изображение направленности их действий можно увидеть на рисунке 1.

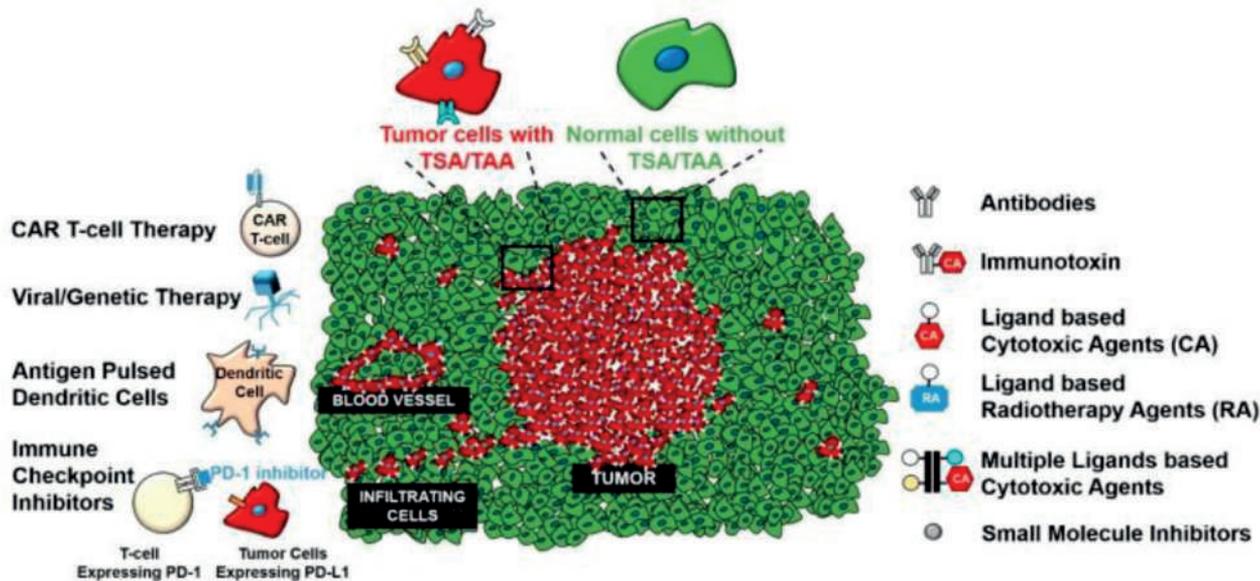


Рисунок 1 – Схема различных рецептор-таргетированных методов лечения, используемых для лечения глиобластомы

Опухолевые клетки экспрессируют опухолевый специфический антиген/опухолевый ассоциированный антиген (TSA/TAA), которые отсутствуют в здоровых соседних нормальных клетках. Эти методы лечения специально нацелены на TSA/TAA, чтобы ограничить цитотоксические/радиотерапевтические эффекты опухолевыми клетками и избавиться их от нормальных аналогов [31].

Из-за инфильтрации опухоли, высокого риска повреждения двигательных и чувствительных центров, молекулярная резекция опухоли посредством применения иммунотерапии различными агентами на клетки GBM представляет большой клинический интерес.

### Иммунотерапия

Термин «Иммунотерапия» определен «Национальным институтом рака» («National Cancer



Institute») как: «тип биологической терапии, который использует вещества для стимуляции или подавления иммунной системы, чтобы помочь организму бороться с раком или другими заболеваниями» [32]. Иммуноterapia делится на активную иммуноterapia и пассивную иммуноterapia. Активная иммуноterapia вызывает опухолеспецифический иммунный ответ посредством инъекции чужеродных антигенов, главным образом посредством инъекции вакцины (включая пептидные и клеточные вакцины), в то время как пассивная иммуноterapia, включая терапию антителами, достигает противоопухолевых ответов посредством инъекции новых иммуномодулирующих биопрепаратов вместо непосредственной активации иммунной системы [33]. Такие свойства мозга, как иммунокомпетентность и способность активированных Т-клеток проникать в ЦНС, а также снижение барьерных функций вещества мозга вокруг опухоли указывают на то, что иммунная система имеет доступ к злокачественным клеткам. Это значит, что мы можем разработать определённые схемы лечения на основе законов иммунной системы, и, тем самым, улучшить текущие стандарты лечения GBM [34].

В последнее время иммуноterapia стала перспективным методом лечения в качестве дополнения к хирургии, лучевой терапии, химиотерапии и целевой терапии при таких раковых заболеваниях, как меланома и немелкоклеточный рак легких, однако, для лечения GBM вакцины находятся еще на различных стадиях испытаний. Ziren Kang с коллегами в 2011 году опубликовал работу по применению иммунотерапии, а именно различных вакцин, при лечении GBM [35]. В своей работе он указал на те вакцины, которые были использованы в период с 1993 по 2017 годы. Он описал их побочные эффекты, а также сравнил среднюю выживаемость пациентов и выживаемость без прогрессирования [36]. Были описаны следующие вакцины:

- PEP-3-KLH,
- HSPPC-96,
- вакцины на основе дендритных клеток.

Несколько слов об этих вакцинах: PEP-3-KLH-вакцину, нацеленную на type III epidermal growth factor receptor mutation учёные начали использовать в 2009 году, но по итогам 4-й фазы исследований в 2016 году вакцина потеряла свою актуальность [37]. Вакцину HSPPC-96- heat shock protein-peptide complex учёные начали использовать в 2011 году, а сейчас исследование находится на второй фазе. В связи с этим обстоятельством

достоверных данных по использованию, применению и возможным побочным эффектам данной вакцины недостаточно [38]. В отличие от PEP-3-KLH и HSPPC-96, вакцины на основе дендритных клеток описаны многочисленными авторами различных стран. Более того, описаны методы их производства, которые можно найти в свободном доступе.

#### **Дендритные клетки.**

Американский иммунолог и цитолог, Ральф Стейнманн, открыл дендритные клетки (ДК) и доказал их значимую роль в иммунной системе еще в 1973 году, за что в 2011 году получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине [39].

Антигенпрезентирующие клетки (APC), к которым относятся ДК, представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток, которые опосредуют клеточный иммунный ответ путем обработки и представления антигенов для распознавания определенными лимфоцитами, такими как Т-клетки. Классические APC включают:

- дендритные клетки,
- макрофаги,
- клетки Лангерганса
- В-клетки.

Среди антигенпрезентирующих клеток, ДК являются клетками с наиболее сильной антигенной презентацией в организме человека: они стимулируют переход врожденного иммунитета в приобретенный иммунитет. В норме ДК образуются из гемопоэтических стволовых клеток, созревают, мигрируют в лимфатические узлы и начинают играть важную роль в иммунном ответе, дифференцировке и презентации экзогенного/эндогенного антигена лимфоцитов [40].

Представление антигена зрелой ДК после стимуляции ассоциированными с патогеном молекулярными паттернами приводит к возникновению антиген-специфического иммунитета [41]. Они играют решающую роль в защите организма от чужеродных антигенов и формируют связь между врожденной и приобретенной иммунной системой. Столкнувшись с чужеродными антигенами, в частности с патогенными молекулярными паттернами, ДК действуют как дозорные против врожденного иммунного ответа, высвобождая активирующие цитокины. Являясь «дирижёрами всего оркестра» адаптивной иммунной системы, ДК принимают, обрабатывают и представляют антигены на своей клеточной поверхности Т-клеткам и В-клеткам, тем самым активируют наивные, эффекторные и иммунные клетки памяти или поддерживают толерантность к самоантигенам [42].



Благодаря работе Ральфа Стейнманна «Decisions about dendritic cells: past, present and future», опубликованной в 2012 году, в настоящее время ученые пришли к единому консенсусу в отношении того, что ДК вакцины могут привести к долгосрочным эффектам, индуцируя специфические для опухоли Т-клетки и иммунологическую память [43]. Конкретный механизм действия ДК вакцины описывается следующим образом: загруженные опухолевым антигеном ДК мигрируют к лимфатическому узлу, где они презентуют опухолевые пептиды, полученные из антигена лейкоцитарным антигенам человека (HLA) и, тем самым, инициируют противоопухолевый Т-клеточный ответ [30].

#### **Актуальность для Казахстана**

По данным Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, в Республике Казахстан заболеваемость злокачественными опухолями центральной нервной системы за последние десятилетия возросла на 70,0% с 362 (2,3%000) первично выявленных больных в 2000 году, до 641 (3,9%000) больных в 2011 году [44, 45].

В 2017 году этот показатель заболеваемости злокачественными опухолями центральной нервной системы в РК вырос до 796, в 2018 году до 812 случаев в год. При этом число случаев с впервые в жизни установленным диагнозом «злокачественное новообразование» в 2017 году составляло 379, в 2018 году составляло 395 у мужчин. Относительно женщин этот показатель составлял 417 случаев как в 2017, так и в 2018 годах. Смертность от злокачественных новообразований ЦНС была в 2017 году 388- 2,2 на 100.000 населения. В 2018 году 385 случаев- 2,5 на 100.000 населения. Одногодичная летальность от злокачественных новообразований ЦНС составила 25,2% в 2017 году, и 25,0% в 2018 году, причем соотношение между одногодичной летальностью и опухолями ЦНС в IV стадии составило 4,5 в 2017 году и 4,7 в 2018 году. Стоит также отметить, что по количеству пациенты с опухолями ЦНС в IV стадии находятся на третьем месте после злокачественных новообразований пищевода и шейки матки [46].

#### **Лечение злокачественных новообразований головного мозга в РК**

В 2017 году 27,4% пациентов с диагнозом «злокачественное новообразование ЦНС» получили хирургическое лечение, 15,3% получили лучевую терапию, 3,0% получили химиолучевой метод лечения, 4,7% получили консервативное лечение,

29,9% получили комбинированное лечение, 15,3% получили комплексное лечение.

В 2018 году из всех пациентов 15,1% пациентов с диагнозом «злокачественное новообразование ЦНС» получили хирургическое лечение, 55,2% получили лучевую терапию, 9,6% получили химиолучевой метод лечения, 8,8% получили консервативную терапию, 6,3% получили комбинированное лечение, 3,3% получили комплексное лечение [46]. Официальной информации, подтверждающей факт применения иммунотерапии дендритными клетками у пациентов с глиальными опухолями головного мозга в РК, не было найдено.

#### **Использование дендритных клеток зарубежными коллегами**

##### *Япония*

Самое первое упоминание использования ДК вакцины в 2001 году сделано авторами Kikuchi и его коллегами, которые протестировали ДК вакцины на базе «The Institute of DNA Medicine», Токио, Япония. При разработке вакцины в качестве антигена они использовали облученные клетки аутологичной глиомы на 8 пациентах с рецидивирующими злокачественными глиомами. Время выживания пациентов в исследовании не сообщалось, но авторы отметили, что 2 пациента продемонстрировали частичный ответ на лечение [47]. В 2004 году Kikuchi опубликовал продолжение своей оригинальной статьи, но в это исследование был включен IL-12 адъювант к ДК вакцине. На 8-недельной отметке у 7 из 8 пациентов была зафиксирована стабильная нейровизуализация или частичная реакция на лечение [48].

##### *США*

В 2001 году американские ученые Yu и его коллеги в Maxine Dunitz Neurosurgical Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA, также начали публиковать результаты своих исследований. Они разработали ДК вакцины, используя аутологичные пептиды поверхности опухолевых клеток в качестве антигена. Примечательно, что они зафиксировали увеличение средней общей выживаемости у 9 пациентов с недавно диагностированными злокачественными глиомами (7 из которых были GBM) с 8,4 месяцев до 15 месяцев [49].

В 2004 году Yuso своими коллегами провели еще одно исследование, где 14 пациентов с недавно диагностированными или рецидивирующими злокачественными глиомами были пролечены ДК вакцинами, созданными из аутологичного опухолевого лизата. В этом исследовании



авторами было отмечено статистически значимое увеличение медианной выживаемости у вакцинированных пациентов (133 недели) по сравнению с контрольной группой по возрасту, полу и заболеваниям (30 недель) [50].

В 2005 году ученые Linda M. Liau и коллеги из University of California Los Angeles опубликовали результаты исследования фазы I, в котором исследователи проводили лечение 12 пациентов с GBM (5 рецидивирующих и 7 недавно диагностированных), используя ДК вакцины. В качестве антигена были использованы пептиды, связанные с опухолью элюированной кислотой, а пациенты, получавшие вакцину, имели значимое увеличения выживаемости без прогрессирования (19,9 месяца против 8,2 месяца) и общую выживаемость (35,8 месяца против 18,3 месяца) по сравнению с контрольной группой [51].

В 2008 году Christopher J Wheeler из University of California Los Angeles опубликовал вторую фазу применения ДК вакцины. Они обнаружили, что пациенты с GBM (53%) демонстрировали > или = 1,5-кратные ответы цитокинов, усиленные вакциной. Эндогенные противоопухолевые ответы аналогичной величины наблюдались у 22% пациентов с GBM до вакцинации. Пациенты, которые «ответили» на лечение ДК вакциной демонстрировали значительно более длинные times to tumor progression (TTP) and survival (TTS) по сравнению с пациентами, которые не ответили. Иммунное усиление у респондентов вакцин логарифмически коррелировало с TTS и TTP. Это было первое сообщение о прогрессирующей корреляции между клиническим исходом рака и чувствительностью к Т-клеткам после терапевтической вакцинации у людей и первое отслеживание такой корреляции с терапевтически эксплуатируемым изменением опухоли [52].

Наконец, в 2018 году, упомянутые выше ученые Linda M. Liau и коллеги опубликовали третью фазу рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического испытания аутологичной импульсной дендритной клеточной вакцины (DCVax-L). В качестве антигена они использовали опухолевый лизат. Вакцину они испытывали на участниках из 4 разных стран: США, Англия, Канада и Германия. Стоит отметить, что из 331 участника, 99 человек получили плацебо, в роли которого выступили периферические мононуклеарные клетки крови. Исследование было начато в 2007 году, но из-за экономических

факторов исследование было приостановлено с 2009 по 2011 годы, а самый последний пациент был добавлен в исследование в ноябре 2015 года. Изначально были отобраны пациенты, у которых балл по шкале Карновского был выше 70; возраст от 18 до 70 лет; имела место адекватная функция костного мозга, печени и почек, продолжительность жизни  $\geq 8$  недель; имелось достаточное количество резецированного опухолевого материала для получения аутологичной вакцины. При этом у этих пациентов должны были отсутствовать другие предшествующие злокачественные новообразования в течение последних 5 лет. Кроме того, на момент исследования у них должны отсутствовать активные вирусные инфекции. Все пациенты были подвергнуты хирургическому удалению опухоли. После операции пациенты обеих групп продолжали получать ежемесячный адъювантный темозоломид (150-200 мг/м<sup>2</sup>/день  $\times$  5 дней каждые 28 дней), с переменным получением ДК вакцины или плацебо. Результаты исследования включали следующее: для пациентов с метилированным промотером MGMT (n = 131), средняя общая выживаемость (median Overall Survival, mOS) составила 34,7 месяца после операции, с 3-летней выживаемостью 46,4%. На момент этого анализа 223 пациента прожили на 30 месяцев  $\geq$  после даты операции; 67 из них (30,0%) прожили  $\geq 30$  месяцев и имели производную Kaplan-Meier (KM) mOS 46,5 месяцев; 182 пациента прожили  $\geq 36$  месяцев после операции; 44 из них (24,2%) прожили  $\geq 36$  месяцев и имели mOS, полученный из KM, 88,2 месяца; 100 пациентов с mOS 40,5 месяцев будут проанализированы дополнительно [53].

#### *Европа*

Бельгийские ученые из Catholic University of Leuven, Бельгия, Steven De Vleeschouwer и коллеги решили использовать адъювантную вакцинацию аутологичными зрелыми дендритными клетками, нагруженными опухолевыми лизатами, полученными из мультиформной аутологичной резецированной GBM во время рецидива на 65 пациентах. Учёные сделали вывод, что тенденция к улучшению выживаемости без прогрессирования наблюдалась при более быстром графике вакцинации дендритными клетками с повышением лизата опухоли. Единственным серьезным побочным эффектом в данном исследовании была нейротоксичность 4 степени, связанная с возникшим перитуморальным отёком у одного пациента [54].



### *Kumai*

Jan C.I. и коллеги из «Китайского Национального Университетского Госпиталя» в 2016-2018 гг. провели ретроспективное исследование по применению вакцины дендритными клетками и опубликовали его в журнале «Frontiers in Immunology». Они выделили две группы пациентов: первая, состоящая из 27 пациентов, получала конкомитантную терапию вакциной дендритными клетками и химиорадиотерапию темозоламидом; вторая группа состояла из 20 человек и получала только вакцину дендритными клетками. В этом исследовании был также проведён иммуногистохимический анализ биопсийного материала и мононуклеарных клеток периферической крови на CD45, CD4, CD8, programmed death ligand 1 (PD-L1), и programmed death 1 (PD-1). В результате анализа данных исследователями было обнаружено, что среди всех пациентов, получающих адъювантную терапию вакциной ДК, лучшие результаты отмечены в группе пациентов более молодого возраста (менее 57 лет), с более низким соотношением PD-1/CD8 в мононуклеарных клетках периферической крови, с большей резекцией опухоли, а также при назначении химиорадиотерапии темозоламидом [55].

### **Использование ДК вакцины у детей со злокачественными глиомами**

В «David Geffen School of Medicine, UCLA» Joseph L. Lasky и его коллеги испытывали ДК вакцину на 7 пациентах со злокачественными глиомами, 5 из которых были GBM. К сожалению, все 3 дозы ДК вакцины получили только трое пациентов, так как родители одного пациента отказались от испытаний, у трех оставшихся было слишком быстрое прогрессирование заболевания. Только у одного из трех детей был описан побочный эффект в виде повышения печеночных трансаминаз до 5447 U/l (изоферменты: кишечник 4%, кость 68%, и печень 28%), вследствие чего этот участник исследования больше не продолжал получать ДК вакцины. Двое пациентов, которые получали вакцину, имели хорошее качество жизни и у них не было описано каких-либо побочных эффектов [56].

### **Производство ДК вакцины in-vitro**

Для создания ранних поколений ДК вакцин использовались незрелые или зрелые модифицированные ДК. В настоящее время для создания ДК вакцин используются подмножества свежее-изолированных природных ДК с адъювантными ус-

ловиями культивирования созревания для оптимизации эффективности [57].

Производство опухолевого лизата было подробно описано в исследовании L.Lasky. Они описывают этот процесс следующим образом: для получения опухолевого лизата ткань опухоли головного мозга измельчают стерильным скальпелем, промывают дистиллированным фосфатным буферным солевым раствором (dPBS) и инкубируют с коллагеназой (Advanced Biofactors, Lynbrook, NY, USA) в течение 8-12 часов при комнатной температуре. Для получения лизатов суспензии опухолевых клеток подвергали пяти циклам замораживания-оттаивания, центрифугировали при 800 × g в течение 10 минут и затем лизат удаляли из пробирки. Часть лизата сохраняли для контроля роста опухоли и проведения микробиологического исследования. Общую концентрацию белка каждого опухолевого лизата определяли с использованием анализа белка Bio-Rad DC (Bio-Rad Corp., Hercules, CA, USA), и аликвоты лизата с 100 мкг измеренного общего белка использовали для пульсации ДК вакцин для каждой инъекции [56].

Дендритные клетки лабораторным путём выделяют из крови пациентов, затем добавляют к ним продуцирующие опухоль-ассоциированные антигены (ТАА) и после этого вакцину вводят обратно пациентам. Это делается для того, чтобы попытаться активировать CD4 и CD8 Т-клетки и, таким образом, селективно воздействовать на опухолевые клетки, экспрессирующие антиген-презентирующие клетки [58]. Наиболее распространенный подход к генерированию ДК in-vitro, это использование выделенных моноцитов CD14 из мононуклеарных клеток периферической крови пациента (рис. 2). Лейкоферез используется для выделения мононуклеарных клеток периферической крови пациента [56]. С помощью культивирования с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) и IL-4 в течение 5-7 дней проводится дифференцировка моноцитов в незрелые ДК. В дальнейшем, как это описывает Helmut Jonuleit, в течение от 16 до 20 часов ДК созревают в цитокиновом коктейле, состоящем из GM-CSF, IL-4, TNF-α, IL-1β, IL-6, и, в некоторых случаях, простагландина E2 (PGE2) [59].

В своём исследовании Linda M. Liao и коллеги, утверждают, что ДК вакцины (DCVax-L) и плацебо (PBMC) были подготовлены Cognate Bio Services, Inc. для всех пациентов в США и Канаде, а Cognate Bio Services, Inc. вместе с Институтом клеточной

терапии Фраунгофера для пациентов в Европе. Производство DCVax-L включало переработку резецированной опухолевой ткани в лизат, а затем сбор, очистку, дифференцировку, активацию и загрузку аутологичных ДК. Для получения полных десяти доз, для 36-месячного графика лечения и наблюдения было необходимо приблизительно 2 г опухолевой ткани. Вакцину аликвотировали в индивидуальных дозах и криоконсервировали при температуре  $<150^{\circ}\text{C}$ . Каждое лечение

DCVax-L включало дозу 2,5 миллиона ДК с аутологичным опухолевым лизатом, которое вводилось внутривенно в область плеча. График введения вакцины выглядит таким образом: дни 0, 10 и 20, затем месяцы 2, 4 и 8, и затем с 6-месячными интервалами, начиная с 12 месяца. Стоит также отметить, что если первая инъекция была сделана в правое плечо, вторая должна была быть сделана в левое плечо [53].

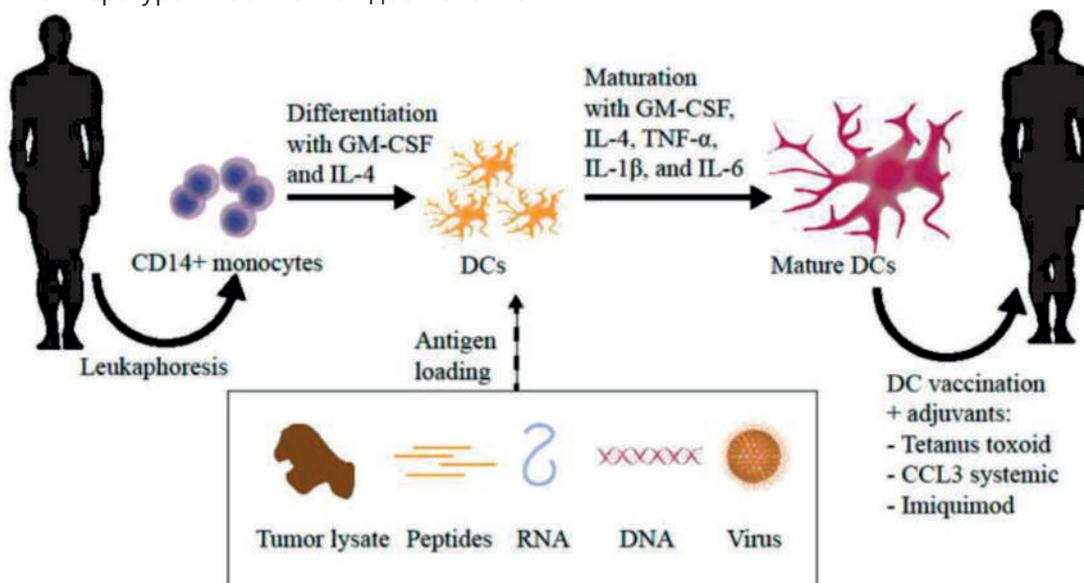


Рисунок 2 –Производство вакцины in-vitro

ДК вакцины для иммунотерапии GBM получают in vitro с использованием CD14 моноцитов, выделенных из мононуклеарных клеток периферической крови пациента. Моноциты обычно дифференцируют в незрелые ДК путем инкубации с GM-CSF и IL-4 в течение 5-7 дней. Альтернативно, моноциты могут быть дифференцированы всего за 2 дня с использованием новых «быстрых ДК» протоколов. Затем ДК созревают в цитокиновом коктейле в течение 16-20 часов и «загружаются» опухолевым антигеном. При этом ДК могут быть загружены различными форматами опухолевого антигена, включая пептиды, опухолевый лизат, ДНК и РНК. Наконец, ДК вводятся обратно пациенту, где они перемещаются к дренирующим вакцину лимфатическим узлам, и вызывают там специфический иммунный ответ опухоли. Иногда проводится инъекция такими адъювантами, как столбнячный токсин, чтобы увеличить миграцию ДК в лимфатические узлы и повысить эффективность вакцины [60].

### Выбор антигена

В самых ранних исследованиях Ashley D.M., в 1997 году и Heimberger A.B. в 2000 году для производства ДК вакцины использовали лизат из опухоли [61, 62]. Недостатком использования всего лизата опухоли в GBM является процесс разбавления иммуногенных антигенов другими антигенами в лизате. Это приводит к менее эффективному поглощению и менее эффективному представлению иммуногенных антигенов ДК для инициирования противоопухолевого ответа. Кроме того, существует опасение, что опухолевые клетки могут высвободить иммуносупрессивные молекулы, которые являются контрпродуктивными для генерирования эффективной ДК вакцины. В результате этого некоторые группы учёных провели поиск антигенов, более специфичных для GBM и которые могут быть совместно культивированы с ДК для обеспечения презентации антигена наиболее иммуногенных пептидов для направления опухоли-специфических иммунных реакций [3]. Единственным опухолеспецифическим антигеном,



на который были нацелены ДК вакцины при лечении GBM, является рецепторный вариант III эпидермального фактора роста (EGFRvIII) [63].

#### **Токсичность DCVax-L**

Единственным серьезным побочным эффектом в исследовании Steven De Vleeschouwer была нейротоксичность 4 степени, связанная с перитуморальным отёком у одного пациента [54]. Только у одного из трех детей в исследовании L. Lasky был описан побочный эффект в виде повышения печеночных трансаминаз до 5447 U/l (изоферменты: кишечник 4%, кость 68%, и печень 28%) [56].

В исследовании Linda M. Liau, в которой были проведены все 3 фазы исследования применения DCVax-L вакцины, описаны побочные эффекты только у 7 пациентов (2,1%): отёк головного мозга у 3 пациентов (0,9%), судороги у 2 пациентов (0,6%), тошнота у 1 пациента (0,3%) и инфекция лимфатических желез у 1 пациента (0,3%) [54].

#### **Использование различных подходов в лечении GBM**

Неудовлетворительный ответ GBM на иммунотерапию указывает на то, что агрессивные глиомы высокой степени невозможно победить просто одними ДК вакцинами. GBM использует несколько механизмов иммунного побега путем стимуляции иммуносупрессивной среды, которая препятствует эффективному выполнению иммунными клетками своих функций [64].

Терапия, нацеленная на IL-13RA2, описана наиболее подробно. Это связано с тем, что этот интерлейкин и его лиганды являются наиболее изученными: существует около 30 вариантов лечения, ориентированных на IL-13RA2, которые были использованы для нацеливания и уничтожения клеток глиомы *in vitro*, на доклинических и клинических условиях. Одной из многообещающих вакцин, нацеленной на IL-13RA2, является ICT-107, которая представляет собой аутологичную вакцину на основе дендритных клеток, пульсирующую с шестью различными антигенами: IL-13RA2, антиген 1, связанный с меланомой (MAGE-1), белок 2, связанный с тирозином (TRP-2), гликопротеин 100 (gp100), рецептор эпидермального фактора роста (HER-2) и отсутствующий при меланоме 2 (AIM-2). Однако фаза III клинического испытания ICT-107 (NCT02546102) была приостановлена Immuno Cellular из-за отсутствия финансирования для завершения испытания. Стоит заметить, что в этом исследовании приняло большое число участников: 414. Выживаемость без прогресси-

рования была значительно улучшена в исследовании фазы II на 2,2 месяца ( $P= 0.011$ ) [65].

#### **Заключение**

Несмотря на многочисленные исследования и клинические усилия, за последние восемь десятилетий к показателям выживаемости среди пациентов с GBM прибавился всего один месяц в десятилетие [27]. В частности, медиана выживаемости пациентов с GBM, которые получали лучевую терапию и хирургическое вмешательство в 2000-2003 годах, составила 12 месяцев, и увеличилась до 14,2 месяцев в 2005-2008 годах, вероятно, за счет добавления темозоламида [28]. Медиана выживаемости для тех пациентов с GBM, которые получают хирургическое лечение, лучевую терапию, химиотерапию и tumor-treating fields (TT-Field), составляет 15-16 месяцев [29], а 2-летняя выживаемость составляет лишь 27,2% [30].

Из анализа литературных данных мы видим, что четких статистических данных относительно GBM в РК нет.

Конкретный механизм действия ДК вакцины описывается следующим образом: загруженные опухолевым антигеном ДК мигрируют к лимфатическому узлу, где они презентуют опухолевые пептиды, полученные из антигена лейкоцитарным антигенам человека (HLA) и, тем самым, инициируют противоопухолевый Т-клеточный ответ [30]. Иммунотерапия в развитых странах применяется в виде монотерапии ДК, но ряд ученых используют комбинацию ДК с разными адъювантами. Так, например, в исследовании третьей фазы вакцины DCVax-L, токсичность которой составила 2,1%, применялся только опухолевый лизат [54], а в производстве ICT-107 использовались шесть различных антигенов (IL-13RA2, антиген 1, связанный с меланомой (MAGE-1), белок 2, связанный с тирозином (TRP-2), гликопротеин 100 (gp100), рецептор эпидермального фактора роста (HER-2) и рецептор, отсутствующий при меланоме 2 (AIM-2)). В последнем исследовании было обнаружено повышение выживаемости без прогрессирования у пациентов с GLBна 2,2 месяца ( $P= 0.011$ ) [65].

Для того, чтобы ДК вакцины могли генерировать самый высокий противоопухолевый ответ Т-клеток, необходимо продолжить исследования, которые должны быть направлены на:

1. стандартизацию специфических условий культивирования
2. определение оптимального подмножества ДК

3. определение эффективной комбинации для созревания ДК [4].

Несмотря на высокую стоимость и трудоёмкость перечисленных выше исследований, мож-

но предполагать, что использование комбинаций различных иммунных агентов при лечении GBM показывает обнадеживающие результаты и является очень перспективным методом лечения GBM.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bentivoglio M., Kristensson K. Tryps and trips: Cell trafficking across the 100-year-old blood-brain barrier. // *Trends Neurosci.* - 2014. - 37. - P. 325–333.
2. Abbott N.J. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. // *J. Inher. Metab. Dis.* - 2013. - 36. - P. 437–449.
3. Ransohoff R.M., Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. // *Nat. Rev. Immunol.* - 2012. - 12:623. doi: 10.1038/nri3265.
4. Srivastava, Siddhartha et al. A Characterization of Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy in Glioblastoma: From Preclinical Studies to Clinical Trials.// *Cancers* -2019. - vol. 11,4 537. doi:10.3390/cancers11040537.
5. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. // *Nature.* - 2015. - P. 523:337. doi: 10.1038/nature14432.
6. Aspelund A., Antila S., Proulx S.T., Karlsen T.V., Karaman S., Detmar M., Wiig H., Alitalo K. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. // *J. Exp. Med.* - 2015. - 212. - P. 991–999. doi: 10.1084/jem.20142290.
7. Cebrián C., Loike J.D., Sulzer D. Neuronal MHC-I expression and its implications in synaptic function, axonal regeneration and Parkinson's and other brain diseases. // *Front. Neuroanat.* - 2014. - 8. - 114. doi: 10.3389/fnana.2014.00114.
8. D'Agostino P.M., Gottfried-Blackmore A., Anandasabapathy N., Bulloch K. Brain dendritic cells: Biology and pathology. // *Acta Neuropathol.* - 2012. - 124. - P. 599–614. doi: 10.1007/s00401-012-1018-0.
9. Lim D.A., Cha S., Mayo M.C., Chen M.-H., Keles E., VandenBerg S., Berger M.S. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype // *Neuro Oncol.* - 2007. - 9. - P. 424–429. doi: 10.1215/15228517-2007-023
10. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. // *Acta Neuropathol.* - 2016. - 131. - P. 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
11. Cohen A.L., Holmen S.L., Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* - 2013. - 13. - 345. doi: 10.1007/s11910-013-0345-4.
12. Forst D.A., Nahed B.V., Loeffler J.S., Batchelor T.T. Low-grade gliomas // *Oncologist.* - 2014. - 19. - P. 403–413. doi: 10.1634/theoncologist.2013.-0345.
13. Kamran N., Calinescu A., Candolfi M., Chandran M., Mineharu Y., Asad A.S., Koschmann C., Nunez F.J., Lowenstein P.R., Castro M.G. Recent advances and future of immunotherapy for glioblastoma // *Expert Opin. Biol. Ther.* - 2016. - 16. - P. 1245–1264. doi: 10.1080/14712598.2016.1212012.
14. Nuño M., Birch K., Mukherjee D., Sarmiento J.M., Black K.L., Patil C.G. Survival and Prognostic Factors of Anaplastic Gliomas // *Neurosurgery.* - 2013. - 73. - P. 458–465. doi: 10.1227/01.neu.0000431477.02408.5e
15. von Deimling A., Nagel J., Bender B., Lenartz D., Schramm J., Louis D.N., Wiestler O.D. Deletion mapping of chromosome 19 in human gliomas // *Int. J. Cancer.* - 1994. - 57. - P. 676–680. doi: 10.1002/ijc.2910570511.
16. Yuan Y., Qi C., Maling G., Xiang W., Yanhui L., Ruofei L., Yunhe M., Jiewen L., Qing M. TERT mutation in glioma: Frequency, prognosis and risk // *J. Clin. Neurosci.* - 2016. - 26. P. 57–62. doi: 10.1016/j.jocn.2015.05.066.
17. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. // *Acta Neuropathol.* - 2016. - 131. - P. 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.

18. Noushmehr H., Weisenberger D.J., Diefes K., Phillips H.S., Pujara K., Berman B.P., Pan F., Pelloski C.E., Sulman E.P., Bhat K.P., et al. Cancer Genome Atlas Research Network Identification of a CpG Island Methylator Phenotype that Defines a Distinct Subgroup of Glioma // *Cancer Cell*. - 2010. - 17. - P. 510-522. doi: 10.1016/j.ccr.2010.03.017.
19. Kitange G.J., Carlson B.L., Schroeder M.A., Grogan P.T., Lamont J.D., Decker P.A., Wu W., James C.D., Sarkaria J.N. Induction of MGMT expression is associated with temozolomide resistance in glioblastoma xenografts // *Neuro Oncol*. - 2009. - 11. - P. 281-291. doi: 10.1215/15228517-2008-090.
20. [https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor-associated\\_macrophage](https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor-associated_macrophage)
21. de Vrij J., Maas S.L.N., Kwappenberg K.M.C., Schnoor R., Kleijn A., Dekker L., Luider T.M., de Witte L.D., Litjens M., van Strien M.E. Glioblastoma-derived extracellular vesicles modify the phenotype of monocytic cells. // *Int. J. Cancer*. - 2015. - 137. - P. 1630-1642. doi: 10.1002/ijc.29521.
22. Colton C.A. Immune Heterogeneity in Neuroinflammation: Dendritic Cells in the Brain. // *J. Neuroimmune Pharmacol*. - 2013. - 8. - P. 145-162. doi: 10.1007/s11481-012-9414-8.
23. Li J., Wang F., Wang G., Sun Y., Cai J., Liu X., Zhang J., Lu X., Li Y., Chen M., et al. Combination epidermal growth factor receptor variant III peptide-pulsed dendritic cell vaccine with miR-326 results in enhanced killing on EGFRvIII-positive cells // *Oncotarget*. - 2017. - 8. - P. 26256-26268. doi: 10.18632/oncotarget.15445.
24. Wong A.J., Ruppert J.M., Bigner S.H., Grzeschik C.H., Humphrey P.A., Bigner D.S., Vogelstein B. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1992. - 89. - P. 2965-2969. doi: 10.1073/pnas.89.7.2965.
25. Wick W., Platten M., Meisner C., Felsberg J., Tatabai G., Simon M., et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. // *Lancet Oncol*. - 2012. - 13. - P. 707-15.
26. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J.B., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma // *N. Engl. J. Med*. - 2005. - 352. - P. 987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
27. Debinski W. Drug cocktails for effective treatment of glioblastoma multiforme. // *Expert Rev. Neurother*. - 2008. - 8. - P. 515-517. doi: 10.1586/14737175.8.4.515.
28. Johnson D.R., O'Neill B.P. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era // *J. Neurooncol*. - 2012. - 107. - P. 359-364. doi: 10.1007/s11060-011-0749-4.
29. Bi W.L., Beroukhir R. Beating the odds: Extreme long-term survival with glioblastoma // *Neuro Oncol*. - 2014. - 16. - P. 1159-1160. doi: 10.1093/neuonc/nou166.
30. Rapp, Marion et al. A randomized controlled phase II trial of vaccination with lysate-loaded, mature dendritic cells integrated into standard radiochemotherapy of newly diagnosed glioblastoma (GlioVax): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. - 2018. - vol. 19,1 293. doi:10.1186/s13063-018-2659-7
31. Sharma, Puja, and Waldemar Debinski. Receptor-Targeted Glial Brain Tumor Therapies. // *International journal of molecular sciences*. - 2018. - vol. 19,11 3326. doi:10.3390/ijms19113326
32. Dictionary of Cancer Terms Concept of immunotherapy. National Cancer Institute. [Accessed 2020November1]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrd=45729>.
33. Sehgal A., Berger M.S. Basic concepts of immunology and neuroimmunology. // *Neurosurg Focus*. - 2000. - 9. - e1. doi:10.3171/foc.2000.9.6.2. PMID:16817684.
34. Prins R.M., et al. Anti-tumor activity and trafficking of self, tumor-specific T cells against tumors located in the brain // *Cancer Immunol Immunother*. - 2008. - 57(9). - P. 1279-89.
35. Kong, Ziren et al. Vaccination in the immunotherapy of glioblastoma // *Human vaccines & immunotherapeutics*. - 2018. - vol. 14,2. - P. 255-268.
36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806656/table/t0001/?report=objectonly>
37. Weller M., Butowski N., Tran D., Recht L., Lim M., Hirte H., Ashby L., Mechtler L., Goldlust S., et al. ACT IV: An international, double-blind, Phase 3 trial of Rindopepimut in newly diagnosed, EGFRvIII-expressing Glioblastoma // *Neuro Oncol*. - 2016. - 18. - vi17-vi8. doi:10.1093/neuonc/now212.068.



38. Gorlia T., Stupp R., Brandes A.A., Rampling R.R., Fumoleau P., Ditttrich C., Campone M.M., Twelves C.C., Raymond E., Hegi M.E., et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. // *Eur J Cancer*. - 2012. - 48. - P. 1176–84. doi:10.1016/j.ejca.2012.02.004. PMID:2246434.
39. [https://en.wikipedia.org/wiki/Ralph\\_M.\\_Steinman](https://en.wikipedia.org/wiki/Ralph_M._Steinman)
40. Mildner A., Jung S., Development and function of dendritic cell subsets. // *Immunity*. -2014. - 40. - P. 642–56. doi:10.1016/j.immuni.2014.04.016. PMID:24837101.
41. D’Agostino P.M., Gottfried-Blackmore A., Anandasabapathy N., Bulloch K., Brain dendritic cells: biology and pathology. // *Acta Neuropathol*. - 2012. - 124. - P. 599–614. doi: 10.1007/s00401-012-1018-0. Epub 2012 Jul 24. PMID: 22825593; PMCID: PMC3700359.
42. Batich K.A., Swartz A.M., Sampson J.H., Enhancing dendritic cell-based vaccination for highly aggressive glioblastoma. // *Expert Opin Biol Ther*. - 2015. - 15(1). - P. 79–94.
43. Steinman R.M., Decisions about dendritic cells: past, present, and future. // *Annu Rev Immunol*. - 2012. - 30. - P. 1–22.
44. Абдрахманов Ж.Н., Позднякова А.П., Филиппенко В.И. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 1999 год (стат материалы) // Алматы, 2000. – 108 с.
45. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (стат материалы) // Алматы, 2012. – 78 с.
46. Қайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (стат материалы) // Алматы, 2019. – С. 132–153.
47. Kikuchi T., Akasaki Y., Irie M., Homma S., Abe T., Ohno T. Results of a phase I clinical trial of vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells. // *Cancer Immunol Immunother*. - 2001. - Sep;50(7). - P. 337–44. doi: 10.1007/s002620100205. PMID: 11676393.
48. 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). - P. 452–459.
49. Yu J.S., Wheeler C.J., Zeltzer P.M., Ying H., Finger D.N., Lee P.K., Yong W.H., Incardona F., Thompson R.C., Riedinger M.S., Zhang W., Prins R.M., Black K.L. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration // *Cancer Res*. - 2001. - Feb 1;61(3). - P. 842–7. PMID: 11221866.
50. Yu J.S., Liu G.T., Ying H., Yong W.H., Black K.L., Wheeler C.J. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. // *Cancer Res*. - 2004. - 64(14). - P. 4973–4979.
51. Liao L.M., Prins R.M., Kiertscher S.M., et al. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment // *Clin Cancer Res*. - 2005. - 11(15). - P. 5515–5525.
52. Wheeler C.J., Black K.L., Liu G, Mazer M, Zhang XX, Pepkowitz S, Goldfinger D, Ng H., Irvin D., Yu J.S. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients // *Cancer Res*. - 2008. - Jul 15; 68(14). – P. 5955–64. PMID: 18632651.
53. Liao, L.M., Ashkan, K., Tran, D.D. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. // *J Transl Med*. - 2018. - 16. – P. 142.
54. De Vleeschouwer S., Fieuws S., Rutkowski S., Van Calenbergh F., Van Loon J., Goffin J., Sciot R., Wilms G., Demaerel P., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Wolff J.E., Wagner S., Kaempgen E., Van Gool S.W. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. // *Clin Cancer Res*. -2008. - May 15;14(10). - P.3098–104. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4875. PMID: 18483377.
55. Chia-Ing , Wan-Chen Tsai, Horng-Jyh Harn, Woei-Cherng Shyu, Ming-Chao Liu, Hsin-Man Lu, Shao-Chih Chiu4, and Der-Yang Cho11, Predictors of Response to Autologous Dendritic Cell Therapy in Glioblastoma Multiforme // *Front. Immunol*. - 2018. - <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00727>
56. Liao L.M., Ashkan K., Tran D.D. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. // *J Transl Med*. - 2018. - 16. – P. 142.
57. Garg A.D., Coulie P.G., Van den Eynde B.J., Agostinis P. Integrating Next-Generation Dendritic

- Cell Vaccines into the Current Cancer Immunotherapy Landscape. // Trends Immunol. - 2017. - 38. - P. 577-593. doi: 10.1016/j.it.2017.05.006.
58. Jan C., Tsai W., Harn H., Shyu W., Liu M., Lu H., Chiu S., Cho D. Predictors of Response to Autologous Dendritic Cell Therapy in Glioblastoma Multiforme // Front. Immunol. - 2018. - https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00727
59. Schaller T.H., Sampson J.H. Advances and challenges: dendritic cell vaccination strategies for glioblastoma // Expert review of vaccines. - 2017. - vol. 16,1. - P. 27-36. doi:10.1080/14760584.2016.1218762
60. Wang, M., Cai, Y., Peng, Y. et al. Exosomal LGALS9 in the cerebrospinal fluid of glioblastoma patients suppressed dendritic cell antigen presentation and cytotoxic T-cell immunity. // Cell Death Dis. - 2020. - 11. - P. 896. https://doi.org/10.1038/s41419-020-03042-3
61. Ashley D.M., Faiola B., Nair S., Hale L.P., Bigner D.D., Gilboa E. Bone marrow-generated dendritic cells pulsed with tumor extracts or tumor RNA induce antitumor immunity against central nervous system tumors. // J. Exp. Med. - 1997. - 186. - P. 1177-1182. doi: 10.1084/jem.186.7.1177.
62. Heimberger A.B., Crotty L.E., Archer G.E., McLendon R.E., Friedman A., Dranoff G., Bigner D.D., Sampson J.H. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with tumor homogenate induce immunity against syngeneic intracerebral glioma. // J. Neuroimmunol. - 2000. - 103. - P. 16-25. doi: 10.1016/S0165-5728(99)00172-1.
63. Wong A.J., Ruppert J.M., Bigner S.H., Grzeschik C.H., Humphrey P.A., Bigner D.S., Vogelstein B. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1992. - 89. - P. 2965-2969. doi: 10.1073/pnas.89.7.2965.
64. Maxwell R., Luksik A.S., Garzon-Muvdi T., Lim M. The Potential of Cellular- and Viral-Based Immunotherapies for Malignant Glioma—Dendritic Cell Vaccines, Adoptive Cell Transfer, and Oncolytic Viruses. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. - 2017. - 17. - 50. doi: 10.1007/s11910-017-0754-x.
65. Wen P.Y., Reardon D.A., Armstrong T.S., Phuphanich S., Aiken R.D., Landolfi J.C., Curry W.T., Zhu J.J., Glantz M., Peereboom D.M., Markert J.M., LaRocca R., O'Rourke D.M., Fink K., Kim L., Gruber M., Lesser G.J., Pan E., Kesari S., Muzikansky A., Pinilla C., Santos R.G., Yu J.S. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase II Trial of Dendritic Cell Vaccine ICT-107 in Newly Diagnosed Patients with Glioblastoma. // Clin Cancer Res. - 2019. - 25. - P. 5799-5807. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0261. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31320597.

*Х.А. Мустафин (PhD), А.Т. Майдан*

*«Ұлттық нейрохирургия орталығы», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан*

## **ДЕНДРИТТІК ЖАСУШАЛАРМЕН ИММУНОТЕРАПИЯ: ҚАЗАҚСТАНДА ГЛИОБЛАСТОМАЛАРЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ ҚОЛДАНУДЫҢ ӨЗЕКТІЛІГІ**

Иммундық жүйенің жасушалары глиобластомамен иммунотерапияда маңызды рөл атқарады. Вакциналарды жасау кезінде зерттеушілердің басты міндеті: вакциналарды жасау үшін қандай жасуша немесе жасуша популяциясын қолдануға болатындығын анықтау болды. Американдық иммунолог және цитолог Ральф Стейнман дендрит жасушаларын ашып, олардың иммундық жүйеде маңызды рөлін 1973 жылы дәлелдеді, ол үшін 2011 жылы физиология және медицина саласындағы Нобель сыйлығын алды. Соңғы екі он жылдықта жүргізілген және дендриттік жасушалардан вакциналарды қолдануға арналған әртүрлі елдердің көптеген зерттеулерінің нәтижелерін талдай отырып, біз дендриттік жасушалар дегеніміз не, вакциналар қалай жасалады, оларды қолданудың болашақ жетістіктерін анықтауға тырысамыз.

**Негізгі сөздер:** глиобластома, иммунотерапия, дендриттік жасушалар, вакцинация.



*H.A. Mustafin (PhD), A.T. Maidan*

*JSC «National Center for Neurosurgery», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

## **IMMUNOTHERAPY WITH DENDRITIC CELLS: RELEVANCE OF USE IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS IN KAZAKHSTAN**

Immune cells play a key role in the glioblastoma's treatment. The researchers' aim was only to find out which cell or population of cells could be used to create vaccines. Ralph Steinmann, an American immunologist and cytologist, discovered dendritic cells and proved their significant role in the immune system in 1973, for which he received the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 2011. In the past two decades, numerous studies have been conducted on the use of dendritic cell vaccines. In this article, we will try to understand what dendritic cell vaccines are, how they are created, and we will try to determine some future directions.

**Keywords:** glioblastoma, GBM, immunotherapy, dendritic cells, vaccination.