

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-006

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ДЕНДРИТНО- КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Нечаева А. С.^{1, 2}, Куканов К. К.¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Нечаева Анастасия Сергеевна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: nechaeva_as@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 11.04.2023
и принята к печати 26.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Вакциноterapia как метод иммунотерапии является перспективным направлением в нейроонкологии, конечная цель которой повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга. В данной статье на основе анализа отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных созданию и применению вакцинотерапии в нейроонкологии, рассмотрены основные принципы вакцинотерапии, используемые при лечении глиобластом, а также представлены результаты наиболее значимых клинических исследований в этой области. В статье обсуждаются перспективы использования вакцинотерапии в качестве дополнительного метода лечения глиобластомы и возможные препятствия на пути к ее широкому применению.

Ключевые слова: глиобластома, дендритные клетки, иммунотерапия, неоантигены.

Для цитирования: Нечаева А.С., Куканов К.К. Достижения и перспективы дальнейшего развития дендритно-клеточной вакцинотерапии пациентов со злокачественными глиальными опухолями. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3): 79-90. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-79-90.

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS IN DENDRITIC CELL VACCINE THERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT GLIAL TUMORS

Nechaeva A. S.^{1, 2}, Kukanov K. K.¹

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nechaeva Anastasia S.,
Polenov Russian Scientific Research
Institute of Neurosurgery,
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 1910141.
E-mail: nechaeva_as@almazovcente.ru

Received 11 April 2023; accepted 26 April 2023.

ABSTRACT

Vaccine therapy as a method of immunotherapy is a promising direction in neurooncology, the ultimate goal of which is to increase the effectiveness of the treatment of patients with malignant glial tumors of the brain. In this article, based on the analysis of domestic and foreign literature sources devoted to the creation and application of vaccine therapy in neurooncology, the main principles of vaccine therapy used in the treatment of glioblastomas are considered, and the results of the most significant clinical studies in this area are presented. The article discusses the prospects for the use of vaccine therapy as an additional treatment for glioblastoma and possible obstacles to its widespread use.

Key words: dendritic cells, glioblastoma, immunotherapy, neoantigens.

For citation: Nechaeva AS, Kukanov KK. Achievements and prospects in dendritic cell vaccine therapy in patients with malignant glial tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):79-90. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-79-90.

Список сокращений: АПК — антигенпрезентирующие клетки, БРВ — безрецидивная выживаемость, ГБМ — глиобластома, ГМ — головной мозг, ДК — дендритная клетка, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ОАА — опухоль-ассоциированные антигены, ОВ — общая выживаемость, ОСА — опухоль-специфические антигены, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЦНС — центральная нервная система, bsAb — биспецифическое антитело, CD — кластеры дифференцировки, CTLA-4 — лиганды к цитотоксическому Т-лимфоцитарно-ассоциированному белку-4, EGFR — ген рецептора эпидермального фактора роста, FDA — управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IDH1 — изоцитратдегидрогеназа 1, IFN- α — интерферон альфа, IL-1beta — интерлейкин 1, бета, IL-4 — интерлейкин 4, mAb — моноклональное антитело, MGMT — O[6]-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, MHC — главный комплекс гистосовместимости, PD-1 — рецептор программируемой клеточной гибели 1, PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), PGE1 — простагландин E1, RANO — Response Assessment in Neuro-Oncology (критерии оценки ответа опухоли на терапию), TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиальные опухоли головного мозга (ГМ), к которым относятся диффузная астроцитома с мутацией в генах IDH1 grade 3, 4 и глиобластома (ГБМ), представляют собой наиболее агрессивные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) с ежегодной заболеваемостью 4 случая на 100 000 взрослых [1]. Установленный терапевтический стандарт лечения первой линии терапии сочетает максимально безопасную хирургическую резекцию, фракционированную лучевую терапию с сопутствующей химиотерапией и с последующим адъювантным лечением темозоломидом от 6 циклов. Тем не менее, прогноз у пациентов с впервые диагностированными злокачественными глиальными опухолями неутешителен. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составляет около 6–8 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) всего 14,6 мес., а двухлетняя выживаемость не превышает 27 % пациентов [2]. У пациентов с глиобластомой с неметилированным промотором O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), продуцирующим фермент репарации ДНК, прогноз еще хуже — медиана ОВ не превышает 12,7 мес., тогда

как при наличии метилирования MGMT медиана ОВ может достигать 21,7 мес. [3]. Таким образом, существует потребность в новых методах лечения злокачественных глиальных опухолей, а иммунотерапия, в частности вакциноterapia, остается хотя и не новым, но по-прежнему одним из перспективных направлений.

Иммунотерапия уже произвела революцию в лечении различных солидных опухолей, таких как рак легкого, меланома, колоректальный рак, трижды негативный рак молочной железы [4], однако в нейроонкологии иммунотерапевтические подходы находятся на стадии клинических исследований, в которых проводится проверка их безопасности и эффективности. Так, в рекомендациях NCCN по лечению опухолей головного мозга (NCCN Guidelines Version 2.2022 Central Nervous System Cancers) иммунотерапия упоминается только в разделе, посвященном лептоменингеальным метастазам солидных опухолей, но не в разделе по лечению первичных злокачественных опухолей ГМ [5]. В обновленных в 2022 году отечественных практических рекомендациях по лекарственному лечению первичных опухолей ЦНС иммунотерапия также не рассматривалась [6].

В настоящий момент в иммунотерапии параллельно развиваются два основных подхода: пассивная иммунотерапия и активная иммунотерапия. Пассивная иммунотерапия достигается за счет использования терапевтических агентов, которые активируют иммунную систему и вызывают противоопухолевый ответ только на период лечения. К ним относятся моноклональные антитела (mAb), биспецифические антитела (bsAb) и модуляторы иммунных контрольных точек (чек-поинт ингибиторы) [7]. Текущие клинические испытания с участием пациентов с ГБМ включают тестирование mAb против EGFR (клиническое исследование NCT02540161) и bsAb против EGFR-CD3 (клиническое исследование NCT02521090). Модуляторы иммунных контрольных точек составляют большинство текущих испытаний пассивной иммунотерапии ГБМ (например, клиническое исследование NCT02311920). Активная иммунотерапия или противоопухолевая вакцинация основана на введении опухолевых антигенов, которые впоследствии стимулируют иммунную систему пациента к эндогенному противоопухолевому ответу. Цель активной иммунотерапии заключается в усилении существующего противоопухолевого ответа либо в формировании иммунного ответа de novo, тем самым обеспечиваются долгосрочное распознавание и элиминация опухолевых антигенов. Наиболее перспективным, хотя и не новым, видом иммуно-

терапии является терапия на основе аутологичных дендритных клеток (ДК).

Целью данной статьи является обзор отечественных и зарубежных литературных данных о достижениях и перспективах дальнейшего развития дендритно-клеточной вакцинотерапии пациентов со злокачественными глиальными опухолями.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ СОЗДАНИЯ ВАКЦИН

ДК играют решающую роль в защите организма от чужеродных антигенов и образуют связующее звено между врожденной и адаптивной иммунной системой. ДК являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК), способными захватывать и презентировать экзогенные антигены Т-лимфоцитам. Способность ДК стимулировать CD8⁺ Т-клетки пациента периферическими антигенами через молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС I) делает их идеальными носителями для опухолевых антигенов, тем самым активируя опухолеспецифические Т-клетки и иммунологическую память [8]. В насто-

ящее время только одна дендритно-клеточная вакцина, sipuleucel-T (Dendreon), была одобрена FDA в 2010 году для лечения метастатического рака предстательной железы [9]. В клинических испытаниях продемонстрировано увеличение средней выживаемости на четыре месяца у пациентов, принимающих данную вакцину.

Впервые дендритные клетки были описаны Langerhans P. в 1868 году, когда он выделил их из среды эпителиальных клеток кожи [10]. Однако изучение ДК началось только в 90-е годы XX века, когда они были получены из различных тканей экспериментальных животных и человека. Было установлено, что ДК можно получать в больших количествах в специальных лабораторных условиях, и их стали широко изучать на экспериментальных моделях. К наиболее важным достижениям этого периода относят разработку методов получения ДК из моноцитов периферической крови и костномозговых предшественников *in vitro*, что привело к значительному расширению возможности изучения ДК и открыло эру клинического применения дендритно-клеточных вакцин (ДК-вакцин).

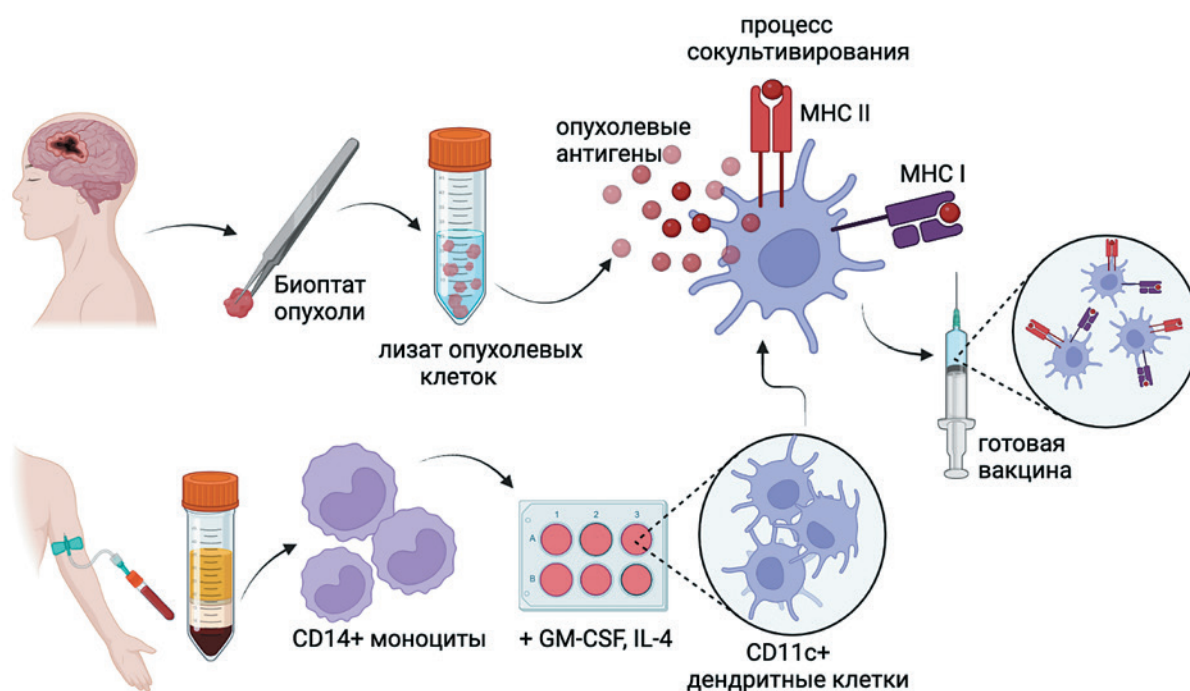


Рис. 1. Иллюстрация процесса создания дендритно-клеточной противоопухолевой вакцины

CD — кластеры дифференцировки; МНС I — главный комплекс гистосовместимости I типа на мембране дендритной клетки; МНС II — главный комплекс гистосовместимости II типа на мембране дендритной клетки, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IL4 — интерлейкин 4.

На настоящий момент ДК культивируются *in vitro* с использованием моноцитов CD14+, полученных из периферической крови пациентов, и провоспалительных цитокинов, таких как GM-CSF, PGE1, TNF- α , IL-1beta и IL-4 [11]. Данный процесс занимает от 5 до 7 дней [12]. Перед введением пациентам ДК-вакцины обрабатываются антигенами опухоли из различных источников. Это могут быть опухолевые пептиды, лизаты опухолей, опухолевые РНК и экзосомы. На рисунке 1 схематично изображены этапы получения ДК и создания готовой вакцины.

Чтобы повысить доступность ДК-вакцин для пациентов и снизить затраты на создание ДК, были разработаны протоколы создания ДК-вакцин, которые значительно сокращают время, необходимое для культивирования ДК *ex-vivo*. FastDC были получены всего лишь после 2-дневного периода культивирования, при этом они сохраняют существенную способность индуцировать антиген-специфические Т-клеточные ответы [13, 14]. В настоящее время проводится клиническое исследование фазы I/II (исследование NCT01734304), в котором используется 3-дневный протокол для получения FastDC, нагруженных опухолевыми

антигенами, против острого миелоидного лейкоза [15]. Ученые пришли к выводу, что вакцинация FastDC безопасна. Но в нейроонкологии использование методик по получению FastDC не является столь актуальным, так как иммунотерапия проводится только после радиотерапевтического лечения, занимающего 6 недель. К тому же существуют методы криоконсервации, способные сохранять лабораторные образцы мононуклеарных клеток и ДК в течение длительного временного периода [16]. В небольшом клиническом исследовании Nair S. K. и соавторы (2015 г.) используют криоконсервированные мононуклеарные клетки, полученные от детей с медуллобластомой, для создания ДК [17]. Криоконсервация ДК сокращает сроки производства ДК-вакцин для последующих введений и повышает доступность ДК-вакцин в клиниках, где нет возможностей для собственного культивирования ДК. Готовая дендритно-клеточная вакцина, введенная в организм пациента, в периферических лимфатических узлах «презентует» опухолевые антигены Т-лимфоцитам, которые в дальнейшем принимают участие в противоопухолевом иммунном ответе (рис. 2).

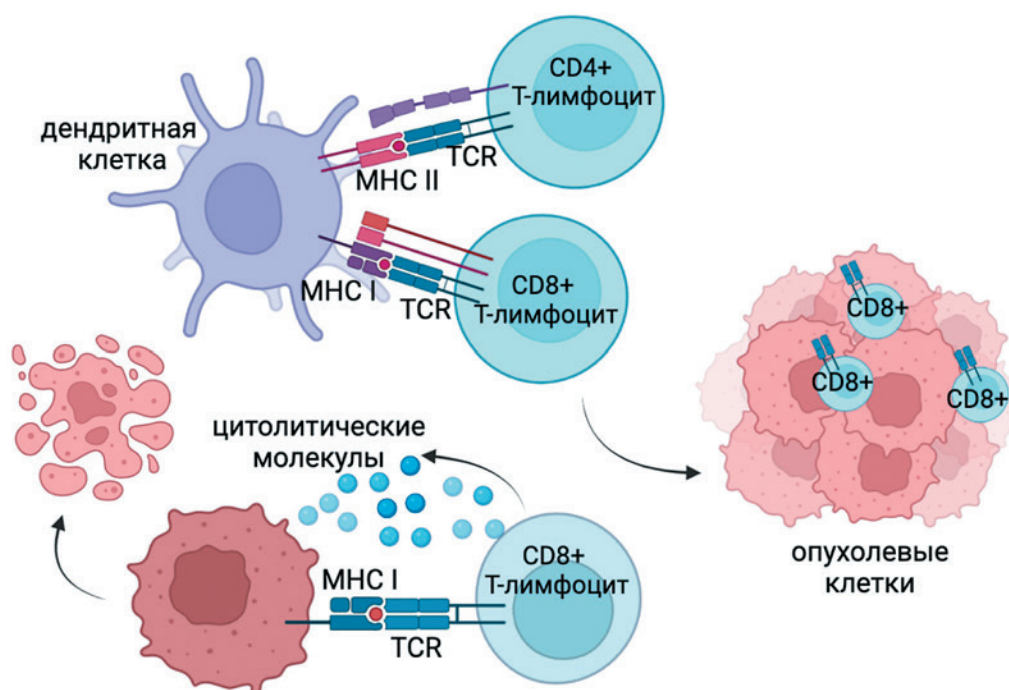


Рис. 2. Противоопухолевый иммунный ответ после введения ДК-вакцины и презентации антигена CD8+ Т-лимфоцитам

CD — кластеры дифференцировки; MHC I — главный комплекс гистосовместимости I типа; MHC II — главный комплекс гистосовместимости II типа; TCR — Т-клеточный рецептор; CD8+ Т-лимфоцит — Т-киллер; CD4+ Т-лимфоцит — «наивные» Т-клетки, которые трансформируются в «клетки памяти».

ВАРИАНТЫ АНТИГЕНОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕСЯ В ДК-ВАКЦИНОТЕРАПИИ

После культивирования ДК из моноцитов к ним добавляются опухолевые антигены. Опухолевые антигены можно разделить на опухоль-ассоциированные антигены (ОАА) и опухоль-специфические антигены (ОСА). ОАА представляют собой класс молекул, которые сверхэкспрессируются на опухолевых клетках из-за изменений в геноме, возникающих в ходе опухолевой прогрессии. Благодаря высокому уровню экспрессии ОАА могут использоваться в качестве мишеней для маркировки злокачественных клеток. Однако, учитывая тот факт, что ОАА представляют собой сверхэкспрессированные, но нормальные белки, они также экспрессируются в нормальных клетках, что может привести к ограниченной специфичности в отношении нацеливания на опухолевые клетки. В ряде исследований были обнаружены многочисленные белки, в том числе сурвивин [18], HER2neu [19], EphA2 [20], EGFR [21] и теломераза [22], которые сверхэкспрессированы на клетках ГБМ и могут служить иммунологическими мишенями.

Опухоль-специфические антигены (ОСА) появляются в результате мутаций в геноме, которые приводят к синтезу аномальных белков, обнаруживаемых только в опухолевых клетках. Нацеливание на ОСА позволяет использовать высокоэффективные методы лечения без риска повреждения нормальных клеток. Однако, поскольку ОСА часто экспрессируются не во всех опухолевых клетках, иммунотерапия может оказаться неэффективной после хирургического удаления клеток-мишеней, оставляя нецелевые злокачественные клетки. У пациентов с ГБМ в настоящее время выявлено два ОСА, которые показали высокую иммуногенность в многочисленных исследованиях. Так, было доказано, что у 50 % пациентов в ГБМ присутствует мутация рецептора эпидермального фактора роста EGFRvIII [23]. У пациентов с положительным результатом на EGFRvIII мутация присутствует в 37–87 % опухолевых клеток [24]. Второй ОСА представляет собой мутацию изоцитратдегидрогеназы типа 1 IDH1(R132H). Эта мутация встречается более чем в 70 % глиом II и III степени злокачественности и с терапевтической точки зрения представляет собой перспективного кандидата для опухолеспецифического лечения глиом [25].

На практике ДК могут быть загружены различными источниками опухолевых антигенов, включая пептиды, лизаты опухоли, ДНК или РНК. Нагрузка антигеном может происходить после созревания

ДК или одновременно в процессе их созревания. Оптимальный источник опухолевых антигенов для создания ДК-вакцины для пациентов с ГБМ остается предметом большого интереса и дискуссии. Наиболее простым в приготовлении и самым распространенным источником опухолевых антигенов является лизат опухолевых клеток. Основное преимущество лизата опухолевых клеток — содержание полного набора опухолевых антигенов как консервативных, так и новых специфичных для конкретного пациента, что позволяет ДК естественным образом презентовать наиболее иммуногенные антигены на своих молекулах МНС I и II. В январе 2023 года опубликованы результаты 3 фазы клинического исследования применения ДК-вакцины на основе лизата аутологичных опухолевых клеток DCVax-L у пациентов с впервые выявленной ГБМ (исследование NCT00045968) [26]. Среди больных, получавших лечение DCVax-L, медиана ОВ составила 19,3 мес., а у пациентов контрольной группы — 16,5 мес. (HR = 0,8; 98 %, CI 0–0,94). Также у пациентов, получавших DCVax-L, 4-летняя выживаемость составила 15,7 % против 9,9 % в контрольной группе, а 5-летняя выживаемость — 13 % против 5,7 % соответственно. Однако медианы БРВ статистически не различались в обеих группах пациентов. Но для ДК-вакцин, где в качестве антигенного материала используется аутологичный лизат опухоли, характерна невысокая иммуногенность и способность нейтрализоваться общей иммунологической толерантностью опухоли.

Альтернативной методикой презентации антигена на ДК является перенос нуклеотидов, с помощью трансдукции ретровирусов. ДНК антигена интегрируется в геном ДК и, следовательно, обеспечивает длительную экспрессию антигена [27]. Но геномная интеграция не обладает абсолютной безопасностью и сложна в управлении эффективной экспрессией антигена в ДК. Поэтому подходы на основе РНК стали предпочтительнее ДНК в лаборатории и клинике. РНК-трансфекция ДК имеет преимущество, заключающееся в том, что этот подход применим к широкому кругу пациентов, учитывая, что для приготовления вакцины требуется небольшой образец опухоли, так как РНК можно амплифицировать из небольшого числа опухолевых клеток. Загрузку ДК целой опухолевой РНК или антиген-специфических РНК достигают электропорацией с последующей инкубацией в течение ночи. С точки зрения безопасности «загрузка» ДК с помощью РНК является временной терапией, которая не представляет риска интеграции, в отличие от вирусных или ДНК-векторов [28].

В последние годы предпринимаются попытки адаптировать иммунотерапию к уникальному генетическому профилю опухоли каждого отдельного пациента [29]. Появилось такое понятие, как неоантигенные вакцины. Персонализированная терапия неоантигенными вакцинами была впервые разработана для пациентов с меланомой и дала очень обнадеживающие результаты [30]. Неоантигены, генерируемые несинонимичными соматическими мутациями, присутствуют только на опухолевых клетках, что предполагает более специфическое целенаправленное разрушение опухолей без токсического побочного действия на нормальные ткани [31]. По сравнению с традиционными антигенами опухоли, неоантигены обладают более сильной иммуногенностью и более высоким сродством к МНС I, а также не подвержены влиянию общей иммунологической толерантности.

Персонализированная неоантигенная вакцина разрабатывается с помощью иммуногеномного конвейера, сначала подвергая опухолевые клетки пациента и нормальные клетки секвенированию всего экзона или секвенированию РНК для определения выраженных мутаций путем сравнения данных секвенирования экзона и данных секвенирования РНК между образцом опухоли и нормальной тканью (обычно клетками периферической крови пациента) [32]. Затем на основе выявленных мутаций синтезируются белки-неоантигены. Чем больше разница между мутационной последовательностью опухоли и исходной кодирующей последовательностью нормальной ткани пациента, тем более очевидна особенность аномального белка и тем сильнее иммуногенность. Неоантигены могут не только усиливать противоопухолевый иммунный ответ, но также снижать риск аутоиммунного ответа [33]. Неоантигены высоко индивидуальны и обычно не включают известные онкогены. Глубина секвенирования, качество опухолевой ткани, источник секвенирующего материала и другие факторы влияют на качество идентификации неоантигенов.

Разработка специальных вакцин на основе неоантигенов является перспективным направлением противоопухолевой иммунотерапии. В настоящее время исследователи могут точно идентифицировать опухолевые неоантигены и прогнозировать их сродство и иммуногенность по отношению к МНС I, что привело к развитию персонализированной терапии колоректальной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы [34]. Для лечения злокачественных глиальных опухолей иммунотерапия с использованием неоантигенных ДК-вакцин находится на I фазе клинических исследований

[35]. Существуют определенные нюансы разработки неоантигенных вакцин для пациентов с ГБМ. Опухолевая мутационная нагрузка (общее количество соматических мутаций в определенной области генома опухоли) тесно и положительно связана с экспрессией неоантигена на опухолевых клетках. Теоретически в опухоли с высокой мутационной нагрузкой, вероятно, будет генерироваться больше неоантигенов, что предполагает большую вероятность иммунного ответа, и наоборот [36]. Глиобластома же характеризуется низкой мутационной нагрузкой, что может создать препятствие для получения качественных неоантигенов.

В целом же дальнейшие исследования в области терапии ДК-вакцинами будут направлены на поиск все более специфичных, высокоиммуногенных и легко воспроизводимых и управляемых антигенов.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ДК-ВАКЦИН В ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В нашей стране ведущими организациями в области изучения и применения ДК-вакцин являются Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт (РНХИ) им. проф. А. Л. Поленова совместно с Петербургским институтом ядерной физики им. акад. Б. П. Константинова в Санкт-Петербурге, а также НИИ фундаментальной и клинической иммунологии Сибирского отделения РАН совместно с Институтом цитологии и генетики и НИИ травматологии и ортопедии в Новосибирске.

В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова технология создания вакцины защищена патентом № 2192263 в 2002 году [37]. Метод применения противоопухолевой вакцины на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении больных со злокачественными глиомами апробирован на 141 пациенте с 2000 по 2009 гг. Медиана ОВ пациентов, получавших наряду со стандартным лечением иммунотерапию, составила 25 мес., а контрольной группы — 15 мес. Медиана БРВ составила 12 и 8 мес. соответственно [38]. В более поздней публикации приведены данные, согласно которым на фоне применения ДК-вакцин медиана ОВ 18 пациентов с анапластическими астроцитомами составила 32 мес. [39].

В работах исследователей из Новосибирска для создания ДК-вакцин в качестве антигенов также использовались лизаты опухолевой ткани, однако методика была модифицирована культивированием ДК в присутствии IFN- α и GM-CSF [40]. Авторы доказали клиническую эффективность приме-

ния ДК-вакцин у пациентов как с анапластической астроцитомой, так и с глиобластомой [41].

Важной проблемой, мешающей развитию и внедрению иммунотерапии в клинические рекомендации, является организация клинических испытаний ДК-вакцин в России. В отечественных научных публикациях, указанных выше, речь шла не столько о клиническом исследовании, сколько о промежуточном характере работы между исследованием и применением ДК-вакцин, так как нет четкого анализа токсичности и безопасности препаратов. С 1 января 2017 года вступил в силу Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Позже, 1 января 2018 года были внесены правки в данный закон (статья 35, часть 5), которые регламентируют производство биомедицинских клеточных препаратов исключительно согласно Правилам надлежащей клинической практики (утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.09.2017 № 669н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики биомедицинских клеточных продуктов»). По определению биомедицинский клеточный продукт должен представлять собой «стандартизированную популяцию клеток с воспроизводимым клеточным составом», полученную путем культивирования. Технология приготовления ДК, в свою очередь, включает в себя дифференцировку из предшественников, то есть подразумевает потерю способности клеток к самовоспроизведению. Вместе с тем текущая правовая практика рассматривает ДК-вакцины именно как биомедицинские клеточные продукты, что требует дополнительных уточнений во избежание правовых неточностей.

ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДК-ВАКЦИНОТЕРАПИИ

ДК-вакцина решает лишь одну проблему в структуре противоопухолевого иммунитета — захват опухолевых антигенов и презентация их иммунокомпетентным клеткам. Но, попадая в микроокружение опухоли, Т-киллеры сталкиваются с иммуносупрессивным опухолевым микроокружением. В опухолевом микроокружении присутствуют такие иммуносупрессивные клетки, как CD4 FoxP3 Т-регуляторные клетки, макрофаги M2 и миелоидные супрессоры, а также сама опухоль может синтезировать белки, блокирующие эффекторную работу лимфоцитов [42]. К тому же около 75 % первичных и 72,2 % рецидивирующих глиобластом экспрессируют лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) [43].

В свою очередь на мембране Т-лимфоцитов также имеются иммунные контрольные точки в виде рецепторов запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1), принимающих участие в подавлении аутоиммунных реакций. Связывание PD-L1 с PD-1 приводит к блокировке цитотоксической активности иммунных клеток (рис. 3).

С момента открытия иммунных контрольных точек исследования все больше сосредотачивались на роли врожденной иммунной системы в эффективном разрушении опухоли в бурно развивающуюся новую эру иммунотерапии [44]. Разработка антител к PD-1 (Ниволумаб, Пембролизумаб) и к PD-L1 (Атезолизумаб) (рис. 3) привела к росту исследований, направленных на изучение комбинированной иммунотерапии. Так, Ott P. и соавторы (2020 г.) доказали безопасность комбинированного применения персонализированной неоантигенной вакцины с ингибиторами PD-1 в терапии солидных опухолей [45]. Для терапии ГБМ данный подход был исследован на мышинных моделях. Было продемонстрировано, что мыши с ГБМ, получавшие комбинированную неоантигенную вакцину и терапию антителами против PD-L1, демонстрировали лучшую выживаемость по сравнению с мышами, получавшими лечение по отдельности [46]. Вполне возможно, что эта комбинированная терапия станет основным подходом к лечению ГБМ в будущем. Однако экспрессия PD-L1 — не единственный механизм ускользания ГБМ от иммунного надзора. Опухолевые клетки могут экспрессировать CD80/CD86, лиганды к цитотоксическому Т-лимфоцитарно-ассоциированному белку-4 (CTLA-4), связь с которым приводит к ингибированию Т-лимфоцитов, что бросает вызов ученым, разрабатывающим иммунотерапевтические подходы для пациентов с ГБМ.

Не менее актуальной является практическая задача адаптации критериев оценки ответа пациентов на терапию злокачественных глиальных опухолей с учетом проведенной иммунотерапии. В 2015 году опубликованы новые критерии, предложенные рабочей группой RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology), Okada H. и соавторами, которые получили название iRANO (immunotherapy RANO) [47]. Так, например, псевдопрогрессия на фоне иммунотерапии может развиваться в более поздние сроки, чем при стандартной терапии (6 мес. по сравнению с 3 мес.). Более того, при применении иммунотерапии возможно развитие ответа после появления визуализационных признаков прогрессии опухоли. Таким образом, не установлено, возможно ли продолжение иммунотерапии у пациентов с рентгенологически подтвержденной прогрессией. В ряде случаев механизм действия

иммунотерапевтических агентов может также включать развитие воспалительного ответа, а эти воспалительные инфильтраты могут имитировать визуализационные признаки прогрессии опухоли и характеризоваться контрастным усилением на МРТ. Нельзя не указать, что многообразие методов иммунотерапии, вероятно, подразумевает наличие различных паттернов ответа на нее, что может потребовать введения в критерии дополнительных уточнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлен обзор литературы о современном состоянии иммунотерапии злокачественных глиальных опухолей ДК-вакцинами. На настоящий момент доказано, что вакцины на основе аутологичных дендритных клеток являются

безопасными и не вызывают тяжелых побочных эффектов. Следствием изучения различных стратегий дендритно-клеточной вакцилотерапии глиом стала тенденция к увеличению показателей выживаемости пациентов. Дальнейшие исследования в области терапии ДК-вакцинами будут направлены на поиск все более специфичных, высокоиммуногенных и легко воспроизводимых и управляемых антигенов, а также на разработку методов преодоления механизмов ускользания злокачественных глиом от иммунологического надзора. Для нашей страны актуальной задачей является организация полноценных многоцентровых клинических исследований применения ДК-вакцин с четкими критериями включения/исключения пациентов, что позволит внедрить данный вид терапии в отечественные клинические рекомендации. Также требуется дальнейшая доработка и пересмотр за-

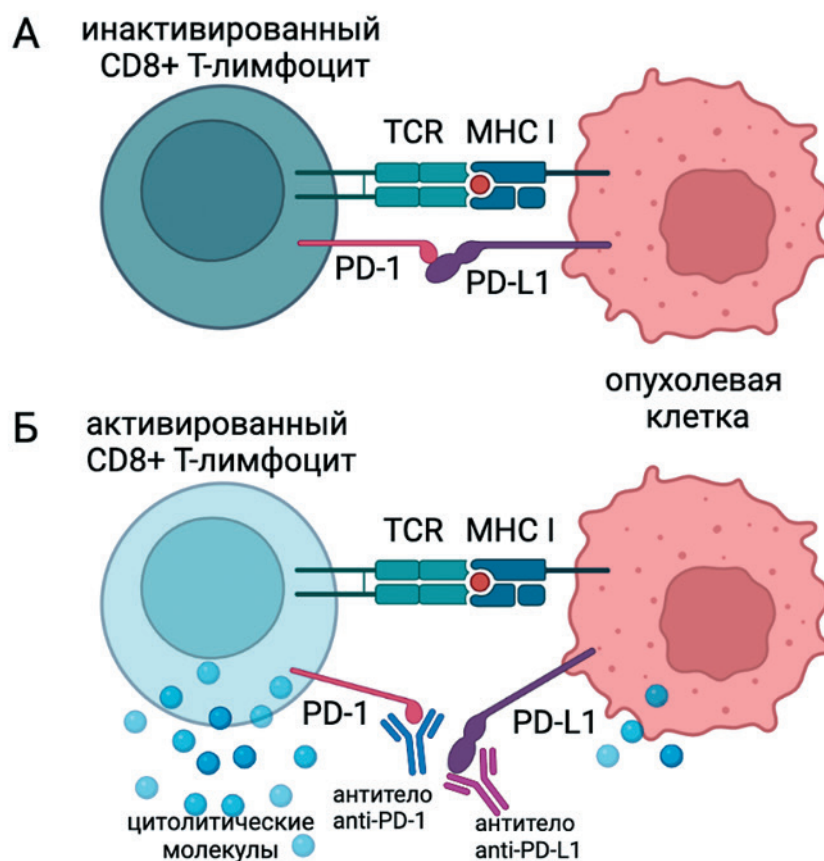


Рис. 3. Регуляция цитотоксической активности Т-лимфоцитов

А. Изображение механизма действия контрольных точек иммунитета при подавлении цитотоксической активности Т-киллеров.

Б. Ингибирование иммунных контрольных точек моноклональными антителами.

CD — кластеры дифференцировки; MHC I — главный комплекс гистосовместимости I типа; TCR — Т-клеточный рецептор; CD8+ Т-лимфоцит — Т-киллер; PD-1 — рецептор запрограммированной клеточной гибели-1; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1.

кона об использовании биомедицинских клеточных продуктов с учетом особенностей производства ДК. Дальнейшее развитие иммунотерапии ГБМ в России требует объединения усилий нейрохирургов, цитологов, генетиков и фармкомпаний, создания специализированных научных лабораторий, целенаправленно изучающих особенности иммунитета у пациентов с нейроонкологической патологией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 2020 Oct 1;22(Supplement 1): IV1–96.
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-Year Analysis of the EORTC-NCIC Trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10:459–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
3. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352:997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331.
4. Schlom J, Gulley JL, Arlen PM. Role of vaccine therapy in cancer: biology and practice. *Curr Oncol*. 2007 Dec; 14(6):238–45. DOI: 10.3747/co.2007.158.
5. Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jan;21(1):12–20. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0002.
6. Ulitin AY, Matsko MV, Kobayakov GL, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2, 2022 (vol. 12)*. 113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140. In Russian [Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140].
7. Reardon DA, Freeman G, Wu C, Chiocca EA, et al. Immunotherapy advances for glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014; 16(11):1441–58. DOI: 10.1093/neuonc/nou212.
8. Batich KA, Swartz AM, Sampson JH. Enhancing dendritic cell-based vaccination for highly aggressive glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15(1):79–94. DOI: 10.1517/14712598.2015.972361.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
10. Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie, und fur Klinische Medicin*. 1868. Bd. 44; P. 325–337.
11. DeFrancesco L. Landmark approval for Dendreon's cancer vaccine. *Nat Biotechnol*. 2010 Jun;28(6):531–2. DOI: 10.1038/nbt0610-531.
12. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med*. 1994; 179(4):1109–18. DOI: 10.1084/jem.179.4.1109.
13. Dauer M, Obermaier B, Hertel J, et al. Mature dendritic cells derived from human monocytes within 48 hours: a novel strategy for dendritic cell differentiation from blood precursors. *J Immunol*. 2003; 170(8):4069–76. DOI: 10.4049/jimmunol.170.8.4069.
14. Ramadan G. Generation of functional monocyte-derived fast dendritic cells suitable for clinical application in the absence of interleukin-6. *Cytotechnology*. 2011; 63(5):513–21. DOI: 10.1007/s10616-011-9375-4.
15. Dauer M, Lam V, Arnold H, et al. Combined use of toll-like receptor agonists and prostaglandin E(2) in the FastDC model: rapid generation of human monocyte-derived dendritic cells capable of migration and IL-12p70 production. *J Immunol Methods*. 2008 Sep 15;337(2):97–105. DOI: 10.1016/j.jim.2008.07.003.
16. Feuerstein B, Berger TG, Maczek C, et al. A method for the production of cryopreserved aliquots of antigen-preloaded, mature dendritic cells ready for clinical use. *J Immunol Methods*. 2000; 245:1–2. 15–29. DOI: 10.1016/S0022-1759(00)00269-6.
17. Nair SK, Driscoll T, Boczkowski D, et al. Ex vivo generation of dendritic cells from cryopreserved, post-induction chemotherapy, mobilized leukapheresis from pediatric patients with medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2015; 125(1):65–74. DOI: 10.1007/s11060-015-1890-2.
18. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ. Challenges in the development of a survivin vaccine (SurvaxM) for malignant glioma. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13(3):377–85. DOI: 10.1586/14760584.2014.881255.
19. Ahmed N, Salsman VS, Kew Y, et al. HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental

tumors. *Clin Cancer Res.* 2010 Jan 15;16(2):474–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1322.

20. Tandon M, Vemula SV, Mittal SK. Emerging strategies for EphA2 receptor targeting for cancer therapeutics. *Expert Opin Ther Targets.* 2011; 15(1):31–51. DOI: 10.1517/14728222.2011.538682.

21. Pedersen MW, Jacobsen HJ, Koefoed K, et al. Sym004: a novel synergistic anti-epidermal growth factor receptor antibody mixture with superior anticancer efficacy. *Cancer Res.* 2010; 70(2):588–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1417.

22. Komata T, Kanzawa T, Kondo Y, et al. Telomerase as a therapeutic target for malignant gliomas. *Oncogene.* 2002 Jan 21;21(4):656–63. DOI: 10.1038/sj.onc.1205072.

23. Aldape KD, Ballman K, Furth A, et al. Immunohistochemical detection of EGFRvIII in high malignancy grade astrocytomas and evaluation of prognostic significance. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004 Jul;63(7):700–7. DOI: 10.1093/jnen/63.7.700.

24. Wikstrand CJ, McLendon RE, Friedman AH, et al. Cell surface localization and density of the tumor-associated variant of the epidermal growth factor receptor, EGFRvIII. *Cancer Res.* 1997 Sep 15;57(18):4130–40.

25. Turkalp Z, Karamchandani J, Das S. IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future. *JAMA Neurol.* 2014 Oct;71(10):1319–25. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1205.

26. Liao LM, Ashkan K, Brem S, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(1):112–121. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.5370.

27. Boudreau JE, Bonehill A, Thielemans K, Wan Y. Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy. *Mol Ther.* 2011 May;19(5):841–53. DOI: 10.1038/mt.2011.57.

28. Batich KA, Swartz AM, Sampson JH, et al. Enhancing dendritic cell-based vaccination for highly aggressive glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2015 Jan;15(1):79–94. DOI: 10.1517/14712598.2015.972361.

29. Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med.* 2013 Jun;19(6):747–52. DOI: 10.1038/nm.3161.

30. Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, et al. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Res.* 2012 Mar 1;72(5):1081–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3722.

31. Yang W, Lee K-W, Srivastava RM, et al., Immunogenic neoantigens derived from gene fusions

stimulate T cell responses, *Nat. Med.* 25. 2019; 767–775. DOI: 10.1038/s41591-019-0434-2.

32. Sahin U, Derhovanessian E, Miller, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature.* 2017; 547(7662): 222–226. DOI: 10.1038/nature23003.

33. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017 Jul 13;547(7662):217–221. DOI: 10.1038/nature22991.

34. Peng M, Mo Y, Wang Y, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Mol Cancer.* 2019 Aug 23;18(1):128. DOI: 10.1186/s12943-019-1055-6.

35. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial, *Nature* 565 (2019) 234–239. DOI: 10.1038/s41586-018-0792-9.

36. Martin SD, Brown SD, Wick DA, et al. Low Mutation Burden in Ovarian Cancer May Limit the Utility of Neoantigen-Targeted Vaccines. *PLoS One.* 2016 May 18;11(5):e0155189. DOI: 10.1371/journal.pone.0155189.

37. Olyushin VE, Ostreiko OV, Filatov MV, Ivanov EI. A method of treating malignant brain tumors. Patent on the application #2192263, 10.11.2022. In Russian [Олюшин В.Е., Острейко О.В., Филатов М.В., Иванов Е.И. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга. Патент по заявке № 2192263 от 10.11.2022 г.].

38. Olyushin VE, Filatov MV, Ulitin AY, et al. New technologies in therapy of patients with malignant gliomas of cerebral hemispheres. *Prakticheskaya onkologiya.* 2013;14(3):175–179. In Russian [Олюшин В.Е., Филатов М.В., Улитин А.Ю. и др. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга. Практическая онкология. 2013;14(3):175–179].

39. Olyushin VE, Rostovtsev DM, Papayan GV, et al. Photodynamic therapy and specific antitumor immune therapy in the structure of integrated treatment of patients with malignant astrocytic supratentorial tumors. Long-term treatment results. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii.* 2014; 4:83–89. In Russian [Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Папаян Г.В. и др. Фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями. Отдаленные результаты лечения. Медицинский вестник Юга России. 2014; 4:83–89].

40. Leplina OYu, Tikhonova MA, Tyrinova TV, et al. Functional activity of IFN α - and IL-4-induced human dendritic cells: A comparative study. *Medicinskaya immunologiya.* 2014;16(1):43–52. In Russian [Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тыринова Т.В. и др. Функциональная активность IFN α - и IL-4-индуцированных

дендритных клеток человека: сравнительное исследование. Медицинская иммунология. 2014;16(1):43–52]. doi.org/10.15789/1563-0625-2014-1-43-52

41. Leplina OYu, Stupak VV, Kozlov YuP, et al. Use of interferon--induced dendritic cells in the therapy of patients with malignant brain gliomas. Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine. 2007; 2:92–98. In Russian [Леплина О.Ю., Ступак В.В., Козлов Ю.П. и др. IFN-индуцированные дендритные клетки в лечении больных злокачественными глиомами головного мозга. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2007; 2:92–98]. doi.org/10.1007/s10517-007-0172-1

42. Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, et al. Immune response to primary glioblastoma. Pediatr. 2022.13(2); 49–60. In Russian [Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В. и др. Иммунный ответ на первичную глиобластому. Педиатр. 2022. 13 (2); 49–60]. doi.org/10.17816/PED13249-60

43. Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. Neuro Oncol. 2016 Feb;18(2):195–205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172.

44. Topalian S, Drake C, Pardoll D. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy, Cancer Cell 27 (2015) 450–461. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.

45. Ott P, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, et al. A phase Ib trial of personalized neoantigen therapy plus anti-PD-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer, Cell. 2020 Oct 15;183(2):347–362.e24. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.053.

46. Liu C, Schaettler M, Blaha D, et al. Treatment of an aggressive orthotopic murine glioblastoma model with combination checkpoint blockade and a multivalent neoantigen vaccine. Neuro Oncol. 2020 Sep 29;22(9):1276–1288. DOI: 10.1093/neuonc/noaa050.

47. Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neurooncology: a report of the RANO working group. Lancet Oncology. 2015;16(15):534–542. doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00088-1

Информация об авторах:

Нечаева Анастасия Сергеевна, врач-нейрохирург, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО трансляционной онкологии Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»; аспирант 3 года обучения по направлению «клиническая медицина» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Куканов Константин Константинович, к.м.н., врач-нейрохирург, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nechaeva Anastasia S., neurosurgeon, Junior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — a branch of Almazov National Medical Research Centre; junior researcher of the Research Department of Translational Oncology of the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine; postgraduate student of the 3rd year of study in the field of “clinical medicine” at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Kukanov Konstantin K., Ph.D., neurosurgeon, Senior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — a branch of Almazov National Medical Research Centre.