

УДК 616-006.484.04

***МУЛЬТИФОРМНАЯ ГЛИОБЛАСТОМА: ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ
ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***

Адамова Р. И.

Обучающийся на 4 курсе лечебного факультета

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Россия

Андрюшенко К. С.

Обучающийся на 4 курсе лечебного факультета

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Россия

Хатомкин Д. М.

к. м. н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия

Ижевск, Россия

Аннотация

Мультиформная глиобластома, по классификации глиома IV стадии, — часто встречающаяся и низкодифференцированная опухоль мозга, которая характеризуется 100%-ным рецидивированием. Частота встречаемости с учетом возраста варьирует от 0.60 до 3.70 , на 100.000 человек в зависимости от региона мира. По данным литературы, возраст старше 50 лет является фактором риска для развития мультиформной глиобластомы. Данное заболевание представляет собой сложную проблему для современной медицины, несмотря на то, что создаются новые методы диагностики и терапии глиобластома. Прогноз для

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

пациентов остается неблагоприятным. В данной статье представлен обзор современных методов лечения, а также анализ их эффективности и перспектив. CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) и виротерапия представляют собой перспективные подходы в лечении глиобластомы. Оба подхода находятся на стадии клинических испытаний и показывают обнадеживающие результаты, но требуют дальнейшего изучения для определения их долгосрочной эффективности и безопасности.

Ключевые слова: мультиформная глиобластома, виротерапия, онколитический вирус, таргетная терапия, CAR T-клетка.

***GLIOBLASTOMA MULTIFORME: INNOVATIVE TREATMENT METHODS
(LITERATURE REVIEW)***

Adamova R.I.

Student

Izhevsk State Medical Academy

Izhevsk, Russia

Andryushenko K.S.

Student

Izhevsk State Medical Academy

Izhevsk, Russia

Khatomkin M.D.

*Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of Neurology,
Neurosurgery and Medical Genetics*

Izhevsk State Medical Academy

Izhevsk, Russia

Abstract

Glioblastoma multiforme, according to the classification of stage IV glioma, is a common and low—grade brain tumor characterized by 100% recurrence. The frequency of occurrence, taking into account age, varies from 0.60 to 3.70, per 100,000 people, depending on the region of the world. According to the literature, age over 50 years is a risk factor for the development of glioblastoma multiforme. This disease is a complex problem for modern medicine, despite the fact that new methods of diagnosis and therapy of glioblastoma are being created. The prognosis for patients remains unfavorable. This article provides an overview of modern treatment methods, as well as an analysis of their effectiveness and prospects. CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) and virotherapy represent promising approaches in the treatment of glioblastoma. Both approaches are in clinical trials and show promising results, but require further study to determine their long-term effectiveness.

Keywords: glioblastoma multiforme, virotherapy, oncolytic virus, targeted therapy, CAR T-cell.

Цель исследования: провести анализ современных данных об особенностях терапии и диагностики мультиформной глиобластомы.

Материалы и методы: для решения поставленной цели был проведен анализ литературных данных с 2020-2025 гг. Объектом исследования являлась общедоступная научная информация, поиск которой осуществлялся в базах данных: PubMed, Scopus, РИНЦ без языковых ограничений. В процессе написания статьи применялся метод анализа и синтеза информации.

Для решения поставленной цели был проведен анализ литературных данных по следующему плану:

- 1) Методы диагностики мультиформной глиобластомы
- 2) Современные методы лечения мультиформной глиобластомы

Результаты:

Диагностика глиобластомы и последующая тактика ее лечения долгое время основывались исключительно на гистопатологических признаках.

Полногеномный анализ глиом выявил знаковые соматические мутации в генах изоцитратдегидрогеназы (IDH), идентифицировал транскрипционно и эпигенетически определенные подмножества глиом [3] и пролил свет на их мутационный ландшафт [4]. Тем не менее статус метилирования промотора гена MGMT (O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза) остается основным параметром, определяющим тактику лечения больных глиомами, и предиктором их выживаемости [5]. Однако метилирование ДНК MGMT может быть прогностическим биомаркером для ответа на лечение только у пациентов с глиобластомой классического подтипа.

Пациенты с GBM имеют неблагоприятный прогноз, их стандартное лечение обычно начинается с хирургической резекции, за которой следует лучевая терапия или комбинированная лучевая и химиотерапия.

В дополнение к новейшей форме удаления глиобластомы с помощью флуоресценции, трехмерной (3D) визуализации, [3]томолучевой терапии, умеренной электрогипертермии и адьювантного темозоломида (послеоперационная химиотерапия), были сделаны новые разработки. Специально для 4 стадии ГБМ было создано современное лечение с использованием новейших терапевтических методик, включая иммунотерапию и виротерапию.

Онкологическая терапия включает в себя индивидуальный анализ свойств опухоли и таргетную терапию с использованием низкомолекулярных

ингибиторов[5]. Индивидуализированная медицина охватывает всего пациента в контексте иммунотерапии. В качестве примера можно привести индивидуализированную мультимодальную иммунотерапию (ИМИ), которая основывается на индивидуальных иммунологических взаимодействиях опухоли и пациента. Кроме того, ИМИ основан на концепции онколитической вирус-индуцированной иммуногенной гибели опухолевых клеток.

Виротерапия перспективна, потому что онколитический вирус убивает опухолевые клетки с помощью прямого онколиза и иммуногенной гибели клеток. Онколитические вирусы включают такие вирусы, как: аденовирусы, вирусы простого герпеса (HSV) и реовирусы[1]. Эти вирусы специально модифицируются для повышения их способности к уничтожению опухолевых клеток. Иммуностимулирующие вирусы могут активировать иммунный ответ против опухоли, что способствует более длительному контролю над заболеванием[8].

Анализ биопсии опухоли пациента на разных платформах позволяет выбрать оптимальную онколитическую виротерапию, комбинируя ее эффект с помощью новых методик [1]. Использование искусственного интеллекта и биоинформатики для идентификации различных молекулярных паттернов и факторов микроокружения опухоли для использования оптимального онколитического вируса привели к оптимизации лечения пациентов с ГБ. Использование опухолевых клеток пациента для создания 3D-органоидов и последующее тестирование нескольких вирусов на них, чтобы выбрать подходящий для каждого пациента. Это приводит к стратификации пациентов в зависимости от их молекулярного паттерна.

CAR T-клеточная терапия представляет собой инновационный метод иммунотерапии, который нацелен на активацию T-клеток для борьбы с опухолевыми клетками[2]. В контексте глиобластомы, исследуются различные антигены, такие как EGFRvIII и IL13R α 2. CAR-T-терапия, основанная на Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

генетической модификации иммунных клеток для экспрессии искусственных химерных антигенных рецепторов (CAR)[5], способных распознавать опухолеспецифичные поверхностные антигены, представляет собой один из наиболее перспективных подходов к клеточной иммунотерапии. Конструкция химерного антигенного рецептора (CAR) представляет собой сложную структуру[4], состоящую из нескольких функциональных доменов: внеклеточного антигенсвязывающего домена, обеспечивающего специфическое взаимодействие с целевым антигеном на опухолевых клетках; трансмембранного домена, соединяющего вне- и внутриклеточную части; внутриклеточного сигнального домена, инициирующего активацию Т-лимфоцитов, и костимулирующего домена, усиливающего иммунный ответ.

Исследования в области CART-терапии для лечения глиобластомы находятся на ранних стадиях, и результаты пока не являются однозначными. Сложности связаны с тем, что глиобластома обладает высокой гетерогенностью и может уклоняться от иммунного ответа. [2] Тем не менее, есть обнадеживающие данные о том, что CART-терапия может быть эффективной в некоторых случаях, особенно при использовании специфических антигенов, которые выражаются на поверхности клеток глиобластомы.

Несмотря на выраженную клиническую эффективность, применение CAR-T-терапии сопровождается рядом побочных эффектов, среди которых - синдром высвобождения цитокинов[9], нейротоксичность и внеопухолевая токсичность, связанная с поражением здоровых тканей, не являющихся прямыми мишенями терапии.[8]

Библиографический список:

1. Кит О.И., Игнатов С.Н., Златник Е.Ю., Солдаткина Н.В., Росторгуев Э.Е., Сагакянц А.Б., Бондаренко Е.С., Ситковская А.О. Онколитическая

- виротерапия в лечении глиобластомы: достижения и проблемы клинических исследований (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(6): 133–140. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-133-140.
2. Кузнецова М.С., Терещенко В.П., Шевченко Ю.А., Фишер М.С., Курилин В.В., Алсаллум А., Алрхмун С., Акахори Я., Шику Х., Сенников С.В. Фенотипические и функциональные особенности генерированных *in vitro* TCR-T-клеток, специфичных к опухоль-ассоциированному антигену NY-ESO-1 // Иммунология. 2022; 43 (5): 536-47
 3. Лопатникова Ю.А., Шевченко Ю.А., Филиппова Ю.В., Фишер М.С., Облеухова И.А., Завьялов Е.Л., Соловьева О.И., Разумов И.А., Акахори Я., Шику Х., Сенников С.В. Разработка экспериментальных моделей ксенотрансплантата опухолей человека на мышах для доклинических исследований *in vivo* препаратов для клеточной иммунотерапии // Иммунология. 2023; 44 (6): 709-20.
 4. Пучков И.А., Кулинич Т.М., Парфенюк Е.И., Киселева Я.Ю., Каминский В.В., Шишкин А.М., Никируй Э.Я., Боженко В.К. Перспективы CAR-T-терапии солидных опухолей // Иммунология. 2024; 45 (6): 792-805.
 5. Терещенко В.П., Кузнецова М.С., Шевченко Ю.А., Фишер М.С., Курилин В.В., Алсаллум А., Акахори Я., Шику Х., Сенников С.В. Характеристика лимфоцитов с MAGE-A4-специфичным TCR-подобным CAR-рецептором *in vitro* // Иммунология. 2022; 43 (4): 401-11.
 6. Sirini C., De Rossi L., Moresco M.A., Casucci M. CAR T cells in solid tumors and metastasis: paving the way forward // Cancer Metastasis Rev. 2024; 1-18.
 7. Noorani I, Mischel PS, Swanton C. Leveraging extrachromosomal DNA to fine-tune trials of targeted therapy for glioblastoma: opportunities and challenges // Nat Rev Clin Oncol. 2022 Nov;19(11):733-743. doi: 10.1038/s41571-022-00679-1. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36131011

8. Hamad A, Yusubalieva GM, Baklaushev VP, Chumakov PM, Lipatova AV. Recent Developments in Glioblastoma Therapy: Oncolytic Viruses and Emerging Future Strategies // Viruses. 2023 Feb 16;15(2):547. doi: 10.3390/v15020547. PMID: 36851761; PMCID: PMC9958853.
9. Mousavikia SN, Darvish L, Bahreyni Toossi MT, Azimian H. Exosomes: Their role in the diagnosis, progression, metastasis, and treatment of glioblastoma // Life Sci. 2024 Aug 1;350:122743. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122743. Epub 2024 May 26. PMID: 38806071.

Оригинальность 75%