



3.1.6. Онкология, лучевая терапия ОБЗОР

Возможности применения вакцинотерапии для лечения глиобластом

И. А. Горошинская✉, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, В. А. Бандовкина,
Н. Д. Ушакова, С. Ю. Филиппова, И. В. Межевова, Э. Е. Росторгуев,
Н. С. Кузнецова, С. Э. Кавицкий

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ iagor17@mail.ru

Аннотация

Глиобластома является самой распространенной и наиболее агрессивной первичной опухолью головного мозга со средней выживаемостью менее двух лет. Большие надежды в комплексном лечении глиобластом возлагаются на использование иммунотерапии, в том числе вакцинотерапии.

Цель исследования. На основании анализа современных научных публикаций отразить особенности применения вакцинотерапии при опухолях головного мозга и представить результаты, полученные в России и за рубежом.

Материалы и методы. Поиск литературы производился в системах Medline, E-library, PubMed.

Результаты. В обзоре представлены данные о неудовлетворительных результатах стандартного лечения глиобластом, охарактеризованы их биологические отличия, определяющие слабую чувствительность к большинству видов противоопухолевой терапии и сложности, возникающие при вакцинации; описаны свойства дендритных клеток (ДК) и их значимость для разработки одного из основных типов вакцин. Освещены результаты нерандомизированных и немногочисленных рандомизированных исследований по клиническому использованию в России и за рубежом вакцинотерапии, главным образом дендритно-клеточных вакцин (ДКВ) у больных с глиобластомами. Подчеркнута перспективность персонифицированной вакцинации, описано влияние ДКВ на компоненты иммунной системы, а также двоякая роль экзосом в развитии злокачественного процесса, устойчивости к лечению и возможности их использования при создании вакцин. Представлены сведения о клиническом опыте применения пептидных вакцин и вакцин на основе матричной РНК.

Заключение. Несмотря на определенные сложности применения вакцинотерапии у больных глиобластомами, в России и за рубежом получены обнадеживающие результаты. Противоопухолевые вакцины обладают несомненным потенциалом для лечения глиобластом и становятся перспективными методами иммунотерапии, которые могут принести клиническую пользу пациентам с этими наиболее агрессивными и трудно поддающимися терапии злокачественными опухолями.

Ключевые слова:

опухоли головного мозга, глиобластомы, дендритные клетки, иммунотерапия, вакцины

Для цитирования: Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Ушакова Н. Д., Филиппова С. Ю., Межевова И. В., Росторгуев Э. Е., Кузнецова Н. С., Кавицкий С. Э. Возможности применения вакцинотерапии для лечения глиобластом. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(3): 71-86. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-7> EDN: YARILL

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS Researcher ID: Y-2277-2018

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарность: авторы выражают благодарность за консультацию по вопросам иммунологии д.м.н., профессору Златник Елене Юрьевне, главному научному сотруднику лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии».

Статья поступила в редакцию 06.05.2025; одобрена после рецензирования 08.07.2025; принята к публикации 27.08.2025.

© Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А., Ушакова Н. Д., Филиппова С. Ю., Межевова И. В., Росторгуев Э. Е., Кузнецова Н. С., Кавицкий С. Э., 2025

Possibilities of vaccine therapy for the treatment of glioblastoma

I. A. Goroshinskaya✉, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, V. A. Bandovkina, N. D. Ushakova, S. Yu. Filippova, I. V. Mezheva, E. E. Rostorguev, N. S. Kuznetsova, S. E. Kavitskiy

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ iagor17@mail.ru

Abstract

Glioblastoma is the most common and most aggressive primary brain tumor with a median survival of less than two years. Great hopes in the complex treatment of glioblastomas are placed on the use of immunotherapy, including vaccine therapy.

Purpose of the study. To reflect the features of the use of vaccine therapy for brain tumors based on the analysis of modern scientific publications and present the results obtained in Russia and abroad.

Materials and methods. The literature search was conducted in the Medline, E-library, PubMed systems.

Results. The review presents data on unsatisfactory results of standard treatment of glioblastomas, characterizes their biological differences that determine weak sensitivity to most types of antitumor therapy and difficulties arising during vaccination; describes the properties of dendritic cells and their significance for the development of one of the main types of vaccines. The results of non-randomized and few randomized studies on the clinical use of vaccine therapy in Russia and abroad, mainly dendritic cell vaccines (DCVs) in patients with glioblastomas are highlighted. The prospects of personalized vaccination are emphasized; the effect of DCVs on some components of the immune system is described, as well as the dual role of exosomes in the development of a malignant process, resistance to treatment and the possibility of their use in creating vaccines. Information on clinical experience with the use of peptide vaccines and vaccines based on matrix RNA is presented.

Conclusion. Despite certain difficulties in the use of vaccine therapy in patients with glioblastomas, encouraging results have been obtained in Russia and abroad. It is emphasized that antitumor vaccines have undoubted potential for the treatment of glioblastomas and are becoming promising methods of immunotherapy that can bring clinical benefit to patients with these most aggressive and difficult to treat malignant tumors.

Keywords:

brain tumors, glioblastoma, dendritic cells, immunotherapy, vaccines

For citation: Goroshinskaya I. A., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Bandovkina V. A., Ushakova N. D., Filippova S. Yu., Mezheva I. V., Rostorguev E. E., Kuznetsova N. S., Kavitskiy S. E. Possibilities of vaccine therapy for the treatment of glioblastoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(3): 71-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-3-7> EDN: YARILL

For correspondence: Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS Researcher ID: Y-2277-2018

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Acknowledgement: the authors express their gratitude for consultation on immunology issues to Professor Elena Yu. Zlatnik, Dr. Sci. (Med.), chief researcher of the Laboratory of Tumor Immunophenotyping, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

The article was submitted 06.05.2025; approved after reviewing 08.07.2025; accepted for publication 27.08.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные опухоли головного мозга относятся к относительно редким онкологическим заболеваниям. Однако их летальность, составляющая 10,6 %, превышает показатели при большинстве других локализаций в 2–5 раз. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России в 2023 г. опухоли головного мозга составили у мужчин 1,4 %, у женщин – 1,2 %, чему соответствовало 4271 заболевших мужчин и 4489 женщин [1]. В США прогноз на 2025 г. по количеству новых случаев опухолей головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) составляет 14 040 мужчин и 10 780 женщин, а ожидаемая смертность – 10 170 и 8160 соответственно [2].

Самой часто встречающейся первичной злокачественной опухолью головного мозга является глиобластома (ГБМ), характеризующаяся крайне неблагоприятным прогнозом и заболеваемостью от четырех до пяти новых пациентов на 100 000 взрослых в год [3, 4]. ГБМ представляет собой наиболее злокачественную из глиальных опухолей (степень IV) и, например, в США по данным ВОЗ составляет более половины всех первичных опухолей головного мозга с ежегодной распространенностью более 3 на 100 000 человек [5]. Анализ данных литературы показывает, что в результате агрессивности ГБМ средняя продолжительность жизни пациентов с момента постановки диагноза до смерти не превышает 2 лет в самых оптимистичных исследованиях, а 5-летняя выживаемость не достигает 6 % и является самой низкой среди злокачественных опухолей головного мозга [6, 7]. Лечение первично диагностированной ГБМ, включающее согласно существующему стандарту, нейрохирургию, за которой следует радиохимиотерапия и, наконец, поддерживающая химиотерапия с темозоломидом (TMZm), как правило, не является излечивающим и сильно влияет на качество жизни больных [4]. После первичной операции опухоли обычно рецидивируют через 6–8 мес., медиана общей выживаемости составляет 15–17 мес., а 5-летняя выживаемость обычно менее 5 %. Для рецидивирующей ГБМ не существует установленного стандарта лечения и медиана выживаемости составляет 6,2 мес. после рецидива [7]. Из более чем 400 клинических испытаний, проведенных с 2005 г. с участием более 32 000 пациентов, тестирующих различные методы лечения [8], только 1 исследование фазы III продемонстрировало улучшение выживаемости при первично диагностированной ГБМ, а при рецидивирующей ГБМ улучшения показателя не наблюдали ни в одном из исследований фазы III [9].

ГБМ относятся к группе диффузных глиом, отличаются от астроцитов 4-й степени злокачественности отсутствием мутации в гене изоцитратдегидрогеназы. На основании сигнатур экспрессии генов ГБМ можно подразделить на мезенхимальный, пронеуральный, нейральный и классический подтипы [7].

К основным причинам низкой эффективности лекарственной терапии ГБМ относят высокую гетерогенность опухолей, микроокружение ГБМ, особенности стволовых клеток глиомы (GSC) и инициирующих рецидив стволовых раковых клеток (RISC), наличие гематоэнцефалического барьера и лимфатическую систему ЦНС [6]. При этом известна важная роль иммунологического микроокружения в прогрессировании раков разной локализации, влияние молекулярной гетерогенности опухоли на развитие метастазов, а также на резистентность к проводимой противоопухолевой терапии [10]. В этой связи надежды исследователей были связаны с включением в комплекс лечения ГБМ методов иммунотерапии.

Не оправдалось предположение о наибольшей перспективности для лечения ГБМ комбинированной терапии с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета. В отличие от ряда других видов злокачественных новообразований, в частности, меланом, при которых лечение ингибиторами контрольных точек привело к очевидным улучшениям [11], у пациентов, страдающих ГБМ, значимого клинического ответа получить не удастся. Причины устойчивости к ингибиторам контрольных точек видят в особенностях опухолей головного мозга, в частности, скудной инфильтрации Т-лимфоцитов в опухоль, низкой мутационной нагрузке и наличии сильного иммуносупрессивного микроокружения [12].

ГБМ относят к так называемым «холодным опухолям» из-за подавляющей иммунитет микросреды ее развития [13], в результате чего наблюдаются лишь слабый иммунный ответ и незначительное перитуморальное воспаление при многих видах иммунотерапии [14]. Иммунный компонент, окружающий ГБМ, содержит макрофаги и микроглию, которые составляют 30–50 % от общего клеточного состава, тогда как на долю инфильтрирующих эндогенных дендритных клеток (ДК) приходится менее 1 %. Преобладание миелоидных клеток над лимфоидными клетками при воспалительных поражениях ЦНС, включая глиомы, является ключевой особенностью иммунитета мозга по сравнению с периферическим иммунитетом [15].

Цель исследования: на основании анализа современных научных публикаций отразить особенности применения вакцинотерапии при опухолях головного мозга и представить результаты, полученные в России и за рубежом.

Биологические и иммунологические свойства дендритных клеток

Особый интерес для иммунотерапии ГБМ представляют ДК, обладающие мощным антигенпрезентирующим потенциалом и играющие критически важную роль в иницировании и поддержании эффективных противоопухолевых иммунных ответов, опосредованных Т-клетками [16–18].

В большинстве тканей ДК находятся в виде незрелых (покоящихся) клеток. При развитии иммунного ответа происходит захват и процессинг антигенов ДК, их активация, миграция в дренирующие лимфатические узлы, где они созревают и представляют Т-лимфоцитам пептиды в виде антигенов. Антигенспецифические цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы, распознающие эти пептиды, активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки, которые и осуществляют клеточный адаптивный иммунный ответ, включая уничтожение клеток-мишеней [19, 20]. Таким образом, вакцинация ДК представляет собой активную иммунотерапию, направленную на терапевтическое использование этой ключевой роли ДК: пациентов вакцинируют ДК, нагруженными опухолеассоциированными антигенами (ТАА), для инициации противоопухолевого Т-клеточного ответа, который избирательно убивает опухолевые клетки и предотвращает рецидив опухоли благодаря иммунологической памяти [7].

Однако антигенпрезентирующая активность ДК в глиомах, как и во многих других опухолях, подавлена. Поэтому преодоление их дисфункции в микроокружении опухоли может иметь решающее значение для лечения глиом [21].

В соответствии с различиями в развитии, фенотипе и функции, выделяют несколько подтипов ДК, основными из которых являются: классические или обычные ДК (сDC), плазмацитоидные ДК (pDC) и моноцитарные ДК (MoDC). сDC, подразделяемые на сDC1 и сDC2, развиваются из общих клеток-предшественников ДК в костном мозге [20]. Согласно данным литературы, сDC1 имеют большое значение в противоопухолевом иммунитете. Праймируя опухолеспецифические CD8 + Т-клетки, сDC1 способствуют их привлечению в опухоль. Установлена положительная корреляция между выживаемостью пациентов и обилием сDC1 в микроокружении опухоли [22]. сDC2, по-видимому, необходимы для иницирования противоопухолевых реакций CD4 + Т-клеток, а также они наряду с MoDC обеспечивают презентацию активированных ТАА, что при некоторых видах злокачественных новообразований рассматривается в качестве свидетельства о противоопухолевом ответе Т-клеток на химиотерапию [20, 23].

Хотя pDC сильнее других ДК влияют на активацию интерферонов I типа (IFN-I), являющихся ключевыми в противоопухолевом иммунитете, высокое содержание pDC в опухолях тесно связано с плохим прогнозом [24]. Высказано предположение, что постоянная слабая продукция IFN-I может быть фактором индукции резистентности к лечению вследствие стимуляции им опухолевых стволовых клеток, которые способствуют прогрессии опухоли и ее устойчивости к различным химиотерапевтическим препаратам [25].

Очевидно, что благодаря своей способности иницировать ответ Т-клеток, ДК необходимы для противоопухолевого иммунитета. В последние годы в качестве терапевтического метода была разработана вакцина на основе ДК.

Подавляющее большинство дендритно-клеточных вакцин (ДКВ) в клинических испытаниях основаны на MoDC. В частности, MoDC использованы во всех исследованиях по испытанию ДКВ при ГБМ. Обычный метод заключается в сборе аутологичных моноцитов у пациентов, побуждении их к дифференцировке в незрелые ДК *in vitro*, воздействию на них опухолеассоциированными антигенами после индукции созревания, а затем введении их тому же пациенту [23].

К началу 2020-х гг. были вакцинированы сотни пациентов с ГБМ, в основном в ходе небольших неконтролируемых испытаний. Хотя результаты многообещающие, лишь немногие исследования могут представить надежные доказательства, и в целом эффективность ДКВ при ГБМ варьирует от незначительного или нулевого клинического ответа до значительного ответа [7].

Возобновление интереса к использованию ДКВ после разочарования, связанного с биологически обусловленной меньшей чувствительностью опухолей головного мозга ко многим вариантам иммунотерапии, связано с возможностью их применения в сочетании с традиционными методами лечения (например, химиотерапией, лучевой терапией) или другими видами иммунотерапии (например, IC-ингибиторами иммунных контрольных точек) [23].

Опыт клинического применения дендритно-клеточных вакцин

Клинические испытания ДКВ при лечении ГБМ проводятся как за рубежом, так и в России. По результатам исследования, проведенного в 2006–2008 гг. на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, применение аутологичной вакцины на основе ДК, позволило значимо увеличить время жизни трех из пяти больных (в возрасте от 2 до 16 лет), показав, таким образом, эффективность ДКВ для лечения пациентов со злокачественными глиомами

высокой степени злокачественности, не поддающимися традиционной терапии. В данное исследование были включены пациенты с опухолями, прогрессирующими после первичного лечения, или пациенты с рецидивами глиом. Все они получили максимально возможную лучевую терапию (кроме двухлетнего ребенка), а также химиотерапию с темозоломидом, однако на момент включения в протокол во всех случаях при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживалась видимая остаточная опухоль. На фоне проводимой вакцинотерапии отмечено увеличение общей и бессобытийной выживаемости при отсутствии побочных эффектов, что позволило авторам предположить высокий лечебный потенциал специфической иммунотерапии и необходимость дальнейших исследований с привлечением достижений молекулярной биологии и генетики [26].

В исследовании, при котором к стандартной радиохимиотерапии темозоломидом, проводимой пациентам с первично диагностированной ГБМ, добавили 7 внутрикожных инъекций зрелых ДК, нагруженных аутологичным лизатом ГБМ (3 введения до и 4 введения во время адъювантного темозоломида), установлено значимое повышение выживаемости без прогрессирования у 37,5 % больных, что авторы связывают с действием химиотерапии на CD8+ Т-клетки, но не на натуральные киллеры, сохранявшие свою активность [27]. Показано также, что больные с рецидивом ГБМ, у которых увеличение времени жизни более 9 мес. и даже более 30 мес. удалось достичь вакцинацией ДК, нагруженными аутологичным опухолевым лизатом, без применения темозоломида, но с предварительной обработкой за 24 часа места вакцинации столбнячным анатоксином, отличались устойчивой активацией CD8+ Т-клеток и формированием Т-клеток памяти. Только у этих пациентов специфическая для вакцины активация CD4+ Т-клеток (CD38+/HLA-DR+) сопровождалась увеличением CD4+/CD38low/CD127high Т-клеток памяти, индуцированных столбнячным анатоксином, а также наблюдалось образование в месте инъекции ДКВ узелка, инфильтрированного экспрессирующими CCL3 CD4+ Т-клетками [28]. По мнению авторов, эффективности иммунотерапии ДК способствует индукции эффекторного ответа за счет генерации Т-хелперных клеток и Т-клеток памяти. При этом предобработка места вакцинации столбнячным анатоксином вызывает локальную инфильтрацию экспрессирующих CCL3 CD4+ Т-клеток, что является предпосылкой для увеличения миграции ДК в лимфатические узлы и, следовательно, презентации антигена. В результате этого удается добиться повышения выживаемости больных в отсутствие темозоломида, который оказывал негативное воздействие на акти-

вацию Т-клеток и генерацию статуса памяти [29]. В то же время в более поздних исследованиях комбинации противоопухолевых вакцин с темозоломидом успешно применяются.

В России наиболее масштабные работы по разработке противоопухолевых вакцин проводятся с конца 20-го столетия в Санкт-Петербурге под руководством профессоров В. Б. Окулова, В. М. Моисеенко и И. А. Балдуевой в лаборатории клеточных технологий, созданной в 1998 г. в отделении биотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» и позднее преобразованной в научный отдел онкоиммунологии. Научные интересы подразделения были связаны с оценкой эффективности, безопасности, механизма действия вакцин на основе аутологичных опухолевых клеток с различными иммунологическими адъювантами и режимами лечения, аутологичных и аллогенных геномодифицированных вакцин, вакцин на основе аутологичных зрелых ДК, дифференцированных *ex vivo* из их периферических предшественников, незрелых костно-мозговых ДК в сочетании с фотодинамической терапией и введением в облученный метастатический опухолевый очаг [30]. Отделение стало мировым лидером в области изучения аутологичных противоопухолевых вакцин, в т.ч. на основе генетически модифицированных опухолевых клеток и костно-мозговых ДК у больных диссеминированной меланомой кожи и метастатическим раком почки (более 300 пациентов).

В дальнейшем разработка противоопухолевых вакцин в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова была поддержана правительством г. Москвы с финансированием лидирующих научных групп под руководством акад. Г. П. Георгиева (Институт биологии гена РАН), проф. А. Ю. Барышникова (РОНЦ им. Н. Н. Блохина), проф. Р. И. Якубовской (Московский научно-исследовательский институт им. П. А. Герцена), чл.-корр. РАМН, проф. К. П. Хансона и проф. В. М. Моисеенко (НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова) [30].

С 2010 г. таргетная вакцинотерапия аутологичными ДК активно применяется для лечения практически всех солидных опухолей после исчерпанных возможностей стандартного лечения у взрослых и детей. Этому способствовало изучение раково-тестикулярных генов в опухолевых клетках, отбор клеточных линий с богатым содержанием иммуногенных раково-тестикулярных антигенов, которые экспрессируются в солидных опухолях различного гистогенеза [30]. К настоящему времени доступны данные о применении этой вакцинотерапии более чем у 900 онкологических пациентов в рамках медицинской технологии, зарегистрированной на территории Российской Федерации (ФС№ 2010 / 39026.10.2010, патент № 2376033).

Применение дендритно-клеточных вакцин при опухолях головного мозга

Обнадёживающие результаты были получены у больных с опухолями головного мозга в результате применения разработанной в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова аутологичной ДКВ CaTeVac собственного производства с использованием для нагрузки ДК аллогенных высокоиммуногенных раково-тестикулярных антигенов (PRAME, CTAG, ESO1, CT6.1, CTAG1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1, MAGE-E1, NORMAD1, CXorf61, ACTL8, GAGE, SOX-6, MAGE-A3, GAGE1, HAGE, SLLP1, SPANX, SSX, SCP1) в составе опухолевого лизата, полученного по стандартной методике. В трансляционном исследовании, включившем 12 пациентов в основном с ГБМ Grade IV, показано, что вакцинация CaTeVac, которую проводили в сочетании с темозоломидом, ломустинном или иринотеканом ± антиангиогенной терапией, хорошо переносится, обладает терапевтической эффективностью и может увеличить выживаемость пациентов с первичными опухолями ЦНС [31].

Интерес представляет клинический случай 10-летнего ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене H3 K27. После стандартного химиолучевого лечения в качестве поддерживающей терапии был использован созданный дендритноклеточный вакцинный препарат на основе иммуногенных раковотестикулярных антигенов (CTA+) и ганглиозида GD2 (CTA+ GD2+ вакцина). Опухолевый лизат был представлен культурой клеток ГБМ с экспрессией GD2 96 %. В качестве ростовых и дифференцировочных факторов ДК, полученных из моноцитов периферической крови, были гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерлейкин 4 (ИЛ4) и фактор некроза опухоли α (ФНО α). В течение года химиоиммунотерапии у ребенка сохранялась стабилизация заболевания с тенденцией к уменьшению размеров опухолевого поражения, и было подтверждено наличие иммунного ответа на вакцинацию при отсутствии нежелательных явлений после введения вакцины [32]. Установленное в данном исследовании увеличение не только абсолютного количества Т-лимфоцитов, но и NK-клеток [32], подтверждает важную роль NK-клеток в развитии ответа на лечение, что было продемонстрировано и в другой работе при изучении эффектов анти-GD2 моноклональных антител в микроокружении глиом [33]. Выявленная экспрессия дисаialogанглиозида GD2 в солидных опухолях [34] позволила использовать его в качестве мишени для терапии рака, включая и глиомы [33, 35], и разработать протокол лечения детей, по которому на основании проведенного теста на наличие GD2 назначается вакцинотерапия, направленная на GD2 антиген [36].

Активная иммунотерапия с использованием ДКВ позволяет активировать врожденный и адаптивный иммунный ответ против клеток злокачественных опухолей и достичь длительной стабилизации у пациентов с онкологическими заболеваниями; наличие изменений в иммунном статусе, реакции гиперчувствительности замедленного типа говорит о модуляции иммунного ответа, созданного противоопухолевой вакциной [37].

В 2022 г. было опубликовано первое исследование фазы III по вакцинации ДК пациентов с ГБМ [38]. Предварительный отчет с данными о выживаемости больных в рамках этого проспективного когортного исследования вышел в 2018 г. В исследование вошли результаты, полученные в 94 центрах США, Канады, Великобритании и Германии, с участием 331 пациента, из которых 232 была проведена терапия аутологичными вакцинами из ДК, нагруженных лизатом опухоли (DCVax-L), а 99 пациентов вошли в группу, получавших плацебо. Было продемонстрировано продление выживаемости пациентов с первично диагностированной ГБМ в результате применения DCVax-L по сравнению с больными, получавшими стандартное послеоперационное лечение (темозоломид + плацебо), а также при рецидивирующей ГБМ. Медиана общей выживаемости для 232 пациентов с первично диагностированной ГБМ, получавших DCVax-L, составила 19,3 мес. с момента рандомизации (22,4 мес. с момента операции) по сравнению с 16,5 мес. с момента рандомизации у пациентов с плацебо. Особенно значимым были различия на поздних сроках наблюдения: через 48 мес. после рандомизации выживаемость составила 15,7 % против 9,9 %, через 60 мес. – 13,0 % против 5,7 %. У 64 пациентов с рецидивирующей ГБМ, получавших DCVax-L, медиана общей выживаемости составила 13,2 мес. от рецидива по сравнению с 7,8 мес. у пациентов контрольной группы. Выживаемость через 24 и 30 мес. после рецидива составила 20,7 % против 9,6 % и 11,1 % против 5,1 % соответственно [38].

Начиная с опубликованного в 2000 г. пилотного отчета группы американских ученых под руководством L. M. Liau и соавт. о первом применении ДКВ пациенту с ГБМ [39] и до марта 2023 г. было опубликовано 77 исследований, посвященных вакцинации ДК пациентов со злокачественной глиомой, включая два исследования в области диффузной внутренней понтинной глиомы. В шести метаанализах было продемонстрировано значительное улучшение общей выживаемости благодаря ДКВ, что примечательно без существенных побочных эффектов [40]. Почти все исследования были испытаниями фазы I, фазы I/II или фазы II. Дальнейшее развитие вакцинации ДК в более крупные рандомизированные контроли-

руемые испытания оказалось сильно осложненным из-за нескольких медицинских и немедицинских проблем. К ним среди прочих относятся сложность подбора групп сравнения при демонстрации эффективности специфической иммунотерапии, особенно при персонификационном подходе, и резкое возрастание стоимости лечения, связанное с созданием индивидуальных мультимодальных вакцин и целевых терапий в целом. Необходимость изменения терапии у больных контрольных групп для их соответствия больным с индивидуальными модификациями в лечении, нередко приводит к конфликтным ситуациям, а также является эмоциональным бременем для пациента. Поскольку ГБМ представляет собой смесь различных клонов опухолевых клеток, которые претерпевают динамические изменения в ходе заболевания и в зависимости от проводимого лечения, возникает необходимость неоднократного проведения биопсий для отслеживания изменений в биологии опухоли, что также требует значительных дополнительных усилий. В целом, методически сложно сравнить соотношение затрат и выгод интеграции индивидуальной мультимодальной иммунотерапии в стандартное лечение [4].

Возможности персонифицированной вакцинации

Сложность применения ДКВ при глиомах заключается в их очень низкой общей мутационной нагрузке, хотя она и возрастает у пациентов с рецидивом после химиотерапии темозоломидом. Вакцины на основе опухоли ассоциированных антигенов (ТАА), полученных из цельных опухолевых клеток глиом, являются слабоиммуногенными и не способны вызывать мощные и длительные реакции Т-клеток. Следует также учитывать, что микросреда глиомы состоит из различных иммуносупрессивных клеток, все из которых имеют большое значение в прогрессировании заболевания. Нацеливание только на один тип клеток недостаточно для изменения всего микроокружения опухоли [23].

Учеными из Иммуноонкологического центра Кёльна (Германия) разработана многофазная комбинированная стратегия лечения ГБМ, включающая индивидуализированную мультимодальную иммунотерапию (IMI), на основе ДКВ IO-Vac® с модулирующей иммунотерапией на каждой фазе лечения, которая дополняет стандартный протокол, включающий нейрохирургию, радиохимиотерапию и химиотерапию [41]. Модулирующая иммунотерапия подбиралась индивидуально для каждого пациента на основании результатов иммунодиагностического анализа крови.

Показана роль персонифицированной иммунизации ДК ТАА. Образцы опухолей пациентов сначала

были проанализированы для выявления сверхэкспрессированных ТАА с последующей трансфекцией в аутологичные ДК специально изготовленных мРНК, кодирующих именно эти ТАА. В большинстве случаев ТАА индуцировали антигенспецифические реакции CD4+ и/или CD8+ Т-клеток, независимо от уровня их экспрессии в опухолевых тканях. У больных с ГБМ, получавших вакцины ДК, трансфицированные персонифицированными панелями ТАА, в сочетании с низкими дозами циклофосфида, наблюдалась более высокая общая выживаемость по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение в том же учреждении, при отсутствии побочных эффектов III/IV степени [42]. Авторы считают, что именно персонализированная иммунизация ТАА, вызывающая специфические реакции CD4+ и CD8+ Т-клеток без очевидных аутоиммунных побочных эффектов, способствует увеличению общей выживаемости при ГБМ.

Анализ данных литературы о побочных эффектах при применении ДКВ больным с глиомами и ГБМ показал их относительную безопасность. Обычно наблюдаемые побочные реакции, возникающие при применении ДКВ, как правило, легко контролируемые проявления токсичности (не выше 2-й степени), включают уплотнение, боль, зуд и эритему в местах инъекций, иногда раздражение мозговых оболочек, отек лимфатических узлов, гриппоподобные симптомы, и могут быть также вызваны прогрессированием заболевания или другими сопутствующими методами лечения [23].

Влияние дендритно-клеточных вакцин на некоторые компоненты иммунной системы

Вакцины на основе ДК могут повышать экспрессию МНС (главный комплекс гистосовместимости) и костимулирующих молекул, а также способствовать секреции цитокинов и хемокинов, тем самым увеличивая количество активированных эффекторных Т-клеток и способствуя миграции иммунных клеток, что приводит к коррекции иммунного микроокружения у пациентов с глиомой и тем самым может улучшить перспективы лечения. Хотя существующие исследования показали, что вакцины ДК играют определенную роль в улучшении микроокружения опухоли, такие эффекты не полностью согласуются с улучшением клинических результатов у пациентов. Возможными причинами этого результата являются несовершенный выбор временных точек оценки иммунного статуса и отсутствие соответствующих стандартов введения вакцин, а также зависимость от возраста пациентов с ГБМ. Поэтому, если дальнейшие исследования смогут преодолеть вышеуказанные недостатки, вакцины ДК будут иметь многообещающие перспективы развития [21].

Известно, что экзосомы, наноразмерные внеклеточные везикулы, играют определенную роль в прогрессировании глиомы, а также в развитии устойчивости к химиотерапии и радиотерапии, облегчая транспортировку биологических молекул и способствуя межклеточной коммуникации в микроокружении опухоли. Кроме того, экзосомы демонстрируют замечательную способность преодолевать гематоэнцефалический барьер, что делает их мощными носителями для терапевтической доставки. В доклинических исследованиях экзосомы, полученные из ДК, продемонстрировали более высокую противораковую эффективность по сравнению с традиционными ДКВ [43]. Кроме того, Н. Liu и соавт. обнаружили, что экзосомы, полученные из опухолей и содержащие альфа-галактозилцерамид (α -Galcer), эффективны для вакцинации на основе ДК. Это вещество (α -Galcer) можно рассматривать как эндогенный модулятор иммунных реакций, т.к. описано его эффективное использование для генерации антигенспецифических цитотоксических Т-клеток, развивающих противоопухолевый ответ на клетки ГБМ. Описано использование α -Galcer в качестве адъюванта при активации инвариантных NK-Т-клеток [44], что обосновывает возможность применения таких экзосом и в качестве антигена для нагрузки ДК.

Другим подходом к разработке перспективного кандидата на противоопухолевую вакцину стало изготовление конъюгата гликопептидного антигена MUC1 с экзосомами, полученными из ДК. Эта конструкция не только способствовала увеличению выработки цитокинов *in vivo*, но и индуцировала высокие титры антител IgG, специфичных к MUC1, с сильным связывающим сродством к MUC1-позитивным опухолевым клеткам [45].

Иммунотерапия, опосредованная экзосомами, в последнее время привлекла к себе особое внимание, т.к. демонстрирует значительный потенциал в качестве варианта лечения глиом [46]. Обсуждается роль экзосом в решении проблем, возникающих при иммунотерапии глиомы, особенно возможности их использования для повышения иммуногенности и устранения иммуносупрессивного микроокружения опухоли [47].

Вакцины других типов

Для создания вакцин, кроме антигенов из опухолевого лизата, на чем основаны ДКВ, используются также синтетические антигенные пептиды. Отмечена эффективность пептидных вакцин, особенно против белка EGFRvIII, мутантной формы EGFR, в отношении высокозлокачественных глиом. Так в исследовании II фазы у пациентов с EGFRvIII-позитивными глиомами удалось с помощью вакцинотерапии увеличить медиану общей

выживаемости до 26 мес. по сравнению с контрольной группой, получающей темозоломид ($p = 0,0013$) [48].

Значительный противоопухолевый эффект в доклинических моделях опухолей продемонстрировала пептидная вакцина SurVaxM [49], которая активирует иммунную систему с нацеливанием на молекулы сурвивина, активно экспрессируемые клетками ГБМ. Пептиды, образуемые из белка сурвивина в результате протеасомальной деградации, появляются на поверхности клеток самых разных типов раковых клеток и на экзосомах, полученных из опухолей [50]. Сурвивин (BIRC5) является одним из наиболее распространенных антигенов, ассоциированных со злокачественными опухолями, его экспрессия в глиомах связана с плохим прогнозом [51]. Синтетический SurVaxM представляет собой миметический антиген (измененный мультиэпитопный, длинный конъюгат пептида сурвивина и гемоцианина моллюска), который продуцирует как специфичные к сурвивину Т-клетки, так и антитела к сурвивину. В исследовании, включившем 64 пациента с впервые диагностированной ГБМ, показано, что вакцина SurVaxM безопасна, хорошо переносится и при ее многократном применении в комбинации с темозоломидом медиана общей выживаемости составила 25,9 мес., медиана выживаемости без прогрессирования – 11,4 мес. после первой вакцинации, проведенной после краниотомии и фракционированной лучевой терапии [52]. По мнению авторов, учитывая не очень обнадеживающие результаты современных исследований стандартной терапии при ГБМ, комбинация SurVaxM и темозоломида представляется перспективной адъювантной схемой, требующей дальнейшего изучения.

Перспективными для лечения рака, в том числе слабоиммуногенных опухолей, к которым относятся ГБМ, могут стать вакцины на основе мРНК, технология создания и клинического использования которых была успешно применена во время пандемии COVID-19. По сравнению с традиционными вакцинами от рака на основе белков или пептидов, вакцины мРНК в большей степени пригодны для персонификации и коммерчески более доступны. Важным также является наличие инженерных стратегий для улучшения их стабильности при сохранении иммуногенности, что позволяет индуцировать комплементарные врожденные и адаптивные иммунные ответы [53]. Поскольку мРНК является лабильной молекулой, возможна ее доставка в наночастицах, которые в перспективе могут быть нацелены на определенные типы раковых клеток [54, 55], а также загрузка в антигенпрезентирующие клетки, т.е. ДК, которые затем могут быть введены в качестве вакцины [56].

В 2024 г. созданы многослойные агрегаты липидных частиц РНК (РНК-АЛЧ), обладающих свойством

повышать иммуногенность опухоли. Показана их безопасность и способность эффективно перепрограммировать микроокружение опухоли (ТМЕ) у собак со спонтанными глиомами, превратив их в опухоли с повышенной иммуногенностью в течение нескольких дней после однократной инфузии, и повысив выживаемость животных. В первом испытании на людях РНК-АЛЧ вызвала быстрое высвобождение цитокинов/хемокинов, иммунную активацию и глиомоспецифические иммунные ответы у пациентов с ГБМ [57]. Предполагается, что РНК-АЛЧ является новой технологией, которая одновременно перепрограммирует ТМЕ, вызывая быструю и стойкую иммунотерапию рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют с одной стороны о перспективности использования вакцинотерапии для лечения больных с опухолями головного мозга, в первую очередь ГБМ, отличающихся наиболее плохим прогнозом, а с другой стороны о многочисленных сложностях, возникающих при внедрении этого вида лечения в клиническую практику.

В качестве направлений оптимизации вакцинотерапии глиом и ГБМ рассматриваются: 1) решение технических и стоимостных вопросов производства вакцин на основе классических ДК, генерируемых из клеток-предшественников в костном мозге (сDC1/2) и обладающих большим потенциалом для инициирования и поддержания эффективных противоопухолевых иммунных ответов, опосредованных Т-клетками; 2) необходимость в скрининге биомаркеров, которые с наибольшей вероятностью предскажут положительный ответ конкретного пациента на применение ДКВ; 3) сочетание ДКВ с различными другими методами иммунотерапии, например комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек, для преодоления негативных эффектов иммуносупрессивной микросреды опухолей мозга; 4) изучение эффективности сочетания разных способов введения ДКВ (подкожной и внутриопухолевой инъекций ДК) [23].

Особенности микроокружения глиом и выявленная ярко выраженная гетерогенность резидентных микроглиальных и периферически рекрутированных макрофагальных субпопуляций требуют усилий по активизации скомпрометированных адаптивных ответов эффекторов, использования стратегий, мо-

дулирующих врожденный иммунитет для контроля роста опухоли мозга, что необходимо для дальнейшей разработки иммунотерапевтических средств следующего поколения [15, 21]. Установлено влияние некоторых химиотерапевтических агентов на иммунные реакции, специфичные для опухолей, например, путем модуляции ключевых клеток, участвующих в подавлении или активации иммунитета, что позволяет оценить иммунотерапию и химиотерапию как потенциально синергические или антагонистические воздействия [58].

Результаты, полученные в разных лабораториях при разработке вакцин, подтверждают мнение о том, что иммунотерапия ДК может быть адаптирована для обхода иммуносупрессии из-за системной химиотерапии на основе TMZ и, таким образом, достигнута активация иммунной системы, что увеличивает ожидания улучшения результатов лечения ГБМ, снижая вероятность рецидивирования и повышая выживаемость больных.

При этом особенно актуальными являются персонализированные стратегии, основанные на молекулярных мишенях в опухолевых клетках. Персонализированные комбинации разных вариантов иммунотерапии называются индивидуальной мультимодальной иммунотерапией (IMI). IMI дополняет стратегии лечения ГБМ вместе с нейрохирургией, радиохимиотерапией и химиотерапией [4].

В новейших обзорах подчеркивается, что противоопухолевые вакцины обладают несомненным потенциалом для лечения глиом и, несмотря на необходимость доработки, становятся перспективными методами иммунотерапии, которые могут принести клиническую пользу пациентам с наиболее трудно поддающимися терапии ГБМ [59–61]. В будущих исследованиях рекомендуется уделять особое внимание тщательному отбору неоантигенов, специфичных для конкретной опухоли, их связи с опухолевыми стволовыми клетками и устойчивостью антигенов, чтобы ускорить разработку новых типов вакцин. Кроме того, необходимо развивать преклинические модели, точно имитирующие индивидуальные особенности, использовать мультиомику и секвенирование для создания мультимодальных биомаркеров, позволяющих прогнозировать реакции на иммунотерапию, а также усовершенствовать исследования на основе новых критериев классификации глиом [59].

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения 21.02.2025.

2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025 Jan-Feb;75(1):10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
3. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):28–35. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35>
4. Van Gool SW, Makalowski J, Kampers LFC, Van de Vliet P, Sprenger T, Schirrmacher V, Stücker W. Dendritic cell vaccination for glioblastoma multiforme patients: has a new milestone been reached? *Transl Cancer Res*. 2023 Aug 31;12(8):2224–2228. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-603>
5. Kurokawa R, Kurokawa M, Baba A, Ota Y, Pinarbasi E, Camelo-Piragua S, et al. Major changes in 2021 World Health Organization classification of central nervous system tumors. *Radiographics*. 2022 Sep-Oct;42(5):1474–1493. <https://doi.org/10.1148/rg.210236>
6. Митрофанов А.А., Насхлеташвили Д.Р., Алешин В.А., Белов Д.М., Бекашев А.Х., Карахан В.Б. и др. Причины лекарственной устойчивости и рецидивов глиобластом. *Опухоли головы и шеи*. 2021;11(1):101–108. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-1-101-108>
7. Datsi A, Sorg RV. Dendritic cell vaccination of glioblastoma: Road to success or dead end. *Front Immunol*. 2021 Nov 2;12:770390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770390>
8. Vanderbeek AM, Rahman R, Fell G, Ventz S., Chen T., Redd R. et al. The clinical trials landscape for glioblastoma: is it adequate to develop new treatments? *Neuro Oncol*. 2018;20(8):1034–1043. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy027>
9. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W., Steinberg DM., Lhermitte B. et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306–2316. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>
10. Тишина А.В., Владимирова Л.Ю., Сагалянц А.Б., Дженкова Е.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю. Иммунологические аспекты прогрессирования колоректального рака. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024;5(1):52–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-6>
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
12. Buerki RA, Chheda ZS, Okada H. Immunotherapy of primary brain tumors: facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5198–5205. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2769>
13. Hotchkiss KM, Batich KA, Mohan A, Rahman R, Piantadosi S, Khasraw M. Dendritic cell vaccine trials in gliomas: Untangling the lines. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3;25(10):1752–1762. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad088>
14. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(2):166–174. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.07.007>
15. Wei J, Chen P, Gupta P, Ott M, Zamler D, Kassab C, et al. Immune biology of glioma-associated macrophages and microglia: functional and therapeutic implications. *Neuro Oncol*. 2020 Feb 20;22(2):180–194. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz212>
16. Reardon DA, Mitchell DA. The development of dendritic cell vaccine-based immunotherapies for glioblastoma. *Semin Immunopathol*. 2017;39(2):225–239. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0616-7>
17. Yan Y, Zeng S, Gong Z, Xu Z. Clinical implication of cellular vaccine in glioma: current advances and future prospects. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Nov 23;39(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01778-6>
18. Marciscano AE, Anandasabapathy N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity. *Semin Immunol*. 2021 Feb;52:101481. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101481>
19. Wang Y, Xiang Y, Xin VW, Wang XW, Peng XC, Liu XQ, et al. Dendritic Cell Biology and its Role in Tumor Immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13:107. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00939-6>
20. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic Cells in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
21. Zhou J, Li L, Jia M, Liao Q, Peng G, Luo G, Zhou Y. Dendritic cell vaccines improve the glioma microenvironment: Influence, challenges, and future directions. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(6):7207–7221. <https://doi.org/10.1002/cam4.5511>
22. Böttcher JP, Reis e Sousa C. The role of type 1 conventional dendritic cells in cancer immunity. *Trends Cancer*. 2018;4(11):784–792. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.09.001>
23. Zheng Y, Ma X, Feng S, Zhu H, Chen X, Yu X, Shu K and Zhang S. Dendritic cell vaccine of gliomas: challenges from bench to bed. *Front Immunol*. 2023;14:1259562. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1259562>
24. Mitchell D, Chintala S, Dey M. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. *J Neuroimmunol*. 2018;322:63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.06.012>
25. De Martino M, Vanpouille-Box C. Type I interferon induces cancer stem cells mediated chemotherapy resistance. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2127274. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2127274>
26. Рыков М.Ю., Долгополов И.С. Опыт применения дендритных вакцин в лечении пациентов с рецидивными глиомами. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(4):18–29. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2>

27. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, Anghileri E, Pollo B, Pessina S, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8+ T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology*. 2018 Jan 29;7(4):e1412901. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1412901>
28. Eoli M, Corbetta C, Anghileri E, Di Ianni N, Milani M, Cuccarini V, et al. Expansion of effector and memory T cells is associated with increased survival in recurrent glioblastomas treated with dendritic cell immunotherapy. *Neurooncol Adv*. 2019 Aug 20;1(1):vdz022. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdz022>
29. Litterman AJ, Zellmer DM, Grinnen KL, Hunt MA, Dudek AZ, Salazar AM, Ohlfest JR. Profound impairment of adaptive immune responses by alkylating chemotherapy. *The Journal of Immunology*. 2013;190(12):6259–6268. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203539>
30. Балдуева И.А., Беляев А.М. Вехи развития онкоиммунологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Исторический очерк к 110-летию со дня рождения профессора Тамары Александровны Коростелёвой (1913–1991). *Вопросы онкологии*. 2023;69(5):949–959. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-949-959>
31. Балдуева И.А., Новик А.В., Ефремова Н.А., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Емельянова Н.В., и др. Эффективность лечения первичных опухолей центральной нервной системы аутологичной дендритно-клеточной вакциной CATEVAC. *Вопросы онкологии*. 2022;68(3S):158–159.
32. Кулева С.А., Борокшинова К.М., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Артемьева А.С., Ефремова Н.А., и др. Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене H3 K27. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3):555–564. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564>
33. Troschke-Meurer S, Zumpfe M, Meißner L, Siebert N, Grabarczyk P, Forkel H, et al. Chemotherapeutics used for high-risk neuroblastoma therapy improve the efficacy of anti-GD2 antibody dinutuximab beta in preclinical spheroid models. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 31;15(3):904. <https://doi.org/10.3390/cancers15030904>
34. Nazha B, Inal C, Owonikoko TK. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01000>
35. Wingerter A, El Malki K, Sandhoff R, Seidmann L, Wagner DC, Lehmann N, et al. Exploiting gangliosides for the therapy of Ewing's sarcoma and H3K27M-mutant diffuse midline glioma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 29;13(3). <https://doi.org/10.3390/cancers13030520>
36. Борокшинова К.М., Кулева С.А., Балдуева И.А. Использование вакцинного препарата на основе нового иммунологического адъюванта у пациента с диффузной срединной глиальной опухолью с мутацией H3K27M. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;(S1):34–35.
37. Борокшинова К.М., Кулева С.А., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Емельянова Н.В., и др. Результаты активной иммунотерапии у детей с солидными опухолями. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3S):254–255.
38. Liao LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>
39. Liao LM, Black KL, Martin NA, Sykes SN, Bronstein JM, Jouben-Steele L, et al. Treatment of a patient by vaccination with autologous dendritic cells pulsed with allogeneic major histocompatibility complex class I-matched tumor peptides. *Case Report. Neurosurg Focus*. 2000 Dec 15;9(6):e8. <https://doi.org/10.3171/foc.2000.9.6.9>
40. Lv L, Huang J, Xi H, Zhou X. Efficacy and safety of dendritic cell vaccines for patients with glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106336. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106336>
41. Van Gool SW, Makalowski J, Van de Vliet P, Van Gool S, Sprenger T, Schirrmacher V, Stuecker W. Individualized Multimodal Immunotherapy for Adults with IDH1 Wild-Type GBM: A Single Institute Experience. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1194. <https://doi.org/10.3390/cancers15041194>
42. Wang QT, Nie Y, Sun SN, Lin T, Han RJ, Jiang J, et al. Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(7):1375–1387. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02496-w>
43. Yang S, Sun Y, Liu W, Zhang Y, Sun G, Xiang B, Yang J. Exosomes in Glioma: Unraveling Their Roles in Progression, Diagnosis, and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 18;16(4):823. <https://doi.org/10.3390/cancers16040823>
44. Liu H, Chen L, Liu J, Meng H, Zhang R, Ma L, et al. Co-delivery of tumor-derived exosomes with alpha-galactosylceramide on dendritic cell-based immunotherapy for glioblastoma. *Cancer Lett*. 2017;411:182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.022>
45. Zhu H, Wang K, Wang Z, Wang D, Yin X, Liu Y, et al. An efficient and safe muc1-dendritic cell-derived exosome conjugate vaccine elicits potent cellular and humoral immunity and tumor inhibition in vivo. *Acta Biomater*. 2022;138:491–504. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.041>
46. Ghorbaninezhad F, Alemohammad H, Najafzadeh B, Masoumi J, Shadbad MA, Shahpouri M, et al. Dendritic cell-derived exosomes: A new horizon in personalized cancer immunotherapy? *Cancer Lett*. 2023;562:216168. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216168>
47. Hao X, Wang S, Wang L, Li J, Li Y, Liu J. Exosomes as drug delivery systems in glioma immunotherapy. *J Nanobiotechnology*. 2024 Jun 18;22(1):340. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02611-4>

48. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, van Noorden CJF. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *OncoGene*. 2018 Apr;37(15):1949–1960. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0455-1>
49. Ciesielski MJ, Ahluwalia MS, Munich SA, Orton M, Barone T, Chanan-Khan A, Fenstermaker RA. Antitumor cytotoxic T-cell response induced by a survivin peptide mimic. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Aug;59(8):1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s00262-010-0845-x>
50. Figel S, Birkemeier M, Dharma SS, Barone T, Steinmetz E, Ciesielski M, Fenstermaker R. Wild type, dEX3 and 2B survivin isoforms localize to the tumor cell plasma membrane, are secreted in exosomes, and interact with extracellular tubulin. *Biochem Biophys Rep*. 2021 Nov 20;28:101174. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101174>
51. Kajiwaru Y, Yamasaki F, Hama S, Yahara K, Yoshioka H, Sugiyama K, et al. Expression of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1077–1083. <https://doi.org/10.1002/cncr.11122>
52. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1453–1465. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00996>
53. Sayour EJ, Boczkowski D, Mitchell DA, Nair SK. Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:489–500. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00902-1>
54. Oberli MA, Reichmuth AM, Dorkin JR, Mitchell MJ, Fenton OS, Jaklenec A, et al. Lipid nanoparticle assisted mRNA delivery for potent cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2017 Mar 8;17(3):1326–1335. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b03329>
55. Sayour EJ, Grippin A, De Leon G, Stover B, Rahman M, Karachi A, et al. Personalized tumor RNA loaded lipid-nanoparticles prime the systemic and intratumoral milieu for response to cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2018 Oct 10;18(10):6195–6206. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b02179>
56. Dörrie J, Schaft N, Schuler G, Schuler-Thurner B. Therapeutic cancer vaccination with ex vivo RNA-transfected dendritic cells – An update. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):92. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020092>
57. Mendez-Gomez HR, DeVries A, Castillo P, von Roemelingvon C, Qdaisat S, Stover BD, et al. RNA aggregates harness the danger response for potent cancer immunotherapy. *Cell*. 2024;187(10):2521–2535. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.003>
58. Wu J, Waxman DJ. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Lett*. 2018;419:210–221. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.050>
59. Zhao B, Yao L, Hatami M, Ma W, Skutella T. Vaccine-based immunotherapy and related preclinical models for glioma. *Trends in Molecular Medicine*. 2024;30(10):965–981. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.009>
60. Tapescu I, Madsen PJ, Lowenstein PR, Castro MG, Bagley SJ, Fan Y, Brem S. The transformative potential of mRNA vaccines for glioblastoma and human cancer: technological advances and translation to clinical trials. *Front Oncol*. 2024 Sep 27;14:1454370. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1454370>
61. Hato L, Vizcay A, Eguren I, Pérez-Gracia JL, Rodríguez J, Gállego Pérez-Larraya J, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 28;16(5):981. <https://doi.org/10.3390/cancers16050981>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 276 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Accessed 21.02.2025.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025 Jan-Feb;75(1):10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
3. Yakovlenko YG. Glioblastoma: the current state of the problem. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35>
4. Van Gool SW, Makalowski J, Kampers LFC, Van de Vliet P, Sprenger T, Schirrmacher V, Stücker W. Dendritic cell vaccination for glioblastoma multiforme patients: has a new milestone been reached? *Transl Cancer Res*. 2023 Aug 31;12(8):2224–2228. <https://doi.org/10.21037/tcr-23-603>
5. Kurokawa R, Kurokawa M, Baba A, Ota Y, Pinarbasi E, Camelo-Piragua S, et al. Major changes in 2021 World Health Organization classification of central nervous system tumors. *Radiographics*. 2022 Sep-Oct;42(5):1474–1493. <https://doi.org/10.1148/rg.210236>
6. Mitrofanov AA, Naskhletashvili DR, Aleshin VA, Belov DM, Bekyashev AKh, Karakhan VB, et al. Causes of drug resistance and glioblastoma relapses. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021;11(1):101–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222.1468.2021.11.1.101.108>
7. Datsi A, Sorg RV. Dendritic cell vaccination of glioblastoma: Road to success or dead end. *Front Immunol*. 2021 Nov 2;12:770390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770390>
8. Vanderbeek AM, Rahman R, Fell G, Ventz S, Chen T., Redd R. et al. The clinical trials landscape for glioblastoma: is it adequate to develop new treatments? *Neuro Oncol*. 2018;20(8):1034–1043. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy027>

9. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W., Steinberg DM., Lhermitte B. et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306–2316. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>
10. Tishina AV, Vladimirova LYu, Sagakyants AB, Dzhenskova EA, Novikova IA, Zlatnik EYu. Immunologic aspects of colorectal cancer progression. *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(1):52–59. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-6>
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
12. Buerki RA, Chheda ZS, Okada H. Immunotherapy of primary brain tumors: facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5198–5205. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2769>
13. Hotchkiss KM, Batich KA, Mohan A, Rahman R, Piantadosi S, Khasraw M. Dendritic cell vaccine trials in gliomas: Untangling the lines. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3;25(10):1752–1762. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad088>
14. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(2):166–174. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.07.007>
15. Wei J, Chen P, Gupta P, Ott M, Zmler D, Kassab C, et al. Immune biology of glioma-associated macrophages and microglia: functional and therapeutic implications. *Neuro Oncol*. 2020 Feb 20;22(2):180–194. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz212>
16. Reardon DA, Mitchell DA. The development of dendritic cell vaccine-based immunotherapies for glioblastoma. *Semin Immunopathol*. 2017;39(2):225–239. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0616-7>
17. Yan Y, Zeng S, Gong Z, Xu Z. Clinical implication of cellular vaccine in glioma: current advances and future prospects. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Nov 23;39(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01778-6>
18. Marciscano AE, Anandasabapathy N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity. *Semin Immunol*. 2021 Feb;52:101481. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101481>
19. Wang Y, Xiang Y, Xin VW, Wang XW, Peng XC, Liu XQ, et al. Dendritic Cell Biology and its Role in Tumor Immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13:107. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00939-6>
20. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic Cells in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
21. Zhou J, Li L, Jia M, Liao Q, Peng G, Luo G, Zhou Y. Dendritic cell vaccines improve the glioma microenvironment: Influence, challenges, and future directions. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(6):7207–7221. <https://doi.org/10.1002/cam4.5511>
22. Böttcher JP, Reis e Sousa C. The role of type 1 conventional dendritic cells in cancer immunity. *Trends Cancer*. 2018;4(11):784–792. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.09.001>
23. Zheng Y, Ma X, Feng S, Zhu H, Chen X, Yu X, Shu K and Zhang S. Dendritic cell vaccine of gliomas: challenges from bench to bed. *Front Immunol*. 2023;14:1259562. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1259562>
24. Mitchell D, Chintala S, Dey M. Plasmacytoid dendritic cell in immunity and cancer. *J Neuroimmunol*. 2018;322:63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.06.012>
25. De Martino M, Vanpouille-Box C. Type I interferon induces cancer stem cells mediated chemotherapy resistance. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2127274. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2127274>
26. Rykov MYu, Dolgoplov IS. Experience in the use of dendritic vaccines in the treatment of patients with recurrent gliomas. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(4):18–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2>
27. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, Anghileri E, Pollo B, Pessina S, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8+ T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology*. 2018 Jan 29;7(4):e1412901. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1412901>
28. Eoli M, Corbetta C, Anghileri E, Di Ianni N, Milani M, Cuccarini V, et al. Expansion of effector and memory T cells is associated with increased survival in recurrent glioblastomas treated with dendritic cell immunotherapy. *Neurooncol Adv*. 2019 Aug 20;1(1):vdz022. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdz022>
29. Litterman AJ, Zellmer DM, Grinnen KL, Hunt MA, Dudek AZ, Salazar AM, Ohlfest JR. Profound impairment of adaptive immune responses by alkylating chemotherapy. *The Journal of Immunology*. 2013;190(12):6259–6268. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203539>
30. Baldueva IA, Beliaev AM. Milestones in the development of oncoimmunology at the N.N. Petrov NMRC of oncology historical essay on the 110th anniversary of professor Tamara Aleksandrovna Korosteleva (1913-1991). *Problems in Oncology*. 2023;69(5):949–959. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-5-949-959>
31. Baldueva IA, Novik AV, Efremova NA, Nekhaeva TL, Danilova AB, Emel'yanova NV, et al. The effectiveness of treatment of primary tumors of the central nervous system with the autologous CATEVAC dendritic cell vaccine. *Problems in Oncology*. 2022;68(3S):158–159. (In Russ.).
32. Kulyova SA, Borokshinova KM, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Artemyeva AS, Efremova NA, et al. Experience with multitargeted antitumor vaccine in a child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. *Problems in Oncology*. 2023;69(3):555–564. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564>

33. Troschke-Meurer S, Zumpe M, Meißner L, Siebert N, Grabarczyk P, Forkel H, et al. Chemotherapeutics used for high-risk neuroblastoma therapy improve the efficacy of anti-GD2 antibody dinutuximab beta in preclinical spheroid models. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 31;15(3):904. <https://doi.org/10.3390/cancers15030904>
34. Nazha B, Inal C, Owonikoko TK. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01000>
35. Wingerter A, El Malki K, Sandhoff R, Seidmann L, Wagner DC, Lehmann N, et al. Exploiting gangliosides for the therapy of Ewing's sarcoma and H3K27M-mutant diffuse midline glioma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 29;13(3). <https://doi.org/10.3390/cancers13030520>
36. Borokshinova KM, Kulyova SA, Baldueva IA. Use of a vaccine preparation based on a new immunological adjuvant in a patient with diffuse medial glial tumor with H3K27M mutation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;(S1):34–35. (In Russ.).
37. Borokshinova KM, Kulyova SA, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Novik AV, Efremova NA, et al. Results of active immunotherapy in children with solid tumors. *Problems in Oncology*. 2023;69(3S):254–255. (In Russ.).
38. Liao LM, Ashkan K, Brem S, Campian JL, Trusheim JE, Iwamoto FM, 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>
39. Liao LM, Black KL, Martin NA, Sykes SN, Bronstein JM, Jouben-Steele L, et al. Treatment of a patient by vaccination with autologous dendritic cells pulsed with allogeneic major histocompatibility complex class I-matched tumor peptides. *Case Report. Neurosurg Focus*. 2000 Dec 15;9(6):e8. <https://doi.org/10.3171/foc.2000.9.6.9>
40. Lv L, Huang J, Xi H, Zhou X. Efficacy and safety of dendritic cell vaccines for patients with glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106336. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106336>
41. Van Gool SW, Makalowski J, Van de Vliet P, Van Gool S, Sprenger T, Schirmacher V, Stuecker W. Individualized Multimodal Immunotherapy for Adults with IDH1 Wild-Type GBM: A Single Institute Experience. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1194. <https://doi.org/10.3390/cancers15041194>
42. Wang QT, Nie Y, Sun SN, Lin T, Han RJ, Jiang J, et al. Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(7):1375–1387. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02496-w>
43. Yang S, Sun Y, Liu W, Zhang Y, Sun G, Xiang B, Yang J. Exosomes in Glioma: Unraveling Their Roles in Progression, Diagnosis, and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 18;16(4):823. <https://doi.org/10.3390/cancers16040823>
44. Liu H, Chen L, Liu J, Meng H, Zhang R, Ma L, et al. Co-delivery of tumor-derived exosomes with alpha-galactosylceramide on dendritic cell-based immunotherapy for glioblastoma. *Cancer Lett*. 2017;411:182–190. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.022>
45. Zhu H, Wang K, Wang Z, Wang D, Yin X, Liu Y, et al. An efficient and safe muc1-dendritic cell-derived exosome conjugate vaccine elicits potent cellular and humoral immunity and tumor inhibition in vivo. *Acta Biomater*. 2022;138:491–504. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.041>
46. Ghorbaninezhad F, Alemohammad H, Najafzadeh B, Masoumi J, Shadbad MA, Shahpouri M, et al. Dendritic cell-derived exosomes: A new horizon in personalized cancer immunotherapy? *Cancer Lett*. 2023;562:216168. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216168>
47. Hao X, Wang S, Wang L, Li J, Li Y, Liu J. Exosomes as drug delivery systems in glioma immunotherapy. *J Nanobiotechnology*. 2024 Jun 18;22(1):340. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02611-4>
48. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, van Noorden CJF. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene*. 2018 Apr;37(15):1949–1960. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0455-1>
49. Ciesielski MJ, Ahluwalia MS, Munich SA, Orton M, Barone T, Chanan-Khan A, Fenstermaker RA. Antitumor cytotoxic T-cell response induced by a survivin peptide mimic. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Aug;59(8):1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s00262-010-0845-x>
50. Figel S, Birkemeier M, Dharma SS, Barone T, Steinmetz E, Ciesielski M, Fenstermaker R. Wild type, dEX3 and 2B survivin isoforms localize to the tumor cell plasma membrane, are secreted in exosomes, and interact with extracellular tubulin. *Biochem Biophys Rep*. 2021 Nov 20;28:101174. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101174>
51. Kajiwaru Y, Yamasaki F, Hama S, Yahara K, Yoshioka H, Sugiyama K, et al. Expression of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1077–1083. <https://doi.org/10.1002/cncr.11122>
52. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1453–1465. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00996>
53. Sayour EJ, Boczkowski D, Mitchell DA, Nair SK. Cancer mRNA vaccines: clinical advances and future opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21:489–500. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00902-1>
54. Oberli MA, Reichmuth AM, Dorkin JR, Mitchell MJ, Fenton OS, Jaklenec A, et al. Lipid nanoparticle assisted mRNA delivery for potent cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2017 Mar 8;17(3):1326–1335. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b03329>
55. Sayour EJ, Grippin A, De Leon G, Stover B, Rahman M, Karachi A, et al. Personalized tumor RNA loaded lipid-nanoparticles prime the systemic and intratumoral milieu for response to cancer immunotherapy. *Nano Lett*. 2018 Oct 10;18(10):6195–6206. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b02179>

56. Dörrie J, Schaft N, Schuler G, Schuler-Thurner B. Therapeutic cancer vaccination with ex vivo RNA-transfected dendritic cells – An update. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):92. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020092>
57. Mendez-Gomez HR, DeVries A, Castillo P, von Roemelingvon C, Qdaisat S, Stover BD, et al. RNA aggregates harness the danger response for potent cancer immunotherapy. *Cell*. 2024;187(10):2521–2535. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.003>
58. Wu J, Waxman DJ. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Lett*. 2018;419:210–221. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.050>
59. Zhao B, Yao L, Hatami M, Ma W, Skutella T. Vaccine-based immunotherapy and related preclinical models for glioma. *Trends in Molecular Medicine*. 2024;30(10):965–981. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.009>
60. Tapescu I, Madsen PJ, Lowenstein PR, Castro MG, Bagley SJ, Fan Y, Brem S. The transformative potential of mRNA vaccines for glioblastoma and human cancer: technological advances and translation to clinical trials. *Front Oncol*. 2024 Sep 27;14:1454370. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1454370>
61. Hato L, Vizcay A, Eguren I, Pérez-Gracia JL, Rodríguez J, Gállego Pérez-Larraya J, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 28;16(5):981. <https://doi.org/10.3390/cancers16050981>

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна ✉ – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS Researcher ID: Y-2277-2018

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., доцент, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, WoS ResearcherID: AAG-8708-2019

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, eLibrary SPIN: 9715-2250, Author ID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900

Филиппова Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, eLibrary SPIN: 9586-2785, Author ID: 878784, Scopus Author ID: 57189618843, WoS ResearcherID: AAN-4408-2020

Межевова Ирина Валентиновна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, eLibrary SPIN: 3367-1741, Author ID: 1011695, Scopus Author ID: 57296602900, WoS ResearcherID: AAI-1860-2019

Росторгуев Эдуард Евгеньевич – д.м.н., доцент, врач-нейрохирург, заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, eLibrary SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, WoS ResearcherID: AAK-6852-2020

Кузнецова Наталья Сергеевна – врач-онколог отделения нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-326X>, eLibrary SPIN: 8553-3081, AuthorID: 920734, Scopus Author ID: 57208052623, WoS ResearcherID: AAG-8960-2020

Кавицкий Сергей Эммануилович – к.м.н., врач-нейрохирург консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6924-8974>, eLibrary SPIN: 6437-0420, AuthorID: 734582

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya ✉ – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, eLibrary SPIN: 9070-4855, Author ID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, WoS Researcher ID: Y-2277-2018

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, eLibrary SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, WoS ResearcherID: Y-1491-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, eLibrary SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, WoS ResearcherID: AAE-3540-2019

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, eLibrary SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, WoS ResearcherID: AAG-8748-2019

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, eLibrary SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, WoS ResearcherID: AAG-8708-2019

Nataliya D. Ushakova – Dr. Sci. (Medicine), MD, Professor, anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, eLibrary SPIN: 9715-2250, Author ID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900

Svetlana Yu. Filippova – research fellow at the laboratory of cell technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, eLibrary SPIN: 9586-2785, Author ID: 878784, Scopus Author ID: 57189618843, WoS ResearcherID: AAH-4408-2020

Irina V. Mezheva – junior research fellow at the laboratory of cell technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>, eLibrary SPIN: 3367-1741, Author ID: 1011695, Scopus Author ID: 57296602900, WoS ResearcherID: AAI-1860-2019

Eduard E. Rostorguev – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor, neurosurgeon, Head of the Department of Neurooncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, eLibrary SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, WoS ResearcherID: AAK-6852-2020

Natalia S. Kuznetsova – MD, oncologist, Department of Neurooncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2337-326X>, eLibrary SPIN: 8553-3081, AuthorID: 920734, Scopus Author ID: 57208052623, WoS ResearcherID: AAG-8960-2020

Sergey E. Kavitskiy – Cand. Sci. (Medicine), MD, neurosurgeon, Consulting and Diagnostic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6924-8974>, eLibrary SPIN: 6437-0420, AuthorID: 734582

Участие авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация данных литературы по теме статьи, написание текста обзора;
Франциянц Е. М. – научное руководство, утверждение тематики исследования, редактирование, итоговые выводы;
Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Бандовкина В. А. – участие в подборе публикаций по теме обзора, редактирование;
Ушакова Н. Д., Росторгуев Э. Е. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
Филиппова С. Ю., Межева И. В., Кузнецова Н. С., Кавицкий С. Э. – концепция исследования, доработка текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of literature data on the topic of the article, writing the text;
Frantsiyants E. M. – scientific management, approval of research topics, editing, final conclusion
Kaplieva I. V., Surikova E. I., Bandovkina V. A. – participation in the selection of publications on the topic of the review, editing;
Ushakova N. D., Rostorguev E. E. – development of the concept and design of the study, editing;
Filippova S. Yu., Mezheva I. V., Kuznetsova N. S., Kavitskiy S. E. – research concept, text revision.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.