

УДК 616.831-006.6: 615.277.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-27-34



Фармакологическая регуляция стволовых клеток глиобластомы: реальность и перспективы

О.И. Пак

Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Глиобластома представляет собой наиболее агрессивную первичную нейроэпителиальную опухоль центральной нервной системы, характеризующуюся исключительно неблагоприятным прогнозом. Несмотря на комплексный терапевтический подход, включающий максимально возможную хирургическую резекцию с последующей радио- и химиотерапией, клинический исход остается неудовлетворительным: медиана общей выживаемости пациентов не превышает 15 месяцев. Ключевым патогенетическим фактором, определяющим резистентность к терапии и неизбежное рецидивирование опухоли, является наличие в ее структуре популяции опухолевых стволовых клеток (ОСК). Обсуждается идея создания новой циторегуляторной стратегии лечения глиобластомы, основанной на протеом-персонализированном подборе молекулярных мишеней, включая подавление β -катенина в опухолевых стволовых клетках (ОСК) с применением препаратов, преодолевающих гематоэнцефалический барьер. Важным компонентом данной стратегии является регуляция микроокружения ОСК путем блокирования сигнальной оси CXCR4/CXCL12. Стратегия также включает подавление механизмов привлечения иммуносупрессивных клеток (Т-регуляторных лимфоцитов и миелоидных супрессорных клеток) в опухолевый очаг, что способствует восстановлению эффективного противоопухолевого иммунного ответа. Декларируется идея создания высокотехнологичных лекарственных препаратов аутологических CD45⁺ клеток, реактивированных *ex vivo*, с использованием экзогенной ДНК или РНК, транслирующих воспалительный сигнал в микроокружение ОСК.

Ключевые слова: глиобластома, опухолевые стволовые клетки (ОСК), микроокружение, рецептор CXCR4, таргетная терапия, высокотехнологичные лекарственные препараты

Поступила в редакцию: 24.03.2025. Получена после доработки: 31.05.2025, 17.07.2025. Принята к публикации: 21.07.2025

Для цитирования: Пак О.И. Фармакологическая регуляция стволовых клеток глиобластомы: реальность и перспективы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:27–34. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-27-34

Для корреспонденции: Пак Олег Игоревич – к.м.н., доцент департамента хирургических дисциплин Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0002-1312-8308; e-mail: pak.oi@dvvf.ru

Pharmacological regulation of glioblastoma stem cells: Current state and future prospects

O.I. Pak

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Glioblastoma is the most aggressive primary neuroepithelial tumor of the central nervous system, characterized by an exceptionally poor prognosis. Despite the current integrative therapeutic approach, including maximal surgical resection followed by radiotherapy and chemotherapy, the clinical outcome remains unsatisfactory with the median overall survival of patients not exceeding 15 months. A key pathogenetic factor determining therapy resistance and inevitable tumor recurrence is the presence of a population of tumor stem cells (TSCs) in its structure. In this article, the author discusses the development of a new cytoregulatory strategy for glioblastoma treatment based on proteome-personalized molecular targeting, including the suppression of β -catenin in TSCs by drugs capable of passing the blood–brain barrier. This strategy is based on the regulation of the TSC microenvironment by blocking the CXCR4/CXCL12 signaling axis and suppression of the mechanisms that recruit immunosuppressive cells (T-regulatory lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells) to the tumor site, which facilitates the restoration of an effective antitumor immune response. The author advances the idea of creating innovative therapeutical preparations based on autologous CD45⁺ cells reactivated *ex vivo* using exogenous DNA or RNA, which transmit an inflammatory signal to the TSC microenvironment.

Keywords: glioblastoma, cancer stem cells, microenvironment, CXCR4 receptor, targeted therapy, cell-based high-tech medicines

Received 24 March 2025; Revised 31 May, 17 July 2025; Accepted 21 July 2025

For citation: Pak O.I. Pharmacological regulation of glioblastoma stem cells: Current state and future prospects. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:27–34. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-27-34

Corresponding author: Oleg I. Pak, Cand. Sci. (Med.), Department of Surgical Disciplines, School of Medicine and Life Sciences, Medical Complex, Far Eastern Federal University (10 Ayaks, Russky Island, Vladivostok, Primorsky Krai, 690922, Russia); ORCID: 0000-0002-1312-8308; e-mail: pak.oi@dvvf.ru

Глиобластома (ГБ) – агрессивная опухоль головного мозга человека. Прогноз неблагоприятный, медиана выживаемости больных составляет 15 месяцев [1]. Резистентность к лечению связана [2] с опухолевыми стволовыми клетками (ОСК). Высокие дозы облучения и цитостатики не способны уничтожить ОСК [3] в организме больного, что диктует необходимость создания новой стратегии лечения глиобластомы, ориентированной на регуляцию ОСК путем протеом-персонализированного подбора фармакологических мишеней и модификации микроокружения ОСК. Иммуноterapia может регулировать микроокружение и активность ОСК [4], но ее потенциал резко ограничен ввиду присутствия в опухоли незрелых клеток миелоидного ряда, регуляторных Т-клеток, способных подавлять иммунный ответ. Одним из путей решения проблемы является комбинация таргетных средств и высокотехнологичных лекарственных препаратов (ВЛП).

Цель исследования: обосновать возможность создания стратегии фармакологической регуляции ОСК глиобластомы с использованием новых постгеномных и биомедицинских клеточных технологий.

Эпидемиология, факторы риска и современные методы лечения глиобластомы

Глиобластома в России, странах Европы и США встречается с частотой 3,22 на 100 тыс. человек [1]. Средний возраст заболевших составляет 62 года. Факторы риска включают нейрофиброматоз I и II типа [5], синдром Ли – Фраумени, проникающую радиацию, химические канцерогены.

Современный протокол лечения ГБ включает хирургическую операцию [6], γ -облучение в суммарной дозе 60 Гр за 30 фракций и химиотерапию цитотоксическим алкилирующим препаратом темозоломидом [9]. В качестве химиотерапевтического препарата также применяются ломустин и карбоплатин и в меньшей степени – схема PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин).

До 30% больных оперируются повторно [7], третья операция выполняется менее чем 10% больных [8], только 2% больных выполняется три и более операций. Эффективность лечения низкая, безрецидивная выживаемость составляет 4–8 мес. Рецидив ГБ связывают [10] с высокой пластичностью опухоли и наличием в составе ее клеточной популяции ОСК.

Молекулярные и клеточные механизмы пластичности опухолевых клеток глиобластомы

Среди молекулярных механизмов пластичности опухолевых клеток (ОК) описаны [11]: утрата гетерозиготности *10q*, амплификация гена *egfr*; гомозиготная делеция гена *p16INK4a*, мутации генов *tp53* и *pten*. Всемирной организацией здравоохранения в качестве молекулярного критерия пластичности выбрана *idh*- мутация [12], в результате которой в клетках образуется избыток 2-гидроксиглутарата, что ведет к гиперметилированию промоторных областей гена

mgmt и, как следствие, усилению ответа на химиотерапевтическое лечение. Однако эта мутация выявляется только у 5–10% больных ГБ, что значительно снижает ценность этого критерия.

Высокую пластичность ГБ последние 20 лет связывают с наличием в составе ее гетерогенной клеточной популяции ОСК [13]. Клетки этого типа идентифицированы в злокачественных опухолях всех типов и локализаций. Ряд аргументов [14] указывает в пользу происхождения ОСК глиобластомы от нейтральных стволовых клеток (НСК), локализованных в субвентрикулярной зоне головного мозга человека. На принадлежность к одному гистогенетическому источнику в мозге указывает присутствие на мембране НСК и ОСК антигена CD133 [15].

Длительное время CD133 считался основным маркером ОСК глиобластомы [16], а туморогенность и пролиферативная активность – главными характеристиками этого типа опухолевых клеток. Однако быстрое формирование опухоли *in situ* [17] возможно лишь при наличии ОК антигена CD44 [18], которые могут быть негативными по антигену CD133, экспрессировать эмбриональные маркеры: SOX2, OCT-3/4, NANOG, STAT3 либо не экспрессировать никаких маркеров. Принципиально важным является только способность к запуску внутренних механизмов плюрипотентности, регулируемых микроокружением ОСК.

Нейроглиальное микроокружение [19] способствует формированию клонов опухолевых клеток с транскриптомными профилями, аналогичными нейтральным предшественникам (NPC-like) или олигодендроцитарным прогениторам (OPC-like). Для данных клеточных субпопуляций характерна экспрессия генов-маркеров (*GABRB3*, *HOXD3*, *SOX10*, *CDKN1C*, *HDAC2*, *EPHB1*), отражающих их дифференцировочный потенциал и пролиферативную активность.

Высокая активность макроглии [20] формирует астроцитоподобное состояние (AC-like), для которого репрезентативны гены *bcl3*, *tgf-b1*, *itgb1*, *lox*, *colla2*, *vdr*, *il6*, *mmp7*. Накопление в очаге миелоидных клеток формирует мезенхимально подобное состояние, для которого характерно обогащение генов *ptpra*, *elovl2*, *sox9*, *pax6*, *cdh4*, *sept11*, *meox2* и *nfl*. В свете сказанного пластичность глиобластомы регулируется микроокружением ОСК, формирующим нишу этого типа клеток.

Ниша ОСК и сигнальный путь *wnt*

Описаны гипоксическая, ангиогенная и инвазивная ниша ОСК [21]. Первая угнетает пролиферацию, индуцирует процесс аутофагии [22], снижает содержание β -катенина в ОСК. ОСК в инвазивных нишах могут пролиферировать и пребывать в состоянии покоя [23], что в значительной степени зависит от содержания в них β -катенина, играющего главную роль в регуляции морфогенных функций.

Главную роль [24] в регуляции баланса между этими состояниями ОСК играет сигнальный путь *wnt*, который активируется одним из множества *wnt*-лигандов:

WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16 и др. Активация специфических рецепторов LRP 5/6 и Frizzled на поверхности ОСК подавляет активность гликоген-синтаза-киназы-3 бета (GSK-3 β) и способствует накоплению в клетках β -катенина. В свою очередь, β -катенин активирует экспрессию генов, позволяющих ОСК пролиферировать путем симметричного деления, приводя к увеличению ОК в геометрической прогрессии.

Итак, ниша предполагает существование ОСК в двух качественно разных состояниях – выживания и пролиферации. Регуляция этих процессов связана с содержанием внутриклеточного β -катенина. Особо важная роль в регуляции этого параметра принадлежит трансформирующему ростовому фактору-бета (TGF- β).

TGF- β в биологии опухолевых стволовых клеток

TGF- β является ключевым регулятором репаративных процессов, контролирующим пролиферацию, дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток, а также играющим центральную роль в патогенезе глиобластомы [25]. Источниками TGF- β являются опухолевые и неопухолевые клетки, мигрирующие в неопластический очаг.

Продукция TGF- β клетками глиобластомы ведет к запуску пронеурально-мезенхимального перехода [26], активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR [27] и подавлению активности GSK-3 β в опухолевых стволовых клетках. Это, в свою очередь, вызывает накопление β -катенина, способствует удлинению теломера, стабилизации генома, активации симметричного деления и переходу клеток в пролиферативно активное состояние при одновременном угнетении процессов аутофагии и активной жизнедеятельности. Данный эффект реализуется совместно с клетками микроглии [27], которая под влиянием TGF- β секретирует WNT3A и WNT5A – лиганды, активирующие в ОСК сигнальный путь wnt. В свою очередь, белок wisp1 – продукт экспрессии одного из генов сигнального пути wnt, усиливает синтез остальных wnt-лигандов, стимулирует репарацию ДНК и пролиферативные процессы.

Итак, TGF- β – ключевой регулятор активности ОСК. Огромное влияние на содержание этого цитокина в неопластическом очаге оказывают активно привлекаемые опухолью клетки миелоидного и лимфоидного ряда.

Клетки костного мозга в микроокружении ОСК

Миелоидные и лимфоидные клетки различной степени дифференцировки, активно привлекаемые в опухолевое микроокружение, составляют до 80% популяции неопухолевых клеток в глиобластоме [28], формируя иммуносупрессивную нишу и модулируя ответ на терапию.

Данный процесс опосредован активацией рецептора CXCR4, который взаимодействует с хемокином

CXCL12 (фактором стромальных клеток), высвобождаемым поврежденными тканями в ответ на опухолевый рост [29].

В контексте формирования микроокружения ОСК особого внимания заслуживают миелоидные супрессорные клетки (МС) – незрелые клетки, способные подавлять иммунный ответ. МС происходят от общего миелоидного предшественника и идентифицируются по экспрессии общего миелоидного маркера – антигена CD33 при отсутствии маркеров зрелых лимфоидных клеток CD3, CD19, CD56. Описаны гранулоцитарные МС CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low} и моноцитарные МС CD11b(+) Ly6G(-) Ly6C^{high} у мышей [30], но у человека ни один из указанных маркеров не является строго специфичным для этого типа клеток.

От 40 до 60% CD45⁺ клеток, мигрирующих в опухолевое микроокружение через рецептор CXCR4, составляют лимфоциты. МС оказывают иммуносупрессивное воздействие на Т-клетки посредством продукции IL10, IL35, аргиназы 1, NO-синтетазы, циклооксигеназы 2, индоламина 2 и 3-диоксигеназы, активных форм кислорода и металлопротеиназы ADAM17, а также угнетения синтеза интерферонов НК-клетками и микроглией [31]. Продукция TGF- β 1 – главный механизм инактивации лимфоцитов [25–27], ведущий к развитию иммуноtolерантности. Под влиянием МС Т-лимфоциты перестают пролиферировать, а общее число treg-клеток FOXP3⁺ в микроокружении ОСК повышается. Происходит секвестрация CD25-рецептора к IL-2, что препятствует активации эффекторных Т-клеток после связывания комплекса МНС с антигеном.

В условиях опухолевой прогрессии миелоидные клетки трансформируются в иммуносупрессивные Iba⁺CD206⁺ клетки M2-типа, продуцирующие TGF- β . Этот цитокин подавляет активность лимфоцитов, создавая самоподдерживающийся механизм иммунного ускользания [4]. В опухоли лимфоциты вовлекаются в секреторные петли, где продуцируют факторы иммуноtolерантности и ангиогенеза. Выключение из микроокружения ОСК иммуноtolерантных лимфоцитов и МС может стать важным шагом в развитии циторегуляторного противоопухолевого эффекта.

Среди клеток, активно привлекаемых в опухолевое микроокружение, более 1,5% составляют гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) [32]. Миграция этих клеток в опухолевую нишу осуществляется не только через CXCR4, но и посредством множества альтернативных рецепторных систем, включая рецепторы индуцируемого гипоксией фактора, фактора роста гепатоцитов и белка-хемоаттрактанта моноцитов. Этот процесс регулируется сложной сетью из более чем 80 хемокинов, экспрессия которых контролируется NF- κ B-зависимыми сигнальными путями, активируемыми при связывании лигандов с Toll-подобными рецепторами (TLR) на поверхности иммунных клеток. ГСК обладают антиглионым потенциалом, однако его реализации препятствует иммуносупрессивная микросреда и отсутствие флогенных цитокинов.

Таким образом, миелоидные супрессорные клетки и толерантные к опухоли лимфоциты выступают ключевыми регуляторами Т-клеточного иммунного ответа, подавляя активность CXCR4-опосредованно привлекаемых в опухолевый очаг цитотоксических Т-лимфоцитов. Подавление этого механизма может снизить долю иммуносупрессивных клеток в микроокружении ОСК и стать ключевым фактором их регуляции.

Подходы к фармакологической регуляции ОСК

Несмотря на ограниченную эффективность комбинаторной фармакотерапии, сочетающей цитостатики с ингибиторами репарации ДНК и таргетными препаратами, воздействующими на ОСК глиобластомы [33], особый интерес представляют два перспективных направления. Первое заключается в комбинации темозоломида с олапарибом – ингибитором ферментов PARP-1, PARP-2 и PARP-3, блокирующим альтернативные пути репарации ДНК [34]. Второе направление предполагает сочетание темозоломида с ингибиторами гистон-деацетилаз, такими как вориностат, который селективно подавляет активность HDAC классов I (HDAC1-3) и II (HDAC6), что приводит к эпигенетической модуляции и повышает чувствительность опухоли к химиолучевой терапии [35]. Однако препараты обладают высокой токсичностью и плохо проходят через гематоэнцефалический барьер.

Эти недостатки присущи большинству таргетных препаратов, используемых для усиления эффективности цитостатиков [33], среди которых бевацизумаб, иматиниб, сорафениб, риндопепимут, депатуксизумаб мафодотин, бупарлисиб, тимсиролимус, сорафениб и акситиниб, антагонист TGF- β – галунисертиб и блокаторы PD-рецепторов – ниволумаб и пембролизумаб.

Помимо селективной проницаемости гематоэнцефалического барьера существенными ограничениями для эффективной таргетной терапии [36] являются ограниченное число уникальных молекулярных мишеней, гетерогенность и высокая пластичность метаболических карт ОСК, а также активное взаимодействие ОСК с микроокружением. Возможный выход из данной ситуации может заключаться в разработке качественно новой стратегии фармакологической регуляции ОСК. Стратегия регуляции ОСК должна включать применение лекарств, снижающих уровень β -катенина и усиление воспалительного компонента в микроокружении ОСК.

Первое возможно при использовании лекарств с высокой нейротропной активностью, свободно проникающих через гематоэнцефалический барьер, – нейролептиков, антидепрессантов-антиконвульсантов. Например, препараты хлорпромазин, трифлуоперазин, имипрамин и оланзапин угнетают сигнальную ось AKT/GSK3 β [37], а также снижают содержание β -катенина и усиливают аутофагию в клетках ГВ. Вальпроевая кислота [38] вызывает гиперметилирование ДНК, подавляет деацетилирование гистонов и ремоделирование хроматина, вызывает

окислительно-восстановительный дисбаланс и арест жизненного цикла, угнетает экспрессию генов *nkcc1*, *kcc2*, *slk5a8*, *fancd2*, *rad51* и активацию сигнальных путей TP53 – PUMA, JAK/STAT в опухолевых клетках. Одним из эффективных антагонистов β -катенина является препарат из группы нестероидных противовоспалительных препаратов – целекоксиб [39], способный проникать через гематоэнцефалический барьер. Реактивируя GSK-3 β , целекоксиб подавляет β -катенин / TCF-сигнализацию, усиливает аутофагию и модулирует активность NF- κ B и TNF-d, что в совокупности нарушает выживаемость опухолевых клеток.

Второе – регуляция микроокружения ОСК с применением антагонистов CXCR4-рецептора.

Антагонисты рецептора CXCR4 и регуляция ОСК

Роль МС и Т-регуляторных клеток в формировании микроокружения ОСК указывает на перспективы подавления активности рецептора CXCR4. Трансмембранный рецептор CXCR4 запускает ряд сигнальных каскадов [40], регулирующих жизненные функции ОСК; активирует фокальные адгезионные киназы FAK, протеинкиназы MEK и MAPK, янус-киназы, которые в связке с фосфатазами SHIP регулируют микромеханические свойства ОК и уровень внутриклеточного β -катенина, а следовательно, способны управлять процессами выживания и репликации в ОСК.

Особого внимания заслуживает лекарственный препарат плериксафор – селективный обратимый антагонист CXCR4-хемокинового рецептора [40], увеличивающий количество как зрелых, так и полипотентных клеток костного мозга в кровотоке.

Плериксафор способствует восстановлению целостности гематоэнцефалического барьера и индукции иммуногенной гибели клеток. Подавляя миграцию МС и лимфоцитов, активно экспрессирующих рецептор CXCR4, плериксафор оказывает слабое влияние на процессы миграции нормальных стволовых клеток и моноцитов в опухоль, что указывает на возможность усиления их антиглионого потенциала при комбинации с иммунотерапией (ИТ).

С другими ингибиторами CXCR4 все довольно неоднозначно [41]. Во-первых, подавляющее большинство их еще не миновало этапа клинических и доклинических испытаний. Во-вторых, противораковая активность описана у единичных молекул: мотиксафортида, баликсифортида и улокупумаба.

Однако нельзя не заметить, что большинство описанных лекарственных средств, в том числе потенциальных, демонстрируют способность подавлять проникновение ВИЧ в лимфоциты, так как CXCR4 – один из рецепторов хемокинов, которые вирус иммунодефицита человека использует для заражения CD4⁺ лимфоцитов. Допустимо предположить наличие антиглионого потенциала у ингибиторов корекцепторов ВИЧ одновременно с важной ролью рецептора CXCR4 для направленной миграции регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшение участия которых в микроокружении ОСК

позволяет получить стратегическое преимущество в лечении пациентов.

Снижение вклада иммуносупрессивных клеток в микроокружение ОСК теоретически позволяет повысить эффективность антиглиоминой химиотерапии, однако полноценная регуляция ОСК возможна только при дезорганизации системы их взаимоотношений с внеклеточным матриксом, что возможно только с использованием новых методов клеточной иммунотерапии.

Антиглиоминая иммунотерапия

Современный этап развития нейроонкологии принято называть «эрой иммунотерапии». Показана возможность миграции моноцитов из места инъекции в ткань мозга через решетчатую пластинку в глубокие шейные лимфоузлы [4, 43], где они демонстрируют морфологию, типичную для антиген-презентирующих клеток. Т-лимфоциты способны проникать в мозг [4, 23] и убивать клетки, содержащие представленный антиген. Подобные факты указывают на то, что мозг – орган с сильным иммунным надзором и контролем, а иммунциты играют исключительно важную роль в формировании микроокружения ОСК.

Активная ИТ предполагает выработку противоопухолевого иммунитета путем введения опухолево-клеточных и дендритно-клеточных вакцин, но ключевой проблемой их создания является отсутствие патогенетически значимых фармакологических мишеней-антигенов, на которые можно оказать влияние.

В качестве антигена для создания дендритно-клеточных вакцин используются либо убитые/инактивированные клетки ГБ или специфические белки MAGE-1, HER-2, AIM-2, TRP-2, gp100, IL13R α 2, EGFRvIII [43]. Применение дендритно-клеточных вакцин может обеспечить формирование перекрестных взаимодействий между CD4⁺ и другими Т-клетками, что гипотетически ведет к усилению продукции провоспалительных цитокинов микроокружением ОСК. Существенным препятствием на пути реализации антиглиоминого потенциала данной вакцины является энергия лимфоцитов, избыток МС в опухоли и системная иммуносупрессия, вызванная дисрегуляцией компонентов врожденного и приобретенного иммунитета.

Одним из путей решения проблемы является активация аутологических мононуклеарных CD45⁺ клеток путем культивирования *ex vivo* в присутствии IL-2 и/или IL-4, антигенов пиогенной микрофлоры, например *Staphylococcus aureus*, что сопровождается селекцией, пролиферацией клеток лимфоидного ряда. Такие лимфокин-активированные клетки-киллеры вызывают лизис опухолевых клеток, не затрагивая нормальные клетки организма [4]. Применение лимфокин-активированных клеток в связке с дендритно-клеточными вакцинами может существенно повысить антиглиоминый потенциал иммунотерапии.

Согласно Федеральному закону РФ от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»

клетки пациента, модифицированные *ex vivo*, являются биомедицинским клеточным продуктом. Одновременно согласно решению Совета Евразийской экономической комиссии от 22 мая 2023 г. № 60 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» такой продукт классифицируется как высокотехнологический лекарственный препарат, потенциально применимый для персонализированной регуляции опухолевых стволовых клеток.

Стандартные методы активации иммунцитов не всегда приводят к провоспалительному эффекту. Одним из возможных путей решения этой проблемы является комбинация классических способов стимуляции с использованием воспалительных цитокинов и бактериального липополисахарида с экзогенной ДНК, РНК или вирусными компонентами.

Экзогенная ДНК и РНК – безусловный стимул [44], детектируемый паттерн-распознающими рецепторами, которые включают Toll-like-рецепторы (TLRs), распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; цитоплазматические Nod-like сенсоры, активирующиеся при взаимодействии с двуцепочечной ДНК и формирующие инфламмосомы, RIG-like-геликазы, распознающие РНК с выступающим 5'-трифосфатом и HIN-200 белки.

К ним относятся липопротеины и пептидогликаны, распознаваемые TLR1, TLR2 и TLR6, двуцепочечная РНК (TLR3), LPS (TLR4), флагеллин (TLR5), одноцепочечная РНК (TLR7 и TLR8), CpG-ДНК (TLR9).

Активация рецепторов возможна при интернализации воздействующего фактора, что обеспечивают внутриклеточную трансдукцию сигнала через ряд адаптерных белков, эффекторных киназ TBK1/IKK, и транскрипционный фактор NF- κ B, активирующий синтез провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-18, что запускает механизм иммунного ответа, который может стать ключевым фактором реактивации иммунцитов *ex vivo*.

Двухспиральная РНК [45] представляет собой эффективный активатор TLR-рецепторов, индуцирующий синтез эндогенных интерферонов I (ИФН- α , ИФН- β) и II (ИФН- γ) типов. Данная активация приводит к комплексной иммуностимуляции, включающей дифференцировку миелоидных клеток, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, активацию NK-клеток, усиление Т-хелперного ответа Th1-типа и запуск каскада реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Использование в качестве антигена вирусов [47] оправдано для создания ВЛП, в частности вируса герпеса G47 δ , вируса Zika, однако общая эффективность их применения довольно низкая.

Адаптивная ИТ предполагает использование аутологических Т-клеток после их дополнительной активации воспалительными цитокинами *ex vivo* и таргетированием против ключевых антигенов ОСК. Альтернативный вариант подразумевает использование

CAR (Chimeric Antigen Receptors)-Т-клеток, в которых домен внутриклеточной сигнализации соединен с антителами против специфических антигенов [48], например SynNotch-CAR-T и EGFRvIII-CAR-T. Результаты применения технологии CAR-T-клеток у больных ГБ более чем скромные, что связано с недостатком патогенетически обоснованных фармакологических мишеней, анергией лимфоцитов, иммуносупрессивным влиянием микроокружения и непроницаемостью гематоэнцефалического барьера.

Гематологическая токсичность противоопухолевой терапии при глиобластоме: механизмы и клиническое значение

Главным фактором риска нарушений гемопоэза является лучевая и химиотерапия. За 30 фракций дистанционной γ -терапии лимфоциты [4, 23] накапливают дозу облучения в 2,5 Гр, что вызывает в костном мозге эффект свидетеля (*bystander* – англ.), заключающийся в передаче радиационных сигналов от облученных клеток необлученным и сопровождающийся гибелью большого числа ГСК, миелоидных и лимфоидных прогениторных клеток. В результате количество лимфоцитов в организме больного по окончании курса лечения снижается вдвое и остается низким в течение года.

Критическая нейтропения при приеме темозоломида наблюдается у пятой части больных ГБ, но отмена терапии происходит только в 4% случаев. Как правило, миелосупрессия наблюдается в течение первых циклов лечения, с максимумом между 21–28 днями, однако если число нейтрофилов не менее $1 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов – не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, продолжение лечения возможно. Снижение числа нейтрофилов на 40% ниже нормы является критерием удовлетворительного прогноза при *idh*-дикой ГБ, а достижение 3–4-й степени

нейтропении с позиций прогноза оцениваются как позитивный результат. Более того, уменьшение дозы темозоломида/ломустина в ходе следующего курса лечения целесообразно только при числе нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$.

Кроме того, имеются сообщения [49] об индуцированной химиотерапией утрате поликлональности кроветворения в костном мозге, что связано с накоплением мутаций в генах *tp53*, *atm*, *gnas*, *jak2*, *ppm1d* и *chek2* в ГСК. При этом следует подчеркнуть, что иммунотерапия с использованием экзогенной РНК и ДНК сопровождается дифференцировкой части популяции ГСК, что может являться одним из важнейших механизмов иммуноактивирующего эффекта.

Заключение

Сегодня в лечении глиобластомы практически полностью достигнут предел возможности циторедукционной стратегии, активно используемой в общей онкологии. Агрессивная химиолучевая терапия не способна увеличить выживаемость больных. Необходима разработка новой стратегии фармакологической регуляции опухолевых стволовых клеток, что включает персонализированный подход к лечению, поиск патогенетически обоснованных фармакологических мишеней, отказ от малоэффективных таргетных препаратов в пользу лекарственных средств, способных влиять на содержание внутриклеточного β -катенина, играющего стратегически важную роль в регуляции процессов выживания и пролиферации ОСК.

Опухолевые стволовые клетки рецидивирующей глиобластомы формируются в условиях нарушенного гематоэнцефалического барьера в ходе адаптации к химиолучевому воздействию, находясь под

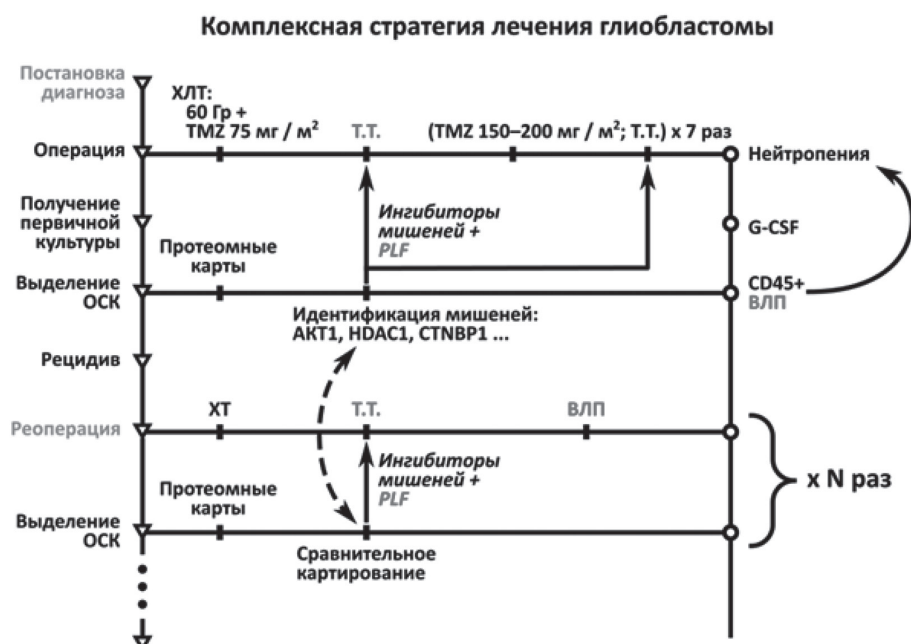


Рис. Стратегия персонализированной протеом-основанной регуляции ОСК глиобластомы.

значительным влиянием иммуносупрессивных клеток (миелоидных супрессоров, T-reg-лимфоцитов и других), которые активно привлекаются в опухолевый очаг через CXCR4-опосредованные механизмы.

Подавление сигнализации CXCR4/CXCL12 может снизить долю иммуносупрессивных элементов в микроокружении ОСК, в сторону нормальных стволовых клеток. При этом экзогенная стимуляция TLR-рецепторов CD45⁺ моноцитов, с использованием высокотехнологических лекарственных препаратов, созданных с использованием экзогенной дсРНК или дсДНК, ведет к усилению синтеза NF-κB и воспалительных цитокинов, что задает качественно новый вектор микроокружению ОСК, позволяет реализовать противоопухолевый потенциал гемопоэтических стволовых клеток и повысить эффективность антиглиомной терапии (рис.).

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: исследование проведено за счет собственных средств

Литература / References

- Wang LM, Englander ZK, Miller ML, Bruce JN. Malignant Glioma. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1405:1–30. doi: 10.1007/978-3-031-23705-8_1
- Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA*. 2023;329(7):574–587. doi: 10.1001/jama.2023.0023
- Obrador E, Moreno-Murciano P, Oriol-Caballo M, López-Blanch R, Pineda B, Gutiérrez-Arroyo JL, Loras A, Gonzalez-Bonet LG, Martinez-Cadenas C, Estrela JM, Marqués-Torrejón MÁ. Glioblastoma Therapy: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2529. doi: 10.3390/ijms25052529
- Kosianova A, Pak O, Zaitsev S, Smirnova P, Bryukhovetskiy I. Clofazimine enhances anti-glioma effect of immunotherapy. *Int Immunopharmacol*. 2025;145:113738. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113738
- Yoshikawa MH, Rabelo NN, Telles JPM, Figueiredo EG. Modifiable risk factors for glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2023;46(1):143. doi: 10.1007/s10143-023-02051-y
- Karschnia P, Young JS, Dono A, Häni L, Sciortino T, Bruno F, Juenger ST, Teske N, Morshed RA, Haddad AF, Zhang Y, Stoecklein S, Weller M, Vogelbaum MA, Beck J, Tandon N, Hervey-Jumper S, Molinaro AM, Rudà R, Bello L, Schnell O, Esquenazi Y, Ruge MI, Grau SJ, Berger MS, Chang SM, van den Bent M, Tonn JC. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol*. 2023;25(5):940–954. doi: 10.1093/neuonc/noac193
- Yang K, Ellenbogen Y, Martyniuk A, Sourour M, Takroni R, Somji M, Gardiner E, Hui K, Odedra D, Larrazabal R, Algird A, Kachur E, Reddy K, Murty N, Farrokhfar F, Singh SK. Reoperation in adult patients with recurrent glioblastoma: A matched cohort analysis. *Neurooncol Adv*. 2022;4(1):vdac115. doi: 10.1093/oaajnl/vdac115
- Kalita O, Kazda T, Reguli S, Jancalek R, Fadrus P, Slachta M, Pospisil P, Krška L, Vrbkova J, Hrabalek L, Smrcka M, Lipina R. Effects of Reoperation Timing on Survival among Recurrent Glioblastoma Patients: A Retrospective Multicentric Descriptive Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2530. doi: 10.3390/cancers15092530
- Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, Idbaih A, Reardon DA, Cloughesy T, Sumrall A, Baehring J, van den Bent M, Bähr O, Lombardi G, Mulholland P, Tabatabai G, Lassen U, Sepulveda JM, Khasraw M, Vauleon E, Muragaki Y, Di Giacomo AM, Butowski N, Roth P, Qian X, Fu AZ, Liu Y, Potter V, Chalamandaris AG, Tatsuoka K, Lim M, Weller M. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro Oncol*. 2023;25(1):123–134. doi: 10.1093/neuonc/noac099
- Yabo YA, Niclou SP, Golebiewska A. Cancer cell heterogeneity and plasticity: A paradigm shift in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2022;24(5):669–682. doi: 10.1093/neuonc/noab269
- Kim KH, Migliozi S, Koo H, Hong JH, Park SM, Kim S, Kwon HJ, Ha S, Garofano L, Oh YT, D'Angelo F, Kim CI, Kim S, Lee JY, Kim J, Hong J, Jang EH, Mathon B, Di Stefano AL, Bielle F, Laurence A, Nesvizhskii AI, Hur EM, Yin J, Shi B, Kim Y, Moon KS, Kwon JT, Lee SH, Lee SH, Gwak HS, Lasorella A, Yoo H, Sanson M, Sa JK, Park CK, Nam DH, Iavarone A, Park JB. Integrated proteogenomic characterization of glioblastoma evolution. *Cancer Cell*. 2024;42(3):358–377.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2023.12.015
- Shibahara I, Kumabe T. Glioblastoma, IDH-Wildtype. *No Shinkei Geka*. 2023;51(5):821–828. doi: 10.11477/mf.1436204823
- Sloan AR, Silver DJ, Kint S, Gallo M, Lathia JD. Cancer stem cell hypothesis 2.0 in glioblastoma: Where are we now and where are we going? *Neuro Oncol*. 2024;26(5):785–795. doi: 10.1093/neuonc/noae011
- Jiang MQ, Yu SP, Estaba T, Choi E, Berglund K, Gu X, Wei L. Reprogramming Glioblastoma Cells into Non-Cancerous Neuronal Cells as a Novel Anti-Cancer Strategy. *Cells*. 2024;13(11):897. doi: 10.3390/cells13110897
- Li S, Dong L, Pan Z, Yang G. Targeting the neural stem cells in subventricular zone for the treatment of glioblastoma: an update from preclinical evidence to clinical interventions. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):125. doi: 10.1186/s13287-023-03325-4
- Abdoli Shadbad M, Nejadi Orang F, Baradaran B. CD133 significance in glioblastoma development: *in silico* and *in vitro* study. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):154. doi: 10.1186/s40001-024-01754-2
- Xu L, Duan H, Zou Y, Wang J, Liu H, Wang W, Zhu X, Chen J, Zhu C, Yin Z, Zhao X, Wang Q. Xihuang Pill-destabilized CD133/EGFR/Akt/mTOR cascade reduces stemness enrichment of glioblastoma via the down-regulation of SOX2. *Phytomedicine*. 2023;114:154764. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154764
- Inoue A, Ohnishi T, Nishikawa M, Ohtsuka Y, Kusakabe K, Yano H, Tanaka J, Kunieda T. A Narrative Review on CD44's Role in Glioblastoma Invasion, Proliferation, and Tumor Recurrence. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4898. doi: 10.3390/cancers15194898
- Drexler R, Khatri R, Sauvigny T, Mohme M, Maire CL, Ryba A, Zghaibeh Y, Dührsen L, Salviano-Silva A, Lamszus K, Westphal M, Gempt J, Wefers AK, Neumann JE, Bode H, Hausmann F, Huber TB, Bonn S, Jütten K, Delev D, Weber KJ, Harter PN, Onken J, Vajkoczy P, Capper D, Wiestler B, Weller M, Snijder B, Buck A, Weiss T, Göller PC, Sahm F, Menstel JA, Zimmer DN, Keough MB, Ni L, Monje M, Silverbush D, Hovestadt V, Suvà ML, Krishna S, Hervey-Jumper SL, Schüller U, Heiland DH, Hänzelmann S, Ricklefs FL. A prognostic neural epigenetic signature in high-grade glioma. *Nat Med*. 2024;30(6):1622–1635. doi: 10.1038/s41591-024-02969-w
- Perelroizen R, Philosofof B, Budick-Harmelin N, Chernobylsky T, Ron A, Katzir R, Shimon D, Tessler A, Adir O, Gaoni-Yogev A, Meyer T, Krivitsky A, Shidlovsky N, Madi A, Ruppim E, Mayo L. Astrocyte immunometabolic regulation of the tumour microenvironment drives glioblastoma pathogenicity. *Brain*. 2022;145(9):3288–3307. doi: 10.1093/brain/awac222
- Srivastava R, Dodda M, Zou H, Li X, Hu B. Tumor Niches: Perspectives for Targeted Therapies in Glioblastoma. *Antioxid Redox Signal*. 2023;39(13–15):904–922. doi: 10.1089/ars.2022.0187
- Liu D, Zhu H, Cheng L, Li R, Ma X, Wang J, Wang J, Zhang S, Li Y, Shu K, Yu X, Li C. Hypoxia-induced galectin-8 maintains

- stemness in glioma stem cells via autophagy regulation. *Neuro Oncol.* 2024;26(5):872–888. doi: 10.1093/neuonc/noad264
23. Li J, Ek F, Olsson R, Belting M, Bengzon J. Glioblastoma CD105(+) cells define a SOX2(-) cancer stem cell-like subpopulation in the pre-invasive niche. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):126. doi: 10.1186/s40478-022-01422-8
 24. Barzegar Behrooz A, Talaie Z, Jusheghani F, Los MJ, Klönisch T, Ghavami S. Wnt and PI3K/Akt/mTOR Survival Pathways as Therapeutic Targets in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1353. doi: 10.3390/ijms23031353
 25. Golán-Cancela I, Caja L. The TGF-beta Family in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1067. doi: 10.3390/ijms25021067
 26. Lee JH, Massagué J. TGF-beta in developmental and fibrogenic EMTs. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 2):136–145. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.09.004
 27. Ma J, Chen CC, Li M. Macrophages/Microglia in the Glioblastoma Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5775. doi: 10.3390/ijms22115775
 28. Lasser, S.A., Ozbay Kurt, F.G., Arkhypov, I., Utikal, J., Umansky, V. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(2):147–164. doi: 10.1038/s41571-023-00846-y
 29. Yang Y, Li J, Lei W, Wang H, Ni Y, Liu Y, Yan H, Tian Y, Wang Z, Yang Z, Yang S, Yang Y, Wang Q. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Cancer: from Mechanisms to Clinical Applications. *Int J Biol Sci.* 2023;19(11):3341–3359. doi: 10.7150/ijbs.82317
 30. van Vlerken-Ysla L, Tyurina YY, Kagan VE, Gabrilovich DI. Functional states of myeloid cells in cancer. *Cancer Cell.* 2023;41(3):490–504. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.009
 31. Zhao H, Teng D, Yang L, Xu X, Chen J, Jiang T, Feng AY, Zhang Y, Frederick DT, Gu L, Cai L, Asara JM, Pasca di Magliano M, Boland GM, Flaherty KT, Swanson KD, Liu D, Rabinowitz JD, Zheng B. Myeloid-derived itaconate suppresses cytotoxic CD8⁺ T cells and promotes tumour growth. *Nat Metab.* 2022;4(12):1660–1673. doi: 10.1038/s42255-022-00676-9
 32. Bryukhovetskiy I. Cell-based immunotherapy of glioblastoma multiforme. *Oncol Lett.* 2022;23(4):133. doi: 10.3892/ol.2022.13253
 33. Rodríguez-Camacho A, Flores-Vázquez JG, Moscardini-Martelli J, Torres-Ríos JA, Olmos-Guzmán A, Ortiz-Arce CS, Cid-Sánchez DR, Pérez SR, Macías-González MDS, Hernández-Sánchez LC, Heredia-Gutiérrez JC, Contreras-Palafox GA, Suárez-Campos JJE, Celis-López MÁ, Gutiérrez-Aceves GA, Moreno-Jiménez S. Glioblastoma Treatment: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7207. doi: 10.3390/ijms23137207
 34. Derby S, Jackson MR, Williams K, Stobo J, Kelly C, Sweeting L, Shad S, Herbert C, Short SC, Williamson A, James A, Nowicki S, Bulbeck H, Chalmers AJ. Concurrent Olaparib and Radiation Therapy in Older Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: The Phase 1 Dose-Escalation PARADIGM Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;118(5):1371–1378. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.011
 35. Lulla RR, Buxton A, Krailo MD, Lazow MA, Boue DR, Leach JL, Lin T, Geller JI, Kumar SS, Nikiforova MN, Chandran U, Jugal SS, Nelson MD Jr, Onar-Thomas A, Haas-Kogan DA, Cohen KJ, Kieran MW, Gajjar A, Drissi R, Pollack IF, Fouladi M. Vorinostat, temozolomide or bevacizumab with irradiation and maintenance BEV/TMZ in pediatric high-grade glioma: A Children's Oncology Group Study. *Neurooncol Adv.* 2024;6(1):vdae035. doi: 10.1093/oaajnl/vdae035
 36. Ahmed MH, Canney M, Carpentier A, Idbaih A. Overcoming the blood brain barrier in glioblastoma: Status and future perspective. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179(5):430–436. doi: 10.1016/j.neurol.2023.03.013
 37. You F, Zhang C, Liu X, Ji D, Zhang T, Yu R, Gao S. Drug repositioning: Using psychotropic drugs for the treatment of glioma. *Cancer Lett.* 2022;527:140–149. doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.014
 38. Barciszewska AM, Belter A, Gawrońska I, Giel-Pietraszuk M, Naskręt-Barciszewska MZ. Cross-reactivity between histone demethylase inhibitor valproic acid and DNA methylation in glioblastoma cell lines. *Front Oncol.* 2022;12:1033035. doi: 10.3389/fonc.2022.1033035
 39. Kast RE. Adding high-dose celecoxib to increase effectiveness of standard glioblastoma chemoradiation. *Ann Pharm Fr.* 2021;79(5):481–488. doi: 10.1016/j.pharma.2021.03.001
 40. Alghamri MS, Banerjee K, Mujeeb AA, Mauser A, Taher A, Thalla R, McClellan BL, Varela ML, Stamatovic SM, Martinez-Rivollar G, Andjelkovic AV, Gregory JV, Kadiyala P, Calinescu A, Jiménez JA, Apfelbaum AA, Lawlor ER, Carney S, Comba A, Faisal SM, Barissi M, Edwards MB, Appelman H, Sun Y, Gan J, Ackermann R, Schwendeman A, Candolfi M, Olin MR, Lahann J, Lowenstein PR, Castro MG. Systemic Delivery of an Adjuvant CXCR4-CXCL12 Signaling Inhibitor Encapsulated in Synthetic Protein Nanoparticles for Glioma Immunotherapy. *ACS Nano.* 2022;16(6):8729–8750. doi: 10.1021/acsnano.1c07492
 41. Daniele S, La Pietra V, Piccarducci R et al. CXCR4 antagonism sensitizes cancer cells to novel indole-based MDM2/4 inhibitors in glioblastoma multiforme. *Eur J Pharmacol.* 2021;897:173936. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173936
 42. Saddawi-Konefka R, Schokrpur S, Gutkind JS. Let it be: Preserving tumor-draining lymph nodes in the era of immunoncology. *Cancer Cell.* 2024;42(6):930–933. doi: 10.1016/j.ccell.2024.05.015
 43. Rodríguez SMB, Staicu GA, Sevastre AS, Baloi C, Ciubotaru V, Dricu A, Tataranu LG. Glioblastoma Stem Cells-Useful Tools in the Battle against Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4602. doi: 10.3390/ijms23094602
 44. Shimizu T. RNA recognition in toll-like receptor signaling. *Curr Opin Struct Biol.* 2024;88:102913. doi: 10.1016/j.sbi.2024.102913
 45. Miyake K, Shibata T, Fukui R, Sato R, Saitoh SI, Murakami Y. Nucleic Acid Sensing by Toll-Like Receptors in the Endosomal Compartment. *Front Immunol.* 2022;13:941931. doi: 10.3389/fimmu.2022.941931
 46. Liu X, Zhao Z, Dai W et al. The Development of Immunotherapy for the Treatment of Recurrent Glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2023;15(17):4308. doi: 10.3390/cancers15174308
 47. Luksik AS, Yazigi E, Shah P, Jackson CM. CAR T Cell Therapy in Glioblastoma: Overcoming Challenges Related to Antigen Expression. *Cancers (Basel).* 2023;15(5):1414. doi: 10.3390/cancers15051414
 48. Saeed AM, Bentzen SM, Ahmad H, Pham L, Woodworth GF, Mishra MV. Systematic review and pooled analysis of the impact of treatment-induced lymphopenia on survival of glioblastoma patients. *Radiat Oncol.* 2024;19(1):36. doi: 10.1186/s13014-023-02393-3
 49. Ahmad H, Jahn N, Jaiswal S. Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Human Health. *Annu Rev Med.* 2023;74:249–260. doi: 10.1146/annurev-med-042921-112347