

**ТЕРАПИЯ НК-КЛЕТКАМИ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ: ОТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ К КЛИНИЧЕСКИМ
ИССЛЕДОВАНИЯМ**

Загородников Н. В.¹,
Абакушина Е. В.¹,
Розенберг Ю. М.¹

¹ ООО «Текон Медицинские Приборы»

NK-CELL THERAPY FOR GLIOBLASTOMA: FROM EXPERIMENTAL MODELS TO CLINICAL TRIALS

Zagorodnikov N. V. ^a,
Abakushina E. V. ^a,
Rosenberg J. M. ^a

^a LLC “Tecon MP”

Резюме

Глиобластома является наиболее агрессивной первичной опухолью мозга с крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на стандартный протокол (хирургия, лучевая терапия и темозоломид), медиана общей выживаемости не превышает 16 месяцев, а рецидивы практически неизбежны. Иммуноterapia с использованием натуральных киллеров представляет собой перспективное направление благодаря способности этих клеток уничтожать опухолевые мишени без предварительной сенсibilизации и отсутствию риска реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенном применении.

Цель обзора – систематизация и критический анализ современных данных о разработке терапии на основе NK-клеток и CAR-NK для лечения глиобластомы, а также выявление ключевых барьеров клинического применения.

В рамках исследования был проведен анализ публикаций баз PubMed и ClinicalTrials за последнее десятилетие, посвященных доклиническим исследованиям и клиническим испытаниям I-II фазы. Всего отобрано 25 доклинических и 10 клинических исследований.

В доклинических исследованиях наряду с иммортализованными клеточными линиями U87, U251 и 3D-сфероидными культурами стандартом стало использование ортотопических ксенографтов на иммунодефицитных мышцах линии NSG с трансплантацией первичных глиомных стволовых клеток пациентов. Данная модель учитывает внутриопухолевую гетерогенность, микроокружение и вариабельность между разными пациентами. Наибольшую эффективность демонстрируют CAR-NK клетки, нацеленные на антигены GD2, CSPG4 и EGFRvIII, при локальном интратуморальном или интравентрикулярном введении.

Анализ 10 клинических исследований показал доминирование подходов с применением аллогенных NK-клеток и локальных способов введения. Среди завершённых исследований наилучший показатель медианы общей выживаемости 22,5 месяца достигнут при использовании аллогенных NK-клеток из периферической крови с многократными внутривенными инфузиями. В клинических протоколах применялись различные дозировки и схемы введения от однократных инъекций до многократных курсов, однако стандартизация режимов дозирования отсутствует.

Предварительные данные об эффективности терапии ограничены и требуют подтверждения в контролируемых исследованиях на большем объёме выборки пациентов. Выявлены три основных препятствия: проблема доставки через гематоэнцефалический барьер; иммуносупрессивное микроокружение глиобластомы (опосредованное TGF- β , лигандами NKG2A и PD-L1); отсутствие стандартизированных протоколов и доказательств эффективности III фазы. Рассмотрены стратегии преодоления барьеров, включающие генетическую инженерию клеток (CAR-конструкты, нокаут TGF- β R2 и NKG2A, экспрессия IL-15 для длительной персистенции), комбинацию с ингибиторами контрольных точек и таргетными препаратами.

В данном обзоре приведены рекомендации по оптимизации доклинического моделирования и планирования дальнейших клинических исследований для оценки потенциала NK-клеточной терапии с учётом комплексных инженерных подходов и локальной доставки.

Ключевые слова: глиобластома, иммунотерапия, натуральные киллеры (NK-клетки), CAR-NK, доклинические модели, ксенографты, клинические исследования, гематоэнцефалический барьер.

Abstract

Glioblastoma is the most aggressive primary brain tumor with a dismal prognosis. Despite standard protocol (surgery, radiotherapy, temozolomide), median overall survival remains approximately 16 months, and relapse is almost inevitable. Immunotherapy based on Natural killer cells is a promising avenue due to their ability to eliminate tumor targets without prior sensitization and the lack of graft-versus-host disease risk when using allogeneic products.

The objective of this review is to systematize and critically analyze current data on the development NK-cell and CAR-NK-based therapies for glioblastoma and to identify key barriers to clinical application.

The research includes the analysis of publications in PubMed and ClinicalTrials over the past decade, focusing on preclinical studies and phase I-II clinical trials. A total of 25 preclinical and 10 clinical studies were included.

In preclinical studies, alongside immortalized lines U87, U251 and 3D spheroids, orthotopic xenografts in NSG mice with patient-derived glioma stem cells have become the standard. The model captures heterogeneity, microenvironment, and interpatient variability. CAR-NK cells targeting GD2, CSPG4, and EGFRvIII show the highest efficacy with local intratumoral or intraventricular administration.

Clinical trials are dominated by allogeneic NK cells and local delivery. The best median overall survival of 22.5 months was achieved using allogeneic NK cells from peripheral blood with multiple intravenous infusions.

Preliminary data are limited and require confirmation in controlled trials. Three major obstacles were identified: the blood-brain barrier; the immunosuppressive microenvironment (TGF- β , NKG2A, PD-L1); and the lack of standardized protocols and phase III evidence. Strategies to overcome these barriers include genetic engineering (CAR, TGF- β R2/NKG2A knockout, IL-15 expression), combination with checkpoint inhibitors, and targeted drugs.

Recommendations are provided for optimizing preclinical modeling and designing future clinical trials to assess the potential of NK-cell therapy using integrated engineering approaches and local delivery.

Keywords: glioblastoma, immunotherapy, natural killer cells (NK cells), CAR-NK, preclinical models, xenografts, clinical trials, blood-brain barrier

1. Введение

Глиобластома (ГБ) остается наиболее агрессивной первичной опухолью головного мозга, которая приводит к летальному исходу. Несмотря на достижения в нейрохирургии, лучевой терапии и внедрение алкилирующего химиотерапевтического агента темозоломида, стандартный протокол лечения Ступпа обеспечивает медиану общей выживаемости (ОВ) лишь около 16 месяцев [15]. Неблагоприятный прогноз для пациентов обусловлен практически неизбежным развитием рецидива, часто сопровождающимся приобретением терапевтической резистентности, а также инфильтративным характером роста опухоли, что делает радикальную хирургическую резекцию невозможной [2]. В связи с этим поиск принципиально новых терапевтических стратегий, позволяющих преодолеть ограничения существующих методов терапии, является одной из актуальных задач современной нейроонкологии.

В последнее десятилетие значительные надежды связаны с развитием иммунотерапии, направленной на активацию собственной иммунной системы пациента для борьбы с опухолью. Среди различных подходов адоптивной клеточной терапии (АИТ) особый интерес представляют натуральные киллеры (НК-клетки) [1]. В отличие от Т-лимфоцитов, НК-клетки способны распознавать и лизировать опухолевые клетки независимо от экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса, что является ключевым механизмом иммуносупрессии для глиобластомы и других опухолей [23]. Кроме того, НК-клетки обладают способностью к быстрому цитолитическому ответу и продуцированию иммуномодулирующих цитокинов, таких как интерферон-гамма (IFN- γ) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) [34]. Важным практическим преимуществом является возможность создания «готовых» аллогенных клеточных продуктов, не требующих индивидуального подбора по HLA и не вызывающих реакцию «трансплантат против хозяина» [18].

Экспериментальные исследования последних лет предоставили множество доказательств *in vitro* и *in vivo*, демонстрирующих способность как нативных, так и генетически модифицированных НК-клеток (включая клетки, несущие химерные антигенные рецепторы – CAR-NK) эффективно уничтожать не только клеточные линии, но и первичные опухолевые стволовые клетки глиобластомы [29, 42]. На этом фоне закономерно началась клиническая разработка НК-клеточных препаратов для терапии ГБ, о чем свидетельствует ряд ранних (I/II фазы) клинических испытаний [17].

Однако между обнадеживающими результатами доклинических работ и успешной клинической реализацией существует значительный разрыв. Эффективность НК-клеток *in vivo* ограничивается комплексом факторов, включая физиологический барьер в виде гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), выраженное иммуносупрессивное микроокружение глиобластомы, а также гетерогенность и динамичность экспрессии опухолевых антигенов [31, 38]. Эти вызовы стимулируют разработку сложных инженерных решений, таких как создание CAR-NK клеток, таргетированных к специфичным для

глиомы антигенам (GD2, CSPG4, EGFRvIII) [13, 26, 44], их модификацию для
самоэкспрессии цитокинов (например, IL-15 и IL-21) [29] или нокаут
ингибиторных рецепторов (NKG2A, CISH, B2M, TIM3) [22, 26, 41].

В настоящее время в литературе накоплен обширный, но
противоречивый массив данных, посвященный различным аспектам NK-
клеточной терапии глиобластомы. Недостает работ, которые бы системно
анализировали эволюцию экспериментальных моделей, сравнивали дизайны
клинических исследований и на этой основе формулировали четкие причинно-
следственные связи между выявленными биологическими барьерами и
предлагаемыми технологическими решениями. Такой анализ необходим для
критической оценки текущего состояния области и определения наиболее
перспективных направлений будущих исследований.

Целью обзора является анализ современных доклинических и
клинических исследований по применению NK-клеток в лечении
глиобластомы. В задачи работы входило: систематизировать используемые
экспериментальные модели *in vitro* и *in vivo*, оценив их релевантность и
прогностическую ценность. На основе сравнительного анализа выявить
ключевые факторы, ограничивающие эффективность, и обобщить основные
стратегии по их преодолению, сформулировав практические рекомендации
для дальнейших исследований в данной области.

2. Стратегия поиска литературы

При подготовке настоящего обзора был проведен систематический
поиск научной литературы с целью выявления и анализа ключевых
исследований, посвященных доклинической разработке и клиническому
применению терапии натуральными киллерами (NK-клетками) при
глиобластоме. Поиск релевантных публикаций осуществлялся в декабре 2025
года в международной электронной базе PubMed, а также в регистре
клинических исследований ClinicalTrials.gov. В PubMed использовались
комбинации ключевых терминов на английском языке: ("natural killer cells" OR
"NK cells") AND ("glioblastoma" OR "GBM"); ("CAR-NK" OR "chimeric antigen
receptor") AND glioblastoma; ("NK-92") AND glioblastoma. Для выявления
клинических испытаний в ClinicalTrials.gov применялись запросы "NK" AND
"glioblastoma" и "natural killer" AND "brain tumor". Дополнительный ручной
поиск проводился по спискам литературы в отобранных статьях.

В анализ включались оригинальные экспериментальные исследования
(*in vitro* и *in vivo*) и клинические испытания (фазы I-III), опубликованные или
зарегистрированные в период с 2015 по 2025 год, в которых непосредственно
изучалась активность человеческих NK-клеток против глиобластомы.
Критериями включения являются оценка цитотоксичности или
противоопухолевой эффективности NK-клеток (включая модифицированные,
например, CAR-NK) на моделях глиобластомы или у пациентов; наличие
полного текста на английском или русском языках. Из рассмотрения
исключались обзорные статьи, тезисы, исследования, сфокусированные на

экзосомах NK-клеток, других видах иммунотерапии (CAR-T, вакцины), а также работы, где NK-клетки не являлись основным объектом исследования.

Данные из окончательно отобранных публикаций (характеристики моделей, тип NK-клеток, методология, дизайн и результаты клинических исследований) систематизировались для последующего тематического анализа. Ввиду значительной методологической гетерогенности включенных работ проведение количественного мета-анализа было невозможно, поэтому использовался метод нарративного синтеза с обобщением преобладающих тенденций и выявлением повторяющихся проблем. Общая схема процесса отбора литературы представлена на блок-схеме рисунка 1.

3.1 . Модели *in vitro*

Для оценки цитотоксичности NK-клеток *in vitro* используется широкий спектр клеточных мишеней, репрезентирующих различные молекулярные подтипы глиобластомы. Наиболее часто применяемыми иммортализованными линиями являются U87-MG (16 исследований, 64%), относящаяся преимущественно к классическому подтипу (амплификация EGFR, делеция PTEN), и U251/U373 (11 исследований, 44%), которые тяготеют к мезенхимальному подтипу, характеризующемуся высокой экспрессией провоспалительных генов и резистентностью к терапии. В качестве модели резистентной глиобластомы в 9 исследованиях (36%) использовалась линия T98G (Таблица 1), отличающаяся конститутивной экспрессией фермента репарации MGMT, что отражает фенотип пациентов с метилированным промотором MGMT и заведомо худшим прогнозом. В 15 работах (60%), опубликованных преимущественно после 2020 года, в качестве мишеней использовались первичные опухолевые стволовые клетки (GSC) пациентов, позволяющие учесть внутриопухолевую гетерогенность. Трехмерные сфероидные культуры (3D-сфероиды) на основе как линий, так и первичных клеток применялись в 7 исследованиях (28%).

Наиболее распространенным методом для оценки цитотоксичности NK-клеток против клеток глиобластомы *in vitro* (применен в 60% исследований) является проточная цитометрия с двойным окрашиванием (Annexin V/7-AAD или кальцеин AM/PI), что позволяет дифференцировать апоптоз и некроз, а также одновременно анализировать фенотип эффекторных клеток (дегрануляция по CD107a, активация по CD69). Для высокопроизводительного скрининга различных соотношений эффектор/мишень или вариантов CAR-конструктов в 30% работ применялись люциферазные тесты на генетически модифицированных клетках-мишенях (например, U87-Luc). В качестве дополнительных методов валидации использовались колориметрические (MTT, 25%) и люминесцентные (CellTiter-Glo, 20%) тесты. Качественная оценка взаимодействия в сложных условиях обеспечивалась конфокальной микроскопией 3D-сфероидов (15%).

3.2. Модели *in vivo*

Все 25 доклинических работ включали исследования *in vivo*. В 23 исследованиях (92%) использовались модели ортотопических ксенографтов у

иммунодефицитных мышей. Преобладающими линиями мышей были NSG (NOD-scid IL2R γ^{null}) – 15 исследований (60%) и NOG/NCG – 6 исследований (24%). Опухоль формировалась путем интракраниальной имплантации иммортализованных линий (U87, U251, GL261 – 14 исследований, 56%) или первичных GSC пациента (11 исследований, 44%). Основным путем введения терапевтических NK-клеток было интратуморальное введение (18 исследований, 72%). Интравентрикулярное введение применялось в 4 исследованиях (16%), а системное внутривенное – в 3 (12%). В 14 исследованиях (56%) тестировались генно-инженерные NK-клетки, несущие химерные антигенные рецепторы (CAR) таблица 1.

Для количественной оценки эффективности NK-клеточной терапии *in vivo* данные выживаемости были оцифрованы с опубликованных кривых Kaplan–Meier. В рамках каждой отдельной работы медиана выживаемости терапевтической группы нормализовалась относительно контрольной группы животных с опухолью без лечения, что позволило корректно сопоставлять результаты, полученные в различных экспериментальных моделях и условиями проведения исследований. Обобщённая оценка доклинической эффективности NK-клеточной терапии представлена на рисунке 2. Каждый столбец соответствует наиболее эффективному терапевтическому подходу в рамках отдельной публикации и отражает увеличение медианы выживаемости животных по сравнению с нелечеными контрольными группами. Для иллюстрации различий между контролем и терапией внутри каждой категории дополнительно вычислены комбинированные *p*-значения методом Фишера, которые не предназначены для обобщённой количественной оценки эффекта и представлены исключительно как описательный элемент рисунок 3.

Анализ различных модификаций NK-клеток показал, что CAR-NK-клетки обладают наиболее выраженным эффектом (комбинированный *p* < 0,0001). Цитокиновые модификации, несмотря на малую выборку, также продемонстрировали высокую статистическую значимость совокупного эффекта (комбинированный *p* = 0,0007). Категория КО (нокаут генов) показала положительную динамику, что обеспечило общую значимость группы (комбинированный *p* = 0,0012), однако малое число сравнений требует осторожности в окончательных выводах. Наибольшая по объёму категория комбинаций с терапией (13 сравнений) подтвердила свою эффективность (*p* < 0,0001) 10 из 13 сравнений свидетельствовали об значимом улучшении выживаемости, что подтверждает эффективность различных комбинаций (anti-PD-1, TMZ, бортезомиб, бевацизумаб и другие), несмотря на их гетерогенность. В целом, генетически модифицированные NK-клетки, включая CAR-NK и подходы с инактивацией ингибиторных сигнальных путей, в большинстве исследований демонстрировали более выраженное увеличение медианы выживаемости по сравнению с немодифицированными NK-клетками рисунок 3.

3.2. Клинические испытания

Анализ актуальных данных реестра ClinicalTrials.gov (по состоянию на начало 2026 г.) показывает, что большинство клинических разработок находятся на ранних этапах (фазы I и I/II), а их дизайн напрямую отражает попытку преодоления барьеров, выявленных в экспериментах (таблица 2).

Общая характеристика и тренды. В настоящее время активно проводится набор или недавно завершено около 10 клинических испытаний, сфокусированных на терапии глиобластомы NK-клетками. Преобладающей стратегией является использование аллогенных клеток (в 8 из 10 исследований), полученных из пуповинной крови (СВ) или периферической крови здоровых доноров (РВМС), что соответствует концепции создания «готового» терапевтического продукта. Ключевым трендом, следующим из доклинических данных о проблеме доставки, является доминирование локальных способов введения: интратуморального (в полость резекции, часто через резервуар Оммая) или интратекального. Системное внутривенное введение применяется реже, в основном в более ранних или комбинированных протоколах.

Первые данные об эффективности. Некоторые завершённые клинические испытания уже предоставили количественные оценки. Так, в корейском исследовании KCT0003815 (фаза I, аллогенные РВМС-NK, внутривенное введение раз в две недели) у 14 пациентов с рецидивом глиобластомы была достигнута медиана общей выживаемости (ОВ) 22,5 месяца и медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 10 месяцев. В другом исследовании NCT01588769 с применением аутологичных NK/Т-клеток сообщалось о медиане ОВ 19,2 месяца. Эти результаты, хотя и получены в небольших неконтролируемых группах, указывают на потенциальный терапевтический эффект и приемлемый профиль безопасности.

Современные протоколы начинают интегрировать технологии генной инженерии, направленные на преодоление иммуносупрессивного микроокружения. Наиболее показательным является исследование NCT04991870, в котором применяются аллогенные NK-клетки пуповинной крови с двойным нокаутом генов TGF- β 2 и NR3C1. Этот подход напрямую нацелен на блокировку ключевых иммуносупрессивных сигналов в опухоли. Другим примером является использование универсальной клеточной линии. В исследовании NCT04254419 тестируются CAR-NK клетки на основе линии NK-92, модифицированные химерным антигенным рецептором к HER2 (ErbB2) и обработанные ингибитором TGF- β . Эти разработки знаменуют переход от терапии просто «активированными» клетками к целенаправленному созданию клеточных продуктов с усиленными свойствами.

Ряд исследований отражает попытки интеграции клеточной терапии в стандартные клинические алгоритмы. Например, в исследованиях NCT04991870 и NCT04489420 предусмотрены специальные хирургические

когорты, где инъекции NK-клеток выполняются интраоперационно или в послеоперационном периоде через установленный резервуар. Протокол NCT02100891 предполагал комбинацию инфузии гаплоидентичных NK-клеток с трансплантацией костного мозга, что представляет собой сложный иммунореконструктивный подход.

Таким образом, клинический ландшафт терапии NK-клетками при глиобластоме характеризуется активной исследовательской фазой, где постепенно внедряются сложные инженерные решения.

3.3. Основные барьеры эффективности NK-клеточной терапии

Первым и фундаментальным препятствием применения АИТ для лечения глиобластомы является проблема физического доступа эффекторных клеток к опухолевой массе. **Гематоэнцефалический барьер**, образованный плотными контактами эндотелиальных клеток церебральных капилляров, эффективно ограничивает переход крупных клеточных частиц, включая лимфоциты, из системного кровотока в паренхиму мозга [26]. В большинстве проанализированных доклинических исследований (72%), где напрямую сравнивались пути введения, **системное внутривенное введение NK-клеток демонстрировало значительно меньшую противоопухолевую активность** в ортотопических моделях по сравнению с локальным интратуморальным введением [30, 33]. Это подтверждает, что только небольшая часть системно введенных клеток достигает внутричерепной опухоли. Дополнительную сложность создает **инфильтративный, диффузный характер роста глиобластомы**, при котором опухолевые клетки распространяются вдоль проводящих путей на значительном расстоянии от основного узла, оставаясь в зонах, труднодоступных даже для локально введенных эффекторов [28, 36].

Проникнув в опухолевую нишу, NK-клетки сталкиваются с мощным иммуноингибиторным окружением, которое целенаправленно подавляет их функциональную активность и выживаемость [7, 12]. Ключевую роль в этом процессе играет высокая секреторная активность клеток глиобластомы и её стромы [11]. Одним из основных иммуносупрессоров является трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β). Он вызывает глубокое функциональное истощение NK-клеток, подавляя сигнальный путь SMAD2/3, что ведет к прямому снижению секреции интерферона γ (IFN γ), гранзима В и перфорины, а также к интернализации рецепторов NKG2D [9]. Логическим развитием данной концепции стала стратегия нокаута гена рецептора TGF- β R2 в NK-клетках, направленная на преодоление данной супрессии, которая уже перешла в стадию клинической апробации (NCT04991870). Другими важными иммуносупрессорами являются простагландин E2 (PGE2) и индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), продуцируемые как опухолевыми клетками, так и ассоциированными с опухолью макрофагами (TAM). Они создают мощный метаболический барьер, подавляющий пролиферацию и эффекторные функции NK-клеток [14, 43]. На поверхности клеток глиобластомы часто экспрессируются ингибиторные лиганды, такие как HLA-E

(взаимодействующий с рецептором NKG2A), PD-L1 (лиганд для PD-1) и классические молекулы HLA I класса (лиганды для KIR) [27, 38]. В связи с этим активно развивающимся направлением является разработка подходов к блокаде этих взаимодействий, включая применение моноклональных антител (например, анти-NKG2A, анти-PD-1) [21, 35] или генетический нокаут соответствующих рецепторов на NK-клетках [26].

Помимо прямого иммуносупрессивного воздействия, опухолевое микроокружение активно способствует поддержанию и эволюции значительной внутри- и межопухолевой гетерогенности, что формирует дополнительный, стратегический уровень защиты от таргетной терапии [32, 40]. Эта гетерогенность проявляется, прежде всего, в вариабельной и нестабильной экспрессии потенциальных антигенов-мишеней (таких как EGFRvIII, HER2, GD2), особенно в ключевой популяции опухолевых стволовых клеток (GSC). В результате терапия, направленная на единственный антиген, может привести к селекции и доминированию антиген-негативных клонов, что дает возможность опухоли адаптироваться. Устойчивость GSC носит комплексный характер и подкрепляется самими условиями микроокружения: данные клетки с пониженной экспрессией лигандов для активирующих рецепторов NK-клеток (например, MICA/B для NKG2D), повышенный уровень ингибиторных молекул и способность формировать особые защитные микронихи [6, 21]. Таким образом, иммуносупрессивные факторы не только напрямую подавляют эффекторные клетки, но и опосредованно поддерживают резистентные опухолевые субпопуляции. Завершает эту картину феномен динамического иммунного редактирования, в ходе которого под постоянным давлением иммунной системы (в том числе индуцируемой терапией) происходит адаптация опухоли и изменение её иммунологического профиля [19, 44]. Следовательно, статические терапевтические подходы оказываются недостаточными, что диктует необходимость разработки адаптивных или комплексных комбинированных стратегий, способных противостоять многоуровневой и эволюционирующей системе защиты глиобластомы.

Даже преодолев предыдущие барьеры, адоптивно введенные NK-клетки сталкиваются с проблемой поддержания своей численности и активности в чужеродном микроокружении. Аллогенные, а особенно, аутологичные NK-клетки, не обладающие способностью к долгосрочной персистенции *in vivo* в отсутствие поддерживающей цитокиновой терапии (например, IL-2, IL-15), быстро элиминируются из организма. Это указывает на необходимость многократных введений или генетического «вооружения» клеток цитокинами, например, экспрессии IL-15 [29], или комбинируя терапию с суперагонистом IL-15 (N-803) [5]. Длительное нахождение в иммуносупрессивном микроокружении приводит к фенотипу истощения NK-клеток, характеризующемуся прогрессирующей потерей эффекторных функций, повышением экспрессии ингибиторных рецепторов (TIM-3, LAG-3, TIGIT) и

метаболическими нарушениями. Блокада этих рецепторов является перспективной стратегией по предотвращению истощения [22].

3.4. Современные стратегии преодоления барьеров эффективности NK-клеточной терапии

Ответом на выявленные фундаментальные ограничения стал активный поиск и экспериментальная проверка комплекса инженерных и комбинированных подходов, направленных на повышение эффективности NK-клеточной терапии глиобластомы, что схематически отражено на рисунке 4. В области улучшения доставки и тропизма к опухоли сформировались два основных направления, основанных на понимании непроницаемости ГЭБ. Большинство успешных протоколов используют прямое интратуморальное введение [17, 22]. Однако для лечения диффузных опухолей, таких как диффузная внутренняя понтинная глиома (DIPG), исследуются более специфичные маршруты, например, интравентрикулярное введение, которое в доклинической модели позволило GD2-CAR-NK-клеткам достичь опухоли в стволе мозга и значимо увеличить выживаемость мышей на 31 день по сравнению с группой без лечения [44]. Параллельно ведутся попытки «обучить» системно введенные клетки преодолевать гематоэнцефалический барьер, например, путем экспрессии рецепторов к хемокинам (CXCR4) для движения по градиенту SDF-1 α , характерному для микросреды глиомы. Данная стратегия эффективна в комбинации с CAR, нацеленным на CSPG4 [39]. Альтернативным транспортным средством могут служить мезенхимальные стромальные клетки [28].

Наиболее динамично развивается направление генной инженерии NK-клеток для усиления их цитотоксичности и устойчивости к иммуносупрессивному микроокружению [1]. Особое внимание направлено на конструирование химерных антигенных рецепторов, обеспечивающих высокоспецифичное распознавание. В доклинических моделях глиобластомы наиболее изучены CAR, нацеленные на дисialogанглиозид GD2, высоко экспрессируемый на стволовых клетках глиобластомы (GSC) [44], а также классические онкоантигены EGFR/EGFRvIII и HER2 [32]. Для преодоления гетерогенности опухоли разрабатываются биспецифичные и тандемные CAR, позволяющие одновременно нацеливаться на несколько антигенов, таких как EGFR и HER2 [13]. Подход с тандемным CAR, против EGFR и EGFRvIII, также продемонстрировал превосходство в преодолении гетерогенности экспрессии антигена в сравнении с моноспецифичными конструктами. В доклинической модели на мышах NSG этот подход увеличивал медиану выживаемости до 134 дней при тар EGFR (против 86 дней в контроле) и до 133 дней при таргетинге EGFRvIII (против 64 дней в контроле) [8]. Не менее важной стратегией является модуляция сигнальных путей для преодоления иммуносупрессии. Перспективным признан нокаут рецептора TGF- β R2, под воздействием которого клетки становятся нечувствительными к основному иммуносупрессору микроокружения ГБ [11]. Нокаут рецептора NKG2A, который блокирует ингибиторный сигнал от HLA-E, в модели hPSC-NK

клеток увеличивал медиану выживаемости мышей с глиобластомой до 82 дней по сравнению с 67 днями у немодифицированных NK-клеток и 52 днями в контроле [26, 27, 41]. Блокада пути NKG2A-HLA-E с помощью моноклональных антител или инженерных клеток подтверждает свой потенциал в качестве универсальной стратегии для усиления цитотоксичности как NK, так и Т-клеток [16]. Для решения проблемы короткой персистенции клетки «вооружают» цитокинами, например, встраивая ген IL-21, что в исследованиях *in vivo* значительно усиливает противоопухолевую активность против глиобластомы и увеличивает медиану выживаемости мышей на 325 дней [29].

Понимая, что монотерапия часто недостаточна, доклинические исследования активно обосновывают синергию NK-клеток с другими методами лечения [40]. Комбинация с таргетными препаратами, такими как ингибиторы тирозинкиназ или антиангиогенный бевацизумаб, может нормализовывать опухолевое микроокружение [32]. В частности, комбинация RBMC-NK клеток с бевацизумабом и иринотеканом показала аддитивный эффект в модели глиобластомы, увеличивая медиану выживаемости до 42,4–43,6 дней по сравнению с 20,2 днями в контроле [33]. Предварительная обработка (прекондиционирование) клеток глиобластомы бортезомибом, ингибитором протеасом, значительно повышает их чувствительность к NK-клеточному лизису за счет индукции апоптоза по пути TRAIL/DR5 и увеличивает выживаемость: комбинация NK-клеток полученных из RBMC с бортезомибом продлевала медиану выживаемости мышей до 98 дней по сравнению с 68 днями в контроле [10]. Значительный потенциал демонстрирует комбинация с иммуномодуляторами, в частности, ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-L1), которые снимают «тормоза» с NK-клеток в иммуносупрессивной нише [35]. В модели на мышах NOG комбинация NK-клеток полученных из RBMC с анти-PD-1 увеличивала медиану выживаемости до 82 дней по сравнению с 58 днями в контроле. Другой перспективной мишенью является PD-L1, экспрессия которого на клетках глиобластомы может подавляться ингибиторами киназы AURKA, что также усиливает NK-клеточную цитотоксичность [24]. Также исследуется совместное использование NK-клеток и моноклональных антител, блокирующих ингибиторные рецепторы, такие как NKG2A, для усиления цитотоксичности [21]. Дополнительным перспективным направлением является фармакологическое ингибирование опухолевых лигандов, например, CD155 — ключевого компонента осей DNAM-1 и TIGIT, что в доклинических мышинных моделях глиобластомы продемонстрировало значимое подавление роста опухоли [37].

Параллельно ведутся работы по усовершенствованию самих клеточных платформ. Клеточная линия NK-92 остается популярной моделью, и большинство исследований с CAR-NK проведено именно на этой платформе [44], в том числе демонстрирующей эффективность против глиобластомы *in vitro* и в ксенографтных моделях [3]. Аллогенные NK-клетки

из пуповинной крови или периферической крови доноров позволяют создавать «готовые» клеточные продукты [18]. Перспективным масштабируемым источником генно-инженерных NK-клеток с однородными характеристиками считаются индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) [26]. Важным направлением является также разработка сложных, синхронизированных по времени протоколов иммунохимиотерапии, нацеленных на специфические, наиболее уязвимые популяции опухолевых клеток, такие как мезенхимальные GSC, что позволяет предотвращать рецидив. Например, комбинация NK-92MI клеток с темозоломидом увеличивала медиану выживаемости мышей до 150 дней по сравнению с 13 днями в контроле [20].

Таким образом, доклинические исследования демонстрируют четкий переход от нативных NK-клеток к сложным инженерным конструктам [23]. Наиболее перспективными выглядят интегрированные стратегии, комбинирующие точное нацеливание (CAR) со снятием ингибиторных сигналов (нокаут TGF- β R2 или NKG2A), «вооружение» цитокинами и локальную доставку клеток [12]. Однако успешная трансляция этих подходов в клинику требует дальнейшей оптимизации, включая углубленное изучение долгосрочной безопасности, поиск оптимальных доз и схем, а также создание более точных доклинических моделей, полноценно воспроизводящих иммунный контекст человека [11, 32], в том числе с использованием ортотопических ксенографтов на основе PDX [32].

4. Обсуждение

Проведенный систематический анализ современной научной литературы позволяет не только констатировать ключевые тенденции в доклиническом моделировании NK-клеточной терапии глиобластомы, но и сформулировать важные методологические выводы для планирования будущих исследований, а также оценить эволюцию терапевтических стратегий.

Выбор адекватных экспериментальных моделей является краеугольным камнем, определяющим релевантность получаемых данных. Наши наблюдения подтверждают, что опора исключительно на стандартизированные иммортализованные линии, такие как U87-MG, хотя и обеспечивает воспроизводимость, несет риск получения завышенных и не вполне клинически значимых оценок эффективности. Эти давно адаптированные к культуре клетки часто утрачивают ключевые черты исходной опухоли, включая гетерогенность и устойчивость к иммунотерапии. При этом важно учитывать, что различные линии репрезентируют разные молекулярные подтипы глиобластомы: U87-MG тяготеет к классическому подтипу (амплификация EGFR), тогда как U251 отражает черты мезенхимального подтипа, для которого характерна повышенная иммуносупрессивность и агрессивность течения. В связи с этим для всесторонней оценки *in vitro* необходима панель мишеней, которая должна включать как стандартные линии (U87, U251) для базового скрининга и кросс-

лабораторного сравнения, так и специально подобранные модели резистентности. Примером последней является линия T98G, характеризующаяся высокой экспрессией MGMT и соответствующая фенотипу пациентов с метилированным промотором MGMT, что позволяет моделировать химиорезистентную глиобластому. Однако «золотым стандартом» для заключительных этапов доклинической валидации должны стать первичные опухолевые стволовые клетки пациента (GSC), культивируемые в условиях, сохраняющих их стволовые свойства. Именно GSC, ответственные за рецидив и терапевтическую резистентность *in vivo*, часто демонстрируют пониженную чувствительность к NK-клеткам, и их уничтожение должно быть ключевой целью терапии. Дальнейшим шагом к повышению физиологической релевантности является переход к трехмерным сфероидным культурам, которые лучше воспроизводят архитектуру опухоли, градиенты кислорода, питательных веществ и барьеры для инфильтрации эффекторных клеток.

Не менее важен **многоуровневый подход к оценке цитотоксичности**. Последовательное применение взаимодополняющих методов позволяет получить полное представление. Первичный высокопроизводительный скрининг с использованием **люциферазных тестов** или систем анализа в реальном времени (**RTCA, xCelligence**) дает точные количественные показатели: кинетику лизиса, кривые «доза-эффект» и расчет полумаксимальной эффективной концентрации (EC50). На следующем этапе **проточная цитометрия** с мультипараметрическим окрашиванием позволяет провести механистический разбор, дифференцируя апоптоз и некроз, оценивая активацию и дегрануляцию NK-клеток (по CD107a), а также коррелируя чувствительность мишеней с экспрессией ключевых молекул (HLA-I, лигандов активирующих рецепторов). Наконец, финальная проверка в условиях, максимально приближенных к *in vivo*, – **инкубация с 3D-сфероидными и последующая конфокальная микроскопия** – визуально демонстрирует критически важную способность NK-клеток инфильтрировать опухолевую массу и вызывать ее дезинтеграцию. Такой поэтапный каскад методов минимизирует риск упустить перспективную терапевтическую стратегию из-за недостаточной чувствительности теста или, наоборот, получить ложноположительный результат на упрощенной модели.

Анализ барьеров эффективности (ГЭБ, иммуносупрессивное микроокружение, гетерогенность опухоли) логично приводит к осмыслению **современных стратегий их преодоления**, что и является основным направлением развития области. Эволюция терапии прослеживается в переходе от использования нативных, активированных *in vitro* NK-клеток к созданию сложных генно-инженерных конструктов, направленных на специфику глиобластомы.

Ключевые решения

479 1. **Применение CAR-рецепторов к различным опухолевым**
480 **антигенам** (против GD2, CSPG4, EGFRvIII) для увеличения специфичности и
481 преодоления резистентности.

482 2. **Генетическая модификация NK-клеток для устойчивости к**
483 **иммуносупрессирующему микроокружению**, в первую очередь – **нокаут**
484 **рецептора TGF- β (TGF- β R2)**, который нейтрализует действие главного
485 иммуносупрессора глиобластомы, и **нокаут ингибиторного**
486 **рецептора NKG2A**.

487 3. **Экспрессия цитокинов IL-15** для обеспечения долгосрочной
488 персистенции и активности клеток *in vivo*.

489 4. **Приоритет локальных путей введения** (интратуморального,
490 интравентрикулярного) в доклинических моделях.

491 Таким образом, современный доклинический этап разработки
492 характеризуется **осознанным отказом от упрощенных моделей в пользу**
493 **комплексных, физиологически релевантных систем** и
494 **параллельной разработкой адресных инженерных стратегий**, основанных
495 на глубоком понимании молекулярных барьеров [31]. Эти две линии развития
496 неразрывно связаны: только адекватные модели *in vitro* и *in vivo* позволяют
497 корректно оценить потенциал новейших клеточных конструкторов. Наиболее
498 перспективными для дальнейшей клинической трансляции представляются
499 интегрированные подходы, комбинирующие точное нацеливание (CAR),
500 устойчивость к иммуносупрессии (нокаут TGF- β R2) и локальную доставку.
501 Дальнейший прогресс в области будет зависеть от синергии между
502 совершенствованием доклинического моделирования и созданием всё более
503 сложных и «умных» клеточных терапевтических продуктов.

504 5. **Заключение**

505 Проведенный анализ современных доклинических исследований
506 позволяет сделать ряд важных выводов относительно стратегии разработки
507 терапии NK-клетками для лечения глиобластомы.

508 Во-первых, критически важным для получения релевантных и
509 прогностически значимых данных является осознанный выбор
510 экспериментальных моделей. Использование стандартных
511 иммортализованных клеточных линий оправдано лишь на этапах первичного
512 скрининга и для обеспечения воспроизводимости. Для достоверной оценки
513 терапевтического потенциала, особенно в контексте преодоления
514 терапевтической резистентности и воздействия на опухолевые стволовые
515 клетки, необходимы модели на основе первичных GSC пациента и трехмерных
516 сфероидных культур. Это позволяет более точно воспроизвести сложную
517 архитектуру и иммуносупрессивное микроокружение опухоли.
518 Соответственно, методическая оценка должна быть многоуровневой,
519 сочетающей высокопроизводительный количественный анализ с глубоким
520 механистическим исследованием и визуальной оценкой инфильтрации в
521 сложной трехмерной структуре.

Во-вторых, при разработке терапии НК-клетками необходимо учитывать систему взаимосвязанных барьеров, ограничивающих их эффективность. К ним относятся проблема доставки, обусловленная наличием гематоэнцефалического барьера и инфильтративным характером роста опухоли; мощное иммуносупрессивное микроокружение, опосредованное такими факторами как TGF- β и экспрессией ингибиторных лигандов, а также внутриопухолевая гетерогенность и фенотипическая адаптация, ведущие к селекции резистентных клонов. Именно понимание этих барьеров определяет вектор современных исследований, смещающий фокус с применения нативных НК-клеток на создание сложных генно-инженерных конструкторов.

В-третьих, наиболее перспективными стратегиями считаются интегрированные, которые совмещают несколько подходов. К ним относятся конструирование CAR-NK клеток для прецизионного таргетинга специфических антигенов глиобластомы; генетическая модификация, направленная на придание устойчивости к иммуносупрессии; оптимизация путей доставки с приоритетом локального интратуморального или интравентрикулярного введения. Успешная трансляция этих стратегий в клиническую практику требует стандартизации доклинических протоколов, углубленного изучения долгосрочной безопасности и проведения контролируемых клинических исследований, дизайн которых должен учитывать сложную биологию как глиобластомы, так и модифицированных НК-клеток.

Таким образом, дальнейший прогресс в области разработки терапии натуральными киллерами лежит на пути синергии между созданием всё более совершенных клеточных продуктов и параллельным совершенствованием методологии их доклинической оценки. Важно отметить, что эти достижения открывают путь не только к повышению эффективности, но и к созданию более безопасных методов лечения по сравнению со стандартной химиотерапией. НК-клетки, особенно при локальном введении, обладают селективной активностью против опухолевых клеток, что минимизирует системную токсичность. Данный подход является перспективным для использования в адьювантном режиме после хирургической резекции опухоли, направленном на уничтожение остаточных инфильтративных и резистентных клеток в зоне ложа опухоли для предотвращения рецидива основного заболевания.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Применяемые xenogeneic мышинные модели GBM для оценки цитотоксичности NK

Table 1. Xenogeneic mouse models of GBM used to evaluate NK cell cytotoxicity

НК-клетки / Модификация NK cells / Modification	Модель мыши (линия) / Mouse model (line)	Способ имплантации опухоли / Tumor implantation method	Клетки опухоли / Модель / Tumor cells / Model	Способ введения NK-клеток / Method of administration of NK cells	Ключевой эффект / Key effect <i>in vivo</i>	Ссылка / Reference
CB-NK (IL-15/IL-21)	NOD/SCID	Интракраниально / Intracranial	Первичные / Primary GSC	Интратуморально, однократно на 7-й день / Intratumoral, once on the 7th day	Увеличение медианы выживаемости: Контроль – 75 дней, NK-IL-15 – 40 дней, NK-IL-21 – 400 дней. Значимое снижение биoluminesценции и опухоли в группе NK-IL-21. Increased median survival: Control – 75 days, NK-IL-15 – 40 days, NK-IL-21 – 400 days. Significant reduction in tumor bioluminescence in the NK-IL-21 group.	[29]
	NU/J					
hPSC-NK (NKG2A-KO)	NSG	Интракраниально / Intracranial	Первичные / Primary GSC	Интратуморально, 1 раз/нед. в течение 3 нед. / Intratumoral, once a week for 3 weeks	Уменьшение размера опухоли на 50–60% по сравнению с контролем. Увеличение медианы выживаемости:	[26]

NK-клетки / Модификация NK cells / Modification	Модель мыши (линия) Mouse model (line)	Способ имплантации опухоли Tumor implantation method	Клетки опухоли / Модель Tumor cells / Model	Способ введения NK-клеток Method of administration of NK cells	Ключевой эффект Key effect <i>in vivo</i>	Ссылка Reference
					NKG2A-KO NK – 82 дня, NK – 67 дней, группа без лечения 52 дня. 50–60% tumor size reduction compared to control. Increased median survival: NKG2A-KO NK – 82 days, NK – 67 days, untreated – 52 days.	
NK-92 (GD2-CAR)	NCG	Инtrateкально Intrathecal	Первичные Primary DIPG	Инtrавентрикулярно, еженедельно в течение 2 нед. Intraventricularly, weekly for 2 weeks	Увеличение медианы выживаемости: CAR-NK – 50 дней, NK-92 – 31 день, группа без лечения 19 дней. Increased median survival: CAR-NK – 50 days, NK-92 – 31 days, untreated – 19 days.	[44]
NK-92/5.28.z (ErbB2-CAR)	NSG	Интракраниально Intracranial	LN319	Инtratуморально один раз в неделю в течение 11 нед. Intratumorally once a week for 11 weeks	Увеличение медианы выживаемости: NK-92/5.28.z (ErbB2-CAR) – 201 день NK-92 – 77 дней группа без лечения 77 дней.	[42]
	C57BL/6					

NK-клетки / Модификация NK cells / Modification	Модель мыши (линия) Mouse model (line)	Способ имплантации опухоли Tumor implantation method	Клетки опухоли / Модель Tumor cells / Model	Способ введения NK-клеток Method of administration of NK cells	Ключевой эффект Key effect <i>in vivo</i>	Ссылка Reference
					Подавление роста опухоли по данным MPT. Increased median survival: NK-92/5.28.z (ErbB2-CAR) – 201 days, NK-92 – 77 days, untreated – 77 days. Tumor growth inhibition (MRI data).	
PBMC-NK + anti-PD-1	NOG	Подкожно Subcutaneously	U87MG	три инъекции внутривенно через ретроорбитальный синус (дни 1, 4 и 7) Three intravenous injections through the retroorbital sinus (days 1, 4, and 7)	Увеличение медианы выживаемости: NK-92 + IgG – 92 дня, NK-92 + PD-1 антитело – 82 дня, Группа без лечения – 58 дней. Increased median survival: NK-92 + IgG – 92 days, NK-92 + PD-1 antibody – 82 days, untreated – 58 days.	[30]
NK-92 + абиратерон и прогестерон abiraterone	NOD/SCID C57BL/6	Интракраниально Intracranial	U87MG	Совместная инъекция с клетками опухоли Co-injection with tumor cells	Увеличение медианы выживаемости с 23,5 до 46 дней у мышей NOD/SCID (коэф. 1,96) и с 32 до 70,5 дней у C57BL/6 (коэф.	[4]

NK-клетки / Модификация NK cells / Modification	Модель мыши (линия) Mouse model (line)	Способ имплантации опухоли Tumor implantation method	Клетки опухоли / Модель Tumor cells / Model	Способ введения NK-клеток Method of administration of NK cells	Ключевой эффект Key effect <i>in vivo</i>	Ссылка Reference
and progesterone					2,31) при добавлении прогестерона. Median survival increased from 23.5 to 46 days in NOD/SCID (1.96x) and from 32 to 70.5 days in C57BL/6 (2.31x) with progesterone.	
NK-92 (CSPG 4-CAR)	BALB/c-nude	Подкожно Subcutaneously	LN229	Внутривенно (дни 14, 18, 20) Intravenous (days 14, 18, 20)	Увеличение медианной выживаемости на 10 дней и максимальной — на 27 дней в ортотопической модели по сравнению с группой, получавшей NK-92 без CAR. Increased median survival by 10 days and maximum survival by 27 days in orthotopic model compared to non-CAR NK-92 group.	[39]
	NCG	Интракраниально Intracranial	U87MG	Инtratуморально на 7ой день Intratumoral on the 7th day		
NK-92MI + TMZ	NSG	Подкожно Subcutaneously	Первичные Primary GBM	Системно или инtratуморально, на 2-й день после	Увеличение медианы выживаемости: NK-92MI + TMZ – 150 дней,	[20]
	SCID	Интракраниально				

NK-клетки / Модификация NK cells / Modification	Модель мыши (линия) Mouse model (line)	Способ имплантации опухоли Tumor implantation method	Клетки опухоли / Модель Tumor cells / Model	Способ введения NK-клеток Method of administration of NK cells	Ключевой эффект Key effect in vivo	Ссылка Reference
		Intracranial		имплантации опухоли Systemic or intratumoral, on the 2nd day after tumor implantation	TMZ – 42 дня, NK-92MI – 16 дней, Группа без лечения – 13 дней. Increased median survival: NK-92MI + TMZ – 150 days, TMZ – 42 days, NK-92MI – 16 days, untreated – 13 days.	
PBMC-NK	BALB/c-nude	Интракраниально Intracranial	U87MG	Инtratуморально, 1 раз/нед. в течение 3 нед. Intratumoral, once a week for 3 weeks	Снижение объема интракраниальной опухоли на 84% по сравнению с контролем. Подавление системного метастазирования. 84% reduction in intracranial tumor volume compared to control. Inhibition of systemic metastasis.	[25]
	NSG		Первичные Primary GBM			
PBMC-NK + BTZ	NOD/S CID	Интракраниально Intracranial	Первичные сфероиды Primary spheroids GSC (BG7)	Инtratуморально, однократно на 2-й день Intratumoral, once on the 2nd day	Увеличение медианы выживаемости: NK-клетки – 98 дней, NK+BTZ – 80 дней группа без лечения 68 дней. Increased median survival: NK cells – 98 days, NK+BTZ –	[10]

NK-клетки / Модификация NK cells / Modification	Модель мыши (линия) / Mouse model (line)	Способ имплантации опухоли / Tumor implantation method	Клетки опухоли / Модель / Tumor cells / Model	Способ введения NK-клеток / Method of administration of NK cells	Ключевой эффект / Key effect <i>in vivo</i>	Ссылка / Reference
					80 days, untreated – 68 days.	
NK-92 (EGFR / EGFRvIII-biCAR)	NSG	Интракраниально / Intracranial	LNT229/EGFR	Инtratуморальный, 1 раз/нед. в течение 8 нед. / Intratumoral, once a week for 8 weeks	Увеличение медианы выживаемости: до 134 дн. (против 86 дн. в контроле) для EGFR-модели и до 133 дн. (против 64 дн.) для EGFRvIII-модели. / Increased median survival: up to 134 days (vs 86 in control) for EGFR model and up to 133 days (vs 64) for EGFRvIII model.	[8]
			LNT229/EGFRvIII			
PBMC-NK + бевацизумаб и иринотекан / bevacizumab and irinotecan	NSG	Подкожно / Subcutaneously	U87MG	Внутривенно (дни 1, 8, 15) / Intravenous (days 1, 8, 15)	Увеличение медианы выживаемости: 42,4–43,6 дней при комбинации с Bev+Iri против 20,2 дн. в контроле. / Increased median survival: 42.4–43.6 days with Bev+Iri combo vs 20.2 days in control.	[33]
		Интракраниально / Intracranial		Инtratуморально (дни 14, 18, 20) / Intratumoral (days 1, 5, 9)		

Таблица 2. Текущие клинические испытания применения NK клеточной терапии против глиобластомы

Table 2. Current clinical trials using NK cell therapy against glioblastoma

NCT номер / Фаза / Статус NCT Number / Phase / Status	Состояние Condition	Клеточный продукт Cellular Product	Введение / Дозировка Route / Dosage	Локация Location	Примечания Notes
NCT05108012 Фаза 1 / Неизвестен Phase 1 / Unknown	Глиобластома Glioblastoma Multiforme	Активированные NK-клетки Activated NK cells	Инtratуморально / 1–3 инъекции в неделю Intratumoral (IT) / 1–3 injections per week	Роян Инст., Иран Royan Inst., Iran	Пилотное (n=5). Данных нет. Pilot study (n=5). No data available.
NCT06687681 Фаза 2 / Набор Phase 2 / Recruiting	Рецидивирующая глиобластома Recurrent Glioblastoma	Аллогенные (PBMC). Без модификации. Allogeneic (PBMC). Unmodified.	Инtrateкально / 3 курса (2x10 ⁸ кл.) / 3 недели Intrathecal (IT) / 3 cycles (2x10 ⁸ cells) / 3 weeks	Больница Расул Акрам, Иран Rasoul Akram Hosp., Iran	Рандомизированный контролируемый (II фаза). Randomized, controlled (Phase II).
NCT04991870 Фаза 1 / Набор Phase 1 / Recruiting	Глиома, глиобластома Glioma, Glioblastoma	Аллогенные (пуповинная кровь). Нокаут TGF-β2/NR3C1. Allogeneic (Cord Blood). TGF-β2/NR3C1 knockout.	Инtratуморально (резервуар). До 8 доз / 4 недели. Intratumoral (reservoir). Up to 8 doses / 4 weeks.	MD Anderson, США USA	Вкл. хирург. когорту. Includes surgical cohort.
NCT04489420 Фаза 1 / Прекращено	Глиома высокой степени злокачественности	Аллогенные (PBMC). Ex vivo экспансия.	В/в или инtratуморально. Поиск дозы (0,7,14 день).	MD Anderson, США USA	Вкл. хирург. когорту.

Phase 1 / Terminated	сти (III-IV) High Grade Glioma (III-IV)	Allogeneic (PBMC). Ex vivo expansion.	IV or IT. Dose finding (days 0, 7, 14).		Includes surgical cohort.
КСТ0003815 Фаза 1 / Завершено Phase 1 / Completed	Рецидивирующая глиосаркома Recurrent Gliosarcoma	Аллогенные (PBMC). Ex vivo экспансия. Allogeneic (PBMC). Ex vivo expansion.	Внутривенно (IV) / 1 инъекция в 2 недели (до 24 доз). Intravenous (IV) / 1 injection per 2 weeks (up to 24 doses).	Корея South Korea	Результаты: mOS=22.5 мес., mPFS=10 мес. (n=14). Results: mOS=22.5 mo, mPFS=10 mo (n=14).
NCT01588769 Фаза 1 / Завершено Phase 1 / Completed	Рецидивирующая глиобластома Recurrent Glioblastoma	Аутологичные (ALECSAT). Смесь NK/T-клеток. Autologous (ALECSAT). NK/T cell mixture.	Внутривенно (IV) / 3 дозы (10^7 – 10^9 клеток). Intravenous (IV) / 3 doses (10^7 – 10^9 cells).	Копенгаген, Дания Copenhagen, Denmark	Результаты: mOS=19.2, mPFS=7.8 мес. (n=22). Results: mOS=19.2, mPFS=7.8 mo (n=22).
NCT00909558 Фаза 1 / Приостановлено Phase 1 / Suspended	Супратенториальная глиосаркома Supratentorial Gliosarcoma	Аутологичные (PBMC). NK/NKT клетки. Autologous (PBMC). NK/NKT cells.	Не указано. 3 курса в неделю. N/A. 3 cycles per week.	Скоттсдейл, США Scottsdale, USA	Вкл. разные солидные опухоли. Includes various solid tumors.
NCT04254419 Фаза 1 / Набор Phase 1 / Recruiting	Астроцитома IV степени Astrocytoma, Grade IV	Аллогенные (NK-92). NK-92/5.28.z + TGFβi. Allogeneic (NK-92). NK-	Инtratуморально. 3 цикла (3 инъекции + отдых). Intratumoral. 3 cycles (3 injections + rest).	Envita Med. Centers, США Envita Med. Centers, USA	Универсальные клетки (взр. и дети). Off-the-shelf cells (adults & pediatrics).

		92/5.28.z + TGFβi.			
NCT0210 0891 Фаза 2 / Прекращ ено Phase 2 / Terminat ed	Гиганто клеточн ая глиобла стома Giant Cell Glioblast oma	Аллогенны е (гаплоиден тич. донор). Allogeneic (haploidenti cal donor).	Внутривенно (IV) на день +7 после трансплантац ии. Intravenous (IV) on day +7 post-transplant.	Колумбус , США Columbus , USA	Комбинаци я с транспланта цией костного мозга. Combination with bone marrow transplantati on.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Блок-схема PRISMA для поиска клинических исследований NK-клеточной терапии глиобластомы (PubMed)

Figure 1. PRISMA flow diagram for NK cell therapy clinical trials in glioblastoma (PubMed)

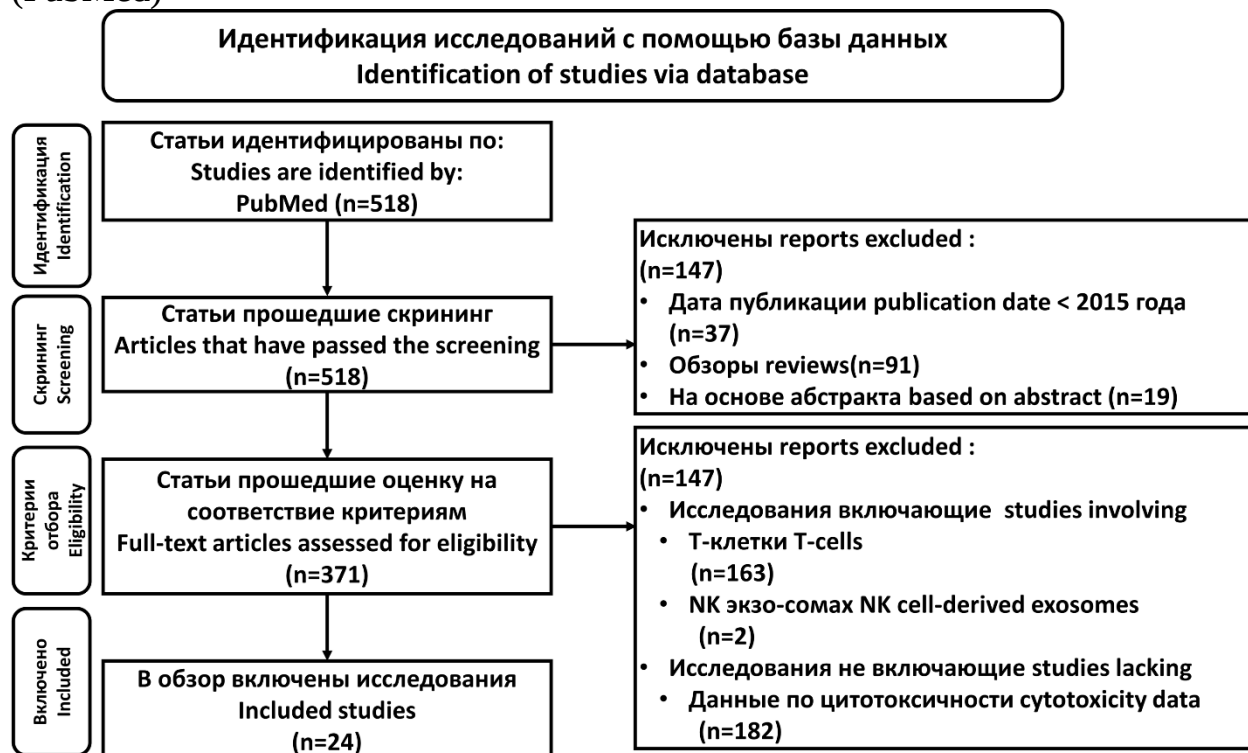


Рисунок 2. Waterfall-график отражает изменение медианы выживаемости Δ , дни животных по сравнению с контрольными группами без лечения «С». Каждый столбец соответствует варианту терапии, представленному в отдельной публикации. Цветовая кодировка указывает на категории терапии

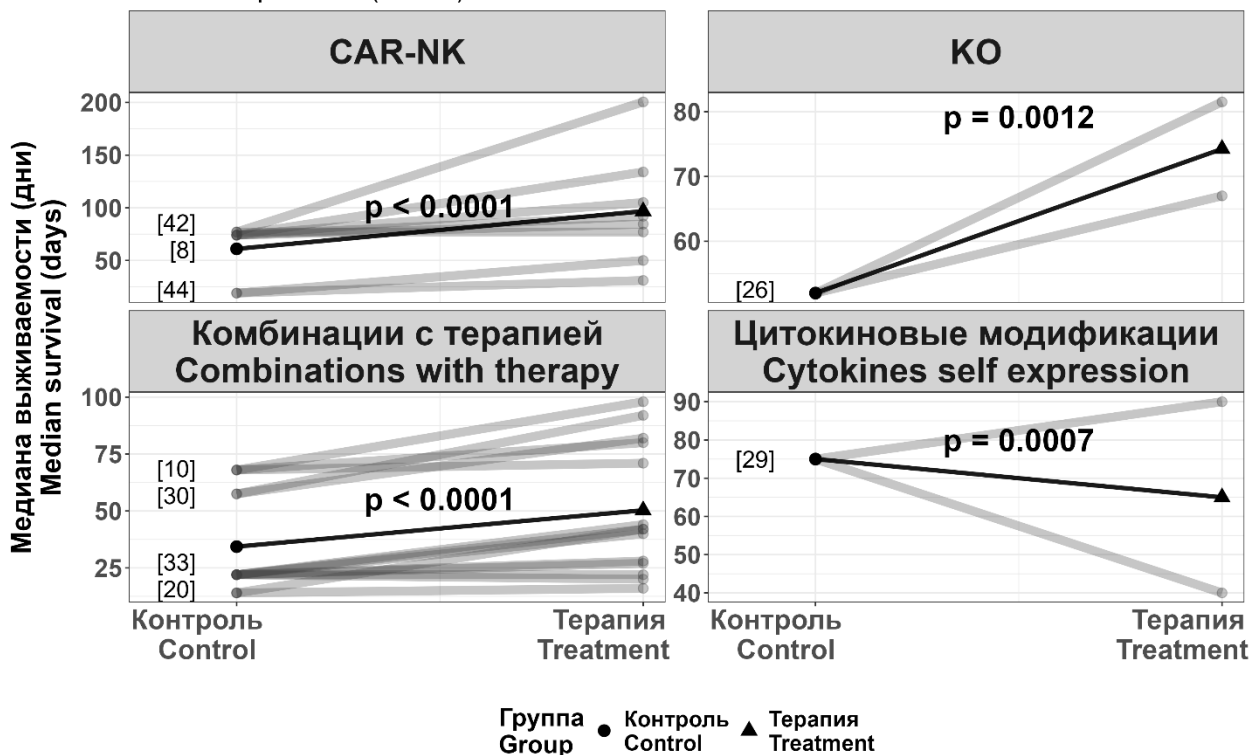
Figure 2. General assessment of NK cell therapy efficacy for glioblastoma in vivo. The waterfall plot illustrates the change in median survival Δ , days of animals compared to untreated control groups ("C"). Each column represents a treatment regimen reported in a specific study. Color coding indicates therapy categories



Рисунок 3. Индивидуальные исследования и средние значения по категориям.
Figure 3. Individual studies and category means.

Индивидуальные исследования и среднее по категориям
Individual studies and category averages

Светлые линии и точки – отдельные исследования;
чёрные жирные линии – средние по категории;
подписаны комбинированные р значения (Фишер)
Light lines and dots – individual studies; black bold lines – category means;
combined p-values (Fisher) are labeled

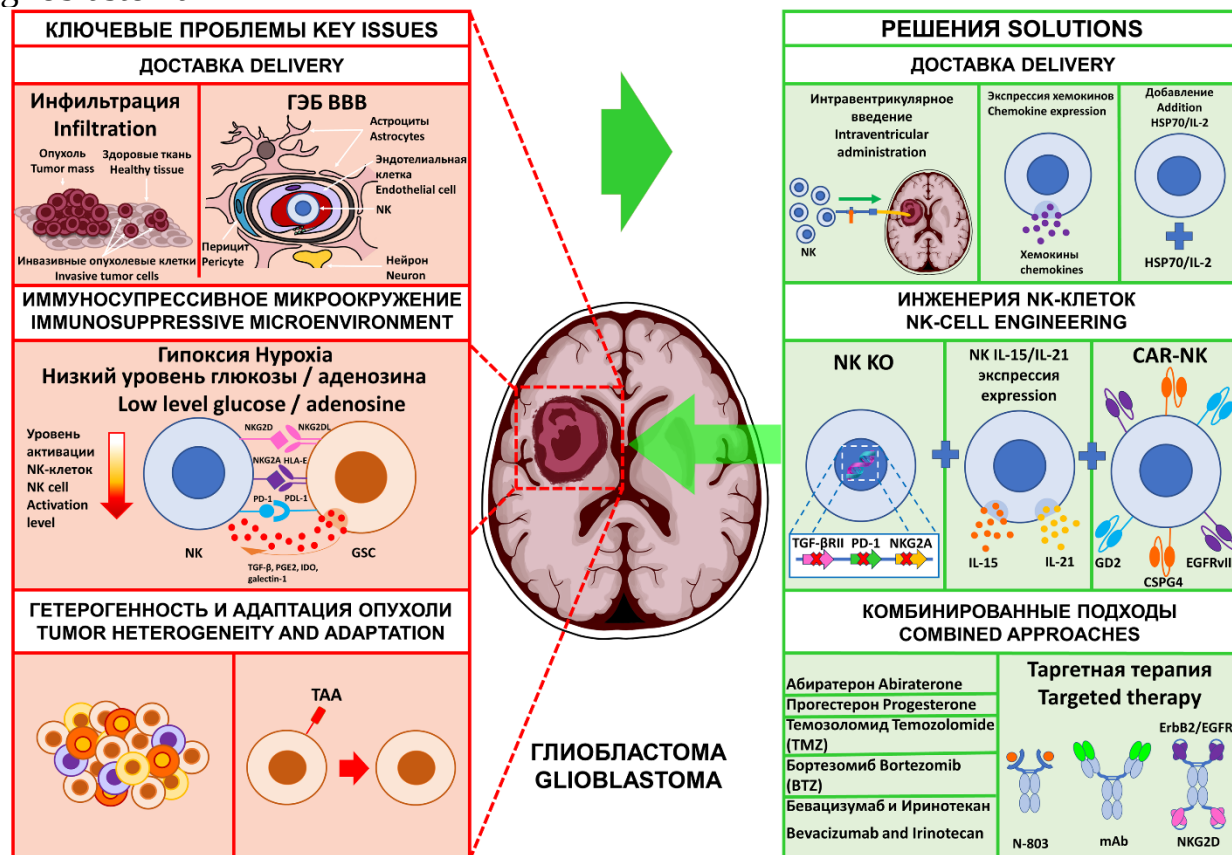


Светлые серые линии и точки соответствуют отдельным исследованиям; жирные чёрные линии и точки (круг – контроль, треугольник – терапия) – средние значения по категории. Для каждой категории указано комбинированное р-значение (метод Фишера). Данные представлены как медиана выживаемости (дни).

Light gray lines and dots represent individual studies; bold black lines and dots (circle – control, triangle – treatment) show category means. Combined Fisher's p-values are given for each category. Data are shown as median survival (days).

Рисунок 4. Ключевые барьеры и стратегии их преодоления при использовании НК-клеточной терапии глиобластомы

Figure 4. Key barriers and strategies to overcome them in NK cell therapy for glioblastoma



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Загородников Никита Владимирович - лаборант-исследователь отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские Приборы».

адрес: 123298, Россия, г. Москва, ул. 3-я Хорошевская, д.16, к. 1

Телефон: +7(495) 730-41-12 добавочный (831), +7(906) 364-41-54

Факс: +7(495) 730-41-13

Email: zagorodnikov@tecon.ru

Zagorodnikov Nikita V. – Research assistant of the Department for Development and Research in the field of Immunology of LLC “Tecon MP”

address: 123298, Russia, Moscow, 3rd Khoroshevskaya st., 16, building 1

telephone: +7(495) 730-41-12 добавочный (831), +7(906) 364-41-54

fax: +7(495) 730-41-13

Email: zagorodnikov@tecon.ru

Блок 2. Информация об авторах

Абакушина Елена Вячеславовна - доктор медицинских наук; руководитель отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии, заместитель генерального директора ООО «Текон Медицинские Приборы».

Abakushina Elena V. – Doctor of Medical Sciences; Head of the Department for Development and Research in the field of Immunology, Deputy General Director of LLC “Tecon MP”

Розенберг Юлий Маркович – кандидат биологических наук; ведущий научный сотрудник отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские Приборы».

Julian Rosenberg M. – PhD of Biological Sciences; Leading Researcher of the Department for Development and Research in the field of Immunology of LLC “Tecon MP”

Блок 3. Метаданные статьи

ТЕРАПИЯ НК-КЛЕТКАМИ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ: ОТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ К КЛИНИЧЕСКИМ
ИССЛЕДОВАНИЯМ
NK-CELL THERAPY FOR GLIOBLASTOMA: FROM EXPERIMENTAL
MODELS TO CLINICAL TRIALS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

NK-клеточная терапия глиобластомы
NK-cell therapy for GBM

Ключевые слова: глиобластома, иммунотерапия, натуральные киллеры (NK-клетки), CAR-NK, доклинические модели, ксенографты, клинические исследования, гематоэнцефалический барьер.

Keywords: glioblastoma, immunotherapy, natural killer cells (NK cells), CAR-NK, preclinical models, xenografts, clinical trials, blood-brain barrier.

Обзоры.

Количество страниц текста – 13,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 4.

02.03.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Воробьева И.Г., Абакушина Е.В. Новые стратегии иммунотерапии солидных опухолей на основе NK-клеток // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 1163-1176.	Vorobyova I.G., Abakushina E.V. New strategies for solid tumor immunotherapy based on NK cells. Medical Immunology (Russia), 2024, Vol. 26, no. 6, pp. 1163-1176.	https://doi.org/10.15789/1563-0625-NSF-2938 [10.15789/1563-0625-NSF-2938]
2	Кобылецкая Т.М., Чугуев А.С., Зайцев А.М., Каприн А.Д., Даценко П.В. Степень резекции у больных глиобластомой // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87, № 5. – С. 63-68.	Kobyletskaya T.M., Chuguev A.S., Zaytsev A.M., Kaprin A.D., Datsenko P.V. Extent of resection in patients with glioblastoma. Burdenko's Journal of Neurosurgery, 2023, Vol. 87, no. 5, pp. 63-68.	https://doi.org/10.17116/neiro20238705163 [10.17116/neiro20238705163]
3	Boulifa A., Franzén A.S., Raftery M.J., Radecke C., Pecher G. Chimeric Antigen Receptor (CAR)-NK92 cells effective against	—	https://doi.org/10.1186/s12935-025-03865-0 [10.1186/s12935-025-03865-0]

	glioblastoma, breast- and pancreatic cancer in vitro and in a murine xenograft model of ovarian cancer // Cancer Cell International. – 2025. – Vol. 25, no. 1. – P. 260.		
4	Chen H.C., Lin H.Y., Chiang Y.H., Yang W.B., Wang C.H., Yang P.Y., Hu S.L., Hsu T.I. Progesterone boosts abiraterone-driven target and NK cell therapies against glioblastoma // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2024. – Vol. 43, no. 1. – P. 218.	—	https://doi.org/10.1186/s13046-024-03144-2 [10.1186/s13046-024-03144-2]
5	Chu Y., Nayyar G., Jiang S., Rosenblum J.M., Soon-Shiong P., Safrit J.T., Lee D.A., Cairo M.S. Combinatorial immunotherapy of N-803 (IL-15 superagonist) and dinutuximab with ex vivo expanded natural killer cells	—	https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002267 [10.1136/jitc-2020-002267]

	significantly enhances in vitro cytotoxicity against GD2+ pediatric solid tumors and in vivo survival of xenografted immunodeficient NSG mice // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2021. – Vol. 9, no. 7. – P. e002267.		
6	Du Y., Metcalfe S., Akunapuram S., Richardson A.M., Cohen-Gadol A.A., Shen J. Image-Based Assessment of Natural Killer Cell Activity against Glioblastoma Stem Cells // FEBS Open Bio. – 2024. – Vol. 14, no. 6. – P. 1028-1034. (Original preprint: bioRxiv, 2023.12.29.573629)	—	https://doi.org/10.1002/2211-5463.13818 [10.1002/2211-5463.13818]
7	Fu W., Wang W., Li H., Jiao Y., Huo R., Yan Z., Wang J., Wang S., Wang J., Chen D., Cao Y., Zhao J. Single-Cell Atlas Reveals Complexity	—	https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00835 [10.3389/fimmu.2020.00835]

	of the Immunosuppressive Microenvironment of Initial and Recurrent Glioblastoma // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 835.		
8	Genßler S., Burger M.C., Zhang C., Oelsner S., Mildenerger I., Wagner M., Steinbach J.P., Wels W.S. Dual targeting of glioblastoma with chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells overcomes heterogeneity of target antigen expression and enhances antitumor activity and survival // Oncoimmunology. – 2015. – Vol. 5, no. 4. – P. e1119354.	—	https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1119354 [10.1080/2162402X.2015.1119354]
9	Ghahremanifard P., Chanda A., Bonni S., Bose P. TGF- β Mediated Immune Evasion in Cancer-Spotlight on Cancer-Associated Fibroblasts // Cancers. –	—	https://doi.org/10.3390/cancers12123650 [10.3390/cancers12123650]

	2020. – Vol. 12, no. 12. – P. 3650.		
10	Gras Navarro A., Espedal H., Joseph J.V., Trachsel-Moncho L., Bahador M., Gjertsen B.T., Kristoffersen E.K., Simonsen A., Miletic H., Enger P.Ø., Rahman M.A., Chekenya M. Pretreatment of Glioblastoma with Bortezomib Potentiates Natural Killer Cell Cytotoxicity through TRAIL/DR5 Mediated Apoptosis and Prolongs Animal Survival // Cancers. – 2019. – Vol. 11, no. 7. – P. 996.	—	https://doi.org/10.3390/cancers11070996 [10.3390/cancers11070996]
11	Heinrich M.A., Huynh N.T., Heinrich L., Prakash J. Understanding glioblastoma stromal barriers against NK cell attack using tri-culture 3D spheroid model // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, no. 3. – P. e24808.	—	https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24808 [10.1016/j.heliyon.2024.e24808]

12	Jiang D., Li Y. Unraveling the immunosuppressive microenvironment of glioblastoma and advancements in treatment // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1590781.	—	https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1590781 [10.3389/fimmu.2025.1590781]
13	Kiefer A., Prüfer M., Röder J., Pfeifer Serrahima J., Bodden M., Kühnel I., Oberoi P., Wels W.S. Dual Targeting of Glioblastoma Cells with Bispecific Killer Cell Engagers Directed to EGFR and ErbB2 (HER2) Facilitates Effective Elimination by NKG2D-CAR-Engineered NK Cells // Cells. – 2024. – Vol. 13, no. 3. – P. 246.	—	https://doi.org/10.3390/cells13030246 [10.3390/cells13030246]
14	Knudsen N.H., Manguso R.T. Tumor-Derived PGE2 Gives NK Cells a Headache // Immunity. – 2020. – Vol. 53, no. 6. – P. 1131-1132.	—	https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.018 [10.1016/j.immuni.2020.11.018]

15	Lakomy R., Kazda T., Selingerova I., Poprach A., Pospisil P., Belanova R., Fadrus P., Vybihal V., Smrcka M., Jancalek R., Hynkova L., Muckova K., Hendrych M., Sana J., Slaby O., Slampa P. Real-World Evidence in Glioblastoma: Stupp's Regimen After a Decade // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10. – P. 840.	—	https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00840 [10.3389/fonc.2020.00840]
16	Li Y., Li Z., Tang Y., Zhuang X., Feng W., Boor P.P.C., Buschow S., Sprengers D., Zhou G. Unlocking the therapeutic potential of the NKG2A-HLA-E immune checkpoint pathway in T cells and NK cells for cancer immunotherapy // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2024. – Vol. 12, no. 10. – P. e009934.	—	https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009934 [10.1136/jitc-2024-009934]

17	Lim J., Park Y., Ahn J.W., Sim J., Kang S.J., Hwang S., Chun J., Choi H., Kim S.H., Chun D.H., Sung K.S., Kwack K., Cho K. Autologous adoptive immune-cell therapy elicited a durable response with enhanced immune reaction signatures in patients with recurrent glioblastoma: An open label, phase I/IIa trial // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, no. 3. – P. e0247293.	—	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247293 [10.1371/journal.pone.0247293]
18	Liu E., Marin D., Banerjee P., Macapinlac H.A., Thompson P., Basar R., Nassif Kerbaui L., Overman B., Thall P., Kaplan M., Nandivada V., Kaur I., Nunez Cortes A., Cao K., Daher M., Hosing C., Cohen E.N., Kebriaei P., Mehta R., Neelapu S., Nieto Y., Wang M., Wierda W., Keating M., Champlin R.,	—	https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910607 [10.1056/NEJMoa1910607]

	Shpall E.J., Rezvani K. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, no. 6. – P. 545-553.		
19	Mathur R., Wang Q., Schupp P.G., Nikolic A., Hilz S., Hong C., Grishanina N.R., Kwok D., Stevers N.O., Jin Q., Youngblood M.W., Stasiak L.A., Hou Y., Wang J., Yamaguchi T.N., Lafontaine M., Shai A., Smirnov I.V., Solomon D.A., Chang S.M., Hervey-Jumper S.L., Berger M.S., Lupo J.M., Okada H., Phillips J.J., Boutros P.C., Gallo M., Oldham M.C., Yue F., Costello J.F. Glioblastoma evolution and heterogeneity from a 3D whole-tumor perspective // Cell. – 2024. – Vol. 187, no. 2. – P. 446-463.e16.	—	https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.013 [10.1016/j.cell.2023.12.013]

20	Meehan B., Adnani L., Zhu X., Tawil N., Garnier D., Nakano I., Huang S., Rak J. Curative timed NK cell-based immunochemotherapy aborts brain tumour recurrence driven by mesenchymal glioma stem cells // Acta Neuropathologica Communications. – 2025. – Vol. 13, no. 1. – P. 64.	—	https://doi.org/10.1186/s40478-025-01984-3 [10.1186/s40478-025-01984-3]
21	Melero I., Ochoa M.C., Molina C., Sanchez-Gregorio S., Garasa S., Luri-Rey C., Hervas-Stubbs S., Casares N., Elizalde E., Gomis G., Cirella A., Berraondo P., Teijeira A., Alvarez M. Intratumoral co-injection of NK cells and NKG2A-neutralizing monoclonal antibodies // EMBO Molecular Medicine. – 2023. – Vol. 15, no. 11. – P. e17804.	—	https://doi.org/10.15252/emmm.202317804 [10.15252/emmm.202317804]

22	Morimoto T., Nakazawa T., Matsuda R., Nishimura F., Nakamura M., Yamada S., Nakagawa I., Park Y.S., Tsujimura T., Nakase H. CRISPR-Cas9-Mediated TIM3 Knockout in Human Natural Killer Cells Enhances Growth Inhibitory Effects on Human Glioma Cells // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, no. 7. – P. 3489.	—	https://doi.org/10.3390/ijms22073489 [10.3390/ijms22073489]
23	Morvan M.G., Lanier L.L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks // Nature Reviews Cancer. – 2016. – Vol. 16, no. 1. – P. 7-19.	—	https://doi.org/10.1038/nrc.2015.5 [10.1038/nrc.2015.5]
24	Nguyen T.T.T., Gao Q., Mun J.Y., Zhu Z., Shu C., Naim A., Rogava M., Izar B., Westhoff M.A., Karpel-Massler G., Siegelin M.D. Suppressing PD-L1 Expression via AURKA	—	https://doi.org/10.3390/cells13131155 [10.3390/cells13131155]

	Kinase Inhibition Enhances Natural Killer Cell-Mediated Cytotoxicity against Glioblastoma // Cells. – 2024. – Vol. 13, no. 13. – P. 1155.		
25	Oh S.J., Yang J.I., Kim O., Ahn E.J., Kang W.D., Lee J.H., Moon K.S., Lee K.H., Cho D. Human U87 glioblastoma cells with stemness features display enhanced sensitivity to natural killer cell cytotoxicity through altered expression of NKG2D ligand // Cancer Cell International. – 2017. – Vol. 17. – P. 22.	—	https://doi.org/10.1186/s12935-017-0397-7 [10.1186/s12935-017-0397-7]
26	Qin Y., Cui Q., Sun G., Chao J., Wang C., Chen X., Ye P., Zhou T., Jeyachandran A.V., Sun O., Liu W., Yao S., Palmer C., Liu X., Arumugaswami V., Chan W.C., Wang X., Shi Y. Developing enhanced	—	https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114867 [10.1016/j.celrep.2024.114867]

	immunotherapy using NKG2A knockout human pluripotent stem cell-derived NK cells // Cell Reports. – 2024. – Vol. 43, no. 11. – P. 114867.		
27	Sætersmoen M., Kotchetkov I.S., Torralba-Raga L., Mansilla-Soto J., Sohlberg E., Krokeide S.Z., Hammer Q., Sadelain M., Malmberg K.J. Targeting HLA-E-overexpressing cancers with a NKG2A/C switch receptor // Med. – 2025. – Vol. 6, no. 2. – P. 100521.	—	https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.09.010 [10.1016/j.medj.2024.09.010]
28	Seker-Polat F., Pinarbasi Degirmenci N., Solaroglu I., Bagci-Onder T. Tumor Cell Infiltration into the Brain in Glioblastoma: From Mechanisms to Clinical Perspectives // Cancers. – 2022. – Vol. 14, no. 2. – P. 443.	—	https://doi.org/10.3390/cancers14020443 [10.3390/cancers14020443]

29	Shanley M., Daher M., Dou J., Li S., Basar R., Rafei H., Dede M., Gumin J., Pantaleón García J., Nunez Cortes A.K., He S., Jones C.M., Acharya S., Fowlkes N.W., Xiong D., Singh S., Shaim H., Hicks S.C., Liu B., Jain A., Zaman M.F., Miao Q., Li Y., Uprety N., Liu E., Muniz-Feliciano L., Deyter G.M., Mohanty V., Zhang P., Evans S.E., Shpall E.J., Lang F.F., Chen K., Rezvani K. Interleukin-21 engineering enhances NK cell activity against glioblastoma via CEBPD // Cancer Cell. – 2024. – Vol. 42, no. 8. – P. 1450-1466.e11.	—	https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.07.007 [10.1016/j.ccell.2024.07.007]
30	Shida Y., Nakazawa T., Matsuda R., Morimoto T., Nishimura F., Nakamura M., Maeoka R., Yamada S., Nakagawa I., Park Y.S., Yasukawa M., Tojo T.,	—	https://doi.org/10.3390/ijms22189975 [10.3390/ijms22189975]

	Tsujimura T., Nakase H. Ex Vivo Expanded and Activated Natural Killer Cells Prolong the Overall Survival of Mice with Glioblastoma-like Cell-Derived Tumors // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, no. 18. – P. 9975.		
31	Tang E., Chen J.Y. Shaping the glioblastoma microenvironment to enhance CAR-NK immunotherapy // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1681966.	—	https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1681966 [10.3389/fimmu.2025.1681966]
32	Tran T.A., An S., Lim J., Kim Y.H., Shim A., Han T., Kim H., Park S.J., Kim Y.J., Moon K.S., Kim I.Y., Jung S., Lee C.W., Lee K.H., Park A.K., Jung T.Y. Generation of orthotopic intracranial glioblastoma patient-derived xenograft models: insights into	—	https://doi.org/10.1016/j.neo.2025.101233 [10.1016/j.neo.2025.101233]

	extrachromosomal DNA-driven MYC(N) and PDGFRA oncogene amplification and preliminary therapeutic evaluation // Neoplasia. – 2025. – Vol. 69. – P. 101233.		
33	Tran T.A., Kim Y.H., Duong T.H., Thangaraj J., Chu T.H., Jung S., Kim I.Y., Moon K.S., Kim Y.J., Lee T.K., Lee C.W., Yun H., Lee J.J., Lee H.J., Lee K.H., Jung T.Y. Natural killer cell therapy potentially enhances the antitumor effects of bevacizumab plus irinotecan in a glioblastoma mouse model // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1009484.	—	https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1009484 [10.3389/fimmu.2022.1009484]
34	Vivier E., Tomasello E., Baratin M., Walzer T., Ugolini S. Functions of natural killer cells // Nature	—	https://doi.org/10.1038/ni1582 [10.1038/ni1582]

	Immunology. – 2008. – Vol. 9, no. 5. – P. 503-510.		
35	Wang F., Wu L., Yin L., Shi H., Gu Y., Xing N. Combined treatment with anti-PSMA CAR NK-92 cell and anti-PD-L1 monoclonal antibody enhances the antitumour efficacy against castration-resistant prostate cancer // Clinical and Translational Medicine. – 2022. – Vol. 12, no. 6. – P. e901.	—	https://doi.org/10.1002/ctm2.901 [10.1002/ctm2.901]
36	Wang J., Yi L., Kang Q.M., Zhou J., Chen T.Q., Hugnot J.P., Yu S.C. Glioma invasion along white matter tracts: A dilemma for neurosurgeons // Cancer Letters. – 2022. – Vol. 526. – P. 103-111.	—	https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.11.020 [10.1016/j.canlet.2021.11.020]
37	Wang Y.J., Sun T., Xue S.T., Cai Z.D., Yi H., Lv M., Kou S.B., Liu R., Peng X.Z., Li Z.R. A Novel Class of Multi-substituted Diaryl	—	https://doi.org/10.1002/advs.202506688 [10.1002/advs.202506688]

	Scaffold Derivatives Inhibit Glioblastoma Progression by Targeting CD155 // Advanced Science. – 2025. – Vol. 12, no. 32. – P. e06688.		
38	Wu H., Liu Q., Wang F., Gao W., Zhou F., Zhao H. Research Progress of NK Cells in Glioblastoma Treatment // OncoTargets and Therapy. – 2025. – Vol. 18. – P. 87-106.	—	https://doi.org/10.2147/OTT.S486411 [10.2147/OTT.S486411]
39	Xiong Q., Yin B., Jiang H., Qiu Y., Shi G., Xu J., Xu T., Deng H. Targeting CSPG4 enhances the anti-tumor activity of CAR-NK cells for glioblastoma // Cellular Oncology. – 2025. – Vol. 48, no. 5. – P. 1539-1551.	—	https://doi.org/10.1007/s13402-025-01095-0 [10.1007/s13402-025-01095-0]
40	Yu C., Hsieh K., Cherry D.R., Nehlsen A.D., Resende Salgado L., Lazarev S., Sindhu K.K. Immune Escape in Glioblastoma: Mechanisms	—	https://doi.org/10.3390/biology12121528 [10.3390/biology12121528]

	of Action and Implications for Immune Checkpoint Inhibitors and CAR T-Cell Therapy // Biology. – 2023. – Vol. 12, no. 12. – P. 1528.		
41	Yuzhakova D.V., Sachkova D.A., Shirmanova M.V., Shcheslavskiy V.I., Mozherov A.M., Dashinimaev E.B., Baklaushev V.P., Yusubalieva G.M. Efficacy Evaluation of "Enhanced" Natural Killers with CISH and B2M Knockouts on Viability and Metabolic Status of 3D Glioblastoma Spheroid Cells in Patients // Sovremennye Tehnologii v Medicine. – 2025. – Vol. 17, no. 1. – P. 109-118.	—	https://doi.org/10.17691/stm2025.17.1.10 [10.17691/stm2025.17.1.10]
42	Zhang C., Burger M.C., Jennewein L., Genßler S., Schönfeld K., Zeiner P., Hattingen E., Harter P.N., Mittelbronn M., Tonn T., Steinbach J.P., Wels W.S.	—	https://doi.org/10.1093/jnci/djv375 [10.1093/jnci/djv375]

	ErbB2/HER2-Specific NK Cells for Targeted Therapy of Glioblastoma // Journal of the National Cancer Institute. – 2015. – Vol. 108, no. 5. – P. djv375.		
43	Zhao W., Zhang Z., Xie M., Ding F., Zheng X., Sun S., Du J. Exploring tumor-associated macrophages in glioblastoma: from diversity to therapy // npj Precision Oncology. – 2025. – Vol. 9, no. 1. – P. 126.	—	https://doi.org/10.1038/s41698-025-00920-x [10.1038/s41698-025-00920-x]
44	Zuo P., Li Y., He C., Wang T., Zheng X., Liu H., Wu Z., Zhang J., Liao X., Zhang L. Anti-tumor efficacy of anti-GD2 CAR NK-92 cells in diffuse intrinsic pontine gliomas // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1145706.	—	https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145706 [10.3389/fimmu.2023.1145706]