В.М. Щербіна,
https://orcid.org/0000-0001-6077-4786
В.Г. Веклич,
https://orcid.org/0009-0003-2416-1634
О.В. Кашуба,
https://orcid.org/0000-0001-7001-4035

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України, Київ, Україна

DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2026.03.147

ПРЕДИКТИВНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ГЛІОБЛАСТОМ: ПЕРСПЕКТИВИ ПРЕЦИЗІЙНОЇ НЕЙРООНКОЛОГІЇ

Гліобластома залишається найагресивнішою дифузною гліомою дорослого віку, для якої характерні інфільтративний ріст, внутрішньопухлинна гетерогенність, рання терапевтична резистентність і обмежена ефективність стандартної терапії. ***Мета:*** *узагальнення даних про відомі молекулярно-генетичні та епігенетичні маркери, а також характеристики пухлинного мікрооточення і окремих маркерів, які є найбільш релевантними у прогнозуванні перебігу даної нозології та мають предиктивне значення. Проведено огляд сучасної інтегрованої гістомолекулярної діагностики, включаючи визначення молекулярно-генетичного профілю пухлини за допомоги multi-omics-підходу з ураховуванням критеріїв класифіцікації WHO CNS5 (2021 р.) та клінічні настанови Європейської асоціації нейроонкології (EANO). Дослідження патерну експресії генів у гліобластомах було проведено за допомоги бази даних Protein Atlas (https://www.proteinatlas.org). Найбільш клінічно значущими маркерами для діагностики і прогнозу перебігу даного захворювання є мутаційний статус гена IDH1, наявність мутацій у промоторі гена TERT, у генах TP53, RB і PTEN, а також метилювання промотора гена MGMT, підвищена експресія генів VEGFA і EGFR і наявність хромосомних змін +7/-10.* ***Висновки:*** *Гліобластома є інтегрованою молекулярно-патологічною нозологією, а не лише гістологічним діагнозом. Інтеграція молекулярно-генетичного профілю пухлини, динамічний multi-omics моніторинг перебігу пухлинного процесу та правильна клінічна інтерпретація повинні стати підґрунтями до комплексного підходу діагностування та лікування гліобластом.*

Ключові слова: *гліобластома, IDH-wildtype, MGMT, TERT, EGFR, WHO CNS5, молекулярні маркери, рідинна біопсія, single-cell omics, радіогеноміка.*

Серед пухлин центральної нервової системи у пацієнтів дорослого віку найбільш аргесивною є гліобластома, яка характеризується інфільтративним ростом та високою пластичністю молекулярного профілю. Незважаючи на сучасні комплексні підходи до терапії, включно із хірургією, променевою терапією та застосуванням темозоломіду, медіана загальної однорічної виживаності пацієнтів із гліобластомою в більшості клінічних випадків знаходиться на рівні 40%, середній показник 5-річної виживаності — на рівні 7–10% [1, 2].

Для гліобластоми описані випадки адаптації пухлини до умов гіпоксії, уникнення імунного нагляду, стійкість до променевого ушкодження, алкілувальної хіміотерапії або змін в локальному мікрооточенні. Така пластичність часто проявляється у гетерогенності клітинного складу пухлини, що відображає її можливості до нейрально-прогеніторного, олігодендроцитарно-прогеніторного, астроцитарного та мезенхімального напрямів диференціювання [2, 3]. Все вищезазначене обумовлює внутрішньопухлинну гетерогенність та формування резистентності до терапії, наслідком чого є висока летальність серед пацієнтів. Складність лікування гліобластом також опосередкована характерним для даної нозології високим степенем локальної інвазивності та форму-

Цитування: Щербіна В.М., Веклич В.Г., Кашуба О.В. Предиктивні та прогностичні маркери гліобластом: перспективи прецизійної нейроонкології. Онкологія. 2026. 28, № 3. С. 147–156. https://doi.org/10.15407/oncology.2026.03.147

© PH "Akademperiodyka" of the NAS of Ukraine, 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

ванням залишкових внутрішньомозкових вогнищ, що надалі дають поштовх розвитку рецидиву. Разом з тим, додатково ускладнює процес терапії властивість гематоенцефалічного бар'єру до вибіркової проникності терапевтичних препаратів [4–8].

При пошуку нових маркерів та оптимізації протоколів лікування важливо враховувати якість життя пацієнта. Неврологічний дефіцит, епілепсія, когнітивне зниження, тривале застосування глюкокортикостероїдів, тромбоемболічні ускладнення, інфекційні ризики, залежність від сторонньої допомоги та психологічне навантаження формують складний характер перебігу захворювання. У цьому контексті оцінка потенційно нових біомаркерів не може обмежуватися лише врахуванням статистичних даних, отриманих з експериментальних моделей. Передусім варто враховувати стратегію ризиків та відповідати на практичне запитання: чи допоможе той чи інший маркер точніше встановити діагноз, краще оцінити прогноз та запровадити прецизійність у підході до вибору терапії щоб підвищити її ефективність та мінімізувати токсичність.

Тому метою даної роботи стало узагальнення даних про відомі молекулярно-генетичні та епігенетичні маркери, а також характеристики пухлинного мікрооточення і окремих маркерів, які є найбільш релевантними у прогнозуванні перебігу даної нозології та мають предиктивне значення.

Проведено огляд сучасної інтегрованої гістомолекулярної діагностики, включаючи визначення молекулярно-генетичного профілю пухлини за допомогою multi-omics-підходу з ураховуванням критеріїв класифіцікації WHO CNS5 (2021 р. [3]) та клінічні настанови Європейської асоціації нейроонкології (EANO) [4]. Дослідження патерну експресії генів у гліобластомах було проведено з використанням бази даних Protein Atlas (https://www.proteinatlas.org).

Гліобластома в класифікації ВООЗ CNS5. У сучасній класифікації пухлин центральної нервової системи поняття "гліобластома" перестало бути суто морфологічним. Класифікація ВООЗ п'ятого видання (CNS5, 2021 р.) для пухлин центральної нервової системи закріпила інтегрований підхід до диференційної діагностики, у якому гістологічна картина поєднується з молекулярними ознаками пухлини та її генотипом [4, 9, 10]. Інакше кажучи, проривним нововведенням 5-го видання стало більш точне розмежовування різних нозологій, які раніше могли опинятися в одній гістологічній категорії, з урахуванням їх унікальних біологічних характеристик. Це принципово важливий момент, оскільки різні за молекулярно-генетичним профілем трансформовані клітини можуть відображати однакову мікроскопічну архітектуру пухлини [9, 11]. Більш того, завжди залишається ризик, що під час малої стереотаксичної біопсії, можна отримати для аналізу зразок пухлинної тканини, що не містить ділянок некрозу або ознак гіперваскуляризації, хоча ці процеси вже зароджуються в інших ділянках пухлини. Ускладнення морфологічної інтерпретації у випадках пост-терапевтичної біопсії (після проходження пацієнтом курсу променевої або хіміотерапії) може бути обумовлено зонами крововиливу або некротичними змінами, що виникли у відповідь на терапію [4, 9].

Згідно CNS5, гліобластома належить до групи ***дифузних гліом дорослого віку*** і визначається як ***дифузна IDH-wildtype астроцитарна гліома***, яка має гістологічні ознаки високого ступеня злоякісності (наприклад, некроз і ангіогенез) та характеризується набором чітко виокремлених молекулярних маркерів, необхідних для встановлення даного діагнозу: мутація промотора *TERT*, ампліфікація *EGFR*, трисомія хромосоми 7 у поєднанні з моносомією хромосоми 10 (так званий патерн +7/–10), мутація/делеція *PTEN*, активація рецепторних тирозинкіназ, порушення сигнальних шляхів RB і TP53 та виражена геномна нестабільність в цілому [6, 7, 9, 11–13].

Для клінічної практики новий підхід до класифікації має надзвичайно важливі наслідки і розкриває перспективи розвитку прецизійної нейроонкології. Мутаційний статус *IDH* став не просто додатковим маркером, а ключовою точкою розмежування. *IDH*-мутантні гліоми зазвичай виникають у пацієнтів молодшої вікової групи, мають інший епігенетичний профіль, пов'язаний з продукцією 2-гідроксиглутарату, і в багатьох випадках демонструють триваліший перебіг.

КЛЮЧОВІ МОЛЕКУЛЯРНІ БІОМАРКЕРИ ГЛІОБЛАСТОМИ

IDH1/IDH2. Мутаційний статус генів *IDH1/IDH2* є центральним маркером сучасної класифікації дифузних гліом. При цьому варто відмітити, що наявність мутації у зоні, що відповідає за кодування 132 амінокислоти у складі білка IDH1 є характерною для більш ніж 70% астроцитом G2-G3, олігодентрогліом та гліом. Для випадків, які мають *IDH1*-wildtype ген, натомість часто спостерігається мутація гену *IDH2* у ділянці, що кодує 172 амінокислоту відповідного білка [14, 15].

Вищезазначені гени відповідають за кодування ізоцитрат-дегідрогеназ 1 та 2 типу, відповідно. Структурні зміни у будові цих ферментів, викликані мутаціями *IDH1/IDH2*, призводять до зміни їх каталітичної активності. В результаті цього, окрім утворення α-кетоглютарату (α-KG), який в нормі утворюється з ізоцитрату під дією IDH1/2, відбувається формування нового продукту — 2-гідроксиглютарату (2-HG), що за своїми властивостями є антагоністом α-KG. В результаті інгібування α-KG спостерігається зменшення активності α-KG-залежних деоксигеназ, серед яких лізин-

гістон-деметилаза (KDM) та ДНК-гідроксилази, що забезпечують транслокацію хромосом 10–11 (TET) (*рис. 1*).

Порушення профілю метилювання, що є прямим наслідком інгібування α-KG за вищеописаним механізмом, призводить до порушення диференціації стовбурових клітин, підвищує ризики канцерогенезу та є типовою ознакою пухлин з *IDH1/IDH2*-мутованим статусом [15].

Хоча для більшості випадків імуногістохімічне дослідження на наявність експресії протеїна IDH1 із мутацією в кодоні 132 є вичерпним підходом для диференційної діагностики, такий підхід не виключає інші рідкісні мутації генів *IDH1/2*, які можна виявити лише методом секвенування. Така картина є найбільш характерною для групи пацієнтів молодшого віку при нетиповій морфологічній картині, довшому анамнезі, лобній локалізації або наявності клініко-радіологічних ознаках, які не цілком відповідають типовій *IDH*-wildtype гліобластомі [4, 9, 12]. Цей нюанс важливо враховувати, адже згідно CNS5 діагноз "гліобластома" відноситься саме до *IDH*-wildtype випадків, а наявність, наприклад, лише *IDH1*-wildtype не підтверджує факт діагностування саме цієї нозології. Неправильне визначення *IDH*-статусу пухлини може призвести до встановлення помилкового діагнозу, некоректного прогнозу та неправильно підібрану схему лікування.

MGMT. Статус метилювання промотора гена *MGMT* є епігенетичним фактором, що пов'язують з ефективністю відповіді хворих на гліобластому на лікування алкілуючими хіміопрепаратами, золотим стандартом серед яких вважається темозолом [16, 17]. Протипухлинна дія темозоломіду обумовлена метилюванням ділянок ДНК, що є чутливим моментом для тих клітин, які знаходяться у фазі активного поділу, зокрема на етапі прогресії пухлини. Найчастіше метилювання зазнає гуанін у позиції N7 (N7-MeG) — близько 70% випадків, але найважливішим в контексті протипухлинного ефекту є метилювання гуаніну саме в позиції O6 (O6-MeG) — до 5% випадків, в результаті чого відбувається помилкове зв'язування з тиміном замість цитозину (*рис. 2*).

За нормальних умов в клітинах у відповідь на виникнення O6-MeG активуються механізми репарації із залученням O6-MeG-ДНК-метилтрансферази (MGMT). Такий же механізм лежить в основі резистентності злоякісно трансформованих клітин гліобластоми до дії темозоломіду. Тому висока активність MGMT може зменшувати чутливість пухлинних клітин до алкілувальної терапії. Метилювання промотора гену *MGMT* пригнічує рівень його експресії, що пов'язано з вищою ефективністю дії темозоломіду [17, 18].

Клінічна роль MGMT особливо важлива для літніх або функціонально ослаблених пацієнтів,

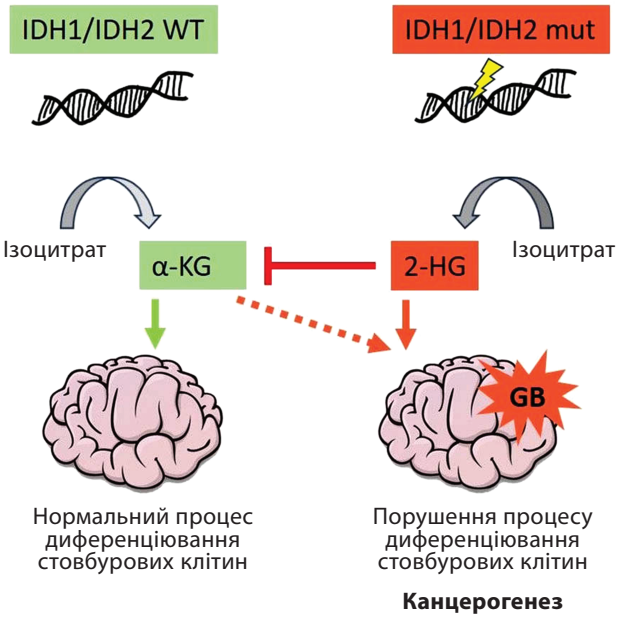


Рис. 1. Спрощена схема функціональних наслідків мутацій генів *IDH1/IDH2* у розвитку гліобластоми

у яких баланс між користю і токсичністю лікування є критичним. У цій групі статус метилювання промотору *MGMT* може допомогти обрати між променевою терапією, темозоломідом, комбінованим лікуванням або де-ескалаційними стратегіями [17]. У пацієнтів із метильованим промотором рецидив залишається типовим, а частина пацієнтів із неметильованим промотором може отримувати обмежену користь від темозоломіду залежно від віку, обсягу резекції, функціонального статусу та інших чинників.

TERT. Іншим молекулярним маркером гліобластоми, що пов'язаний із швидкістю прогресії та прогнозування перебігу захворювання, є мутаційний статус промотора зворотньої теломеразної транскриптази (TERT). Ген *TERT* кодує каталітичну субодиницю теломерази, ферментного комплексу, який підтримує довжину теломер в злоякісно

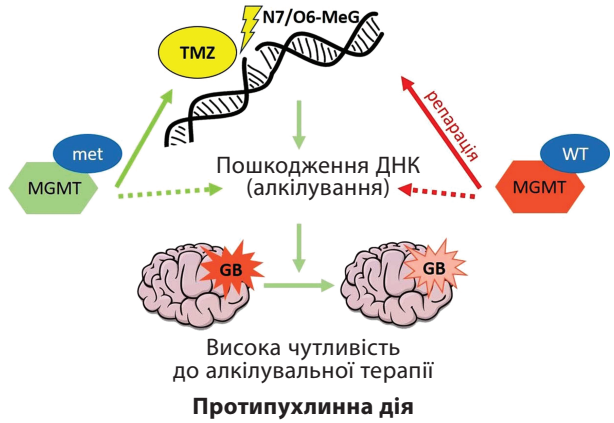


Рис. 2. Спрощена схема демонстрації чутливості клітин гліобластоми до алкілувальної терапії

трансформованих клітинах і тим самим допомагає пухлинним клітинам уникати реплікативного виснаження. У нормальних соматичних клітинах активність теломерази здебільшого низька; у злоякісній пухлині її реактивація створює умови для тривалого проліферативного потенціалу. Найтиповішими промоторними варіантами є C228T і C250T, які формують нові мотиви зв'язування ETS/TCF-транскрипційних факторів і посилюють транскрипційну активність TERT (*рис. 3*).

При *IDH*-wildtype гліобластомі таке посилення транскрипційної активності теломераз корелює з ампліфікацією гену *EGFR*, патерном +7/–10, делецією хромосоми 10q, порушеннями PTEN/PI3K сигнального шляху та геномною нестабільністю [1, 7, 9, 10, 19].

Відповідно до CNS5, оцінка мутаційного статусу *TERT* виступає в якості допоміжного інструменту для розпізнавання ранніх етапів формування гліобластом або при морфологічно неповних зразках *IDH*-wildtype гліобластом, особливо в ситуаціях обмеженого об'єму біоптату. Якщо в такому зразку виявляють *IDH*-wildtype статус і мутацію у промоторі *TERT*, це суттєво підвищує ймовірність того, що в пацієнта з такою пухлиною клінічна картина перебігу захворювання буде більш типовою для гліобластоми, ніж для низькозлоякісної астроцитарної пухлини. Проте золотий стандарт діагностики не викреслює необхідності додаткового гісто-молекулярного дослідження біоптату. Слід відзначити, що статус *TERT* не вказує напряму на агресивність гліобластоми. Теломеразна реактивація підтримує реплікативну безсмертність, але інвазія, ангіогенез, терапевтична резистентність, імунна інертність і клітинна пластичність визначаються сукупністю інших молекулярно-генетичних порушень.

Можливість використання TERT в якості мішені для терапії або як предиктивний маркер поки що не має доведеної клінічної значущості. Хоча реактивація теломерази є привабливою біологічною мішенню, однак у рутинній нейроонкології TERT-промоторна мутація не є підставою для стандартного таргетного призначення. Вона не має такого статусу, як метилювання промотора MGMT у випадку терапії темозоломідом, і не повинна враховуватись при плануванні стратегії лікуванн пацієнта [9-11, 20].

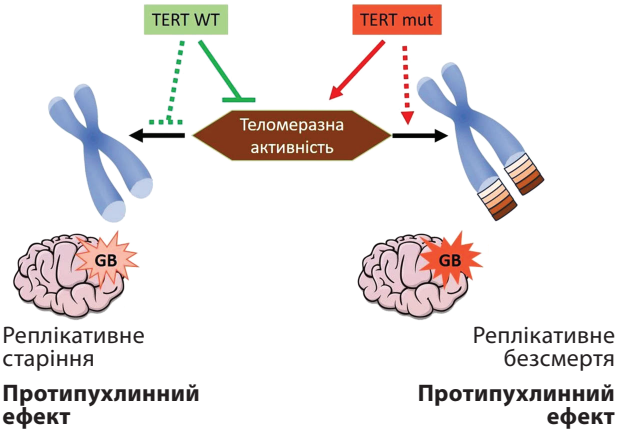


Рис. 3. Спрощена схема дії білкового продукта мутованого гена TERT на проліферацію клітин

ВНУТРІШНЬОПУХЛИННА ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ГЛІОБЛАСТОМИ

Як правило, гліобластома не є гомогенною пухлиною. Внутрішньопухлинна гетерогенність обумовлена наявністю окремих ніш з характерним унікальним мікрооточенням, яке безпосередньо впливає на властивості утворених в межах цих ніш клонів трансформованих клітин. Це пояснює, чому біологічні маркери не завжди можна розглядати як потенційні терапевтичні мішені. Наприклад, певний біологічний маркер може бути наявним лише в частині пухлинних клітин і, таким чином, призводити до неповного терапевтичного ефекту. Часто певний маркер виступає характерною ознакою первинної пухлини, але втрачається при рецидиві, і тоді потрібно корегувати схему первинного та пост-рецидивного лікування. Також ефективність терапевтичного ефекту значно зростає у випадку, якщо в якості предиктивного маркеру обрано молекулу, вплив хіміопрепарату на яку призведе до потрібного напряму модуляції не одного конкретного сигнального шляху в трансформованій клітині, а й охопить альтернативні шляхи, які могли б компенсувати його протипухлинну дію [6, 7, 13].

Для гліобластоми гетерогенність має щонайменше п'ять основних вимірів: просторовий, часовий, клональний, клітинно-становий і такий, що обумовлений локальним мікрооточенням [2, 3, 21, 22].

Просторова гетерогенність означає, що клітини в різних ділянках пухлини мають різні біологічні властивості. Гліобластома є просторово неоднорідною вже на макроскопічному рівні. Контраст-підсилювана зона, центральний некроз, гіпоксичні ділянки, периваскулярні ніші, інфільтративний край і перитуморальна тканина можуть мати різний клітинний склад, різнитись у щільності пухлинної тканини, по-різному живитись судинами, а також мати різний ступінь толерантності до імунного нагляду з боку організму. Мультисекторні геномні дослідження показали, що різні ділянки однієї гліобластоми можуть відрізнятися за копійно-числовими змінами, субклональними подіями та транскриптомними програмами [23, 24]. Наприклад, ампліфікація EGFR або експресія EGFRvIII може бути нерівномірною; мезенхімально-подібні програми можуть концентруватися біля зон некрозу або запалення; інфільтративний край може мати іншу клітинну організацію, ніж центральна

ISSN 3083-7154 • ОНКОЛОГІЯ • Т. 28 • № 3 • 2026

частина пухлини [25, 26]. Це має прямі наслідки для діагностики і терапії.

Часова гетерогенність відображає зміну пухлини під впливом лікування або під час рецидиву. Хірургічне видалення, променева терапія, вплив темозоломіду, гіпоксія, імунний тиск і зміни мікрооточення створюють селективні умови, у яких виживає частина пухлинних клітин. Рецидив може походити від резистентних субклонів, клітин інфільтративного краю, терапевтично стійких клітинних станів або популяцій, які набули нових адаптивних властивостей [25, 26].

Клональна гетерогенність стосується співіснування генетично різних субпопуляцій трансформованих клітин в межах однієї пухлини, яке обумовлене насамперед тим, що клональна еволюція не є лінійною. Різні клітинні популяції можуть походити від спільного предка, але розвиватися паралельно, накопичуючи відмінні генетичні, копійно-числові, епігенетичні та транскриптомні ознаки. Така розгалужена еволюція пояснює, чому одна пухлина може містити кілька біологічно різних субпопуляцій і чому таргетування лише однієї зміни часто не забезпечує тривалого контролю [22, 23].

Клітинно-станова гетерогенність пов'язана із клональною гетерогенністю та описує пластичність транскрипційних профілей пухлинних клітин. Гетерогенність, викликана особливостями локального мікрооточення, ґрунтується на відмінності в імунному, судинному, гіпоксичному та матриксному контексті.

ІМУНОГЕНОМІКА ТА ПУХЛИННЕ МІКРООТОЧЕННЯ ГЛІОБЛАСТОМИ

Центральна нервова система має власну імунну регуляцію, бар'єрні структури, мікрогліальний компонент і специфічні шляхи клітинної міграції. Мозок не є повністю імунологічно ізольованим органом, однак протипухлинна імунна відповідь у центральній нервовій системі має суттєві обмеження. Гематоенцефалічний бар'єр, локальна імуносупресія, кортикостероїди, низька ефективність презентації антигенів і домінування мієлоїдних клітин створюють середовище, у якому класичні імунотерапевтичні підходи працюють слабше, ніж у багатьох позачерепних пухлинах [24, 25].

Морфологічно гліобластома складається не лише із власне злоякісно трансформованих клітин, вона має у своїй будові елементи мікроглії, ендотеліальні клітини, перицити, реактивні астроцити, інфільтрована клітинами моноцитарно-макрофагального та лімфоїдного ряду. Також наявні зони некрозу та гіпоксії. Саме тому імуногеноміка гліобластоми має оцінювати комплексну архітектуру пухлини в цілому, з усіма її молекулярно-генетичними особливостями. В цьому випадку імунна відповідь організму є складним багатофакторним каскадом захисних реакцій, що формується з урахуванням наявних клітинних станів, топографії і щільності будови судинної системи, ступеня гіпоксії, мієлоїдного компонента, антигенного навантаження, Т-клітинної інфільтрації, наявності мієлоїд-супресуючих клітин, рівнів експресії PD-L1 та VEGF, просторової організації пухлини і ступеня терапевтичного тиску [8, 24, 25–28].

VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор росту ендотелію судин) — це гепаринзв'язуючий фактор росту, специфічний для ендотеліальних клітин судин, який здатний індукувати ангіогенез *in vivo*. Було показано, що гіперекспресія VEGF — це одна із найпоширеніших подій, що спостерігається при злоякісних гліомах високого ступеня злоякісності. VEGFA впливає на активність не тільки ендотеліальних клітин, а і на низку інших типів клітин, таких, як моноцити, макрофаги, нейрони, епітеліальні клітини, тощо. Як правило, за умов гіпоксії рівень VEGFA суттєво підвищується.

PD-1 (PDCD1, CD279), що кодується геном *PDCD1*, належить до суперродини рецепторів B7, яка зазвичай бере участь у процесах імуномодуляції. PDCD1 при взаємодії із своїми лігандами PDL1 і PDL2 функціонує як інгібіторна молекула на Т-клітинах [29].

Ліганд програмованої клітинної загибелі PDL1 кодується геном *CD274*. При зв'язуванні з PD-1 гетеродимер передає ко-інгібіторний сигнал, який пригнічує активацію Т-лімфоцитів та інших імунних клітин. PDL1 експресується як на активованих імунних клітинах (Т- і В-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах і дендритних клітинах), так і на епітеліальних клітинах, ендотеліальних клітинах судин і бета-клітинах підшлункової залози, особливо в умовах запалення. Було показано, що при певних нозологіях можна успішно використовувати нейтралізуючі антитіла до PD-1 та PDL1 для імунотерапії [29, 30].

Оцінку експресії генів *PD-1*, *PDL1*, *PDL2* і *VEGFA* та їх продуктів у зразках гліобластоми було проведено за допомогою біоінформатичного аналізу, використовуючи загальнодоступний портал Protein Atlas (http://www.proteinatlas.org). Слід відзначити, що жоден із вищевказаних генів, окрім *VEGFA* не може слугувати предиктивним або прогностичним маркером при гліобластомі. Вищий рівень експресії *VEGFA* асоціюється з гіршим прогнозом і низькою виживаністю хворих на гліобластому (*рис. 4*).

Мікроглія і пухлиноасоційовані макрофаги як домінануюча ланка імунного захисту. Клітини мікроглії та пухлиноасоційовані макрофаги є одними з найчисленніших клітин у мікрооточенні гліобластоми. Частина цих клітин походить із резидентної мікроглії центральної нервової системи, частина — з моноцитів периферичної крові, які рекрутуються

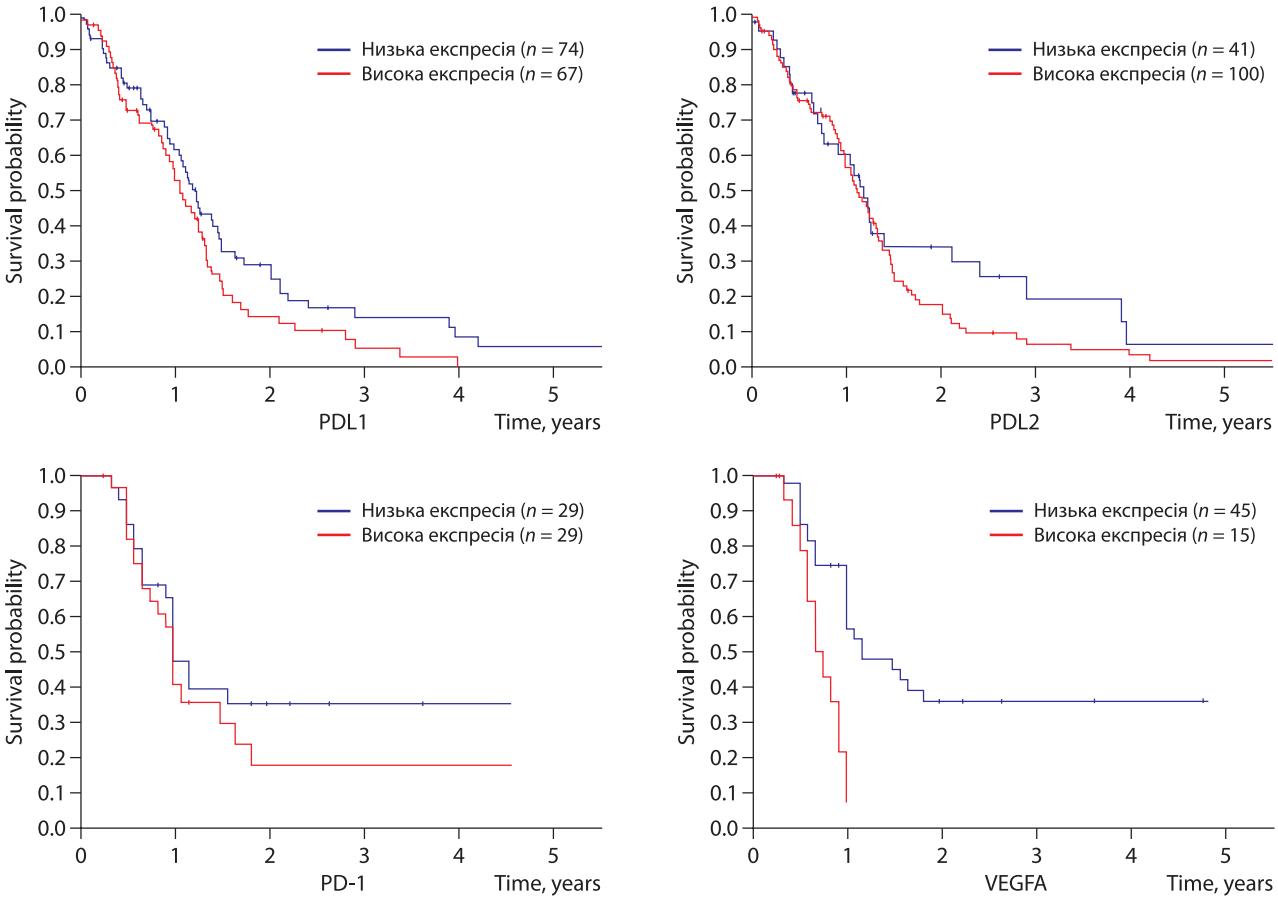


Рис. 4. Експресія генів PD-1 (https://www.proteinatlas.org/ENSG00000188389-PDCD1 /cancer/glioma), PDL1 (https://www.proteinatlas.org/ENSG00000120217-CD274/ cancer/glioma), PDL2 (https://www.proteinatlas.org/ENSG00000197646-PDCD1 LG2/cancer/glioma), VEGFA (https://www.proteinatlas.org/ENSG00000112715-VEGFA/cancer/glioma)

в пухлину. Їхній функціональний стан залежить від локалізації, гіпоксії, некрозу, терапевтичного стресу, цитокінів і характеру взаємодії з пухлинними клітинами [8, 31].

Традиційне поділення макрофагів на M1 (прозапальні) і M2 (протизапальні) є недостатнім для опису гліобластоми. Просторові дослідження показують континуум мієлоїдних станів, а не дві фіксовані категорії [31–33]. У межах пухлини ці клітини можуть підтримувати ангіогенез, ремоделювання матриксу, інвазію, пригнічення Т-клітинної відповіді, секрецію цитокінів і персистенцію пухлинних клітин. У деяких ділянках в межах пухлини макрофаги можуть мати запальні ознаки (розвиток по типу класично-активованих M1), але це запалення не обов'язково є ефективною протипухлинною відповіддю.

Мієлоїдний компонент має велике терапевтичне значення. Якщо імуносупресивна екосистема підтримується переважно макрофагально-мікрогліальними програмами, проста активація Т-клітин може бути недостатньою. У майбутньому більш перспективними можуть бути стратегії, що поєднують підходи з використанням Т-клітинної імунотерапії з акцентом на перепрограмування мієлоїдного мікрооточення пухлини, впливом на профіль експресованих хемокінів та цитокінів, нормалізацію судинного живлення або локальну доставку імуномодуляторів [31–33].

Т-клітинна дисфункція і виснаження. Ефективна протипухлинна імунна відповідь потребує презентації антигену, активації Т-клітин з їх інфільтрацією до пухлинного вогнища, розпізнавання пухлинних клітин і виконання цитотоксичної функції. При гліобластомі кожен із цих етапів може бути порушеним. Пухлина часто має відносно низьке або помірне неоантигенне навантаження, неоднорідну експресію антигенів, складне мієлоїдне мікрооточення і бар'єри для ефективної Т-клітинної інфільтрації [31, 33–35].

CD8-позитивні Т-клітини при гліобластомі нерідко демонструють ознаки функціонального виснаження. Це не лише експресія окремих інгібіторних рецепторів, а ширший стан зниженої проліферації, менш ефективної цитотоксичності, метаболічного обмеження і залежності від мікрооточення [33]. Важливо, що локалізація Т-клітин у пухлинній тканині не гарантує ефективної проти-

пухлинної активності. Частина Т-клітин може бути функціонально заблокованою, просторово віддаленою від життєздатних пухлинних клітин або пригніченою регуляторними і мієлоїдними механізмами.

Це пояснює, чому блокада однієї осі, наприклад PD-1/PD-L1, не завжди відновлює повноцінну імунну відповідь. Якщо Т-клітинне виснаження обумовлене одночасно гетерогенністю пухлинних антигенів, недостатнім або неефективним процесом активації незрілих Т-лімфоцитів цими антигенами, мієлоїдною супресією або гіпоксією, застосування блокаторів контрольних точок імунітету (так званих "checkpoint inhibitor" — препаратів, які блокують імуносупресивні сигнальні шляхи в Т-клітинах) може бути біологічно недостатнім. Отже, при використанні імунних біомаркерів потрібно оцінювати не лише кількість Т-клітин, а їхню функціональну якість, просторове положення і стан пухлинного мікрооточення.

Регуляторні Т-клітини, мієлоїдні супресорні клітини і системна імуносупресія. Не менш важливим компонентом імуносупресивної ланки є регуляторні Т-клітини. Вони можуть пригнічувати ефекторні Т-лімфоцити через механізми прямої контактної взаємодії між клітинами, секреторні цитокіни, метаболічну конкуренцію і зміну антиген-презентації. Їхнє значення полягає не лише в кількості, а й у просторовому розташуванні та функціональній взаємодії з іншими імунними клітинами [28, 36].

Мієлоїдні супресорні клітини додатково підсилюють пригнічення протипухлинної відповіді. Вони можуть обмежувати Т-клітинну функцію через метаболічні механізми, продукцію імуносупресивних факторів, вплив на антиген-презентацію і підтримку прозапального, але функціонально неефективного мікрооточення. У поєднанні з макрофагально-мікрогліальними програмами це формує середовище, де імунна система присутня, але не здатна повноцінно контролювати пухлину [36].

ІМУНОТЕРАПІЯ, ВАКЦИНИ ТА КЛІТИННІ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ГЛІОБЛАСТОМІ

Використання засобів імунотерапії радикально змінило лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами, проте у випадку гліобластоми результати залишаються незадовільними. Відомо, що клітини гліобластоми активно взаємодіють із елементами мікрооточення, у пухлину інфільтруються мієлоїдні клітини, виснажені Т-лімфоцити, присутні зони гіпоксії. Всі ці компоненти формують складну імуносупресивну екосистему [37, 38].

На відміну від меланоми або деяких типів раку легень, гліобластома часто має нижче неоантигенне навантаження, виражену внутрішньопухлинну і антигенну гетерогенність, слабку ефективність розпізнавання наївними Т-клітинами пухлинних антигенів, домінування мікрогліально-макрофагального компонента і суттєвий вплив кортикостероїдів. Крім того, центральна нервова система має специфічну імунну регуляцію, а гематоенцефалічний та пухлинно-судинний бар'єри впливають на проникнення клітин і препаратів [8, 37, 38].

Отже, ефективність імунотерапії при лікуванні пацієнтів з гліобластоми залежить від поєднання кількох умов: правильного вибору антигена-мішені, мінімального пухлинного навантаження, обмеження стероїдної імуносупресії, модуляції мієлоїдного мікрооточення, локальної доставки препарату.

Інгібітори імунних контрольних точок. Протеїни PD-1, PD-L1 і CTLA-4 є основними мішенями імунотерапії для багатьох пухлин, однак застосування аналогічних підходів при лікуванні пацієнтів з гліобластомами не мало ефективного результату [33, 34]. Це може бути пов'язано з гетерогенністю експресії вищевказаних генів та кількості їх продуктів. Крім того, рівень експресії цих генів практично не змінюється при прогресії даної пухлини (див. *рис. 4*).

Клінічний досвід використання препарату Ніволумаб, дія якого направлена на блокування рецептора PD-1 на плазматичній мембрані Т-клітин, при рецидивній гліобластоми показав значно нижчу ефективність, порівняно з препаратом Бевацизумаб, що чинить інгібуючий вплив на механізми ангіогенезу, зокрема, через нейтралізування фактору росту судин VEGF [38]. Низька ефективність Ніволумабу обумовлюється також слабкою інфільтрацією пухлини Т-клітинами, антигенною неоднорідністю, мієлоїдною супресією, впливом стероїдів. Інгібітори імунних контрольних точок не слід вважати безперспективними при терапії гліобластоми, але вони, ймовірно, потребують правильного біологічного контексту. Більш реалістичними є комбінації з вакцинами, онколітичними вірусами, променевою терапією, мієлоїдним перепрограмуванням, локальною доставкою або персоналізованими антигенними стратегіями [38, 39].

Вакцини на основі модифікованих дендритних клітин. Дендритноклітинні вакцини є одним із найдавніше досліджуваних імунотерапевтичних підходів для лікування пацієнтів з гліобластомою. Принцип їх конструювання полягає в тому, щоб навантажити дендритні клітини пухлинними антигенами ex vivo, а потім повернути їх пацієнтові для посилення презентації антигенів та формування Т-клітинної відповіді. Антигенним джерелом можуть бути лізати пухлин, пептиди, РНК або персоналізовані неоантигенні набори.

Перевага дендритноклітинних вакцин полягає в потенційній персоналізації та можливості охоплення багатьох антигенів одночасно. Це важливо

для гліобластоми, де одноантигенний підхід має високий ризик антигенної втечі. Дані результатів вакцинації пацієнтів дендритними клітинами, навантаженими лізатом аутологічної пухлини, підтримують подальший інтерес до цього напряму, хоча інтерпретація клінічних результатів потребує уважного врахування дизайну дослідження, ретельного відбору пацієнтів, підвищеного контролю, стандартизації виробничих параметрів і корегування супутньої терапії [40].

Обмеження дендритноклітинних вакцин включають складність виробництва, залежність від якості пухлинного матеріалу, час підготовки, стан імунної системи пацієнта, вплив стероїдів і здатність вакцини подолати імуносупресивне мікрооточення. Тому найперспективнішим виглядає не ізольоване застосування вакцини, а її включення до комбінованих стратегій.

Таким чином, гліобластома є інтегрованою молекулярно-патологічною нозологією, а не лише гістологічним діагнозом. Найбільш клінічно значущими маркерами для діагностики і прогнозу перебігу даного захворювання є мутаційний статус гена *IDH1*, наявність мутацій у промоторі гена *TERT*, у генах *TP53*, *RB* і *PTEN*, а також метилювання промотора гена *MGMT*, підвищена експресія генів *VEGFA* і *EGFR* і наявність хромосомних змін +7/–10.

Більшість новітніх перспективних маркерів, включно з імунними сигнатурами, некодуючими РНК, станом single-cell, структурними нішами, сигналами рідких біопсій і радіогеномних "сигнатур" потребують стандартизації, незалежної валідації та доказу того, що їх використання реально змінює/впливає на клінічне рішення.

Майбутній розвиток прецизійної терапії гліобластоми, імовірно, буде пов'язаний з інтеграцією гістологічного діагнозу, мульти-omics, радіогеноміки, цифрової патології, розробки локальної доставки препаратів і адаптивних клінічних платформ.

Робота виконана в рамках НДР «Вивчення молекулярних механізмів інгібування росту ембріональних пухлин за рахунок інактивації протеїна MRPS18-2» (№ держреєстрації 0123U100099).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Ostrom QT, Price M, Neff C, *et al*.** CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. Neuro-Oncology 2022; **24** (Suppl 5): v1-v95. https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202.
2. **Agboola K, Khafaji F, Chaurasia B, *et. al*.** Advancements in glioblastoma multiforme treatment: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Brain Behav 2026; **16** (5): e71456. https://doi.org/10.1002/brb3.71456.
3. **Louis DN, Perry A, Wesseling P, *et al*.** The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro-Oncology 2021; **23** (8): 1231–51. https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106.
4. **Weller M, van den Bent M, Preusser M, *et al*.** EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol 2021; **18** (3): 170–86. https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z.
5. **Richards LM, Whitley OKN, MacLeod G, *et al*.** Gradient of developmental and injury response transcriptional states defines functional vulnerabilities underpinning glioblastoma heterogeneity. Nat Cancer 2021; **2** (2): 157–73. https://doi.org/10.1038/s43018-020-00154-9.
6. **Fu Y, Yi Y, Shao Y, *et al*.** Single-cell and spatial transcriptomic insights into glioma cellular heterogeneity and metabolic adaptations. Front Immunol 2025; **16**: 1561388. https://doi.org/0.3389/fimmu.2025.1561388.
7. **Sareen H, Ma Y, Becker TM, *et al*.** Molecular biomarkers in glioblastoma: a systematic and meta-analysis. Int J Mol Sci 2022; **23** (16): 8835. https://doi.org/10.3390/ijms23168835.
8. **Tataranu LG, Turliuc S, Rizea RE, *et al*.** A synopsis of biomarkers in glioblastoma: past and present. Curr Issues Mol Biol 2024; **46** (7): 6903–39. https://doi.org/10.3390/cimb46070412.
9. **Capper D, Jones DTW, Sill M, *et al*.** DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature 2018; **555** (7697): 469–74. https://doi.org/10.1038/nature26000.
10. **Neftel C, Laffy J, Filbin MG, *et al*.** An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. Cell 2019; **178** (4): 835–49.e21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.024.
11. **Liu Y, Wu Z, Feng Y, *et al*.** Integration analysis of single-cell and spatial transcriptomics reveal the cellular heterogeneity landscape in glioblastoma and establish a polygenic risk model. Front Oncol 2023, **13**: 1109037. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1109037.
12. **Singh S, Dey D, Barik D, *et al*.** Glioblastoma at the crossroads: current understanding and future therapeutic horizons. Signal Transduct Target Ther 2025; **10** (1): 213. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02299-4.
13. **Parsons DW, Jones S, Zhang X, *et al*.** An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science 2008; **321** (5897): 1807–12. https://doi.org/10.1126/science.1164382.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 2008; **455** (7216): 1061–8. https://doi.org/10.1038/nature07385.
15. **Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, *et al*.** Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. Cancer Cell 2010; **17** (1): 98–110. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.020.
16. **Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, *et al*.** MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005; **352** (10): 997–1003. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331.
17. **Quillien V, Lavenu A, Karayan-Tapon L, *et al*.** Comparative assessment of 5 methods for MGMT promoter methylation analysis in glioblastoma. J Neurooncol 2012; **108**: 457–65. https://doi.org/10.1007/s11060-012-0849-2.
18. **Chinot OL, Wick W, Mason W, *et al*.** Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med 2014; **370** (8): 709–22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308345.
19. **Labussiere M, Di Stefano AL, Gleize V, *et al*.** TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations. Br J Cancer 2014; **111** (10): 2024–32. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.538.

20. **Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, *et al.*** Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. N Engl J Med 2015; **372** (26): 2499–508. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407279.
21. **Kim H, Zheng S, Amini SS, *et al.*** Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. Genome Res 2015; **25** (3): 316–27. https://doi.org/10.1101/gr.180612.114.
22. **Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SGM, *et al.*** Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. Proc Natl Acad Sci USA 2013; **110** (10): 4009–14. https://doi.org/10.1073/pnas.1219747110.
23. **Lemoine C, Da Veiga MA, Rogister B, *et al.*** An integrated perspective on single-cell and spatial transcriptomic signatures in high-grade gliomas. NPJ Precis Oncol 2025; **9** (1): 44. https://doi.org/10.1038/s41698-025-00830-y.
24. **Jaunmuktane Z, Capper D, Jones DTW, *et al.*** Methylation array profiling of adult brain tumours: diagnostic outcomes in a large, single centre. Acta Neuropathol Commun 2019; **7** (1): 24. https://doi.org/10.1186/s40478-019-0668-8.
25. **Wang Q, Hu B, Hu X, *et al.*** Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment. Cancer Cell 2017; **32** (1): 42–56.e6. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.003.
26. **Esteves L, Caramelo F, Roda D, *et al.*** Identification of novel molecular and clinical biomarkers of survival in glioblastoma multiforme patients: A study based on the cancer genome atlas data. BioMed Res Int 2024; **2024**: 1–8. https://doi.org/10.1155/2024/5582424.
27. **Varn FS, Johnson KC, Martinek J, *et al.*** Glioma progression is shaped by genetic evolution and microenvironment interactions. Cell 2022; **185** (12): 2184–99.e16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.038.
28. **Hoogstrate Y, Draaisma K, Ghisai SA, *et al.*** Transcriptome analysis reveals tumor microenvironment changes in glioblastoma. Cancer Cell 2023; **41** (4): 678–692.e7. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.019.
29. **Liu M, Ji Z, Jain V, *et al.*** Spatial transcriptomics reveals segregation of tumor cell states in glioblastoma and marked immunosuppression within the perinecrotic niche. Acta Neuropathol Commun 2024; **12** (1): 64. https://doi.org/10.1186/s40478-024-01769-0.
30. **Greenwald AC, Fong V, Sinha D, *et al.*** Integrative spatial analysis reveals a multi-layered organization of glioblastoma. Cell. 2024; **187** (10): 2485-2501.e26. doi: 10.1016/j.cell.2024.03.029.
31. **Walton CM, Bell M, O'Neil R, *et al.*** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for glioblastoma (GBM): current clinical insights, challenges, and future directions. J Immunother Cancer 2025; **13** (10): e012308. https://doi.org/10.1136/jitc-2025-012308.
32. **Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, *et al.*** Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13Ralpha2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. Nat Med 2024; **30** (5): 1320–9. https://doi.org/10.1038/s41591-024-02893-z.
33. **Ijaz M, Tan Q, Yan Y, *et al.*** Overcoming barriers in glioblastoma: the potential of CAR T cell immunotherapy. Theranostics 2025; **15** (14): 7090–126. https://doi.org/10.7150/thno.114257.
34. **Mariniello A, Migliorini D.** CAR-T cell therapies are coming after glioblastoma: An overview of early phase clinical trials and futureperspectives. iScience. 2026; **29** (2): 114609. doi: 10.1016/j.isci.2025.114609.
35. **Krolikowska A, Tarnowski M.** CAR-T cells immunotherapy in the treatment of glioblastoma. Cancer Immunol Immunother 2025; **74** (12): 363. https://doi.org/10.1007/s00262-025-04222-w.
36. **Ravi VM, Will P, Kueckelhaus J, *et al.*** Spatially resolved multi-omics deciphers bidirectional tumor-host interdependence in glioblastoma. Cancer Cell 2022; **40** (6): 639–55.e13. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.009.
37. **Cheng Y, Zhao W, Xie M, *et al.*** Decoding myeloid heterogeneity in glioblastoma: spatial insights from transcriptomics. J Transl Med 2026; **24** (1): 432 https://doi.org/10.1186/s12967-026-07873-0.
38. **Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, *et al.*** Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med. 2018; **378** (8): 731–9. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448.
39. **Sahm F, Schrimpf D, Jones DTW, *et al.*** Next-generation sequencing in routine brain tumor diagnostics enables an integrated diagnosis and identifies actionable targets. Acta Neuropathol 2016; **131** (6): 903–10. https://doi.org/10.1007/s00401-015-1519-8.
40. **Liau LM, Ashkan K, Brem S, *et al.*** Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma. JAMA Oncol 2023; **9** (1): 112. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370.

PREDICTIVE AND PROGNOSTIC MARKERS OF GLIOBLASTOMA: PERSPECTIVES OF PRECISION NEURO-ONCOLOGY

V.M. Shcherbina, V.V. Veklych, O.V. Kashuba

RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. *Glioblastoma remains the most aggressive diffuse glioma in adults, characterized by infiltrative growth, intratumoral heterogeneity, early therapeutic resistance, and the limited efficacy of standard therapy.* ***Aim:*** *to summarize data on known molecular-genetic and epigenetic markers, as well as tumor microenvironment characteristics and specific markers those are most relevant for predicting the course of this disease and possess predictive value. A review of modern integrated histomolecular diagnostics was conducted, including the determination of the tumor's molecular-genetic profile via a multi-omics approach, in accordance with the WHO CNS5 (2021) classification criteria and European Association of Neuro-Oncology (EANO) clinical guidelines. Gene expression patterns in glioblastomas were analyzed using the Protein Atlas database (https://www.proteinatlas.org). The most clinically significant markers for the diagnosis and prognosis of this disease include the mutation status of the IDH1 gene; the presence of mutations in the TERT gene promoter and in the TP53, RB1, and PTEN genes;*

MGMT gene promoter methylation; elevated expression of VEGFA and EGFR genes; and the presence of +7/-10 chromosomal alterations. Conclusions: Glioblastoma is an integrated molecular-pathological entity rather than merely a histological diagnosis. The integration of the tumor's molecular-genetic profile, dynamic multi-omics monitoring of the tumor's progression, and accurate clinical interpretation must form the foundation for a comprehensive approach to the diagnosis and treatment of glioblastomas.

Keywords: glioblastoma, IDH-wildtype, MGMT, TERT, EGFR, WHO CNS5, molecular markers, liquid biopsy, single-cell omics, radiogenomics.

Адреса для листування:

О. В. Кашуба

03022, Київ, вул. Васильківська, 45,
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
E-mail: lenakash@yahoo.com, Kashuba@nas.gov.ua

Одержано: 17.04.2026
Рекомендовано до друку: 15.06.26
Підписано до друку: 02.11.2026