

Glioblastooman ja immuunijärjestelmän solutasoiset vuorovaikutusmekanismit

Vaikutukset tuumorigeneesiin, immuunivasteen alasajoon ja immunoterapiavaihtoehtoihin

LuK-tutkielma

Turun yliopisto

Bioteknologian laitos

Biokemia

Mari Kukkonen

2.2.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Biokemia

Tekijä(t): Mari Kukkonen

Otsikko: Otsikko

Ohjaaja(t): Pekka Rappu

Sivumäärä: 43 sivua

Päivämäärä: 2.2.2026

Glioomat ja glioblastoomat ovat pahanlaatuisia aivokudoksen kasvaimia, joiden hoitomahdollisuudet ovat heikot ja elinajanodote lyhyt. Koska aivot ovat niin sanotusti immuunijärjestelmältä suojassa oleva elin, immuunivasteen muodostuminen poikkeaa monien muiden elinten syövästä. Lisäksi glioblastoomalla on monia immuunivastetta heikentäviä soluvuorovaikutuksen mekanismeja. Nämä voivat inaktivoida immuunisoluja, tai jopa kääntää ne toimimaan immuunijärjestelmää vastaan ja edistämään glioblastooman kasvua. Glioblastooman mikroympäristössä tavataan pääasiassa tuumoriassosioituja makrofageja, eli fenotyypiltään erilaisia mikroglia-soluja sekä verenkierrosta kulkeutuneita makrofageja.

Glioblastoomien hoitoa vaikeuttaa niiden runsas onkogeeninen vaihtelu ja heterogeisuus, jolloin yhdellä hoitomenetelmällä ei voida saavuttaa täyttä vastetta koko kasvainkudoksessa. Immuunivastetta heikentää myös kasvainsolujen ja immuunisolujen keskinäinen kilpailu energiansaannista ja jakautumistilasta, kun glioblastooman metaboliset prosessit happamoittavat kasvaimen ympäristöä. Tämä vaikuttaa merkittävästi muun muassa lymfosyyttien selviytymiskykyyn. Immunoterapiat ovat jatkuvasti kehittyvä syövän hoitomuoto, joka perustuu yksilön oman immuunijärjestelmän aktivoimiseen kasvainkudosta vastaan. Glioblastoomaan ei nykyhetkellä tunneta parantavia hoitoja, mutta antigeeniperustaiset rokotteet ja immuunivasteen vapauttajat ovat aktiivisen tutkimuksen kohteena.

Avainsanat: gliooma, glioblastooma, mikroglia, TAM, T-solut, immunoterapia

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Keskushermosto kasvaimen ympäristönä	2
2.1	Kasvaimen mikroympäristö	2
2.2	Aivokudoksen gliasolujen ja glioomien piirteitä	3
2.3	Glioblastooma on pahanlaatuisin glioomien muoto	4
3	Glioblastooma vaikuttaa immuunijärjestelmän solujen toimintakykyyn	6
3.1	Mikroglia-solujen ominaisuuksia	7
3.2	TAM-solut tukevat kasvaimen selviämistä	8
3.3	T-soluja rekrytoidaan ja vaimennetaan	9
3.4	Kasvainsolut ja immuunisolut kilpailevat tilasta ja energiasta	10
3.4.1	Hapan ympäristö heikentää immuunisolujen toimintaa	10
3.4.2	Isositraattidehydrogenaasin mutaatiot	11
3.5	Glioblastooman ja immuunisolujen reseptorivuorovaikutuksia	11
4	Glioomien immunoterapeuttiset hoitomuodot	14
4.1	Immuunivasteen vapauttajat aktivoivat inhiboituja immuunisoluja	14
4.2	Glioblastoomarokotteiden kehitys etenee hitaasti	15
4.3	Hoitomuotoja etsitään erilaisista kohteista	16
4.3.1	TGF- β inhibointi palauttaa immuunivastetta	16
4.3.2	Luontaisten tappajasolujen ja CAR-solujen lupaavia yhdistelmiä	17
5	Yhteenveto	18
	Lähteet	19

1 Johdanto

Syöväksi kutsutaan solujen pahanlaatuista, hallitsematonta kasvua, joka voi ilmetä primaaristi (alkuperäinen lokaatio kehossa) tai metastaattisesti (levinneenä toisesta elimestä tai kudoksesta). WHO:n (2025) mukaan syöpä on merkittävin kuolinsyy maailmanlaajuisesti. Syöpäsoluissa tapahtuneet geneettiset mutaatiot mahdollistavat niiden kasvun olematta riippuvaisia erillisistä kasvua tehostavista tai inhiboivista signaaleista. Kasvaimen kehittyessä elimistön immuunijärjestelmä ei toimi tai aktivoidu asianmukaisesti, sillä syöpäsoluilla on erilaisia mekanismeja piiloutua immuunijärjestelmältä tai inhiboida sen toimintaa. Syövän kasvu ympäristöä kutsutaan tuumorin mikroympäristöksi (TME), ja sen ominaispiirteet vaikuttavat merkittävästi immunologisten mekanismien toimintakykyyn ja tuumorikasvua tukeviin prosesseihin (DeNardo ja muut, 2009; Gocheva ja muut, 2010; Chen ja muut, 2019).

Kasvaimen mikroympäristö on tuumorikudoksen ja sitä ympäröivien solujen keskinäisistä vuorovaikutuksista koostuva, tuumorigeneesiä tukeva kokonaisuus (Quail ja Joyce, 2013). Se sisältää muun muassa angiogeenisiä tekijöitä, alueelle kulkeutuneita sekä siellä luonnostaan sijaitsevia immuunisoluja sekä syöpään liittyviä fibroblasteja (Hanahan ja Coussens, 2012). Tämä osaltaan monimutkaistaa syövän hoitoa, kun kasvainta ei voida tarkastella ympäristöstään irrallisena komponenttina. Vastaavasti kuitenkin ymmärrys kasvu ympäristöstä voi avata uusia hoidollisia mahdollisuuksia. Interventioita voidaan tällöin kohdistaa mikroympäristöön itse kasvainsolukon ohella, mikä voisi tukea toipumisedellytyksiä. Samoin mikroympäristön tunnistaminen keskeisenä osana syöpätutkimusta on tuonut ymmärrystä myös metastaattisista mekanismeista (Hanahan ja Coussens, 2012).

Mikroympäristön muodostumiseen vaikuttaa myös, missä kudoksessa kasvain sijaitsee. Aivot ovat ns. immuunijärjestelmältä suojassa oleva (*immune privileged*) elin veri-aivoesteiden ja aivokudoksen poikkeuksellisen rakenteen ansiosta (Smyth ja Kipnis, 2025). Tällä on tarkoitus suojata herkkää hermokudosta tulehdusvasteen aiheuttamalta kuormitukselta, mutta tällöin myös kasvainten kehittymisen ja muodostumisen prosessit ovat monimutkaisia, ja niihin kohdistettavat hoitomahdollisuudet rajallisia (Bunse ja muut, 2025). Kuitenkin erilaisten terapeuttisten menetelmien kehitys jatkuu uuden tutkimustiedon karttuessa.

Tässä työssä tarkastellaan gliomien ja niiden pahanlaatuisimpien muotojen, glioblastoomien, ominaisuuksia ja vuorovaikutuksia immuunijärjestelmän solujen kanssa. Lisäksi perehdytään immunoterapeuttisten menetelmien nykytilanteeseen.

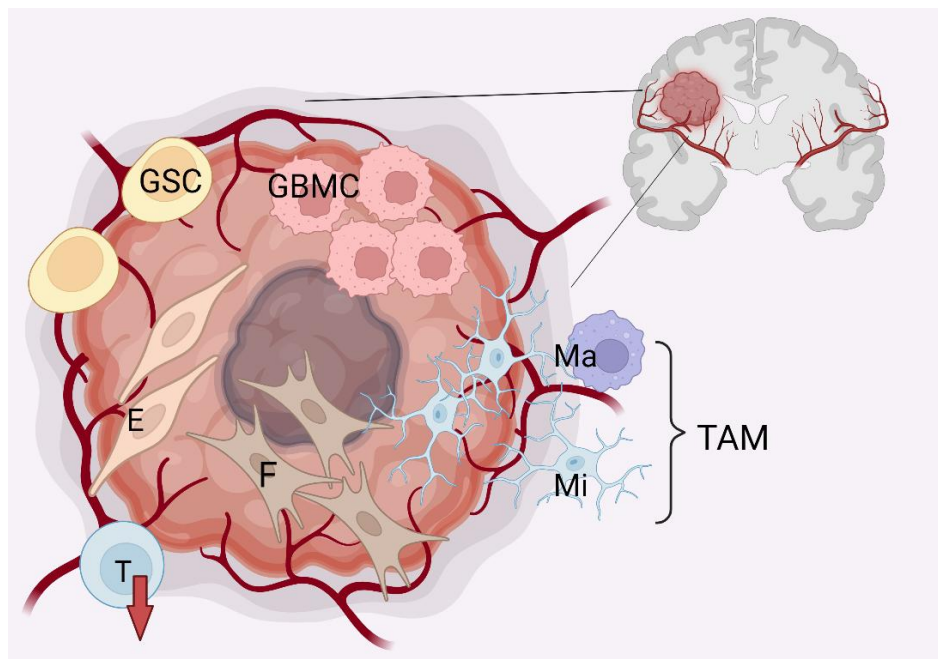
2 Keskushermosto kasvaimen ympäristönä

Keskushermoston, eli aivojen ja selkäytimen, kasvaimet ovat moniin muihin syöpäryhmiin verrattuna harvinaisia, mutta ilmaantuvuuden ja kuolleisuuden välinen ero on hyvin pieni (Sung ja muut, 2021). Keskushermostokasvaimet jaotellaan pääpiirteittäin sijaintinsa perusteella: glioomat, ventrikkeliin, hypofyysin, aivohermojen, aivokalvojen, sellan alueen sekä embryonaaliset, hematolymfoidiset ja melanosyyttiset kasvaimet (Louis ja muut, 2021). Näiden alueiden kasvaimien muodostumisen mekanismeja on tutkittu paljon, mutta yksityiskohdat ovat vielä kiistanalaisia (Modrek ja muut, 2014; Alcantara Llaguno & Parada, 2016; Chen ja muut, 2017). Keskushermosto poikkeaa rakenteeltaan monista muista kudoksista, mikä viittaa myös näistä poikkeaviin tuumorigeneesin mekanismeihin (Simmons ja muut, 2011).

2.1 Kasvaimen mikroympäristö

Kasvaimen mikroympäristöksi kutsutaan kasvainta ympäröivää kudosaluetta ja sen solupopulaatiota. Sen rooli syöpähoidoissa on korostunut tutkimustiedon karttumisen myötä, ja Wang työryhmineen (2022) summaakin syövän olevan oikeastaan tuumorimikroympäristön sairaus pikemmin kuin yksiselitteisesti solunjakautumisen ja geneettisten mutaatioiden häiriö.

Mikroympäristön koostumus, eli muun muassa siellä sijaitsevat immuunisolualapopulaatiot ja niiden määrä, riippuu kasvaimen sijainnista elimistössä (Karimi ja muut, 2023). Näin ollen keskushermoston tuumorimikroympäristö on täysin omanlaisensa kokonaisuus soluja ja kasvainkudosta. Eroja on havaittu myös siinä, onko muodostuva kasvain primääri vai metastaattisten prosessien tulos (Friebel ja muut, 2020). Primäärien gliomien mikroympäristössä keskeisinä immuunisoluina korostuvat mikroglia-solut, veri-aivoesteen läpäisseet makrofagit sekä T-solut (kuva 1). Metastaaseina muodostuvissa aivokasvaimissa taas lymfosyyttien ja neutrofiilien määrä kasvaa, ja lähtökudostyyppilläkin on vaikutuksensa aivoihin muodostuvan metastaasin TME:n muodostumisessa.



Kuva 1. Glioblastooman mikroympäristön soluja. Gliomakantasolut (GSC) edesauttavat kasvaimen kasvua ja määrittävät kasvaimen alatyypin. Kasvainsolut (GBMC) muodostavat varsinaisen kasvainkudoksen. TME:ssä on jonkin verran toimintakyvyltään heikennettyjä T-soluja (T). Endoteelisolut (E) kontrolloivat verisuonten muodostusta. Fibroblastit (F) ovat fenotyypiltään tuumorikasvua edistäviä. Alueen makrofagit, eli mikroglia-solut (Mi) ja verenkierrosta kulkeutuneet makrofagit (Ma) muodostavat TAM-soluryhmän, eli tuumoriassosioituneita makrofageja. Nämä heikentävät immuunivasteen muodostumista ja edesauttavat kasvaimen kasvua. Kuva mukailen Eisenbarth ja Wang (2023). Kuva laadittu Biorender.com.

2.2 Aivokudoksen gliasolujen ja gliomien piirteitä

Hermosolujen eli neuronien ohella gliasolut ovat ryhmä keskushermoston soluja, joihin kuuluvat mm. mikroglia-solut, astrozyytit ja oligodendrosyytit. Yksinkertaistettuna mikroglia-solut ovat keskushermoston immuunisoluja, astrozyytit ylläpitävät synapsien toimintaa ja oligodendrosyytit toimivat keskeisinä myeliinitupen muodostamisessa (Jessen, 2004).

Glioomat ovat saaneet nimensä niiden samankaltaisuudesta gliasolujen kanssa, vaikka niiden etiologia tai ns. alkuperäissolutyypin ei ole vielä täysin tunnettu (Modrek ja muut, 2014; Alcantara Llaguno & Parada, 2016). Alkuperäissoluksi kutsutaan solua, joka aktivoi kasvaimen muodostumisen, ei siis solua, jossa ensimmäinen onkogeeninen mutaatio on tapahtunut

(Modrek ja muut, 2014). Vaikka alkuperä ei ole yksiselitteinen, astrosyyttejä on pidetty tyypillisimpänä gliooman alkuperäissoluna (Ye & Sontheimer, 1999). Kuitenkin myös gliasolujen ja neuronien prekursorisolut sekä neuronaalet kantasolut ovat mahdollisia glioomien alkulähteitä (Chen ja muut, 2017).

Glioomille on ominaista kulkeutua myös terveeseen aivokudokseen perivaskulaaristen, eli verisuonistoa ympäröivien, tilojen, tai aksonien eli hermosolujen viejähaarakkeiden välityksellä (Armento ja muut, 2017). Tutkimuskirjallisuudessa ei ole vielä täysin selvää, millä mekanismeilla glioomasolu valitsee kulkutapansa: muun muassa Brooks tutkimusryhmineen (2021) korostaa aivojen valkoisen aineen roolia, kun taas Liu työryhmineen (2019) vaskulaarista mekanismeista. Monet muut taas painottavat mekanismien monimutkaisuutta ja heterogeenisuutta (Chen ja muut, 2012; Breckwoldt ja muut, 2019; Li ja muut, 2024) Vaikka glioomien kulkeutumismenetelmä on vielä epäselvä, paikallaan pysyvien ja liikkuvien glioomasolujen välillä on todettu eroavaisuuksia mm. ionikanavien, sytokiiniinien, kemokiiniinien, proteaasien ja välittäjäaineiden ekspressiossa (Demuth & Berens, 2004). Näillä onkin oma osuutensa kasvaimen leviämisen ja vaikeusasteen muodostumisessa.

2.3 Glioblastooma on pahanlaatuisin glioomien muoto

Glioblastoomat (GME) ovat pahanlaatuisimpia ja aggressiivisimpia glioomia, joita sairastavien nopea kuolleisuus on huomattavaa ja eliniänodote niukka erilaisista hoitomuodoista riippumatta (Meyers & Hess, 2003; Ohgaki ja muut, 2004; Henriksson ja muut, 2011; Gilbert ja muut, 2014; Mackay ja muut, 2017). Glioblastoomien on todettu koostuvan useista eri solulinjoista, ja niiden genomeissa on usein aneuploidiaa (Alcantara Llaguno & Parada, 2016). Vaikka glioblastoomat muodostavat harvoin metastaaseja, niille on ominaista tunkeutua ja levitä terveeseen aivokudokseen, mikä tekee niiden täydellisestä leikkaus- ja sädehoidosta käytännössä mahdotonta (Orringer ja muut, 2012; Lathia ja muut, 2015). Glioblastoomien hoitoa monimutkaistaa niiden runsaasta mutatoitumisesta johtuva erilaisten fenotyyppien määrä (Weller ja muut, 2013).

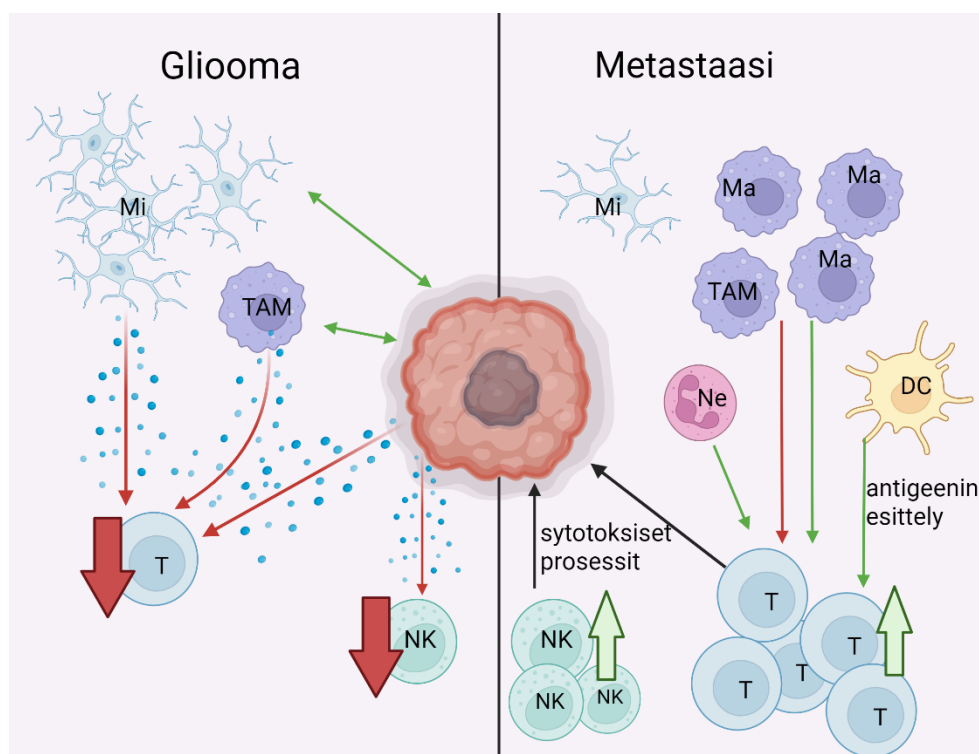
Kun fenotyyppjä on erilaisia, yksittäisen glioblastoomapotilaan tuumorikudoksessa on runsasta onkogeenistä vaihtelua. Tällöin yhteen fenotyyppiin kohdistettu hoito ei tehoa koko kasvainkudokseen, ja hoitovaste jää niukaksi (Patel ja muut, 2014; Kim ja muut, 2015). Uusiutunut gliooma voi olla solurakenteeltaan ja mikroympäristöltään täysin aiemmasta kasvaimesta poikkeava, jolloin aiemmin kohdistettu hoito ei aiheuta uusiutuneessa kasvaimessa

samankaltaista hoitovastetta (Wang ja muut, 2017; Varn ja muut, 2022). Kuten muidenkin kudosten kasvaimilla, glioblastoomilla on erilaisia mekanismeja muokata ympäristöään kasvuaan tukevaksi ja immuunivastetta vaimentavaksi.

3 Glioblastooma vaikuttaa immuunijärjestelmän solujen toimintakykyyn

Immuunijärjestelmä ja keskushermosto kommunikoivat keskenään lukuisten välittäjäaineiden avulla, kun elimistö viestii aivoille esimerkiksi patogeenin läsnäolosta, tai aivojen lähettäessä näihin perustuen homeostaasia ylläpitäviä komentoja (Steinman, 2004). Aivot ovat kuitenkin ns. immuunijärjestelmältä suojattu alue, jolloin patogeenien ja kiertävien immuunisolujen kulkeutuminen sinne estyy veri-aivoesteen vuoksi. Vaikka aivot eivät ole osa elimistön lymfaattista järjestelmää imusolmukkeiden kautta, viime vuosina on kuitenkin tunnistettu aivokalvojen osuus keskushermoston glymfaattiseksi järjestelmäksi kutsutussa lymfaattisessa kierrossa (Iliff ja muut, 2012; Yang ja muut, 2013; Louveau ja muut, 2015a; Sharma ja muut 2023). Aivokalvot sisältävätkin monipuolisesti immuunisoluja, muun muassa T-soluja, luontaisia tappajasoluja (NK) ja dendriittisoluja, joita aivokudoksessa ei tavanomaisesti havaita merkittäviä määriä (Matyszak & Perry, 1996). Normaalitilanteessa aivoilla on oma myeloidiperäinen immuunisolulinjansa, eli gliasolut, kun taas lymfosyyttejä ei juuri ole (Ji ja muut, 2024).

Vaikka terveessä aivokudoksessa hankitun immuunijärjestelmän solujen määrä on verrattain vähäinen, aivokudoksen trauma- ja tulehdusprosesseissa voidaan havaita runsasta leukosyyttien ja tulehdusvasteeseen liittyvien proteiinien määrän kasvua (Gosselin ja muut, 2014; Klemm ja muut, 2020). Myös kudospäristö vaikuttaa siellä sijaitseviin solualatyyppeihin, ja primääriin gliooman mikroympäristössä onkin todettu paljon vähemmän erilaisia immuunisoluja kuin metastaattisissa aivokasvaimissa (Karimi ja muut, 2023). Tämä on havainnollistettuna kuvassa 2. Gliomien mikroympäristössä kasvainsolut ja niihin liittyvät, fenotyypiltään muuttuneet makrofagit ekspressoivat immunosuppressiivisia pintamarkkereita, jotka vaikuttavat erityisesti lymfosyyttien toimintakykyyn (Wu ja muut, 2010). Glioomilla tiedetään olevan vain vähän tuumorispesifisiä pinta-antigenejä, mikä johtuu niiden runsaasta onkogeneisesta vaihtelusta (Bunse ja muut, 2025). Tämä vaikuttaa immuunisolujen antigeenin esittelymahdollisuuksiin.



Kuva 2. Primäärin gliooman ja metastaattisen aivokasvaimen ympäristön eroavaisuuksia. Punaiset viivat viittaavat inhibivoihin ja vihreät viivat aktivoiviin vuorovaikutuksiin. Primäärigliooman mikroympäristössä on paljon mikroglia-soluja (Mi) ja hieman veri-aivoesteen läpi päässeitä makrofageja (TAM). Nämä yhdessä tuumorin kanssa erittävät sytokiineja ja kemokiineja, jotka inaktivoivat ja heikentävät T-solujen (T) ja NK-solujen (NK) toimintaa. Metastaattisessa kasvaimessa verestä kulkeutuneita makrofageja on suhteessa mikroglia-soluja runsaammin, ja myös muita myeloidisen linjan soluja, kuten muita makrofageja (Ma), neutrofiilejä (Ne) ja dendriittisoluja (DC), kertyy ympäristöön. Antigeenin esittely T-soluille on todennäköisempää, jolloin T-solujen immuunivastetta aktivoivat signaalit voivat ylittää niihin kohdistuvat inhiboivat signaalit. Kuva mukaillen Bunse ja muut 2025. Kuva laadittu Biorender.com.

3.1 Mikroglia-solujen ominaisuuksia

Mikroglia-solut ovat keskushermoston makrofagisoluja. Niiden tehtävänä on ylläpitää homeostaasia vuorovaikuttamalla tiiviisti hermosolujen ja muiden glia-solujen kanssa, ja tulehdusvasteessa ne vapauttavat muiden makrofagien tavoin sytokiineja, kemokiineja ja reaktiivisia happiyhdisteitä (Saijo ja Glass, 2011). Infektioiden ja vaurioiden yhteydessä mikroglia-solut kykenevät myös tehokkaasti esittelemään antigeeniä erityisesti T_{H1} -

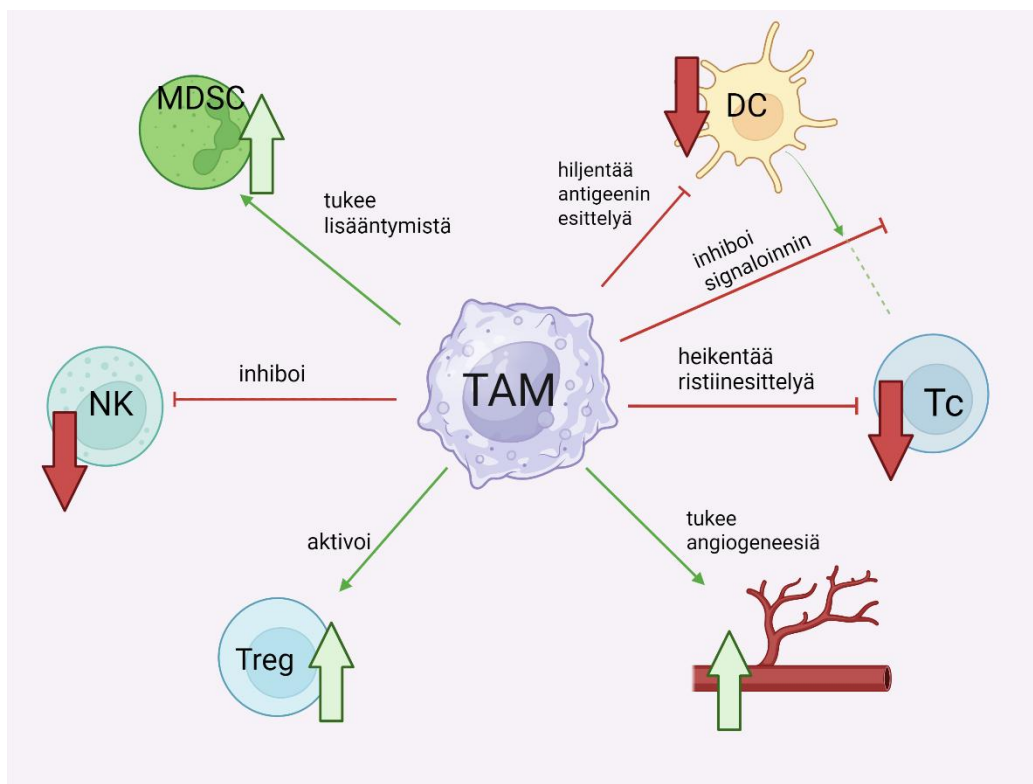
lymfosyyteille (Aloisi ja muut, 1998; Tran ja muut, 1998; Beauvillain ja muut, 2008; Jarry ja muut, 2013).

Mikroglia-solut voivat myös kääntyä immuunijärjestelmää vastaan kasvainsolujen vuorovaikutusten aktivoimina (Markovic ja muut, 2005). Mikroglia-solut vapauttavat tekijöitä, jotka tukevat glioomasolujen solusyklille ja kasvulle keskeistä PI-3K/Akt -signaalinvälitystietä (Joy ja muut, 2003; Sliwa ja muut, 2007). Tämä johtaa kasvaimen kasvun ja leviämisen voimistumiseen. Glioblastooma voi myös heikentää mikroglia-solujen antigeenin esittelykykyä hiljentämällä niiden MHC II -molekyylien ekspressiota. Tätä on pohdittu erääksi selittäjäksi gliomien kyvylle piiloutua immuunijärjestelmältä (Qian ja muut, 2018).

3.2 TAM-solut tukevat kasvaimen selviämistä

Tulehdustilojen yhteydessä veri-aivoesteen toiminta häiriintyy, ja tällöin aivoihin päätyy myös verenkierron monosyyttejä (Ajami ja muut, 2011; Hambardzumyan ja muut, 2016). Tuumoriassoisoidut makrofagit ovat aivokasvaimen mikroympäristön soluja, jotka koostuvat pääasiassa mikroglia-soluista sekä veri-aivoesteen läpi kulkeutuneista makrofageista. Tavanomaisesti makrofagit ovat immuunijärjestelmän soluja, jotka nimensä mukaisesti toimivat patogeenien syöjäsoluina. TAM:t ovat fenotyypiltään muuttuneita makrofageja, jotka edesauttavat kasvaimen kasvua ja leviämistä (Müller ja muut, 2015; Hambardzumyan ja muut, 2016). Vastaavasti TAM:n fenotyyppien muokkauksella on havaittu heikentävä vaikutus glioblastooman kasvu- ja leviämiskykyyn: Pyonteck työryhmineen (2013) inhiboi TAM-solujen erilaistumiselle keskeisen tyrosiinikinaasireseptori CSF-1 toimintaa, jolloin gliooman kasvukyky heikkeni merkittävästi.

TAM:n määrä kasvaakin kasvaimen kasvun ja leviämisen yhteydessä (Hoogstrate ja muut, 2023). TAM:t säätelevät kasvaimen mikroympäristöä vapauttamalla erilaisia yhdisteitä, kuten angiogeneesiä promotoivia vaskulaarisia endoteelisiä kasvutekijöitä (Lin ja muut, 2007). Samoin TAM:n erittämällä matriisin metalloproteinaaseilla on havaittu yhteys kasvainsolujen voimakkaampaan kasvuun (Qiao ja muut, 2019). TAM-solut edesauttavat kasvaimen kasvua myös häiritsemällä immuunisolujen toimintaa (kuva 3). Muun muassa TAM:n tyrosiinikinaasi on yhdistetty terveiden mikroglia-solujen toimintaa säätelevien signalointien heikkenemiseen (Fourgeaud ja muut, 2016).



Kuva 3. TAM-solut aktivoivat ja hiljentävät kasvaimen mikroympäristön soluja. Punaiset viivat kuvaavat inhiboivaa ja vihreät aktivoivaa vuorovaikutusta. TAM-signaali estää sytotoksisten T-solujen (Tc) ja dendriittisolujen (DC) vuorovaikutuksia muun muassa alasajamalla MHC-molekyyliden ekspressiota ja inhiboimalla signaalin reseptoriaalueita. TAM:t houkuttelevat paikalle MDSC-soluja, eli immunosuppressiivisia, myeloidiperäisiä vaimentajasoluja, ja vauhdittavat niiden jakautumista. Lisäksi TAM:t aktivoivat säätelijä-T-soluja (Treg), jotka ajavat immuunivastetta alas. Samoin TAM:t aloittavat reaktioketjun, jonka päätteeksi muodostuu verisuonten muodostumista edesauttavia tekijöitä. Kuva mukailen Ji ja muut 2024. Kuva laadittu Biorender.com.

3.3 T-soluja rekrytoidaan ja vaimennetaan

T-solut, kuten auttaja-T-solut (T_H), sytotoksiset T-solut (T_C) ja säätelijä-T-solut (T_{REG}) ovat hankittuun immuunivasteeseen liittyviä lymfosyytteja. Toimiakseen ne vaativat solureseptorivälitteisen vuorovaikutuksen antigeeniä esittelevän solun kanssa. Normaalitilanteessa aivokudoksessa ei juuri havaita T-soluja, eli veri-aivoesteen läpäisseet T-lymfosyytit viestivät vauriosta, kuten autoimmuunisairauksista, traumaista tai aivokasvaimista (Louveau ja muut, 2015b).

T_{REG}-solut ovat keskeisiä elimistön immuunivasteen säätelyssä, ja niillä onkin tunnistettu merkittävä rooli kasvaimen kasvun ja leviämisen vaatiman immuunivasteen alasajon aiheuttajina (Fecci ja muut, 2006; Crane ja muut, 2012). T-soluista erityisesti säätelijä-T-solujen suhteellisen osuuden on havaittu lisääntyvän aggressiivisimmin kasvavissa tuumoreissa (El Andaloussi ja Lesniak, 2006 ja 2007; Heimberger ja muut, 2008). Aslan työryhmineen (2020) yhdistää glioblastoomien vastustuskyvyn immunoterapeuttisille menetelmille keskeisesti T_{REG}-solujen lisääntymiseen ja T_H-lymfosyyttien vähenemiseen.

3.4 Kasvainsolut ja immuunisolut kilpailevat tilasta ja energiasta

Immuunisolujen ja syöpäsolujen keskinäinen kilpailu glukoosinsaannista vaikuttaa suotuisasti tuumorigeneesiin ja heikentävästi immuunisolujen toimintaan (Chang ja muut, 2015). Syöpäsolujen monimuotoisia metaboliareittejä on tutkittu jo vuosisata sitten (Warburg, 1925; Crabtree 1929), ja aerobisen glykolyysin käsite on vakiintunut osaksi syövän biokemiallisia mekanismeja. Tällä tarkoitetaan kasvainsoluille tyypillistä kykyä käsitellä glukoosia laktaatiksi, vaikka ympäristössä olisi happea tarjolla. Oksidatiivisella fosforylaatiolla muodostuu merkittävästi enemmän energiamolekyyli ATP:ta kuin käymisreaktiossa, mutta laktaattia voidaan muodostaa huomattavasti nopeammin. Tämä on tulkittu eduksi kasvaimen kilpailussa muiden ympäristön solujen kanssa (Pfeiffer ja muut, 2001; Slavov ja muut, 2014; Liberti & Locasale, 2016).

3.4.1 Hapan ympäristö heikentää immuunisolujen toimintaa

Paitsi käyttämällä yhteisiä glukoosivaroja, syöpäsolujen vapauttama laktaatti happamoittaa tuumorin mikroympäristöä ja heikentää näin immuunisolujen toimintaa monin mekanismein. Syöpäsolut voivat inhiboida T_C-solujen laktaatin poiston mekanismeja, jolla taas on merkittävä vaikutus solun sytokiinien, kuten IL-2 ja INF- γ tuotantoon (Fischer ja muut, 2007; Menk ja muut, 2018; Marin ja muut, 2019).

Ympäristön happamoituminen on yhdistetty taustamekanismina glykolyyttisten entsyymien toiminnan muutoksiin: Quinn työryhmineen (2020) arvioi, että laktaattipitoisuuden kasvaessa hapan ympäristö indusoi NAD⁺:n pelkistystä NADH:ksi, mikä vaikuttaa erityisesti glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasin toimintaan. Kyseinen entsyymi on keskeinen T-solujen jakautumiselle olennaisen seriinin muodostumiselle. Näin laktaatin kertyminen tuumorin mikroympäristöön epäsuorasti inhiboi T-solujen lisääntymistä ja kasvua, mikä

vaikuttaa immuunivasteen tehokkuuteen. Samoin kasvainsolujen erittämä laktaatti heikentää dendriittisolujen antigeenin esittelykykyä ja vaimentaa niiden aktivaatiota immuunivasteessa (Kreutz ja muut, 2004; Gottfried ja muut, 2006; Kanemaru ja muut, 2021). Walenta työryhmineen (1997; 2000; 2004) yhdistääkin TME:n korkean laktaattipitoisuuden myös korkeaan metastaasiriskiin.

3.4.2 Isositraattidehydrogenaasin mutaatiot

Glioblastoomien mutaatio-ominaisuuksista ei aina ole kasvainsolukolle etua. Glioomasolujen isositraattidehydrogenaasin (IDH1 ja IDH2) mutaatioilla on todettu yhteys gliooman lievempään aggressiivisuuteen, kun on verrattu mutaatioita villityypin tuumoreihin. Mutatoituneissa kasvaimissa on havaittu huomattavasti sekä aivoissa alkuperäisesti muodostuneita että muualta kehosta veri-aivoesteen läpi kulkeutuneita toiminnallisia makrofageja (Klemm ja muut, 2020). Samoin immuunivastetta alasajavia T_{REG}-soluja on todettu suhteellisesti pienempiä määriä. Tämä voisi viitata mutaatioiden villityyppejä heikompaan kasvaimen lisääntymiskykyyn, jolloin immuunisolujen määrän ja aktiviteetin kasvu mahdollistuu.

Käytännössä IDH-mutaatio perustuu sen eri arginiinitähteiden aminohappotasoiseen mutaatioon, jolloin entsyymin aktiivisen keskuksen rakenne muuttuu (Ward ja muut, 2010). Tällä on vaikutusta α -ketoglutaratin muodostumiseen, mikä on muun muassa sitruunahappokierron keskeinen vaihe. Erityisesti gliomien IDH1-entsyymissä tunnetaan mutatoitunut Arg132, mitä tavataan harvoin muiden syöpätyyppien yhteydessä (Bleeker ja muut, 2009; Kang ja muut, 2009; Yan ja muut, 2009; Choi ja muut, 2018). IDH-mutaatioiden onkin todettu vastaavan syöpähoitoihin villityyppejä tehokkaammin, mikä puoltaisi sen merkitystä kasvaimen energiantuotantokyvyn heikkenemisessä.

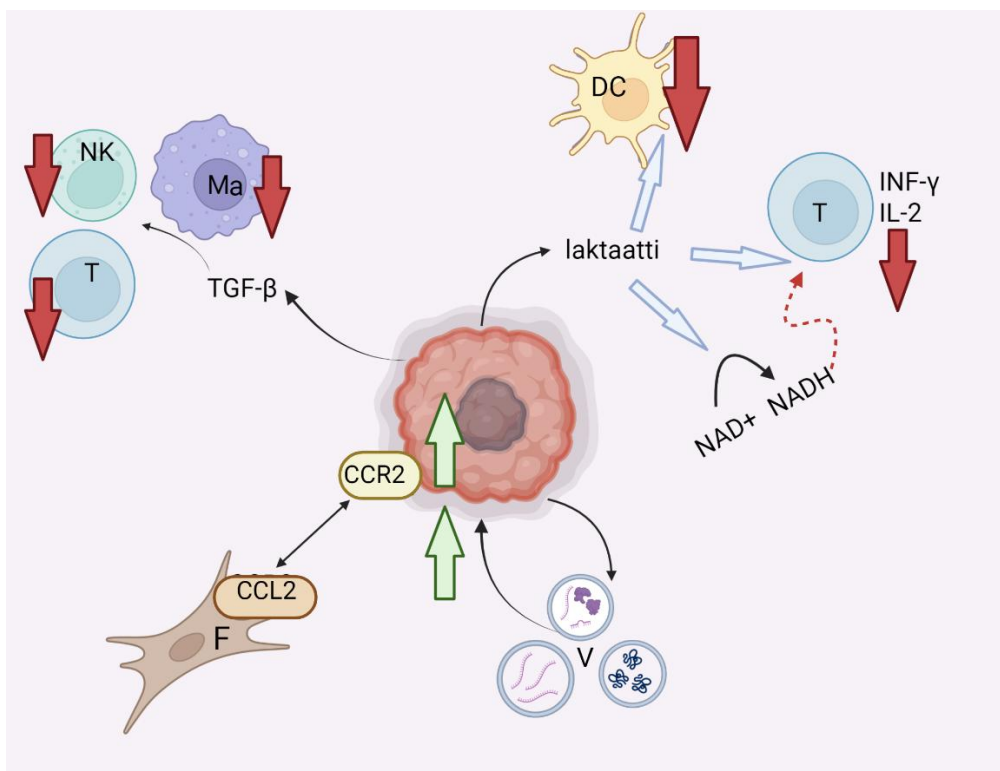
3.5 Glioblastooman ja immuunisolujen reseptorivuorovaikutuksia

Gliomat toimivat monin reseptorivuorovaikutuksin ympäristönsä immuunisolujen kanssa, ja erittävät erilaisia sytokiineja, kemokiineja ja muita yhdisteitä turvatakseen omaa selviytymistään. Glioblastoomasolut tuottavat muun muassa kynureniiniä, joka aktivoi TAM:en AHR-reseptoreita, ja vahvistaa näiden immuunivasteelta suojautumista (Takenaka ja muut, 2019). Se myös indusoi CD39 ekspressiota, minkä on todettu vahvistavan kykyä suojautua sytotoksisilta T-soluilta. Samoin glioblastoomat tuottavat T-solusuppressoria

(*glioblastoma derived T-cell suppressor factor*), joka inhiboi sytotoksisia T-soluja (Siepl ja muut, 1988; Kuppner ja muut, 1989). Samaan perheeseen kuuluva TGF- β (*transforming growth factor*) on monin tavoin immuunijärjestelmää säätelevä, solujen kasvua edistävä sytokiini. Sillä on kuitenkin havaittu myös makrofageja, T-soluja sekä NK-soluja inhiboivia ominaisuuksia (Rook ja muut, 1986; Chen ja muut, 2005; Derynck ja muut, 2021). Osa T-soluista voi kuitenkin välttyä glioblastooman erittämien sytokiinien immunosuppressiivisilta vaikutuksilta, mikäli niiltä puuttuu esim. mutaation seurauksena TGF- β -reseptori (Fontana ja muut, 2007). Glioblastoomat erittävät myös mikrovesikkeleitä, jotka promotoivat ympäristönsä tuumorisolulinjan kasvua (Skog ja muut, 2008). Vesikkelit sisältävät muun muassa mRNA:ta, miRNA:ta sekä angiogeenisiä, tubulusten muodostumista tehostavia proteiineja. Näiden avulla endoteelisolujen toiminta mukautuu tuumorikasvua suosivaksi.

Glioomien yhteydessä on todettu myös kantasolutyypisiä solupopulaatioita, joilla Ignatova työryhmineen (2002) ja Kondo työryhmineen (2004) arvioivat olevan keskeinen rooli glioomien maligniteetille ja kasvainten heterogeenisyyden muodostumiselle. Glioblastoomakantasolut sijaitsevat aivojen perivaskulaarituloissa, eli verisuonia ympäröivillä alueilla. Niillä on todettu rooli TAM:en aktivoinnissa reseptorivälitteisesti, ja ne ovat monimuotoisuudessaan myös hyvin vastustuskykyisiä kemoterapialle ja sädehoidoille (Bleau ja muut, 2007; Wu ja muut, 2010; Yi ja muut, 2011).

Glioblastoomakantasolut vaikuttavat myös ympäristönsä fibroblastien toimintaan. Fibroblastit ovat sidekudossoluja, jotka immuunijärjestelmän sytokiinien kanssa edesauttavat kudoksen uusiutumista kudosaaurion, kuten aivoissa verenkiertohäiriön tai traumaattisen vamman, jälkeen (Ewing-Crystal ja muut, 2025). Glioomiin yhdistettyjen fibroblastien (*glioma-associated fibroblasts*) ja GBM-kantasolujen väliset kemotaktiset vuorovaikutukset on tunnistettu syöpähoitojen kehittymiselle tärkeänä tutkimuskohteena (Jain ja muut, 2023). Mikroympäristön fibroblastien tarkkaa roolia glioblastooman immuunievaasiassa ei vielä tunneta, mutta Zuo tutkimusryhmineen (2024) on kuvannut fibroblastien CCL2-CCR2-signalointia ja sen inhiboinnin vaikutusta hoitovasteen kohenemiseen. CCL2-CCR2-signalointi onkin jo aiemmin tunnistettu tuumorin angiogeneesiä ja metastasointia edistävänä tekijänä (Huang ja muut, 2007; Chang ja muut, 2016; Shono ja muut, 2020). Perelroizen työryhmineen (2022) yhdistää astrosyyttien ekspressoiman CCL2:n lisäävän erityisesti tuumorigeneesiä edistävien makrofagialatyyppien muodostumista. Erilaisia soluvuorovaikutuksia on esitelty kuvassa 4.



Kuva 4. Glioblastooman soluvuorovaikutuksia tuumorimikroympäristössä. Glioblastooman metaboliaprosessit muodostavat laktaattia, joka happamoittaa ympäristöä ja häiritsee dendriittisolujen (DC) ja T-solujen (T) sytokiinitoimintaa. Laktaatti tehostaa NAD⁺ pelkistymistä NADH:ksi, jolla on vaikutusta T-solujen metaboliaan ja jakautumiskykyyn. Glioblastooma erittää myös TGF-β:aa, joka inhiboi immuunisolujen, kuten T-solujen, NK-solujen (NK) ja makrofagien (Ma) aktivoitumista. Omaa kasvuaan glioblastooma edistää CCR2-CCL2-vuorovaikutuksilla ympäristön fibroblastien (F) kanssa. Samoin glioblastooma erittää nukleiinihappoja ja proteiineja sisältäviä mikrovesikkeleitä (V), jotka vuorostaan tukevat kasvaimen kasvua ja ympäristön angiogeneesiä. Kuva laadittu Biorender.com.

4 Gliomien immunoterapeuttiset hoitomuodot

Immunoterapialla tarkoitetaan immuunijärjestelmän ja sen solujen toimintaan perustuvia syöpähoidon menetelmiä. Hoitovasteeseen vaikuttaa kasvaimen sijainnin lisäksi sen monimuotoiset onkogeeniset ominaisuudet, ja glioblastoomapotilaista vain osa hyötyy immunoterapiasta eliniän pidentämisessä (Bouffet ja muut, 2016; Johanns ja muut, 2016; Kluger ja muut, 2019; Sperduto ja muut, 2020; Giacomo ja muut, 2023). Erilaisia hoitomuotoja on kuitenkin tutkittu hoitovasteen kohentumista tavoiteltaessa.

Yleisin sädehoitojen yhteydessä käytetty kemoterapeuttinen aine on temozolomidi, jonka toimintamekanismi perustuu DNA:n puriiniemästen metylointiin ja johtaa kohteena olevan kasvainsolun apoptoosiin (Stevens & Newlands, 1993; Stupp ja muut, 2005 ja 2009). Glioblastooman onkogeeniset ominaisuudet ja klonaalinen vaihtelu kuitenkin heikentävät temozolomidin vaikutusta (Wick ja muut, 2009). Kun kasvaimen mikroympäristön immuunisolujen roolia on alettu ymmärtää paremmin, immuunisolujen aktivoimiseen perustuvien, yksilöllisten hoitomenetelmien tutkimus on lisääntynyt.

4.1 Immuunivasteen vapauttajat aktivoivat inhiboituja immuunisoluja

Immuunivasteen vapauttajat (*immune checkpoint inhibitors*) ovat syöpähoidoissa käytettyjä vasta-aineita, jotka toimintaperiaatteellaan tehostavat sytotoksisten T-solujen kykyä hyökätä syöpäsoluja vastaan (Vihinen ja muut, 2019). Glioblastooman mikroympäristö inaktivoi T_C-solujen toimintaa pääasiassa PD-1 ja CTLA-4 avulla, joten immuunivasteen vapauttajia kohdistetaan pitkälti näihin (Ishida ja muut, 1992; Wilcox ja muut, 2018).

PD-1 on ohjelmoidun solukuoleman proteiini, joka säätelee sytotoksisten T-solujen ominaisuuksia immuunivasteen aikana. T-solun PD-1 reagoiessa ligandinsa kanssa se rajoittaa T-solun toimintaa heikentämällä sen lisääntymiskykyä, rajoittamalla sytokiinituotantoa ja ohjelmoimalla apoptoosin (Wilcox ja muut, 2018). Tämä on tärkeä prosessi immuunivasteen alajossa esimerkiksi infektion yhteydessä patogeenin tuhoamisen päätteeksi, mutta syövän yhteydessä PD-1 siis estää T-solun tarkoituksenmukaisen toiminnan. Glioblastoomissa, jotka ekspressoivat runsaasti PD-1 sitovaa PD-1-ligandia, onkin todettu heikompi hoitovaste verrattuna tavanomaista määrää ilmentäviin (Nduom ja muut, 2016). CTLA-4 (sytotoksinen T-lymfosyyttiassosioitu antigeeni 4) taas on T-solureseptori CD28:n homologi, joka kilpailee

tämän kanssa sitoutumisesta antigeeniä esittelevien solujen kostimulatorisiin ligandeihin CD80/86. Tämän onkin todettu heikentävän antigeenin tunnistusta ja näin T-solujen aktivoitumista (Leach ja muut, 1996; Chambers ja muut, 2001).

Immunoterapiassa PD-1 ja CTLA-4 pyritään inhiboimaan mahdollisimman tarkasti niihin sitoutuvilla vasta-aineilla. Tällä hetkellä faaseissa I-III tutkittuja, PD-1 kohdennettuja vasta-aineita ovat mm. nivolumabi, pembrolizumabi ja durvalumabi, sekä PD-1-CTLA-4-yhdistelmämuotoisena ipilimumabi ja tremelimumabi (Wilcox ja muut, 2018). Näillä pyritään potilaan oman immuunijärjestelmän toiminnan aktivoimiseen ja palauttamaan sytotoksisten T-solujen kyky hyökätä kasvainta vastaan, kun PD-1 ja CTLA-4-sitoutuminen on estetty. Guan työryhmineen (2021) havaitsi, että CTLA-4-kohdistettu immuunivasteen vapautus edesauttaa T-solujen ohella myös makrofagien pääsyä tuumorin mikroympäristöön, näin vielä tehostaen immuunivasteen aktivoitumista.

4.2 Glioblastoomarokotteiden kehitys etenee hitaasti

Rokotteilla pyritään tavanomaisesti pohjustamaan immuunijärjestelmän kykyä puolustautua patogeeneilta esittelemällä patogeenin ominaisuuksia, kuten tiettyä pinta-antigeeniä. Näin elimistö voi muodostaa vasta-aineita jo ennen varsinaisen patogeenin kohtaamista. Viruksiin liittyvissä syövässä, kuten ihmisen papilloomaviruksen aiheuttamassa kohdunkaulan syövässä, rokotteet on todettu merkittävän hyödyllisiksi syövän ennaltaehkäisyssä (Crews ja muut, 2021; Kjaer ja muut, 2021). Glioblastooman kaltaiseen, ei-virusperäiseen syövän muodostumisen mekanismiin rokotteilla ei kliinisissä kokeissa ole todettu merkittävää vaikutusta (Schuster ja muut, 2015; Weller ja muut, 2017; Ahluwalia ja muut, 2023). Saxena työryhmineen (2021) summaa rokotteen vaikuttavan sitä tehokkaammin, mitä pienemmät sairauden aiheuttama elimistön kuormitus ja systeeminen tai paikallinen immuunivasteen heikentyminen ovat, sekä mitä tehokkaampi T_H - ja T_C -solujen aktivoituminen on. Kuten aiemmin on todettu, glioblastoomassa elimistön kuormitus ja immuunivasteen aleneminen onkin suurta, kun taas auttaja- ja säätelijälymfosyyttien aktivoituminen heikentynyttä.

Rokotemuotoja on erilaisia, mutta glioblastooman osalta keskeisesti on tutkittu neoantigenejä eli tuumorispesifisiä antigenejä (TSA), sekä tuumoriassoioituja antigenejä (TAA) (Fan ja muut, 2023). TSA:ta voidaan saada somaattisista mutaatioista, joita esiintyy vain kasvainsoluissa. Glioblastooman runsaan heterogeenisyyden vuoksi antigeeneistä toistaiseksi tunnetaan parhaiten EGFRvIII, eli epidermaalisen kasvutekijän reseptorivariantti III

deleetiomutaatio (Brennan ja muut, 2013; Schuster ja muut, 2015). EGFRvIII on yhdistetty glioblastooman nopeaan etenemiseen ja täten huonompaan eliniänodotteeseen, mikä tekee siitä tärkeän terapeuttisen intervention kohteen (Yuan ja muut, 2025). Kuitenkin kliinisissä kokeissa vaste on ollut niukka, minkä syyksi on epäilty kasvaimen kykyä esimerkiksi vähentää EGFRvIII ekspressiota terapeuttisten toimenpiteiden myötä, jolloin juuri tähän kohdistetut vasta-aineet jäävät tehottomiksi (Schreiber ja muut, 2011; Wang ja muut, 2016). TSA:t ovat myös yksilökohtaisia niiden mutaatio-ominaisuuksiin liittyen, mikä vaikeuttaa yleistasoisten rokotteiden laatimista (Lang ja muut, 2022).

TAA:t taas voivat esiintyä myös terveissä soluissa, vaikka tyypillisesti ne ovat yliedustettuina kasvainsoluissa (Yi ja muut, 2024). TAA:n kohdistettujen rokotteiden mahdollisuuksiin vaikuttaa, mitkä muut solut kasvaimen ohella ekspressoivat näitä antigeenejä – mikäli näitä havaitaan soluissa, jotka eivät ole elinkyvyille välttämättömiä (kuten lisääntymiselimet tai B-solut), rokote voi olla mahdollinen kokeiltavaksi (Kowalewski ja muut, 2015; Schuster ja muut, 2017; Haen ja muut, 2020). Sekä TSA:n että TAA:n osalta uusia antigeenejä kartoitetaan jatkuvasti, ja vaikka glioblastooman parantaminen ei ole nykytiedon valossa mahdollista, realistisena tavoitteena on kuitenkin potilaan eliniänodotteen pidentäminen ja elämänlaadun kohentaminen (Platten ja muut, 2021; Wang ja muut, 2021; Bonté ja muut, 2022; Wang ja muut, 2022; Latzer ja muut, 2024).

4.3 Hoitomuotoja etsitään erilaisista kohteista

Glioblastoomiin on siis vaikeaa kohdistaa systemaattisesti ja tehokkaasti toimivia syöpähoitoja. Tutkimuskirjallisuudessa selvitetäänkin intervention kohdentamista moniin eri glioblastooman TME:n kohteisiin. Näitä ovat pääasiallisesti immunosuppressiota ja tuumorigeneesiä edesauttavat, toiminnaltaan muuttuneet omat immuunisolut sekä näiden vapauttamat sytokiinit. Seuraavassa esitellään lyhyesti kaksi mahdollista intervention kohdetta: TGF- β -sytokiini ja immuunisoluista CAR-NK(T)-solulinja.

4.3.1 TGF- β inhibointi palauttaa immuunivastetta

Glioblastoomassa kasvutekijä TGF- β :n tuumorigeneettisten ominaisuuksien heikentämistä on tutkittu *in vitro* muun muassa inhiboimalla immuunisolujen TGF- β -reseptorien ekspressiota. Tämän todettiin parantavan NK-solujen, sytotoksisten T-solujen ja makrofagien pääsyä tuumorikudokseen, ja viittaisi johtaneen immuunivasteen osittaiseen kohenemiseen (Uhl ja

muut, 2004; Wesolowska ja muut, 2008). Tätä tukee myös Uedan tutkimusryhmän (2009) havainto hiiressä indusoidun gliooman immunosuppression heikkenemisestä, kun siihen kohdistettiin TGF- β :tä neutraloivaa monoklonaalista vasta-ainetta. Kun TGF- β -reseptori inhiboidaan, kyseistä sytokiinia ei pääse vapautumaan eikä näin estämään immuunisolujen toimintaa. Kliinisistä tutkimuksista ei kuitenkaan ole vielä saatavilla linjakasta näyttöä TGF- β inhiboinnin hyödyistä (Han ja muut, 2015a; Scherm ja muut, 2023; Golán-Cancela ja Caja, 2024).

4.3.2 Luontaisten tappajasolujen ja CAR-solujen lupaavia yhdistelmiä

Koska glioblastoomien heterogeisuus vaikeuttaa spesifien antigeenien löytämistä, näin ollen antigeenin esittelyä vaativien T-solujen käyttö ei välttämättä ole tehokkain ratkaisu (Shen ja muut 2020). NK-solut eivät tarvitse antigeenin esittelyä tunnistaakseen ja tuhotakseen patogeenin, ja niiden potentiaalia immunoterapeuttisissa menetelmissä onkin tutkittu tästä näkökulmasta (Barry ja muut, 2018; Böttcher ja muut, 2018; Zhou ja muut, 2019). Breznik tutkimusryhmineen (2022) toteaa NK-solujen sitovan ja hajottavan tehokkaasti glioblastoomakantasoluja ja tehostavan näin perinteistä kemoterapiaa.

CAR-solujen, eli kimeeristen antigeenireseptorisolujen, on katsottu mullistavan syöpähoitomahdollisuuksia erityisesti verisyöpien osalta (Zugasti ja muut, 2025). Niiden potentiaalia kiinteiden kasvaimien, kuten glioomien, osalta kartoitetaan tiiviisti (Majzner ja muut, 2022; Park ja muut, 2024). Erityisesti CAR-NK-solut ovat nousseet kiinnostaviksi tutkimuskohteiksi. Kliinisissä asetelmissä NK-soluja on annosteltu potilaalle sekä autologisina (potilaalta itseltään kerättyjä, aktivoituja soluja) että allogeenisina (terveeltä luovuttajalta peräisin olevia soluja), ja erityisesti allogeeniset variantit katsotaan lupaaviksi (Morimoto ja muut, 2023). Lin työryhmän (2025) laatima EGFRvIII-spesifinen, allogeeninen CAR-NKT-soluvariantti todettiin tehokkaaksi *ex vivo* -asetelmassa. Myös muista CAR-NK-solukombinaatioista on saatu mielekkäitä, jatkotutkimuksiin kannustavia tuloksia (Han ja muut, 2015b; Genßler ja muut, 2016; Zhang ja muut, 2016; Liu ja muut, 2020; Roller ja muut, 2024; Strassheimer ja muut, 2025).

5 Yhteenveto

Gliooman ja sen vaikeahoitoisimpien muotojen, glioblastoomien, tarkkaa etiologiaa, tuumorigeneesin mekanismeja ja immuunivasteen alasajon keinoja on tutkittu paljon. Niiden hoitomahdollisuudet ovat kuitenkin edelleen rajattuja ja potilaan eliniänodote vaatimaton. Normaalisti aivokudoksen alueella ei tavata monen muun elimen toimintaa vastaavia immuunisolupopulaatioita, sillä veri-aivoeste rajoittaa kiertävien immuunisolujen pääsyä aivokudokseen. Veri-aivoesteen toiminta häiriintyy tulehdus- ja aivovauriutilanteissa, kuten aivokasvainten muodostumisen yhteydessä. Glioblastooman mikroympäristö koostuu erilaista immuunijärjestelmän soluista, joiden alapopulaatiokohtainen määrä vaihtelee myös riippuen siitä, onko kyseessä primääristi aivoissa muodostunut gliooma, vai saanut alkunsa metastaattisesti verisuonituksesta kulkeutuneista kasvainsoluista. Glioblastoomilla on monien muiden kasvainten tavoin kyky muokata immuunisolujen toimintaa kasvaimen kasvua edistäväksi muun muassa vaimentamalla muiden immuunisolujen aktivoitumista. Keskeisinä tässä tunnetaan tuumoriassoioidut makrofagit ja säätelijä-T-solut.

Hoidon kohdentamista vaikeuttaa immuunivasteen muuttumisen lisäksi glioblastoomien runsas geneettinen vaihtelu, jolloin immunoterapeuttiset ratkaisut ovat rajallisia. Lisäksi ongelmallista on glioblastooman taipumus tunkeutua terveeseen aivokudokseen, jolloin totaalinen poistaminen leikkauksella on käytännössä mahdotonta. Tällä hetkellä glioblastooman hoidossa käytetään eniten radiologisten hoitojen ohella temozolomidipohjaista kemoterapiaa. Kuitenkin glioblastooman immunoterapeuttisia ratkaisuja on tutkittu erilaisin prekliinisin ja kliinisin asetelmin, ja esimerkiksi NK-soluihin, mikroglia-soluihin ja makrofageihin, TGF- β -sytokiinin toimintaan ja rokotteisiin perustuvia ratkaisuja on pohdittu. Vaikka glioblastooma on vaikeahoitoinen ja käytännössä kuolemaan johtava syöpämuoto, voidaan kehittyvän tutkimustiedon myötä toivoa saavutettavan uusia, toipumiseen johtavia läpimurtoja.

Lähteet

Ahluwalia, M. S., Reardon, D. A., Abad, A. P., Curry, W. T., Wong, E. T., Figel, S. A., Mechtler, L. L., Peereboom, D. M., Hutson, A. D., Withers, H. G., Liu, S., Belal, A. N., Qiu, J., Mogensen, K. M., Dharma, S. S., Dhawan, A., Birkemeier, M. T., Casucci, D. M., Ciesielski, M. J., & Fenstermaker, R. A. (2023). Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, *41*(7), 1453–1465. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00996>

Ajami, B., Bennett, J. L., Krieger, C., McNagny, K. M., & Rossi, F. M. V. (2011). Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nature Neuroscience*, *14*(9), 1142–1149. <https://doi.org/10.1038/nn.2887>

Alcantara Llaguno, S. R., & Parada, L. F. (2016). Cell of origin of glioma: Biological and clinical implications. *British Journal of Cancer*, *115*(12), 1445–1450. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.354>

Aloisi, F., Ria, F., Penna, G., & Adorini, L. (1998). Microglia are more efficient than astrocytes in antigen processing and in Th1 but not Th2 cell activation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *160*(10), 4671–4680.

Armento, A., Ehlers, J., Schötterl, S., & Naumann, U. (2017). Molecular Mechanisms of Glioma Cell Motility. *Exon Publications*, 73–93. <https://doi.org/10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch5>

Aslan, K., Turco, V., Blobner, J., Sonner, J. K., Liuzzi, A. R., Núñez, N. G., De Feo, D., Kickingeder, P., Fischer, M., Green, E., Sadik, A., Friedrich, M., Sanghvi, K., Kilian, M., Cichon, F., Wolf, L., Jähne, K., von Landenberg, A., Bunse, L., ... Platten, M. (2020). Heterogeneity of response to immune checkpoint blockade in hypermutated experimental gliomas. *Nature Communications*, *11*, 931. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14642-0>

Barry, K. C., Hsu, J., Broz, M. L., Cueto, F. J., Binnewies, M., Combes, A. J., Nelson, A. E., Loo, K., Kumar, R., Rosenblum, M. D., Alvarado, M. D., Wolf, D. M., Bogunovic, D., Bhardwaj, N., Daud, A. I., Ha, P. K., Ryan, W. R., Pollack, J. L., Samad, B., ... Krummel, M. F. (2018). A natural killer–dendritic cell axis defines checkpoint therapy–responsive tumor microenvironments. *Nature Medicine*, *24*(8), 1178–1191. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0085-8>

- Beauvillain, C., Donnou, S., Jarry, U., Scotet, M., Gascan, H., Delneste, Y., Guermonprez, P., Jeannin, P., & Couez, D. (2008). Neonatal and adult microglia cross-present exogenous antigens. *Glia*, *56*(1), 69–77. <https://doi.org/10.1002/glia.20565>
- Bleau, A.-M., Hambardzumyan, D., Ozawa, T., Fomchenko, E. I., Huse, J. T., Brennan, C. W., & Holland, E. C. (2009). PTEN/PI3K/Akt pathway regulates the side population phenotype and ABCG2 activity in glioma tumor stem-like cells. *Cell stem cell*, *4*(3), 226–235. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.01.007>
- Bleeker, F. E., Lamba, S., Leenstra, S., Troost, D., Hulsebos, T., Vandertop, W. P., Frattini, M., Molinari, F., Knowles, M., Cerrato, A., Rodolfo, M., Scarpa, A., Felicioni, L., Buttitta, F., Malatesta, S., Marchetti, A., & Bardelli, A. (2009). IDH1 mutations at residue p.R132 (IDH1R132) occur frequently in high-grade gliomas but not in other solid tumors. *Human Mutation*, *30*(1), 7–11. <https://doi.org/10.1002/humu.20937>
- Bonté, P.-E., Arribas, Y. A., Merlotti, A., Carrascal, M., Zhang, J. V., Zueva, E., Binder, Z. A., Alanio, C., Goudot, C., & Amigorena, S. (2022). Single-cell RNA-seq-based proteogenomics identifies glioblastoma-specific transposable elements encoding HLA-I-presented peptides. *Cell Reports*, *39*(10). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110916>
- Bouffet, E., Larouche, V., Campbell, B. B., Merico, D., de Borja, R., Aronson, M., Durno, C., Krueger, J., Cabric, V., Ramaswamy, V., Zhukova, N., Mason, G., Farah, R., Afzal, S., Yalon, M., Rechavi, G., Magimairajan, V., Walsh, M. F., Constantini, S., ... Tabori, U. (2016). Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(19), 2206–2211. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.6552>
- Breckwoldt, M. O., Bode, J., Sahm, F., Krüwel, T., Solecki, G., Hahn, A., Wirthschaft, P., Berghoff, A. S., Haas, M., Venkataramani, V., von Deimling, A., Wick, W., Herold-Mende, C., Heiland, S., Platten, M., Bendszus, M., Kurz, F. T., Winkler, F., & Tews, B. (2019). Correlated MRI and Ultramicroscopy (MR-UM) of Brain Tumors Reveals Vast Heterogeneity of Tumor Infiltration and Neovascularization in Preclinical Models and Human Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01004>
- Brennan, C. W., Verhaak, R. G. W., McKenna, A., Campos, B., Noushmehr, H., Salama, S. R., Zheng, S., Chakravarty, D., Sanborn, J. Z., Berman, S. H., Beroukhi, R., Bernard, B., Wu, C.-J., Genovese, G., Shmulevich, I., Barnholtz-Sloan, J., Zou, L., Vegesna, R., Shukla, S. A., ...

McLendon, R. (2013). The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell*, *155*(2), 462–477. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>

Breznik, B., Ko, M.-W., Tse, C., Chen, P.-C., Senjor, E., Majc, B., Habič, A., Angelillis, N., Novak, M., Župunski, V., Mlakar, J., Nathanson, D., & Jewett, A. (2022). Infiltrating natural killer cells bind, lyse and increase chemotherapy efficacy in glioblastoma stem-like tumorspheres. *Communications Biology*, *5*(1), 436. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03402-z>

Brooks, L. J., Clements, M. P., Burden, J. J., Kocher, D., Richards, L., Devesa, S. C., Zakka, L., Woodberry, M., Ellis, M., Jaunmuktane, Z., Brandner, S., Morrison, G., Pollard, S. M., Dirks, P. B., Marguerat, S., & Parrinello, S. (2021). The white matter is a pro-differentiative niche for glioblastoma. *Nature Communications*, *12*(1), 2184. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22225-w>

Bunse, L., Bunse, T., Kilian, M., Quintana, F. J., & Platten, M. (2025). The immunology of brain tumors. *Science Immunology*, *10*(112), eads0449. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ads0449>

Böttcher, J. P., Bonavita, E., Chakravarty, P., Bles, H., Cabeza-Cabrerizo, M., Sammicheli, S., Rogers, N. C., Sahai, E., Zelenay, S., & Reis e Sousa, C. (2018). NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control. *Cell*, *172*(5), 1022-1037.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.004>

Chambers, C. A., Kuhns, M. S., Egen, J. G., & Allison, J. P. (2001). CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: Mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annual Review of Immunology*, *19*, 565–594. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.565>

Chang, A. L., Miska, J., Wainwright, D. A., Dey, M., Rivetta, C. V., Yu, D., Kanojia, D., Pituch, K. C., Qiao, J., Pytel, P., Han, Y., Wu, M., Zhang, L., Horbinski, C. M., Ahmed, A. U., & Lesniak, M. S. (2016). CCL2 Produced by the Glioma Microenvironment Is Essential for the Recruitment of Regulatory T Cells and Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Research*, *76*(19), 5671–5682. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0144>

Chang, C.-H., Qiu, J., O’Sullivan, D., Buck, M. D., Noguchi, T., Curtis, J. D., Chen, Q., Gindin, M., Gubin, M. M., van der Windt, G. J. W., Tonc, E., Schreiber, R. D., Pearce, E. J., & Pearce, E. L. (2015). Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell*, *162*(6), 1229–1241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016>

- Chen, J., McKay, R. M., & Parada, L. F. (2012). Malignant Glioma: Lessons from Genomics, Mouse Models, and Stem Cells. *Cell*, **149**(1), 36–47. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.009>
- Chen, M.-L., Pittet, M. J., Gorelik, L., Flavell, R. A., Weissleder, R., von Boehmer, H., & Khazaie, K. (2005). Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF- β signals in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**(2), 419–424. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408197102>
- Chen, R., Smith-Cohn, M., Cohen, A. L., & Colman, H. (2017). Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. *Neurotherapeutics*, **14**(2), 284–297. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0519-x>
- Chen, Y., Wang, X., Fang, J., Song, J., Ma, D., Luo, L., He, B., Xia, J., Lui, V. W. Y., Cheng, B., & Wang, Z. (2019). Mesenchymal stem cells participate in oral mucosa carcinogenesis by regulating T cell proliferation. *Clinical Immunology*, **198**, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.12.001>
- Choi, S., Yu, Y., Grimmer, M. R., Wahl, M., Chang, S. M., & Costello, J. F. (2018). Temozolomide-associated hypermutation in gliomas. *Neuro-Oncology*, **20**(10), 1300–1309. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy016>
- Crabtree, H. G. (1929). Observations on the carbohydrate metabolism of tumours. *Biochemical Journal*, **23**(3), 536–545. <https://doi.org/10.1042/bj0230536>
- Crane, C. A., Ahn, B. J., Han, S. J., & Parsa, A. T. (2012). Soluble factors secreted by glioblastoma cell lines facilitate recruitment, survival, and expansion of regulatory T cells: Implications for immunotherapy. *Neuro-Oncology*, **14**(5), 584–595. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos014>
- Crews, D. W., Dombroski, J. A., & King, M. R. (2021). Prophylactic Cancer Vaccines Engineered to Elicit Specific Adaptive Immune Response. *Frontiers in Oncology*, **11**, 626463. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.626463>
- Demuth, T., & Berens, M. E. (2004). Molecular Mechanisms of Glioma Cell Migration and Invasion. *Journal of Neuro-Oncology*, **70**(2), 217–228. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-2751-6>
- DeNardo, D. G., Barreto, J. B., Andreu, P., Vasquez, L., Tawfik, D., Kolhatkar, N., & Coussens, L. M. (2009). CD4⁺ T Cells Regulate Pulmonary Metastasis of Mammary Carcinomas by

Enhancing Protumor Properties of Macrophages. *Cancer cell*, **16**(2), 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.018>

Derynck, R., Turley, S. J., & Akhurst, R. J. (2021). TGF- β biology in cancer progression and tumor immunotherapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, **18**(1), 9–34. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0403-1>

Eisenbarth, D., & Wang, Y. A. (2023). Glioblastoma heterogeneity at single cell resolution. *Oncogene*, **42**(27), 2155–2165. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02738-y>

El Andaloussi, A. & Lesniak, M. S. (2006). An increase in CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes of human glioblastoma multiforme. *Neuro-Oncology*, **8**(3), 234–243. <https://doi.org/10.1215/15228517-2006-006>

El Andaloussi, A., & Lesniak, M. S. (2007). CD4+CD25+FoxP3+ T-cell infiltration and heme oxygenase-1 expression correlate with tumor grade in human gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, **83**(2), 145–152. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9314-y>

Ewing-Crystal, N. A., Mroz, N. M., Larphaveesarp, A., Lizama, C. O., Pennington, R., Chiaranunt, P., Dennis, J. I., Chang, A. A., Merrill, E. D., Caryotakis, S. E., Kirthivasan, N., Teo, L., Tsukui, T., Katewa, A., McKinsey, G. L., Nelson, S. C. K., Ciesielska, A., Lummis, N. C., Pintarić, L., ... Molofsky, A. B. (2025). Dynamic fibroblast–immune interactions shape recovery after brain injury. *Nature*, **646**(8086), 934–944. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09449-2>

Fan, T., Zhang, M., Yang, J., Zhu, Z., Cao, W., & Dong, C. (2023). Therapeutic cancer vaccines: Advancements, challenges and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, 450. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01674-3>

Fecci, P. E., Mitchell, D. A., Whitesides, J. F., Xie, W., Friedman, A. H., Archer, G. E., Herndon, J. E., II, Bigner, D. D., Dranoff, G., & Sampson, J. H. (2006). Increased Regulatory T-Cell Fraction Amidst a Diminished CD4 Compartment Explains Cellular Immune Defects in Patients with Malignant Glioma. *Cancer Research*, **66**(6), 3294–3302. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3773>

Fischer, K., Hoffmann, P., Voelkl, S., Meidenbauer, N., Ammer, J., Edinger, M., Gottfried, E., Schwarz, S., Rothe, G., Hoves, S., Renner, K., Timischl, B., Mackensen, A., Kunz-Schughart, L., Andreesen, R., Krause, S. W., & Kreutz, M. (2007). Inhibitory effect of tumor cell–derived

lactic acid on human T cells. *Blood*, **109**(9), 3812–3819. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-035972>

Fontana, A., Bodmer, S., Frei, K., Malipiero, U., & Siepl, C. (2007). Expression of TGF- β 2 in Human Glioblastoma: A Role in Resistance to Immune Rejection? *Teoksessa Ciba Foundation Symposium 157—Clinical Applications of TGF- β* (s. 232–241). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470514061.ch15>

Fourgeaud, L., Través, P. G., Tufail, Y., Leal-Bailey, H., Lew, E. D., Burrola, P. G., Callaway, P., Zagórska, A., Rothlin, C. V., Nimmerjahn, A., & Lemke, G. (2016). TAM receptors regulate multiple features of microglial physiology. *Nature*, **532**(7598), 240–244. <https://doi.org/10.1038/nature17630>

Genßler, S., Burger, M. C., Zhang, C., Oelsner, S., Mildenerger, I., Wagner, M., Steinbach, J. P., & Wels, W. S. (2016). 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*, **5**(4), e1119354. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1119354>

Giacomo, A. M. D., Mair, M. J., Ceccarelli, M., Anichini, A., Ibrahim, R., Weller, M., Lahn, M., Eggermont, A. M. M., Fox, B., & Maio, M. (2023). Immunotherapy for brain metastases and primary brain tumors. *European Journal of Cancer*, **179**, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.012>

Gilbert, M. R., Dignam, J. J., Armstrong, T. S., Wefel, J. S., Blumenthal, D. T., Vogelbaum, M. A., Colman, H., Chakravarti, A., Pugh, S., Won, M., Jeraj, R., Brown, P. D., Jaeckle, K. A., Schiff, D., Stieber, V. W., Brachman, D. G., Werner-Wasik, M., Tremont-Lukats, I. W., Sulman, E. P., ... Mehta, M. P. (2014). *A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma*. The New England Journal of Medicine; Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308573>

Gocheva, V., Wang, H.-W., Gadea, B. B., Shree, T., Hunter, K. E., Garfall, A. L., Berman, T., & Joyce, J. A. (2010). IL-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion. *Genes & Development*, **24**(3), 241–255. <https://doi.org/10.1101/gad.1874010>

Golán-Cancela, I., & Caja, L. (2024). The TGF- β Family in Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**(2), 1067. <https://doi.org/10.3390/ijms25021067>

- Gosselin, D., Link, V. M., Romanoski, C. E., Fonseca, G. J., Eichenfield, D. Z., Spann, N. J., Stender, J. D., Chun, H. B., Garner, H., Geissmann, F., & Glass, C. K. (2014). Environment Drives Selection and Function of Enhancers Controlling Tissue-Specific Macrophage Identities. *Cell*, *159*(6), 1327–1340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.023>
- Gottfried, E., Kunz-Schughart, L. A., Ebner, S., Mueller-Klieser, W., Hoves, S., Andreesen, R., Mackensen, A., & Kreutz, M. (2006). Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. *Blood*, *107*(5), 2013–2021. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-1795>
- Guan, X., Wang, Y., Sun, Y., Zhang, C., Ma, S., Zhang, D., Li, D., & Jia, W. (2021). CTLA4-Mediated Immunosuppression in Glioblastoma is Associated with the Infiltration of Macrophages in the Tumor Microenvironment. *Journal of Inflammation Research*, *14*, 7315–7329. <https://doi.org/10.2147/JIR.S341981>
- Haen, S. P., Löffler, M. W., Rammensee, H.-G., & Brossart, P. (2020). Towards new horizons: Characterization, classification and implications of the tumour antigenic repertoire. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *17*(10), 595–610. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0387-x>
- Hambardzumyan, D., Gutmann, D. H., & Kettenmann, H. (2016). The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. *Nature neuroscience*, *19*(1), 20–27. <https://doi.org/10.1038/nn.4185>
- Han, J., Alvarez-Breckenridge, C. A., Wang, Q.-E., & Yu, J. (2015a). TGF- β signaling and its targeting for glioma treatment. *American Journal of Cancer Research*, *5*(3), 945–955.
- Han, J., Chu, J., Keung Chan, W., Zhang, J., Wang, Y., Cohen, J. B., Victor, A., Meisen, W. H., Kim, S., Grandi, P., Wang, Q.-E., He, X., Nakano, I., Chiocca, E. A., Glorioso III, J. C., Kaur, B., Caligiuri, M. A., & Yu, J. (2015b). CAR-Engineered NK Cells Targeting Wild-Type EGFR and EGFRvIII Enhance Killing of Glioblastoma and Patient-Derived Glioblastoma Stem Cells. *Scientific Reports*, *5*(1), 11483. <https://doi.org/10.1038/srep11483>
- Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2012). Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*, *21*(3), 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022>
- Heimberger, A. B., Abou-Ghazal, M., Reina-Ortiz, C., Yang, D. S., Sun, W., Qiao, W., Hiraoka, N., & Fuller, G. N. (2008). Incidence and prognostic impact of FoxP3⁺ regulatory T cells in

human gliomas. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **14**(16), 5166–5172. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0320>

Henriksson, R., Asklund, T., & Poulsen, H. S. (2011). Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: A review. *Journal of Neuro-Oncology*, **104**(3), 639–646. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0565-x>

Hoogstrate, Y., Draaisma, K., Ghisai, S. A., van Hijfte, L., Barin, N., de Heer, I., Coppieters, W., van den Bosch, T. P. P., Bolleboom, A., Gao, Z., Vincent, A. J. P. E., Karim, L., Deckers, M., Taphoorn, M. J. B., Kerkhof, M., Weyerbrock, A., Sanson, M., Hoeben, A., Lukacova, S., ... French, P. J. (2023). Transcriptome analysis reveals tumor microenvironment changes in glioblastoma. *Cancer Cell*, **41**(4), 678-692.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.019>

Huang, B., Lei, Z., Zhao, J., Gong, W., Liu, J., Chen, Z., Liu, Y., Li, D., Yuan, Y., Zhang, G.-M., & Feng, Z.-H. (2007). CCL2/CCR2 pathway mediates recruitment of myeloid suppressor cells to cancers. *Cancer Letters*, **252**(1), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.12.012>

Ignatova, T. N., Kukekov, V. G., Laywell, E. D., Suslov, O. N., Vrionis, F. D., & Steindler, D. A. (2002). Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro. *Glia*, **39**(3), 193–206. <https://doi.org/10.1002/glia.10094>

Iloff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., Benveniste, H., Vates, G. E., Deane, R., Goldman, S. A., Nagelhus, E. A., & Nedergaard, M. (2012). A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Science translational medicine*, **4**(147). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>

Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO Journal*, **11**(11), 3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>

Jain, S., Rick, J. W., Joshi, R. S., Beniwal, A., Spatz, J., Gill, S., Chang, A. C.-C., Choudhary, N., Nguyen, A. T., Sudhir, S., Chalif, E. J., Chen, J.-S., Chandra, A., Haddad, A. F., Wadhwa, H., Shah, S. S., Choi, S., Hayes, J. L., Wang, L., ... Aghi, M. K. (2023). Single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics reveal cancer-associated fibroblasts in glioblastoma with protumoral effects. *The Journal of Clinical Investigation*, **133**(5). <https://doi.org/10.1172/JCI147087>

- Jarry, U., Jeannin, P., Pineau, L., Donnou, S., Delneste, Y., & Couez, D. (2013). Efficiently stimulated adult microglia cross-prime naive CD8⁺ T cells injected in the brain. *European Journal of Immunology*, *43*(5), 1173–1184. <https://doi.org/10.1002/eji.201243040>
- Jessen, K. R. (2004). Glial cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *36*(10), 1861–1867. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.02.023>
- Ji, S., Shi, Y., & Yin, B. (2024). Macrophage barrier in the tumor microenvironment and potential clinical applications. *Cell Communication and Signaling*, *22*(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01424-6>
- Johanns, T. M., Miller, C. A., Dorward, I. G., Tsien, C., Chang, E., Perry, A., Uppaluri, R., Ferguson, C., Schmidt, R. E., Dahiya, S., Ansstas, G., Mardis, E. R., & Dunn, G. P. (2016). Immunogenomics of Hypermutated Glioblastoma: A Patient with Germline POLE Deficiency Treated with Checkpoint Blockade Immunotherapy. *Cancer Discovery*, *6*(11), 1230–1236. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0575>
- Joy, A. M., Beaudry, C. E., Tran, N. L., Ponce, F. A., Holz, D. R., Demuth, T., & Berens, M. E. (2003). Migrating glioma cells activate the PI3-K pathway and display decreased susceptibility to apoptosis. *Journal of Cell Science*, *116*(21), 4409–4417. <https://doi.org/10.1242/jcs.00712>
- Kanemaru, H., Mizukami, Y., Kaneko, A., Tagawa, H., Kimura, T., Kuriyama, H., Sawamura, S., Kajihara, I., Makino, K., Miyashita, A., Aoi, J., Makino, T., Masuguchi, S., Fukushima, S., & Ihn, H. (2021). A mechanism of cooling hot tumors: Lactate attenuates inflammation in dendritic cells. *iScience*, *24*(9), 103067. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103067>
- Kang, M. R., Kim, M. S., Oh, J. E., Kim, Y. R., Song, S. Y., Seo, S. I., Lee, J. Y., Yoo, N. J., & Lee, S. H. (2009). Mutational analysis of IDH1 codon 132 in glioblastomas and other common cancers. *International Journal of Cancer*, *125*(2), 353–355. <https://doi.org/10.1002/ijc.24379>
- Karimi, E., Yu, M. W., Maritan, S. M., Perus, L. J. M., Rezanejad, M., Sorin, M., Dankner, M., Fallah, P., Doré, S., Zuo, D., Fiset, B., Kloosterman, D. J., Ramsay, L., Wei, Y., Lam, S., Alsajjan, R., Watson, I. R., Roldan Urgoiti, G., Park, M., ... Walsh, L. A. (2023). Single-cell spatial immune landscapes of primary and metastatic brain tumours. *Nature*, *614*(7948), 555–563. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05680-3>

- Kim, J., Lee, I.-H., Cho, H. J., Park, C.-K., Jung, Y.-S., Kim, Y., Nam, S. H., Kim, B. S., Johnson, M. D., Kong, D.-S., Seol, H. J., Lee, J.-I., Joo, K. M., Yoon, Y., Park, W.-Y., Lee, J., Park, P. J., & Nam, D.-H. (2015). Spatiotemporal Evolution of the Primary Glioblastoma Genome. *Cancer Cell*, *28*(3), 318–328. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.07.013>
- Kjaer, S. K., Dehlendorff, C., Belmonte, F., & Baandrup, L. (2021). Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *113*(10), 1329–1335. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab080>
- Klemm, F., Maas, R. R., Bowman, R. L., Kornete, M., Soukup, K., Nassiri, S., Brouland, J.-P., Iacobuzio-Donahue, C. A., Brennan, C., Tabar, V., Gutin, P. H., Daniel, R. T., Hegi, M. E., & Joyce, J. A. (2020). Interrogation of the Microenvironmental Landscape in Brain Tumors Reveals Disease-Specific Alterations of Immune Cells. *Cell*, *181*(7), 1643-1660. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.007>
- Kluger, H. M., Chiang, V., Mahajan, A., Zito, C. R., Sznol, M., Tran, T., Weiss, S. A., Cohen, J. V., Yu, J., Hegde, U., Perrotti, E., Anderson, G., Amanda Ralabate, R. N., Kluger, Y., Wei, W., Goldberg, S. B., & Jilaveanu, L. B. (2019). Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00204>
- Kondo, T., Setoguchi, T., & Taga, T. (2004). Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(3), 781–786. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307618100>
- Kowalewski, D. J., Schuster, H., Backert, L., Berlin, C., Kahn, S., Kanz, L., Salih, H. R., Rammensee, H.-G., Stevanovic, S., & Stickel, J. S. (2015). HLA ligandome analysis identifies the underlying specificities of spontaneous antileukemia immune responses in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(2), E166-175. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416389112>
- Kreutz, M., Gottfried, E., Kunz-Schughart, L., Hoves, S., Andreesen, R., Muller-Klieser, W., & Mackensen, A. (2004). Tumor-Derived Lactic Acid Modulates Dendritic Cell Activation and Differentiation. *Blood*, *104*(11), 4246–4246. <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.4246.4246>
- Kuppner, M. C., Hamou, M.-F., Sawamura, Y., Bodmer, S., & Tribolet, N. de. (1989). *Inhibition of lymphocyte function by glioblastoma-derived transforming growth factor β 2*. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.2.0211>

- Lang, F., Schrörs, B., Löwer, M., Türeci, Ö., & Sahin, U. (2022). Identification of neoantigens for individualised cancer immunotherapy. *Nature reviews. Drug discovery*, **21**(4), 261–282. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00387-y>
- Lathia, J. D., Mack, S. C., Mulkearns-Hubert, E. E., Valentim, C. L. L., & Rich, J. N. (2015). Cancer stem cells in glioblastoma. *Genes & Development*, **29**(12), 1203–1217. <https://doi.org/10.1101/gad.261982.115>
- Latzer, P., Zelba, H., Battke, F., Reinhardt, A., Shao, B., Bartsch, O., Rabsteyn, A., Harter, J., Schulze, M., Okech, T., Golf, A., Kyzirakos-Feger, C., Kayser, S., Pieper, N., Feldhahn, M., Wünsche, J., Seitz, C., Hadaschik, D., Garbe, C., ... Biskup, S. (2024). A real-world observation of patients with glioblastoma treated with a personalized peptide vaccine. *Nature Communications*, **15**(1), 6870. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51315-8>
- Leach, D. R., Krummel, M. F., & Allison, J. P. (1996). Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science*, **271**(5256), 1734–1736. <https://doi.org/10.1126/science.271.5256.1734>
- Li, Y., Wang, J., Song, S.-R., Lv, S.-Q., Qin, J., & Yu, S.-C. (2024). Models for evaluating glioblastoma invasion along white matter tracts. *Trends in Biotechnology*, **42**(3), 293–309. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.09.005>
- Li, Y.-R., Zhu, Y., Li, Z., Shen, X., Halladay, T., Tse, C., Tian, Y., Huang, J., Zhao, A. S., Ma, N. Y., Zhang, C., Nathanson, D. A., Prins, R. M., & Yang, L. (2025). Allogeneic stem cell-engineered EGFRvIII-specific CAR-NKT cells for treating glioblastoma with enhanced efficacy and safety. *Molecular Therapy*, **33**(12), 6041–6062. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.09.026>
- Liberti, M. V., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends in biochemical sciences*, **41**(3), 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
- Lin, E. Y., Li, J., Bricard, G., Wang, W., Deng, Y., Sellers, R., Porcelli, S. A., & Pollard, J. W. (2007). Vascular endothelial growth factor restores delayed tumor progression in tumors depleted of macrophages. *Molecular Oncology*, **1**(3), 288–302. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2007.10.003>

- Liu, C. J., Shamsan, G. A., Akkin, T., & Odde, D. J. (2019). Glioma Cell Migration Dynamics in Brain Tissue Assessed by Multimodal Optical Imaging. *Biophysical Journal*, *117*(7), 1179–1188. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.08.010>
- Liu, Q., Xu, Y., Mou, J., Tang, K., Fu, X., Li, Y., Xing, Y., Rao, Q., Xing, H., Tian, Z., Wang, M., & Wang, J. (2020). Irradiated chimeric antigen receptor engineered NK-92MI cells show effective cytotoxicity against CD19+ malignancy in a mouse model. *Cytotherapy*, *22*(10), 552–562. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.06.003>
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-Oncology*, *23*(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Louveau, A., Harris, T. H., & Kipnis, J. (2015a). Revisiting the concept of CNS immune privilege. *Trends in immunology*, *36*(10), 569–577. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.08.006>
- Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., Derecki, N. C., Castle, D., Mandell, J. W., Kevin, S. L., Harris, T. H., & Kipnis, J. (2015b). Structural and functional features of central nervous system lymphatics. *Nature*, *523*(7560), 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>
- Mackay, A., Burford, A., Carvalho, D., Izquierdo, E., Fazal-Salom, J., Taylor, K. R., Bjerke, L., Clarke, M., Vinci, M., Nandhabalan, M., Temelso, S., Popov, S., Molinari, V., Raman, P., Waanders, A. J., Han, H. J., Gupta, S., Marshall, L., Zacharoulis, S., ... Jones, C. (2017). Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell*, *32*(4), 520-537.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.08.017>
- Majzner, R. G., Ramakrishna, S., Yeom, K. W., Patel, S., Chinnasamy, H., Schultz, L. M., Richards, R. M., Jiang, L., Barsan, V., Mancusi, R., Geraghty, A. C., Good, Z., Mochizuki, A. Y., Gillespie, S. M., Toland, A. M. S., Mahdi, J., Reschke, A., Nie, E. H., Chau, I. J., ... Monje, M. (2022). GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature*, *603*(7903), 934–941. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04489-4>
- Marin, E., Bouchet-Delbos, L., Renoult, O., Louvet, C., Nerriere-Daguin, V., Managh, A. J., Even, A., Giraud, M., Vu Manh, T. P., Aguesse, A., Bériou, G., Chiffolleau, E., Alliot-Licht, B., Prieur, X., Croyal, M., Hutchinson, J. A., Obermajer, N., Geissler, E. K., Vanhove, B., ... Moreau, A. (2019). Human Tolerogenic Dendritic Cells Regulate Immune Responses through

Lactate Synthesis. *Cell Metabolism*, **30**(6), 1075-1090.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.011>

Markovic, D. S., Glass, R., Synowitz, M., Rooijen, N. van, & Kettenmann, H. (2005). Microglia Stimulate the Invasiveness of Glioma Cells by Increasing the Activity of Metalloprotease-2. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **64**(9), 754–762.
<https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000178445.33972.a9>

Matyszak, M. K., & Perry, V. H. (1996). The potential role of dendritic cells in immune-mediated inflammatory diseases in the central nervous system. *Neuroscience*, **74**(2), 599–608.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00160-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00160-1)

Menk, A. V., Scharping, N. E., Moreci, R. S., Zeng, X., Guy, C., Salvatore, S., Bae, H., Xie, J., Young, H. A., Wendell, S. G., & Delgoffe, G. M. (2018). Early TCR Signaling Induces Rapid Aerobic Glycolysis Enabling Distinct Acute T Cell Effector Functions. *Cell reports*, **22**(6), 1509–1521. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.01.040>

Meyers, C. A., & Hess, K. R. (2003). Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: Cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro-Oncology*, **5**(2), 89–95.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/5.2.89>

Modrek, A. S., Bayin, N. S., & Placantonakis, D. G. (2014). Brain stem cells as the cell of origin in glioma. *World Journal of Stem Cells*, **6**(1), 43–52.
<https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i1.43>

Morimoto, T., Nakazawa, T., Maeoka, R., Nakagawa, I., Tsujimura, T., & Matsuda, R. (2023). Natural Killer Cell-Based Immunotherapy against Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**(3), 2111. <https://doi.org/10.3390/ijms24032111>

Müller, A., Brandenburg, S., Turkowski, K., Müller, S., & Vajkoczy, P. (2015). Resident microglia, and not peripheral macrophages, are the main source of brain tumor mononuclear cells. *International Journal of Cancer*, **137**(2), 278–288. <https://doi.org/10.1002/ijc.29379>

Nduom, E. K., Wei, J., Yaghi, N. K., Huang, N., Kong, L.-Y., Gabrusiewicz, K., Ling, X., Zhou, S., Ivan, C., Chen, J. Q., Burks, J. K., Fuller, G. N., Calin, G. A., Conrad, C. A., Creasy, C., Ritthipichai, K., Radvanyi, L., & Heimberger, A. B. (2016). PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **18**(2), 195–205.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nov172>

- Ohgaki, H., Dessen, P., Jourde, B., Horstmann, S., Nishikawa, T., Di Patre, P.-L., Burkhard, C., Schüler, D., Probst-Hensch, N. M., Maiorka, P. C., Baeza, N., Pisani, P., Yonekawa, Y., Yasargil, M. G., Lütolf, U. M., & Kleihues, P. (2004). Genetic Pathways to Glioblastoma: A Population-Based Study. *Cancer Research*, *64*(19), 6892–6899. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1337>
- Orringer, D., Lau, D., Khatri, S., Zamora-Berridi, G. J., Zhang, K., Wu, C., Chaudhary, N., & Sagner, O. (2012). Extent of resection in patients with glioblastoma: Limiting factors, perception of resectability, and effect on survival: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *117*(5), 851–859. <https://doi.org/10.3171/2012.8.JNS12234>
- Park, S., Maus, M. V., & Choi, B. D. (2024). CAR-T cell therapy for the treatment of adult high-grade gliomas. *NPJ Precision Oncology*, *8*(1), 279. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00753-0>
- Patel, A. P., Tirosh, I., Trombetta, J. J., Shalek, A. K., Gillespie, S. M., Wakimoto, H., Cahill, D. P., Nahed, B. V., Curry, W. T., Martuza, R. L., Louis, D. N., Rozenblatt-Rosen, O., Suvà, M. L., Regev, A., & Bernstein, B. E. (2014). Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science*, *344*(6190), 1396–1401. <https://doi.org/10.1126/science.1254257>
- Perelroizen, R., Philosof, B., Budick-Harmelin, N., Chernobylsky, T., Ron, A., Katzir, R., Shimon, D., Tessler, A., Adir, O., Gaoni-Yogev, A., Meyer, T., Krivitsky, A., Shidlovsky, N., Madi, A., Ruppin, E., & Mayo, L. (2022). Astrocyte immunometabolic regulation of the tumour microenvironment drives glioblastoma pathogenicity. *Brain*, *145*(9), 3288–3307. <https://doi.org/10.1093/brain/awac222>
- Pfeiffer, T., Schuster, S., & Bonhoeffer, S. (2001). Cooperation and Competition in the Evolution of ATP-Producing Pathways. *Science*, *292*(5516), 504–507. <https://doi.org/10.1126/science.1058079>
- Platten, M., Bunse, L., Wick, A., Bunse, T., Le Cornet, L., Harting, I., Sahm, F., Sanghvi, K., Tan, C. L., Poschke, I., Green, E., Justesen, S., Behrens, G. A., Breckwoldt, M. O., Freitag, A., Rother, L.-M., Schmitt, A., Schnell, O., Hense, J., ... Wick, W. (2021). A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature*, *592*(7854), 463–468. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03363-z>
- Pyonteck, S. M., Akkari, L., Schuhmacher, A. J., Bowman, R. L., Sevenich, L., Quail, D. F., Olson, O. C., Quick, M. L., Huse, J. T., Teijeiro, V., Setty, M., Leslie, C. S., Oei, Y., Pedraza,

- A., Zhang, J., Brennan, C. W., Sutton, J. C., Holland, E. C., Daniel, D., & Joyce, J. A. (2013). CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nature Medicine*, *19*(10), 1264–1272. <https://doi.org/10.1038/nm.3337>
- Qian, J., Luo, F., Yang, J., Liu, J., Liu, R., Wang, L., Wang, C., Deng, Y., Lu, Z., Wang, Y., Lu, M., Wang, J.-Y., & Chu, Y. (2018). TLR2 Promotes Glioma Immune Evasion by Downregulating MHC Class II Molecules in Microglia. *Cancer Immunology Research*, *6*(10), 1220–1233. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0020>
- Qiao, S., Qian, Y., Xu, G., Luo, Q., & Zhang, Z. (2019). Long-term characterization of activated microglia/macrophages facilitating the development of experimental brain metastasis through intravital microscopic imaging. *Journal of Neuroinflammation*, *16*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1389-9>
- Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine*, *19*(11), 1423–1437. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>
- Quinn, W. J., Jiao, J., TeSlaa, T., Stadanlick, J., Wang, Z., Wang, L., Akimova, T., Angelin, A., Schäfer, P. M., Cully, M. D., Perry, C., Kopinski, P. K., Guo, L., Blair, I. A., Ghanem, L. R., Leibowitz, M. S., Hancock, W. W., Moon, E. K., Levine, M. H., ... Beier, U. H. (2020). Lactate Limits T Cell Proliferation via the NAD(H) Redox State. *Cell reports*, *33*(11), 108500. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108500>
- Roller, B., Reindl, L., Strassheimer, F., Ziegner, L., Elleringmann, P., Kiefer, A., Röder, J., Steinbach, J., Wels, W., Ullrich, E., & Burger, M. (2024). P12.04.A CAR-ENGINEERED PRIMARY NK CELLS SHOW PROMISING EFFECTS AS TARGETED THERAPY AGAINST EGFR-POSITIVE GLIOBLASTOMA. *Neuro-Oncology*, *26*(Suppl 5), v66. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae144.217>
- Rook, A. H., Kehrl, J. H., Wakefield, L. M., Roberts, A. B., Sporn, M. B., Burlington, D. B., Lane, H. C., & Fauci, A. S. (1986). Effects of transforming growth factor beta on the functions of natural killer cells: Depressed cytolytic activity and blunting of interferon responsiveness. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *136*(10), 3916–3920.
- Saijo, K., & Glass, C. K. (2011). Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(11), 775–787. <https://doi.org/10.1038/nri3086>

- Saxena, M., van der Burg, S. H., Melief, C. J. M., & Bhardwaj, N. (2021). Therapeutic cancer vaccines. *Nature Reviews. Cancer*, *21*(6), 360–378. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00346-0>
- Scherm, A., Ippen, F. M., Hau, P., Baurecht, H., Wick, W., Gempt, J., Knüttel, H., Leitzmann, M. F., & Seliger, C. (2023). Targeted therapies in patients with newly diagnosed glioblastoma—A systematic meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cancer*, *152*(11), 2373–2382. <https://doi.org/10.1002/ijc.34433>
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*, *331*(6024), 1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
- Schuster, H., Peper, J. K., Bösmüller, H.-C., Röhle, K., Backert, L., Bilich, T., Ney, B., Löffler, M. W., Kowalewski, D. J., Trautwein, N., Rabsteyn, A., Engler, T., Braun, S., Haen, S. P., Walz, J. S., Schmid-Horch, B., Brucker, S. Y., Wallwiener, D., Kohlbacher, O., ... Wagner, P. (2017). The immunopeptidomic landscape of ovarian carcinomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(46), E9942–E9951. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707658114>
- Schuster, J., Lai, R. K., Recht, L. D., Reardon, D. A., Paleologos, N. A., Groves, M. D., Mrugala, M. M., Jensen, R., Baehring, J. M., Sloan, A., Archer, G. E., Bigner, D. D., Cruickshank, S., Green, J. A., Keler, T., Davis, T. A., Heimberger, A. B., & Sampson, J. H. (2015). A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: The ACT III study. *Neuro-Oncology*, *17*(6), 854–861. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou348>
- Sharma, P., Aaroe, A., Liang, J., & Puduvalli, V. K. (2023). Tumor microenvironment in glioblastoma: Current and emerging concepts. *Neuro-Oncology Advances*, *5*(1), vdad009. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad009>
- Shen, S. H., Woroniecka, K., Barbour, A. B., Fecci, P. E., Sanchez-Perez, L., & Sampson, J. H. (2020). Checkpoint inhibition and CAR T cells for the Treatment of Glioblastoma. *Expert opinion on biological therapy*, *20*(6), 579–591. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1727436>
- Shono, K., Yamaguchi, I., Mizobuchi, Y., Kagusa, H., Sumi, A., Fujihara, T., Nakajima, K., Kitazato, K. T., Matsuzaki, K., Saya, H., & Takagi, Y. (2020). Downregulation of the CCL2/CCR2 and CXCL10/CXCR3 axes contributes to antitumor effects in a mouse model of

malignant glioma. *Scientific Reports*, **10**(1), 15286. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71857-3>

Siepl, C., Bodmer, S., Frel, K., MacDonald, H. R., Martin, R. D., Hofer, E., & Fontana, A. (1988). The glioblastoma-derived t cell suppressor factor/ transforming growth factor- β 2 inhibits t cell growth without affecting the interaction of interleukin 2 with its receptor. *European Journal of Immunology*, **18**(4), 593–600. <https://doi.org/10.1002/eji.1830180416>

Simmons, G. W., Pong, W. W., Emmett, R. J., White, C. R., Gianino, S. M., Rodriguez, F. J., & Gutmann, D. H. (2011). Neurofibromatosis-1 Heterozygosity Increases Microglia in a Spatially and Temporally Restricted Pattern Relevant to Mouse Optic Glioma Formation and Growth. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **70**(1), 51–62. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182032d37>

Skog, J., Wurdinger, T., van Rijn, S., Meijer, D., Gainche, L., Sena-Esteves, M., Curry, W. T., Carter, R. S., Krichevsky, A. M., & Breakefield, X. O. (2008). Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers. *Nature cell biology*, **10**(12), 1470–1476. <https://doi.org/10.1038/ncb1800>

Slavov, N., Budnik, B. A., Schwab, D., Airoidi, E. M., & van Oudenaarden, A. (2014). Constant Growth Rate Can Be Supported by Decreasing Energy Flux and Increasing Aerobic Glycolysis. *Cell reports*, **7**(3), 705–714. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.057>

Sliwa, M., Markovic, D., Gabrusiewicz, K., Synowitz, M., Glass, R., Zawadzka, M., Wesolowska, A., Kettenmann, H., & Kaminska, B. (2007). The invasion promoting effect of microglia on glioblastoma cells is inhibited by cyclosporin A. *Brain*, **130**(2), 476–489. <https://doi.org/10.1093/brain/awl263>

Smyth, L. C. D., & Kipnis, J. (2025). Redefining CNS immune privilege. *Nature Reviews Immunology*, **25**(10), 766–775. <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01175-0>

Sperduto, P. W., Mesko, S., Li, J., Cagney, D., Aizer, A., Lin, N. U., Nesbit, E., Kruser, T. J., Chan, J., Braunstein, S., Lee, J., Kirkpatrick, J. P., Breen, W., Brown, P. D., Shi, D., Shih, H. A., Soliman, H., Sahgal, A., Shanley, R., ... Mehta, M. P. (2020). Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *Journal of Clinical Oncology*, **38**(32), 3773–3784. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01255>

- Steinman, L. (2004). Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nature Immunology*, *5*(6), 575–581. <https://doi.org/10.1038/ni1078>
- Stevens, M. F. G., & Newlands, E. S. (1993). From triazines and triazenes to temozolomide. *European Journal of Cancer*, *29*(7), 1045–1047. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(05\)80221-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(05)80221-7)
- Strassheimer, F., Elleringmann, P., Ludmirski, G., Roller, B., Macas, J., Alekseeva, T., Cakmak, P., Aliraj, B., Krenzlin, H., Demes, M. C., Mildenerger, I. C., Tonn, T., Weber, K. J., Reiss, Y., Plate, K. H., Weigert, A., Wels, W. S., Steinbach, J. P., & Burger, M. C. (2025). CAR-NK cell therapy combined with checkpoint inhibition induces an NKT cell response in glioblastoma. *British Journal of Cancer*, *132*(9), 849–860. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-02977-8>
- Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J. B., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A. A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C. J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., ... National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*, *10*(5), 459–466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Stupp, R., Mason, W. P., Bent, M. J. van den, Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J. B., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., & Mirimanoff, R. O. (2005). Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, *352*(10), 987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Takenaka, M. C., Gabriely, G., Rothhammer, V., Mascanfroni, I. D., Wheeler, M. A., Chao, C.-C., Gutiérrez-Vázquez, C., Kenison, J., Tjon, E. C., Barroso, A., Vandeventer, T., de Lima, K. A., Rothweiler, S., Mayo, L., Ghannam, S., Zandee, S., Healy, L., Sherr, D., Farez, M. F., ... Quintana, F. J. (2019). Control of tumor-associated macrophages and T cells in glioblastoma

via AHR and CD39. *Nature Neuroscience*, **22**(5), 729–740. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0370-y>

Tran, Wolz, Egensperger, Kösel, Imai, Bise, Kohsaka, Mehraein, & Graeber. (1998). Differential expression of MHC class II molecules by microglia and neoplastic astroglia: Relevance for the escape of astrocytoma cells from immune surveillance. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **24**(4), 293–301. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.1998.00120.x>

Ueda, R., Fujita, M., Zhu, X., Sasaki, K., Kastenhuber, E. R., Kohanbash, G., McDonald, H. A., Harper, J., Lonning, S., & Okada, H. (2009). Systemic Inhibition of Transforming Growth Factor- β in Glioma-Bearing Mice Improves the Therapeutic Efficacy of Glioma-Associated Antigen Peptide Vaccines. *Clinical Cancer Research*, **15**(21), 6551–6559. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1067>

Uhl, M., Aulwurm, S., Wischhusen, J., Weiler, M., Ma, J. Y., Almirez, R., Mangadu, R., Liu, Y.-W., Platten, M., Herrlinger, U., Murphy, A., Wong, D. H., Wick, W., Higgins, L. S., & Weller, M. (2004). SD-208, a Novel Transforming Growth Factor β Receptor I Kinase Inhibitor, Inhibits Growth and Invasiveness and Enhances Immunogenicity of Murine and Human Glioma Cells In vitro and In vivo. *Cancer Research*, **64**(21), 7954–7961. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1013>

Varn, F. S., Johnson, K. C., Martinek, J., Huse, J. T., Nasrallah, M. P., Wesseling, P., Cooper, L. A. D., Malta, T. M., Wade, T. E., Sabedot, T. S., Brat, D., Gould, P. V., Wöhrer, A., Aldape, K., Ismail, A., Sivajothi, S. K., Barthel, F. P., Kim, H., Kocakavuk, E., ... Verhaak, R. G. (2022). Glioma progression is shaped by genetic evolution and microenvironment interactions. *Cell*, **185**(12), 2184–2199.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.038>

Vihinen, P., Mattila, K., & Mäkelä, S. (2019). *Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito*. *Duodecim*. **135**. 2095–2103.

Walenta, S., Salameh, A., Lyng, H., Evensen, J. F., Mitze, M., Rofstad, E. K., & Mueller-Klieser, W. (1997). Correlation of high lactate levels in head and neck tumors with incidence of metastasis. *The American Journal of Pathology*, **150**(2), 409–415.

Walenta, S., Schroeder, T., & Mueller-Klieser, W. (2004). Lactate in Solid Malignant Tumors: Potential Basis of a Metabolic Classification in Clinical Oncology. *Current Medicinal Chemistry*, **11**(16), 2195–2204. <https://doi.org/10.2174/0929867043364711>

- Walenta, S., Wetterling, M., Lehrke, M., Schwickert, G., SundfØr, K., Rofstad, E. K., & Mueller-Klieser, W. (2000). High Lactate Levels Predict Likelihood of Metastases, Tumor Recurrence, and Restricted Patient Survival in Human Cervical Cancers¹. *Cancer Research*, **60**(4), 916–921.
- Wang, J., Cazzato, E., Ladewig, E., Frattini, V., Rosenbloom, D. I. S., Zairis, S., Abate, F., Liu, Z., Elliott, O., Shin, Y.-J., Lee, J.-K., Lee, I.-H., Park, W.-Y., Eoli, M., Blumberg, A. J., Lasorella, A., Nam, D.-H., Finocchiaro, G., Iavarone, A., & Rabadan, R. (2016). Clonal Evolution of Glioblastoma under Therapy. *Nature genetics*, **48**(7), 768–776. <https://doi.org/10.1038/ng.3590>
- Wang, L., Shamardani, K., Babikir, H., Catalan, F., Nejo, T., Chang, S., Phillips, J. J., Okada, H., & Diaz, A. A. (2021). The evolution of alternative splicing in glioblastoma under therapy. *Genome Biology*, **22**(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02259-5>
- Wang, Q., Hu, B., Hu, X., Kim, H., Squatrito, M., Scarpace, L., deCarvalho, A. C., Lyu, S., Li, P., Li, Y., Barthel, F., Cho, H. J., Lin, Y.-H., Satani, N., Martinez-Ledesma, E., Zheng, S., Chang, E., Sauv e, C.-E. G., Olar, A., ... Verhaak, R. G. W. (2017). Tumor Evolution of Glioma-Intrinsic Gene Expression Subtypes Associates with Immunological Changes in the Microenvironment. *Cancer Cell*, **32**(1), 42-56.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.003>
- Wang, Z., Huang, R., Han, B., Wu, F., Sun, Z., Li, G., Zhang, W., Zhao, Z., & Liu, X. (2022). Identification of tumor-associated antigens and immune subtypes of lower-grade glioma and glioblastoma for mRNA vaccine development. *Chinese Neurosurgical Journal*, **8**(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s41016-022-00301-4>
- Warburg, O. (1925). The Metabolism of Carcinoma Cells. *The Journal of Cancer Research*, **9**(1), 148–163. <https://doi.org/10.1158/jcr.1925.148>
- Ward, P. S., Patel, J., Wise, D. R., Abdel-Wahab, O., Bennett, B. D., Collier, H. A., Cross, J. R., Fantin, V. R., Hedvat, C. V., Perl, A. E., Rabinowitz, J. D., Carroll, M., Su, S. M., Sharp, K. A., Levine, R. L., & Thompson, C. B. (2010). The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzymatic activity that converts α -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer cell*, **17**(3), 225–234. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.01.020>
- Weller, M., Butowski, N., Tran, D. D., Recht, L. D., Lim, M., Hirte, H., Ashby, L., Mechtler, L., Goldlust, S. A., Iwamoto, F., Drappatz, J., O'Rourke, D. M., Wong, M., Hamilton, M. G., Finocchiaro, G., Perry, J., Wick, W., Green, J., He, Y., ... Nag, S. (2017). Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT

- IV): A randomised, double-blind, international phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, **18**(10), 1373–1385. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30517-X)
- Weller, M., Pfister, S. M., Wick, W., Hegi, M. E., Reifenberger, G., & Stupp, R. (2013). Molecular neuro-oncology in clinical practice: A new horizon. *The Lancet. Oncology*, **14**(9), e370-379. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70168-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70168-2)
- Wesolowska, A., Kwiatkowska, A., Slomnicki, L., Dembinski, M., Master, A., Sliwa, M., Franciszkiwicz, K., Chouaib, S., & Kaminska, B. (2008). Microglia-derived TGF- β as an important regulator of glioblastoma invasion—An inhibition of TGF- β -dependent effects by shRNA against human TGF- β type II receptor. *Oncogene* (2008) **27**, 918–930
- Wick, A., Pascher, C., Wick, W., Jauch, T., Weller, M., Bogdahn, U., & Hau, P. (2009). Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *Journal of Neurology*, **256**(5), 734–741. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5006-9>
- Wilcox, J. A., Ramakrishna, R., & Magge, R. (2018). Immunotherapy in Glioblastoma. *World Neurosurgery*, **116**, 518–528. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.020>
- World Health Organisation (2025). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Luettu 16.11.2025)
- Wu, A., Wei, J., Kong, L.-Y., Wang, Y., Priebe, W., Qiao, W., Sawaya, R., & Heimberger, A. B. (2010). Glioma cancer stem cells induce immunosuppressive macrophages/microglia. *Neuro-Oncology*, **12**(11), 1113–1125. <https://doi.org/10.1093/neuonc/neoq082>
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., Kos, I., Batinic-Haberle, I., Jones, S., Riggins, G. J., Friedman, H., Friedman, A., Reardon, D., Herndon, J., Kinzler, K. W., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., & Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *The New England journal of medicine*, **360**(8), 765–773. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>
- Yang, L., Kress, B. T., Weber, H. J., Thiyagarajan, M., Wang, B., Deane, R., Benveniste, H., Iliff, J. J., & Nedergaard, M. (2013). Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *Journal of Translational Medicine*, **11**, 107. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-107>
- Ye, Z. C., & Sontheimer, H. (1999). Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate. *Cancer Research*, **59**(17), 4383–4391.

- Yi, L., Xiao, H., Xu, M., Ye, X., Hu, J., Li, F., Li, M., Luo, C., Yu, S., Bian, X., & Feng, H. (2011). Glioma-initiating cells: A predominant role in microglia/macrophages tropism to glioma. *Journal of Neuroimmunology*, *232*(1), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.10.011>
- Yi, X., Zhao, H., Hu, S., Dong, L., Dou, Y., Li, J., Gao, Q., & Zhang, B. (2024). Tumor-associated antigen prediction using a single-sample gene expression state inference algorithm. *Cell Reports Methods*, *4*(11). <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2024.100906>
- Yuan, F., Wang, Y., Yuan, L., Tang, T., Ye, L., Li, Y., Dai, X., & Cheng, H. (2025). EGFRvIII-positive glioblastoma contributes to immune escape and malignant progression via the c-Fos-MDK-LRP1 axis. *Cell Death & Disease*, *16*(1), 453. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07771-1>
- 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. (2016). ErbB2/HER2-Specific NK Cells for Targeted Therapy of Glioblastoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *108*(5). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv375>
- Zhou, X., Yu, J., Cheng, X., Zhao, B., Manyam, G. C., Zhang, L., Schluns, K., Li, P., Wang, J., & Sun, S.-C. (2019). The deubiquitinase Otub1 controls the activation of CD8 T cells and NK cells by regulating IL-15-mediated priming. *Nature immunology*, *20*(7), 879–889. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0405-2>
- Zugasti, I., Espinosa-Aroca, Lady, Fidy, K., Mulens-Arias, V., Diaz-Beya, M., Juan, M., Urbano-Ispizua, Á., Esteve, J., Velasco-Hernandez, T., & Menéndez, P. (2025). CAR-T cell therapy for cancer: Current challenges and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *10*(1), 210. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02269-w>
- Zuo, M., Zhang, S., Chen, S., Xiang, Y., Yuan, Y., Li, T., Yang, W., Wang, Z., He, Y., Li, W., Feng, W., Chen, N., Yang, Y., Zeng, Y., Mao, Q., Chen, M., & Liu, Y. (2024). Glioma-associated fibroblasts promote glioblastoma resistance to temozolomide through CCL2-CCR2 paracrine signaling (sähköinen ennakkajulkaisu). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2024.03.05.581575>