

Eksplorasi Imunoterapi dan Terapi Gen dalam Pengobatan Tumor Otak: Literature Review

Hana Muthi'a Putri¹, Indri Windarti², Diana Mayasari³, Susianti⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Kedokteran Komunitas dan Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

⁴Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Tumor otak merupakan salah satu gangguan neurologis yang signifikan dengan tingkat mortalitas tinggi, terutama pada kasus glioblastoma yang sangat agresif dan sulit diobati. Metode pengobatan konvensional, seperti pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi, seringkali tidak cukup efektif, terutama pada stadium lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi dua pendekatan inovatif, yaitu imunoterapi dan terapi gen, sebagai alternatif pengobatan tumor otak. Imunoterapi bekerja dengan meningkatkan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk melawan sel kanker melalui metode seperti checkpoint inhibitors, vaksin kanker, dan terapi CAR-T. Namun, keberhasilan imunoterapi sering terkendala oleh penghalang darah-otak (BBB), yang membatasi penghantaran terapi ke otak. Di sisi lain, terapi gen menawarkan solusi dengan memodifikasi materi genetik, baik untuk memperbaiki gen yang rusak maupun untuk menghancurkan sel kanker secara langsung. Pendekatan seperti penggunaan virus onkolitik, teknologi CRISPR, dan nanopartikel menunjukkan hasil menjanjikan dalam penelitian praklinis dan uji klinis awal, terutama pada glioblastoma. Penggabungan imunoterapi dan terapi gen membuka peluang baru untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dengan memperkuat respons imun dan menargetkan tumor secara spesifik. Namun, tantangan tetap ada, termasuk resistensi pengobatan, efek samping, dan keterbatasan metode penghantaran ke otak. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan keamanan, efikasi, dan penerapan luas dari kombinasi terapi ini. Pendekatan imunoterapi dan terapi gen memiliki potensi besar sebagai terobosan dalam pengobatan tumor otak di masa depan. Literatur yang relevan, termasuk artikel dan jurnal dari sumber nasional maupun internasional, dikumpulkan melalui pencarian online di berbagai database, seperti Google Scholar, PubMed, dan NCBI, digunakan untuk menyusun artikel ini.

Kata kunci: Tumor otak, imunoterapi, terapi gen, glioblastoma, inovasi pengobatan, penghalang darah-otak.

Exploration of Immunotherapy and Gene Therapy in Brain Tumor Treatment: A Literature Review

Abstract

Brain tumors are a significant neurological disorder with a high mortality rate, especially in cases of glioblastoma, which is highly aggressive and difficult to treat. Conventional treatment methods, such as surgery, radiation therapy, and chemotherapy, are often not effective enough, particularly in advanced stages. This study aims to explore two innovative approaches, namely immunotherapy and gene therapy, as alternative treatments for brain tumors. Immunotherapy works by enhancing the immune system's ability to fight cancer cells through methods such as checkpoint inhibitors, cancer vaccines, and CAR-T therapy. However, the success of immunotherapy is often hindered by the blood-brain barrier (BBB), which limits the delivery of therapy to the brain. On the other hand, gene therapy offers a solution by modifying genetic material, either to repair damaged genes or to directly destroy cancer cells. Approaches such as the use of oncolytic viruses, CRISPR technology, and nanoparticles have shown promising results in preclinical research and early clinical trials, particularly for glioblastoma. The combination of immunotherapy and gene therapy opens new opportunities to enhance treatment effectiveness by strengthening the immune response and targeting tumors more specifically. However, challenges remain, including treatment resistance, side effects, and limitations in brain delivery methods. Further research is needed to ensure the safety, efficacy, and widespread application of this combination therapy. Immunotherapy and gene therapy have great potential as breakthroughs in the future treatment of brain tumors. Relevant literature, including articles and journals from both national and international sources, were gathered through online searches in various databases, such as Google Scholar, PubMed, and NCBI, and used to compile this article.

Keywords: Brain tumor, immunotherapy, gene therapy, glioblastoma, treatment innovation, blood-brain barrier.

Korespondensi: Hana Muthi'a Putri | Jl. Pulau Nias Gang. Kelurahan NO. 16 Sukabumi Bandar Lampung | HP 085366961772
e-mail: hanamuthiaputri614@gmail.com

Pendahuluan

Tumor otak merupakan salah satu gangguan neurologis yang memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan individu dan masyarakat secara luas. Meskipun tumor otak termasuk penyakit yang jarang terjadi, angka kejadiannya di seluruh dunia terus meningkat seiring dengan kemajuan teknologi diagnostik dan teknik pencitraan medis. Kondisi ini didefinisikan sebagai pertumbuhan abnormal sel-sel di dalam jaringan otak atau struktur sekitarnya, yang dapat bersifat jinak (non-kanker) atau ganas (kanker).¹ Pada tahun 2020, menurut Global Cancer Observatory. Angka kejadian tumor otak diseluruh dunia sebesar 308.102, dimana di Asia sebesar 166.925 (54,2%), di Eropa sebesar 67.114 (21,8%), Di Amerika tercatat terdapat 18.500 kasus baru tumor otak primer setiap tahunnya dengan angka kematian sebesar 3% untuk 5 tahun survival rate. Berdasarkan data Global Cancer Observatory pada tahun 2022, terdapat 5.738 (1,4%) kasus baru kanker otak dari keseluruhan kanker di Indonesia dengan angka kematian sebesar 5.259 (2,2%).²

Insidensi tumor otak dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk usia, jenis kelamin, dan predisposisi genetik. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa insidensi tumor otak lebih tinggi pada kelompok usia tertentu, terutama anak-anak dan lansia.³ Selain itu, faktor lingkungan seperti paparan radiasi dan bahan kimia tertentu juga diduga berkontribusi terhadap perkembangan tumor otak, meskipun hubungan kausalnya masih menjadi perdebatan di kalangan ilmuwan.⁴

Dalam hal patogenesis, tumor otak mencerminkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Perubahan genetik seperti mutasi pada gen tumor suppressor dan amplifikasi gen onkogenik telah diidentifikasi sebagai pendorong utama dalam perkembangan tumor. Kemajuan dalam teknologi molekuler, seperti analisis genomik dan proteomik, telah memungkinkan identifikasi biomarker spesifik yang dapat digunakan untuk klasifikasi dan prediksi prognosis tumor otak. Klasifikasi ini, yang dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO), didasarkan pada karakteristik histopatologi dan molekuler, sehingga

memberikan panduan yang lebih akurat untuk diagnosis dan perencanaan terapi.⁵

Diagnosis tumor otak biasanya dimulai dengan pencitraan medis, seperti magnetic resonance imaging (MRI) dan computed tomography (CT) scan, yang dapat mendeteksi adanya massa atau lesi di otak. Namun, konfirmasi diagnosis memerlukan analisis histopatologis melalui biopsi. Pengobatan tumor otak melibatkan berbagai pendekatan, termasuk pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Namun, meskipun metode konvensional ini cukup efektif, mereka seringkali disertai dengan efek samping yang signifikan dan seringkali tidak mampu mencapai hasil yang optimal pada pasien dengan kanker otak stadium lanjut. Oleh karena itu, pencarian solusi alternatif untuk meningkatkan efektivitas pengobatan tumor otak sangat penting. Dua pendekatan terbaru yang menjanjikan dalam pengobatan kanker otak adalah imunoterapi dan terapi gen.⁵

Imunoterapi adalah pendekatan yang mengoptimalkan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk melawan sel-sel kanker dengan memanfaatkan berbagai strategi, seperti inhibitor checkpoint imun, vaksin kanker, dan terapi sel CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*).⁶ Namun, tantangan utama dalam imunoterapi untuk tumor otak adalah penghalang darah-otak (BBB), yang menghambat penghantaran obat dan terapi ke otak secara efektif.⁷ Walaupun demikian, berbagai penelitian baru berfokus pada cara-cara untuk meningkatkan penghantaran imunoterapi ke otak, seperti dengan mengembangkan nanopartikel atau terapi gen yang dapat menembus BBB.⁸

Sementara itu, terapi gen menawarkan potensi besar dalam mengatasi tumor otak dengan menyuntikkan material genetik ke dalam sel-sel tumor untuk memperbaiki atau mengganti gen yang rusak, atau bahkan menargetkan sel-sel kanker secara langsung.⁹ Teknologi ini, yang termasuk dalam kategori terapi berbasis molekuler, telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir dan menunjukkan hasil yang menjanjikan di beberapa uji klinis untuk kanker otak, terutama glioblastoma, jenis kanker otak yang sangat agresif dan sulit disembuhkan.¹⁰ Penelitian

terapi gen pada glioblastoma melibatkan pendekatan seperti pengeditan gen menggunakan CRISPR/Cas9, serta penggunaan virus sebagai vektor untuk membawa gen terapeutik.¹¹

Terdapat beberapa tantangan yang perlu diatasi. Salah satu tantangan utama adalah potensi resistensi terhadap pengobatan, baik imunoterapi maupun terapi gen, yang dapat mengurangi efektivitasnya dalam jangka panjang. Selain itu, penyesuaian dosis, pemilihan pasien yang tepat, serta efek samping yang belum sepenuhnya dipahami masih menjadi perhatian besar dalam penerapan terapi-terapi ini secara luas.¹² Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut dan uji klinis yang lebih besar dan terstruktur sangat dibutuhkan untuk memastikan keamanan dan efikasi terapi ini dalam pengobatan tumor otak.

Isi

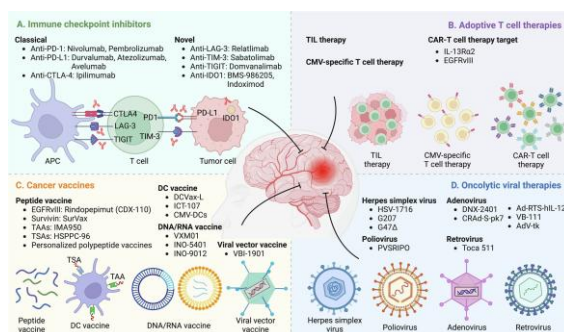
1. Imunoterapi dalam Pengobatan Tumor Otak

Imunoterapi telah menjadi pendekatan yang sangat menjanjikan dalam pengobatan kanker, termasuk tumor otak, yang dikenal sebagai salah satu jenis kanker dengan tingkat kelangsungan hidup yang rendah, terutama glioblastoma multiforme (GBM).¹³ Glioblastoma adalah salah satu tumor otak yang paling agresif, dengan pengobatan konvensional seperti pembedahan, radiasi, dan kemoterapi seringkali menunjukkan hasil yang terbatas, sehingga menciptakan kebutuhan akan terapi inovatif.¹⁴ Imunoterapi bertujuan untuk memodifikasi respons sistem imun terhadap tumor dengan meningkatkan atau mengaktifkan mekanisme imun yang ada.¹⁵

Empat strategi imunoterapi utama (penghambat checkpoint imun, terapi sel T adoptif, vaksin kanker, dan terapi virus onkolitik) telah dikembangkan untuk GBM.¹¹ Salah satu jenis imunoterapi yang digunakan dalam pengobatan tumor otak adalah penghambat checkpoint imun, seperti pembrolizumab dan nivolumab. Kedua agen ini menghambat interaksi antara PD-1 pada sel T dan PD-L1 pada sel tumor, yang biasanya menekan aktivitas sistem imun terhadap sel kanker.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh menunjukkan bahwa penggunaan pembrolizumab pada pasien dengan glioblastoma dapat meningkatkan kelangsungan hidup tanpa perkembangan penyakit pada sebagian pasien, meskipun respons imun terhadap terapi ini masih bervariasi.¹⁴

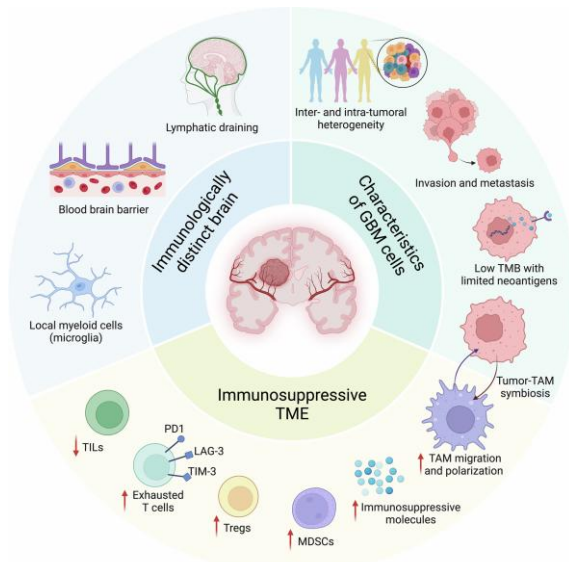
Meskipun imunoterapi menunjukkan potensi besar, penghalang darah-otak (blood-brain barrier/BBB) tetap menjadi masalah besar dalam pengobatan tumor otak. Penelitian mengungkapkan bahwa penghalang darah-otak membatasi penetrasi banyak agen imunoterapi yang diberikan secara sistemik.¹⁷ Oleh karena itu, berbagai strategi sedang diuji untuk mengatasi masalah ini, seperti penggunaan nanopartikel atau terapi lokal yang dapat menargetkan obat langsung ke jaringan otak.¹⁸ Selain itu, beberapa studi menunjukkan bahwa menggabungkan imunoterapi dengan terapi radiasi atau kemoterapi dapat meningkatkan respons imun tubuh terhadap tumor otak. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa kombinasi imunoterapi dengan kemoterapi dapat memperbaiki mikro lingkungan tumor, meningkatkan ekspresi antigen tumor, dan memperkuat aktivitas sel T terhadap sel kanker.¹³

Beberapa proses menghambat respons GBM terhadap imunoterapi, termasuk otak yang secara imunologis berbeda (misalnya, jalur drainase limfatik yang unik, lokasi anatomi yang dilindungi oleh sawar darah-otak, dan mikroglia residen), TME (*tumor microenvironment*) immunosupresif (misalnya, disfungsi dan kelelahan sel T, dan sel myeloid immunosupresif, seperti TAM (*tumor-associated macrophages and microglia*) dan MDSC (*myeloid-derived suppressor cells*)), dan karakteristik sel GBM



Gambar 1. Strategi imunoterapi untuk pengobatan GBM.¹¹

(misalnya, heterogenitas intertumoral dan intratumoral, sifat yang sangat invasif, TMB rendah, dan sel GBM yang bergantung pada konteks dan biologi TAM terkait). Glioblastoma zvx musin 3, beban mutasi tumor TMB, lingkungan mikro tumor TME, sel T regulator Treg.^{19,20}



Gambar 2. Tantangan dan mekanisme molekuler imunoterapi pada GBM.¹¹

2. Terapi Gen dalam Pengobatan Tumor Otak

Selain imunoterapi, terapi gen juga menawarkan potensi besar dalam pengobatan tumor otak. Terapi gen bertujuan untuk memodifikasi materi genetik dalam sel untuk memperbaiki atau menggantikan gen yang rusak atau hilang pada sel tumor.²¹ Terapi gen dapat dibagi lagi menjadi tiga kategori utama: seluler, non-virus, dan virus.²² Salah satu pendekatan terapi gen yang menjanjikan adalah penggunaan virus onkolitik. Terapi virus onkolitik (OV) merupakan salah satu kelas imunoterapi yang saat ini sedang diteliti secara intensif untuk glioblastoma (GBM). OV adalah virus yang mampu bereplikasi secara selektif di dalam sel kanker, menyebabkan lisis sel GBM. Proses ini disertai dengan pelepasan pola molekul yang terkait dengan patogen virus, pola molekul yang terkait dengan kerusakan, antigen tumor (TAA), dan sitokin proinflamasi ke dalam mikro lingkungan tumor (TME). Reaksi ini selanjutnya dapat memicu respons imun antitumor dan mengubah TME dari kondisi "dingin" menjadi "panas." Secara khusus, OV dapat mengaktifasi dan memfasilitasi migrasi

sel penyaji antigen (APC) untuk mengaktifkan sel T sitotoksik CD8+, sehingga meningkatkan respons imun terhadap GBM. Adenovirus onkolitik dan virus herpes simplex onkolitik adalah dua virus yang sedang dipelajari dalam uji klinis untuk pengobatan glioblastoma (Martini et al., 2019). Dalam studi oleh Yip et al. (2020), terapi virus onkolitik menunjukkan kemampuan untuk menghancurkan sel tumor glioblastoma dan meningkatkan respons imun lokal terhadap tumor.^{23,22}

Selain itu, terapi gen dapat digunakan untuk memperkenalkan gen pengkode protein tumor suppressor yang hilang atau tidak berfungsi pada sel tumor. Salah satu contoh adalah pengenalan gen TP53, yang berfungsi mengatur siklus sel dan apoptosis.²⁴ Dalam uji klinis, pengenalan gen ini menggunakan vektor virus atau teknologi CRISPR-Cas9 menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam menghambat pertumbuhan tumor otak dan memperbaiki defek genetik yang ada.²⁵ Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa penggunaan terapi gen yang mengubah sel-sel imun pasien, seperti terapi CAR-T, dapat membantu meningkatkan respons imun tubuh terhadap tumor otak.²⁶

Terapi gen untuk GBM menghadapi beberapa tantangan tersendiri. Tantangan tersebut meliputi terbatasnya efisiensi transduksi vektor virus, tidak adanya sistem pengiriman yang mampu melewati BBB, tantangan dalam membedakan antara sel tumor dan sel normal, dan ekspresi selektif terkontrol dari transgen terapeutik. Proses penentuan gen mana yang akan diubah atau diganti secara signifikan terhambat oleh keberagaman genetik bawaan GBM, serta akumulasi mutasi yang berkelanjutan selama perkembangan kanker.²⁷

Kelemahan umum dari semua terapi gen berbasis virus adalah potensinya untuk memicu respons imun dan peradangan. Hal ini dapat diatasi dengan menyesuaikan dosisnya. Metode pemberian obat juga menimbulkan kekhawatiran. Mengingat sebagian besar pembawa virus cepat dihilangkan dari sistem, metode pemberian minimal invasif seperti stereotaktik atau endoskopi telah disarankan. Metode ini telah menunjukkan manfaat pada penyakit lain. Distribusi vektor virus yang terbatas di dalam tumor, yang disebabkan oleh

sifat infiltratif GBM, terus menghambat efektivitas klinis yang optimal. Namun, peningkatan stabilitas vektor dan perluasan ekspresi transgen terapeutik berpotensi meningkatkan pengobatan GBM.^{28,29}

Prospek terapi gen saja untuk menyembuhkan GBM dalam waktu dekat tidak mungkin. Mengingat sifat GBM yang heterogen, pemblokiran satu atau dua jalur mungkin hanya mengaktifkan jalur alternatif, yang menyebabkan perkembangan tumor yang berkelanjutan. Akibatnya, penggantian satu gen yang hilang (seperti gen penekan tumor) tidak menghasilkan pengobatan GBM yang berhasil. Kemungkinan menggabungkan terapi gen virus dengan pengobatan lain, seperti terapi radiasi tingkat lanjut dan terapi molekuler bertarget, berpotensi terbukti lebih efektif dibandingkan penggunaan agen virus saja.^{28,29}

3. Penggabungan Imunoterapi dan Terapi Gen dalam Pengobatan Tumor Otak

Kombinasi imunoterapi dan terapi gen menawarkan harapan besar dalam meningkatkan hasil pengobatan tumor otak, terutama glioblastoma, yang memiliki tingkat resistensi tinggi terhadap terapi konvensional. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah penggabungan terapi gen untuk mengubah sel-sel imun pasien dengan imunoterapi berbasis checkpoint inhibitor. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa penggabungan terapi CAR-T dengan inhibitor PD-1/PD-L1 dapat memperkuat respons imun terhadap tumor otak.³⁰ Terapi CAR-T dimodifikasi untuk mengenali dan menghancurkan sel tumor otak yang mengungkapkan antigen spesifik, sementara inhibitor PD-1/PD-L1 berfungsi untuk menghindari penghambatan respon imun oleh sel tumor.¹⁴

Selain itu, penggunaan terapi gen untuk meningkatkan ekspresi antigen tumor pada sel-sel tumor otak dapat memperkuat efektivitas imunoterapi. Penelitian terdahulu mengungkapkan bahwa memperkenalkan gen yang mengkodekan antigen tumor spesifik dapat membantu sistem imun mengenali dan menghancurkan sel tumor dengan lebih efektif, terutama ketika dikombinasikan dengan penghambat checkpoint imun. Hal ini dapat membantu mengatasi masalah resistensi yang

sering terjadi pada tumor otak, yang dapat memecah sistem imun tubuh dengan cara menurunkan ekspresi antigen atau menciptakan lingkungan imun yang suppressif.³¹

Penggabungan kedua terapi ini juga dapat memitigasi efek samping yang mungkin timbul dari pengobatan tunggal, seperti peningkatan potensi efek samping sistemik dari terapi imun atau terapi gen. Namun, pendekatan ini tetap memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan keamanan dan efektivitas kombinasi ini dalam pengobatan pasien tumor otak. Penelitian terdahulu menekankan pentingnya uji klinis tahap lanjut untuk mengevaluasi kombinasi terapi gen dan imunoterapi dalam konteks glioblastoma dan tumor otak lainnya, serta untuk mengatasi tantangan dalam pengiriman obat dan sel imun ke dalam otak.³²

Simpulan

Penelitian tentang imunoterapi dan terapi gen dalam pengobatan tumor otak menunjukkan hasil yang menjanjikan dan bisa menjadi solusi baru untuk mengatasi kanker otak, termasuk jenis yang sangat ganas seperti glioblastoma. Imunoterapi bekerja dengan cara memperkuat sistem kekebalan tubuh agar dapat mengenali dan menghancurkan sel-sel kanker. Beberapa metode dalam imunoterapi yang sedang dikembangkan termasuk vaksin kanker dan obat-obatan yang dapat membantu tubuh melawan kanker. Namun, masih ada tantangan besar, seperti kesulitan obat untuk masuk ke dalam otak dan variasi respons tubuh pasien terhadap pengobatan ini.

Sementara itu, terapi gen berusaha mengubah atau memperbaiki materi genetik di dalam sel-sel tumor atau sel-sel kekebalan tubuh untuk meningkatkan kemampuan tubuh melawan kanker. Teknik terbaru seperti CRISPR (alat untuk mengedit gen) memberikan harapan untuk mengobati tumor otak dengan lebih tepat. Terapi ini bisa menargetkan bagian-bagian tertentu dari sel tumor yang menyebabkan kanker berkembang.

Gabungan kedua pendekatan ini, yaitu imunoterapi dan terapi gen, memiliki potensi untuk memberikan pengobatan yang lebih efektif dan tahan lama. Namun, masih ada

tantangan besar dalam hal keamanan dan cara terbaik menggabungkan kedua terapi ini. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan terapi ini bisa digunakan dengan aman dan efektif di dunia medis. Secara keseluruhan, imunoterapi dan terapi gen bisa menjadi terobosan besar dalam pengobatan tumor otak, tetapi masih diperlukan waktu dan penelitian lebih lanjut agar bisa diterapkan dengan aman dan maksimal untuk pasien.

Daftar Pustaka

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, dkk. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-Oncology*. 2021; 23;1231–1251.
2. Achey RL, Gittleman H, Schroer J, Khanna V, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Nonmalignant and malignant meningioma incidence and survival in the elderly, 2005-2015, using the Central Brain Tumor Registry of the United States. *Neuro Oncol*. 2019; 21(3);380-391
3. Heranurweni S, Destyningtias B, Nugroho AK. Klasifikasi pola image pada pasien tumor otak berbasis jaringan syaraf tiruan (studi kasus penanganan kuratif pasien tumor otak). *Elektrika*. 2018; 10(2);37-40.
4. Cancer Council. Understanding Brain Tumours : A Guide for People with brain or spinal cord tumours, their families and friends. Australia, 2020; 1–68.
5. Desland FA, Hormigo A. 'The CNS and the brain tumor microenvironment: Implications for glioblastoma immunotherapy', *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(19), pp. 1–19.
6. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016 May;16(5):275–287. doi:10.1038/nrc.2016.36.
7. Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*. 2005;2(1):3–14.
8. Mohamed MM, EL-Mahdy MB, EL-Abd A, EL-Feky MA. Microbial infections in immunodeficient children in Qena University Hospital with special reference to DNA damage in peripheral blood leucocytes. *SVU International Journal of Medical Sciences*. 2018;1(1):23–31.
9. Kohn DB, Booth C, Kang EM, Pai S, Shaw KL, Armant M, et al. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts Europe PMC Funders Author Manuscripts Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease Europe PMC Funders Author Manuscripts Europe PMC Funders Author Manuscripts. 2020;26(2012):200–6.
10. Brown MP, Ebert LM, Gargett T. Clinical chimeric antigen receptor-T cell therapy: a new and promising treatment modality for glioblastoma. *Clin Transl Immunol*. 2019;8(5):1–20.
11. Liu Y, Zhou F, Ali H, Lathia JD, Chen P. Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. *Cellular & Molecular Immunology*. 2024;21:1354-75. doi:10.1038/s41423-024-01226-x.
12. Chen W, Hu Y, Ju D. Gene therapy for neurodegenerative disorders: advances, insights and prospects. *Acta Pharm Sin B [Internet]*. 2020;10(8):1347–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.01.015>
13. Wang Y, Chen R, Wa Y, Ding S, Yang Y, Liao J, et al. Tumor Immune Microenvironment and Immunotherapy in Brain Metastasis From Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Immunol*. 2022;13(February):1–12.
14. Medikonda R, Dunn G, Rahman M, Fecci P, Lim M. A review of glioblastoma immunotherapy. *J Neurooncol*. 2021;151(1):41-53. doi:10.1007/s11060-020-03448-1.
15. Yu MW, Quail DF. Immunotherapy for glioblastoma: Current progress and challenges. *Front Immunol*. 2021;12:676301. doi:10.3389/fimmu.2021.676301.
16. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*.

- 2017;545(7655):495–499.
doi:10.1038/nature22396.
17. Abounader R, Schiff D. The blood-brain barrier limits the therapeutic efficacy of antibody-drug conjugates in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2021;23(12):1993–1994. doi:10.1093/neuonc/noab223.
 18. Ahamed J, Jaswanth Gowda BH, Almalki WH, Gupta N, Sahebkar A, Kesharwani P. Recent advances in nanoparticle-based approaches for the treatment of brain tumors: Opportunities and challenges. *Eur Polym J.* 2023;193:112111. doi:10.1016/j.eurpolymj.2023.112111.
 19. Khan F, Pang L, Dunterman M, Lesniak MS, Heimberger AB, Chen P, Macrophages and microglia in glioblastoma: heterogeneity, plasticity, and therapy. *J Clin Investig.* 2023;133:e163446.
 20. Dumas AA, Pomella N, Rosser G, Guglielmi L, Vinel C, Millner TO, et al. Microglia promote glioblastoma via mTOR-mediated immunosuppression of the tumor microenvironment. *EMBO J.* 2020;39:e103790.
 21. Assi H, Candolfi M, Baker G, Mineharu Y, Lowenstein PR, Castro MG. Gene therapy for brain tumors: basic developments and clinical implementation. *Neurosci Lett.* 2012;527(2):71-7. doi:10.1016/j.neulet.2012.08.003.
 22. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2014;2:295–300
 23. Webb MJ, Sener U, Vile RG. Current status and challenges of oncolytic virotherapy for the treatment of glioblastoma. *Pharmaceuticals.* 2023;16:793.
 24. Wang X, Chen JX, Liu JP, You C, Liu YH, Mao Q. Gain of function of mutant TP53 in glioblastoma: prognosis and response to temozolomide. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1337-44. doi:10.1245/s10434-013-3380-0.
 25. Begagić E, Bečulić H, Đuzić N, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene therapy for glioblastoma: a scoping review. *Biomedicines.* 2024;12(1):238. doi:10.3390/biomedicines12010238.
 26. Akhavan D, Alizadeh D, Wang D, Weist MR, Shepphird JK, Brown CE. CAR T cells for brain tumors: Lessons learned and road ahead. *Immunol Rev.* 2019;290(1):60-84. doi:10.1111/imr.12773.
 27. Rayati M, Mansouri V, Ahmadbeigi N. 2024. Gene therapy in glioblastoma multiforme: Can it be a role changer?. *Heliyon Journal.* 10(5): e27087.
 28. Okura H, Smith CA, Rutka JT. Gene therapy for malignant glioma. *Mol Cell Ther.* 2014;2:1-19.
 29. Lucifero AG, Luzzi S, Brambilla I, Tallini G, Simonelli M, Cifarelli CP, et al. Gene therapies for high-grade gliomas: From the bench to the bedside. *Acta Bio Med.* 2020;91(Suppl 7):32.
 30. Grosser R, Cherkassky L, Chintala N, Adusumilli PS. Combination immunotherapy with CAR T cells and checkpoint blockade for the treatment of solid tumors. *Cancer Cell.* 2019;36(5):471-482. doi:10.1016/j.ccell.2019.09.006.
 31. van Baren N, Brasseur F, Godelaine D, et al. Genes encoding tumor-specific antigens are expressed in human myeloma cells. *Blood.* 1999;94(4):1156-1164.
 32. Kew Y, Levin VA. Advances in gene therapy and immunotherapy for brain tumors. *Curr Opin Neurol.* 2003;16(6):665-670. doi:10.1097/01.wco.0000102625.38669.6 2.