

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inmunoterapia en acción: Estrategias innovadoras contra el glioblastoma multiforme

Immunotherapy in action: Innovative strategies against glioblastoma multiforme

Lucía Sánchez-Prieto^{1,*}, Ángel M. Cuesta¹

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España

e-mail: lucsan16@ucm.es

Trabajo ganador del Premio GSK 2024 en el Concurso Científico de la Real Academia Nacional de Farmacia
Recibido el 7 de septiembre de 2024; aceptado el 12 de diciembre de 2024
Disponibile en internet el 31 de marzo de 2025

PALABRAS CLAVE

Glioblastoma
multiforme
Inmunoterápicos
Vacunas
CAR-T
ICI
Virus oncológicos

RESUMEN

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral más frecuente en adultos con una incidencia anual de alrededor de 1/33.330 y una prevalencia estimada en 1/100.000, quedando catalogado por la base de datos europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos Orphanet (<https://www.orpha.net/es>) como una enfermedad rara. Además la OMS lo clasifica como astrocitoma de grado IV(1). Se caracteriza por ser un cáncer muy agresivo, ya que, pese a que su tratamiento es muy complejo, incluyendo resección quirúrgica (RQ), radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), la esperanza de vida de las personas que lo sufren no supera los 14 meses de vida. La baja eficacia de la terapia empleada para combatir el GBM se debe básicamente a las características moleculares de las células tumorales (plasticidad celular), el microambiente tumoral, la presencia de barreras protectoras neuronales y la evasión del sistema inmune (SI). Pero, afortunadamente, en la actualidad la investigación está centrada en conocer mejor la genómica, epigenómica, transcriptómica y proteómica del GBM, así como el microambiente que rodea a las células tumorales y las vías de evasión del SI. Todo ello, ha permitido identificar nuevas dianas y desarrollar tratamientos innovadores que actualmente están siendo testados en ensayos clínicos.

KEYWORDS

Glioblastoma
multiforme
Immunotherapies
Vaccines
CAR-T cells
ICI
Oncolytic virus

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common type of brain tumor in adults, with an annual incidence around 1/33,330 and a prevalence estimated at 1/100,000. This is the reason why Orphanet has cataloged it as a rare disease. Moreover, it is classified by the World Health Organization (WHO) as astrocytoma grade IV. It is well known to be an aggressive tumor, and this is why, although its treatment combines surgery, radiotherapy, and chemotherapy, the life expectancy of those who suffer from it doesn't reach 14 months. The bad efficiency of the therapy is due to the molecular characteristics

DOI:<https://doi.org/10.53519/analesranf>.

ISSN: 1697-4271 E-ISSN: 1697-428X/Derechos Reservados © 2024 Real Academia Nacional de Farmacia.

Este es un artículo de acceso abierto

of the tumor cells, the tumor microenvironment, the existence of the blood-brain barrier, and also the cells capacity to quit from the immune system (IS). But fortunately, nowadays research is focused on knowing better the genomic, epigenomic, transcriptomic, and proteomic aspects of GBM, the microenvironment around them, and also how they escape from the IS. This is the main reason why new targets have been identified and new treatments have been developed, which are currently being tested in clinical trials.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ¿Qué es el glioblastoma multiforme?

Los gliomas suponen un 30% de los tumores cerebrales primarios y de ellos el 80% son malignos (1). La OMS los clasifica en función de las características de las células y de su agresividad. De esta forma, en función de los criterios histopatológicos, se dividen en astrocitomas, ependiomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas (Figura 1). Todas ellas son células gliales que se encargan de rodear, proteger y sostener las neuronas del cerebro y de la médula espinal.

Por otro lado, la gradación relacionada con el pronóstico de la enfermedad los divide en gliomas de bajo grado o astrocitomas (grados 1 y 2), que suelen ser tumores poco agresivos, y los grados 3 y 4, astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme (GBM), respectivamente (1-4).

El GBM es el tumor más frecuente (supone el 50% de todos los tipos de gliomas

diagnosticados, así como el 25% de los tumores intracraneales)(1), y de todos ellos es el más maligno; solo el 33% de los pacientes sobrevive al año y el 5% llega a vivir más de 5 años tras su diagnóstico(4), afectando tanto a adultos como a niños (60% y 3% de los tumores cerebrales, respectivamente)(2). Dicho tumor puede actuar sobre cualquier estructura neuroanatómica, pero se ha visto que en adultos es más común en los hemisferios cerebrales y en los niños en la fosa posterior (4).

Además, se caracteriza por tener un crecimiento infiltrativo difuso, muy rápido y muy poco diferenciado de las células gliales. Se origina en la sustancia blanca y estudios histológicos demuestran su gran heterogeneidad, característica que da su segundo nombre “multiforme”. Aproximadamente, el 90% de los GBM se presentan directamente, es decir, son primarios (GBM1), pero sin embargo el 5% de los mismos se desarrollan a partir de un astrocitoma de bajo grado que ha ido

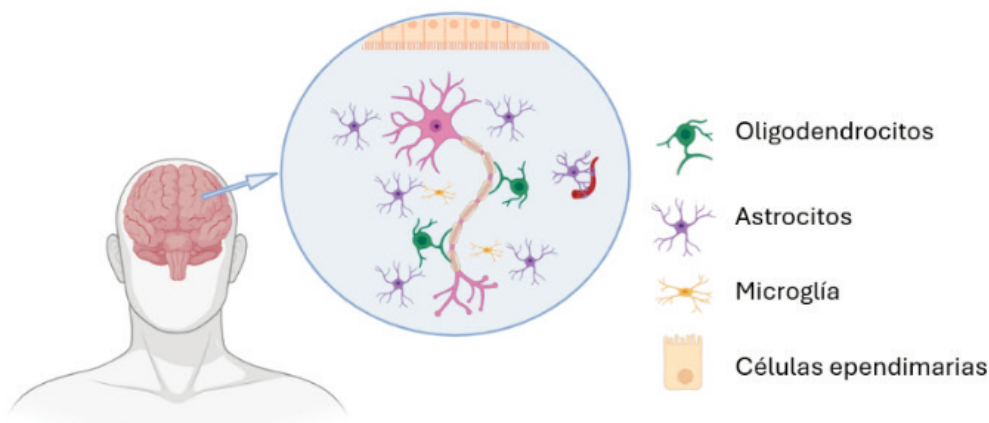


Figura 1. Clasificación del glioblastoma en función de los criterios histopatológicos. Localización de las células gliales a nivel neuronal. Creado con Biorender.

evolucionando y sufriendo una transformación anaplásica, originando los GBM secundarios (GBM2).

Hasta la fecha son pocos los factores de riesgo que se han asociado con el desarrollo de la enfermedad, entre ellos destaca la exposición a la radiación ionizante y nuclear, el cloruro de vinilo, los pesticidas, el tabaco o el trabajo de refinamiento de petróleo.

1.2 Estrategias actuales en el tratamiento del gbm y sus limitaciones

1.2.1 Resección quirúrgica

Después del diagnóstico y en función del tamaño y la localización del tumor, a los pacientes se les somete a la RQ seguida de la QT y RT; estos tres procesos son el tratamiento de elección del GBM.

Numerosos estudios destacan que cuanto mayor es la extracción de la masa tumoral, mayor es la supervivencia general. Sin embargo, la resección completa del tumor no suele ser posible dada la naturaleza infiltrativa tan grande del tumor, además de la falta de claridad de las zonas afectadas, todo ello sumado a los déficits neurológicos asociados al postoperatorio (2).

Dada la gran importancia de la RQ, se han ido implementando mejoras para dar solución a algunas de sus limitaciones. Entre ellas destaca la cirugía guiada por fluoresceína sódica (FLS-Na) o el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). Ambas sustancias se administran en el organismo vía intravenosa (FLS-Na) o vía oral (5-ALA) y son capaces de penetrar en el área tumoral, atravesando la barrera hematoencefálica (BHE), y permitiendo una RQ mayor y más completa gracias a que mejora la identificación y diferenciación de las estructuras tumorales comparado con las sanas. Además, se ha visto que el 5-ALA, pese a ser un metabolito producido de manera natural por el organismo, al llegar a las células tumorales se convierte en la protoporfirina IX (PPIX) por vía enzimática, metabolito que emite fluorescencia si se excita con una

longitud de onda de 375 a 440 nm. Muchos estudios han demostrado que la transformación del ALA en PPIX es altamente selectiva, ya que tejidos sanos no son capaces de producir dicho metabolito al exponerse al 5-ALA (3).

1.2.2. Tratamiento adyuvante

1.2.2.a. Radioterapia

La RT emplea potentes haces de energía para destruir células cancerosas; dicha energía proviene de fuentes como son los protones o los rayos X. El objetivo principal de la RT es mejorar el control local del tumor sin inducir neurotoxicidad; se suele emplear a las 3 ó 5 semanas después de la RQ.

Los estudios que se han realizado testando esta opción de tratamiento de forma aislada son escasos, pequeños y heterogéneos, tanto para la primera aparición del tumor como para recurrencias. Sin embargo, lo que sí se conoce es que la administración de la RT junto con la RQ aporta entre 9 y 10 meses de media de supervivencia para los pacientes. Y además, la adición de la temozolomida (TMZ) aumenta la supervivencia en 14 meses (2, 5).

1.2.2.b. Quimioterápicos: temozolomida

La TMZ es el quimioterápico de elección en el tratamiento del GBM; actúa como agente alquilante del DNA. Este fármaco puede atravesar la BHE y, una vez en el citosol, se hidroliza espontáneamente dando lugar al 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) que se escinde formando el metildiazonio, una forma catiónica altamente reactiva responsable de ceder grupos metilos en las bases púricas y pirimidínicas del DNA, mayoritariamente en el N7 de la guanina (70%), pero también en el O⁶ de la guanina (6%) y en la adenina en el N³ (9%). Esta metilación daña a las células induciendo su apoptosis y deteniendo el ciclo celular en fase G2/M (2).

La respuesta a este tratamiento depende en gran medida del estado de metilación del promotor del gen metilguanina-O⁶-metiltransferasa (MGMT).



Este gen se localiza en la banda cromosómica 10q26 y expresa una enzima reparadora del DNA que elimina los grupos alquilo de la guanina, impidiendo de esta forma los efectos letales de la QT con agentes alquilantes. Por tanto, los pacientes que obtienen mayores beneficios con este tratamiento son aquellos cuyos tumores presentan una metilación aberrante en las citoquinas de los dinucleótidos, ya que de esta forma el gen estaría silenciado total o parcialmente y, por ende, la expresión de la proteína MGMT estaría disminuida o ausente. Aproximadamente el 55% de los pacientes con GBM son resistentes a la TMZ por este sistema reparador del DNA.

En resumen, el tratamiento del GBM, pese a que es amplio y emplea tanto la RQ, RT y QT, la esperanza de vida de los pacientes no supera los 14 meses, y además se acompaña de recurrencias que pueden aparecer 7 meses después del diagnóstico. Esto es un problema, ya que no hay una guía de tratamiento para combatir dichas recurrencias y la única esperanza de estas personas es entrar en diferentes ensayos clínicos con tratamientos innovadores.

1.3. Retos en el tratamiento del GBM

Para mejorar la terapia existente para el tratamiento del GBM, es importante tener en cuenta tres factores importantes. En primer lugar, la selección de las subpoblaciones más resistentes debido a la heterogeneidad del tumor; en segundo lugar, la barrera fisiológica que protege a las células neuronales (BHE) del paso de sustancias al espacio neuronal y, por último, la inducción de una fuerte inmunosupresión local que favorece la evasión del SI. Todo ello limita la eficacia de las inmunoterapias (IT) emergentes.

1.3.1. Heterogeneidad del tumor

Como se ha mencionado anteriormente, las células de GBM se caracterizan por ser muy heterogéneas y proliferar rápidamente,

infiltrándose en tejidos sanos y produciendo recaídas. Las células tumorales son de varias formas y tamaños, pero no solo son heterogéneas en apariencia, sino también en expresión génica y fenotípica (2).

De esta manera, analizando los distintos perfiles de expresión génica, se establecieron cuatro subtipos moleculares de GBM: proneural, neural, clásico y mesenquimal, lo que contribuye al desarrollo de microambientes tumorales distintos que determinan la habilidad del tumor de invadir tejidos sanos, además de ofrecer resistencia a la RT y QT. Cabe mencionar que los tumores pueden estar compuestos por varias subpoblaciones celulares diferentes, lo que aumenta la dificultad del tratamiento.

La alteración más frecuente identificada en el GBM es la pérdida de heterogeneidad en la región cromosómica 10q, región que contiene genes implicados en el control del ciclo celular y en la reparación del DNA. Entre ellos destacan genes como el PTEN (supresor tumoral), el gen TP53, que codifica la proteína p53, o el gen RB1, también denominado gen del retinoblastoma, que controla la transición G1-S en el ciclo celular y el MGMT. Este último y, como se ha mencionado anteriormente, depende del patrón de metilación del DNA, como es el caso también de las mutaciones en H3F3A que afectan a aminoácidos críticos (K27 y G34) de la histona H3.3 (4, 5).

Además, las células tumorales del GBM acumulan mutaciones genéticas comunes que modulan la liberación y señalización de factores de crecimiento como son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento hepatocitario (HGF). Estas modificaciones en las células tumorales hacen que se expresen en mayor medida dichos factores de crecimiento, haciendo que el tumor crezca más rápido o evada el SI o invada tejidos circundantes (2).

Cabe destacar la amplificación del gen EGFR, ya que en la mitad de los casos incluye una variante truncada del gen que codifica para una proteína sin dominio extracelular que se mantiene activa (EGFRvIII)(4).

Por último, una de las mutaciones más importantes es la que se produce en el dominio de unión del sustrato de la enzima isocitrato deshidrogenasa NADPH dependiente (IDH) tipo 1 y 2. La IDH es una enzima involucrada en el metabolismo celular y en el estrés oxidativo, en concreto, cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato a α -cetoglutarato y dióxido de carbono con la reducción del NADP⁺ a NADPH. La formación de NADPH se emplea en la regeneración del glutatión reducido, metabolito que actúa como principal antioxidante celular que favorece la supervivencia celular. Como reflejo de su importancia, el estado mutacional de la IDH se ha incluido como nuevo criterio de clasificación de los tumores cerebrales según la OMS. Además, es un marcador esencial que debe diagnosticarse antes de iniciar la terapia, ya que se ha visto que las mutaciones en dicha enzima se relacionan con un mejor pronóstico de la enfermedad (3, 4).

1.3.1. Inmunosupresión

Se han descubierto numerosas vías por las que las células tumorales son capaces de inducir la inmunosupresión, escapando de la acción del SI y aumentando la velocidad de proliferación. Por un lado, las células de GBM pueden secretar citoquinas y quimioquinas tumorales que influyen en el aumento del número de macrófagos en la zona tumoral, aumento de linfocitos T reguladores (Treg) y la inhibición de la maduración de las células dendríticas (DC) y de la función celular de las células *natural killer* (NK). Además, las células tumorales pueden expresar moléculas inmunosupresoras, por ejemplo, el ligando-1 de muerte programada (PD-L1) que previene la proliferación y activación de los linfocitos T (2).

1.3.2. Barreras protectoras

A diferencia de otros tipos de tumores, los tumores cerebrales cuentan con una barrera protectora, la BHE, una estructura neurovascular caracterizada por la ausencia de fenestraciones y células con uniones estrechas, responsable del control de la homeostasis neuronal y de la penetración de sustancias al cerebro. Sin embargo, las células tumorales inducen aberraciones en la BHE, dando como resultado la formación de la barrera tumoral cerebral (BTB) caracterizada por tener una estructura y permeabilidad irregulares. La naturaleza tan heterogénea de la BTB permite generar zonas de hipoxia, lo que aumenta la resistencia a los tratamientos, que explican el fallo de la radioterapia (2). Por último, en las células tumorales se ha visto que hay un aumento de la expresión de transportadores localizados tanto en la BHE como en la BTB; es el caso de la glicoproteína P (P-gp), encargada de expulsar fármacos del espacio neuronal a la sangre, disminuyendo la eficacia de los tratamientos. Este es el caso de la TMZ, sustrato de la P-gp (2).

2. TRATAMIENTO

2.1. Nuevos tratamientos inmunoterápicos

A continuación, se hace una revisión de estudios que muestran los resultados de ensayos clínicos llevados a cabo en base al uso de nuevos tratamientos inmunoterápicos contra el GBM.

Actualmente se han desarrollado nuevos tratamientos inmunoterápicos, entre los que destacan terapias angiogénicas, vacunas peptídicas y celulares, terapias CART, inhibidores de puntos de control y virus oncológicos. Para ello, se han empleado bases de datos que registran los ensayos clínicos autorizados en EEUU, Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>) para profundizar en ensayos clínicos realizados con algunos de los fármacos estudiados en este trabajo. Para la elaboración de las tablas finales incluidas

en el apartado de resultados, se ha filtrado por condición clínica (GBM) y posteriormente por tratamiento; además, solo se han seleccionado aquellos estudios que han sido completados, tengan o no resultados.

2.1.1. Terapias antiangiogénicas: bevacizumab (Avastin®)

El GBM es uno de los cánceres más vascularizados que existen y es que, como se ha mencionado anteriormente, este tumor se caracteriza por tener altos niveles de expresión del factor angiogénico VEGF. **Bevacizumab** (BEV) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra dicho factor, siendo capaz de reducir el crecimiento del tumor, el edema cerebral y promover la regresión del tumor. Diversos ensayos clínicos en fase II y fase III han demostrado que su uso aislado, pese a que aumenta la supervivencia libre de progresión (PFS)¹ en 3-4 meses más, la supervivencia global (OS)² no varía. Dichos ensayos clínicos se realizaron tanto en GBM recurrente como de nuevo diagnóstico (3).

Desafortunadamente, se ha visto que la combinación del BEV junto con la TMZ y la RT no aumenta el OS y además que dicho anticuerpo puede interferir en la acción de otros agentes como es el caso de la TMZ, ya que reduce los niveles del quimioterápico en las células de GBM por disminuir la permeabilidad vascular (6-8).

Por tanto, como no se ha podido demostrar en ningún ensayo clínico que aumente los OS, la aprobación del BEV para el tratamiento del GBM de nuevo diagnóstico se ha retrasado o parado incluso en algunas regiones, como es el caso de la Unión Europea (UE). Sin embargo, la FDA sí lo ha aprobado para los estados de recurrencia del tumor y actualmente se siguen practicando ensayos clínicos junto con terapias inmunológicas (3), como se desarrollará más adelante.

2.1.2. Vacunas

A lo largo de este trabajo se ha mencionado en numerosas ocasiones que el GBM es un tumor con elevada heterogeneidad antigénica

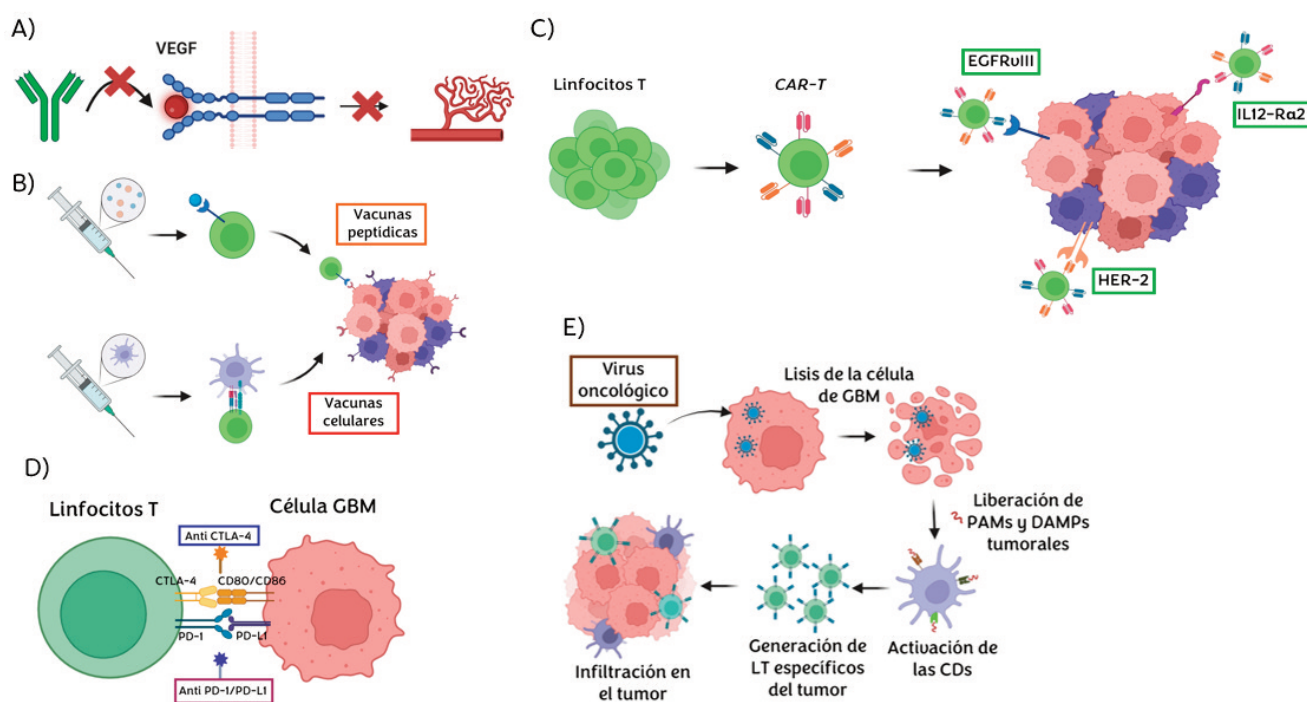


Figura 2. Tratamientos inmunoterápicos; A) Terapias antiangiogénicas (Bevacizumab); B) Vacunas peptídicas y celulares; C) Terapias CAR-T; D) Inhibidores de puntos de control (ICI); E) Terapia con virus oncológicos. Creado con Biorender.

que además tiene la capacidad de evadir el SI. Para combatir estos problemas, se buscó como solución inducir una respuesta inmunitaria activa atacando múltiples antígenos (Ag) tumorales esenciales en el desarrollo del tumor. En nuestro organismo, cuando hay un cambio patológico, las células dendríticas lo detectan y migran a los órganos linfoides donde, a través del MHC I y II, presentan los Ag extraños para la activación de linfocitos T (3).

La mayor dificultad que presenta el diseño de las vacunas contra el GBM es la identificación de Ag específicos tumorales, es decir, proteínas que o bien estén mutadas o se sobreexpresen en las células tumorales, pero no en células sanas. Actualmente se han desarrollado dos tipos de vacunas contra el tumor, las peptídicas y las celulares.

2.1.2.a. Vacunas peptídicas

Las vacunas peptídicas usan epítomos antigénicos de 8 a 25 aminoácidos que, en el caso del GBM, incluyen péptidos del EGFR, IDH1 y *heat shock proteins* (HSP). Además, algunos estudios sugieren que el citomegalovirus (HCMV) está presente en el 80% de los individuos sanos en su forma latente asintomática, pero en el GBM expresa epítomos específicos que no se encuentran en tejidos sanos, pudiendo ser un posible objetivo para la terapia del tumor. Pese a sus ventajas, como son la rápida síntesis y su bajo precio, el mayor de sus inconvenientes es que, ante la pérdida del Ag seleccionado en las células tumorales, resulta en la evasión de la respuesta inmunitaria y la consecuente resistencia al tratamiento (2).

Rindopepimut (también denominado, **CDX-110**) es una vacuna peptídica que induce una respuesta inmunitaria de tipo humoral y celular contra el receptor truncado EGFvIII. En 2015, la FDA describió esta vacuna como una “terapia rompedora” por los resultados que reveló un estudio (NTC 00458601, tabla 1)(9), ya que además de ser tolerada por los

pacientes, los beneficios en OS y PFS eran prometedores, con una media de 21,8 y 5,5 meses respectivamente (3, 10). Este estudio se precedió de otro, ACT IV (NTC 01480479, tabla 1)(11), que evaluaba la eficiencia y seguridad de CDX-110 en combinación con RQ y QT, pero se suspendió por no mejorar el OS.

Estos resultados se relacionaron con la pérdida de la expresión de EGFRvIII independientemente del tratamiento que recibiesen. Posteriormente, este fallo se atribuyó a la selección de un único Ag en la elaboración de la vacuna, porque, pese a que la expresión de este receptor es del 30% en los tumores de GBM, solo algunas células tumorales expresan el Ag, y por ello el número de células diana no es suficiente para la destrucción de todo el tumor. El último estudio que se indica en la tabla 1 (NTC 01498328)(12) se realizó con el objetivo de comprobar si pese a que no se mejoraba el OS (como se había visto anteriormente, ACT IV), el PFS mejoraba en pacientes tratados con CDX-110 y BEV (10, 13).

Por otro lado, están las **vacunas peptídicas personalizadas** (APVAC), que pueden ser una opción para aquellos pacientes que no expresan mutaciones en los Ag previamente descritos. Hay dos niveles de individualización: en el primero de ellos, un conjunto de Ag previamente identificados y sus péptidos correspondientes se definen y generan por adelantado, mientras que los tumores de los pacientes y, si fuese necesario, su sangre periférica, se analizan durante la fase de screening molecular para así saber su expresión antigénica y la inmunogenicidad individual (14).

En el segundo de estos niveles, en un entorno verdaderamente individualizado en cada tumor, se identifican Ag nuevos, la mayoría de ellos mediante análisis de expresión génica y además por la identificación de las mutaciones somáticas específicas de una muestra del tumor del



Tabla 1. Ensayos clínicos completados realizados con vacunas peptídicas y celulares donde se destacan los fármacos empleados (verde) y las condiciones de los pacientes (azul). RESUL (RESULTADOS); N^a (NÚMERO DE PARTICIPANTES); REF (REFERENCIAS).

NTC ID	TÍTULO ESTUDIO	RESUL.	INTERVENCIÓN	RESUMEN	FASE	N ^a	REF
01480479	Estudio de fase III de Rindopepimut y GM-CSF en pacientes con GBM de nuevo diagnóstico	SI	Rindopepimut con GM-CSF Temozolomida -KLH	Este estudio de fase III investiga la eficacia y seguridad de la adición de CDX-110 al tratamiento QT estándar de TMZ en pacientes diagnosticados de nuevo diagnóstico de GBM.	3	745	(11)
00458601	Estudio de fase II con CDX-110 en pacientes con GBM	SI	-CDX-110 con GM-CSF Temozolomida	Este estudio evalúa la actividad de CDX-110 combinado con la terapia de mantenimiento con TMZ, en pacientes con recaídas por GBM EGFRvIII positivo.	2	82	(9)
01498328	Estudio de CDX-110/GM-CSF en pacientes con recaída por GBM EGFRvIII positivo	SI	-Bevacizumab -CDX-110 con GM-CSF -KLH	El objetivo de estudio es identificar si la adición de CDX-110 al tratamiento base de BEV mejora el PFS en pacientes que sufren recaídas con GBM EGFRvIII positivo.	2	127	(12)
02149225	Ensayo de fase I GAPVAC en pacientes de nuevo diagnóstico con GBM	NO	-APVAC1 con Poly-ICLC y GM-CSF -APVAC2 con Poly-ICLC y GM-CSF	El objetivo de este estudio es comprobar la seguridad y tolerabilidad, además de la actividad biológica (inmunogenicidad) de la vacuna personalizada APVAC en pacientes con GBM de nuevo diagnóstico.	1	16	(15)
01280552	Estudio de IT con ICT-107 en GBM	SI	- ICT-107 -Placebo DC	Este ensayo tiene la finalidad de determinar la seguridad y eficacia de ICT-107 en el tratamiento del GBM de nuevo diagnóstico sin haber recibido antes QT ni RT.	2	124	(16)
03360708	Terapia con vacunas para el tratamiento de GBM recurrente	NO	- Vacuna a base de células dendríticas	Este ensayo piloto de fase I estudia los efectos secundarios de la vacuna con DC en pacientes con GBM recurrente.	1	20	(17)
01808820	Vacuna con CD para el tratamiento de GBM	NO	- Vacuna CD - Imiquimod	El objetivo del estudio es evaluar una vacuna basada en CDs para tratar el GBM.	1	20	(18)
04552886	Vacuna CD con QT para el tratamiento de adultos con GBM	NO	-TH-1 IT con CD	Este ensayo estudia la seguridad de una nueva vacuna personalizada basada en CD que se administra en pacientes con GBM poco tiempo después de hacer completando el tratamiento estándar.	1	17	(19)

02820584	Estudio de fase I con vacunas de CD en pacientes con GBM recurrente.	NO	- GSC cargado con CD	El objetivo principal es medir la actividad de la IT en pacientes con GBM recurrente usando vacunas de CD.	1	20	(20)
00612001	Vacuna como terapia para pacientes con GBM	NO	- Vacuna con CD	Este ensayo estudia los efectos adversos y la dosis correcta de la terapia con vacunas constituidos por péptidos y las CD propios del paciente con GBM .	1	8	(21)
02465268	Terapia con vacunas en personas con GBM de nuevo diagnóstico.	NO	- QT - pp65Dc (vacuna CDs)	El objetivo de este ensayo es determinar si una vacuna en investigación (pp65 DC) es efectiva en el tratamiento del GBM cuando se trata junto con dosis altas de QT.	2	175	(22)
03615404	CMV-RNA y CD para el tratamiento de niños y adultos	SI	- CMV-DCs with GM-CSF	Este estudio se basa en determinar la seguridad de administrar CMV RNA y CDs (CMV-DCs) a niños y adultos jóvenes con GBM o meduloblastoma recurrente .	1	11	(23)
00068510	Terapia con vacunas en el tratamiento de GBM	NO	- Vacuna con CD	Este ensayo estudia los efectos secundarios y la dosis adecuada de la terapia con vacunas en el tratamiento de pacientes con GBM .	1	28	(24)
01006044	Eficacia y seguridad de la vacuna con CD después de la RQ del tumor	NO	- Vacuna con CD	Este estudio evalúa la eficacia y seguridad de un tratamiento experimental que emplea una vacuna de CD en pacientes con GBM . Los participantes se tratan con RQ, RT y QT y posteriormente la vacuna .	2	26	(25)
02049489	Estudio de ICT-121 (vacuna de CD) en GBM recurrente	NO	- ICT-121 (vacuna CD)	Estudio de una vacuna basada en CD para el tratamiento de pacientes con GBM recurrente .	1	20	(26)
00846456	Estudio de las CD como terapia contra el GBM.	NO	- Vacuna de CD con RNA de las células tumorales.	Este estudio combina la terapia estándar (QT, RT y RQ) junto con las vacunas basadas en CD para el tratamiento del GBM .	1/2	20	(27)
00639639	Terapia con vacunas para pacientes con GBM de nuevo diagnóstico.	NO	- Toxina del tétanos - Vacuna con CD	Se trata de un estudio aleatorizado de fase I/II que estudia el funcionamiento de las vacunas en el tratamiento de pacientes con GBM de nuevo diagnóstico en pacientes que se están recuperando de la leucopenia causada por la TMZ .	1	42	(28)
02010606	Estudio de la vacuna de CD para GBM de nuevo diagnóstico y recurrencias.	NO	- Vacuna de CDs con TMZ y RT. - Vacuna con CD con BEV.	El objetivo de este estudio es estudiar la seguridad y los efectos de la vacuna basada en CDs en pacientes de nuevo diagnóstico o recurrencias del GBM .	1	39	(29)
00576641	Inmunoterapia en pacientes con GBM.	NO	- CDs	El objetivo de este estudio de inmunoterapia es estudiar si en los pacientes con GBM la inyección de CDs puede reactivar el SI contra el tumor.	1	22	(30)



00576537	IT con CDs en GBM	NO	- Vacuna de CD	Determinación de si vacunas con CD propias del paciente puede activar la respuesta inmunitaria del paciente para tratar el GBM.	2	50	(31)
01957956	TMZ y vacunas para el tratamiento de pacientes de nuevo diagnóstico de GBM	NO	- Vacuna de CDs - Temozolomida	Este ensayo clínico piloto estudia el uso de vacunas con TMZ en el tratamiento de GBM de nuevo diagnóstico.	1	21	(32)
00323115	Estudio de fase II del uso de vacunas para GBM de nuevo diagnóstico.	SI	-Vacuna CD -Temozolomida -RT	Pacientes adultos diagnosticados por primera vez de GBM se someten a RQ y después a RT/QT seguido de vacuna con CD.	2	11	(33)
01213407	Vacuna de CD para GBM	NO	- Trivax, TMZ, RQ y RT - TMZ, RT, RQ	Estudio de fase II que compara un grupo con tratamiento estándar y otro grupo con Trivax (vacuna de CD) en GBM.	2	87	(34)
00107185	Vacunas para tratar pacientes jóvenes que están bajo RQ en GBM.	NO	- Vacuna de CD	Este estudio de fase I estudia los efectos secundarios y la dosis correcta de las vacunas de CD en el tratamiento de pacientes jóvenes con GBM después de la cirugía.	1	7	(35)

paciente. De esta manera se debe estudiar tanto la presentación antigénica como su inmunogenicidad para posteriormente administrárselo a los pacientes. Todo ello prolonga la ventana de tiempo hasta que se puede empezar el tratamiento (14).

El equipo de investigadores de GAPVAC, proyecto financiado por la UE, puso en marcha un ensayo clínico de fase I (NCT02149225, ver tabla 1)(15) en el que pacientes con GBM fueron expuestos a dos tipos de vacunas personalizadas adaptadas al perfil genético y proteómico individual de cada uno. El primer tipo de APVAC se individualizó mediante el uso de un reservorio de péptidos que se suelen sobreexpresar en el GBM, mientras que la segunda APVAC se basó en Ag mutados específicos de cada persona. Ambas presentaron buena tolerancia y valores elevados de OS y PFS (29 y 14,2 meses, respectivamente) (14, 15).

2.1.2.b. Vacunas celulares

Las células dendríticas (CDs) son las encargadas de presentar los Ag en el SI para desencadenar un conjunto de respuestas

contra el Ag presentado. En la terapia con vacunas de células dendríticas, estas se aíslan de la sangre del paciente y ex vivo se activan con Ag tumorales, después dichas células activas se insertan en el paciente pretendiendo que se active la respuesta inmune contra los componentes tumorales.

Un ejemplo de vacunas con CD es ICT-107, una vacuna a su vez cargada con 6 Ag tumorales como, EGFR, TRP-2, MAGE-1, gp100 (glicoproteína 100), AIM-2 y IL13-Rα2. De los ensayos clínicos realizados con esta vacuna, se ha elegido el que incorpora resultados de la página del ClinicalTrials (NCT01280552, ver tabla 1)(16), donde demostraron que la administración de la misma aumentaban tanto el OS como el PFS en 2 meses en comparación con el placebo (3, 16).

Se han realizado más ensayos clínicos usando este tipo de vacunas (tabla 1), sin embargo, la mayoría llega a fase II con pocos pacientes. Y, pese a que son seguras, no se ha visto que aumenten los OS cuando se compara con la terapia estándar, aunque su combinación si puede ser prometedora, a pesar de que los resultados finales están en espera.

2.1.3. Terapia con células CAR-T

En la terapia con células *CAR-T* (*del inglés Chimeric antigen receptor T cells*), se obtienen las linfocitos T de sangre periférica del paciente para luego, *in vitro* se modifiquen genéticamente añadiéndoles un gen con el receptor quimérico de Ags (CAR), este permite que un Ag específico de las células cancerígenas sea reconocido por los linfocitos T. Posteriormente, las células *CAR-T* se reinoculan en el paciente, vía intravenosa, intratumoral o intracraneal.

Estas células *CAR-T* son capaces de identificar específicamente las células cancerígenas portadoras de ese Ag y lisarlas durante el tiempo que el Ag este expresado en la membrana de las células tumorales. Además, son capaces de reconocer los Ag en forma de carbohidrato, proteína o glucolípido sin la necesidad del complejo principal (o mayor) de histocompatibilidad (MHC). En el caso concreto del GBM, gracias al análisis histoquímico, se han identificado varias dianas de tratamiento, sin embargo, la elevada heterogeneidad del tumor no es del todo compatible con la elevada selectividad de las células *CAR-T*. Es por esto que, generaciones más recientes de CAR permiten combinar varias proteínas y dominios mejorando así la potencia antitumoral(3).

Actualmente, en el tratamiento del GBM, los receptores empleados en las células *CAR-T* son el receptor alfa 2 de la interluquina-13 (IL13-R α 2), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y la variante III del receptor de crecimiento epidérmico (EGFRvIII). Los dos primeros se encuentran sobreexpresados en pacientes con GBM, en un 75% y 80% respectivamente. Ensayos clínicos han demostrado que la terapia con células *CAR-T* cargadas con EGFRvIII y con HER2 aumentaban el OS en 8 y 11,1 meses respectivamente (ver tabla 2) (36, 37).

2.1.4 Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)

Como se ha mencionado anteriormente, una forma que tienen las células tumorales de evadir el SI es mediante la expresión de moléculas inmunosupresoras, como es el caso de la expresión de PD-L1 en las células de GBM. PD-1 es una de las proteínas de puntos de control inmunitario que se encuentra en los linfocitos T, se encarga de actuar como un tipo de “interruptor” que evita que los linfocitos T ataquen a otras células normales del organismo cuando se unen a PD-L1 (proteína que se expresa en células normales o tumorales) (Figura 2). Es decir, la unión de PD-1 con PD-L1 suprime la activación e infiltración del linfocito T, inhibe la secreción de factores inflamatorios e inactiva la señalización del receptor TCR. Pese al éxito de Ac contra PD-1/PD-L1 (**pembrolizumab** y **nivolumab**) en el tratamiento del melanoma, su uso en el GBM se está evitando debido a su dificultad para travesar la BHE (2, 3). Se han desarrollado varios ensayos clínicos, todos ellos de fases I y II, algunos siguen en activos y de los finalizados solo uno de ellos tiene resultados.

En este ensayo (NCT02529072, tabla 3) se compararon dos grupos aleatorizados, el primero de ellos se trató con Nivolumab y el segundo de ellos combinó el uso de vacunas de CDs con nivolumab, ambos tras la RQ del tumor. Los resultados revelaron que ambas terapias eran seguras y además que la combinación en el uso de las vacunas junto con los ICI mejora los OS y PFS a 15,3 y 6,3 meses respectivamente, frente al uso aislado del Nivolumab que resultó en un OS de 8 meses y un PFS de 4,3 meses (41).

Otros de los ICIs mejor estudiado es CTLA-4, un inhibidor de la estimulación de los linfocitos T por competición con la molécula co-estimuladora CD28 en la unión a sus ligandos CD80 y CD86 (Figura 2). **Ipilimumab** fue el primer inhibidor aprobado por la FDA contra CTLA-4. Centrándonos en el GBM, el estudio NCT02794883 (tabla 3) reveló que la



Tabla 2. Ensayos clínicos completados realizados con CAR-T donde se destacan los fármacos empleados (verde) y las condiciones de los pacientes (azul). **RESUL (RESULTADOS); N^a (NÚMERO DE PARTICIPANTES); REF (REFERENCIAS).**

NTC ID	TÍTULO ESTUDIO	RESUL.	INTERVENCIÓN	RESUMEN	FASE	N ^a	REF
01109095	Células CART con receptores de HER-2 en el tratamiento del GBM.	NO	- HER.CAR y CMV específicos de linfocitos T	El objetivo de este estudio es identificar la dosis, efectos secundarios y si esta terapia ayudaría a pacientes con GBM.	1	16	(38)
01454596	Células CART con receptores EGFRvIII en el tratamiento de pacientes con GBM que expresan dicho receptor.	SI	- CART con EGFRvIII - Aldesleukin - Fludarabine - Cyclophosphamide	El objetivo de este estudio es determinar el número de células T que hay que poner a estos pacientes para el tratamiento de GBM.	1/2	18	(39)
03726515	CART-EGFRvIII y Pembrolizumab en GBM	NO	- Células CART-EGFRvIII T - Pembrolizumab	Estudio de fase I que estudia la seguridad y tolerabilidad de células CARTEGFRvIII en combinación con pembrolizumab en pacientes con GBM de nuevo.	1	7	(40)

combinación del bloqueo de CTLA-4 con PD-1 aumentaba el OS respecto a la administración única del inhibidor de PD-1, pero disminuía si se comparaba con la administración del inhibidor de CTLA-4 aislado, PFS aumentaba en ambos casos (42).

Pese a que CTLA-4 y PD-1 son los focos en los que se están basando los principales ensayos clínicos, se están empezando a estudiar otros ICI para que mediante su uso combinado se mejore el tratamiento y se puedan tener mejores respuestas. Entre estos nuevos ICI destaca LAG-3, expresado en numerosas células inmunitarias como por ejemplo los linfocitos T, o CD47 que como PD-L1, su expresión en las células manda una señal al SI de “no me comas” bloqueando el ataque de los macrófagos al tumor.

2.1.5. Terapia con virus oncológicos

La viroterapia oncológica (OV) emplea tanto virus naturales como virus modificados genéticamente, que se liberan intratumoralmente o después de la cirugía en la cavidad de resección, con el objetivo de infectar y lizar las células tumorales,

provocando de forma simultánea una respuesta inmunitaria contra las mismas (54). Centrándonos en el GBM, la terapia génica basada en OV está enfocada en la liberación de material genético que contiene secuencias de genes supresores de tumores, genes suicidas o genes de citoquinas inmunomoduladoras para aumentar la respuesta inmune. Los OV están programados para infectar y replicarse selectivamente en las células tumorales. Además, debido a la respuesta fisiológica a la infección, los OV inician el reclutamiento de neutrófilos, células NK, macrófagos, linfocitos T y sus respectivas citoquinas, revirtiendo de esta manera la inmunosupresión tumoral.

Actualmente, los OV están siendo testados en ensayos clínicos de fases I y II para comprobar su eficacia contra el GBM usando diferentes tipos virales como el virus del herpes simple (HSV), adenovirus, virus de la enfermedad de Newcastle, reovirus, parvovirus H1, sarampión o el virus de la polio. Según la información obtenida de los ensayos clínicos aprobados por el NIH, ClinicalTrials, de los 17 estudios de fase I y fase II, 2 de ellos presentan resultados.

Tabla 3. Ensayos clínicos completados realizados con ICI donde se destacan los fármacos empleados (verde) y las condiciones de los pacientes (azul). RESUL (RESULTADOS); N^a (NÚMERO DE PARTICIPANTES); REF (REFERENCIAS).

NTC ID	TÍTULO ESTUDIO	RESUL.	INTERVENCIÓN	RESUMEN	FASE	N ^a	REF
02658981	Anti-LAG-3 solo y en combinación con Nivolumab en el tratamiento de GBM recurrente	NO	- Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody BMS 986016 - Anti-PD-1 - Anti-CD137	Estudio de fase I que estudia la seguridad y la dosis apropiada de anti-LAG-3 solo o en combinación con Nivolumab en el tratamiento de pacientes con GBM recurrente	1	63	(43)
02311920	Ipilimumab y/o Nivolumab en combinación con TMZ en el tratamiento de GBM de nuevo diagnóstico o gliosarcoma.	NO	- Ipilimumab - Nivolumab - Temozolomida	Estudio de fase I que estudia la seguridad y la dosis adecuada de ipilimumab, nivolumab, o los dos en combinación con TMZ en el tratamiento de pacientes con GBM de nuevo diagnóstico o gliosarcoma.	1	32	(44)
02529072	Nivolumab y vacunas de CD para tumores cerebrales recurrentes	SI	- Nivolumab - DC	Estudio aleatorizados con dos grupos, el primero solo recibe Nivolumab en monoterapia después de la RQ y el otro combina el Ac junto con la vacuna de CD, ambos en pacientes con tumores cerebrales recurrentes como GBM.	1	6	(41)
02550249	Nivolumab en Glioblastoma	NO	- Nivolumab	Nivolumab se administra en pacientes con GBM recurrente o de nuevo diagnóstico después de la cirugía.	2	29	(45)
02617589	Estudio de IT de Nivolumab comparado con TMZ, ambos con RT para el GBM de nuevo diagnóstico	SI	- Nivolumab - Temozolomida - Radioterapia	El objetivo de este estudio es comparar la terapia estándar de TMZ y RT con Nivolumab y RT en pacientes con GBM MGMT desmetilado.	3	560	(46)
03367715	Nivolumab, Ipilimumab, and RT en adultos con GBM de nuevo diagnóstico MGMT desmetilado.	SI	- Nivolumab - Ipilimumab - RT	Estadio de fase II en pacientes con GBM de nuevo diagnóstico MGMT desmetilado en tratamiento con Nivolumab, Ipilimumab y RT.	2	10	(47)



02327078	Estudio de la tolerabilidad y eficacia de Epacadostat administrado en pacientes con cáncer avanzado (ECHO-204)	SI	-Nivolumab - Epacadostat - QT	Estudio de fase I/II que estudia la eficacia y tolerabilidad de Epacadostat administrado con Nivolumab, en pacientes con tumores sólidos como el linfoma, y combinado con QT en pacientes con GBM, melanoma y cancer de ovario, pulmón, colorrectal, cuello y cabeza.	1/2	307	(48)
02852655	Estudio piloto que evalúa la inmunogenicidad y farmacodinamia de Pembrolizumab	NO	-MK-3475 (Pembrolizumab)	Estudio de la IT como un posible tratamiento para pacientes con GBM recurrente, progresivo o tras RQ.	1	25	(49)
02337491	Pembrolizumab +/- Bevacizumab para GBM recurrente	SI	- Pembrolizumab - Bevacizumab	Este estudio determina la efectividad de Pembrolizumab solo o combinado con bevacizumab en GBM recurrente.	2	80	(50)
03426891	Pembrolizumab and Vorinostat combinado con TMZ para GBM de nuevo diagnóstico.	NO	- Pembrolizumab - Vorinostat - Temozolomida -RT	El objetivo del estudio es testar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de la combinación de Vorinostat y Pembrolizumab con QT y RT en GBM de nuevo diagnóstico.	1	21	(51)
02798406	Combinación de adenovirus y Pembrolizumab para desencadenar los efectos virales.	NO	- DNX-2401 - Pembrolizumab	El objetivo de este estudio de fase II es evaluar la respuesta de una inyección de DNX-2401 cuando se libera directamente en el tumor seguido de la administración de Pembrolizumab en GBM recurrente o gliosarcoma.	2	49	(52)
03493932	Monitorización en tiempo real de pacientes con GBM en terapia con ICI	NO	- Nivolumab - BMS-986016 (anti-LAG-3)	Con el GBM recurrente la resección quirúrgica completa del tumor no es posible, por ello se emplea la QT, en este caso se estudia la combinación de nivolumab con BMS-986016.	1	21	(53)
02794883	Tremelimumab y Durvalumab en combinación o solo para tratar GBM	SI	-Durvalumab -Tremelimumab -Resección quirúrgica	Tremelimumab y durvalumab son anticuerpos que actúan sobre CTLA-4 y PD-L1, respectivamente, empleados en el GBM para conocer eficacia y seguridad.	2	36	(42)

Tabla 4. Ensayos clínicos completados realizados con OV donde se destacan los fármacos empleados (verde) y las condiciones de los pacientes (azul). RESUL (RESULTADOS); N^a (NÚMERO DE PARTICIPANTES); REF (REFERENCIAS).

NTC ID	TÍTULO ESTUDIO	RESUL.	INTERVENCIÓN	RESUMEN	FASE	N ^a	REF
03043391	Estudio de fase I PVSRIPO para GBM recurrente en niños.	SI	- Polio/ Rhinovirus Recombinant (PVSRIPO)	El objetivo de este estudio es confirmar la seguridad y toxicidad de poliovirus oncológicos (PVSRIPO) en pacientes pediátricos con GBM recurrente.	1	8	(56)
00528684	Seguridad y eficacia de REOLYSINÂ® en el tratamiento de GBM recurrente	NO	- REOLYSINÂ®	Estudio de fase I que estudia reovirus oncológicos (REOLYSIN®), su dosis máxima tolerada, toxicidad y efecto antitumoral en GBM.	1	18	(57)
02197169	DNX-2401 con interferon gamma (IFN-Î³) para GBM recurrente o gliosarcoma	NO	- DNX-2401 - IFN-α	El objetivo de este estudio es evaluar la respuesta en GBM recurrente o gliosarcoma a la inyección con DNX-2401.	1	37	(58)
00028158	Seguridad y efectividad del estudio de G207 en pacientes con cáncer cerebral recurrente	NO	- G207, an oncolytic virus	Ensayo clínico que estudia la seguridad y efectividad de G207 administrado en el cerebro de los pacientes con GBM recurrente.	1/2	65	(59)
01301430	Parvovirus H-1 (ParvOryx) en pacientes con GBM.	NO	- H-1PV	Investigación de la seguridad, tolerabilidad y eficacia de H-1 parvovirus (H-1PV) en pacientes con GBM.	1/2	18	(60)
03072134	Células madre neuronales basadas en OV para el tratamiento de GBM.	SI	-Células madre neuronales cargadas en OV	Combinación de células madre neuronales para liberar OV combinado con RT y QT en el tratamiento de GBM de nuevo diagnóstico.	1	12	(55)
01956734	Virus DNX2401 y Temozolomida en GBM recurrente	NO	- DNX2401 -Temozolomida	Inyección intratumoral e intramural de DNX2401 seguido de TMZ para evaluar la seguridad en pacientes con GBM.	1	31	(61)
02457845	HSV G207 solo o con RT en niños con GBM.	NO	- G207	Ensayo clínico que evalúa la seguridad de la inyección de G207 en el tratamiento de GBM recurrente o progresivo.	1	13	(62)

El objetivo del primer ensayo (NCT03072134, tabla 4) era comprobar si el uso de los OV, específicamente los adenovirus, se podían aplicar junto con la RT y QT como adyuvante de la RQ en pacientes con GBM de nuevo diagnóstico, dando como resultados un OS de

18.4 meses y PFS de 9,1 meses (55). El segundo (NCT03043391, tabla 4) se realizó en niños con el objetivo de identificar la dosis adecuada, y además medir el OS, obteniendo un valor de 4.1 meses (56).



3. CONCLUSIONES

Actualmente los ensayos clínicos realizados en el campo del GBM y la IT se centran en la investigación de vacunas peptídicas y celulares, células CAR-T, ICI y OV. Diversos estudios han demostrado la seguridad y eficacia de la IT en el tratamiento de los tumores malignos, sin embargo, en el caso del GBM continúa en estudio. Son muchos los factores que ponen a prueba este tipo de terapia en dicho tumor cerebral, como por ejemplo la inmunosupresión local en el microambiente tumoral después del tratamiento, lo que hace que la eficacia de la terapia se vea reducida o limitada en una minoría de los pacientes; la elevada heterogeneidad celular de las células de GBM, así como la falta de Ag tumorales específicos; y, por último, la toxicidad crónica y las implicaciones a largo plazo de los efectos adversos asociados a la IT.

Pese a los resultados esperanzadores de los ensayos clínicos de fase I/II, la transición a ensayos de fase II/III continúa siendo desafiante y es que son muy pocos los ensayos de fase III que han podido publicarse con grandes cohortes de pacientes y estrategias inmunitarias para tratar el GBM.

El empleo de la terapia convencional (RQ, QT y RT) junto con la IT podría actuar sobre diferentes dianas tumorales, y de forma sinérgica, como tratamiento combinado podría lograr grandes resultados terapéuticos. Sin embargo, se requiere optimizar estos tratamientos para mejorar el éxito de estas terapias, por ejemplo, usando marcadores tumorales apropiados para cada paciente. Es decir, ensayos preclínicos que emplean inhibidores de puntos de control bien conocidos en GBM dan buenos resultados, pero en cambio en ensayos clínicos realizados con grandes cohortes de pacientes no resultan ser tan prometedores. Esto se debe a las múltiples características genómicas y epigenéticas del GBM que son las que determinan la eficacia de los distintos tratamientos. Aquí reside la

importancia de estudiar y tratar de entender la naturaleza molecular del tumor, tanto las rutas de señalización que conllevan la evolución del cáncer como los Ag específicos que se expresan.

Teniendo en cuenta las limitaciones de cada una de las opciones dentro de la IT, los investigadores están optando por la terapia combinada. Por ejemplo, el uso de OV y de células CAR-T combinados aumenta la eficacia frente al uso de ambas terapias aisladas, ya que los OV inducen inflamación local que atrae a linfocitos T al tumor, lo que aumentaría la concentración de CAR-T y por tanto su efectividad. Sin embargo, el mayor problema de esta combinación es el rápido aclaramiento de los OV, presentando un desafío para su uso en la práctica clínica en un futuro.

Además, considerando la heterogeneidad del tumor entre los pacientes como la causa fundamental de los fallos en la IT, los tratamientos estudiados más esperanzadores son las vacunas individualizadas, así como la combinación de bloqueadores de puntos de control junto con terapia individualizada basada en el subtipo tumoral, sin embargo, se necesita mucha investigación para poder desarrollarse y llevarse a la clínica.

Y es que son muchas las preguntas que se nos pueden plantear ante la idea del uso de la IT como opción de tratamiento; ¿durante cuánto tiempo se utilizarían? ¿sería posible que se desarrollasen nuevas vías de evasión de las células de GBM para escapar de los tratamientos? ¿se podría desarrollar autoinmunidad como efecto adverso a la IT? La activación del SI puede desencadenar efectos secundarios en el paciente, ya que, al potenciar su acción para erradicar el tumor, podría actuar sobre el propio organismo, afectando a cualquier órgano o agudizando alguna enfermedad autoinmune ya presente en la persona con GBM. Pero a pesar de estas limitaciones y el desconocimiento que supone el uso de la IT en numerosas ocasiones es la única opción de los pacientes. Por ello, es

importante la investigación en este campo con el objetivo de poner a su disposición distintas terapias que puedan mejorar tanto su calidad de vida como limitar la progresión de tumor. Además, se pueden extraer conclusiones a cerca de estudios realizados anteriormente para que una vez empleados en ensayos clínicos con mayor cantidad de pacientes o en clínica, de los mejores resultados posibles.

En resumen, las estrategias IT desarrolladas en el tratamiento del GBM aportan ligeros beneficios en OS y PFS, lo que supone que la esperanza de vida de los pacientes que sufren esta enfermedad siga siendo de pocos meses. Sin embargo, la terapia combinada puede suponer una alternativa esperanzadora en un futuro, además de la importancia de seguir invirtiendo en investigación en esta área con el fin de no solo mejorar la vida de los pacientes, sino poder acabar con el desarrollo de la enfermedad.

Lista de Abreviaturas

GBM: Glioblastoma Multiforme
RQ: Resección Quirúrgica
RT: Radioterapia
QT: Quimioterapia
SI: Sistema Inmune
OMS: Organización Mundial de la Salud
BHE: Barrera Hematoencefálica
FLS Na: Fluoresceína sódica
5-ALA: Ácido 5-aminolevulínico
PPIX: Protoporfirina IX
TMZ: Temozolomida
MGMT: metilguanina-O6-metiltransferasa
IT: Inmunoterapias
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
EGF: factor de crecimiento epidérmico
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas
HGF: factor de crecimiento hepatocitario
IDH: isocitrato deshidrogenasa NADPH dependiente
Treg: Linfocitos T reguladores
DC: células dendríticas
NK: células natural killer

BTB: barrera tumoral cerebral
P-gp: glicoproteína P
BEV: Bevacizumab
PFS: progression free survival
OS: overall survival
HSP: heat shock proteins
hCMV: citomegalovirus
CAR-T: Chimeric antigen receptor T cells
MHC: complejo principal (o mayor) de histocompatibilidad
IL13-Rα2: receptor alfa 2 de la interleucina-13
HER-2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2
EGFRvIII: variante III del receptor de crecimiento epidérmico

¹ PFS (*progression free survival*): tiempo durante o después del tratamiento en el que el cáncer ni crece ni se disemina.

² OS (*overall survival*): tiempo desde la aleatorización hasta el fallecimiento del paciente por cualquier causa.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Rong L, Li N, Zhang Z. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41(1):142.
2. Janjua TI, Rewatkar P, Ahmed-Cox A, Saeed I, Mansfeld FM, Kulshreshtha R, et al. Frontiers in the treatment of glioblastoma: Past, present and emerging. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;171:108-38.
3. Rodríguez-Camacho A, Flores-Vazquez JG, Moscardini-Martelli J, Torres-Rios JA, Olmos-Guzman A, Ortiz-Arce CS, et al. Glioblastoma Treatment: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13).
4. Castañeda CA CS, Orrego E, García-Corrochano P, Deza P, Heinike H, et al. . Glioblastoma: análisis molecular y sus implicancias clínicas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2015.
5. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016;20(5 Suppl):S2-8.
6. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab



- plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):709-22.
7. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;370(8):699-708.
 8. Narita Y. Bevacizumab for glioblastoma. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1759-65.
 9. Celldex-Therapeutics. A Phase II Study of CDX-110 With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00458601?cond=Glioblastoma%20Multiforme&intr=CDX-110&rank=1>].
 10. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1373-85.
 11. Celldex-Therapeutics. An International, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Rindopepimut/GM-CSF With Adjuvant Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed, Surgically Resected, EGFRvIII-positive Glioblastoma 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01480479>].
 12. Celldex-Therapeutics. A Phase II Study of Rindopepimut/GM-CSF in Patients With Relapsed EGFRvIII-Positive Glioblastoma 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01498328>].
 13. Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. *Neuro Oncol*. 2015;17(6):854-61.
 14. Bunse L, Bunse T, Kramer C, Chih YC, Platten M. Clinical and Translational Advances in Glioma Immunotherapy. *Neurotherapeutics*. 2022;19(6):1799-817.
 15. Immatics-Biotechnologies-GmbH. A Phase I Trial of Actively Personalized Peptide Vaccinations Plus Immunomodulators in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Concurrent to First Line Temozolomide Maintenance Therapy 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02149225>].
 16. Precision-Life-Science-Group. A Randomized, Double-blind, Controlled Phase IIb Study of the Safety and Efficacy of ICT-107 in Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma Multiforme (GBM) Following Resection and Chemoradiation 2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01280552>].
 17. Mayo-Clinic. Pilot Clinical Trial of Allogeneic Tumor Lysate-Pulsed Autologous Dendritic Cell Vaccination in Recurrent Glioblastoma 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03360708>].
 18. Fuente-MDL. Dendritic Cell Vaccine For Malignant Glioma and Glioblastoma Multiforme in Adult and Pediatric Subjects 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01808820>].
 19. The-Cooper-Health-System. A Phase I Study of Th-1 Dendritic Cell Immunotherapy in Combination With Standard Chemoradiation for the Adjuvant Treatment of Adult Glioblastoma 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04552886>].
 20. Besta FIRCCSINC. A Phase I Study of Immunotherapy With GSC -Loaded Dendritic Cells in Patients With Recurrent Glioblastoma 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02820584>].
 21. Jonsson-Comprehensive-Cancer-Center. Phase I Study of Glioma-Associated Antigen (GAA) Peptide-pulsed Dendritic Cell Vaccination in Malignant Glioma Patients 2015 [05/11/2024]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00612001>.
 22. University-of-Florida. ATTAC-II: A Phase II Randomized, Blinded, and Placebo-controlled Trial of CMV RNA-Pulsed Dendritic Cells With Tetanus-Diphtheria Toxoid Vaccine in Patients With NewlyDiagnosed Glioblastoma 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465268>].
 23. A Phase 1 Trial of CMV RNA-Pulsed Dendritic Cells With Tetanus-Diphtheria Toxoid Vaccine in Pediatric Patients and Young Adults With WHO Grade IV Glioma, Recurrent Malignant Glioma, or Recurrent Medulloblastoma 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03615404>].
 24. Jonsson-Comprehensive-Cancer-Center. Phase I Dose Escalation Study of Autologous Tumor

- Lysate-Pulsed Dendritic Cell Immunotherapy for Malignant Gliomas 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00068510>]
25. Clinica-Universidad-Navarra. Prospective, Phase II Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Autologous Dendritic Cell Vaccination in Glioblastoma Multiforme Patients After Complete Surgical Resection With Fluorescence Microscope 2014 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01006044>]
 26. Precision-Life-Science-Group. Immunological Targeting of CD-133 in Recurrent Glioblastoma: A Multi-center Phase I Translational and Clinical Study of an Autologous CD-133 DC Vaccine 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02049489>]
 27. Phase I/II Trial of Vaccine Therapy With Tumor Stem Cell Derived mRNA- Transfected Dendritic Cells in Patients Receiving Standard Therapy for Glioblastoma 2015 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00846456>]
 28. Anti-Tumor Immunotherapy Targeted Against Cytomegalovirus in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme During Recovery From Therapeutic Temozolomide-induced Lymphopenia 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00639639>]
 29. Phase I Trial of Vaccination With Autologous Dendritic Cells Pulsed With Lysate Derived From an Allogeneic Glioblastoma Stem-like Cell Line for Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Glioblastoma 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02010606>]
 30. A Phase I Trial of Tumor Associated Antigen Pulsed Dendritic Cell Immunotherapy for Patients With Brain Stem Glioma and Glioblastoma 2014 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00576641>]
 31. Phase II Trial of Tumor Lysate-Pulsed Dendritic Cell Immunotherapy for Patients With Atypical or Malignant, Primary or Metastatic Brain Tumors of the Central Nervous System 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00576537>]
 32. Mayo-Clinic. Pilot Clinical Trial of Allogeneic Tumor Lysate-Pulsed Autologous Dendritic Cell Vaccination in Newly Diagnosed Glioblastoma 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01957956>]
 33. Dartmouth-Hitchcock-Medical-Center. A Phase II Feasibility Study of Adjuvant Intra-Nodal Autologous Dendritic Cell Vaccination for Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00323115>]
 34. Activartis-Biotech. First Line Standard Therapy of Glioblastoma Multiforme With or Without add on Treatment With Trivax, an Anti-tumour Immune Therapy Based on Tumour-lysate Charged Dendritic Cells 2016 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01213407>]
 35. Jonsson-Comprehensive-Cancer-Center. Phase I Dose Escalation Study of Autologous Tumor Lysate-Pulsed Dendritic Cell Immunotherapy for Malignant Gliomas in Pediatric Patients 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00107185>]
 36. Ahmed N, Brawley V, Hegde M, Bielamowicz K, Kalra M, Landi D, et al. HER2-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified Virus-Specific T Cells for Progressive Glioblastoma: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1094-101.
 37. O'Rourke DM NM, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJD, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med.* 2017.
 38. Administration of HER2 Chimeric Antigen Receptor Expressing CMV-Specific Cytotoxic T Cells Ins Patients With Glioblastoma Multiforme (HERT-GBM) 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01109095>]
 39. A Phase I/II Study of the Safety and Feasibility of Administering T Cells Expressing Anti-EGFRvIII Chimeric Antigen Receptor to Patients With Malignant Gliomas Expressing EGFRvIII 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01454596>]
 40. University-of-Pennsylvania. Phase 1 Study of EGFRvIII-Directed CAR T Cells Combined With PD-1 Inhibition in Patients With Newly Diagnosed, MGMT-Unmethylated Glioblastoma 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03726515>]



41. AVerT: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab) in Combination With DC Vaccines for the Treatment of Recurrent Grade III and Grade IV Brain Tumors 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02529072>.
42. Northwestern-University. A Phase II, Open Label, Clinical Trial Of Pre-Surgical and Adjuvant Treatment of Recurrent Malignant Glioma With Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) Alone and in Combination to Determine Immunologic Changes From Treatment 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02794883>
43. Sidney-Kimmel-Comprehensive-Cancer-Center-JohnsHopkins. A Phase I Trial of Anti-LAG-3 or Anti-CD137 Alone and in Combination With Anti-PD-1 in Patients With Recurrent GBM 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02658981>
44. (NCI) N-C-I. Phase I Study of Ipilimumab, Nivolumab, and the Combination in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02311920>
45. Clinica-Universidad-Navarra. Phase II Study of Neoadjuvant Nivolumab in Patients With Glioblastoma Multiforme 2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02550249>.
46. Squibb. B-M. A Randomized Phase 3 Open Label Study of Nivolumab vs Temozolomide Each in Combination With Radiation Therapy in Newly Diagnosed Adult Subjects With Unmethylated MGMT (Tumor O-6-methylguanine DNA Methyltransferase) Glioblastoma (CheckMate 498: CHECKpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 498) 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02617589>
47. NYU-Langone-Health. A Phase II, Open-label, Single Arm Trial of Nivolumab, Ipilimumab, and Short course Radiotherapy in Adults With Newly Diagnosed, MGMT Unmethylated Glioblastoma 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367715>
48. Incyte-Corporation. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epcadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204) 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02327078>
49. PY W. A Pilot Surgical Trial To Evaluate Early Immunologic Pharmacodynamic Parameters For The PD-1 Checkpoint Inhibitor, Pembrolizumab (MK-3475), In Patients With Surgically Accessible Recurrent/Progressive Glioblastoma 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02852655>
50. Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) With and Without Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma 2020 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02337491>
51. Institute HLMCCaR. A Phase I Trial of Pembrolizumab and Vorinostat Combined With Temozolomide and Radiation Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03426891>.
52. DNatrix I. A Phase II, Multi-center, Open-label Study of a Conditionally Replicative Adenovirus (DNX-2401) With Pembrolizumab (KEYTRUDA®) for Recurrent Glioblastoma or Gliosarcoma (CAPTIVE/KEYNOTE-192) 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02798406>
53. National-Institute-of-Neurological-Disorders-Stroke-NINDS). Cytokine Microdialysis For Real Time Immune Monitoring in Glioblastoma Patients Undergoing Checkpoint Blockade 2023 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03493932>
54. Huang B, Li X, Li Y, Zhang J, Zong Z, Zhang H. Current Immunotherapies for Glioblastoma Multiforme. *Front Immunol.* 2020;11:603911.
55. Lesniak M. Neural Stem Cell Oncolytic Adenoviral Virotherapy of Newly Diagnosed Malignant Glioma 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03072134>
56. Oncology II. Phase Ib Study of Oncolytic Polio/Rhinovirus Recombinant Against Recurrent Malignant Glioma in Children 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03043391>
57. Oncolytics-Biotech. A Phase I/II Clinical Trial to Evaluate Dose Limiting Toxicity and Efficacy of Intralesional Administration of REOLYSIN® for the Treatment of Patients With Histologically Confirmed Recurrent Malignant Gliomas 2014 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00528684>

58. DNAtrix I. A Phase 1b, Randomized, Multi-center, Open-label Study of a Conditionally Replicative Adenovirus (DNX-2401) and Interferon Gamma (IFN- γ) for Recurrent Glioblastoma or Gliosarcoma (TARGET-I) 2018 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02197169>
59. MediGene. An Open-Label Phase Ib/II Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of G207, a Genetically Engineered Herpes Simplex Type-1 Virus, Administered Intracerebrally to Patients With Recurrent Malignant Glioma 2005 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00028158>
60. Phase I/IIa Study of Intratumoral/Intracerebral or Intravenous/Intracerebral Administration of Parvovirus H-1 (ParvOryx) in Patients With Progressive Primary or Recurrent Glioblastoma Multiforme 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01301430>
61. Clinica-Universidad-Navarra. Phase I Trial of Combination of DNX-2401 (Formerly Named Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus With a Short Course of Temozolomide for Treatment of Glioblastoma at First Recurrent 2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01956734>
62. Friedman G. Phase I Clinical Trial of HSV G207 Alone or With a Single Radiation Dose in Children With Recurrent Supratentorial Brain Tumors 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02457845> .

Si desea citar nuestro artículo:
**Inmunoterapia en acción: Estrategias
innovadoras contra el glioblastoma
multiforme**

Lucía Sánchez Prieto y Ángel Cuesta Martínez
An Real Acad Farm (Internet).
An. Real Acad. Farm. Vol. 91. nº 1 (2025) · pp. 45-65
DOI:<http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2025.91.01.02>

