



## Glioblastoma: perspectivas terapéuticas futuras

### Glioblastoma: future therapeutic perspectives

Ángel Ugarte López<sup>1</sup>, Juan de la Puente Aldea<sup>2</sup>, Daniel Barriuso<sup>2</sup>, Laura Senovilla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina Universidad de Valladolid y Academia de Alumnos Internos Facultad de Medicina Universidad de Valladolid

<sup>2</sup>Instituto de Biomedicina y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid y CSIC

Recibido: 31/07/2025  
Aceptado: 31/08/2025

Correspondencia: [angel.ugarte.uva@gmail.com](mailto:angel.ugarte.uva@gmail.com)  
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.70-86>

**RESUMEN.** El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más frecuente y agresivo del sistema nervioso central. Presenta una elevada heterogeneidad genética y fenotípica, lo que complica su diagnóstico precoz y limita la eficacia terapéutica. Su incidencia es de aproximadamente 3-4 casos por cada 100.000 habitantes al año, con mayor prevalencia en adultos mayores. Este tipo de tumor se asocia a una alta mortalidad debido a su rápida progresión, resistencia tumoral y a la barrera hematoencefálica, que restringe el acceso de los fármacos. Este trabajo pone en evidencia la baja eficacia de las estrategias terapéuticas convencionales, como la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia con temozolomida, y revisa las terapias que actualmente se encuentran en investigación y que incluyen inmunoterapia, vacunas personalizadas, vectores virales, células CAR-T, y nanotecnología. También se tiene en cuenta el papel de biomarcadores moleculares en el pronóstico y la selección de terapias individualizadas. La información procede de estudios preclínicos y ensayos clínicos recientes, proporcionando una visión global del conocimiento actual y de las innovaciones en desarrollo para mejorar el tratamiento del GBM.

**ABSTRACT.** Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumor in the central nervous system. It is highly genetically and phenotypically heterogeneous, which complicates early diagnosis and limits therapeutic efficacy. Its incidence is approximately 3-4 cases per 100,000 inhabitants per year, with a higher prevalence in older adults. This type of tumor is associated with high mortality due to its rapid progression, tumor resistance, and the blood-brain barrier, which restricts drug access. This study highlights the low efficacy of conventional therapeutic strategies, such as surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy with temozolomide, and reviews therapies currently under investigation, including immunotherapy, personalized vaccines, viral vectors, CAR-T cells, nanotechnology. The role of molecular biomarkers in prognosis and the selection of individualized therapies is also considered. The information is derived from recent preclinical studies and clinical trials, providing a comprehensive overview of current knowledge and innovations in development to improve the treatment of GBM.

**PALABRAS CLAVE:** glioblastoma, inmunoterapia, barrera hematoencefálica, terapia dirigida, biomarcadores

**KEYWORDS:** glioblastoma, immunotherapy, blood-brain barrier, targeted therapy, biomarkers

# 1. INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) presentan una incidencia de 321.731 nuevos casos de los cuales se estima una mortalidad de 248.500 pacientes en un año a nivel global siendo los decimosegundos en mortalidad. Respecto a Europa esta, se presenta como la segunda región en prevalencia de estos cánceres solo superada por Asia (1).

El término *glioblastoma* se refiere a un grupo de tumores del SNC que se producen como consecuencia de una serie de mutaciones en las células gliales o de células de soporte de las neuronas encargadas de su nutrición, aislamiento y formación de la mielina, defensa inmunológica, regulación extracelular y participación en la sinapsis y modulación neuronal (2).

El sistema glial se encuentra formado por varios tipos de células: astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann, microglía y células endimarias (2). A nivel anatomopatológico derivado de todos estos tipos celulares encontramos una vasta variedad de tumores cerebrales (Tabla 1). Entre estos tumores se encuentra el glioblastoma multiforme o glioblastoma sin mutación en el gen de la enzima isocitrato deshidrogenasa (GBM IDH-WT), como se le denomina desde que en 2021 la Organización Mundial de la Salud reclasificara los tumores del SNC. En el resto del texto, el acrónimo GBM se referirá a GBM IDH-WT.

TABLA 1. Clasificación de los tumores cerebrales derivados de células gliales acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 2021.

Tipo de tumor glial	Grado
Astrocitoma con mutación en IDH	Grados 2,3 y 4
Oligodendroglioma con mutación en IDH y codeleción 1p/19q	Grados 2 y 3
<b>Glioblastoma IDH-WT</b>	Grado 4
Astrocitoma difuso con alteraciones en MYB o MYBL1	Grado 1
Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven	Grado 1
Glioma hemisférico difuso con mutación en H3 G34	Grado 4
Xantastrocitoma pleomórfico	Grados 2 y 3
Tumor neuronal multinodular y vacuolado	Grado 1
Ependimoma supratentorial	Grados 2 y 3
Ependimoma de la fosa posterior	Grados 2 y 3
Ependimoma mixopapilar	Grado 2
Meningioma	Grados 1, 2 y 3
Tumor fibroso solitario	Grados 1, 2 y 3

Modificado de Louis et al. *Neuro-Oncology*. 2 de agosto de 2021;23(8):1231-51 (3).

Según Louis et al.(3), se considera grado 1 todos aquellos gliomas que son curables mediante resección quirúrgica, mientras que un grado 4 supone una elevada mortalidad como consecuencia de un elevado nivel de malignidad en poco tiempo. Para el tratamiento de los gliomas es necesaria la estrecha colaboración de distintos profesionales sanitarios: neurólogos que establecen el diagnóstico en función de los síntomas y de las pruebas complementarias, neurocirujanos que valoran la posibilidad de un abordaje quirúrgico, oncólogos que valoran y ajustan el tratamiento quimioterápico y otros especialistas médicos que ayuden al paciente con los efectos secundarios, tanto tumorales como derivados del tratamiento (3).

El GBM, un tumor astrocítico difuso IDH-WT de grado IV, es el tipo más común de tumor cerebral maligno, con una incidencia de entre 3 y 4 casos por cada 100.000 habitantes, y supone entre el 50 y el 60% de los astrocitomas (3) (4). Suele presentarse con mayor frecuencia en personas mayores y, tan solo, alrededor del 7.2% de los pacientes sobreviven más de cinco años después del diagnóstico (5). Esta elevadísima mortalidad viene motivada por: 1) su heterogeneidad genética, que lleva a una morfología estructural y molecular que fomenta la proliferación; 2) el estado fisiológico natural que forma la barrera hematoencefálica, la cual dificulta enormemente el paso de cualquier sustancia desde el torrente sanguíneo hacia el encéfalo, incluidos los fármacos; y, 3) los numerosos mecanismos moleculares que consiguen eludir los diversos tratamientos empleados actualmente (5).

La mortalidad no se debe solo a las dificultades en el tratamiento, sino también al retraso en el diagnóstico, ya que en sus etapas iniciales presentan un carácter progresivo y una sintomatología difusa y poco específica que lleva a los clínicos a confundir el proceso tumoral con otras patologías (6). Los síntomas más frecuentes son consecuencia de un efecto de masa o una infiltración tumoral y pueden ser convulsiones, déficits cognitivos, somnolencia, disfagia, cefalea, confusión o afasia, entre otros, todos ellos dependientes de la ubicación y el tamaño del tumor (6).

El tratamiento actual de los GBM consiste en una resección quirúrgica radical que respete al máximo las zonas libres de tumor, prestando especial atención a las zonas elocuentes del encéfalo, junto con un tratamiento con temozolamida (TMZ) y sesiones de radioterapia en las que dicho fármaco actúa como adyuvante (5) (7).

Esta vía de tratamiento apenas ha experimentado avances en los últimos años y no ha demostrado una gran eficacia. A nivel quirúrgico, el GBM crece con proyecciones en forma de dedos que resultan imperceptibles en las técnicas de imagen prequirúrgicas actuales, lo que da como resultado una resección no radical y una mayor posibilidad de recidiva. Este problema se ha intentado solventar mediante el uso de marcadores de fluorescencia intraoperatorios. Actualmente, el más usado es el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (5). A nivel quimioterápico, la TMZ se usa de forma concomitante con radioterapia durante seis semanas, y posteriormente se administran seis ciclos más, durante cinco días cada uno, dejando un intervalo de 28 días entre ciclos. Entre los efectos secundarios más frecuentes de este fármaco se encuentra la toxicidad hematológica (5). A nivel radioterápico, el tratamiento se distribuye en seis semanas, con fracciones de 2 Gray (Gy), con el objetivo de alcanzar una dosis de entre 40 y 60 Gy. En la actualidad, con el fin de evitar dañar el tejido sano, se utilizan colimadores muy específicos que se centran exclusivamente en el tejido tumoral. Uno de los problemas de esta terapia es el ambiente hipóxico del tumor, que impide la creación de radicales de oxígeno que dañen las estructuras genéticas de las células tumorales (5). Como novedad, en los últimos años se ha comenzado a utilizar un anticuerpo monoclonal, el bevacizumab, que actúa frente al factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A), que se encuentra expresado en exceso como consecuencia del mecanismo de angiogénesis tumoral. Se ha empleado mayoritariamente en el tratamiento de GBM recurrentes (7) (5). Algunos estudios han evaluado la posibilidad de administrar lomustina, una nitrosurea que produce daño en el ADN de las células cancerosas, a la terapia con bevacizumab, pero no han demostrado un aumento de la supervivencia. Por lo tanto, queda en evidencia la necesidad de realizar de más estudios con la finalidad de identificar nuevos protocolos terapéuticos (8).

## 2. OBJETIVO

Dada la resistencia que muestra este tipo de tumor frente a las terapias convencionales, este trabajo tiene como objetivo revisar las nuevas estrategias terapéuticas, incluidas las inmunoterapias, que se están valorando en la actualidad frente al GBM.

### 3. MATERIAL Y MÉTODO

Aquellos tratamientos que han sido recientemente valorados y los resultados publicados, han sido buscados en bases de literatura biomédica como son PubMed, Google Scholar, Elsevier y Medline. Para la valoración de aquellos estudios que se encuentran actualmente en ensayos clínicos se ha utilizado la página de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Para la realización de este artículo se han empleado artículos y ensayos clínicos que evalúen a pacientes diagnosticados de GBM de novo y de GBM recurrente en población adulta y pediátrica que hayan sido sometidos a terapias tanto convencionales como terapias que se encuentran actualmente en estudio.

Los estudios empleados son ensayos clínicos de fase I–III, revisiones sistemáticas o meta-análisis publicados en revistas indexadas publicados entre 1997 y 2025 y que reporten al menos uno de los siguientes desenlaces: supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS), tasa de respuesta inmune o seguridad/efectos adversos publicados en mayoritariamente en inglés y también en español.

### 4. RESULTADOS

En este trabajo se valorarán las vías de investigación biomédica que se encuentran más desarrolladas, teniendo en cuenta los puntos positivos y las limitaciones que presentan los distintos estudios que buscan alcanzar una nueva terapia eficaz para el GBM.

#### 1. Inmunoterapia

En la actualidad, diversas investigaciones se encuentran estudiando varias inmunoterapias en distintas fases, cuyo objetivo es una curación completa, reduciendo la cantidad de tumor residual tras la resección y evitando la recurrencia del tumor (9).

##### 1.1 Terapias frente a PD-1

La proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) es un receptor de control en las células T. Cuando PD-1 se une a su ligando PDL-1, se produce una disminución de la función de los linfocitos T permitiendo una mayor proliferación tumoral (5). Para evitarlo, se han desarrollado anticuerpos monoclonales anti-PD-1 que inhiben la acción de esta proteína, como nivolumab y pembrolizumab.

Comparando el tratamiento convencional de radioterapia más TMZ con radioterapia más nivolumab, no se ha encontrado un aumento significativo en la supervivencia. El uso concomitante de nivolumab con bevacizumab tampoco ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia en los pacientes con GBM (10). El pembrolizumab ha demostrado ligeras mejorías en la supervivencia, tanto en monoterapia como en combinación con el bevacizumab, en ensayos clínicos en fases I (KEYNOTE-028) y II (NCT02337491)(11); (12). La terapia neoadyuvante con pembrolizumab, ha demostrado que aumenta la infiltración de células T en el tumor, lo que resulta en un aumento de la producción de interferón- gamma (IFN $\gamma$ ), lo que es indicativo de un aumento de la citotoxicidad de las células T y células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), ayudando a la destrucción de las células tumorales (10).

Sin embargo, la eficacia de la terapia frente a PD-1 es limitada en muchos pacientes oncológicos y ha sido descrito en numerosos tipos tumorales pudiendo ser extrapolable al GBM (5). Algunos ensayos preclínicos centrados en los mecanismos de resistencia específicos a los inhibidores de puntos de control han demostrado, en líneas celulares de cáncer de ovario de ratón, que la apoptosis de células T reguladoras relacionada con el microambiente tumoral puede dar lugar a un aumento de la liberación de adenosina que suponga una resistencia a las terapias anti-PD1 (13). Un análisis transcriptómico realizado en melanomas ha identificado un conjunto de genes que forman parte de una firma de resistencia innata anti-PD1 y que se conoce con el nombre de IPRES (por sus siglas en inglés) que podría predecir la respuesta al tratamiento con estas terapias (14).

Estas resistencias a la terapia anti-PD1 en distintos tumores ha llevado al estudio de nuevos puntos de control inmunológico como TIM 3, cuya unión a su ligando puede llevar a la apoptosis de las células T efectoras (15). En lo que al GBM respecta, se están llevando a cabo estudios combinando la terapia anti-

PD1 con la terapia frente a otros puntos de control inmunológico como son la proteína del gen 3 de activación linfocitaria (LAG3) y el inhibidor de la metaloproteasa 3 (TIM3), que se encuentran actualmente en ensayos clínicos en fase I (NCT03961971, NCT02658981,) (16); (17).

La liberación de oncometabolitos, como el 2- hidroxiglutarato (R-2-HG), que producen la metilación del ADN y de las histonas, favorece la génesis del GBM. Recientemente, se ha descrito una actividad adicional que provoca el fracaso de la terapia anti-PD1, ya que el R-2-HG es absorbido por las células T, donde altera la actividad transcripcional del factor nuclear de células T activadas (NFAT) y afecta a la biosíntesis de poliaminas, lo que conduce a una disminución de la actividad funcional de las células T (18).

## 1.2 Terapias con células T

### 1.2.1 Terapia de infiltración linfocitaria del tumor

La terapia de infiltración linfocitaria se basa en la extracción de linfocitos T a partir de tejido tumoral del paciente donde haya una infiltración linfocitaria T. Estos linfocitos han migrado hasta el tumor de forma natural para intentar combatirlo y ya están activados, aunque sea de forma parcial. *In vitro*, los linfocitos T activados se expanden y activan en un medio enriquecido con interleucina (IL)-2 que favorece su proliferación. Una vez expandidos *in vitro*, los linfocitos T se vuelven a transferir al paciente. Estos atacan al tumor debido a su mayor especificidad, ya que su proliferación no ha estado condicionada por mecanismos inmunosupresores endógenos (19). Esta terapia es altamente costosa en términos de tiempo y recursos financieros, y no ha demostrado una gran eficacia. En la actualidad, se están llevando a cabo dos estudios en fase I (NCT05333588 y NCT04943913) que tienen como objetivo evaluar la seguridad de dichos tratamientos en pacientes.

Se ha comprobado que los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs, por sus siglas en inglés) que producen anticuerpos frente a PD1 son seguros en pacientes con GBM y han demostrado una actividad antitumoral mejorada, aunque todavía se encuentra en vías de desarrollo e implementación (20).

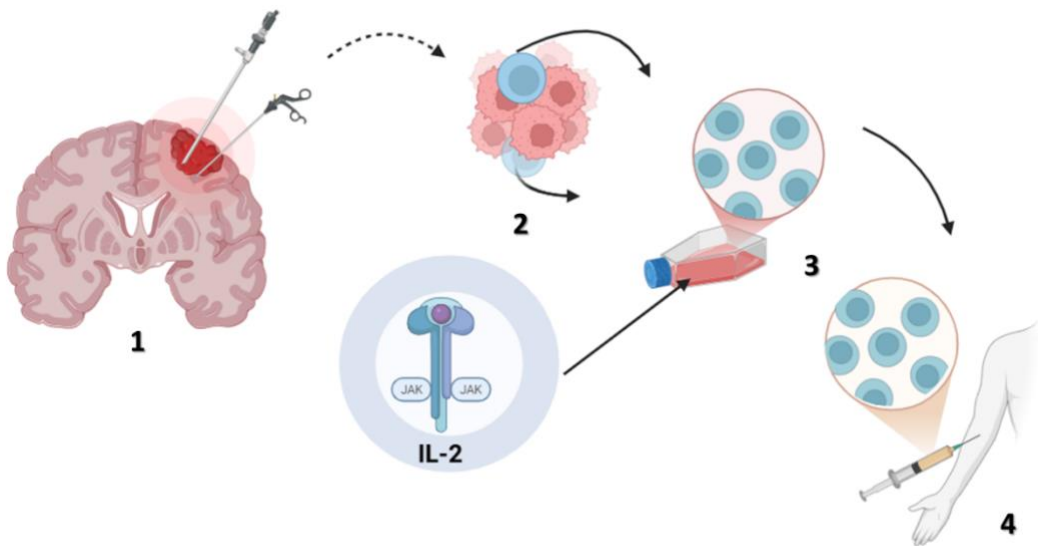


FIGURA 1. Terapia de infiltración linfocitaria del tumor. 1. Se aprecia la extracción quirúrgica del tumor. 2. Se realiza una selección de los linfocitos propios del paciente activados, aunque sea parcialmente. 3. Se ponen dichos linfocitos en cultivo para su expansión en un medio enriquecido con IL-2. 4. Se reinyectan los linfocitos activados para que ataquen al tumor. Imagen de elaboración propia mediante BioRender.com

### 1.2.2 Terapia con células T específicas contra el citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es un virus común perteneciente a la familia Herpesvirus que infecta entre el 70 y el 100% de la población mundial. Las últimas investigaciones han demostrado que es altamente prevalente en pacientes con cáncer de mama, colon y próstata, rhabdomyosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumores de glándulas salivales, neuroblastoma y tumores cerebrales. A pesar de esto, el virus no ha demostrado que pueda transformar células humanas en células tumorales, por lo que no ha sido considerado como un virus oncogénico (21).

Sin embargo, algunos datos experimentales indican que el CMV sí podría tener un papel oncogénico. Dentro de su genoma, se ha identificado una región denominada región transformante II (mtr II), de 980 pares de bases, que fue la primera en demostrarse capaz de transformar fibroblastos de roedores (22). Las proteínas de CMV pueden actuar como oncomoduladoras o como oncogénicas (21). Las proteínas del CMV pueden mantener a las células en un estado similar al de las células madre al bloquear su diferenciación y también interfieren con los mecanismos de respuesta al daño del ADN, lo que provoca cambios en el ciclo celular (23). Cuando las proteínas IE72 o IE86 del CMV se expresan junto con la proteína E1A del adenovirus, pueden desencadenar la transformación celular mediante un mecanismo conocido como “golpe y fuga” (24).

Estas proteínas del CMV interactúan con p53 y Rb y promueven la degradación de p21, lo que interrumpe el control normal del ciclo celular, incrementa la actividad de la telomerasa y suprime la producción de proteínas con función antitumoral, contribuyendo así al desarrollo de la transformación oncogénica (23). Dado que el CMV presenta esta capacidad oncogénica y sus proteínas se expresan en las células tumorales de GBM, las proteínas virales del CMV se convierten en una diana terapéutica única (25).

Así se ha desarrollado una terapia inmunológica en la que se recolectan células mononucleares de la sangre periférica del paciente principalmente linfocitos T, que luego se expanden *in vitro* mediante estimulación con péptidos sintéticos derivados del CMV. Estudios en fase 1 han determinado que la administración de este tratamiento (NCT06132438, NCT03299309) es segura para los pacientes y que es efectiva en pacientes con recurrencia tumoral. Sin embargo, aún no se ha realizado una evaluación exhaustiva de su eficacia como primera línea de tratamiento (26).

### 1.2.3 Terapia con células CAR-T

Las células CAR-T son células T genéticamente modificadas para que expresen un receptor quimérico de antígenos (CAR, por sus siglas en inglés). Los CAR son receptores diseñados artificialmente que combinan los dominios de reconocimiento de antígenos de los anticuerpos (generalmente fragmentos de cadena variable única, o scFv) con dominios de activación de células T derivados del complejo CD3, que actúa como correceptor del receptor de células T (TCR). De esta manera, las células CAR-T son capaces de unirse a las células tumorales sin la mediación del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (5).

Se ha observado que el 75% de los GBM expresan el receptor  $\alpha 2$  de la IL13 (IL-13R $\alpha 2$ ). Aunque el uso de las células CAR-T frente a este antígeno ha demostrado ser muy seguro, para utilizarlas es necesario hacerlas resistentes a los glucocorticoides, ya que los pacientes con GBM reciben tratamiento con glucocorticoides para reducir el edema peritumoral y, de lo contrario, la terapia sería ineficaz. Estudios de fase I (NCT02208362, NCT05168423) en los que se ha utilizado la terapia con células CAR-T frente a dicho antígeno han demostrado un aumento de la supervivencia media aumentando, que pasa de 7.7 meses a 10.2 meses tras la terapia dual intracavitaria (ICT)/ intraventricular (ICV) con células CAR-T frente a IL-13R $\alpha 2$  (27) (28). Algunos estudios han propuesto el uso de la terapia dual con células CAR-T en pacientes con GBM recurrente mediante la infusión intracraneal en la zona de resección seguida de la administración por vía intratecal. Esta estrategia ha mostrado una respuesta tumoral favorable, con una regresión significativa de tumores tanto a nivel espinal como encefálico (27). Otra de las dianas terapéuticas con células CAR-T es una variante mutada del factor de crecimiento epitelial que presenta deleciones en los exones 2 al 7 del gen que codifica dicho factor (EGFRvIII). Sin embargo, no se ha observado un incremento de la

supervivencia media en los pacientes con GBM empleando esta diana terapéutica (29). Otro estudio en fase I vio que la infusión repetida de células CAR T anti-EGFRvIII en combinación con pembrolizumab no ha mostrado eficacia en pacientes con glioblastoma (NCT03726515) (30).

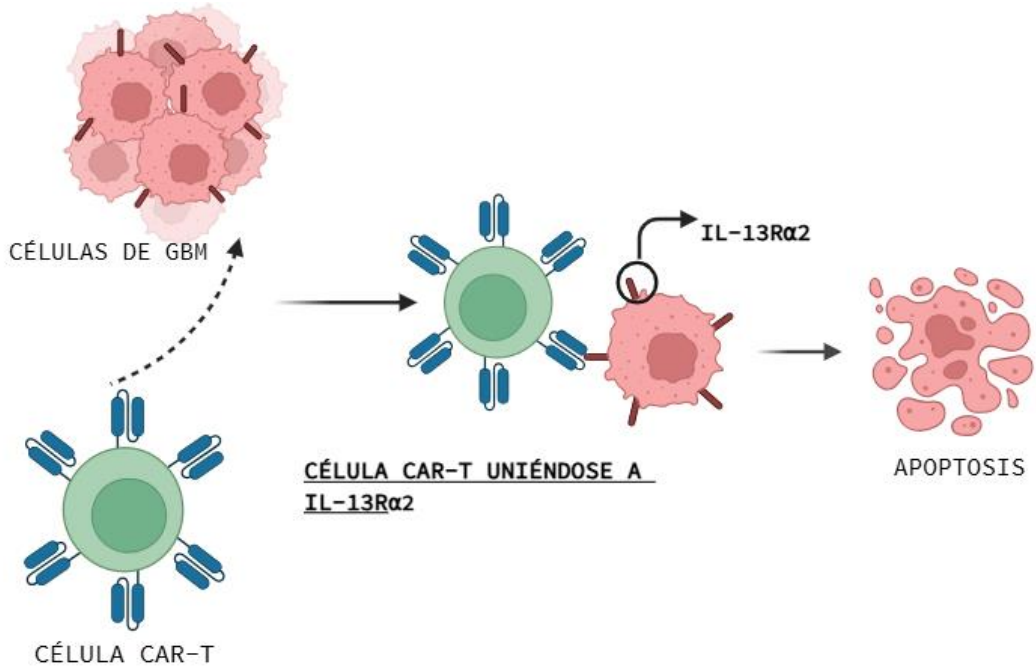


FIGURA 2. Funcionamiento de las células CAR-T uniéndose al ligando IL-13Rα2 induciendo la apoptosis tumoral. Imagen de elaboración propia mediante BioRender.com

### 1.3 Vacunas frente al cáncer

Las células malignas expresan antígenos asociados a tumores (TAA, por sus siglas en inglés) y antígenos específicos de tumores (TSA, por sus siglas en inglés) o neoantígenos, que son inmunogénicos, es decir, son reconocidos por el sistema inmunitario (31). Gracias a la caracterización de los TAA y TSA, se han desarrollado diferentes tipos de vacunas contra el cáncer, como vacunas peptídicas, vacunas basadas en células dendríticas y vacunas de ADN/ARN. Este tipo de terapia busca aumentar la actividad del sistema inmunitario adaptativo frente a las células tumorales mediante la exposición de este frente a los TAAs y TSAs.

#### *1.3.1 Vacunas peptídicas*

Las vacunas peptídicas se basan en el uso de TAAs o TSAs para el desarrollo y administración de formulaciones basadas en epítopos recombinantes, purificados o sintéticos que intentan producir una respuesta inmunológica frente a los tumores. Se suelen emplear en combinación con inmunoestimuladores que consigan una respuesta inmunológica más agresiva (32). Algunas de estas vacunas peptídicas se han desarrollado frente a los GBM.

CDX-110 también conocida como Rindopepimut, consiste en una secuencia única peptídica creada a partir de EGFRvIII conjugada con hemocianina de lapa (KLH, por sus siglas en inglés). En ensayos clínicos de fase II (ACTIVATE/ACT II) y fase III (ACT III), se ha demostrado que Rindopepimut se tolera adecuadamente y se han observado respuestas inmunitarias específicas contra el EGFRvIII, así como resultados prometedores

en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global (33) (34). Sin embargo, en el ensayo clínico ACT IV, en el que se administró Rindopepimut más TMZ a pacientes con GBM recién diagnosticado, no se observó una diferencia en la supervivencia global con respecto al grupo control tratado con TMZ más placebo. Una posible razón puede ser que el grupo control era mayor en este último ensayo (35).

SurVaxM es una vacuna dirigida contra la survivina, una proteína antiapoptótica que se expresa en gran medida en el GBM pero no en los tejidos cerebrales normales. En investigaciones preclínicas, se ha observado que el péptido conjugado análogo de la survivina, SurVaxM (SVN53-67/M57-KLH), puede activar una respuesta inmunitaria con efecto antitumoral, actuando contra gliomas en modelos murinos *in vivo* y contra células de glioma humano *ex vivo*. Su seguridad se ha comprobado en estudios de fase I (NCT01250470) para pacientes con GBM. Estudios de fase II (NCT02455557) han demostrado que esta vacuna, combinada con TMZ, aumenta la supervivencia media en comparación con los controles. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado y multicéntrico (SURVIVE) que se encuentra en fase IIb, en el que se está probando en pacientes con GBM recién diagnosticado (36);(37).

IMA950 es una vacuna mipeptídica con 11 TAA, de los cuales 9 están asociados al CMH de clase I y II. El primer ensayo clínico realizado en humanos en fase I se llevó a cabo en pacientes con GBM recién diagnosticado (NCT01222221). Este estudio demostró que su uso coadyuvante con el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF) fue bien tolerado, y que en el 30% de los pacientes se generó una potente respuesta de linfocitos T (38). También se ha estudiado en las fases I y II de un ensayo (NCT01920191) en pacientes con GBM que estaban recién diagnosticados y que mostró una buena tolerabilidad e inmunogenicidad en combinación con un análogo sintético de ARN bicatenario y ligando de receptor tipo Toll 3 (TLR3, por sus siglas en inglés) conocido como poly-ICLC (ácido poliinosínico-policitidílico estabilizado con polilisina y carboximetilcelulosa). Los resultados de este ensayo fueron prometedores al aumentar la supervivencia media a los 19 meses, pero hubo 4 de los 16 pacientes que presentaron edema cerebral transitorio (39). Los ligandos de TLR3 son una gran diana porque actúan como inductores naturales de citocinas proinflamatorias promoviendo la inmunidad adaptativa de tipo 1 y se encuentran expresados abundantemente en el sistema nervioso central. Ensayos preclínicos habían mostrado previamente que la combinación de vacunas peptídicas con poli-ICLC mejoraba la supervivencia de ratones con tumores del SNC (40).

Las proteínas de choque térmico (HSP, por sus siglas en inglés), que se encuentran expresadas en exceso en numerosos tipos de cáncer donde contribuyen a la proliferación, diferenciación, infiltración y metástasis tumoral, forman complejos con polipéptidos de antígenos tumorales autólogos denominados complejos-HSP-péptido (HSPPCs). Estos median la endocitosis celular y la presentación de antígenos uniéndose a receptores de membrana de las células presentadoras (41). La vacuna HSPPC-96, compuesta por glucoproteínas de choque térmico 96 y neopéptidos celulares asociados, ha sido testada en ensayos en fase II (NCT00905060) reportando una supervivencia media de 9,9 meses aumentando también la de los pacientes con GBM que reciben el tratamiento estándar. También se ha descubierto que la expresión de PD-L1 en células mieloides periféricas podría influir en la eficacia antitumoral de este tratamiento (42).



TABLA 2. Principales vacunas peptídicas

VACUNAS	COMPOSICIÓN	ESTUDIOS Y ENSAYOS CLÍNICOS ACTUALES	USO COMO TERAPIA COADYUVANTE	RESULTADOS
<b>CDX-110 (Rindopepimut)</b>	EGFRvIII+ hemocianina	ACTIVATE/ACT II (fase II) ACT III (fase III) ACT IV	Empleo con TMZ	Buena tolerancia y respuesta inmunitarias específicas, pero no se observa un aumento de la supervivencia.
<b>SurVaxM</b>	Survivina	SVN53-67/M57-KLH NCT01250470 (fase I) NCT02455557 (fase II) SURVIVE (fase IIb)	Empleo con TMZ	Buena seguridad y aumento de la supervivencia. Sigue en estudio.
<b>IMA950</b>	Multipéptidica con 11 péptidos, 9 asociados al CMH de clase I y 2 al CMH de clase II	NCT01222221(fase I) NCT01920191(fases I y II)	Empleo con GM-CSF	Aumento de la supervivencia, pero presencia de efectos adversos como edema cerebral transitorio.
<b>HSPCC-96</b>	HSP 96+ neopéptidos celulares asociados.	NCT00905060 (fase II)	Tratamiento estándar de GBM	Aumento de la supervivencia.

Composición, principales ensayos clínicos, empleo como terapia coadyuvante y resultados de los estudios más avanzados de las vacunas peptídicas. Elaboración propia.

### 1.3.2 Vacunas basadas en células dendríticas

Las células dendríticas (DCs, por sus siglas en inglés) son las células presentadoras de antígenos más potentes. Estas células poseen la capacidad de iniciar y modular respuestas inmunitarias. Para ello, es necesario que las DCs se carguen con antígenos tumorales. *Ex vivo*, se pueden cargar mediante la pulsación de DCs con péptidos de TAA que se unen al CMH, péptidos largos o proteínas correspondientes; la transfección con ARNm que codifica TAA; la coincubación con lisados de células tumorales; la manipulación genética para la expresión endógena de TAAs; o, la fusión con células tumorales. *In vivo*, los TAAs se pueden acoplar a anticuerpos monoclonales u otros vectores capaces de reconocer los receptores de superficie de las DCs, pero requiere la coadministración de señales de maduración de las DCs, o las DCs provocarían tolerancia (43) (44).

Hace más de 20 años que Northwest Biotherapeutics comenzó el desarrollo de la vacuna DCVax-L para el tratamiento del GBM. Se forma mediante la exposición de las células dendríticas a lisado tumoral *ex vivo*. Tras unos resultados prometedores en los ensayos clínicos de las fases I y II que duraron alrededor de 10 años (45), se inició el ensayo clínico en fase III (NCT00045968) que ha demostrado un aumento de la supervivencia de los pacientes con GBM respecto a los pacientes con tratamiento estándar tanto en los nuevos diagnosticados como en GBM recurrentes (46). Estos resultados, sin embargo, deben ser interpretados con cautela pues los pacientes con tratamiento estándar podían pasarse al grupo de tratados cuando evoluciona la patología y, por lo tanto, verse reducido el número de pacientes en el grupo control (10).

Por otra parte, es importante señalar que esta terapia ha demostrado ciertas limitaciones, tales como la presencia de un entorno inmunosupresor que puede entorpecer la adecuada interacción entre las DCs y las células NK. Esto ha llevado al uso de terapia adyuvante para potenciar la actividad de las células NK, y las DCs (5).

### 1.3.3 Vacunas de ARNm

Las vacunas de ARN mensajero (ARNm) han supuesto un amplio campo de investigación en los últimos años, con numerosos ensayos clínicos en pacientes. En el caso del GBM, encontramos vacunas con ARNm basadas en DCs y vacunas de ARNm directo (47).

En las vacunas de ARNm basadas en DCs se emplean DCs del propio paciente transfectadas con ARNm que codifica un TAS y que se reinyectan al paciente, induciendo una respuesta inmunitaria (47). Hay varios ensayos clínicos de este tipo de vacunas, como el NCT02709616 en pacientes con GBM recién diagnosticado o el NCT02808364 en pacientes con GBM recurrentes. Estos ensayos se encuentran en fase I y utilizan DCs autólogas transfectadas con ARNm codificante para TAAs expresados en exceso en pacientes con GBM. Estos estudios han mostrado ser seguros y han provocado respuestas inmunitarias efectivas en algunos pacientes (48).

Las vacunas de ARNm directo utilizan el ARNm de forma directa, por lo que eliminan todos los procesos necesarios en las vacunas anteriormente mencionadas, como la extracción, separación y cultivo de DCs. Este ARNm es captado por las células presentadoras de antígenos *in vivo*. Esto se traduce en una mayor simplicidad y agilidad en el proceso de producción, aunque, en contraste, se tiene menos control sobre las células que lo captan (47). Las principales dianas de este tipo de vacunas son *ANXA5*, *FKBP10*, *MSN* y *PYGL*, genes cuya mayor expresión se ha asociado al desarrollo y la progresión del GBM. La elevada abundancia de estos antígenos se asocia con un incremento en el reclutamiento de linfocitos B, macrófagos y DCs, lo que sugiere que las células presentadoras de antígeno (APC) son capaces de internalizarlos, procesarlos en el compartimento endolisosomal y cargarlos en moléculas del CMH-II. Una vez expuestos en la superficie celular, estos complejos péptido – CMH-II pueden ser reconocidos de manera específica por los receptores de células T CD4<sup>+</sup> (TCR) y, en paralelo, favorecer la activación de linfocitos B, lo que en conjunto potencia la inducción de una respuesta inmunitaria antitumoral adaptativa (49). Los ensayos clínicos NCT04573140, NCT02709616, NCT00846456, NCT00890032, NCT00626483, NCT00639639, NCT03548571, NCT02366728, NCT02649582, y NCT02465268 utilizan ARNm directo como vacuna potencial para el tratamiento de los GBMs. El ensayo clínico ATTAC II (NCT04573140) es un ensayo clínico de fase II actualmente en desarrollo, diseñado para evaluar la eficacia terapéutica de una vacuna celular en pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) *de novo* (50). Los resultados intermedios muestran que la administración de DCs autólogas cargadas con ARNm que codifica la proteína pp65 del CMV, en combinación con el GM-CSF como adyuvante inmunopotenciador, seguida de un régimen de quimioterapia estándar con TMZ a dosis intensificadas, se asoció con una prolongación significativa tanto de la supervivencia libre de progresión (PFS: 31,4 meses) como de la supervivencia global (OS: 34 meses) (51).

### 1.4. Virus oncolíticos

Los virus oncolíticos (OV, por sus siglas en inglés) son virus no patógenos, pero capaces de replicarse, que infectan, se replican y eliminan a las células tumorales, sin afectar a las células normales. La capacidad de diseñar OV que expresen TAAs potencia las respuestas inmunitarias antitumorales. La terapia con virus oncolíticos busca la destrucción tumoral directa mediante la replicación intracelular y su posterior lisis, así como la estimulación de la inmunidad antitumoral, ya que la lisis viral actúa como una “vacunación *in situ*”, generando una respuesta de linfocitos T contra el tumor. Además, permiten la entrega de genes terapéuticos mediante la inserción de genes que codifican citocinas o enzimas que activan fármacos y modulan el microambiente tumoral al disminuir la inmunosupresión local y facilitar la entrada de células inmunitarias (52).

Se están estudiando numerosos virus y uno de los vectores más estudiados son los herpes virus tipo 1 (HSV-1) modificados. Este es el caso de HSV-1 G207, que ha mostrado efectos adversos aceptables y evidencia de respuesta en pacientes con glioma pediátrico de alto grado recurrente, según el ensayo clínico NCT02457845 de fase I, cuando se administra solo o combinado con radiación (53). Por su parte, HSV1716 carece de ambas copias del gen *RL1*, que codifica el factor de virulencia de la proteína de la célula infectada (ICP, por sus siglas en inglés) 34.5. La ausencia de ICP34.5, que interactúa con el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA, por sus siglas en inglés), restringe la replicación de células tumorales. En el ensayo clínico PBTC-037 en fase I determinó su seguridad en pacientes pediátricos con glioma de alto grado recurrente. En un ensayo clínico en fase II (NCT02031965) se ha reportado un caso en el mismo tipo de pacientes sin evidencia de toxicidad que limite la dosis (54). Finalmente, M032 es otro HSV oncolítico que, aparte de destruir las células tumorales a través de replicación oncolítica, actúa como vector de terapia génica ya que expresa la IL-12 para potenciar la activación inmunitaria. Un ensayo clínico en fase I (NCT02062827) evaluó la dosis de M032 en pacientes adultos con GBM recurrente (55).

Otro de los vectores más importantes es el adenovirus. El más estudiado es el DNX-2401 (Delta-24-RGD; Tasadenoturev), cuyo gen E1A se ha modificado para replicar selectivamente en células con alteraciones en la vía de la proteína del retinoblastoma (pRb), incorporando además motivos que incrementan el tropismo por las integrinas que se encuentran expresadas en exceso en GBM recurrentes. El ensayo en fase I (NCT00805376) mostró un aumento de la supervivencia a largo plazo, una respuesta mediada por el sistema inmunitario y mantiene un perfil de toxicidad aceptable (56). Los resultados obtenidos con su combinación con el inhibidor de PD-1 pembrolizumab en el ensayo clínico de fase I/II CAPTIVE (2401BT-002P; KEYNOTE-192; NCT02798406) describen una combinación segura y beneficiosa en la supervivencia de determinados pacientes (57).

Otra aproximación innovadora es el empleo de reovirus, como pelareorep (Reolysin) (NCT00528684) que constituye un virus no modificado que se replica preferentemente en células que presentan una activación de la vía Ras, muy frecuente en tumores. Su empleo en pacientes con GBM recurrente ha confirmado su seguridad y evidencia una actividad antitumoral (58).

Por otro lado, vocimagene amiretrorepvec es una estrategia no lítica en la que se inyecta en el lecho tumoral un retrovirus replicativo codificante capaz de desarrollar una enzima que convierte los profármacos, como el valaciclovir, en un análogo de nucleótidos, lo que interrumpe la replicación celular tumoral. El ensayo clínico aleatorizado TOCA 5, en fases II y III (NCT02414165), muestra resultados prometedores con un aumento de la supervivencia (59).

Finalmente, en el estudio ASPECT (EudraCT, number 2004-000464-28) se evaluó una terapia génica mediada por adenovirus aplicada localmente con una enzima convertidora de profármaco (timidina quinasa del virus del herpes simple; sitimagene ceradenovec) seguida de ganciclovir intravenoso en pacientes con GBM reseccable recién diagnosticado. Este estudio concluye que el uso de sitimagene ceradenovec junto con ganciclovir de forma adyuvante aumenta el tiempo hasta la muerte o reintervención de los pacientes, aunque no ha demostrado un aumento general de la supervivencia de los mismos (60).

## 2. Nanoterapia

La nanoterapia se basa en el uso de nanopartículas para administrar fármacos y permite una liberación controlada de estos en el lugar donde sea necesario. Estas nanopartículas pueden ser micelas poliméricas, nanopartículas inorgánicas, liposomas y dendrímeros que contienen en su interior fármacos quimioterápicos, sintéticos, o ARN, entre otros. Su administración suele hacerse por vía intravenosa y las nanopartículas difunden al interior del tumor. El tamaño idóneo de estas nanopartículas para una correcta penetración en el tumor es de 3nm (5).

In vitro, el paclitaxel, un fármaco antitumoral de la familia de los taxanos que estabiliza los microtúbulos e inhibe la proliferación celular, ha demostrado ser 1400 veces más potente que la TMZ en células de GBM (61). Sin embargo, este fármaco no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y de acceder al

sistema nervioso central. La generación de nanopartículas que permitan su acceso es una herramienta prometedora para el tratamiento de GBM.

Dado que los GBM expresan en exceso el receptor de IL-13R $\alpha$ 2, el péptido Pep-1 se ha identificado como la molécula con mayor afinidad por este receptor mediante biopanning, sin competir con el ligando nativo, IL-13, por la unión al receptor (62). En estudios preclínicos realizados con nanopartículas compuestas por un copolímero formado por polietilenglicol (PEG) y ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), modificadas con el péptido Pep-1 y que transportaban paclitaxel, se observó que este se liberaba rápidamente durante las primeras seis horas y, después, de forma sostenida durante otras diez horas. Además, se observó una gran captación tumoral y una significativa eficacia antitumoral en ratones (4).

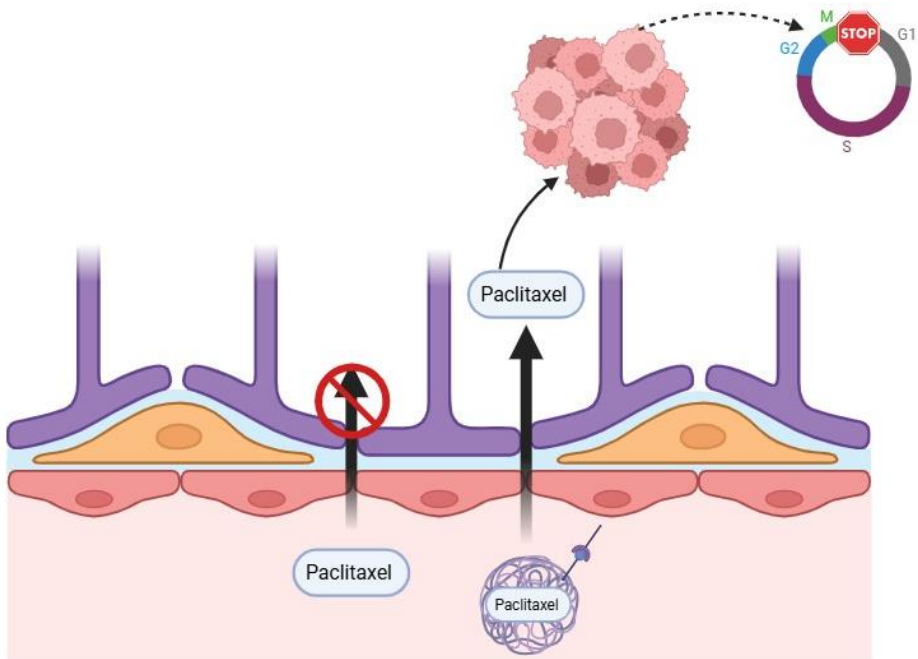


FIGURA 3. Mecanismo de funcionamiento de las nanopartículas junto con paclitaxel. El paclitaxel por sí mismo no atraviesa de forma correcta la BHE. Mediante la nanopartícula unida con el Pep-1 si es capaz de atravesar dicha barrera pudiendo actuar frente al tumor y produciendo en él la parada del ciclo celular mediante el bloqueo de microtúbulos. Imagen de elaboración propia mediante BioRender.com

ANG1005 es una nanopartícula que consiste en una molécula de paclitaxel conjugadas a Angiopep-2 un vector peptídico cerebral que emplea el receptor de la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas (LRP-1, por sus siglas en inglés) muy abundante en las células endoteliales cerebrales (63). Se han realizado varios ensayos clínicos con ANG1005, dos de ellos en fase II. Uno de ellos (NCT02048059) se realizó en metástasis cerebrales de cáncer de mama y se observaron signos clínicos alentadores, con control de la enfermedad en la mayoría de las pacientes y una mediana de supervivencia de 8 meses (64). El otro estudio de fase II (NCT01967810) se realizó en GBM, pero no se alcanzaron los objetivos principales de eficacia, aunque sí se demostró su seguridad (65).

En general, la nanoterapia ha demostrado ser beneficiosa no solo en el tratamiento, sino también en la resección quirúrgica, ya que permite guiarla mediante fluorescencia, aumenta la liberación de quimioterapia, como muestran los estudios anteriormente mencionados. También ha demostrado su eficacia en radioterapia, ya que nuevas investigaciones sugieren que el uso de nanofármacos dirigidos a destruir las células precursoras de gliomas potencia los efectos terapéuticos de la radioterapia (5).

### 3. Empleo de micro pulsos de ultrasonidos y microburbujas

Se sabe que, aunque la barrera hematoencefálica es más permeable en el centro del tumor debido a la angiogénesis desorganizada y la inflamación, esto no ocurre en la periferia del tumor, de la que proceden el 90 % de las recurrencias, ya que la barrera hematoencefálica está menos alterada (61).

Como estrategia emergente, se ha estudiado la combinación de ultrasonidos de baja intensidad con microburbujas en las que se aplica el paclitaxel de forma sistémica. Se inyectan microburbujas en el torrente sanguíneo y, simultáneamente, se aplican ultrasonidos de baja intensidad para estirar mecánicamente los capilares y generar una cavitación acústica que interrumpe la barrera hematoencefálica, lo que permite que el paclitaxel llegue con mayor facilidad al tumor (66).

Los últimos estudios han utilizado paclitaxel unido a albúmina, junto con micropulsos y microburbujas, lo que ha aumentado la concentración del fármaco en las regiones periféricas del tumor hasta 3,7 veces. Otro estudio ha empleado el carboplatino, un agente quimioterápico derivado del platino, con el mismo resultado, aumentando la concentración peritumoral hasta 5,9 veces (67). Actualmente, se está investigando la administración concomitante de ambos fármacos en ensayos clínicos de fase I, en los que se ha observado que es segura (68).

## 5. CONCLUSIÓN FINAL

El GBM supone un reto para el clínico desde el momento de su diagnóstico y también en su tratamiento. El GBM es un tumor que no presenta una gran cantidad de casos diagnósticos comparado con tumores como pulmón, mama, colon-recto o estómago, de acuerdo a los datos ofertados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (69), pero sí es un tumor con terapias poco efectivas y una elevada mortalidad. Sabemos que la terapia convencional de este tipo de tumores, basada en la resección quirúrgica con TMZ adyuvante y radioterapia, resulta claramente insuficiente, ya que las cifras de supervivencia a los 5 años no superan el 7,2% de los diagnosticados (5) y cuya mediana de supervivencia global no supera los 15 meses (70). La baja eficacia de los tratamientos actuales ha llevado a buscar nuevos fármacos y vías para impedir la proliferación tumoral y, sobre todo, la recidiva. Así, las investigaciones han propuesto distintas dianas terapéuticas, centrándose principalmente, pero no exclusivamente, en la inmunoterapia, con el objetivo de potenciar el propio sistema inmunitario del paciente frente al tumor o de atacar las vías que este utiliza para evadir dicho sistema.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, se evidencia la necesidad imperante de emprender una investigación más exhaustiva en las terapias que actualmente están en desarrollo y que identifique nuevas vías moleculares e inmunológicas para bordar el tumor. Se debe aplicar una terapia multimodal en los pacientes que conlleve un incremento sustancial en la supervivencia media y una reducción significativa en la tasa de recidivas.

## 6. ÉTICA

En este trabajo no se han empleado muestras humanas o animales.

## 7. CONFLICTO DE INTERESES.

Todos los autores declaran que no presentan conflicto de interés alguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 31-brain-central-nervous-system-fact-sheet.pdf [Internet]. [citado 11 de julio de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/31-brain-central-nervous-system-fact-sheet.pdf>
2. Glioblastoma | UCSF Brain Tumor Center [Internet]. [citado 10 de julio de 2025]. Disponible en: <https://braintumorcenter.ucsf.edu/condition/glioblastoma>
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2 de agosto de 2021;23(8):1231-51.
4. Wang B, Lv L, Wang Z, Jiang Y, Lv W, Liu X, et al. Improved anti-glioblastoma efficacy by IL-13R $\alpha$ 2 mediated copolymer nanoparticles loaded with paclitaxel. *Sci Rep*. 16 de noviembre de 2015;5:16589.
5. Wu W, Klockow JL, Zhang M, Lafortune F, Chang E, Jin L, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological Research*. septiembre de 2021;171:105780.
6. Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO). Documento de consenso: Perspectivas IDH. Madrid: GEINO; 2023.
7. Yang F, Wang L, Zhao W, Wang S, Li J, Sun A, et al. Meta-Analysis on the Effectiveness. *Neurology India*. 2024;72(4).
8. Heiland DH, Masalha W, Franco P, Machein MR, Weyerbrock A. Progression-free and overall survival in patients with recurrent Glioblastoma multiforme treated with last-line bevacizumab versus bevacizumab/lomustine. *J Neurooncol*. febrero de 2016;126(3):567-75.
9. Jin Y, Wei J, Weng Y, Feng J, Xu Z, Wang P, et al. Adjuvant Therapy With PD1/PDL1 Inhibitors for Human Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 25 de febrero de 2022;12:732814.
10. Liu Y, Zhou F, Ali H, Lathia JD, Chen P. Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. *Cell Mol Immunol*. 15 de octubre de 2024;21(12):1354-75.
11. Reardon DA, Kim TM, Frenel JS, Simonelli M, Lopez J, Subramaniam DS, et al. Treatment with pembrolizumab in programmed death ligand 1–positive recurrent glioblastoma: Results from the multicohort phase 1 KEYNOTE-028 trial. *Cancer*. 2021;127(10):1620-9.
12. Nayak L, Molinaro AM, Peters K, Clarke JL, Jordan JT, de Groot J, et al. Randomized Phase II and Biomarker Study of Pembrolizumab plus Bevacizumab versus Pembrolizumab Alone for Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 15 de febrero de 2021;27(4):1048-57.
13. Maj T, Wang W, Crespo J, Zhang H, Wang W, Wei S, et al. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol*. diciembre de 2017;18(12):1332-41.
14. A Set of Transcriptomic Changes Is Associated with Anti–PD-1 Resistance. *Cancer Discov*. 1 de mayo de 2016;6(5):472.
15. Kim JE, Patel MA, Mangraviti A, Kim ES, Theodros D, Velarde E, et al. Combination Therapy with Anti-PD-1, Anti-TIM-3, and Focal Radiation Results in Regression of Murine Gliomas. *Clin Cancer Res*. 1 de enero de 2017;23(1):124-36.
16. Curigliano G, Gelderblom H, Mach N, Doi T, Tai D, Forde PM, et al. Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spartalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 1 de julio de 2021;27(13):3620-9.
17. Harris-Bookman S, Mathios D, Martin AM, Xia Y, Kim E, Xu H, et al. Expression of LAG-3 and efficacy of combination treatment with anti-LAG-3 and anti-PD-1 monoclonal antibodies in glioblastoma. *Int J Cancer*. 15 de diciembre de 2018;143(12):3201-8.
18. Bunse L, Pusch S, Bunse T, Sahn F, Sanghvi K, Friedrich M, et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate. *Nat Med*. agosto de 2018;24(8):1192-203.

19. Kumar A, Watkins R, Vilgelm AE. Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer. *Front Immunol.* 1 de junio de 2021;12:690499.
20. Yao Y, Chen D, Tang C, Ji C, Li Z, Qian Q. Safety, efficacy, and biomarker analysis of response to engineered tumor-infiltrating lymphocytes secreting anti-PD-1 antibody in recurrent glioblastoma: An open-label, two-arms, phase 1 study. *JCO.* 1 de junio de 2023;41(16\_suppl):2042-2042.
21. Söderberg-Nauclér C, Johnsen JI. Cytomegalovirus in human brain tumors: Role in pathogenesis and potential treatment options. *World J Exp Med.* 20 de febrero de 2015;5(1):1-10.
22. Thompson J, Inamdar A, Jahan N, Doniger J, Rosenthal LJ. Localization and Sequence Analysis of Morphological Transforming Region III within Human Cytomegalovirus Strain Towne. *Intervirol.* 29 de julio de 2008;36(3):121-7.
23. Soroceanu L, Cobbs CS. Is HCMV a tumor promoter? *Virus Res.* mayo de 2011;157(2):193-203.
24. Shen Y, Zhu H, Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins are mutagenic and mediate «hit-and-run» oncogenic transformation in cooperation with the adenovirus E1A proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 de abril de 1997;94(7):3341-5.
25. Schuessler A, Smith C, Beagley L, Boyle GM, Rehan S, Matthews K, et al. Autologous T-cell therapy for cytomegalovirus as a consolidative treatment for recurrent glioblastoma. *Cancer Res.* 1 de julio de 2014;74(13):3466-76.
26. Thompson EM, Ashley DM, Ayasoufi K, Norberg P, Archer G, Buckley ED, et al. A peptide vaccine targeting the CMV antigen pp65 in children and young adults with recurrent high-grade glioma and medulloblastoma: a phase 1 trial. *Nat Cancer.* 12 de junio de 2025;
27. Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, Blanchard MS, Natri HM, Wang D, et al. Locoregional delivery of IL-13R $\alpha$ 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial. *Nat Med.* abril de 2024;30(4):1001-12.
28. Bagley SJ, Desai AS, Fraietta JA, Silverbush D, Chafamo D, Freeburg NF, et al. Intracerebroventricular bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL-13R $\alpha$ 2 in recurrent glioblastoma: a phase 1 trial. *Nat Med.* agosto de 2025;31(8):2778-87.
29. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrissette 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.* 19 de julio de 2017;9(399):eaaa0984.
30. Bagley SJ, Binder ZA, Lamrani L, Marinari E, Desai AS, Nasrallah MP, et al. Repeated peripheral infusions of anti-EGFRVIII CAR T cells in combination with pembrolizumab show no efficacy in glioblastoma: a phase 1 trial. *Nat Cancer.* marzo de 2024;5(3):517-31.
31. Rabinovich GA, Gabilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:267-96.
32. Bezu L, Kepp O, Cerrato G, Pol J, Fucikova J, Spisek R, et al. Trial watch: Peptide-based vaccines in anticancer therapy. *Oncoimmunology.* 2018;7(12):e1511506.
33. 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.* junio de 2015;17(6):854-61.
34. Sampson JH, Aldape KD, Archer GE, Coan A, Desjardins A, Friedman AH, et al. Greater chemotherapy-induced lymphopenia enhances tumor-specific immune responses that eliminate EGFRVIII-expressing tumor cells in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol.* marzo de 2011;13(3):324-33.
35. Malkki H. Trial Watch: Glioblastoma vaccine therapy disappointment in Phase III trial. *Nat Rev Neurol.* abril de 2016;12(4):190.
36. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ, Qiu J, Yang N, Frank CL, Lee KP, et al. Clinical study of a survivin long peptide vaccine (SurVaxM) in patients with recurrent malignant glioma. *Cancer Immunol Immunother.* noviembre de 2016;65(11):1339-52.

37. Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, Curry WT, Wong ET, Figel SA, et al. Phase IIa Study of SurVaxM Plus Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 1 de marzo de 2023;41(7):1453-65.
38. Migliorini D, Dutoit V, Allard M, Grandjean Hallez N, Marinari E, Widmer V, et al. Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multi-peptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro Oncol.* 11 de julio de 2019;21(7):923-33.
39. Migliorini D, Dutoit V, Allard M, Grandjean Hallez N, Marinari E, Widmer V, et al. Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multi-peptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro Oncol.* 11 de julio de 2019;21(7):923-33.
40. Zhu X, Nishimura F, Sasaki K, Fujita M, Dusak JE, Eguchi J, et al. Toll like receptor-3 ligand poly-ICLC promotes the efficacy of peripheral vaccinations with tumor antigen-derived peptide epitopes in murine CNS tumor models. *J Transl Med.* 12 de febrero de 2007;5:10.
41. Przepiorka D, Srivastava PK. Heat shock protein--peptide complexes as immunotherapy for human cancer. *Mol Med Today.* noviembre de 1998;4(11):478-84.
42. Bloch O, Lim M, Sughrue ME, Komotar RJ, Abrahams JM, O'Rourke DM, et al. Autologous Heat Shock Protein Peptide Vaccination for Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of Peripheral PD-L1 Expression on Response to Therapy. *Clin Cancer Res.* 15 de julio de 2017;23(14):3575-84.
43. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer.* 22 de marzo de 2012;12(4):265-77.
44. Galluzzi L, Senovilla L, Vacchelli E, Eggermont A, Fridman WH, Galon J, et al. Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy. *Oncoimmunology.* 1 de octubre de 2012;1(7):1111-34.
45. Polyzoidis S, Ashkan K. DCVax<sup>®</sup>-L--developed by Northwest Biotherapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(11):3139-45.
46. Neth BJ, Webb MJ, Parney IF, Sener UT. The Current Status, Challenges, and Future Potential of Therapeutic Vaccination in Glioblastoma. *Pharmaceutics.* 3 de abril de 2023;15(4):1134.
47. Karimi-Sani I, Molavi Z, Naderi S, Mirmajidi SH, Zare I, Naeimzadeh Y, et al. Personalized mRNA vaccines in glioblastoma therapy: from rational design to clinical trials. *J Nanobiotechnology.* 4 de octubre de 2024;22(1):601.
48. Wang QT, Nie Y, Sun SN, Lin T, Han RJ, Jiang J, et al. Tumor-associated antigen-based personalized dendritic cell vaccine in solid tumor patients. *Cancer Immunol Immunother.* julio de 2020;69(7):1375-87.
49. Zhong H, Liu S, Cao F, Zhao Y, Zhou J, Tang F, et al. Dissecting Tumor Antigens and Immune Subtypes of Glioma to Develop mRNA Vaccine. *Front Immunol.* 2021;12:709986.
50. Melnick K, Dastmalchi F, Mitchell D, Rahman M, Sayour EJ. Contemporary RNA Therapeutics for Glioblastoma. *Neuromolecular Med.* marzo de 2022;24(1):8-12.
51. Batich KA, Reap EA, Archer GE, Sanchez-Perez L, Nair SK, Schmittling RJ, et al. Long-term Survival in Glioblastoma with Cytomegalovirus pp65-Targeted Vaccination. *Clin Cancer Res.* 15 de abril de 2017;23(8):1898-909.
52. Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DF, Bell JC. Going viral with cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* agosto de 2014;14(8):559-67.
53. Friedman GK, Johnston JM, Bag AK, Bernstock JD, Li R, Aban I, et al. Oncolytic HSV-1 G207 Immunovirotherapy for Pediatric High-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 29 de abril de 2021;384(17):1613-22.
54. Mochizuki AY, Hummel TR, Cripe T, Fouladi M, Pollack IF, Mitchell D, et al. Intratumoral/Peritumoral Herpes Simplex Virus-1 Mutant HSV1716 in Pediatric Patients with Refractory or Recurrent High-Grade Gliomas: A Report of the Pediatric Brain Tumor Consortium. *Onco.* marzo de 2025;5(1):1.
55. Patel DM, Foreman PM, Nabors LB, Riley KO, Gillespie GY, Markert JM. Design of a Phase I Clinical Trial to Evaluate M032, a Genetically Engineered HSV-1 Expressing IL-12, in Patients with



- Recurrent/Progressive Glioblastoma Multiforme, Anaplastic Astrocytoma, or Gliosarcoma. *Hum Gene Ther Clin Dev.* junio de 2016;27(2):69-78.
56. Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Yung WKA, Sawaya R, Weinberg JS, et al. Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus: Replication and Immunotherapeutic Effects in Recurrent Malignant Glioma. *J Clin Oncol.* 10 de mayo de 2018;36(14):1419-27.
  57. Nassiri F, Patil V, Yefet LS, Singh O, Liu J, Dang RMA, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nat Med.* junio de 2023;29(6):1370-8.
  58. Kicielski KP, Chiocca EA, Yu JS, Gill GM, Coffey M, Markert JM. Phase 1 clinical trial of intratumoral reovirus infusion for the treatment of recurrent malignant gliomas in adults. *Mol Ther.* mayo de 2014;22(5):1056-62.
  59. Cloughesy TF, Petrecca K, Walbert T, Butowski N, Salacz M, Perry J, et al. Effect of Vocimagene Amiretrorepvec in Combination With Flucytosine vs Standard of Care on Survival Following Tumor Resection in Patients With Recurrent High-Grade Glioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 de diciembre de 2020;6(12):1939-46.
  60. Westphal M, Ylä-Herttua S, Martin J, Warnke P, Menei P, Eckland D, et al. Adenovirus-mediated gene therapy with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* agosto de 2013;14(9):823-33.
  61. Habashy KJ, Dmello C, Chen L, Arrieta VA, Kim KS, Gould A, et al. Paclitaxel and Carboplatin in Combination with Low-intensity Pulsed Ultrasound for Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 15 de abril de 2024;30(8):1619-29.
  62. Pandya H, Gibo DM, Garg S, Kridel S, Debinski W. An interleukin 13 receptor  $\alpha$  2-specific peptide homes to human Glioblastoma multiforme xenografts. *Neuro Oncol.* enero de 2012;14(1):6-18.
  63. Régina A, Demeule M, Ché C, Lavallée I, Poirier J, Gabathuler R, et al. Antitumour activity of ANG1005, a conjugate between paclitaxel and the new brain delivery vector Angiopep-2. *Br J Pharmacol.* septiembre de 2008;155(2):185-97.
  64. Kumthekar P, Tang SC, Brenner AJ, Kesari S, Piccioni DE, Anders C, et al. ANG1005, a Brain-Penetrating Peptide-Drug Conjugate, Shows Activity in Patients with Breast Cancer with Leptomeningeal Carcinomatosis and Recurrent Brain Metastases. *Clin Cancer Res.* 15 de junio de 2020;26(12):2789-99.
  65. Dmello C, Brenner A, Piccioni D, Wen PY, Drappatz J, Mrugala M, et al. Phase II trial of blood-brain barrier permeable peptide-paclitaxel conjugate ANG1005 in patients with recurrent high-grade glioma. *Neurooncol Adv.* 2024;6(1):vdae186.
  66. Shen Y, Pi Z, Yan F, Yeh CK, Zeng X, Diao X, et al. Enhanced delivery of paclitaxel liposomes using focused ultrasound with microbubbles for treating nude mice bearing intracranial glioblastoma xenografts. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:5613-29.
  67. Gould A, Zhang D, Arrieta VA, Stupp R, Sonabend AM. Delivering albumin-bound paclitaxel across the blood-brain barrier for gliomas. *Oncotarget.* 7 de diciembre de 2021;12(25):2474-5.
  68. Zhang DY, Dmello C, Chen L, Arrieta VA, Gonzalez-Buendia E, Kane JR, et al. Ultrasound-mediated Delivery of Paclitaxel for Glioma: A Comparative Study of Distribution, Toxicity, and Efficacy of Albumin-bound Versus Cremophor Formulations. *Clin Cancer Res.* 15 de enero de 2020;26(2):477-86.
  69. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024. Madrid: SEOM; 2024. ISBN: 978-84-09-58445-1. Depósito Legal: M-3222-2024
  70. Agosti E, Garaba A, Antonietti S, Ius T, Fontanella MM, Zeppieri M, et al. CAR-T Cells Therapy in Glioblastoma: A Systematic Review on Molecular Targets and Treatment Strategies. *IJMS.* 29 de junio de 2024;25(13):7174.