



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

EL PAPEL DE LOS LINFOCITOS T
REGULADORES EN GLIOBLASTOMA
MULTIFORME COMO MEDIADORES
DE LA INMUNOSUPRESIÓN TUMORAL
Y BLANCOS TERAPÉUTICOS
EMERGENTES: UN SCOPING REVIEW

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

NADIA MAGALY FERNÁNDEZ VARGAS
LAURA MADELEINE URBANO ROSALES

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

MG. DENIS HELAN CASTILLO PAREJA

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

PRESIDENTE

MG. JOSE LUIS AGUILAR OLANO

VOCAL

MG. WILLY MANUEL CERON TELLO

SECRETARIO (A)

NADIA MAGALY FERNÁNDEZ VARGAS

DEDICATORIA.

A mis padres, quienes siempre me brindaron su apoyo incondicional.

A mi esposo, por su constante respaldo en cada etapa de este camino.

A Maca, mi compañera en los desvelos de estudiante, siempre a mi lado en las
largas noches de estudio.

AGRADECIMIENTOS.

A mi asesor, Denis Castillo, por su valiosa orientación y motivación a lo largo del
desarrollo de este trabajo de investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado

LAURA MADELEINE URBANO ROSALES

DEDICATORIA.

A Dios, que en mis noches más silenciosas fue la única voz que no me abandonó.

A Él, que vio mis lágrimas cuando nadie más las veía, que sostuvo mi alma cuando mis fuerzas se quebraban y que encendió luz donde solo había sombras. A

Dios, que me levantó del suelo y me recordó que incluso las batallas más duras tienen un propósito cuando se entregan con fe.

A mis padres, Laura y José, pilares de mi vida, cuyo amor incansable ha sido mi refugio y mi impulso. Gracias por cada sacrificio invisible, por cada palabra que me levantó cuando creía caer y por enseñarme que la perseverancia nace del corazón más que de la fuerza.

A mi tía Milagros, cuyo amor incondicional ha sido un abrazo constante. Gracias por abrazar mis miedos sin juzgar, por creer en mí cuando yo misma dudé y por acompañar cada paso como si fuera también suyo. Tu amor es una luz que nunca se apaga cuando la incertidumbre me rodea.

A mi hermana Louise, por ser sostén en los momentos difíciles y compañía firme en este camino; por tenderme la mano cuando más lo necesité y creer en mí incluso antes de que yo pudiera hacerlo. Este logro también lleva tu nombre.

A Valentino, gracias por tu mirada, tu alegría, tus silencios, tus luchas y por cada huella que dejaste en mi corazón. Te llevo conmigo como se lleva una oración: no con tristeza, sino con una gratitud que nunca se apaga. Descansa en paz, mi pequeño gigante; tu amor sigue vivo en mí.

A Benji y Petizo, cuya presencia en mi vida fue un regalo de amor puro. Gracias por sanar mis días oscuros, por llenarme de ternura y por recordarme que existen almas que aman sin palabras. Su recuerdo sigue siendo luz que acompaña mi camino.

A Gambito, que continúa a mi lado con su ternura y su nobleza, recordándome cada día que el amor verdadero permanece y que los lazos que se honran con el corazón nunca se rompen.

AGRADECIMIENTOS.

A mi asesor, Denis Helan Castillo Pareja, por su supervisión académica y por los momentos de ánimo compartidos que acompañaron distintas etapas de este trabajo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación Autofinanciado.

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	FERNÁNDEZ VARGAS NADIA MAGALY
2.	URBANO ROSALES LAURA MADELEINE

(Agregar filas adicionales si hay más autores)

Pertencientes al programa de la **MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **EL PAPEL DE LOS LINFOCITOS T REGULADORES EN GLIOBLASTOMA MULTIFORME COMO MEDIADORES DE LA INMUNOSUPRESIÓN TUMORAL Y BLANCOS TERAPÉUTICOS EMERGENTES: UN SCOPING REVIEW**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN INMUNOLOGÍA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	CASTILLO PAREJA DENIS HELAN	EPGVAC	MAESTRÍA

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **10%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **2876179038**; fecha de entrega: **10-02-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 10 de febrero de 2026**



Firma del asesor
N° DNI: 40219259
ORCID: 0000-0003-1010-2353

Firma del Co-asesor
N° DNI:
ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Planteamiento del problema.....	5
I.2. Justificación	7
II. MARCO TEÓRICO	9
II.1. Glioblastoma multiforme (GBM)	9
II.1.1. Epidemiología	9
II.1.2. Células madre cancerosas	11
II.1.3. Alteraciones genéticas.....	12
II.1.4. Linfocitos T	13
II.2. Linfocitos T reguladores (Treg).....	14
II.2.1. Origen, fenotipo y función	14
II.2.2. Subtipos de linfocitos T reguladores (Treg).....	15
II.3. Propiedades inmunológicas del glioblastoma.....	16
II.4. Microambiente tumoral (TME) e inmunosupresión	17
II.5. Infiltración de Treg en el microambiente del GBM	22
II.6. Hipoxia y barrera hematoencefálica como determinantes del microambiente tumoral en glioblastoma	23
II.6.1. Hipoxia.....	23

II.6.2. Barrera hematoencefálica (BHE)	24
II.7. Microglia y progresión tumoral	25
II.8. Células T reguladoras Foxp3+	26
II.9. Células Natural Killer (NK).....	27
II.10. Linfocitos T γ δ	28
II.11. Puntos de control inmunitario.....	29
II.11.1. PD1/PDL1	29
II.11.2. CTLA-4.....	30
II.11.3. CD25	31
II.11.4. ICOS.....	32
II.11.5. TIM-3	32
II.11.6. LAG-3	33
II.11.7. TIGIT	34
II.12. Vías de señalización	35
II.12.1. La vía PI3K/AKT/mTOR.....	35
II.12.2. PI3K/Akt	37
II.12.3. NF- κ B.....	38
II.12.4. RTK/PI3K/Akt/mTOR, JAK-STAT3 y RAS/RAF/MEK.....	38
II.12.5. Vía Wnt	39
II.12.6. Vía de señalización Notch.....	40
II.12.7. Vía de señalización Hedgehog (Hh)	40

II.12.8. IDO1 y quinurenina.....	41
II.13. Tratamiento.....	42
II.13.1. Inmunoterapia en GBM.....	42
II.13.1.1. Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)	42
II.13.1.2. Activadores de células T biespecíficos (BiTE).....	44
II.13.1.3. Vacunas	44
II.13.2. Terapia celular para el GBM.....	46
II.13.2.1. Terapia con células CAR-T: avances en la focalización de antígenos específicos del GBM.....	46
II.13.2.2. CAR-T dirigido a EGFRvIII	47
II.13.2.3. CAR-T dirigido al receptor de interleucina-13 alfa 2 (IL13R α 2)..	47
II.13.2.4. Estrategias de terapia con células CAR-T de doble o triple objetivo en el tratamiento del GBM.....	47
II.13.2.5. Ingeniería de células T basada en CRISPR en inmunoterapia contra el GBM	48
II.14. Quimioterapia	49
II.15. Radioterapia	50
II.16. Terapias dirigidas.....	50
II.17. Desafíos clínicos y terapéuticos en el manejo del glioblastoma.....	51
III. OBJETIVOS	57
III.1. Objetivo General	57

III.2. Objetivos específicos	57
IV. DESARROLLO DEL ESTUDIO	58
IV.1. Metodología y Plan de Análisis	58
IV.2. Identificación de la pregunta de investigación.....	58
IV.2.1. Pregunta de investigación.....	58
IV.2.2. Identificación de fuentes de información	59
IV.2.3. Criterios de inclusión.....	59
IV. 2.4. Criterios de exclusión	59
IV.2.5. Estrategia de búsqueda y selección de estudios.....	60
V. RESULTADOS.....	71
V.1. Linfocitos T reguladores en GBM: Fenotipo-puntos de control inmunitario	
116	
V.2. Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T	
reguladores y vías de señalización inmunológica	124
V.3. Estrategias terapéuticas	130
VI. CONCLUSIONES	139
VII. RECOMENDACIONES	140
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	143

RESUMEN

El glioblastoma multiforme (GBM) representa el tumor cerebral más agresivo en adultos, caracterizado por una notable heterogeneidad molecular, un comportamiento altamente infiltrante y una resistencia marcada a las terapias convencionales. A pesar de los avances en cirugía, radioterapia y quimioterapia, la supervivencia media de los pacientes rara vez supera los 15 meses. Uno de los factores determinantes es la inmunosupresión profunda que domina el microambiente tumoral, mediada principalmente por los linfocitos T reguladores (Tregs), células inmunitarias que suprimen la respuesta de los linfocitos efectores y favorecen la evasión tumoral.

El objetivo general de este estudio es sintetizar la evidencia científica sobre el rol inmunosupresor de los linfocitos T reguladores en el glioblastoma multiforme, su caracterización fenotípica y funcional, así como su potencial como blancos terapéuticos en estrategias de inmunoterapia oncológica. Los objetivos específicos son: (1) Describir la función e importancia de los fenotipos inmunológicos y puntos de control inmunitarios de los linfocitos T reguladores en el microambiente tumoral del glioblastoma multiforme; (2) Analizar los mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores incluyendo su interacción con células efectores y vías de señalización inmunológica implicadas en la evasión y progresión tumoral; y (3) Evaluar las estrategias inmunoterapéuticas en glioblastoma dirigidas a modular la actividad de los linfocitos T reguladores, considerando su eficacia clínica y limitaciones. Para ello, se realizó una revisión de alcance basada en Arksey y O'Malley y las directrices PRISMA-ScR. La búsqueda se realizó en bases de datos especializadas como: PubMed, Scopus, Google Scholar y Scielo, con criterios de

inclusión enfocados en revisiones narrativas publicadas entre el 2015 y 2025 sobre la implicancia de los linfocitos T reguladores en el GBM. Este trabajo busca integrar y sintetizar la evidencia disponible desde una perspectiva amplia, identificando vacíos de conocimiento y oportunidades de investigación que contribuyan al desarrollo de estrategias inmunomoduladoras más efectivas frente al glioblastoma multiforme.

PALABRAS CLAVE

Glioblastoma multiforme, células T reguladoras, inmunosupresión tumoral, microambiente tumoral, vías de señalización, puntos de control inmunitario, inmunoterapia, terapia molecular.

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) represents the most aggressive brain tumor in adults, characterized by notable molecular heterogeneity, highly infiltrating behavior, and marked resistance to conventional therapies. Despite advances in surgery, radiotherapy, and chemotherapy, the median patient survival rarely exceeds 15 months. One of the determining factors is the profound immunosuppression that dominates the tumor microenvironment, mediated primarily by regulatory T cells (Tregs), immune cells that suppress effector cell responses and promote tumor evasion.

The overall objective of this study is to synthesize the scientific evidence on the immunosuppressive role of regulatory T cells in glioblastoma multiforme, their phenotypic and functional characterization, and their potential as therapeutic targets in oncological immunotherapy strategies. The specific objectives are: (1) To describe the function and importance of regulatory T cell immunophenotypes and immune checkpoints in the tumor microenvironment of glioblastoma multiforme; (2) To analyze the immunosuppressive mechanisms mediated by regulatory T cells, including their interaction with effector cells and immune signaling pathways involved in tumor evasion and progression; and (3) To evaluate immunotherapeutic strategies in glioblastoma aimed at modulating regulatory T cell activity, considering their clinical efficacy and limitations. To this end, a scoping review based on Arksey and O'Malley and the PRISMA-ScR guidelines was conducted. The search was performed in specialized databases such as PubMed, Scopus, Google Scholar, and Scielo, with inclusion criteria focused on narrative reviews published between 2015 and 2025 on the involvement of regulatory T cells in GBM.

This work seeks to integrate and synthesize available evidence from a broad perspective, identifying knowledge gaps and research opportunities that contribute to the development of more effective immunomodulatory strategies for glioblastoma multiforme.

KEYWORDS

Glioblastoma multiforme, regulatory T cells, tumor immunosuppression, tumor microenvironment, signaling pathways, immune checkpoints, immunotherapy, molecular therapy.

I. INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tipo de tumor primario maligno del cerebro con mayor incidencia, representando entre el 77 % y el 81 % de las neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central (SNC) (Grech et al., 2020). Por primera vez, la clasificación de tumores del sistema nervioso central (SNC) de la OMS incorpora parámetros moleculares junto con la histología para la definición de múltiples entidades tumorales, estableciendo así un nuevo enfoque en la era molecular para la estructuración de los diagnósticos de tumores del SNC. En consecuencia, la edición de 2016 de la clasificación de la OMS introdujo una reorganización significativa de los gliomas difusos, los meduloblastomas y otros tumores embrionarios, además de incluir nuevas entidades caracterizadas tanto por sus rasgos histológicos como por sus alteraciones moleculares, entre ellas el glioblastoma tipo *IDH-wildtype* y el tipo *IDH-mutant*. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el glioblastoma se clasifica como un tumor astrocítico y oligodendroglial difuso de grado IV (Louis et al., 2016). Debe destacarse que un cambio relevante en la nueva clasificación de los gliomas difusos del adulto es la reclasificación del GBM mutante de IDH (grado 4), el cual ha pasado a denominarse astrocitoma mutante de IDH, grado 4, según la actualización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Cancer Genome Atlas Research Network et al., 2015). La edad promedio de presentación del glioblastoma primario es de aproximadamente 62 años, y la mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 14,6 meses. El pronóstico desfavorable de esta neoplasia está ampliamente documentado, y las tasas de supervivencia continúan siendo notablemente bajas (Grech et al., 2020). Pese a los avances continuos en el abordaje terapéutico del

glioblastoma, la mediana de supervivencia global (mOS) se mantiene en torno a los 16 meses, mientras que la tasa de supervivencia a cinco años en condiciones reales apenas llega al 6,8 % (Chen et al., 2021). Desde el punto de vista histopatológico, el glioblastoma se distingue por una infiltración tumoral difusa dentro del tejido nervioso, presentando un núcleo central de necrosis y células con morfología semejante a la de los astrocitos, caracterizadas por núcleos irregulares y eucromatina prominente (Pouyan et al., 2025). La compleja arquitectura de la barrera hematoencefálica (BHE), sumada a la marcada heterogeneidad del glioblastoma multiforme (GBM), confiere a las células tumorales una notable ventaja en términos de supervivencia y resistencia terapéutica (Pombo Antunes et al., 2020). A pesar de los enfoques terapéuticos disponibles, el glioblastoma multiforme (GBM) suele presentar un comportamiento clínico marcadamente agresivo. La recurrencia tumoral se observa en aproximadamente el 75–90 % de los casos, generalmente a una distancia de 2 a 3 cm de los márgenes de la lesión original, mientras que la aparición de múltiples focos tumorales posteriores al tratamiento se reporta en cerca del 5 % de los pacientes. Tradicionalmente, el manejo del GBM se ha centrado en lograr una resección quirúrgica lo más amplia posible, complementada con radioterapia adyuvante (RT), o en casos no resecables, mediante radioterapia primaria (Pouyan et al., 2025). El microambiente tumoral (EMT) contribuye activamente a la interacción y adaptación de las células neoplásicas con su entorno inmediato, favoreciendo procesos como la invasión celular, la angiogénesis y la liberación de citocinas, elementos esenciales para la progresión del tumor. El glioblastoma multiforme (GBM) se distingue por su crecimiento acelerado, su marcada heterogeneidad molecular y su notable

resistencia terapéutica, factores que en conjunto determinan una alta tasa de recurrencia (Zhang et al., 2022). El microambiente tumoral del glioblastoma multiforme (GBM) constituye un sistema complejo y dinámico caracterizado por una marcada heterogeneidad celular y molecular. Además de las células neoplásicas propias del tumor, el microambiente tumoral (TME) incluye diversas células no tumorales y moléculas reguladoras, entre las que destacan las células inmunitarias infiltrantes y residentes, como los macrófagos asociados al glioma (GAM), junto con factores solubles, componentes de la matriz y la matriz extracelular (ECM) (Chen & Hambardzumyan, 2018). Diversos estudios han demostrado una asociación significativa entre la actividad de los linfocitos T reguladores (Treg) y tanto el desarrollo del glioblastoma multiforme (GBM) como el establecimiento de un entorno inmunosupresor, observándose este fenómeno en modelos animales y en pacientes humanos. Estas células corresponden a un subconjunto especializado de linfocitos T CD4+, caracterizados por la elevada expresión de Foxp3, CD25 y del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). El factor de transcripción Foxp3 desempeña un papel esencial al regular la expresión de CTLA-4 en estas células (Zhang et al., 2022). Se ha identificado una asociación positiva entre la cantidad de linfocitos T reguladores (Tregs) Foxp3+ infiltrantes y el grado de malignidad tumoral. Asimismo, en los gliomas, las Tregs Foxp3+ pueden interactuar con las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 presentes en las células presentadoras de antígenos (CPA) mediante el receptor CTLA-4, reduciendo con ello la eficacia inmunitaria y suprimiendo la actividad de los linfocitos T efectores (Guo et al., 2021). En el microambiente del glioma, la proporción de Tregs infiltrantes supera notablemente a la observada en la circulación periférica. Se ha determinado que la

quimiocina CCL22, liberada por las células GBM, estimula la atracción de Tregs, dado que su receptor CCR4 se expresa de forma abundante en estas células dentro del tejido tumoral, pero no en los linfocitos CD4+ ni CD8+ convencionales, indicando que la migración de Tregs hacia el GBM depende de señales quimiocínicas específicas. El aumento de Tregs infiltrantes en el GBM, en contraste con los niveles circulantes, parece estar vinculado a la producción de citocinas solubles por parte de las células tumorales. Evidencias recientes revelan que estas moléculas, además de dirigir la migración celular, pueden promover la expansión y supervivencia de las Treg, lo que abre posibilidades terapéuticas centradas en el control de este subgrupo inmunorregulador (Zhang et al., 2022). En las últimas décadas, la incorporación de la temozolomida (TMZ) como quimioterápico, junto con el uso de tecnologías basadas en campos eléctricos no invasivos, ha mostrado beneficios clínicos relevantes y ha contribuido a mejorar la respuesta terapéutica en pacientes con GBM. No obstante, dichos progresos aún resultan ser limitados frente a la alta agresividad de este tumor, por lo que es imprescindible desarrollar enfoques terapéuticos más innovadores que permitan aumentar la supervivencia y optimizar la calidad de vida de los afectados (Khaddour et al., 2020). El glioblastoma multiforme (GBM) presenta una compleja red de vías de señalización celular e inmunitaria que desempeñan un papel determinante en su proliferación, invasión y resistencia terapéutica. Entre las rutas más relevantes se encuentran PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK, JAK/STAT y Wnt/ β -catenina, las cuales regulan procesos críticos como el crecimiento celular, la supervivencia y la plasticidad tumoral. Paralelamente, los puntos de control inmunitarios, como PD-1/PD-L1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3 y TIGIT contribuyen al establecimiento de un

microambiente inmunosupresor que permite al tumor evadir la vigilancia inmunológica. Es por ello, que entre las terapias tenemos los inhibidores de puntos de control inmunitario (Pouyan et al., 2025). En los últimos años, las estrategias terapéuticas frente al glioblastoma multiforme (GBM) han evolucionado hacia un enfoque inmunológico integral. Además de los inhibidores de puntos de control inmunitario, se investigan terapias innovadoras como las vacunas antitumorales, las terapias celulares adoptivas (CAR-T, CAR-NK), los virus oncolíticos, los moduladores epigenéticos y los inhibidores metabólicos. Estas aproximaciones buscan revertir la inmunosupresión del microambiente tumoral, potenciar la respuesta antitumoral y mejorar el pronóstico clínico de los pacientes con GBM. El conocimiento de estas alteraciones moleculares e inmunológicas ha permitido orientar el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas, enfocadas tanto en bloquear vías de señalización aberrantes como en inhibir los mecanismos de supresión inmunitaria, con el objetivo de potenciar la respuesta antitumoral y mejorar el pronóstico de los pacientes con GBM. Por tanto, el bloqueo de dichas rutas emerge como una estrategia clave para reconfigurar el microambiente tumoral y mejorar la eficacia terapéutica.

I.1. Planteamiento del problema

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral más frecuente y agresivo del sistema nervioso central en adultos, clasificado como grado IV por la OMS. Su pronóstico es sumamente desfavorable: la supervivencia a 5 años apenas alcanza el 7,2 %. Se caracteriza por un crecimiento rápido, infiltración difusa y una elevada heterogeneidad celular (Wu et al., 2021). Este panorama convierte al glioblastoma

en uno de los cánceres más letales a nivel mundial. Según datos recientes, la incidencia del GBM ha ido en aumento, y representa una carga significativa tanto para los sistemas de salud como para las familias, debido a su diagnóstico tardío, su agresividad biológica y la falta de terapias curativas efectivas. El esquema terapéutico convencional consiste en resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, pese a los esfuerzos en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, el tratamiento del glioblastoma no ha logrado avances sustanciales y el pronóstico de los pacientes permanece prácticamente inalterado. Uno de los principales obstáculos para terapias innovadoras es la marcada inmunosupresión característica del GBM, la cual limita la eficacia de múltiples agentes inmunoterapéuticos que, aunque han revolucionado otros tipos de cáncer, no han mostrado un impacto comparable en esta enfermedad (Himes et al., 2021). Por otro lado, las estrategias innovadoras como los inhibidores de puntos de control inmunológico, que han transformado el tratamiento de otros tipos de cáncer, han mostrado resultados poco alentadores en glioblastoma, lo que resalta la resistencia de este tumor a la inmunoterapia convencional. Si bien existen ensayos clínicos en curso con vacunas, terapias celulares (CAR-T, CAR-NK) y virus oncolíticos, aún no se dispone de tratamientos estandarizados que mejoren significativamente la supervivencia (Li et al., 2025). En consecuencia, el glioblastoma plantea un grave problema biomédico y social: es un tumor con alta mortalidad, de crecimiento agresivo y limitado arsenal terapéutico. La necesidad de investigar nuevas estrategias, especialmente en el campo de la inmunoterapia y la modulación del microambiente tumoral, se vuelve imperiosa para poder ofrecer alternativas eficaces a los pacientes afectados.

I.2. Justificación

El glioblastoma constituye un problema crítico en la oncología actual debido a su alta letalidad, rápida progresión y resistencia a los tratamientos convencionales. Aunque las terapias estándar como la cirugía, radioterapia y quimioterapia con temozolomida son la base del manejo clínico, la supervivencia global de los pacientes apenas supera los 15 meses y la recurrencia ocurre en más del 90% de los casos. Esta situación refleja la necesidad urgente de explorar nuevas alternativas terapéuticas (Daubon et al., 2020). El fracaso terapéutico se debe a muchos factores como la infiltración de células residuales no resecables, la heterogeneidad molecular del tumor, un microambiente tumoral inmunosupresor (TME) dominado por macrófagos asociados a tumor, células supresoras derivadas de la médula (MDSCs) y linfocitos T reguladores (Tregs), la barrera hematoencefálica (BBB) que limita el acceso de terapias al sistema nervioso central (Li et al., 2025).

La fuerte inmunosupresión mediada por el microambiente tumoral impide que terapias como los inhibidores de puntos de control inmunológico tengan un impacto significativo. Pese a ello, las recientes aproximaciones con vacunas personalizadas, células CAR-T y virus oncolíticos están emergiendo como alternativas prometedoras que requieren ser evaluadas y optimizadas (Liu et al., 2024). En este sentido, la justificación del trabajo radica en la necesidad de generar conocimiento sobre los mecanismos biológicos e inmunológicos que sustentan la resistencia del glioblastoma y, al mismo tiempo, evaluar las perspectivas de las nuevas terapias inmunológicas. La investigación en este campo no solo tiene relevancia científica y clínica, sino también un impacto social, ya que mejorar los tratamientos podría aumentar la expectativa y calidad de vida de los pacientes y disminuir la carga que

esta enfermedad representa para las familias y los sistemas de salud. En este contexto, el estudio del glioblastoma y de las estrategias innovadoras para su manejo constituye un aporte necesario para avanzar en el diseño de terapias más eficaces y en la búsqueda de soluciones frente a uno de los cánceres más desafiantes de la medicina moderna.

II. MARCO TEÓRICO

II.1. Glioblastoma multiforme (GBM)

II.1.1. Epidemiología

El glioblastoma multiforme (GBM) es la neoplasia primaria maligna más frecuente y agresiva del sistema nervioso central (SNC) en adultos, representando aproximadamente el 15 % de todos los tumores cerebrales y cerca del 48,6 % de los tumores malignos en este sistema. El glioblastoma multiforme (GBM) se localiza principalmente en los hemisferios cerebrales de los adultos, mientras que en la población pediátrica es menos común y suele aparecer en el tronco encefálico. Estos tumores se dividen en primarios y secundarios: alrededor del 90 % corresponde a la forma primaria, que surge de manera espontánea, sobre todo en personas de mayor edad. En contraste, los GBM secundarios derivan de astrocitomas de bajo grado y se presentan con mayor frecuencia en individuos jóvenes (Pouyan et al., 2025). A pesar de los avances médicos, la mediana de supervivencia global de los pacientes diagnosticados continúa siendo cercana a los 15 meses (Grochans et al., 2022). Con una incidencia estimada de 3 a 4 casos por cada 100,000 habitantes por año, afectando principalmente a la población adulta (Ng et al., 2024). El glioblastoma se presenta con mayor frecuencia en etapas avanzadas de la vida, con una edad media de diagnóstico a los 65 años. Es considerado el subtipo más frecuente dentro de los gliomas, representando aproximadamente el 58,4% de todos los casos. En conjunto, los tumores astrocíticos, entre los que se incluye el glioblastoma, abarcan alrededor del 77,5% de los gliomas, lo que refuerza su papel predominante en esta categoría. Además, la mayoría de estos gliomas se localizan en el supratentorial, principalmente en los lóbulos frontal, temporal, parietal y

occipital, donde el glioblastoma muestra una clara preferencia de aparición. Estos datos resaltan que el glioblastoma no sólo es el tumor cerebral maligno más común, sino también el principal responsable de la elevada carga clínica y pronóstica asociada a los gliomas (Ostrom et al., 2021). Los glioblastomas pueden dividirse en primarios y secundarios. Alrededor del 90% corresponden a la forma primaria, la cual surge de manera espontánea (de novo), sobre todo en personas de mayor edad. En contraste, los glioblastomas secundarios se originan a partir de astrocitomas de bajo grado y suelen presentarse en pacientes más jóvenes (Pouyan et al., 2025). Ostrom et al. (2021) señalan que en Estados Unidos la tasa anual promedio de incidencia ajustada por edad (AAAIR) de los tumores primarios cerebrales y del sistema nervioso central (SNC) fue de 24.25 por cada 100,000 habitantes en el periodo 2014–2018. De este total, los tumores malignos tuvieron una AAAIR de 7.06 y los no malignos de 17.18. El glioblastoma se identificó como el tumor cerebral maligno más frecuente, representando el 14.3% de todos los tumores cerebrales y el 49.1% de los tumores malignos del SNC. Además, las estimaciones para 2021 indican 88,190 nuevos diagnósticos de tumores cerebrales y del SNC (25,690 malignos y 62,500 no malignos), observándose mayor frecuencia de glioblastoma en varones que en mujeres. Louis et al. (2021) describen que la quinta edición de la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS (WHO CNS5) constituye actualmente el referente internacional para el diagnóstico de neoplasias del SNC, al combinar parámetros histológicos y moleculares que permiten una identificación más exacta de los gliomas y otras entidades relacionadas. En los astrocitomas con mutación en IDH, la delección homocigótica de CDKN2A/B se reconoce como un marcador clave para la

determinación del grado tumoral. Por otro lado, en los astrocitomas IDH de tipo silvestre, la presencia de alteraciones genéticas como la mutación del promotor de TERT, la amplificación de EGFR o el patrón cromosómico +7/-10 posibilita clasificarlos como glioblastomas de grado 4, incluso si su morfología histológica sugiere un grado inferior. De esta manera, los marcadores moleculares se integran como complemento esencial de la evaluación morfológica, y la gradación tumoral actual ya no depende exclusivamente de los rasgos histológicos, como ocurría en ediciones anteriores.

II.1.2. Células madre cancerosas

Las células madre cancerosas (CSC) del glioblastoma poseen, al igual que otras células madre, la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse, lo que complica su tratamiento. A través de la secreción de citocinas y quimiocinas, estas células atraen poblaciones inmunosupresoras como macrófagos asociados a tumor (TAM), células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), linfocitos T reguladores (Treg) y células NK, las cuales, a su vez, favorecen la plasticidad de las CSC, promoviendo resistencia a fármacos y evasión inmune. La matriz extracelular (MEC) del glioblastoma cumple un papel clave, brindando soporte a las CSC mediante receptores que permiten su anclaje y proliferación. Entre las proteínas relevantes se encuentran LAMA2, que estimula el crecimiento, e ITGA6, vinculada a la autorrenovación. Por otra parte, el ambiente hipóxico generado por la expansión tumoral refuerza la supervivencia de las CSC. Esta hipoxia disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno, reduciendo el daño inducido por radioterapia y

aumenta la quimiorresistencia al inducir transportadores ABC de eflujo, lo que limita la entrada de fármacos en las células (Ng et al., 2024).

II.1.3. Alteraciones genéticas

Las variaciones genéticas observadas en el glioblastoma parecen corresponder a distintos grupos inmunológicos definidos por la firma molecular del tumor (Luoto et al., 2018). Entre las modificaciones genéticas más frecuentes en el glioblastoma multiforme se encuentra la pérdida de heterocigosidad (LOH) en el brazo largo del cromosoma 10, la cual se observa en aproximadamente el 60-90 % de los pacientes (Waugh, 2016). En el glioblastoma multiforme (GBM) se detectan alteraciones y deleciones en el gen p53, presentes en el 85–87 % de los casos; características de los GBM secundarios en comparación con los primarios. Los tumores secundarios evolucionan a partir de astrocitomas de bajo grado y suelen portar mutaciones en TP53, un gen supresor tumoral esencial para el control del ciclo celular y la inducción de apoptosis frente a daño en el ADN. Las modificaciones en p53 permiten a las células tumorales evadir los mecanismos de vigilancia del ciclo celular, favoreciendo el crecimiento celular no controlado. En contraste, los GBM primarios, que aparecen de manera de novo y habitualmente son IDH-wildtype (IDH tipo silvestre), muestran con mayor frecuencia alteraciones en otros genes, como la amplificación del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) o la pérdida del Homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN), más que mutaciones en TP53. Las mutaciones en EGFR y Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR) resultan críticas en la tumorigénesis del GBM. El EGFR, un receptor tirosina-quinasa (TK) involucrado en la proliferación, la diferenciación

y la supervivencia celular, presenta mutaciones en aproximadamente el 40–57 % de los pacientes. Este fenómeno incrementa la señalización intracelular, impulsando el crecimiento tumoral y la resistencia a la apoptosis (Pouyan et al., 2025).

II.1.4. Linfocitos T

Las células T representan un subtipo de linfocitos clave en la vigilancia inmunológica y en la mediación de respuestas dirigidas contra el cáncer (Hu et al., 2018). Estas células completan su proceso de maduración en el timo, donde adquieren la capacidad de diferenciarse en distintos subtipos. Una vez maduras, las células T migran hacia los tejidos linfoides periféricos, donde inician sus funciones inmunológicas (Klein et al., 2018). Los linfocitos T se dividen en diversos subgrupos de acuerdo con los marcadores de superficie que presentan y las funciones que desempeñan. Dentro de ellos se distinguen los linfocitos T adaptativos, que incluyen a los CD4+ colaboradores, los CD4+ reguladores, los CD8+ citotóxicos y las células T de memoria; así como los linfocitos T innatos, entre los que se encuentran los NKT, los T invariantes asociados a mucosas y los linfocitos T $\gamma \delta$ (Wang et al., 2021). La acumulación de células T en el glioblastoma se correlaciona con una supervivencia prolongada de los pacientes (Keskin et al., 2019). Los linfocitos T CD4+ desempeñan un papel central en la inmunidad adaptativa frente a antígenos debido a su plasticidad funcional y a la producción de citocinas. La expansión del subgrupo Th1 se asocia con un efecto protector al ralentizar la progresión tumoral, mientras que la reducción en la proporción Th1/Th2 se vincula con un pronóstico desfavorable en pacientes con glioblastoma (Zhang et al., 2018). Las células T reguladoras (Treg), con funciones

inmunosupresoras, pueden ser atraídas hacia el microambiente tumoral del glioblastoma mediante las quimiocinas CCL2 y CCL22, donde ejercen su acción inhibiendo la respuesta inmune y favoreciendo la progresión del tumor (Cho et al., 2019). Las células Treg favorecen la progresión tumoral principalmente a través de la acción de citocinas como IL-10 y TGF- β , las cuales suprimen la actividad de las células T encargadas de la respuesta antitumoral (Wang et al., 2021).

II.2. Linfocitos T reguladores (Treg)

II.2.1. Origen, fenotipo y función

Los linfocitos T reguladores (Treg) son una subpoblación especializada de células T CD4⁺, caracterizada por la expresión nuclear del factor de transcripción FoxP3 y la presencia de CD25 y CTLA-4 en su superficie. Representan el 5 % y el 10 % de las células T CD4⁺. Los Tregs cumplen un rol esencial en la preservación de la tolerancia inmunológica y en el equilibrio del sistema inmune. Investigaciones recientes han permitido profundizar en la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que regulan su diferenciación, funciones, estabilidad fenotípica y capacidad de adaptación. Durante las décadas de 1970 y 1980 se acumularon evidencias que indicaban la presencia de linfocitos T con capacidad de inhibir procesos autoinmunes en modelos murinos. A partir de ello, distintos grupos comenzaron a buscar marcadores moleculares confiables que permitieran identificar a estas células inmunosupresoras CD4⁺. Finalmente, hacia mediados de la década de 1990 se estableció que las Tregs se caracterizan por una expresión elevada y constitutiva de CD25, correspondiente a la cadena α del receptor de IL-2. Los linfocitos T reguladores influyen en la homeostasis inmunitaria al controlar

la actividad de múltiples tipos de células inmunes (Sakaguchi et al., 2020). Originadas en el timo, las células T reguladoras migran hacia órganos y tejidos periféricos, donde contribuyen a preservar la autotolerancia y a regular la inflamación. Esta función es esencial para prevenir trastornos autoinmunes y regular condiciones inflamatorias crónicas, razón por la cual han adquirido gran interés en los estudios recientes. En el contexto de infecciones, oncología y trasplantes, se ha comprobado que las Treg actúan como un mecanismo clave de control frente a respuestas inmunológicas inapropiadas o exageradas contra antígenos tanto endógenos como exógenos (Lu & Man, 2025). En el glioblastoma multiforme, la actividad de los linfocitos T se ve disminuida debido a la infiltración de linfocitos T reguladores (Tregs) caracterizados por la expresión de CD4, CD25 y FoxP3. Estas células se encuentran en niveles elevados en los pacientes con GBM y ejercen un efecto supresor sobre la proliferación de linfocitos T CD8+ y sobre sus funciones efectoras (Losurdo et al., 2024).

II.2.2. Subtipos de linfocitos T reguladores (Treg)

Las investigaciones han demostrado que las células Treg no constituyen un grupo homogéneo, sino que, según su procedencia, localización y estado funcional, exhiben perfiles únicos de expresión génica. En distintos escenarios fisiológicos o patológicos, los subtipos de Treg asumen funciones específicas; por ello, establecer su clasificación resulta esencial para una comprensión más profunda de su papel inmunológico. En la literatura actual se reconocen tres subtipos principales: las Treg tímicas (tTreg), las Treg periféricas (pTreg) y las Treg inducidas (iTreg) (Li et al., 2023). De acuerdo con su grado de activación, las células Treg tímicas pueden

clasificarse en Treg centrales (cTreg), que permanecen en un estado inicial de reposo (rTreg), en Treg efectoras activadas (eTreg o aTreg), y en Treg de memoria (mTreg), las cuales poseen una marcada capacidad supresora cuando vuelven a encontrarse con el mismo antígeno. No obstante, la evidencia reciente indica que estas divisiones no logran reflejar por completo la complejidad funcional de estas células. En consecuencia, se ha planteado la existencia de múltiples subconjuntos de Treg, respaldada por investigaciones que demuestran su heterogeneidad y especificidad contextual en condiciones fisiológicas y patológicas. Pese a estos avances, aún no se dispone de un marcador molecular uniforme que permita una clasificación definitiva y clínicamente útil de los diferentes subtipos de Treg (Lu & Man, 2025).

II.3. Propiedades inmunológicas del glioblastoma

Debido a su reducida carga mutacional, el GBM produce un número limitado de neoantígenos, lo que restringe las oportunidades del sistema inmunitario para identificar y atacar las células tumorales (Ser et al., 2024). El glioblastoma multiforme (GBM) produce la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), responsable de catalizar la degradación del triptófano hacia metabolitos de la vía de las quinureninas (Platten et al., 2019). La depleción de triptófano y el aumento de los metabolitos derivados de la ruta de las quinureninas se asocian con la inducción de apoptosis en linfocitos T, la activación de programas inmunosupresores y la pérdida de células dendríticas con función presentadora de antígenos tumorales (Zhai et al., 2021). La linfopenia sistémica de linfocitos T constituye otro rasgo distintivo en los pacientes con glioblastoma. Este fenómeno se origina por la

pérdida, inducida por el tumor, del receptor de esfingosina-1-fosfato tipo 1 (S1P1) en la superficie de las células T, el cual regula su migración. Como consecuencia, las células T quedan retenidas en la médula ósea, reduciendo su circulación periférica (Chongsathidkiet et al., 2018). La linfopenia característica del glioblastoma puede acentuarse por los efectos de la radioterapia y la quimioterapia con temozolomida. Este tumor comparte mecanismos de resistencia adaptativa con otras neoplasias malignas, como el reclutamiento de Treg y macrófagos asociados al tumor, que en el GBM son especialmente notables por la estrecha interacción entre las células tumorales y su entorno. Además, el GBM libera mediadores inmunosupresores como TGF- β , IL-10, IL-7 y prostaglandina E2, los cuales disminuyen la respuesta de las células T efectoras. Su clasificación molecular incluye los subtipos proneural, neural, clásico y mesenquimal (Ser et al., 2024).

II.4. Microambiente tumoral (TME) e inmunosupresión

Uno de los principales retos en el tratamiento del glioblastoma es su microambiente tumoral, fuertemente inmunosupresor. Para desarrollar terapias más eficaces es necesario comprender en detalle esta compleja red celular y molecular. Entre las células inmunitarias más abundantes destacan las microglías asociadas a gliomas (GAM). Estas células cumplen un papel clave en moldear la respuesta inmune dentro del tumor. Su comportamiento puede ser modulado por citocinas y quimiocinas del entorno tumoral. Dichas señales inducen su polarización hacia dos fenotipos clásicos: M1 o M2. Los macrófagos M1 suelen ejercer funciones antitumorales, mientras que los M2 favorecen la progresión del tumor y la inmunosupresión. Sin embargo, las GAM no se ajustan estrictamente a este modelo

binario. En el glioblastoma muestran una elevada plasticidad, adaptándose de forma dinámica a las señales locales. Finalmente, suelen adoptar funciones inmunosupresoras, liberando citocinas antiinflamatorias y factores que promueven el crecimiento tumoral (Ng et al., 2024). El microambiente tumoral (EMT) está formado por una amplia diversidad de componentes. Entre las células se incluyen endoteliales, neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, la microglía residente y células inmunitarias circulantes que penetran en el tumor, como los macrófagos asociados a tumores y los linfocitos infiltrantes (TIL). Además, intervienen elementos no celulares, como moléculas de señalización de tipo apocrino y paracrino, exosomas, componentes de la matriz extracelular (MEC) y enzimas que remodelan dicha matriz. Debido a esta composición variada y a su carácter dinámico, el EMT resulta esencial tanto para la supervivencia de las células tumorales como para su respuesta frente a las terapias (Sharma et al., 2023). En el microambiente tumoral (TME) del glioblastoma, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel central en la angiogénesis. Este mediador es secretado por células tumorales, estromales e inflamatorias, especialmente en condiciones de hipoxia, favoreciendo la proliferación de células endoteliales y la formación de una red vascular aberrante. Como consecuencia, se generan vasos sanguíneos desorganizados y altamente permeables, lo que contribuye al edema, la inflamación y la creación de un entorno protector que facilita la progresión tumoral (Bikfalvi et al., 2023). La barrera hematoencefálica (BHE) constituye un elemento central dentro de los mecanismos adaptativos del microambiente tumoral. Se trata de una estructura semipermeable formada por células endoteliales, prolongaciones de los astrocitos y pericitos, cuya función principal es aislar al sistema nervioso central del sistema inmunitario

periférico. Gracias a esta selectividad, las células T en estado virgen no logran atravesarla, mientras que las células T previamente activadas sí pueden hacerlo (Lin et al., 2024). Grabowski et al. (2021) describen que la BHE ejerce un control estricto sobre la entrada de linfocitos al sistema nervioso central, lo que reduce de manera significativa la vigilancia inmunitaria en el glioblastoma en comparación con otros tumores. A medida que el tumor avanza, puede modificar la integridad de esta barrera e inducir procesos inflamatorios que generan fugas y daño en los vasos periféricos. Como consecuencia, se produce un aporte deficiente de oxígeno y una perfusión inadecuada, lo que favorece la formación de áreas hipóxicas que, a su vez, atraen macrófagos y potencian la capacidad tumorigénica del GBM. Liu et al. (2024) señalan que los linfocitos T reguladores (Treg) constituyen un subgrupo especializado de células T que favorecen tanto la progresión del glioblastoma como la resistencia a diversas estrategias inmunoterapéuticas. Diversos factores solubles producidos por las propias células tumorales y por el microambiente, como IDO1, IL-10, CCL2 y TGF- β , estimulan la expansión de Treg con propiedades inmunosupresoras dentro del TME. Estas células, a su vez, incrementan la expresión de receptores de control inmunitario como PD-1 y CTLA-4, lo que limita la función efectora de los linfocitos T. Himes et al. (2021) describen que el microambiente tumoral del glioblastoma multiforme (GBM) contiene una elevada concentración de mediadores inmunorreguladores, entre ellos el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), la interleucina-10 (IL-10) y la prostaglandina E2 (PGE2). Diversos estudios han evidenciado que estos elementos, en especial el TGF- β producido por las propias células del glioma, promueven la conversión de las células inmunitarias residentes o infiltrantes del sistema nervioso

central como la microglía y las células mieloides asociadas al tumor hacia fenotipos con propiedades inmunosupresoras. Este cambio favorece un entorno propicio para el crecimiento y la agresividad del tumor, al mismo tiempo que inhibe las respuestas inmunitarias antitumorales. Veglia et al. (2021) determinaron que las células mieloides supresoras (MDSC), conforman una población heterogénea cuya principal función es favorecer mecanismos de inmunosupresión en el microambiente tumoral. Células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) constituyen los neutrófilos y monocitos en un estado de activación patológica, caracterizados por ejercer una marcada función inmunosupresora. Estas células modulan distintos aspectos de la respuesta inmunitaria en múltiples enfermedades y, en el contexto oncológico, su presencia se relaciona estrechamente con un peor pronóstico clínico. Khaddour et al. (2020) señalan que, en el glioblastoma, tanto los macrófagos asociados a tumor (TAM) como la microglía contribuyen a la gliomagénesis mediante múltiples mecanismos, entre los que destacan la inducción de inmunosupresión y la liberación de factores solubles como TGF- β e IL-10, que refuerzan el ambiente inmunosupresor. Asimismo, la capacidad de presentación antigénica se ve comprometida por la deficiente regulación positiva del MHC clase II. Otro elemento relevante en la creación de un microambiente inmunosupresor es la sobreexpresión de receptores de control inmunitario como PD-L1, IDO y TIM3 en células T y TAM. De manera análoga, el glioblastoma promueve la expresión de moléculas inhibitoras, entre ellas STAT3 y FasL, las cuales intensifican las señales supresoras y facilitan la apoptosis de linfocitos T. Dubinski et al. (2016) indican que la expresión de PD-L1 por parte de las MDSC desempeña un papel importante en la promoción del agotamiento de células T. Además, diversos estudios han

demostrado que tanto las características fenotípicas como las funciones de las MDSC varían según el tipo de tumor y las condiciones particulares del microambiente tumoral. Estas células ejercen inmunosupresión sobre los linfocitos T a través de múltiples mecanismos, entre los cuales destacan la depleción de aminoácidos esenciales como la L-arginina y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), incluyendo el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Entre los mediadores clave de este proceso se encuentran las enzimas arginasa I y óxido nítrico sintasa 2 (NOS2), que metabolizan la L-arginina y limitan la funcionalidad de los linfocitos T. Razavi et al. (2016) indican que el microambiente tumoral del glioblastoma contribuye al mantenimiento de la inmunosupresión mediante procesos que aumentan la tendencia de los linfocitos T a experimentar apoptosis. Este fenómeno se debe a la interacción cooperativa entre la molécula CD70 y los gangliósidos. La unión de CD70 con su receptor CD27, perteneciente a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, desencadena la muerte celular programada de los linfocitos T. A su vez, los gangliósidos, que son lípidos localizados en la membrana plasmática y regulan diversas rutas de señalización, también participan en esta respuesta apoptótica. Cuando se bloquea la acción de los gangliósidos, las células de glioblastoma muestran una capacidad mucho menor para inducir apoptosis en linfocitos T. De manera complementaria, la inhibición simultánea de CD70 y de los gangliósidos produce un efecto sinérgico que amplifica la disminución de la muerte celular en estas células inmunitarias.

II.5. Infiltración de Treg en el microambiente del GBM

Los linfocitos T reguladores (Treg) cumple un rol esencial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria, tanto en condiciones fisiológicas como en diversas patologías, entre ellas el cáncer, las enfermedades autoinmunes y los procesos de trasplante. Estas células sostienen un sistema susceptible de alteraciones que equilibra la respuesta inmunológica con la autotolerancia, actuando a través de mecanismos mediados por contacto celular o independientes de él. La literatura científica evidencia que los Treg son indispensables, ya que su presencia evita, por ejemplo, el desarrollo de autoinmunidad espontánea o de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). En el contexto oncológico, en cambio, su actividad favorece la evasión de la vigilancia inmunitaria por parte del tumor (Blinova & Zhdanov, 2024). Diversas investigaciones han reportado la infiltración de Treg en múltiples tipos de cáncer. Sin embargo, en glioblastoma aún existe controversia respecto a su papel como marcadores pronósticos. En particular, se ha observado que las células FOXP3⁺ reguladoras aparecen con mayor frecuencia en tumores cerebrales de grado más avanzado, entre ellos el glioblastoma (Pombo Antunes et al., 2020). La función de las células Treg se ha relacionado con procesos de crecimiento tumoral e inmunosupresión en el glioblastoma, evidenciado en estudios tanto preclínicos como en pacientes. Estas células, pertenecientes al linaje CD4⁺, muestran un perfil caracterizado por la fuerte expresión de Foxp3, CD25 y CTLA-4, donde el primero actúa como regulador directo de la expresión de CTLA-4 en este tipo celular (Zhang et al., 2022). El incremento de células Treg Foxp3⁺ infiltradas se asocia con un mayor grado tumoral. Además, estas células tienen la capacidad de unirse a CD80 y CD86 en las CPA a través de CTLA-4, lo que

repercute negativamente en la función de dichas células y contribuye a la supresión de la respuesta de los linfocitos T (Guo et al., 2021). Aunque está claramente reconocido que los linfocitos T reguladores contribuyen al establecimiento de un microambiente inmunosupresor en el glioblastoma, los procesos que regulan su atracción hacia el tumor no se comprenden del todo. Entre los mecanismos propuestos, la producción tumoral de indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO) se ha señalado como un factor clave en la acumulación de Tregs. La sobreexpresión de IDO se correlaciona con una menor supervivencia global en pacientes con GBM. En modelos murinos, la ausencia de IDO se asoció con una mayor supervivencia y con una menor infiltración de Tregs en el tejido cerebral (Losurdo et al., 2024).

II.6. Hipoxia y barrera hematoencefálica como determinantes del microambiente tumoral en glioblastoma

II.6.1. Hipoxia

La hipoxia es un factor químico del microambiente tumoral que contribuye a la resistencia de las células cancerosas. Este estado se genera cuando la elevada demanda de oxígeno asociada a la proliferación celular sobrepasa la capacidad de la angiogénesis o de la difusión para compensarla. En el glioblastoma multiforme (GBM), la falta de oxígeno se ha identificado como un elemento decisivo que impulsa la formación de nuevos vasos sanguíneos, la invasión, la supervivencia celular y la resistencia terapéutica. Además, la hipoxia tumoral se vincula de manera directa con una evolución más agresiva de la enfermedad y con un pronóstico desfavorable en los pacientes. Las células tumorales, al enfrentarse a un entorno hipóxico, incrementan la actividad de los factores inducibles por hipoxia (HIF), los

cuales estimulan la transcripción de genes implicados en la adaptación y supervivencia celular (Sharma et al., 2023). El factor inducible por hipoxia 1α es un convertidor metabólico que regula la migración de Tregs en el GBM, impulsada por la glucólisis, y la inmunosupresión de Tregs en el GBM, impulsada por la fosforilación. Además, promueve la migración de Tregs al microambiente del GBM. Se ha demostrado que la deficiencia de HIF-1 α previene la migración de Treg y mejora significativamente la tasa de supervivencia en ratones modelo de GBM (Wang et al., 2021). La prolin-4-hidroxilasa 2 (PHD2) actúa como sensor de oxígeno (pO_2) y regula la estabilidad de los factores inducibles por hipoxia (HIF). En normoxia, PHD2 utiliza oxígeno y 2-oxoglutarato para hidroxilar al HIF-1 α en Pro402 y Pro564, permitiendo su reconocimiento por la proteína de von Hippel-Lindau (pVHL) y su degradación proteasomal. En hipoxia, la inhibición de PHD2 impide este mecanismo, favoreciendo la acumulación de HIF-1 α , que se dimeriza con HIF-1 β y activa genes proangiogénicos como VEGF, factores de crecimiento de fibroblastos y otras moléculas, estimulando la angiogénesis, la invasión y la migración tumoral en el glioblastoma (Sharma et al., 2023).

II.6.2. Barrera hematoencefálica (BHE)

La barrera hematoencefálica (BHE) representa otro factor no inmunitario fundamental en el microambiente tumoral, caracterizándose por ser un rasgo exclusivo del tejido cerebral que mantiene un control preciso sobre moléculas y células (Daneman & Prat, 2015). La barrera hematoencefálica (BHE) se estructura a partir de la interacción entre los pedicelos de los astrocitos, las células endoteliales y los pericitos. Este mecanismo constituye una de las principales limitaciones para

la efectividad de los agentes quimioterapéuticos administrados por vía intravenosa en tumores malignos del sistema nervioso central. En glioblastoma multiforme (GBM), la integridad de la BHE se ve alterada por procesos inflamatorios, deformaciones estructurales y una mayor vascularización, lo que incrementa la permeabilidad de los vasos sanguíneos. El desarrollo anómalo de la red vascular genera heterogeneidad en las paredes vasculares y favorece la perfusión tumoral. Este fenómeno angiogénico está impulsado, en gran medida, por la sobreproducción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el microambiente tumoral (Dapash et al., 2021).

II.7. Microglia y progresión tumoral

En la mayoría de los gliomas primarios, la microglía y los macrófagos asociados a gliomas (GAM) representan las poblaciones inmunitarias predominantes dentro del entorno del sistema nervioso central. Debido a ello, estos linajes mieloides han sido ampliamente estudiados, revelando un notable grado de diversidad en cuanto a su origen, características fenotípicas, funciones y capacidad de adaptación. Mientras que la microglía y ciertos subgrupos de macrófagos se originan a partir de precursores embrionarios del saco vitelino, se considera que los macrófagos derivados de la médula ósea provienen de monocitos circulantes que se infiltran en el microambiente tumoral, de manera semejante a lo que ocurre en otras enfermedades (Sharma et al., 2023). Diversos estudios en escenarios oncológicos y no oncológicos han evidenciado que la presencia de determinadas citocinas y quimiocinas puede dirigir la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo M1 o M2. En este sentido, los macrófagos M1 tienden a favorecer la activación de la

respuesta inmunitaria y ejercer efectos antitumorales, en contraste con los macrófagos M2, que presentan características funcionales distintas (Müller et al., 2017). Durante la evolución del cáncer, la microglía puede adoptar distintos estados funcionales. El fenotipo M1 se asocia con la producción de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, además de la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF- α y CCL2, lo que le otorga un papel de defensa frente al tumor. En cambio, el fenotipo M2 regula la secreción de moléculas antiinflamatorias como TGF- β e IL-10, junto con factores inmunosupresores como ARG-1 y CD36, favoreciendo la progresión tumoral. En muestras humanas de glioblastoma se ha descrito la presencia de ambos fenotipos en la microglía asociada al tumor, siendo difícil diferenciarlos claramente. La evidencia disponible respalda la existencia de una interacción recíproca entre las células tumorales y la microglía: las primeras liberan mediadores inflamatorios como CCL2, CXCL12, CX3CL1, GDNF y CSF-1 que atraen a la microglía e impulsan su polarización hacia el fenotipo M2; a su vez, la microglía segrega factores como STI1, EGF, IL-6 y TGF- β que estimulan la proliferación y migración de las células tumorales (Virtuoso et al., 2024).

II.8. Células T reguladoras Foxp3+

Los linfocitos T son actores esenciales en la inmunidad adaptativa frente a tumores malignos. Dentro de esta población, las células T reguladoras (Tregs) representan un subconjunto especializado cuya función principal es preservar el equilibrio del sistema inmunitario a través de mecanismos supresores. Entre ellas, destacan aquellas que expresan el factor de transcripción Forkhead Box P3 (FOXP3), el cual ejerce un control negativo sobre las rutas de señalización NFAT y NF κ B, lo que

conduce a la disminución de la producción de citocinas efectoras clave, como la interleucina-2 (IL-2) (Dapash et al., 2021). La mayoría de los linfocitos T reguladores (Treg) que circulan en el organismo se originan en el timo a partir de precursores con reactividad propia. Durante su diferenciación tímica, la proteína Forkhead Box P3 (FOXP3) se activa, lo que da lugar a la formación de los denominados linfocitos Treg tímicos (tTreg), antes conocidos como Treg naturales, como resultado de la señalización mediada por el receptor de linfocitos T (TCR). En este proceso, se establecen modificaciones epigenéticas extensas en múltiples loci, incluido el correspondiente a FOXP3, que aseguran un compromiso transcripcional duradero hacia el fenotipo regulador. Estos linfocitos tTreg son considerados fundamentales para evitar el desarrollo de autoinmunidad. En contraste, los linfocitos Treg generados fuera del timo, denominados Treg periféricos (pTreg), se derivan de células T vírgenes CD4+ que no expresan FOXP3, tras su exposición en los tejidos periféricos a señales como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la interleucina-2 (IL-2) (Lu et al., 2017).

II.9. Células Natural Killer (NK)

Las células Natural Killer (NK) constituyen un subtipo particular de linfocitos T que expresan receptores TCR y receptores característicos de células NK en su membrana. Estas células liberan abundantes citocinas y quimiocinas propias de los linfocitos T, participando de manera relevante en la modulación de la respuesta inmune frente a enfermedades tumorales (Ma et al., 2018). El microambiente tumoral no solo está influenciado por células inmunes adaptativas, sino también por el sistema inmunitario innato. En este contexto, las células NK representan un

componente fundamental debido a su capacidad para reconocer y eliminar células tumorales, principalmente a través de interacciones con el MHC-I. Este efecto citotóxico de las NK se basa en la liberación de perforina y granzima B, moléculas que desencadenan la muerte celular programada en las células tumorales mediante un mecanismo dependiente del contacto (Paul & Lal, 2017). Las células NK contribuyen al control del crecimiento tumoral mediante la liberación de citocinas, un proceso mediado por la activación del receptor NKp44. En la mayoría de los glioblastomas, se observa la expresión de factor de crecimiento derivado de plaquetas tipo D (PDGF-D), el cual interactúa con dicho receptor y favorece la secreción de citocinas tanto por células NK como por linfocitos innatos (Sedgwick et al., 2020). La proteína B7-H6 se ha relacionado con la progresión tumoral, ya que potencia la actividad de las células NK al interactuar con el receptor NKp30. No obstante, en el microambiente tumoral estas células están expuestas a múltiples señales inmunosupresoras. Una de las principales vías de inhibición de su acción antitumoral ocurre mediante el contacto directo con células de glioma, las cuales pueden presentar variantes específicas de moléculas Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I (MHC-I) capaces de unirse a receptores en la superficie de las NK y disminuir así su funcionalidad (Burster et al., 2021).

II.10. Linfocitos T γ δ

Los linfocitos T γ δ representan un subconjunto de células T innatas que funcionan como nexo entre la inmunidad innata y la adaptativa. Estas células participan de manera decisiva en la defensa frente a infecciones y en la respuesta antitumoral, ya que son capaces de detectar y reaccionar rápidamente a autoantígenos inducidos por

estrés, semejantes al CMH, los cuales también se expresan en el glioblastoma. Debido a su papel relevante en la actividad antitumoral, los linfocitos T influyen de forma significativa en la evolución y el pronóstico del GBM. En este sentido, comprender cómo el microambiente inmunosupresor del glioblastoma afecta a los linfocitos T infiltrantes resulta esencial para aprovechar su potencial terapéutico contra el tumor (Wang et al., 2021).

II.11. Puntos de control inmunitario

Los puntos de control inmunitarios actúan como mecanismos reguladores que limitan las respuestas del sistema inmune frente a antígenos específicos. Entre los inhibidores más relevantes, CTLA-4 y PD-1 se expresan de forma aumentada tras la activación de los linfocitos T. El CTLA-4 modula las fases iniciales de la expansión de estas células en los ganglios linfáticos al competir con CD28 por la unión al ligando B7, mientras que PD-1, al interactuar con PD-L1 y PD-L2, suprime la proliferación y la producción de citocinas dependientes del TCR, altera el metabolismo y promueve la supervivencia de las Tregs, principalmente en los tejidos periféricos y zonas inflamatorias (Reardon et al., 2016).

II.11.1. PD1/PDL1

El eje PD-1/PD-L1 desempeña un papel esencial en la regulación negativa de la respuesta inmunitaria, evitando la autoinmunidad bajo condiciones normales. PD-1, expresado en linfocitos T y otras células inmunes, se une a su ligando PD-L1, presente en células normales y tumorales, generando señales que inhiben la activación de los linfocitos T. Las células malignas explotan esta interacción para

evadir la vigilancia inmunológica. Por ello, el bloqueo terapéutico de esta vía representa una estrategia relevante en la inmunoterapia contra el cáncer. Una señalización intensa de PD-1 provoca una marcada disminución en la proliferación, secreción de citocinas y citotoxicidad de los linfocitos T, mientras que una señal débil produce efectos inhibitorios más leves (Nader et al., 2024). En los casos de carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado, se observó que la proporción de linfocitos T reguladores (Tregs) que expresan moléculas inhibitorias de puntos de control inmunitario disminuye con la edad de los pacientes. Además, estos Tregs mostraron una elevada producción de citocinas inmunosupresoras como IL-10 e IL-35. Dichas células suprimieron tanto la secreción de IFN- γ como la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8⁺; no obstante, esta inhibición pudo revertirse parcialmente mediante el uso de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra PD-1 y PD-L1, efecto evidenciado particularmente en pacientes con CHC (Langhans et al., 2019).

II.11.2. CTLA-4

CTLA-4, una molécula inhibitoria expresada en linfocitos T, desempeña un papel fundamental en la modulación de la respuesta inmunitaria. Este receptor se une a los ligandos CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) presentes en las células presentadoras de antígenos, bloqueando la señal coestimuladora mediada por CD28 y limitando así la activación y expansión de los linfocitos T. En condiciones normales, este mecanismo regula la tolerancia inmunológica y previene la autoinmunidad; sin embargo, en el cáncer, las células tumorales se aprovechan de esta vía para suprimir la inmunidad antitumoral, al inducir la expresión de los ligandos de CTLA-4 en las

APC y potenciar la actividad supresora de las Treg sobre las células T efectoras (Mitsuiki et al., 2019). Las células neoplásicas pueden aprovechar la señalización mediada por CTLA-4 para evadir la vigilancia inmunitaria, alterando la expresión de sus ligandos CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos del microambiente tumoral. Este mecanismo permite que CTLA-4 en las Treg suprima la función efectora de los linfocitos T citotóxicos. Además, al competir con CD28 por los mismos ligandos, CTLA-4 bloquea la activación y proliferación de las células T, favoreciendo un entorno inmunosupresor. La expresión elevada de CTLA-4 en las Treg, por su parte, amplifica su actividad reguladora, debilitando aún más la respuesta inmunitaria antitumoral (Sobhani et al., 2021).

II.11.3. CD25

La eliminación directa de linfocitos T reguladores (Tregs) ha representado la estrategia más básica y comúnmente empleada para contrarrestar su función supresora en el contexto tumoral. Hasta el momento, se han utilizado diferentes enfoques para lograrlo, entre ellos el empleo de anticuerpos anti-CD25, la denileucina diftotox, una proteína híbrida que combina la interleucina-2 (IL-2) con la toxina diftérica, así como anticuerpos dirigidos contra CTLA-4 o GITR. El receptor de alta afinidad para IL-2 (IL2R o CD25) constituye una diana clásica debido a su expresión constante en las Tregs. Diversos estudios en modelos murinos han evidenciado que el bloqueo mediante anti-CD25 puede inhibir la función supresora de estas células y, además, prolongar la supervivencia en modelos de glioma (Woroniecka et al., 2018a).

II.11.4. ICOS

Se ha planteado que el pronóstico de los pacientes con linfoma folicular (LF) podría estar condicionado por la presencia de un subtipo específico de linfocitos T reguladores (Treg) caracterizados por la expresión de ICOS. Estas células Treg activadas (ICOS⁺) poseen la capacidad de suprimir tanto a los linfocitos T convencionales como a las células B del linfoma folicular, las cuales expresan el ligando ICOSL y, a su vez, inducen la generación de nuevas células reguladoras ICOS⁺. La interacción entre ICOS e ICOSL parece ser esencial para este proceso, ya que la utilización de anticuerpos bloqueadores dirigidos contra ICOS o su ligando logra revertir dicho efecto inmunosupresor (Li et al., 2020). Se ha reportado que los linfocitos T reguladores (Tregs) presentan una mayor activación de la vía mTOR, y que la eliminación genética del componente Raptor conduce a la pérdida de su funcionalidad. Cuando se inhibe mTOR durante la activación de los linfocitos T, se favorece la diferenciación hacia Tregs centrales de larga vida, que exhiben un perfil de memoria similar al observado en modelos murinos. Desde el punto de vista metabólico, estos Tregs con características de memoria presentan una elevada capacidad respiratoria de reserva, comparable a la de las células T CD8⁺ de memoria. Asimismo, la supresión genética de Proteína asociada reguladora de mTOR (Rptor) se asocia con una reducción en la expresión de moléculas como ICOS y PD-1 en los Tregs efectores (Sun et al., 2018).

II.11.5. TIM-3

En un modelo murino transgénico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, la inhibición de TIM-3 mediante un anticuerpo monoclonal específico (anti-TIM-3)

provocó una disminución significativa de los linfocitos T reguladores (Tregs). De manera concomitante, se redujo la subpoblación de Tregs que expresaban TIM-3. Además, los ratones tratados con anti-TIM-3 mostraron un incremento en los linfocitos T CD8⁺ productores de IFN- γ , lo que evidencia que el bloqueo de esta vía contribuye a potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral al neutralizar mecanismos supresores del sistema inmune (Liu et al., 2018).

II.11.6. LAG-3

El gen de activación de linfocitos-3 (LAG-3) constituye un punto de control inmunitario que participa en la regulación negativa de la respuesta de los linfocitos T. Esta molécula se expresa principalmente en linfocitos T activados y comparte alrededor de un 20 % de homología estructural con CD4, lo que le permite competir con CD4 por la unión al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Dicha competencia se traduce en una inhibición de la señalización mediada por el TCR, desempeñando así una función supresora sobre la activación de las células T efectoras. Además, LAG-3 potencia la función inmunomoduladora de las células T reguladoras (Tregs) a través de mecanismos dependientes tanto de citocinas como del contacto celular directo dentro del microambiente tumoral. Se ha demostrado que las Tregs pueden adquirir moléculas de MHC II mediante trogocitosis, proceso por el cual los linfocitos T que interactúan con las células presentadoras de antígenos (CPA) incorporan componentes de su superficie. Esto permite que las Tregs que expresan MHC II se comuniquen con LAG-3 en las células T efectoras (Teff), ejerciendo una supresión inmunitaria adicional (Woroniecka et al., 2018a). A pesar de su similitud con CD4, los linfocitos T CD8⁺ activados también muestran

una expresión aumentada de LAG-3, lo que indica su papel más amplio en la regulación de la inmunidad adaptativa. En el glioblastoma multiforme (GBM), los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) presentan coexpresión de LAG-3 y PD-1, un rasgo característico de células T exhaustas, asociado a un estado disfuncional y a la inmunosupresión tumoral (Woroniecka et al., 2018b).

II.11.7. TIGIT

El inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT) se encuentra predominantemente expresado en linfocitos T efectores que infiltran el tumor, en linfocitos T reguladores y en células NK, participando en distintos tipos de cáncer. Su función inmunosupresora sobre los linfocitos T se debe a la competencia con el receptor coestimulador CD226 por la unión a los ligandos comunes CD155 y CD112. Estos ligandos, a su vez, se localizan principalmente en las células tumorales, las células mieloides asociadas al tumor y las células presentadoras de antígenos, lo que refuerza la implicación de TIGIT en la supresión inmunitaria mediada por el microambiente tumoral. En glioblastoma, se ha reportado que niveles elevados de TIGIT se asocian con una menor supervivencia libre de progresión y una reducción de la supervivencia global de los pacientes (Nader et al., 2024). Asimismo, investigaciones preclínicas que evaluaron la inhibición simultánea de los puntos de control inmunitarios PD-1 y TIGIT evidenciaron una mejora significativa en la supervivencia de los modelos murinos de glioblastoma (Hung et al., 2018).

II.12. Vías de señalización

Los linfocitos T reguladores (Tregs) son actores clave en la instauración y mantenimiento de un microambiente inmunosupresor dentro del glioblastoma multiforme (GBM), facilitando la evasión tumoral frente a la inmunovigilancia. Esta capacidad inmunosupresora se ejerce a través de una serie de mecanismos celulares y moleculares que afectan tanto a la inmunidad innata como adaptativa. Desde el punto de vista intracelular, la funcionalidad y estabilidad fenotípica de las Tregs está mediada por diversas vías de señalización (Lin et al., 2024).

II.12.1. La vía PI3K/AKT/mTOR

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR constituye un mecanismo clave en la progresión del glioblastoma multiforme (GBM), ya que regula procesos fundamentales como la supervivencia celular, la proliferación y la adaptación metabólica. Su activación, inducida por receptores tirosina quinasa, Ras e integrinas, favorece el crecimiento tumoral y contribuye al desarrollo de resistencia terapéutica. Se ha identificado que la alteración de esta vía ocurre en cerca del 70 % de los casos de GBM y se asocia con un pronóstico clínico desfavorable, lo que subraya su importancia como blanco potencial para intervenciones terapéuticas. Además, el gen supresor tumoral PTEN actúa como inhibidor negativo de la vía PI3K/AKT/mTOR; sin embargo, su pérdida o inactivación funcional potencia la agresividad tumoral y promueve una mayor invasividad y resistencia al tratamiento en el GBM (Singh et al., 2025). La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR representa uno de los ejes moleculares más frecuentemente activados en diversos tipos de cáncer. Estos participan en la regulación del crecimiento y la motilidad

celular, así como en procesos de proliferación, apoptosis, invasión, angiogénesis, metástasis, tráfico vesicular y supervivencia celular. Entre el 70 y el 90 % de los glioblastomas presentan una sobreexpresión del EGFR, la cual suele deberse a la amplificación del gen correspondiente (Louis et al., 2016). En el caso del glioblastoma multiforme (GBM), se ha descrito una variante del receptor EGFR denominada EGFRx, la cual presenta deleciones en los exones 2-7 y 2-14, generando una forma constitutivamente activa del receptor capaz de estimular la vía de STAT5 y promover, en consecuencia, la progresión tumoral. Tanto la vía PI3K/AKT como mTOR participan en condiciones fisiológicas y patológicas, ejerciendo un papel esencial en la regulación del crecimiento celular, la detención del ciclo celular, la apoptosis y el control de la traducción del ARNm, lo que las convierte en componentes clave en la biología del cáncer (Gomes et al., 2025). El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico, variante III (EGFRvIII) surge por la eliminación de los exones 2 al 7 que codifican parte del dominio extracelular del receptor, lo que genera una proteína truncada de aproximadamente 145 kDa con actividad constitutiva. La presencia de EGFRvIII provoca una activación anómala del receptor, caracterizada por una fosforilación excesiva que desencadena la estimulación de diversas cascadas de señalización intracelular, entre ellas Proteína RAS/Quinasa Activada por Mitógenos (RAS/MAPK), Quinasa de Janus / Transductor de Señales y Activador de la Transcripción (JAK/STAT) y, de forma predominante, la vía PI3K/AKT. (Garima et al., 2022). Las rutas de señalización PI3K/AKT y mTOR participan tanto en procesos fisiológicos normales como en condiciones patológicas, desempeñando un papel central en la oncogénesis, debido a que controlan funciones esenciales como el crecimiento

celular, la progresión y detención del ciclo celular, la apoptosis y la síntesis de proteínas a nivel del ARNm. Dentro de la familia de fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K) se distinguen tres clases, que se diferencian por su estructura molecular y tipo de sustrato, aunque la clase I es la más frecuentemente asociada al cáncer humano. Cuando citocinas o factores de crecimiento se unen a sus respectivos receptores de superficie, se desencadena la autofosforilación de residuos de tirosina, lo que facilita el reclutamiento de PI3K hacia la membrana plasmática. Esta enzima se acopla a residuos de fosfotirosina de los receptores o de proteínas adaptadoras mediante uno de sus dominios SH2 (Src Homology 2) presentes en la subunidad reguladora, activando así la cascada de señalización intracelular (Wong et al., 2021).

II.12.2. PI3K/Akt

La vía de señalización PI3K/Akt interviene en la fosforilación de la enzima GSK-3 β , evento que facilita el transporte de β -catenina hacia el núcleo. Una vez allí, esta molécula contribuye a la activación del factor de transcripción STAT3, reconocido por su papel oncogénico en la proliferación y progresión del glioblastoma multiforme (GBM). La activación de STAT3 estimula la expresión de genes como ciclina D1 y c-Myc, los cuales promueven la angiogénesis y el crecimiento celular, además de inducir la sobreexpresión de las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9, que favorecen la invasión tumoral (Verdugo et al., 2022).

II.12.3. NF- κ B

La activación de NF- κ B constituye una característica molecular distintiva del glioblastoma multiforme (GBM), impulsada por diversas rutas oncogénicas, entre ellas las vías de señalización mediadas por EGFR y PDGFR, así como por alteraciones genéticas en PTEN, NF1 y ARF. El microambiente tumoral (TME) con actividad inflamatoria elevada contribuye a potenciar la señalización de NF- κ B, consolidando su papel en la promoción y progresión del tumor. Asimismo, se ha demostrado que la actividad de NF- κ B depende de la participación del antígeno epitelial tipo V1 (Eva1), el cual favorece el mantenimiento de propiedades de células madre a través de la regulación de genes relacionados con la pluripotencia (Cahill et al., 2016; Ohtsu et al., 2016). Además de su papel en la supervivencia tumoral, NF- κ B favorece el fenotipo mesenquimal del glioblastoma mediante la activación de factores de transcripción como STAT3, C/EBP β y TAZ, proceso que se potencia a través de un bucle de retroalimentación mediado por el factor de crecimiento de fibroblastos inducible, incrementando así la capacidad invasiva del tumor. Asimismo, NF- κ B contribuye a la angiogénesis al estimular la expresión de VEGF e IL-8, promoviendo una mayor vascularización tumoral. En el ámbito metabólico, regula el piruvato quinasa M2 (PKM2), enzima glucolítica cuya expresión aumenta en respuesta a la señalización del EGFR, favoreciendo la reprogramación metabólica del GBM (Singh et al., 2025).

II.12.4. RTK/PI3K/Akt/mTOR, JAK-STAT3 y RAS/RAF/MEK

Una proporción significativa de los estudios enfocados en el desarrollo de terapias moleculares dirigidas contra el glioblastoma multiforme (GBM) se orienta a la

identificación de biomarcadores clave implicados en diversas rutas de señalización, entre ellas RTK/PI3K/Akt/mTOR, JAK-STAT3 y RAS/RAF/MEK, así como en los mecanismos de control del ciclo celular y la vía del gen supresor tumoral p53. En particular, la ruta RTK/PI3K/Akt/mTOR cumple un papel esencial en la regulación del crecimiento, la supervivencia y el metabolismo celular dentro de los gliomas (Le Rhun et al., 2019).

II.12.5. Vía Wnt

El silenciamiento epigenético de la vía Wnt se asocia principalmente con la hipermetilación de los genes que codifican las proteínas solubles relacionadas con Frizzled (FRP). Estas proteínas participan en la formación de un complejo receptor que se une a los ligandos Wnt, lo que desencadena la activación del complejo AXIN/APC/GSK-3 β mediante procesos de fosforilación. Como consecuencia, se favorece la acumulación citoplasmática de β -catenina y la activación de los receptores tirosina cinasa (RTK), que a su vez estimulan la expresión del factor inducible por hipoxia HIF-1 α a través de la vía PI3K/Akt. El HIF-1 α actúa como un regulador metabólico clave bajo condiciones hipóxicas, incrementando la producción de enzimas glucolíticas, entre ellas el lactato deshidrogenasa A (LDH-A), lo que refuerza el efecto Warburg característico de las células tumorales. En conjunto, la represión de las FRP altera la regulación normal de la vía Wnt y afecta el metabolismo de la glucosa en las células de glioma, contribuyendo a su adaptación metabólica y progresión tumoral (Verdugo et al., 2022).

II.12.6. Vía de señalización Notch

La vía de señalización Notch desempeña un papel fundamental en múltiples procesos biológicos, entre ellos la migración celular, la diferenciación, la apoptosis, la autorrenovación y el mantenimiento de la homeostasis tisular. Esta ruta está conformada por cuatro receptores transmembrana (Notch1–Notch4) y sus ligandos Jagged-1, Jagged-2 y Delta-like (Dll1–Dll4). En el contexto del glioblastoma multiforme (GBM), se ha observado que Notch1, expresado principalmente en neuronas, astrocitos, células endoteliales o precursoras y células endoteliales, podría estar asociado con una mayor supervivencia tumoral. Esta vía se ha propuesto como un posible indicador pronóstico de supervivencia global y resistencia terapéutica. Además, estudios apoyan la relevancia de los genes diana Hes1 y Hey1 en la señalización de Notch, identificándolos como potenciales blancos farmacológicos en el tratamiento del GBM. En esta línea, el Brontictuzumab (BRON) un anticuerpo humanizado que bloquea Notch1 en la superficie celular ha sido desarrollado con el propósito de reducir la capacidad invasiva de las células tumorales, y sus efectos han sido validados mediante aproximaciones computacionales y funcionales (Herrera-Rios et al., 2020).

II.12.7. Vía de señalización Hedgehog (Hh)

La vía de señalización Hedgehog (Hh) cumple un papel esencial tanto en los procesos de desarrollo embrionario como en la formación y progresión tumoral. Participa activamente en los mecanismos de reparación y regeneración de tejidos. En los gliomas, los principales efectores de esta ruta corresponden a los factores de transcripción de tipo dedo de zinc GLI1, homólogos del oncogén asociado al

glioma. Entre las variantes de GLI1, se ha identificado una isoforma truncada generada por empalme alternativo, denominada tGLI1, la cual se expresa en la mayoría de los casos de glioblastoma multiforme (GBM), pero está ausente en el tejido cerebral normal. Esta tGLI1 presenta una ganancia de función, lo que le permite activar genes adicionales que no son regulados por GLI1 convencional. Entre sus genes diana sobreexpresados se incluyen VEGFR1, VEGF-A, VEGF-C, TEM7, HPSE, CD24 y CD44, cuya activación favorece la proliferación, migración, invasión y angiogénesis de las células de glioblastoma (Doheny et al., 2020).

II.12.8. IDO1 y quinurenina

IDO1 es una enzima dependiente del grupo hemo que participa en la degradación del triptófano mediante la vía de la quinurenina, catalizando el paso inicial que conduce a la formación de quinurenina, un metabolito con propiedades inmunosupresoras. En condiciones fisiológicas, IDO1 contribuye al mantenimiento de la tolerancia inmunitaria, al regular la actividad y proliferación de los linfocitos T. Sin embargo, en el glioblastoma multiforme (GBM) se observa una sobreexpresión significativa de IDO1, lo que favorece un entorno tumoral inmunosupresor (Singh et al., 2025). La sobreexpresión de IDO1 en el glioblastoma multiforme (GBM) provoca una disminución significativa de los niveles de triptófano y un incremento en la síntesis de quinurenina, lo que desencadena una activación de la quinasa sensible a aminoácidos GCN2, así como una inducción positiva de los puntos de control inmunitarios PD-1 y PD-L1. Además, este proceso estimula la activación del receptor de arilhidrocarburos (AHR) y promueve una mayor acumulación de metabolitos derivados de la vía de la quinurenina,

contribuyendo al mantenimiento del entorno inmunosupresor tumoral (Platten et al., 2019).

II.13. Tratamiento

II.13.1. Inmunoterapia en GBM

II.13.1.1. Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)

Las terapias inmunológicas basadas en la inhibición de puntos de control suelen enfocarse en bloquear las vías mediadas por CTLA-4, PD-1 y PD-L1, consideradas esenciales en la regulación negativa de la respuesta de los linfocitos T (Seidel et al., 2018). CTLA-4 se encuentra expresado en linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, donde interactúa con las moléculas CD80 y CD86 presentes en las células presentadoras de antígenos. Esta interacción suprime la activación y proliferación de los linfocitos T. Los anticuerpos dirigidos contra CTLA-4 bloquean su unión con CD80/CD86, lo que potencia la respuesta inmunitaria antitumoral. Entre los inhibidores de este punto de control aprobados por la FDA se incluyen ipilimumab y tremelimumab. Ipilimumab y tremelimumab son anticuerpos inhibidores de puntos de control inmunitario dirigidos contra CTLA-4, aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (Ser et al., 2024). PD-1 constituye un punto de control inmunitario adicional que se encuentra expresado en linfocitos T activados, células NK, linfocitos B, así como en células dendríticas y macrófagos (Han et al., 2020). PD-L1, su ligando correspondiente, presenta una expresión elevada tanto en las células neoplásicas como en los linfocitos infiltrantes del microambiente tumoral, lo que contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria mediante resistencia adaptativa (Ser et al., 2024). La señalización mediada por el eje PD-

1/PD-L1 restringe múltiples funciones de las células T, incluyendo su activación, expansión, viabilidad y capacidad efectora dentro del microambiente tumoral. Por ello, se postula que la inhibición farmacológica de esta vía podría restaurar la actividad antitumoral de los linfocitos T (Han et al., 2020). Dentro de los inhibidores de puntos de control inmunitario aprobados, los que actúan sobre PD-1 incluyen pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab y dostarlimab, y los dirigidos a PD-L1 corresponden a durvalumab, avelumab y atezolizumab (Sener et al., 2022). CTLA-4 y PD-1/PD-L1 constituyen los principales objetivos terapéuticos de los inhibidores de puntos de control inmunitario, se están investigando nuevas moléculas y rutas inhibitorias. Entre ellas destacan los anticuerpos dirigidos contra LAG-3 (CD223), TIM-3, TIGIT y el dominio V del supresor de la activación de linfocitos T (Ser et al., 2024). El uso de inhibidores de puntos de control se ha investigado en el manejo del glioblastoma recién diagnosticado y recurrente. En un estudio de fase III, abierto y multicéntrico, 369 pacientes con GBM recurrente fueron asignados aleatoriamente a recibir nivolumab o bevacizumab. La mediana de supervivencia global fue de 9,8 meses con nivolumab frente a 10 meses con bevacizumab. Un análisis post hoc de subgrupos reveló que los pacientes con tumores con metilación de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) y sin exposición inicial a corticosteroides alcanzaron una supervivencia media de 17 meses, en comparación con 10,1 meses en el grupo bevacizumab, indicando que ciertos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidores de puntos de control como monoterapia (Reardon et al., 2020).

II.13.1.2. Activadores de células T biespecíficos (BiTE)

Los macrófagos están diseñados genéticamente para secretar activadores de células T biespecíficos (BiTE) dirigido al EGFRvIII, los cuales demostraron una activación eficiente de las células T y una disminución significativa del volumen tumoral en modelos murinos de xenoinjerto. La incorporación de IL-12 potenció la respuesta inmunitaria y contribuyó a inhibir el crecimiento del tumor. Este enfoque terapéutico se apoya en la capacidad inherente de los macrófagos para migrar e infiltrarse en el microambiente tumoral, mejorando la administración dirigida y la eficacia de las terapias inmunológicas locales contra el GBM (Gardell et al., 2020).

II.13.1.3. Vacunas

La inmunoterapia basada en vacunas ha emergido como una alternativa prometedora dentro del tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM), orientada a estimular una respuesta inmunitaria específica frente a los antígenos tumorales. Este enfoque busca potenciar la activación de la inmunidad adaptativa y favorecer una vigilancia inmunológica prolongada capaz de reconocer y eliminar de manera selectiva las células neoplásicas del GBM. En la actualidad, se exploran cuatro plataformas principales de vacunas antitumorales en el contexto del GBM: las vacunas peptídicas, las vacunas de ADN, las vacunas celulares y las vacunas basadas en ARNm, cada una con mecanismos de acción y perfiles inmunogénicos distintos, dirigidos a optimizar la eficacia terapéutica (Xiong et al., 2024). Las vacunas peptídicas y las vacunas basadas en ADN funcionan incorporando antígenos tumorales específicos o secuencias génicas que codifican proteínas asociadas al tumor, con el propósito de estimular una respuesta inmunitaria

adaptativa dirigida contra las células neoplásicas (Yang et al., 2022). La vacuna autóloga rWTC-MBTA ha demostrado inducir una regresión tumoral completa en modelos experimentales de glioblastoma multiforme (GBM), principalmente a través de la activación de linfocitos T y el establecimiento de una respuesta inmunitaria de memoria duradera, con efectos tóxicos mínimos. Su capacidad para estimular la maduración y activación de las células dendríticas (CD), junto con el aumento de la actividad citotóxica de los linfocitos T, resalta su potencial terapéutico y su viabilidad como componente en estrategias combinadas de inmunoterapia destinadas a optimizar el tratamiento del GBM (Wang et al., 2024). Las vacunas de ARNm actúan mediante vectores virales que introducen moléculas de ARNm codificantes de antígenos asociados al tumor, promoviendo la activación del sistema inmunitario y la generación de una respuesta adaptativa potente (Liu et al., 2023). Aunque los ensayos preclínicos y clínicos en etapas tempranas han mostrado resultados prometedores, la eficacia de las vacunas frente al glioblastoma multiforme (GBM) continúa siendo variable y poco consistente. Entre los principales obstáculos se encuentran la heterogeneidad antigénica de los tumores, la escasa infiltración de células inmunitarias en el sistema nervioso central (SNC) y la influencia de componentes inmunosupresores del microambiente tumoral, como las células T reguladoras (Treg) y las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) (Xiong et al., 2024). Actualmente se están investigando estrategias terapéuticas combinadas que integran el uso de vacunas antitumorales con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), adyuvantes basados en citocinas y plataformas personalizadas dirigidas a neoantígenos, con el propósito de potenciar la inmunogenicidad inducida por las vacunas. Una de las

aproximaciones más innovadoras consiste en el desarrollo de vacunas individualizadas contra el cáncer, diseñadas para reconocer neoantígenos específicos de las células tumorales del glioblastoma multiforme (GBM). Estas formulaciones buscan generar respuestas inmunitarias potentes y altamente específicas, particularmente mediante la activación eficaz de los linfocitos T citotóxicos. La combinación de vacunas personalizadas con inhibidores de puntos de control inmunitario ha demostrado amplificar de manera significativa la respuesta inmunológica, favoreciendo el rechazo tumoral y mejorando los resultados clínicos potenciales. Este enfoque terapéutico combinado se perfila como una de las estrategias más prometedoras en la inmunoterapia del GBM, encontrándose actualmente bajo evaluación preclínica y ensayos clínicos avanzados (Keskin et al., 2019).

II.13.2. Terapia celular para el GBM

II.13.2.1. Terapia con células CAR-T: avances en la focalización de antígenos específicos del GBM

La terapia con células CAR-T consiste en la ingeniería genética de linfocitos T autólogos para que expresen receptores quiméricos capaces de reconocer antígenos asociados a las células tumorales. Este enfoque permite redirigir la respuesta inmunitaria hacia blancos específicos del tumor. En el caso del glioblastoma multiforme (GBM), se han identificado antígenos tumorales relevantes que representan dianas prometedoras para la inmunoterapia dirigida, con el objetivo de mejorar la eficacia del tratamiento y superar la resistencia inmunológica característica de este tumor (Fu et al., 2025).

II.13.2.2. CAR-T dirigido a EGFRvIII

El EGFRvIII, mutación tumoral del receptor del factor de crecimiento epidérmico presente en cerca del 30 % de los casos de GBM, estimula la señalización oncogénica y contribuye al crecimiento tumoral (An et al., 2018). Pese a los avances alcanzados, los ensayos clínicos han mostrado resultados inconsistentes debido a la diversidad antigénica del GBM y a su capacidad adaptativa para silenciar la expresión del EGFRvIII, lo que limita la eficacia terapéutica. En este contexto, se observó que las células CAR-T anti-EGFRvIII reducen de manera inicial el volumen tumoral, pero la emergencia de clones tumorales EGFRvIII-negativos promueve la reaparición del tumor (Bagley et al., 2024).

II.13.2.3. CAR-T dirigido al receptor de interleucina-13 alfa 2 (IL13R α 2)

La proteína IL13R α 2, poco expresada en tejidos normales pero abundante en GBM, representa un blanco terapéutico atractivo. Las células CAR-T diseñadas contra IL13R α 2 han mostrado eficacia clínica; en un caso de glioblastoma multifocal recurrente, su administración intracraneal durante 220 días indujo una regresión completa de las lesiones sin toxicidades graves y con un aumento de la actividad inmunitaria en el líquido cefalorraquídeo. Esta respuesta se mantuvo durante más de siete meses tras el tratamiento (Brown et al., 2016).

II.13.2.4. Estrategias de terapia con células CAR-T de doble o triple objetivo en el tratamiento del GBM

Para enfrentar la variabilidad antigénica del glioblastoma y evitar los mecanismos de escape tumoral, se diseñaron células CAR-T con doble especificidad frente a

EGFRvIII e IL13R α 2. Los resultados iniciales indicaron un perfil de seguridad favorable y señales preliminares de actividad biológica, con neurotoxicidad leve y controlada. Si bien se observó una reducción del tumor, no se lograron respuestas objetivas, lo que resalta la necesidad de realizar estudios adicionales que confirmen su beneficio terapéutico (Bagley et al., 2024).

II.13.2.5. Ingeniería de células T basada en CRISPR en inmunoterapia contra el GBM

La edición genética con CRISPR representa un avance decisivo en la ingeniería de linfocitos T, ya que permite superar la heterogeneidad antigénica y la evasión inmunitaria características del glioblastoma (Fang et al., 2024). El empleo de CRISPR-Cas9 para silenciar genes de puntos de control inmunitarios, como *PD-1*, *TIGIT* y *LAG-3*, refuerza la actividad antitumoral de las células T al neutralizar la inmunosupresión del entorno tumoral en el glioblastoma (Li et al., 2024). La tecnología CRISPR multiplexada posibilita el diseño de células CAR-T que actúan sobre varios antígenos, como EGFRvIII e IL13R α 2, fortaleciendo su durabilidad y resistencia al escape inmunitario. También se emplea para inducir la secreción de IL-12 y reprogramar el microambiente tumoral, potenciando la inmunidad antitumoral. Además, las ediciones génicas con CRISPR evitan el agotamiento de las células T y favorecen el desarrollo de CAR-T personalizados dirigidos a diferentes dianas tumorales, abriendo nuevas perspectivas para el tratamiento del GBM (Fu et al., 2025).

II.14. Quimioterapia

La temozolomida (TMZ) constituye el agente quimioterapéutico de referencia en el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM). Cuando se administra en conjunto con radioterapia, la supervivencia media de los pacientes se incrementa de aproximadamente 12,1 a 14,6 meses, y la tasa de supervivencia a dos años mejora del 10,4 % al 26,5 %, resultados que dieron origen al conocido “protocolo de Stupp” (Jezierzański et al., 2024). Aunque la quimioterapia constituye la base del tratamiento de primera línea para el glioblastoma por su eficacia comprobada en la prolongación de la supervivencia, se ha demostrado que ejerce efectos inmunosupresores sobre el microambiente tumoral. La temozolomida (TMZ), agente alquilante del ADN empleado como estándar terapéutico en el protocolo de Stupp, induce una significativa toxicidad linfocitaria. Este efecto se manifiesta mediante linfopenia y alteración de la función de las células T, lo cual limita los esfuerzos por potenciar la respuesta inmunitaria. Tales alteraciones se asocian directamente con una reducción en la supervivencia global. Las células T expuestas a quimioterapia, tanto en tumores del SNC como en otros tipos, presentan daño mitocondrial y una función reducida tras la estimulación *ex vivo*. La temozolomida (TMZ) muestra citotoxicidad selectiva hacia los linfocitos sin afectar el número ni la maduración de los monocitos. Pese a la linfopenia inducida, las células T reguladoras conservan su actividad supresora sobre las células T CD4⁺, lo que contribuye a la progresión del glioblastoma y a una menor supervivencia global (Nader et al., 2024).

II.15. Radioterapia

La radioterapia (RT) forma parte del abordaje terapéutico estándar para el GBM, mejorando la supervivencia, aunque con efectos inmunosupresores notables. Además de inhibir la proliferación celular y promover la muerte tumoral por mecanismos como apoptosis, necrosis y ferroptosis, la radiación puede inducir resistencia tumoral y alterar la función de los linfocitos T. Estos últimos son altamente sensibles a la radiación, que provoca reducciones significativas de hasta cinco veces en los linfocitos T infiltrantes de tumores (Nader et al., 2024). Luego de la exposición a radiación, los linfocitos T que sobreviven exhiben un aumento en la expresión de PD-1 y CD39, marcadores característicos del agotamiento celular, y una reducción en su capacidad de proliferación, lo que impide su adecuada diferenciación en células T de memoria (Arina et al., 2019).

II.16. Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas representan un enfoque terapéutico orientado a bloquear de manera selectiva las vías moleculares esenciales para el crecimiento y la progresión tumoral, con el objetivo de reducir la toxicidad sistémica asociada a los tratamientos tradicionales. A diferencia de las estrategias convencionales, que actúan de forma inespecífica sobre células normales y tumorales, los tratamientos dirigidos buscan aumentar la eficacia antitumoral y disminuir los efectos secundarios. Entre los agentes más relevantes, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ha sido aprobado para el tratamiento del GBM recurrente, mostrando capacidad para retardar la progresión tumoral. No obstante, su impacto sobre la supervivencia global (SG) continúa

siendo modesto, lo que evidencia la necesidad de estrategias combinadas o alternativas terapéuticas más efectivas (Dewdney et al., 2023). La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, cuya desregulación es común en el glioblastoma multiforme (GBM), continúa representando una diana terapéutica de gran relevancia. No obstante, los inhibidores específicos de PI3K, como buparlisib, no han mostrado resultados clínicos favorables o mejoras significativas en la supervivencia, lo que ha impulsado el desarrollo de estrategias más integrales, entre ellas los inhibidores duales de mTORC1 y mTORC2, como vistusertib, con el propósito de superar la resistencia terapéutica y optimizar la eficacia antitumoral (Wen et al., 2019).

II.17. Desafíos clínicos y terapéuticos en el manejo del glioblastoma

Los progresos en el conocimiento sobre los mecanismos de descubrimiento de antígenos y en la caracterización de factores solubles con capacidad inmunomoduladora han contribuido a clarificar el papel de las principales células implicadas en la respuesta inmune antitumoral, como se ha descrito en diversos estudios. En este contexto, resulta esencial el proceso de activación de linfocitos T vírgenes específicos de antígeno, llevado a cabo por células presentadoras de antígeno profesionales (APCs), entre ellas las células dendríticas (DCs), lo cual requiere una interacción dinámica entre diferentes tipos celulares y compartimentos tisulares definidos. En modelos murinos y en pacientes humanos se ha documentado con mayor frecuencia la presencia de alteraciones en el procesamiento y la presentación de antígenos en individuos con tumores, además de la disfunción de las células T específicas del tumor, afectadas dentro de un

microambiente tumoral inmunosupresor por mecanismos de resistencia inmune primaria y adaptativa (Hu et al., 2018). El abordaje del microambiente tumoral (TME) en el glioblastoma multiforme (GBM) constituye un reto particular, ya que incluye tanto factores externos, propios de las células residentes del cerebro, como mecanismos internos del tumor que favorecen la evasión del sistema inmunitario. La estrategia de dirigir terapias hacia los componentes genéticos del estroma y disminuir la inmunosupresión ejercida por estas células podría transformar un TME “frío” en uno más “caliente”, lo que abriría nuevas posibilidades terapéuticas para los pacientes con GBM y ayudaría a reducir las limitaciones asociadas con las terapias basadas en antígenos tumorales (Tomaszewski et al., 2019). Los análisis de bases de datos evidenciaron que la proteína 1 específica de linfocitos (LSP1), considerada un factor pronóstico independiente en la progresión del GBM, presenta una elevada expresión dentro de su microambiente tumoral. Asimismo, se observó que dicha sobreexpresión guarda una relación positiva con la infiltración de células inmunosupresoras, incluidas las Tregs y las MDSC (Cao et al., 2020). En consecuencia, la proteína LSP1 contribuye a consolidar el microambiente inmunosupresor en el glioblastoma al favorecer la infiltración de linfocitos T reguladores. Asimismo, el ligando PD-L1, asociado con el receptor inhibitor PD-1, se encuentra altamente expresado en las células de GBM. Esta molécula estimula la proliferación de Tregs, lo que perpetúa la inmunosupresión tumoral y se asocia con una menor supervivencia en los pacientes afectados por esta neoplasia (DiDomenico et al., 2018). La quimiocina CCL2, producida por las células T reguladoras, presenta una elevada expresión en el microambiente del glioblastoma, lo que favorecería el reclutamiento e infiltración de Tregs (Zhou et al., 2015). Un

estudio de citometría de flujo realizado en 21 muestras de glioblastoma, junto con sangre periférica emparejada, evidenció que moléculas como LAG-3, TIM-3, TIGIT y CD39 representan posibles dianas inmunoterapéuticas adicionales a los receptores PD-1 y CTLA-4. Asimismo, se observó que los linfocitos T que coexpresaban simultáneamente PD-1, LAG-3, TIGIT y CD39 presentaban una marcada disfunción, ya que fueron incapaces de secretar citocinas clave como IFN γ , IL-2 o TNF α (Woroniecka et al., 2018b). La heterogeneidad existente entre los tumores y en su interior constituye un reto considerable para el diseño de estrategias inmunoterapéuticas contra el cáncer. Dicho proceso se relaciona con la dinámica de evolución clonal de las células tumorales, donde la presión selectiva impulsa la proliferación de algunos clones mutantes y provoca la desaparición de otros (Hu et al., 2018). Además de las Treg clásicas positivas y negativas para Foxp3, en el microambiente del glioblastoma también se observa un incremento de las células T reguladoras tipo 1 (Tr1), caracterizadas por su elevada producción de IL-10 y TGF- β . En pacientes con GBM, los niveles de Tr1 en sangre periférica son superiores a los de individuos sanos, correlacionándose con un peor pronóstico clínico. Los ensayos de cultivo muestran que las Tr1, al interactuar con linfocitos T CD4+, disminuyen la liberación de IFN- γ mediada por TGF- β y de TNF- α regulada por IL-10 en CD8+, lo que finalmente reduce la actividad citotóxica antitumoral (Li et al., 2016). Una comprensión más detallada de los procesos que llevan al agotamiento de los linfocitos T en el glioblastoma multiforme (GBM) resulta esencial para explicar las limitaciones de la terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICB) y avanzar en el diseño de estrategias inmunoterapéuticas más efectivas. La resistencia a las terapias dirigidas continúa representando un

desafío crítico en el manejo del glioblastoma multiforme (GBM). Aunque los inhibidores de STAT3 y JAK han mostrado potencial para bloquear la proliferación tumoral y los mecanismos de evasión inmunitaria, su efectividad clínica se ve limitada por la escasa capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Para superar estas limitaciones, se requieren estrategias innovadoras de administración farmacológica, entre ellas el uso de sistemas basados en nanopartículas o la entrega dirigida mediante convección, con el fin de mejorar la distribución y eficacia terapéutica (Singh et al., 2025). En un estudio de citometría de flujo realizado con 21 muestras de GBM y sangre periférica pareada, se identificaron Gen 3 de Activación de Linfocitos (LAG-3), Inmunoglobulina de célula T y proteína que contiene dominio mucina-3 (TIM3), Inmunorreceptor de célula T con dominios Ig e ITIM (TIGIT) y Ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa-1, ENTPD1 (CD39) como posibles blancos terapéuticos adicionales a Proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Las células T que coexpresaban simultáneamente estos receptores mostraron una disfunción marcada, evidenciada por su incapacidad de secretar citocinas efectoras como $IFN\gamma$, IL-2 y $TNF\alpha$ (Woroniecka et al., 2018b). A través de análisis por citometría de flujo y citometría de masas, se observó que la proporción de linfocitos T que expresaban PD-1 era significativamente mayor en el tejido tumoral en comparación con la detectada en la sangre periférica de donantes compatibles o en individuos sanos. Los linfocitos T infiltrantes de tumor (TIL) que expresaban PD-1 presentaron una capacidad incrementada de producir $IFN\gamma$ tras la estimulación del receptor de células T (TCR), en contraste con los TIL que carecían de dicha expresión (Davidson et al., 2019).

Además, la vía de señalización NF- κ B participa en la resistencia terapéutica al potenciar los mecanismos de reparación del ADN, incrementando la radiorresistencia, y al modular la expresión de MGMT, lo que contribuye a la quimiorresistencia. Por su papel integral en la invasión, angiogénesis, metabolismo y resistencia al tratamiento, NF- κ B constituye una diana terapéutica relevante; por ello, las estrategias futuras deberían centrarse en bloquear su señalización para mejorar la respuesta terapéutica y limitar la progresión tumoral (Singh et al., 2025).

A pesar de los avances significativos en el conocimiento molecular y celular del glioblastoma, su tratamiento continúa siendo un desafío clínico de gran complejidad. Las terapias convencionales como la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia con temozolomida ofrecen beneficios limitados, ya que la infiltración difusa, la heterogeneidad genética y la alta capacidad de recurrencia del tumor dificultan un control eficaz y duradero de la enfermedad. En los últimos años, la inmunoterapia ha emergido como una alternativa prometedora; sin embargo, su eficacia en el glioblastoma se ha visto restringida por la existencia de un microambiente tumoral fuertemente inmunosupresor, la escasa infiltración de linfocitos T efectores, la sobreexpresión de puntos de control inmunitarios como PD-1 y CTLA-4, y la limitada permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Además, las estrategias inmunomoduladoras, las vacunas antitumorales, las terapias celulares adoptivas (como las células CAR-T) y los virus oncolíticos han mostrado resultados alentadores en estudios preclínicos, pero su traducción clínica aún enfrenta obstáculos relacionados con la toxicidad, la especificidad antigénica y la variabilidad intertumoral. En conjunto, estos factores reflejan la necesidad urgente de diseñar enfoques terapéuticos combinados y personalizados que integren

la modulación del microambiente inmunológico con intervenciones moleculares dirigidas. Asimismo, comprender las dinámicas del microambiente tumoral y su interacción con los diversos componentes del sistema inmunitario resulta fundamental para optimizar futuras aproximaciones terapéuticas. La presencia de células inmunosupresoras, como los macrófagos asociados a tumor de fenotipo M2, las células mieloides supresoras y las propias células T reguladoras, crea un entorno que favorece la evasión inmunitaria y la progresión neoplásica. Este panorama se agrava por la producción de citocinas, metabolitos y factores solubles que inhiben la activación de linfocitos T citotóxicos y limitan la eficacia de las terapias emergentes. En este contexto, la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta, junto con el desarrollo de plataformas terapéuticas capaces de superar la inmunosupresión local y potenciar la inmunogenicidad del tumor, constituye una prioridad en la investigación.

III. OBJETIVOS

III.1. Objetivo General

Sintetizar la evidencia científica sobre el rol inmunosupresor de los linfocitos T reguladores (Tregs) en el glioblastoma multiforme (GBM), su caracterización fenotípica y funcional, así como su potencial como blancos terapéuticos en estrategias de inmunoterapia oncológica.

III.2. Objetivos específicos

- Describir la función e importancia de los fenotipos inmunológicos y puntos de control inmunitarios de los linfocitos T reguladores en el microambiente tumoral del glioblastoma multiforme.
- Analizar los mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores incluyendo su interacción con células efectoras y vías de señalización inmunológica implicadas en la evasión y progresión tumoral.
- Evaluar las estrategias inmunoterapéuticas en glioblastoma dirigidas a modular la actividad de los linfocitos T reguladores, considerando su eficacia clínica y limitaciones.

IV. DESARROLLO DEL ESTUDIO

IV.1. Metodología y Plan de Análisis

Esta investigación corresponde a una revisión exploratoria sistemática de tipo scoping review, desarrollada bajo el marco metodológico propuesto por Arksey y O'Malley (2005) y siguiendo las directrices PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018). Esta metodología es apropiada para mapear un campo temático amplio y complejo, en el que la evidencia es dispersa, heterogénea y en constante evolución, como ocurre con el rol inmunosupresor de los linfocitos T reguladores (Tregs) en el glioblastoma multiforme (GBM).

IV.2. Identificación de la pregunta de investigación

IV.2.1. Pregunta de investigación

¿Qué evidencia existe sobre el papel inmunosupresor de los linfocitos T reguladores (Tregs) en pacientes con glioblastoma multiforme (GBM), incluyendo su caracterización fenotípica y funcional, mecanismos de acción en el microambiente tumoral y potencial como blancos terapéuticos en inmunoterapia oncológica??

La pregunta fue formulada utilizando el marco PCC (Población, Concepto, Contexto):

P (Población): Pacientes diagnosticados con GBM.

C (Concepto): Linfocitos T reguladores (Treg) y su función inmunosupresora.

C (Contexto): Microambiente tumoral y estrategias inmunoterapéuticas.

IV.2.2. Identificación de fuentes de información

La búsqueda de literatura se realizó en bases de datos científicas reconocidas por su cobertura en inmunología y oncología, incluyendo **PubMed** y **Scopus**. Estas bases de datos son esenciales para obtener estudios que respondan a nuestra pregunta de investigación. Además, se incorporó la búsqueda en **Google Scholar** y **SciELO**. Esta combinación garantizó una cobertura exhaustiva y equilibrada, contemplando tanto publicaciones académicas formales como recursos no convencionales, fundamentales para una revisión amplia y completa.

Para obtener una adecuada estrategia de búsqueda fue necesario recurrir a nuestros criterios de inclusión y exclusión:

IV.2.3. Criterios de inclusión

- Artículos de revisiones narrativas sobre la biología, mecanismos moleculares, fisiopatología y evolución del Glioblastoma Multiforme.
- Artículos de revisión e investigación que evalúen el comportamiento de los Tregs en el Glioblastoma multiforme, el contexto del microambiente tumoral, inmunosupresión o como blancos terapéuticos.
- Publicaciones en inglés o español entre 2015-2025.

IV. 2.4. Criterios de exclusión

- Estudios exclusivamente en modelos animales e in vitro.
- Estudios no relacionados con Tregs o inmunoterapia relacionada al Glioblastoma Multiforme GM.

- Documentos duplicados, carta al editor o comunicaciones breves, publicaciones en congresos.

IV.2.5. Estrategia de búsqueda y selección de estudios

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scopus, Google Scholar y SciELO, seleccionadas por su relevancia y amplio alcance en literatura biomédica y científica.

En una primera etapa, se aplicó la estrategia de búsqueda previamente diseñada, utilizando combinaciones de palabras clave y operadores booleanos relacionados con el tema: El papel de los linfocitos T reguladores en glioblastoma multiforme como mediadores de la inmunosupresión tumoral y blancos terapéuticos emergentes: un scoping review. Cada base de datos fue explorada individualmente, ajustando los términos de búsqueda de acuerdo con sus características específicas.

Se usaron los siguientes términos Mesh:

-Glioblastoma

-t lymphocytes, regulatory

-Phenotype

-CD4-Positive T-Lymphocytes

-CD8-Positive T-Lymphocytes

-killer cells, natural

-Interleukin-2 Receptor alpha subunit

-FOXP3 protein, human

-Tumor microenvironment

-Tumor Escape

-Immune Evasion

-Signal Transduction

-Immunotherapy, Adoptive

-Drug Therapy

-Immunity

-Molecular Targeted Therapy

-Immune Checkpoint Inhibitors

Búsqueda en PubMed

Se identificaron los términos MeSH en sus diferentes variantes para la estrategia de búsqueda.

Glioblastoma:

"Glioblastoma"[MeSH Terms] OR "glioblastoma*"[Title/Abstract] OR "grade iv astrocytoma*"[Title/Abstract] OR "glioblastoma multiforme"[Title/Abstract] OR "giant cell glioblastoma*"[Title/Abstract] OR "GBM"[Title/Abstract] OR "malignant glioma*"[Title/Abstract] OR "high grade glioma*"[Title/Abstract] OR "brain cancer" *"[Title/Abstract]

T lymphocytes, regulatory:

"t lymphocytes, regulatory"[MeSH Terms] OR "regulatory t lymphocyte*"[Title/Abstract] OR "regulatory t cell*"[Title/Abstract] OR "treg cell*"[Title/Abstract] OR "tr1 cell*"[Title/Abstract] OR "th3 cell*"[Title/Abstract] OR "naturally occurring suppressor t cell*"[Title/Abstract]

Phenotype:

"Phenotype"[MeSH Terms] OR "phenotype*"[Title/Abstract]

CD4-Positive T-Lymphocytes:

"CD4-Positive T-Lymphocytes"[MeSH Terms] OR "cd4 positive t lymphocytes*"[Title/Abstract] OR "t4 cell*"[Title/Abstract] OR "cd4 positive lymphocytes*"[Title/Abstract]

CD8-Positive T-Lymphocytes:

"CD8-Positive T-Lymphocytes"[MeSH Terms] OR "cd8 positive t lymphocytes*"[Title/Abstract] OR "cd8 positive lymphocytes*"[Title/Abstract] OR "t8 cell*"[Title/Abstract] OR "t8 lymphocyte*"[Title/Abstract] OR "cd8 positive suppressor t lymphocyte*"[Title/Abstract]

killer cells, natural:

"killer cells, natural"[MeSH Terms] OR "natural killer cell*"[Title/Abstract] OR "nk cell*"[Title/Abstract]

Interleukin-2 Receptor alpha subunit:

"Interleukin-2 Receptor alpha subunit"[MeSH Terms] OR "cd25 antigen*"[Title/Abstract] OR "Interleukin-2 Receptor alpha"[Title/Abstract] OR "Interleukin-2Ralpha"[Title/Abstract] OR "Interleukin-2 Receptor alpha Chain"[Title/Abstract]

FOXP3 protein, human:

FOXP3 protein, human [Supplementary Concept]

Tumor microenvironment:

"Tumor microenvironment"[MeSH Terms] OR "tumor microenvironment*"[Title/Abstract] OR "cancer microenvironment*"[Title/Abstract]

Tumor Escape:

"Tumor Escape"[MeSH Terms] OR "Tumor Immune Escape"[Title/Abstract] OR
"tumor immune evasion*"[Title/Abstract]

Immune Evasion:

"Immune Evasion"[MeSH Terms] OR "immune evasion*"[Title/Abstract]

Signal Transduction:

"Signal Transduction"[MeSH Terms] OR "Cell Signaling"[Title/Abstract] OR
"signal transduction system*"[Title/Abstract] OR "receptor mediated signal
transduction*"[Title/Abstract] OR "signal pathway*"[Title/Abstract] OR "signal
transduction pathway*"[Title/Abstract]

Immunotherapy, Adoptive:

"immunotherapy, adoptive"[MeSH Terms] OR "adoptive cellular
immunotherap*"[Title/Abstract] OR "adoptive immunotherap*"[Title/Abstract]
OR "Chimeric Antigen Receptor Therapy"[Title/Abstract] OR "car t cell
therap*"[Title/Abstract]

Immunity:

"Immunity"[MeSH Terms] OR "immune response*"[Title/Abstract] OR "immune
process*"[Title/Abstract]

Drug Therapy:

"Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "Chemotherapy"[Title/Abstract] OR "drug
therap*"[Title/Abstract]

Molecular Targeted Therapy:

"Molecular Targeted Therapy"[MeSH Terms] OR "molecular targeted
therap*"[Title/Abstract]

Immune Checkpoint Inhibitors:

"Immune Checkpoint Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Immune Checkpoint Blockers"[Title/Abstract] OR "immune checkpoint inhibitor*"[Title/Abstract] OR "cytotoxic t lymphocyte associated protein 4 inhibitor*"[Title/Abstract] OR "CTLA-4 Inhibitor"[Title/Abstract] OR "programmed cell death protein 1 inhibitor*"[Title/Abstract] OR "PD-1 Inhibitor"[Title/Abstract] OR "Immune Checkpoint Blockade"[Title/Abstract] OR "Immune Checkpoint Inhibition"[Title/Abstract] OR "Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-L1 Inhibitor"[Title/Abstract] OR "PD-1-PD-L1 Blockade"[Title/Abstract]

Finalmente, la fórmula de búsqueda en PubMed fue la siguiente:

((("Glioblastoma"[MeSH Terms] OR "glioblastoma*"[Title/Abstract] OR "grade iv astrocytoma*"[Title/Abstract] OR "glioblastoma multiforme"[Title/Abstract] OR "giant cell glioblastoma*"[Title/Abstract] OR "GBM"[Title/Abstract] OR "malignant glioma*"[Title/Abstract] OR "high grade glioma*"[Title/Abstract] OR "brain cancer"[Title/Abstract]) AND ("t lymphocytes regulatory"[MeSH Terms] OR "regulatory t lymphocyte*"[Title/Abstract] OR "regulatory t cell*"[Title/Abstract] OR "treg cell*"[Title/Abstract] OR "tr1 cell*"[Title/Abstract] OR "th3 cell*"[Title/Abstract] OR "naturally occurring suppressor t cell*"[Title/Abstract]) AND ("Phenotype"[MeSH Terms] OR "phenotype*"[Title/Abstract] OR ("CD4-Positive T-Lymphocytes"[MeSH Terms] OR "cd4 positive t lymphocyte*"[Title/Abstract] OR "t4 cell*"[Title/Abstract] OR "cd4 positive lymphocyte*"[Title/Abstract]) OR ("CD8-Positive T-Lymphocytes"[MeSH Terms] OR "cd8 positive t lymphocyte*"[Title/Abstract] OR

"cd8 positive lymphocyte*"[Title/Abstract] OR "t8 cell*"[Title/Abstract] OR "t8 lymphocyte*"[Title/Abstract] OR "cd8 positive suppressor t lymphocyte*"[Title/Abstract] OR "cd8 positive suppressor t cell*"[Title/Abstract]) OR ("Interleukin-2 Receptor alpha Subunit"[MeSH Terms] OR "cd25 antigen*"[Title/Abstract] OR "Interleukin-2 Receptors alpha"[Title/Abstract] OR "Interleukin-2Ralpha"[Title/Abstract] OR "Interleukin-2 Receptor alpha Chain"[Title/Abstract]) OR (((("foxp3 protein human"[Supplementary Concept] OR "foxp3 protein human"[All Fields] OR "foxp3"[All Fields]) AND ("protein s"[All Fields] OR "proteinous"[All Fields] OR "proteins"[Supplementary Concept] OR "proteins"[All Fields] OR "protein"[All Fields] OR "proteins"[MeSH Terms])) AND "humans"[MeSH Terms]) OR ("Tumor Escape"[MeSH Terms] OR "tumor immune escape"[Title/Abstract] OR "tumor immune evasion"[Title/Abstract] OR ("Immune Evasion"[MeSH Terms] OR "immune evasion*"[Title/Abstract]) OR ("Tumor Microenvironment"[MeSH Terms] OR "tumor microenvironment*"[Title/Abstract] OR "cancer microenvironment*"[Title/Abstract]) OR ("Signal Transduction"[MeSH Terms] OR "Cell Signaling"[Title/Abstract] OR "signal transduction system*"[Title/Abstract] OR "receptor mediated signal transduction*"[Title/Abstract] OR "signal pathway*"[Title/Abstract] OR "signal transduction pathway*"[Title/Abstract]) OR ("Immunosuppressive Agents"[MeSH Terms] OR "Immunosuppressive Agent"[Title/Abstract] OR "immunosuppressant*"[Title/Abstract])) OR ("immunotherapy adoptive"[MeSH Terms] OR "adoptive cellular immunotherap*"[Title/Abstract] OR "adoptive immunotherap*"[Title/Abstract] OR "Chimeric Antigen Receptor

Therapy"[Title/Abstract] OR "car t cell therap*"[Title/Abstract] OR ("Immunity"[MeSH Terms] OR "immune response*"[Title/Abstract] OR "immune process*"[Title/Abstract]) OR ("Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "Chemotherapy"[Title/Abstract] OR "drug therap*"[Title/Abstract]) OR ("Immune Checkpoint Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Immune Checkpoint Blockers"[Title/Abstract] OR "immune checkpoint inhibitor*"[Title/Abstract] OR "cytotoxic t lymphocyte associated protein 4 inhibitor*"[Title/Abstract] OR "CTLA-4 Inhibitor"[Title/Abstract] OR "programmed cell death protein 1 inhibitor*"[Title/Abstract] OR "PD-1 Inhibitor"[Title/Abstract] OR "Immune Checkpoint Blockade"[Title/Abstract] OR "Immune Checkpoint Inhibition"[Title/Abstract] OR "Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors"[Title/Abstract] OR "PD-1 Inhibitor"[Title/Abstract] OR "PD-1-PD-L1 Blockade"[Title/Abstract]) OR ("Molecular Targeted Therapy"[MeSH Terms] OR "molecular targeted therap*"[Title/Abstract]) OR ("Prognosis"[MeSH Terms] OR "prognostic factor*"[Title/Abstract] OR "Prognoses"[Title/Abstract]))) AND (2015:2025[pdat])

Búsqueda en SCOPUS

La fórmula de búsqueda en SCOPUS fue la siguiente:

(TITLE-ABS-KEY (("Glioblastoma" OR "grade iv astrocytoma" OR "glioblastoma multiforme" OR "giant cell glioblastoma" OR "GBM" OR "malignant glioma" OR "high grade glioma" OR "brain cancer")) AND TITLE-ABS-KEY (("regulatory t lymphocyte" OR "regulatory t cell" OR "treg cell" OR "tr1 cell" OR "th3 cell" OR "Naturally-Occurring Suppressor T-Cell")) AND TITLE-ABS-KEY (("Phenotype" OR "CD4-Positive T-Lymphocytes" OR "T4

Cell" OR "CD8-Positive T-Lymphocytes" OR "T8 Cell" OR "T8 Lymphocyte" OR
"CD8-Positive Suppressor T-Lymphocyte" OR "Interleukin-2 Receptor alpha" OR
"CD25 Antigen" OR "FOXP3 protein" OR "Tumor Immune Escape" OR "Tumor
Immune Evasion" OR "Tumor microenvironment" OR "Cancer
Microenvironment" OR "Signal Transduction" OR "Cell Signaling" OR "Signal
Transduction System" OR "Receptor-Mediated Signal Transduction" OR "Signal
Pathway" OR "Signal Transduction Pathway" OR "Immunosuppressive Agents"
OR "Immunosuppressant" OR "Adoptive Cellular Immunotherap" OR "Chimeric
Antigen Receptor Therapy" OR "CAR T-Cell Therap" OR "Immunity" OR
"Immune Response" OR "Immune Process" OR "Drug Therapy" OR
"Chemotherapy" OR "Immune Checkpoint Inhibitors" OR "Immune Checkpoint
Blockers" OR "Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Inhibitor" OR
"CTLA-4 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor" OR "PD-1
Inhibitor" OR "Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors" OR "PD-L1 Inhibitor" OR
"PD-1-PD-L1 Blockade" OR "Molecular Targeted Therapy" OR "Prognosis" OR
"Prognostic Factor"))) AND PUBYEAR > 2014 AND PUBYEAR < 2026

Se usaron los siguientes términos Decs

- **Glioblastoma**
- **Linfocitos T Reguladores**
- **Fenotipo**
- **Linfocitos T CD4-Positivos**
- **Linfocitos T CD8-positivos**
- **Subunidad alfa del Receptor de Interleucina-2**
- **Escape del Tumor**

- **Microambiente tumoral**
- **Transducción de Señal**
- **Inmunosupresores**
- **Quimioterapia**
- **Inmunidad Adaptativa**
- **Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico**
- **Terapia Molecular Dirigida**
- **Pronóstico**

Búsqueda en Scielo

La fórmula de búsqueda en Scielo fue la siguiente:

("Glioblastoma") AND ("Linfocitos T Reguladores") AND ("Fenotipo" OR "Linfocitos T CD4-Positivos" OR "Linfocitos T CD8-positivos" OR "Subunidad alfa del Receptor de Interleucina-2" OR "Escape del Tumor" OR "Microambiente tumoral" OR "Transducción de Señal" OR "Inmunosupresores" OR "Quimioterapia" OR "Inmunidad Adaptativa" OR "Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico" OR "Terapia Molecular Dirigida" OR "Pronóstico")

Búsqueda en Google Scholar

La fórmula de búsqueda en Google Scholar fue la siguiente:

("Glioblastoma") AND ("Linfocitos T Reguladores") AND ("Fenotipo" OR "Linfocitos T CD4-Positivos" OR "Linfocitos T CD8-positivos" OR "Subunidad alfa del Receptor de Interleucina-2" OR "Escape del Tumor" OR "Microambiente tumoral" OR "Transducción de Señal" OR "Inmunosupresores" OR "Quimioterapia" OR "Inmunidad Adaptativa" OR "Inhibidores de Puntos de Control Inmunológico" OR "Terapia Molecular Dirigida" OR "Pronóstico")

Posteriormente, se importaron los resultados a una matriz de sistematización y al gestor bibliográfico *Zotero* para luego exportarlos a la base de datos de Excel. Se obtuvo un total de 1613 artículos: de los cuales fueron identificados así: **PubMed se obtuvo 211, Scopus 1280, Google Scholar 121 y SciELO 1.**

El proceso de **selección de artículos** se realizó en cuatro fases:

1. Identificación:

En esta fase se registran el número total de estudios encontrados en las bases de datos y otras fuentes, antes de la eliminación de duplicados. Asimismo, se identificaron dos grupos: los artículos duplicados y los artículos que se obtuvieron en diferentes idiomas que no cumplieran con el criterio de inclusión: artículos en inglés y español.

2. Cribado inicial (screening):

Aquí se eliminaron los duplicados que fueron 204 y se eliminaron los artículos en otro tipo de idioma que no sea inglés ni español. Para lo cual se reconocieron 20 artículos en otros idiomas: 2 en idioma ruso y 18 en idioma portugués. Quedando los registros cribados con 1389. Asimismo, se revisaron con más detalle cada artículo. Esta revisión se realizó según el tipo de artículo, según títulos y resúmenes. Por lo tanto, los registros excluidos fueron 1185 y las publicaciones recuperadas para evaluación fueron 204. Asimismo, las publicaciones que no fueron recuperadas fueron 13.

3. Elegibilidad: Revisión a texto completo:

Los textos completos de los estudios potencialmente relevantes fueron evaluados en detalle para confirmar si cumplen con los criterios de inclusión y exclusión. Por ello, se llevó a cabo un análisis detallado de los artículos preseleccionados para

confirmar su pertenencia en relación con los objetivos de la investigación. Aquí se analizaron al detalle de texto completo las publicaciones evaluadas para elegibilidad que fueron 191. Se procedió a excluir las publicaciones por 3 principales razones: ausencia de análisis específico sobre linfocitos T reguladores (Treg) en glioblastoma multiforme, incluyendo estudios que evaluaban otros componentes inmunes del microambiente tumoral, sin abordar el papel funcional o fenotípico de Treg en GBM (n = 48), enfoque en poblaciones inmunes distintas a Treg, sin evaluación directa de su rol en la inmunosupresión o respuesta terapéutica en glioblastoma multiforme (n = 51), falta de especificidad en glioblastoma multiforme, con ausencia de análisis diferenciado del rol de Treg y sus implicancias terapéuticas (n = 58).

4. Inclusión:

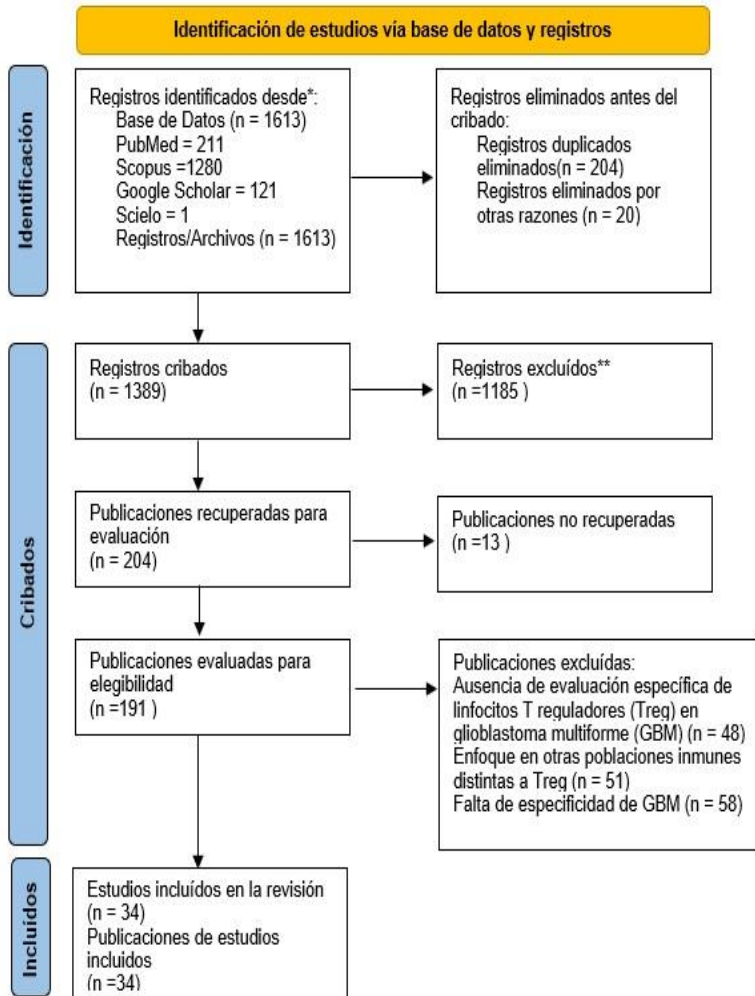
Finalmente, se reportaron el número de artículos que cumplen con los criterios y que son incluidos en la síntesis cualitativa. Aquí los estudios incluidos en la revisión fueron de 34.

V. RESULTADOS

Los resultados se plasmaron en el Diagrama Prisma (Figura 1), utilizado para representar de manera visual y estructurada el proceso de identificación, selección, evaluación y exclusión de los estudios incluidos en este trabajo. Este diagrama permite detallar las diferentes fases del proceso de búsqueda bibliográfica, desde la identificación inicial de los registros hasta la selección final de los artículos incluidos para el análisis cualitativo. Por ello, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se determinó un total de 1613 artículos científicos publicados entre 2015 y 2025. En la búsqueda de PubMed se encontraron 211 artículos, en Scopus 1280 artículos, en Google Scholar 121 artículos y en Scielo 1 artículo. Los registros duplicados eliminados fueron 204, los registros eliminados por otras razones fueron 20. Por lo tanto, quedaron como base inicial : 1389 estudios seleccionados. Los Registros excluidos fueron 1185 y las publicaciones recuperadas para evaluación con 204. Asimismo, las publicaciones que no fueron recuperadas fueron 13. Las publicaciones evaluadas para elegibilidad fueron 191. Al excluir las publicaciones por 3 principales razones se obtuvo: ausencia de análisis específico sobre linfocitos T reguladores (Treg) en glioblastoma multiforme, incluyendo estudios que evaluaban otros componentes inmunes del microambiente tumoral, sin abordar el papel funcional o fenotípico de Treg en GBM (n = 48), enfoque en poblaciones inmunes distintas a Treg, sin evaluación directa de su rol en la inmunosupresión o respuesta terapéutica en glioblastoma multiforme (n = 51), falta de especificidad en glioblastoma multiforme, con ausencia de análisis diferenciado del rol de Treg y sus implicancias terapéuticas (n = 58). Aquí los estudios incluidos en la revisión fueron de 34.

Diagrama 1: Diagrama de flujo PRISMA 2020 para nuevas revisiones sistemáticas que incluyeron únicamente búsquedas en bases de datos y registros

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



* Considere, si es factible hacerlo, informar del número de registros o citas identificadas en cada base de datos o registros buscados (en lugar del número total encontrados en todas las bases de datos/o base de registros).

**Si se utilizaron herramientas de aprendizaje automático, indique cuantos registros fueron excluidos por humanos y cuantos fueron excluidos por estas herramientas.
Source: Page MJ, et al. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Diagrama 1

Diagrama de flujo PRISMA 2020 adaptado a la búsqueda del presente estudio.

Nota. Adaptado de PRISMA 2020 Flow Diagram [Figura], por PRISMA Statement, 2020 (<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).

Fuente: Page, M. J., et al. (2021). *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
Este trabajo está bajo licencia CC BY 4.0. Para consultar una copia de esta licencia, visite: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Diagrama 1

Diagrama de flujo PRISMA 2020 adaptado a la búsqueda del presente estudio.

Nota. Adaptado de PRISMA 2020 Flow Diagram [Figura], por PRISMA Statement, 2020 (<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).

Fuente: Page, M. J., *et al.* (2021). *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
Este trabajo está bajo licencia CC BY 4.0. Para consultar una copia de esta licencia, visite: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Tabla 1.1

Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: mechanistic insights and clinical perspectives	Lin, H., et al.	https://doi.org/10.1186/s13045-024-01544-7	China	2024	Las células Treg se reclutan activamente en el microambiente tumoral (EMT) del GBM, donde suprimen la inmunidad antitumoral. Inhiben las células T citotóxicas CD8 ⁺ y otras células inmunitarias efectoras, lo que debilita la vigilancia inmunitaria y permite la progresión tumoral.	Fenotipo de punto de control inmunitario: Expresión de CTLA-4: Las células Treg en el GBM se unen a los receptores CTLA-4 y Fc- γ , lo que inhibe la función de los linfocitos T. Expresión de LAG-3: actúa como regulador de punto de control inmunitario e inhibición de la actividad de linfocitos T. Expresión de CD73: promueve la síntesis de adenosina y suprime la proliferación de linfocitos T.	Las células Treg en el GBM presentan fenotipos distintivos de punto de control inmunitario (CTLA-4, LAG-3, CD73), metabólicos (FAO/CD36, señalización de quinurenina-AHR) y epigenéticos (desmetilación de FOXP3, modificación de YY1-m6A). Potencian su actividad inmunosupresora e induce la inhibición de linfocitos T efectoras y favorece la progresión tumoral.
Immune microenvironment of gliomas	Gieryn g, A., et al.	https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.19	Polonia	2017	Los Tregs en gliomas son principalmente células CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ . Refinadas como CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ^{low} , con una fracción significativa derivada del timo Helios ⁺ . Tregs CD8 ⁺ CD28 ⁻ FOXP3 ⁺ . Sus moléculas inhibitoras/de punto de control: CTLA-4, IL-2R α (CD25) y GITR, que contribuyen a su actividad inmunosupresora.	Fenotipo Treg-Definición clásica: Células CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ . •Subgrupo:CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ^{low} :14 % de la población total de células T CD4 ⁺ en el GBM. •Otros subgrupos: Tregs CD8 ⁺ CD28 ⁻ FOXP3 ⁺ en algunos pacientes (\approx 2 % de todas las células T).	Los gliomas escapan al control inmunitario principalmente a través de mecanismos inmunosupresores que involucran Tregs, MDSC y GAM. En particular, los Tregs (CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ y subpoblaciones). Se correlacionan con un pronóstico desfavorable.

Tabla 1.2
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
<p>Immune Suppression in Gliomas</p>	<p>Grabowski, M. M., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.1007/s11060-020-03483-y</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>2021</p>	<p>Las células Treg son un subgrupo especializado de linfocitos T CD4⁺. Su función: suprimir la activación de los linfocitos T efectores, mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La secreción de citocinas inmunosupresoras (p. ej., TGF-β, IL-10). -La modulación descendente de las moléculas coestimulantes en las células presentadoras de antígenos (CPA), lo que impide una activación intensa de los linfocitos T. 	<p>Agotamiento de células T en gliomas: Sobreexpresión de puntos de control inmunitarios como PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, 2B4, SLAMF6, CD160, TIGIT y CD39, lo que promueve la disfunción de las células T. Función en los gliomas: Coexpresión de PD-1, TIM-3 y LAG-3. Son hipofuncionales en comparación con las células T en otros tipos de cáncer. Existe expresión de PD-L1, que se une a PD-1 en las células T y suprime directamente su actividad.</p>	<p>Los gliomas generan un entorno inmunosupresor mediante: disfunción de células T y NK; expansión de Tregs y MDSC; polarización de macrófagos hacia fenotipo M2; sobreexpresión de PD-L1; y secreción de citocinas inmunosupresoras como TGF-β e IL-10.</p>

Tabla 1.3
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
Immunological Evasion in Glioblastoma	Magaña-Maldonado, R., et al.	https://doi.org/10.1155/2016/7487313	México	2016	<p>Las células Treg son: CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺</p> <p>*Inducen un fenotipo inmunosupresor en las células dendríticas, lo que impide la activación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺.</p> <p>*Producen IL-10 y TGF-β, que bloquean directamente la respuesta de células T efectoras.</p> <p>Los Tregs infiltran el microambiente del GBM y contribuyen a la inmunosupresión.</p>	<p>Fenotipo principal: CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ (Tregs clásicos infiltrantes),</p> <p>Moléculas asociadas / mecanismos supresores:</p> <p>*Producción de IL-10, TGF-β</p> <p>*Inducción de anergia en CD4⁺ y CD8⁺</p> <p>*Interacción con DC para volverlas inmunosupresoras.</p> <p>Puntos de control: CTLA-4 y PD-1 / PD-L1 (B7-H1) *Otras moléculas relacionadas con inmunoevasión (pero que NO son “puntos de control” clásicos): FasL (ligando de muerte, favorece apoptosis de linfocitos T) e IDO (enzima inmunosupresora que degrada triptófano y favorece Tregs/tolerancia).</p>	<p>*Los Tregs suprimen directamente la respuesta antitumoral en glioblastoma.</p> <p>*Su presencia elevada favorece la progresión tumoral.</p> <p>*Su depleción en modelos preclínicos mejora la supervivencia.</p> <p>*Son un objetivo terapéutico clave (anti-CD25, bloqueo de IDO, anti-PD-1).</p>

Tabla 1.4
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
The Interplay between Glioblastoma and Its Microenvironment	Dapash, M., et al..	https://doi.org/10.3390/cells10092257	Estados Unidos	2021	<p>Las células Treg son una población especializada de linfocitos T que mantienen la homeostasis inmunitaria mediante mecanismos inmunosupresores.</p> <p>En el glioblastoma, esta inmunosupresión se vuelve desadaptativa, ya que protege al tumor en lugar del huésped.</p>	<p>El subgrupo más importante FOXP3⁺. Esencial para su función inmunosupresora. FOXP3 suprime la señalización de NFAT y NFκB, reduciendo citocinas como la IL-2 y, por lo tanto, limitando la actividad de los linfocitos T efectoros.</p> <p>Punto de control que refuerzan la supresión del sistema inmunitario:</p> <p>CTLA-4 (Proteína 4 Asociada a Linfocitos T Citotóxicos)</p> <p>PD-1 (Proteína 1 de Muerte Celular Programada)</p> <p>GITR (Proteína Relacionada con el TNFR Inducido por Glucocorticoides)</p>	<p>Los linfocitos T reguladores en el glioblastoma son principalmente células CD4⁺FOXP3⁺. Su fenotipo se define por el control transcripcional de la inmunosupresión impulsado por FOXP3. Ejercen su función mediante la secreción de citocinas y expresando altos niveles de puntos de control inmunitario como CTLA-4, PD-1 y GITR, que son cruciales para atenuar la respuesta inmunitaria antitumoral.</p>

Tabla 1.5
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
<p>Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies</p>	<p>Pombo Antunes, A.R., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.7554/eLife.52176</p>	<p>Bélgica</p>	<p>2020</p>	<p>Suprimen las respuestas inmunitarias antitumorales: Las células Treg inhiben la actividad de las células T efectoras (CD4⁺ y CD8⁺) y reduce la capacidad del sistema inmunitario para atacar las células de glioblastoma.</p>	<p>Tregs FOXP3⁺, Tregs CCR8⁺, Tregs Neuropilina-1 (Nrp1)⁺, Tregs que expresan HIF-1. Puntos de control asociados con Tregs en GBM: eje PD-1/PD-L1, CTLA-4. Otras moléculas de puntos de control: PD-1, LAG-3 y TIM-3, que se correlacionan con disfunción y agotamiento.</p>	<p>El glioblastoma (GBM) presenta un microambiente tumoral (EMT) altamente inmunosupresor y heterogéneo, dominado por linfocitos T reguladores (Treg), macrófagos asociados a tumores (MAT) y linfocitos T disfuncionales.</p>

Tabla 1.6
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
Regulatory T Cells in solid tumor immunotherapy: effect, mechanism and clinical application	Pan, Y., et al.	https://doi.org/10.1038/s41419-025-07544-w	China	2025	<p>Las células Treg son un subconjunto de células T CD4⁺ con actividad inmunosupresora, clasificadas como naturales (nTreg) o inducidas (iTreg) según su sitio de maduración.</p> <p>Producen citocinas inhibitoras como IL-10 y TGF-β, que suprimen las células T efectoras (Teff) y reducen la disponibilidad de las citocinas necesarias para su supervivencia y actividad.</p>	<p>Fenotipos de Tregs Marcadores característicos: CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺. -Tregs CD8⁺: Menos frecuentes, pero descritos en algunos tumores como cáncer de próstata. Fenotipos reportados: CD8⁺CD25⁺ o CD8⁺CD28⁻FOXP3⁺. Funcionalmente similares a los Tregs CD4⁺. Puntos de control inmunitario expresados por las células Treg CTLA-4, PD-1, OX40 (CD134) y CCR4, Otras moléculas reguladoras relevantes como: Nrp1 (Neuropilina-1), BTLA, LAG-3 y TIGIT.</p>	<p>Los linfocitos T reguladores funcionan principalmente para suprimir las respuestas inmunitarias dentro del microambiente tumoral. Mantiene la homeostasis inmunitaria en condiciones normales. En el cáncer permite que las células tumorales evadan la vigilancia inmunitaria, crezcan y se propaguen.</p>

Tabla 1.7
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
Tumor-infiltrating regulatory T cell: A promising therapeutic target in tumor microenvironment	Huang, T., et al.	https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000003450	China	2024	Las células Treg son un subconjunto de células T CD4 ⁺ (generalmente CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺) que mantienen el equilibrio inmunitario y previenen la autoinmunidad al suprimir las respuestas inmunitarias hiperactivas.	<p>•Fenotipo canónico:CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, esenciales para la inmunosupresión.</p> <p>•Puntos de control inmunitario expresados por las células Treg: CTLA-4 (Antígeno 4 del linfocito T citotóxico), PD-1 (Muerte programada-1), LAG-3 (Gen 3 de Activación de Linfocito), ICOS (Coestimulador Inducible de Células T), GITR (Proteína Relacionada con el Receptor del TNF Inducida por Glucocorticoides).</p>	Tregs constituyen una barrera importante en la inmunidad contra el cáncer. Funciones inmunosupresoras: liberación de citocinas, expresión de puntos de control, competencia metabólica, bloquean las respuestas antitumorales y la progresión y la metástasis tumoral.

Tabla 1.8
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
Many Faces of Regulatory T Cells: Heterogeneity or Plasticity?	Blinova, V.G., & Zhdanov, D.D.	https://doi.org/10.3390/cells13110959	Rusia	2024	<ul style="list-style-type: none"> • Los linfocitos Treg son indispensables para mantener la homeostasis inmunitaria y la autotolerancia. • En condiciones de salud, previenen la autoinmunidad y la activación inmunitaria excesiva. • En patología, sus funciones pueden ser beneficiosas (p. ej., en autoinmunidad y trasplantes) o perjudiciales (p. ej., en cáncer, donde permiten la evasión inmunitaria tumoral). 	<p>Fenotipo clásico de Treg (estado estacionario): CD3⁺CD4⁺CD25^{alto} CD127^{bajo} FoxP3⁺ → considerada la definición más precisa en humanos: • Treg tímicos vs. periféricos</p> <ul style="list-style-type: none"> • tTreg (derivados del timo): se desarrollan en el timo; a veces se asocian con Helios y Nr1p1, aunque estos no son marcadores exclusivos. • pTreg (inducidos periféricamente): surgen de los linfocitos T convencionales CD4⁺CD25⁻ bajo la influencia de TGF-β e IL-2. <p>Puntos de control inmunitario:</p> <p>CTLA-4: Punto de control inhibitorio clave</p> <p>PD-1 (CD279): Asociado a agotamiento y supresión.</p> <p>TIGIT: Marca Tregs altamente supresoras.</p> <p>LAG-3 (CD223): Limita la proliferación de células T y actúa en sinergia con CTLA-4 y PD-1.</p> <p>GITR: Expresión constante; modula la función reguladora.</p> <p>ICOS: Favorece supervivencia, expansión y actividad supresora de Tregs.</p> <p>TNFR2 (CD120b): Expresado en Tregs activadas; estabiliza FOXP3 y potencia la supresión.</p>	<p>Los linfocitos Treg muestran plasticidad funcional: En condiciones inflamatorias, pierden la expresión estable de FoxP3 y adoptan fenotipos efectoros (similares a Th1 o Th17).</p> <p>Esta plasticidad puede contribuir a la patogénesis (empeoramiento de la inflamación, respuestas autoinmunes) o permitir la adaptación contextual a diferentes tejidos.</p> <p>En los puntos de control; las células Treg expresan múltiples receptores inhibidores, que refuerzan su actividad supresora y en el cáncer, contribuyen a la evasión inmunitaria por parte de los tumores.</p>

Tabla 1.9
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
The immunosuppressive microenvironment and immunotherapy in human glioblastoma	Zhang, X., et al.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1003651	China	2022	<p>Las células Treg son un subconjunto importante de células inmunitarias inhibitoras dentro del microambiente tumoral del GBM, junto con los macrófagos/microglía tipo M2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhiben la actividad de las células T citotóxicas, lo que reduce la capacidad de las células T CD8⁺ para destruir las células tumorales 	<ul style="list-style-type: none"> • Supresión mediada por puntos de control Los Treg expresan FoxP3, CD25 y CTLA-4; FoxP3 regula la expresión de CTLA-4. Mediante la unión de CTLA-4 a CD80/CD86 en las células presentadoras de antígenos (CPA), alteran la función de las CPA y bloquean la activación efectiva de los linfocitos T. • Inmunosupresión mediada por citocinas. Los Treg secretan TGF-β, IL-10 e indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que inhiben las células dendríticas, las CPA y otros linfocitos, reforzando así el microambiente inmunosupresor. 	<p>Tregs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suprimen la actividad de las células T citotóxicas y NK, • Deterioran la función de las células APC a través de CTLA-4, • Liberan citocinas inhibitoras (TGF-β, IL-10, IDO), y • Se reclutan en los tumores mediante quimiocinas como CCL22-CCR4. Las células Tregs facilitan el escape inmunitario, la progresión tumoral y la resistencia al tratamiento en el glioblastoma.

Tabla 1.10
Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
Role of CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T_{Reg} cells on tumor immunity	Hariyanto, A.D., et al.	https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1975228	Indonesia	2022	<ul style="list-style-type: none"> Las células Treg previenen enfermedades autoinmunes y reducen las respuestas inflamatorias crónicas al activar diversos mecanismos inmunorreguladores. Mantienen el equilibrio con las células T efectoras (Teff), lo cual es fundamental para un adecuado control inmunitario. 	<p>Tregs vírgenes (nTreg / rTreg): Marcadores: CD4⁺ CD45RA⁺ FOXP3^{bajo} CD25^{alto} CD127^{bajo} CTLA-4^{bajo}</p> <ul style="list-style-type: none"> Función: Función supresora débil; puede proliferar y diferenciarse en Tregs efectoras tras la estimulación del TCR. <p>Tregs efectoras (eTreg): Marcadores: CD4⁺ CD45RA⁻ FOXP3^{alto} CD25^{alto} CTLA-4^{alto} PD-1⁺ TIM-3⁺ GITR⁺ Fas⁺ IL-10⁺ TGF-β⁺</p> <ul style="list-style-type: none"> Función: Fuerte actividad supresora, pero vulnerable a la apoptosis y relativamente inestable. No Treg (FOXP3⁺ pero no supresor): Marcadores: CD4⁺ CD45RA⁻ FOXP3^{low} IL-2⁺ IFN-γ⁺ IL-17⁺. Función: No supresores; producen citocinas inflamatorias y están vinculados a procesos autoinmunes. 	<ul style="list-style-type: none"> Fenotipos: Tregs ingenuos (supresores débiles), Tregs efectoras (supresores potentes, inestables) y no Tregs (inflamatorios, no supresores). Puntos de control inmunitario: CTLA-4, PD-1, CD25, GITR, OX40, ICOS, CCR4, LAG-3, TIGIT, TIM-3 y CD15 son las principales moléculas que regulan la función de los Tregs y sirven como dianas terapéuticas.

Tabla 1.11

Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
<p>Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects</p>	<p>Li, C., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.1186/s12943-020-01234-1</p>	<p>China</p>	<p>2020</p>	<p>Tregs naturales vs inducidos nTregs: Se originan en el timo; mantienen tolerancia central; suprimen por contacto directo y dependen de la estabilización vía NF-κB. iTregs: Se generan en la periferia a partir de T vírgenes bajo señales del microambiente tumoral (TGF-β, antígenos y metabolitos). Fenotipos funcionales Tregs tipo Th1: T-bet⁺ IFN-γ⁺ Foxp3⁺, con expresión CXCR3. Tregs tipo Th2: GATA3⁺ IRF4⁺ IL-4⁺ Foxp3⁺; abundantes en tumores, altamente migratorias y fuertemente protumorales. Tregs tipo Th17: RORγt⁺ IL-17⁺ Foxp3⁺; mantienen función supresora y pueden derivar de T convencionales o ex-Th17.</p>	<p>Puntos de control inmunitario y moléculas clave en las células Treg: CTLA-4: Inhibe la activación de linfocitos T al competir por CD80/CD86. PD-1 / PD-L1: Favorecen función supresora de Treg en tumores. TIGIT: Induce fenotipo Treg altamente supresor; coopera con TIM-3. TIM-3: Enriquecido en Treg infiltrantes; asociado a fuerte supresión (coexpresa CTLA-4, PD-1 y CD39). GITR: Regula estabilidad de Treg; agonistas pueden desestabilizar Treg tumorales. ICOS: Promueve supervivencia y expansión de Treg; enriquecido en Treg tumorales. LAG-3: Inhibe MHC-II en DC, reforzando la supresión. CCR4 / CCR8: Dirigen la migración de Treg hacia el tumor. CD39 / CD73: Generan adenosina inmunosupresora en el TME.</p>	<p>Papel en la progresión tumoral Las células Treg (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) se acumulan en el microambiente tumoral (EMT) y suprimen fuertemente la respuesta inmunitaria antitumoral, lo que provoca el escape inmunitario tumoral y la progresión de la enfermedad.</p>

Tabla 1.12

Linfocitos T reguladores: Fenotipos/Puntos de control

Título	Autor	Doi	País	Año	Linfocitos T reguladores	Fenotipos /Puntos de control	Resultado
<p>T-cell Dysfunction in Glioblastoma: Applying a New Framework</p>	<p>Woroniecka, K. I., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0047</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>2018</p>	<p>La función de los linfocitos T reguladores en el glioblastoma es suprimir la inmunidad antitumoral y reforzar la tolerancia inmunitaria. Actúan produciendo citocinas inhibitoras (TGF-β, IL-10), consumiendo IL-2, induciendo la apoptosis de los linfocitos T efectoras y configurando el microambiente tumoral para favorecer la evasión inmunitaria. Como resultado, los Treg contribuyen de forma importante a la progresión del glioblastoma y a la resistencia a la inmunoterapia.</p>	<p>Principal: Tregs CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Tregs naturales (nTregs): predominante de Treg responsable del fracaso inmunoterapéutico en el GBM. La expresión de Helios⁺ distingue a los nTregs y se correlaciona con una mayor función supresora. Tregs inducidos (iTregs): Se derivan de linfocitos T CD4⁺ periféricos bajo señales tumorales. Adquieren la expresión de CD25 y FoxP3 fuera del timo. Puntos de control inmunitario y moléculas en las células Treg CTLA-4: Expresado en las células Treg, potencia su actividad supresora. CD25: (cadena α del receptor de IL-2): Permite que las células Treg consuman IL-2 y priven a las células T efectoras. GITR (proteína relacionada con el TNFR inducido por glucocorticoides): Enriquecido en las células Treg. Vía STAT3: Un regulador transcripcional que potencia la expresión de FoxP3 y la expansión de las células Treg en el GBM. La inhibición de STAT3 reduce la prevalencia de Treg. IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa): enzima presente en células tumorales y del huésped que promueve la inducción y acumulación de Treg en el GBM, lo que se correlaciona con un peor pronóstico.</p>	<p>El GBM induce múltiples modos de disfunción de las células T.</p> <p>La revisión redefine la disfunción de las células T en cinco categorías: senescencia, tolerancia, anergia, agotamiento e ignorancia.</p> <p>Cada uno de estos estados reduce la proliferación de las células T y la función efectora, lo que explica por qué la inmunidad antitumoral es tan ineficaz en el GBM.</p>

Tabla 2.1

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
<p>Glioblastoma at the Crossroads: current understanding and future therapeutic horizons</p>	<p>Singh, S., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.1038/s41392-025-02299-4</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>2025</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Las Tregs secretan TGF-β, IL-10 e IL-35, inhibiendo la activación y proliferación de linfocitos T efectores. • Estas citocinas inducen otras células inmunosupresoras, reforzando la evasión inmune. • Activan la vía IDO1–quinurenina, disminuyendo triptófano y generando metabolitos que bloquean T efectores y favorecen la expansión de Tregs. • Utilizan la vía CD39/CD73–adenosina para producir adenosina inmunosupresora y suprimir la respuesta antitumoral. 	<p>PI3K/AKT/mTOR: Controla supervivencia, proliferación y adaptación metabólica. MAPK/ERK: Activada por EGFR/PDGFR; impulsa proliferación, invasión y resistencia terapéutica. NF-κB: Activada por EGFR/PDGFR/PTEN y el TME inflamatorio; favorece progresión tumoral. JAK/STAT: Inducida por citocinas; promueve supervivencia y evasión inmunitaria. Wnt/β-catenina: Favorece autorrenovación de GSC, angiogénesis y modulación inmune. Notch: Regula pluripotencialidad y angiogénesis; activa en subtipo clásico de GBM. Hedgehog: Induce Nanog y salida de fármacos; contribuye a quimiorresistencia. Hippo/TEAD-TAZ: Asociada con progresión tumoral y resistencia terapéutica. Ceramidas/PKC: Apoyan supervivencia y proliferación de células GBM.</p>	<p>Las células Treg suprimen la inmunidad en el GBM mediante (a) la secreción de citocinas inhibitoras (TGF-β, IL-10, IL-35), (b) la activación de puntos de control inmunitario (CTLA-4, PD-1/PD-L1), (c) el aprovechamiento de las vías metabólicas (IDO1–quinurenina y CD39/CD73–adenosina), y (d) la configuración del TME mediante el apoyo a las MDSC y los TAM. Estos mecanismos inhiben las respuestas antitumorales eficaces de los linfocitos T y mantienen el entorno altamente inmunosupresor del GBM.</p>

Tabla 2.2

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
<p>An update on the molecular biology of glioblastoma , with clinical implications and progress in its treatment</p>	<p>Verdugo, E., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.1002/cac2.12361</p>	<p>España</p>	<p>2022</p>	<p>Supresión mediada por citocinas Las células Treg (junto con las células madre del glioblastoma y la microglía) promueven la liberación de TGF-β2 e IL-10, potentes citocinas inmunosupresoras. Estas citocinas suprimen la actividad citotóxica de los linfocitos T CTL y NK, lo que reduce aún más la respuesta antitumoral. Inhibición de los puntos de control inmunitario CTLA-4 (proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos), expresada en las células Treg, inhibe las células presentadoras de antígenos (como la microglía en el SNC).</p>	<p>Eje RTK/PI3K/AKT/mTOR: Esta es una de las vías más importantes en el GBM. Regula la supervivencia, la proliferación y el metabolismo celular, y contribuye a la resistencia a la terapia. Vía RAS/RAF/MEK/ERK: Promueve el crecimiento celular, la invasión y la angiogénesis. Vía JAK/STAT3: Activada por citocinas en el TME. Impulsa la transcripción de genes de supervivencia y proliferación. Vía Notch: Regula la migración celular, la diferenciación, la apoptosis y la autorrenovación. Notch1, expresado en neuronas, astrocitos, células precursoras y endoteliales, se correlaciona con la supervivencia de pacientes con GBM. Vía Hedgehog (Hh): Participa en la embriogénesis y la tumorigénesis. Vía Wnt/β-Catenina: Promueve la supervivencia, proliferación, migración y pluripotencialidad celular. Su sobreexpresión se asocia con un mal pronóstico y contribuye a la heterogeneidad tumoral. Señalización de TGF-β: Una vía inmunosupresora clave y promotora de tumores. Promueve la proliferación de Treg, la angiogénesis y la transición epitelial-mesenquimal (TEM), aumentando así la invasión y la metástasis.</p>	<p>La progresión y la resistencia del GBM están impulsadas por las vías de señalización RTK/PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK, JAK/STAT3, Notch, Hedgehog, Wnt/β-catenina y TGF-β. Estas vías regulan el crecimiento tumoral, la invasión, la angiogénesis, la pluripotencialidad y la evasión inmunitaria, lo que las convierte en dianas terapéuticas cruciales.</p>

Tabla 2.3

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
Insights into the glioblastoma tumor microenvironment : current and emerging therapeutic approaches	Tripathy, D. K., et al.	https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1355242	India	2024	<p>Las células Treg se infiltran en el microambiente del glioblastoma e inhiben a las células T efectoras (células T citotóxicas CD8⁺) que normalmente atacarían a las células tumorales.</p> <p>Las células tumorales y las células inmunitarias asociadas (p. ej., células dendríticas) liberan TGF-β y otras citocinas supresoras que favorecen la expansión y la actividad de las células Treg. Origina sobreexpresión de los puntos de control inmunitario (como PD-1/PD-L1), lo que provoca el agotamiento de las células T y una disminución de la inmunidad antitumoral.</p>	<p>Vías TGF-β/Smad y no Smad: La secreción de TGF-β en el entorno tumoral potencia la inducción de Treg.</p> <p>La señalización descendente implica las cascadas de proteínas Smad, PI3K/Akt, MAPK y JAK-STAT.</p> <p>Puntos de control inmunitario</p> <p>Las vías CTLA-4 y PD-1/PD-L1 son aprovechadas por las Treg para suprimir los linfocitos T efectoras.</p> <p>CTLA-4 se sobreexpresa en las Treg en el glioblastoma, lo que disminuye la actividad de los linfocitos T efectoras.</p> <p>La interacción de PD-1 con PD-L1 en las células tumorales e inmunitarias promueve el agotamiento de los linfocitos T.</p> <p>Vía STAT3 (enlace indirecto a través de células supresoras de origen mieloide y citocinas)</p> <p>La activación de STAT3 en células mieloides y tumorales impulsa la expresión de IL-6 y PD-L1, lo que promueve un microambiente inmunosupresor que favorece a las Treg.</p>	<p>Las células Treg en el glioblastoma suprimen la inmunidad antitumoral mediante la inhibición de los linfocitos T efectoras, la secreción/inducción de citocinas supresoras (como TGF-β e IL-10) y la activación de los puntos de control inmunitario (CTLA-4, PD-1/PD-L1, TIM-3, LAG-3 y TIGIT). Las principales vías de señalización asociadas con esta supresión incluyen TGF-β/Smad, PI3K/Akt, MAPK, JAK-STAT y la señalización de los puntos de control inmunitario.</p>

Tabla 2.4

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
Glioblastoma Microenvironment : From an Inviolable Defense to a Therapeutic Chance	Di Nunno, V., et al.	https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852950	Italia	2022	<p>Las células Treg secretan IL-10, IL-4 e IL-13, que: Inducen la diferenciación de los macrófagos al fenotipo M2 (inmunosupresor).</p> <p>Estimulan la expresión de moléculas inhibitoras, como los receptores B7-H, en los macrófagos.</p> <p>Explotación de los puntos de control inmunitario</p> <p>Las células Treg, junto con las células del GBM, contribuyen al agotamiento inmunitario de los linfocitos T mediante la regulación positiva de los receptores inhibidores, como PD-1, TIM-3, LAG-3 y TIGIT.</p>	<p>Señalización de TGF-β: Esencial para la expansión y función de las células Treg.</p> <p>Inhibe la supervivencia de los linfocitos T mediada por IL-2 y la producción de proteínas efectoras.</p> <p>Programa transcripcional Sox2/Oct4</p> <p>Promueve la secreción de citocinas (IL-6, IL-8, CCL20, SPP) que inducen respuestas de las células Treg.</p> <p>Regula positivamente puntos de control inmunitario como PD-L1, CD70, A2aR y TDO.</p> <p>Señalización de VEGF y angiogénesis: El VEGF inducido por hipoxia potencia la producción mediada por las células Treg.</p>	<p>Función: Bloquea la actividad de las células T citotóxicas y promueve la tolerancia tumoral.</p> <p>Mecanismos inmunosupresores: Secreción de IL-10, IL-4 e IL-13; inducción por TGF-β; activación de puntos de control inhibidores (PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT).</p>

Tabla 2.5

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
<p>Glioblastoma: Relationship between Metabolism and Immunosuppressive Microenvironment</p>	<p>Hernández, A., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.3390/cells10123529</p>	<p>España</p>	<p>2021</p>	<p>Expresión del Receptor de Punto de Control Los linfocitos T en el GBM (incluidos los Treg) suelen expresar PD-1, TIM-3 y LAG-3, lo que crea un fenotipo de agotamiento que limita la función antitumoral. Metabolismo del Triptófano (Vía IDO1/TDO–Quinurenina–AHR) El GBM regula positivamente la IDO1, lo que reduce el triptófano y genera quinurenina. Señalización de adenosina Acumulación de lactato (debido a la glucólisis tumoral) La alta actividad glucolítica en el GBM produce lactato, que polariza los macrófagos hacia un fenotipo inmunosupresor M2. Esto favorece la actividad de Treg al reducir las respuestas proinflamatorias.</p>	<p>IDO1/TDO → Quinurenina → Vía AHR → Induce la diferenciación de Treg.</p> <p>Las vías de puntos de control (PD-1, TIM-3, LAG-3, señalización relacionada con IDO) → Mantiene la dominancia de Treg y el agotamiento de los linfocitos T efectores.</p> <p>La señalización del receptor de adenosina → Potencia la supresión de los linfocitos T efectores por Treg.</p> <p>La señalización del VEGF, impulsada por lactato e hipoxia → Promueve la actividad de las células inmunosupresoras, reforzando la actividad de los Treg.</p>	<p>Función: Las células Treg en el GBM suprimen las células T efectoras y fomentan la tolerancia inmunitaria.</p> <p>Mecanismos inmunosupresores: incluyen la expresión de receptores de puntos de control (PD-1, TIM-3, LAG-3), vías metabólicas (triptófano/IDO-AHR, señalización de adenosina) y metabolitos como el lactato y 2HG.</p> <p>Vías de señalización: son principalmente IDO-quinurenina-AHR, puntos de control inmunitarios y señalización del receptor de adenosina.</p>

Tabla 2.6

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
Role of Inflammatory Mediators, Macrophages, and Neutrophils in Glioma Maintenance and Progression: Mechanistic Understanding and Potential Therapeutic Applications	Basheer, A. S., et al.	https://doi.org/10.3390/cancers13164226	Malasia	2021	<p>Secreción de citocinas: Las Treg liberan IL-10 y TGF-β, inhibiendo la proliferación de linfocitos T efectores y promoviendo la polarización de macrófagos M2, lo que favorece la progresión tumoral.</p> <p>Colaboración con TAM: Treg y macrófagos M2 se refuerzan mutuamente: los M2 reclutan Treg mediante IL-10, IL-4 y TGF-β, y las Treg mantienen la polarización M2 y suprimen respuestas efectoras.</p>	<p>Vía NF-Kb: Activada por IL-1β, TNF-α. Promueve la expresión de citocinas y factores angiogénicos y favorece la supervivencia de las células de glioma y la inmunosupresión.</p> <p>Vía JAK/STAT (especialmente STAT3): Activada por IL-6, IL-4, IL-13 y VEGF. La señalización de STAT3 mejora la actividad de las células Treg, la supervivencia de las células de glioma y la polarización de los MAT hacia M2.</p> <p>Vía MAPK (ERK, JNK, p38): Activada por citocinas (IL-1β, IL-6, TNF-α). Impulsa la angiogénesis, la proliferación tumoral y contribuye al microambiente inmunosupresor.</p> <p>Vía PI3K/Akt/mTOR: Activada por factores de crecimiento (EGF, TGF-β, IL-6, IL-13). Favorece la supervivencia de las células Treg y la invasión de células glioma.</p>	<p>Las células Treg funcionan principalmente para suprimir las células T efectoras y favorecer la evasión inmunitaria tumoral.</p> <p>Los mecanismos inmunosupresores incluyen la secreción de TGF-β e IL-10, la cooperación con los MAT y la supresión mediada por puntos de control.</p>

Tabla 2.7

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
<p>Targeting Immunometabolism in Glioblastoma</p>	<p>Mohan, A. A., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.3389/fonc.2021.696402</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>2021</p>	<p>Receptores de puntos de control: Las células T y Treg en GBM expresan PD-1, TIM-3 y LAG-3 en niveles altos, generando un fenotipo exhausto y pérdida de función efectora. Metabolismo triptófano–IDO/TDO: El GBM sobreexpresa IDO1/TDO, disminuye triptófano y produce quinureninas, que activan AhR en CD4⁺ y favorecen la diferenciación y reclutamiento de Treg (vía CCL22).</p>	<p>Señalización IDO/TDO–Kynurenine–AhR: promueve la diferenciación y el reclutamiento de Treg, a la vez que suprime la proliferación de linfocitos T efectores y la producción de citocinas. Vía GCN2: activada por la depleción de triptófano, bloquea la síntesis de proteínas de los linfocitos T y provoca la detención/apoptosis de los linfocitos T efectores. Inhibición de mTOR: La privación de triptófano puede inhibir la vía mTOR en los linfocitos T. Vías de puntos de control inmunitario (PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3).</p>	<p>Las Treg se describen como células inmunosupresoras en el GBM, cuya función es inhibir los linfocitos T efectores CD4⁺ y CD8⁺ y promover la progresión tumoral. Ejercen sus efectos inmunosupresores mediante: Secreción de citocinas inhibitorias (IL-10, TGF-β; mencionadas en contextos relacionados). Aumento de los puntos de control inmunitario (PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3).</p>

Tabla 2.8

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
<p>The network of immunosuppressive pathways in glioblastoma</p>	<p>Mangani, D., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.011</p>	<p>Suiza</p>	<p>2017</p>	<p>Secreción de citocinas: Las células Treg y las células de glioma promueven un entorno inmunosupresor mediante IL-10, TGF-β y otros factores, que inhiben la función de los linfocitos T efectoros y promueven la polarización de los macrófagos M2. Expresión de moléculas de punto de control: Las Treg expresan altos niveles de CTLA-4 y PD-1. Reclutamiento y acumulación: El GBM secreta CCL22, que atrae a las Treg CCR4⁺ al tumor.</p>	<p>Vía TGF-β/SMAD: El TGF-β2 (factor supresor derivado del glioblastoma) inhibe la supervivencia de los linfocitos T mediada por IL-2, Señalización del receptor de punto de control El eje PD-1/PD-L1 se considera una vía inhibidora importante en el GBM. Vía IDO/TDO–Quinurenina–AHR Las células de glioma expresan IDO y TDO, que degradan el triptófano en quinurenina.</p>	<p>Las células Treg Función: Mantienen la tolerancia y suprimen la actividad antitumoral de los linfocitos T CD4⁺/CD8⁺, lo que permite la progresión tumoral.</p>

Tabla 2.9

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
Glioblastoma multiforme: insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies	Pouyan, A., et al.	https://doi.org/10.1186/s12943-025-02267-0	Irán	2025	<p>Moléculas de punto de control Las células Treg del GBM expresan CTLA-4 y PD-1 en altos niveles, lo que contribuye al agotamiento y la disfunción de los linfocitos T.</p> <p>Supresión mediada por citocinas: La secreción de IL-10 y TGF-β inhibe la proliferación de linfocitos T efectores y promueve la tolerancia.</p> <p>Reclutamiento y expansión La señalización de quimiocinas, a través de CCR8, favorece la infiltración selectiva y la acumulación de células Treg.</p>	<p>Vía TGF-β/SMAD → inducción y mantenimiento de las células Treg. Suprime las funciones de los linfocitos T citotóxicos.</p> <p>Señalización de puntos de control (PD-1/PD-L1, CTLA-4) → inhibe la actividad de los linfocitos T efectores y refuerza la supresión mediada por las Treg.</p> <p>Vía PI3K/AKT/mTOR → favorece la supervivencia y el metabolismo de las Treg en el microambiente hipóxico y limitado en nutrientes del GBM.</p> <p>Señalización de NF-κB y Wnt → promueve indirectamente la acumulación de Treg al configurar un nicho inflamatorio que promueve la proliferación tumoral</p>	<p>Las células Tregs son actores centrales en el microambiente tumoral inmunosupresor del glioblastoma.</p> <p>Función: Suprimen la actividad de los linfocitos T efectores CD4⁺ y CD8⁺, lo que permite la evasión inmunitaria tumoral.</p> <p>Mecanismos inmunosupresores: Alta expresión de PD-1 y CTLA-4, secreción de IL-10 y TGF-β, reclutamiento impulsado por CCR8 y cooperación con TAM/MDSC.</p> <p>Vías de señalización: TGF-β/SMAD, PI3K/AKT/mTOR, PD-1/CTLA-4 y soporte indirecto a través de las vías NF-κB y Wnt.</p>

Tabla 2.10

Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

Título	Autor	Doi	País	Año	Mecanismos inmunosupresores	Vías de señalización inmunológica	Resultado
Signaling pathways in glioblastoma	Gomes, I., et al.	https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104647	Brazil	2025	Proliferación y supervivencia (vía PI3K/AKT/mTOR, señalización EGFR). Resistencia a la apoptosis (vía mutaciones de la vía p53 y regulación de la familia BCL-2). Inflamación y evasión inmunitaria (vía eje NF-κB, IL-6/STAT3, IFN-γ/PD-L1). Angiogénesis e invasión (vía VEGF, integrinas, MMP).	PI3K/AKT/mTOR, TP53/p53, NF-κB, JAK/STAT3, MAPK/ERK, hipoxia-HIF1α, reguladores de apoptosis (familia BCL-2, caspasas) y vías de invasión (integrinas, MMP).	Vías de señalización: PI3K/AKT/mTOR, TP53/p53, NF-κB, JAK/STAT3, MAPK/ERK, hipoxia-HIF1α, reguladores de la apoptosis (familia BCL-2, caspasas) y vías de invasión (integrinas, MMP).

Tabla 3.1
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
<p>Immunotherapy and Epigenetic Pathway Modulation in Glioblastoma Multiforme</p>	<p>Chin, C., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00521</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>2018</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Las células Treg en el glioblastoma son inducidas y mantenidas por PD-L1, y contribuye a la inmunosupresión. • Se estudió el bloqueo de la vía PD-1/PD-L1 (con fármacos como Nivolumab) para reducir la actividad de las células Treg y restaurar la función de los linfocitos T. En ensayos clínicos en GBM, la terapia anti-PD-1/PD-L1 ha mostrado un beneficio limitado en comparación con los modelos animales, en parte debido a la barrera hematoencefálica y al complejo microambiente tumoral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los fármacos epigenéticos (p. ej., inhibidores de BET como JQ1 e I-BET151) reducen la expresión de PD-L1 en las células tumorales. Esto limita indirectamente la inducción de células Treg y mejora la infiltración de linfocitos T. • Estos inhibidores también pueden rejuvenecer los linfocitos T debilitados, permitiéndoles superar la supresión de las células Treg. 	<p>El artículo sugiere que la inmunoterapia por sí sola no es suficiente; combinar el bloqueo de puntos de control con inhibidores epigenéticos podría ser una forma más eficaz de suprimir la inmunosupresión mediada por Treg. Los ensayos en curso están explorando combinaciones como:</p> <p>5-azacitidina (inhibidor de la ADN metiltransferasa) + pembrolizumab (anti-PD-1)</p> <p>Entinostat (inhibidor de HDAC) + pembrolizumab</p> <p>Vorinostat (inhibidor de HDAC) + pembrolizumab.</p>

Tabla 3.2
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Immunotherapy for malignant glioma	Suryadevara, C., et al.	https://doi.org/10.4103/2152-7806.151341	Estados Unidos	2015	Las propias células Treg (un importante punto de control supresor) CD25 (IL-2R α) en las células Treg PD-L1 (B7-H1) y otras moléculas coinhibidoras en gliomas. Linfodepleción preparativa: elimina células supresoras como las Treg	Disminución de Tregs Los anticuerpos anti-CD25 se han utilizado experimentalmente para disminuir los Tregs, dado que el CD25 (cadena α del receptor de IL-2) se expresa en gran medida en los Tregs.	Bloqueo de IL-2Rα (CD25) La terapia a corto plazo con anticuerpos monoclonales que bloquean el receptor α de IL-2 (CD25) durante la linfopenia reduce selectivamente las células Treg. Regímenes de linfodepleción La quimioterapia o la linfodepleción inducida por radiación no solo abren espacio para las células T transferidas adoptivamente (como CAR-T o TIL), sino que también reducen las células Treg. Estrategias novedosas: Las futuras terapias CAR-T.

Tabla 3.3
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development	Majc, B., et al.	https://doi.org/10.3390/cells10020265	Eslovenia Estados Unidos	2021	Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (ICI) Las células Treg expresan moléculas inhibitoras como CTLA-4 y PD-1, y las células de glioblastoma (GBM) a menudo sobreexpresan PD-L1. Los anticuerpos contra CTLA-4 y PD-1/PD-L1 pueden reducir la supresión mediada por Treg y restaurar la actividad de los linfocitos T. Los ensayos clínicos con ICI en GBM han mostrado un beneficio limitado, en parte debido a la barrera hematoencefálica, la baja infiltración de linfocitos T y el TME altamente inmunosupresor.	Inhibición de la vía IDO La indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO1) suele sobreexpresarse en el glioblastoma multiforme (GBM), lo que promueve un microambiente inmunosupresor al suprimir los linfocitos T CD8 ⁺ y promover la generación de Treg a través de la vía del receptor de hidrocarburos de arilos. Los inhibidores de IDO (a veces combinados con inhibidores de puntos de control como anti-PD-1 o anti-CTLA-4) han demostrado potencial en modelos preclínicos de glioblastoma.	Combinaciones de virus oncolíticos e inmunoterapia Las terapias virales oncolíticas (p. ej., el virus del herpes simple G47Δ-mIL12 modificado genéticamente) no solo destruyen las células tumorales, sino que también aumentan la liberación de IFN- γ , inhiben la angiogénesis y reducen el número de células Treg en los tumores. Se está probando combinación de virus oncolíticos con bloqueo de puntos de control o terapia adoptiva de células T/NK.

Tabla 3.4
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Oncolytic Viro-Immunotherapy: An Emerging Option in the Treatment of Gliomas	Zeng, J., et al.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.721830	China	2021	<p>Regulación epigenética de Treg: Su identidad y función dependen de FoxP3, cuya expresión se estabiliza mediante cambios epigenéticos (metilación/desmetilación y modificaciones de histonas), reforzando su actividad supresora en GBM.</p> <p>Factores tumorales: TGF-β, la hipoxia y metabolitos como la quinurenina (vía IDO) inducen estas modificaciones epigenéticas, favoreciendo la diferenciación y potencia supresora de las Treg en gliomas.</p>	<p>Terapia principal: Viroterapia oncolítica (VO): Los virus oncolíticos (VO) son virus diseñados o de origen natural que infectan y destruyen selectivamente las células tumorales, sin afectar a las células normales.</p> <p>Mecanismo: Lisis directa de las células tumorales debido a la alteración de las vías antivirales en las células de glioma.</p> <p>Liberación de antígenos asociados a tumores (AAT), patrones moleculares asociados a daños (PAMD) y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMD), que reclutan células dendríticas y activan la respuesta inmunitaria.</p> <p>Estimulación de la inmunidad adaptativa, lo que provoca la infiltración de linfocitos T CD8⁺ y la muerte de células tumorales no infectadas.</p>	<p>-Combinación de la terapia de reemplazo hormonal (OTV) con otras inmunoterapias</p> <p>-Inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI): Los OTV pueden aumentar la expresión de PD-L1, lo que aumenta la respuesta tumoral a la terapia anti-PD-1/PD-L1.</p> <p>-Terapia celular adoptiva (células CAR-T): Los OTV pueden aumentar la infiltración de células T en los tumores, mejorando la eficacia de las CAR-T.</p>

Tabla 3.5
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Dendritic Cell Vaccination of Glioblastoma: Road to Success or Dead End	Datsi, A., & Sorg, R. V.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770390	Alemania	2021	<p>El microambiente tumoral del glioblastoma (EMT) es altamente inmunosupresor.</p> <p>Un mecanismo importante es la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) por las células tumorales e inmunitarias.</p> <p>El PD-L1 se une al receptor PD-1 de los linfocitos T citotóxicos (LTC), lo que inhibe su activación y función citotóxica, permitiendo que las células del glioblastoma evadan la destrucción inmunitaria.</p>	<p>El microambiente tumoral (EMT) en el GBM es altamente inmunosupresor.</p> <p>Los linfocitos T reguladores (Treg) son un componente fundamental de esta supresión.</p> <p>Las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, la acetilación de histonas, la fosforilación y la ubiquitinación, contribuyen a mantener la estabilidad y el fenotipo supresor de los Treg, especialmente mediante la regulación de FOXP3, su factor de transcripción maestro.</p>	<p>Las vacunas de ARNm liberan secuencias que codifican antígenos asociados a tumores (AAT) o neoantígenos específicos del paciente. Sistemas de administración (para atravesar la barrera hematoencefálica, BHE):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Nanopartículas lipídicas (NPL) -Ultrasonido focalizado con microburbujas -Transcitosis mediada por receptores (p. ej., a través de receptores de transferrina o insulina) -Nanopartículas pegiladas -Péptidos penetrantes celulares (PPC) -Vectores virales (VAA, lentivirus) -Sistemas basados en hidrogel para liberación sostenida.

Tabla 3.6
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Glioblastoma Immune Landscape and the Potential of New Immunotherapies	Daubon, T., et al.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585616	Francia Canadá	2020	Inhibidores de puntos de control (ICI): Las Treg en GBM expresan CTLA-4 y PD-1 , y las células de glioma PD-L1 . Su bloqueo (anti-PD-1/PD-L1 o anti-CTLA-4) busca revertir la supresión y reactivar las células T citotóxicas. Sin embargo, en GBM los beneficios clínicos han sido limitados debido al marcado entorno inmunosupresor cerebral.	El reclutamiento y el mantenimiento de Treg en el GBM se ven favorecidos por citocinas como TGF- β e IL-10, y por enzimas metabólicas como IDO1. La inhibición de estas vías (p. ej., bloqueo de TGF- β , inhibidores de IDO) se considera una forma de prevenir la expansión y la función de Treg en el tumor.	Las combinaciones de ICI con terapias como virus oncolíticos o citocinas potencian la respuesta antitumoral al reducir Treg y activar T efectores. Una triple terapia (anti-CTLA-4 + anti-PD-1 + VHS-IL12) logró curar la mayoría de los ratones con glioma, depletar Treg y activar células CD4⁺/CD8⁺ .

Tabla 3.7
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Current Advances in Immunotherapy for Glioblastoma	Mende, A. L., et al.	https://doi.org/10.1007/s11912-020-01007-5	Estados Unidos	2021	<p>Anti-CTLA-4: CTLA-4 se expresa en gran medida en las células Treg. El bloqueo de CTLA-4 puede reducir la supresión mediada por las células Treg y mejorar las respuestas de las células T efectoras.</p> <p>Anti-PD-1/PD-L1: PD-1 se expresa en las células T (incluidas algunas Treg) y PD-L1 se regula positivamente en las células GBM. El bloqueo de este eje reduce la actividad de las células Treg y restaura la función de las células T citotóxicas. Los ensayos clínicos con ICI (inhibidores de puntos de control inmunitario) en GBM han mostrado resultados modestos. Cuando se usan en combinación o de forma neoadyuvante, pueden mejorar la supervivencia.</p>	<p>Bloqueo de la vía de las citocinas Las células del GBM secretan TGF-β e IL-10, que reclutan y mantienen las células Treg. El bloqueo de la señalización de TGF-β o de la actividad de IL-10 se considera una opción terapéutica para prevenir la expansión de las células Treg y restablecer la inmunidad antitumoral.</p> <p>Inhibición deIDO La indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO1) suele sobreexpresarse en el GBM, lo que provoca el reclutamiento de células Treg y la supresión de los linfocitos T efectores. Se están probando inhibidores de IDO, solos o en combinación con el bloqueo de PD-1, para contrarrestar esta vía promotora de células Treg.</p>	<p>Estudios preclínicos sugieren que la combinación de inhibidores de puntos de control con vacunas, virus oncolíticos o terapias adoptivas de linfocitos T puede contrarrestar con mayor eficacia la supresión inducida por Treg.</p> <p>Por ejemplo, la combinación de anti-CTLA-4 + anti-PD-1 + virus oncolítico mostró una alta eficacia en modelos de glioma murino, en parte debido a la reducción de Treg.</p>

Tabla 3.8
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Immunotherapeutic avances in glioma management: The rise of vaccine-based approaches	Awuah, W. A., et al.	https://doi.org/10.1111/cns.70013	Ucrania Reino Unido India Ghana Nigeria Alemania	2024	<p>PD-L1 se expresa en células de glioma y GAM. La interacción con PD-1 en los linfocitos T inhibe su activación, lo que provoca el agotamiento funcional de los CTL.</p> <p>CTLA-4 Se expresa en los Treg, donde compete con CD28 por la unión a CD80/CD86 en las células presentadoras de antígenos.</p>	<p>FOXP3, el factor de transcripción maestro de las células Treg, requiere estabilización epigenética (mediante la metilación del ADN y la modificación de histonas) para mantener la identidad de las células Treg y su actividad supresora.</p> <p>En los gliomas, la reprogramación epigenética ayuda a mantener el fenotipo inmunosupresor de las células Treg.</p> <p>Modificaciones como la metilación del ADN, la acetilación/desacetilación de histonas y la ubiquitinación se consideran capas críticas de control que "fijan" la función de las células Treg en el microambiente del glioma.</p>	<p>Resección quirúrgica: El primer paso es la extirpación máxima y segura del tumor.</p> <p>Radioterapia: Generalmente 60 Gy posoperatoria.</p> <p>Quimioterapia: La temozolomida (TMZ) es el fármaco más común. El régimen PCV (procarbazona, lomustina, vincristina) se utiliza ocasionalmente, especialmente en oligodendrogliomas con codeleción 1p/19q.</p> <p>Limitaciones: Altas tasas de recurrencia, resección incompleta debido al crecimiento infiltrativo, resistencia a la radioterapia/quimioterapia y barrera hematoencefálica (BHE). que limita la administración de fármacos.</p>

Tabla 3.9
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Nano-Therapies for Glioblastoma Treatment	Alphandér y, E.	https://doi.org/10.3390/cancers12010242	Francia Suiza	2020	Posibles aplicaciones de inmunoterapia, donde las nanopartículas pueden ayudar a modular el microambiente tumoral, reducir la inmunosupresión (incluso de los Tregs) y mejorar el efecto de inmunoterapias como los inhibidores de puntos de control.	Los Tregs dependen de modificaciones epigenéticas (metilación del ADN, acetilación de histonas, regulación del lncRNA) para mantener la expresión de FOXP3, su factor de transcripción maestro, y su fenotipo supresor.	Hipertermia magnética mediante nanopartículas de óxido de hierro, que pueden calentar localmente los tumores para destruir células cancerosas. Nanopartículas como vehículos de administración de fármacos, que mejoran la penetración a través de la barrera hematoencefálica y se dirigen al tejido tumoral. Estrategias de combinación, donde las nanopartículas administran quimioterapéuticos, radiosensibilizadores o agentes inmunomoduladores para mejorar la inmunidad antitumoral.

Tabla 3.10
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
<p>Checkpoint inhibitors as treatment for malignant gliomas: “A long way to the top”</p>	<p>Simonelli, M., et al.</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.016</p>	<p>Italia</p>	<p>2018</p>	<p>Los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1 reducen la actividad de las células Treg al bloquear las vías inhibitorias expresadas en las células Treg y las células tumorales.</p> <p>Los ensayos clínicos han mostrado resultados dispares: algunos pacientes con GBM se benefician, especialmente cuando los ICI se utilizan neoadyuvantemente o en combinación con otras terapias.</p>	<p>Modulación epigenética</p> <p>Los inhibidores de HDAC (vorinostat, entinostat) y de DNMT (5-AZA, decitabina) desestabilizan la expresión de FOXP3 en las células Treg, debilitando su fenotipo supresor.</p> <p>Los inhibidores de BET (JQ1) y los silenciadores de lncRNA (HOTAIR, LINC00470) deterioran aún más la estabilidad epigenética de las células Treg.</p>	<p>Transferencia de Células Adoptivas (ACT) y Linfodepleción</p> <p>La ACT, como la terapia con células T CAR o los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), requiere regímenes de linfodepleción (p. ej., radioterapia, ciclofosfamida) que reducen las células Treg del huésped, creando espacio para las células efectoras.</p> <p>Esto mejora la expansión y la función de los linfocitos antitumorales transferidos adoptivamente.</p>

Tabla 3.11
Estrategias terapéuticas

Título	Autor	Doi	País	Año	Inhibición de puntos de control	Modulación epigenética de la actividad de las células Treg	Terapias combinadas
Vaccine Therapies in Malignant Glioma	Oh, T., et al.	https://doi.org/10.1007/s11910-014-0508-y	Estados Unidos	2015	<p>El glioblastoma (GBM) expresa PD-L1 (B7-H1), que se une a PD-1 en los linfocitos T y provoca la apoptosis de las células T.</p> <p>Esta vía PD-1/PD-L1 se describe como un importante mecanismo inmunosupresor en el GBM, permitiendo que los tumores escapen a la vigilancia inmunitaria.</p> <p>El artículo sugiere que abordar estas vías (p. ej., con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1) podría mejorar la eficacia de las vacunas.</p>	<p>Regulación de FOXP3</p> <p>Las células Treg dependen de la expresión estable del factor de transcripción FOXP3, que está estrechamente controlado por mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas.</p> <p>ARNlnc (ARN largos no codificantes)</p> <p>HOTAIR y LINC00470 son ARNlnc sobreexpresados en el GBM.</p> <p>Proteínas BET (p. ej., BRD4)</p> <p>BRD4 se une al promotor de HOTAIR, aumentando su expresión.</p> <p>Los inhibidores de BET (p. ej., JQ1, I-BET151) bloquean esta interacción, reduciendo HOTAIR, disminuyendo la expresión de PD-L1 y mejorando la infiltración de células T.</p>	<p>-Vacunas peptídicas.</p> <p>-Vacunas de células dendríticas (CD).</p> <p>-Vacunas de proteínas de choque térmico (HSP).</p> <p>-Vacunas basadas en virus oncolíticos</p> <p>Los virus modificados genéticamente infectan selectivamente las células tumorales, inducen la muerte celular inmunogénica y liberan antígenos tumorales que pueden ser capturados por las células dendríticas (CD) para estimular la inmunidad de las células T.</p>

V.1. Linfocitos T reguladores en GBM: Fenotipo-puntos de control

inmunitario

De acuerdo con la Tabla 1.1, y según lo expuesto por Lin et al. (2024), se concluye que los linfocitos T reguladores (Treg) cumplen una función crucial en la preservación del entorno inmunosupresor característico del glioblastoma (GBM). Treg es una subpoblación especializada de linfocitos T CD4⁺, definida por la presencia del marcador CD25 cadena α del receptor de interleucina-2 (IL-2) y por la expresión del factor de transcripción FOXP3, indispensable para su diferenciación y actividad inhibitoria. Además, la desmetilación del gen FOXP3 consolida la estabilidad fenotípica de los Treg y mantiene su capacidad supresora dentro del microambiente tumoral del GBM. En el GBM, el entorno inmunitario se caracteriza por una elevada expresión de diversas moléculas reguladoras negativas o puntos de control inmunitarios que, de manera coordinada, atenúan la respuesta inmunitaria antitumoral y favorecen el crecimiento del tumor. Entre los principales destacan PD-1/PD-L1 y CTLA-4, los cuales limitan la activación y proliferación de los linfocitos T, induciendo su disfunción y facilitando la expansión de los linfocitos T reguladores (Treg). Asimismo, otros receptores inhibidores como TIM-3, LAG-3 y TIGIT suelen encontrarse coexpresados en linfocitos T CD8⁺ y Treg exhaustos, intensificando las señales inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral. La interacción simultánea de estos puntos de control genera una red inhibitoria superpuesta que contribuye al deterioro de la vigilancia inmunitaria en el GBM. Según lo expuesto por Gieryng et al. (2017), en el microambiente del glioma, las células T reguladoras se caracterizan por el fenotipo clásico CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, asociado con una función inmunosupresora esencial. Estas incluyen subpoblaciones

más específicas, descritas como $CD4^+FOXP3^+CD25^{high}CD127^{low}$, y con frecuencia derivan de linfocitos Treg de origen tímico que expresan el factor de transcripción Helios⁺. En el tejido del glioblastoma, estas células representan cerca del 10–14 % del total de linfocitos T $CD4^+$ infiltrantes, lo que evidencia su notable presencia dentro del tumor. Su acumulación se relaciona con la inhibición de la proliferación de células T efectoras y la reducción en la secreción de citocinas, contribuyendo de manera directa al mantenimiento de un entorno tumoral fuertemente inmunosupresor. De acuerdo con la Tabla 1.2, según Grabowski et al. (2021), los linfocitos T reguladores (Treg) son un subgrupo especializado de linfocitos $CD4^+$ con capacidad inmunosupresora que inhiben la activación de células T efectoras mediante múltiples mecanismos, entre ellos la secreción de citocinas inmunosupresoras (TGF- β e IL-10) y la modulación negativa de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígeno (APC). En condiciones fisiológicas, los Treg constituyen entre 5–10 % de los linfocitos T $CD4^+$ circulantes; sin embargo, en pacientes con glioma, su frecuencia e infiltración tumoral aumentan significativamente, correlacionándose con un peor pronóstico clínico. El microambiente tumoral del GBM favorece su reclutamiento y supervivencia mediante altas concentraciones de TGF- β e indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO), factores que promueven la persistencia y expansión de los Treg. De acuerdo con la Tabla 1.3, según Magaña-Maldonado et al. (2016), los Treg se definen como una subpoblación de linfocitos $CD4^+$ que expresan la subunidad α del receptor de IL-2 ($CD25^+$) y el factor de transcripción FOXP3, lo que corresponde al fenotipo $CD4^+CD25^+FOXP3^+$. Estas células se infiltran activamente en el microambiente del GBM y actúan como potentes inmunosupresores, contribuyendo

a la progresión tumoral y al escape inmunológico. Los Treg ejercen su función de supresión mediante distintos mecanismos: liberan citocinas inmunorreguladoras como IL-10 y TGF- β , que bloquean directamente la activación y proliferación de linfocitos T efectores (CD4⁺ y CD8⁺), inducen un fenotipo inmunosupresor en las células dendríticas (DC), interfiriendo en la presentación de antígenos y debilitando la respuesta inmune adaptativa, promueven un entorno tolerogénico que favorece la supervivencia y expansión de las células tumorales, a la vez que reducen la respuesta de los linfocitos citotóxicos. Según la tabla 1.4 y de acuerdo con Dapash et al. (2021), las células T reguladoras (Treg) constituyen una subpoblación especializada de linfocitos T encargada de mantener la homeostasis inmunitaria mediante mecanismos supresores. Sin embargo, en el contexto del glioblastoma, esta función se vuelve desadaptativa, ya que contribuye a la protección del tumor frente a la respuesta inmunitaria del huésped. Los linfocitos Treg en el GBM son predominantemente CD4⁺FOXP3⁺, y su fenotipo está definido por la regulación transcripcional ejercida por FOXP3, un factor clave que suprime las vías de señalización NFAT y NF κ B, reduciendo la producción de citocinas como IL-2 y limitando la activación de linfocitos T efectores. Según la tabla 1.5 y de acuerdo con Pombo Antunes et al. (2020), describen los fenotipos de Tregs en glioblastoma en GBM muestran heterogeneidad. La mayoría son derivados tímicos (tTregs), aunque también puede haber inducción local de Tregs dentro del tumor. Un marcador clave es FOXP3, junto con la expresión de CD25. Además, se ha identificado el receptor CCR8 como un marcador característico de un subgrupo de Tregs infiltrantes en tumores, que no suelen encontrarse en la periferia. Estas Tregs CCR8⁺ se consideran altamente supresoras y parecen desempeñar un papel

importante en la creación y mantenimiento del entorno inmunosupresor del GBM. Otro marcador relevante es Neuropilin-1 (Nrp1), cuya interacción con Semaforina 4a estabiliza el fenotipo regulador y potencia la capacidad supresora; en ausencia de Nrp1, los Tregs pierden función reguladora y pueden producir IFN- γ , lo que afecta la actividad inmunosupresora de otras Tregs cercanas. Sus puntos de control inmunitarios en Tregs y linfocitos T en GBM. Los Tregs muestran un fenotipo exhausto, caracterizado por la coexpresión de varios receptores inhibidores de puntos de control inmunológico. Entre los más relevantes se incluyen PD-1, LAG-3 y TIM-3, cuya expresión conjunta se asocia a una disfunción severa de los linfocitos T infiltrantes tumorales (TILs). Asimismo, las Tregs expresan altos niveles de moléculas inhibitoras como CTLA-4, PD-1 y GITR, lo que potencia aún más su función supresora en el tumor. El microambiente del GBM, a través de moléculas comoIDO y la producción de CCL2 que atrae Tregs CCR4⁺, favorece su reclutamiento y mantenimiento. Además, las células de glioblastoma expresan PD-L1, que al interactuar con PD-1 en linfocitos T, bloquea su activación y perpetúa el estado de inmunosupresión.

Según la Tabla 1.6, Pan et al. (2025), y de acuerdo con la Tabla 1.7, Huang et al. (2024), coinciden en que los linfocitos T reguladores (Treg) representan un componente esencial de la inmunorregulación en el microambiente tumoral, actuando como una barrera fundamental frente a las respuestas inmunitarias antitumorales. Ambos estudios destacan su papel dual: mientras en condiciones fisiológicas los Treg mantienen la tolerancia inmunitaria y previenen la autoinmunidad, en el contexto del cáncer favorecen la evasión inmunitaria tumoral, la progresión neoplásica y la resistencia a inmunoterapias. En cuanto a los

fenotipos, Huang et al. (2024) describen el fenotipo canónico CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, considerado esencial para la actividad inmunosupresora y predominante en la mayoría de los tumores sólidos. Este perfil refleja la expresión estable del factor de transcripción FOXP3, indispensable para la función supresora y la diferenciación de las Treg. Por su parte, Pan et al. (2025) amplían esta clasificación al distinguir entre Treg naturales (nTreg), derivadas del timo, y Treg inducidas (iTreg), generadas en la periferia. Además, incorporan la existencia de Treg CD8⁺, un subtipo menos frecuente pero funcionalmente equivalente a las CD4⁺, descritas en algunos tumores como el de próstata, con fenotipos CD8⁺CD25⁺ o CD8⁺CD28⁻FOXP3⁺. Esta diferenciación subpoblacional propuesta por Pan et al. ofrece una visión más amplia del espectro fenotípico de los Treg en el microambiente tumoral, lo que sugiere que la inmunosupresión no se limita únicamente al linaje CD4⁺. Según la tabla 1.8, Blinova y Zhdanov (2024) indican que los linfocitos T reguladores (Treg) son esenciales para preservar la homeostasis inmunitaria y la autotolerancia, evitando respuestas autoinmunes y la activación inmunitaria excesiva. En condiciones patológicas, pueden tener efectos protectores como en la autoinmunidad o trasplantes o perjudiciales, como en el cáncer, donde facilitan la evasión inmunitaria tumoral. El fenotipo clásico de los Treg humanos se define como CD3⁺CD4⁺CD25^{alto}CD127^{bajo}FOXP3⁺, e incluye dos subtipos principales: tTreg (de origen tímico, asociados con Helios y Nr1) y pTreg (inducidos periféricamente por TGF-β e IL-2). Estas células expresan diversos puntos de control inmunitarios, como CTLA-4, PD-1, TIGIT, LAG-3, GITR, ICOS y TNFR2, que refuerzan su capacidad supresora y sostienen la estabilidad de FOXP3. En el contexto tumoral, la coexpresión de estos receptores potencia su

función inmunorreguladora, contribuyendo a la resistencia antitumoral. Además, los Treg muestran una marcada plasticidad funcional: bajo condiciones inflamatorias pueden perder FOXP3 y adquirir rasgos efectoras tipo Th1 o Th17, lo que demuestra su capacidad adaptativa, aunque también su posible implicación en la progresión de patologías inflamatorias y tumorales. De acuerdo con la tabla 1.9, según Zhang et al. (2022), las células T reguladoras (Treg) las células T reguladoras (Treg) constituyen una de las principales poblaciones inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral del glioblastoma multiforme (GBM), junto con los macrófagos y la microglía tipo M2. Estas células inhiben la actividad de los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺) y de las células NK, reduciendo la capacidad del sistema inmunitario para eliminar las células tumorales. Las Treg se caracterizan por la expresión de FOXP3, CD25 y CTLA-4, siendo FOXP3 el regulador transcripcional que controla la expresión de CTLA-4. Este último se une a CD80/CD86 en las células presentadoras de antígenos (CPA), bloqueando su activación y, por tanto, la respuesta de los linfocitos T efectoras. Además, las Treg ejercen una inmunosupresión mediada por citocinas, liberando TGF- β , IL-10 e IDO, las cuales inhiben la función de las CPA, las células dendríticas y otros linfocitos. Estas células también son reclutadas al tumor mediante el eje quimiocina CCL22–receptor CCR4, reforzando la inmunotolerancia local. En conjunto, las Treg facilitan el escape inmunitario, la progresión tumoral y la resistencia a los tratamientos inmunoterapéuticos en el GBM. De acuerdo con la tabla 1.10, según Hariyanto et al. (2022), las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y en la prevención de enfermedades autoinmunes, al suprimir las respuestas inflamatorias crónicas y

mantener el equilibrio con las células T efectoras (Teff). Estas células se dividen en tres subtipos principales: las Treg vírgenes (nTreg o rTreg), que presentan una baja expresión de FOXP3 y CTLA-4, con función supresora débil pero capacidad de diferenciación; las Treg efectoras (eTreg), caracterizadas por una alta expresión de FOXP3, CTLA-4, PD-1, TIM-3, GITR e IL-10, con potente actividad supresora aunque inestables y susceptibles a apoptosis; y las no Treg (FOXP3⁺ no supresoras), que secretan IL-2, IFN- γ e IL-17, contribuyendo a la inflamación y autoinmunidad. Los puntos de control inmunitarios claves expresados por las Treg incluyen CTLA-4, PD-1, GITR, OX40, ICOS, CCR4, LAG-3, TIGIT y TIM-3, todos ellos esenciales para su regulación funcional y considerados blancos terapéuticos en inmunoterapia. En conjunto, las Treg mantienen la homeostasis inmunitaria, pero, en el contexto tumoral, pueden facilitar la evasión inmunitaria y la progresión del cáncer. De acuerdo con la tabla 1.11, según Li et al. (2020), los linfocitos T reguladores (Treg) desempeñan un papel central en la inmunosupresión del microambiente tumoral (TME) y en la progresión del cáncer. Se distinguen dos subtipos principales: los Treg naturales (nTreg), desarrollados en el timo y dependientes de la vía NF- κ B, que mantienen la tolerancia mediante mecanismos de contacto celular; y los Treg inducidos (iTreg), derivados de linfocitos T periféricos bajo la influencia de TGF- β , antígenos tumorales y metabolitos inmunorreguladores. Además, se describen fenotipos funcionales como los Treg tipo Th1 (T-bet⁺IFN- γ ⁺FOXP3⁺), Th2 (GATA3⁺IL-4⁺FOXP3⁺) y Th17-like (ROR γ ⁺IL-17⁺FOXP3⁺), que reflejan la plasticidad funcional de estas células. Los puntos de control inmunitarios más relevantes incluyen CTLA-4, PD-1/PD-L1, TIGIT, TIM-3, GITR, ICOS, LAG-3, y los receptores CCR4/CCR8, además de las

enzimas CD39/CD73, que generan adenosina inmunosupresora. Estas moléculas refuerzan su capacidad supresora, facilitan su migración al tumor y sostienen un entorno tolerogénico. De acuerdo con la tabla 1.12, según según Woroniecka et al. (2018), los linfocitos T reguladores (Treg) desempeñan un papel crucial en la disfunción inmunitaria del glioblastoma (GBM) al suprimir la inmunidad antitumoral y promover la tolerancia inmunológica. Estas células, principalmente CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, actúan mediante la secreción de citocinas inhibitorias como TGF- β e IL-10, el consumo de IL-2, la inducción de apoptosis en linfocitos T efectores y la modulación del microambiente tumoral para favorecer la evasión inmune. Se distinguen dos subtipos principales: las Treg naturales (nTreg, Helios⁺), originadas en el timo y responsables de la supresión dominante en el GBM, y las Treg inducidas (iTreg), derivadas de linfocitos CD4⁺ periféricos bajo señales tumorales. Entre los puntos de control inmunitarios relevantes destacan CTLA-4, que potencia la función supresora; CD25, que priva de IL-2 a las células efectoras; y GITR, asociado con la activación y estabilidad de las Treg. Además, la vía STAT3 y la enzima IDO inducen la expansión y acumulación de Treg en el tumor, correlacionándose con un peor pronóstico. El estudio también clasifica la disfunción de las células T en cinco categorías senescencia, tolerancia, anergia, agotamiento e ignorancia, las cuales explican la ineficacia de la respuesta inmune antitumoral en el glioblastoma.

V.2. Mecanismos inmunosupresores mediadores por los linfocitos T reguladores y vías de señalización inmunológica

De acuerdo con la tabla 2.1, según Singh et al. (2025), los linfocitos T reguladores (Treg) desempeñan un papel esencial en la inmunosupresión del microambiente tumoral del glioblastoma (GBM), al secretar citocinas inhibitorias como TGF- β , IL-10 e IL-35, que bloquean la activación y proliferación de los linfocitos T efectores y promueven la expansión de otras células inmunosupresoras. Estas células también activan la vía IDO1–quinurenina, reduciendo los niveles de triptófano y generando metabolitos que suprimen las respuestas citotóxicas, al tiempo que fomentan la proliferación de Treg. Asimismo, utilizan la vía CD39/CD73–adenosina para producir adenosina extracelular, la cual inhibe la respuesta antitumoral. En paralelo, la inmunosupresión del GBM se ve potenciada por la activación de puntos de control inmunitarios como CTLA-4 y PD-1/PD-L1, y por diversas rutas de señalización tumoral (PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK, NF- κ B, JAK/STAT, Wnt/ β -catenina, Notch y Hedgehog), que promueven la supervivencia, proliferación y resistencia terapéutica. En conjunto, las Treg, junto con las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y los macrófagos asociados a tumor (TAM), configuran un entorno inmunológico altamente tolerogénico que favorece la progresión del GBM y la resistencia a la inmunoterapia. De acuerdo con la tabla 2.2, según Verdugo et al. (2022), las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel esencial en la inmunosupresión del microambiente tumoral del glioblastoma (GBM) mediante la secreción de citocinas inhibidoras como TGF- β 2 e IL-10, que suprimen la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8⁺ (CTL) y las células NK, reduciendo la respuesta antitumoral. Además, las Treg expresan CTLA-4, un punto

de control inmunitario que bloquea la función de las células presentadoras de antígenos (CPA), incluidas las microglías en el sistema nervioso central, reforzando la tolerancia inmunológica. El estudio también destaca la participación de múltiples vías de señalización oncogénicas, entre ellas RTK/PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK, JAK/STAT3, Notch, Hedgehog y Wnt/ β -catenina, todas implicadas en la supervivencia, proliferación, angiogénesis y resistencia terapéutica del GBM. En particular, la vía TGF- β no solo favorece la expansión de Treg, sino que también promueve la angiogénesis y la transición epitelial-mesenquimal (TEM), incrementando la invasión tumoral. En conjunto, estas interacciones moleculares sostienen un microambiente inmunosupresor y altamente agresivo, lo que convierte a estas rutas y a los Treg en dianas clave para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. De acuerdo con la tabla 2.3, según Tripathy et al. (2024), las células T reguladoras (Treg) se infiltran en el microambiente tumoral del glioblastoma (GBM) y suprimen la función de las células T efectoras CD8⁺, que normalmente destruyen células tumorales. Esta inmunosupresión es impulsada por citocinas como TGF- β e IL-10, liberadas por las células tumorales y las inmunitarias asociadas, lo que promueve la expansión y activación de Treg. Dichas citocinas activan las vías de señalización TGF- β /Smad, PI3K/Akt, MAPK y JAK/STAT, reforzando el fenotipo inmunorregulador. Además, las Treg expresan altos niveles de puntos de control inmunitarios, especialmente CTLA-4 y PD-1/PD-L1, los cuales bloquean la activación de linfocitos T y favorecen su agotamiento funcional. La vía STAT3, activada en células mieloides y tumorales, aumenta la expresión de IL-6 y PD-L1, consolidando un entorno tolerogénico. En conjunto, las Treg contribuyen a la evasión inmunitaria

del GBM mediante la secreción de citocinas inhibitorias, la activación de puntos de control como TIM-3, LAG-3 y TIGIT, y la interacción con otras células inmunosupresoras, manteniendo un microambiente tumoral altamente resistente a la inmunoterapia. De acuerdo con la tabla 2.4, según Di Nunno et al. (2022), las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel central en la inmunosupresión del microambiente tumoral del glioblastoma (GBM). Estas células secretan IL-10, IL-4 e IL-13, citocinas que inducen la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2, favoreciendo un entorno inmunológicamente tolerante, y estimulan la expresión de moléculas inhibitorias como los receptores B7-H. Además, los Treg, junto con las células tumorales, promueven el agotamiento inmunitario de los linfocitos T mediante la sobreexpresión de puntos de control inhibitorios como PD-1, TIM-3, LAG-3 y TIGIT. La señalización de TGF- β resulta esencial para su expansión y función, ya que inhibe la producción de IL-2 y de proteínas efectoras en los linfocitos T. Asimismo, el programa transcripcional Sox2/Oct4 estimula la secreción de citocinas pro-Treg (IL-6, IL-8, CCL20, SPP) y regula al alza moléculas inmunosupresoras como PD-L1, CD70, A2aR y TDO. Finalmente, la vía de VEGF inducida por hipoxia refuerza la angiogénesis y la actividad inmunorreguladora de los Treg, consolidando la tolerancia tumoral y la evasión inmunitaria en el GBM. De acuerdo con la tabla 2.5, según Hernández et al. (2021), el glioblastoma multiforme (GBM) crea un microambiente inmunosupresor estrechamente vinculado a su metabolismo tumoral. Los linfocitos T, incluidas las células T reguladoras (Treg), expresan PD-1, TIM-3 y LAG-3, configurando un fenotipo de agotamiento inmunitario que limita su función antitumoral. El metabolismo del triptófano se altera mediante la vía IDO1/TDO–quinurenina–AHR, que reduce los

niveles de triptófano y genera metabolitos que inducen la diferenciación y expansión de los Treg, reforzando la tolerancia inmunológica. Asimismo, la acumulación de lactato derivada de la alta glucólisis tumoral promueve la polarización de macrófagos M2 y suprime las respuestas proinflamatorias, potenciando indirectamente la actividad de los Treg. El metabolito 2-hidroxiglutarato (2HG) en tumores con mutación IDH también favorece este entorno tolerogénico. Además, la señalización de adenosina (CD39/CD73–A2aR) y la vía VEGF inducida por hipoxia y lactato amplifican la supresión de linfocitos T efectores. En conjunto, estas interacciones metabólicas y moleculares consolidan un microambiente tumoral dominado por Treg, caracterizado por inmunosupresión, agotamiento celular y resistencia a la inmunoterapia. De acuerdo con la tabla 2.6, según Basheer et al. (2021), las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel esencial en la mantención del microambiente inmunosupresor del glioma mediante la secreción de citocinas inhibitorias como IL-10 y TGF- β , que bloquean la proliferación de linfocitos T efectores y promueven la polarización de los macrófagos asociados al tumor (TAM) hacia el fenotipo M2, favoreciendo así la progresión tumoral. Existe una colaboración bidireccional entre Treg y TAM: los macrófagos M2 reclutan Treg mediante IL-10, IL-4 y TGF- β , mientras que los Treg refuerzan su polarización y suprimen las respuestas efectoras. Varias vías de señalización contribuyen a este entorno inmunosupresor, incluyendo NF- κ B, activada por IL-1 β y TNF- α , que promueve la angiogénesis; JAK/STAT3, estimulada por IL-6, IL-4 y VEGF, que potencia la actividad de Treg; MAPK, que impulsa la proliferación y la inflamación; y PI3K/Akt/mTOR, que favorece la supervivencia de Treg y la invasión tumoral. Además, la activación crónica de los

receptores tipo Toll (TLR) en células glioma e inmunitarias amplifica estas cascadas, perpetuando la inflamación y el reclutamiento de Treg. En conjunto, estos mecanismos consolidan un microambiente tumoral altamente tolerogénico, que facilita la evasión inmunitaria y la progresión del glioma. De acuerdo con la tabla 2.7, según Según Mohan et al. (2021), las células T reguladoras (Treg) en el glioblastoma multiforme (GBM) desempeñan un papel clave en la inmunosupresión metabólica del microambiente tumoral. Estas células, junto con otras poblaciones T, presentan una alta expresión de PD-1, TIM-3 y LAG-3, lo que induce un fenotipo de agotamiento inmunitario y pérdida de la función efectora. El GBM sobreexpresa las enzimas IDO1 y TDO, que degradan el triptófano y generan quinureninas, las cuales activan el receptor de hidrocarburos de arilo (AhR) en linfocitos CD4⁺, promoviendo su diferenciación hacia Treg y su reclutamiento mediado por CCL22. Esta depleción de triptófano activa la vía GCN2, bloqueando la síntesis proteica y favoreciendo la apoptosis de linfocitos T efectores, además de inhibir la vía mTOR, reduciendo aún más su actividad. En conjunto, las Treg refuerzan la inmunosupresión tumoral mediante tres mecanismos: secreción de citocinas inhibitorias (IL-10, TGF-β), activación de puntos de control inmunitarios (PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3) y supresión metabólica a través del eje IDO/TDO–quinurenina–AhR. Estos procesos consolidan un microambiente inmunitario tolerogénico que impulsa la progresión y resistencia del GBM. De acuerdo con la tabla 2.8, según Mangani et al. (2017), las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel fundamental en la creación y mantenimiento del microambiente inmunosupresor del glioblastoma (GBM). Junto con las células tumorales, secretan IL-10 y TGF-β, citocinas que inhiben la función de los linfocitos T CD4⁺/CD8⁺ y

promueven la polarización de los macrófagos M2, favoreciendo la progresión tumoral. Estas células expresan altos niveles de CTLA-4 y PD-1, puntos de control inmunitarios que suprimen la activación de las células efectoras. Además, el GBM secreta CCL22, una quimiocina que atrae Treg CCR4⁺, facilitando su acumulación intratumoral. La vía TGF- β /SMAD desempeña un papel clave al inhibir la supervivencia de los linfocitos T dependiente de IL-2, mientras que el eje PD-1/PD-L1 actúa como una vía supresora central en el GBM. Asimismo, las células de glioma expresanIDO y TDO, enzimas que degradan el triptófano en quinurenina, activando la señalización del receptor AHR, que potencia la diferenciación de Treg. En conjunto, estas vías coordinadas garantizan una sólida supresión inmunitaria, permitiendo la evasión tumoral y la persistencia del glioblastoma. De acuerdo con la tabla 2.9, según Pouyan et al. (2025), las células T reguladoras (Treg) son elementos clave del microambiente inmunosupresor del glioblastoma multiforme (GBM). Estas células expresan altos niveles de CTLA-4 y PD-1, moléculas de punto de control que inhiben la activación de los linfocitos T efectores y favorecen su agotamiento funcional. Además, secretan IL-10 y TGF- β , citocinas que bloquean la proliferación de los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ y refuerzan la tolerancia inmunitaria. Su reclutamiento selectivo hacia el tejido tumoral se ve potenciado por la señalización de quimiocinas CCR8, mientras que su expansión se mantiene por la interacción con macrófagos asociados a tumores (TAM) y células mieloides supresoras (MDSC). Entre las principales vías implicadas destacan TGF- β /SMAD, que induce y mantiene el fenotipo Treg; PI3K/AKT/mTOR, que sustenta su supervivencia en condiciones hipóxicas; y PD-1/PD-L1-CTLA-4, que potencia su acción inhibitoria. Además, las rutas NF- κ B y Wnt promueven indirectamente su

acumulación al crear un entorno inflamatorio favorable. En conjunto, las Treg facilitan la evasión inmunitaria, la progresión tumoral y la resistencia terapéutica en el GBM. De acuerdo con la tabla 2.10, según Gomes et al. (2025), el glioblastoma multiforme (GBM) se caracteriza por la activación simultánea de múltiples vías de señalización oncogénicas que impulsan su agresividad, resistencia y evasión inmunitaria. La vía PI3K/AKT/mTOR, regulada por mutaciones en EGFR, promueve la proliferación celular, la supervivencia y la resistencia terapéutica. La vía TP53/p53 y la familia BCL-2 están alteradas, lo que inhibe la apoptosis y favorece la persistencia de células tumorales. A nivel inmunológico, el eje NF- κ B, junto con la señalización IL-6/STAT3 y IFN- γ /PD-L1, contribuye a un microambiente inflamatorio e inmunosupresor, favoreciendo la expansión de células Treg y la evasión tumoral. Además, las vías VEGF, integrinas y metaloproteinasas (MMP) fomentan la angiogénesis y la invasión del tejido cerebral circundante. La hipoxia activa HIF-1 α , que refuerza la supervivencia tumoral y la resistencia a tratamientos. En conjunto, estas redes moleculares interconectadas sostienen la progresión del GBM, su heterogeneidad y su capacidad de adaptación frente a terapias convencionales y dirigidas.

V.3. Estrategias terapéuticas

De acuerdo con la tabla 3.1, según Chin et al. (2018), las células T reguladoras (Treg) en el glioblastoma multiforme (GBM) son inducidas y sostenidas por la señalización del eje PD-1/PD-L1, lo que contribuye a un microambiente tumoral altamente inmunosupresor. El bloqueo de esta vía con anticuerpos como nivolumab busca reducir la actividad de las Treg y restaurar la función de los linfocitos T

efectores. Sin embargo, los ensayos clínicos han mostrado beneficios limitados debido a la barrera hematoencefálica y la complejidad del entorno tumoral. Los fármacos epigenéticos, como los inhibidores de BET (JQ1, I-BET151), han demostrado disminuir la expresión de PD-L1 en las células tumorales, reduciendo así la inducción de Treg y mejorando la infiltración de linfocitos T. Además, estos compuestos pueden rejuvenecer los linfocitos T agotados, restaurando su función efectora. El estudio propone que la combinación terapéutica entre inhibidores epigenéticos y bloqueadores de puntos de control podría superar la resistencia inmunitaria. Ejemplos prometedores incluyen 5-azacitidina + pembrolizumab, entinostat + pembrolizumab y vorinostat + pembrolizumab, estrategias que buscan modular la inmunosupresión mediada por Treg y mejorar la eficacia de la inmunoterapia en GBM. De acuerdo con la tabla 3.2, según Suryadevara et al. (2015), las células T reguladoras (Treg) actúan como un importante punto de control inmunosupresor en los gliomas malignos, expresando CD25 (IL-2R α) y contribuyendo a la tolerancia tumoral junto con moléculas como PD-L1 (B7-H1). Para contrarrestar su efecto, se han desarrollado estrategias de linfodepleción preparativa mediante quimioterapia o radiación, que reducen la población de Treg y favorecen la expansión de células T adoptivamente transferidas, como las CAR-T. Además, los anticuerpos monoclonales anti-CD25 bloquean de forma selectiva el receptor α de IL-2, disminuyendo las Treg durante la linfopenia sin afectar significativamente otras células inmunes. Estas intervenciones buscan restaurar la inmunidad antitumoral y potenciar la eficacia de las inmunoterapias emergentes en gliomas, especialmente en combinación con terapias celulares adoptivas. De acuerdo con la tabla 3.3, según Majc et al. (2021), las células T reguladoras (Treg)

son actores clave en la inmunosupresión del glioblastoma (GBM), ya que expresan CTLA-4 y PD-1, mientras que las células tumorales sobreexpresan PD-L1, bloqueando la respuesta de los linfocitos T. Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), como los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1, buscan revertir esta supresión; sin embargo, los ensayos clínicos han mostrado beneficios limitados debido a la barrera hematoencefálica, la escasa infiltración de linfocitos T y el microambiente tumoral inmunosupresor. Además, la enzima IDO1, sobreexpresada en el GBM, degrada el triptófano y activa la vía IDO–quinurenina–AhR, que induce Treg y suprime linfocitos CD8⁺. Los inhibidores de IDO, solos o combinados con ICI, han mostrado eficacia en modelos preclínicos. Por otro lado, los virus oncolíticos no solo destruyen células tumorales, sino que también disminuyen Treg e incrementan IFN- γ , potenciando la inmunidad antitumoral. La combinación de virus oncolíticos, CAR-T y bloqueo de puntos de control se perfila como una estrategia prometedora para superar la resistencia mediada por Treg y mejorar la supervivencia en GBM. De acuerdo con la tabla 3.4, según Zeng et al. (2021), las células T reguladoras (Treg) mantienen su actividad inmunosupresora en el microambiente del glioblastoma (GBM) gracias a la expresión del factor FOXP3, regulado por mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas. Factores tumorales como TGF- β , la hipoxia y metabolitos como la quinurenina (producida por IDO) refuerzan esta estabilidad, promoviendo la diferenciación y función supresora de las Treg. La viroterapia oncolítica (VO) surge como una estrategia innovadora, ya que utiliza virus capaces de infectar y destruir selectivamente células tumorales, liberando antígenos tumorales y activando la inmunidad adaptativa mediante la infiltración de linfocitos

T CD8⁺. Este enfoque transforma un microambiente “frío” en uno inmunológicamente activo, mejorando la eficacia de otras inmunoterapias. Las combinaciones con bloqueo de puntos de control (PD-1/PD-L1), terapia CAR-T, vacunas de células dendríticas o citocinas como IL-12 y GM-CSF potencian la respuesta antitumoral y reducen la influencia inmunosupresora de las Treg. De acuerdo con la tabla 3.5, según Según Datsi y Sorg (2021), el microambiente tumoral (TME) del glioblastoma (GBM) es fuertemente inmunosupresor, dominado por la expresión de PD-L1 en células tumorales e inmunitarias, que al unirse a PD-1 en los linfocitos T citotóxicos (LTC) inhibe su activación y permite la evasión inmunitaria tumoral. En este entorno, las células T reguladoras (Treg) constituyen un componente esencial de la supresión, manteniendo su fenotipo inmunorregulador mediante modificaciones epigenéticas como metilación del ADN, acetilación de histonas y regulación de FOXP3 que refuerzan su estabilidad. Frente a esta barrera, las vacunas de células dendríticas (DC) y las vacunas de ARNm buscan reactivar la inmunidad antitumoral al inducir la presentación de antígenos asociados a tumores (AAT) y neoantígenos en moléculas del CMH, estimulando linfocitos CD8⁺ y CD4⁺. Para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), se han desarrollado sistemas innovadores como nanopartículas lipídicas (NPL), ultrasonido focalizado, vectores virales y sistemas basados en hidrogel, que mejoran la entrega intracerebral y potencian la eficacia de la inmunoterapia en GBM. De acuerdo con la tabla 3.6, según Daubon et al. (2020), las células T reguladoras (Treg) del glioblastoma (GBM) expresan altos niveles de CTLA-4 y PD-1, mientras que las células tumorales sobreexpresan PD-L1, lo que permite la supresión de los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺) y facilita la evasión inmunitaria. El

bloqueo de estos puntos de control inmunitarios mediante anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 o anti-CTLA-4 busca restaurar la función efectora de las células T, aunque los ensayos clínicos han mostrado beneficios limitados debido al entorno cerebral altamente inmunosupresor. El reclutamiento y mantenimiento de Treg es impulsado por citocinas inmunorreguladoras como TGF- β e IL-10, así como por la enzima IDO1, que promueven su expansión en el tumor. En este contexto, la inhibición de estas vías representa una estrategia prometedora para reducir la actividad supresora de las Treg. Los modelos preclínicos han demostrado que la combinación de inhibidores de puntos de control con virus oncolíticos o citocinas mejora la eficacia terapéutica; por ejemplo, la terapia triple (anti-CTLA-4 + anti-PD-1 + virus HSV modificado con IL-12) eliminó la mayoría de los tumores en ratones al depletar Treg y reactivar linfocitos CD4⁺ y CD8⁺. De acuerdo con la tabla 3.7, según Mende et al. (2021), las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel central en la inmunosupresión del glioblastoma (GBM) mediante la expresión de moléculas inhibitoras como CTLA-4 y PD-1. El bloqueo de CTLA-4 reduce la supresión mediada por Treg y potencia la activación de los linfocitos T efectores, mientras que la inhibición del eje PD-1/PD-L1 altamente expresado en las células GBM, restaura la función citotóxica de las células T. Aunque los ensayos clínicos con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han mostrado resultados limitados, su uso combinado o en régimen neoadyuvante ha demostrado mejoras en la supervivencia de algunos pacientes. Además, las citocinas inmunorreguladoras como TGF- β e IL-10 favorecen el reclutamiento y mantenimiento de Treg, por lo que su bloqueo terapéutico se considera una estrategia prometedora para restaurar la inmunidad antitumoral. Del mismo modo, la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa

(IDO1), frecuentemente sobreexpresada en GBM, promueve la expansión de Treg y la inhibición de linfocitos T efectores; por ello, los inhibidores de IDO, solos o combinados con anti-PD-1, se evalúan como alternativa inmunoterapéutica. Finalmente, estudios preclínicos indican que la combinación de ICI con vacunas, virus oncolíticos o terapias adoptivas (CAR-T o TIL) puede superar la supresión mediada por Treg y potenciar la respuesta antitumoral. De acuerdo con la tabla 3.8, según Awuah et al. (2024), en el glioma, las células tumorales y los macrófagos asociados al glioma (GAM) expresan PD-L1, que al interactuar con PD-1 en los linfocitos T citotóxicos (CTL) induce su agotamiento funcional y reduce la respuesta inmunitaria antitumoral. Además, el receptor CTLA-4, presente en las células T reguladoras (Treg), compite con CD28 por la unión a CD80/CD86 en las células presentadoras de antígenos, reforzando la supresión inmunitaria. La identidad y función de las Treg dependen del factor de transcripción FOXP3, cuya expresión requiere una estabilización epigenética mediada por procesos de metilación del ADN, acetilación/desacetilación de histonas y ubiquitinación, que consolidan su fenotipo inmunosupresor en el microambiente del glioma. Estas modificaciones epigenéticas garantizan la persistencia y eficacia supresora de las Treg, contribuyendo a la resistencia del tumor frente a la inmunoterapia. En cuanto al tratamiento convencional, la resección quirúrgica, la radioterapia posoperatoria (≈ 60 Gy) y la quimioterapia con temozolomida (TMZ) constituyen la base terapéutica, aunque persisten limitaciones como la alta recurrencia tumoral, la invasión difusa, la resistencia a fármacos y la barrera hematoencefálica (BHE), que obstaculiza la eficacia de las estrategias inmunoterapéuticas. De acuerdo con la tabla 3.9, según Alphanbéry (2020), las nanoterapias representan una estrategia

prometedora para el tratamiento del glioblastoma (GBM), ya que permiten modular el microambiente tumoral, disminuir la inmunosupresión mediada por las células T reguladoras (Treg) y potenciar la eficacia de las inmunoterapias, como los inhibidores de puntos de control inmunitario. Estas células Treg dependen de mecanismos epigenéticos incluyendo la metilación del ADN, la acetilación de histonas y la regulación de ARN largos no codificantes (lncRNA) para mantener la expresión estable de FOXP3, el principal factor que controla su función supresora. En este contexto, las nanopartículas ofrecen múltiples aplicaciones terapéuticas: la hipertermia magnética, que utiliza nanopartículas de óxido de hierro para generar calor localizado y destruir células tumorales; el transporte dirigido de fármacos, que mejora la penetración a través de la barrera hematoencefálica y la acumulación en el tejido tumoral; y las terapias combinadas, donde las nanopartículas sirven como portadores de agentes quimioterapéuticos, radiosensibilizadores o inmunomoduladores, potenciando las respuestas inmunitarias antitumorales y reduciendo la resistencia terapéutica. De acuerdo con la tabla 3.10, según Simonelli et al. (2018), los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), como los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1, actúan suprimiendo las vías inhibitorias presentes en las células T reguladoras (Treg) y en las células tumorales, reduciendo así su efecto inmunosupresor. Los ensayos clínicos han mostrado resultados variables; sin embargo, algunos pacientes con glioblastoma (GBM) han respondido favorablemente, sobre todo cuando estas terapias se aplican en regímenes neoadyuvantes o en combinación con otras estrategias inmunoterapéuticas.

En cuanto a la modulación epigenética, fármacos como los inhibidores de HDAC

(vorinostat, entinostat) y de DNMT (5-azacitidina, decitabina) pueden desestabilizar la expresión de FOXP3 en las células Treg, debilitando su fenotipo supresor. Asimismo, los inhibidores de BET (como JQ1) y los silenciadores de lncRNA (HOTAIR, LINC00470) contribuyen a alterar su estabilidad epigenética. Por otro lado, las terapias de transferencia adoptiva de células (ACT) incluyendo células T CAR y linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) suelen acompañarse de protocolos de linfodepleción (mediante radioterapia o ciclofosfamida) que reducen las poblaciones de Treg y facilitan la expansión de los linfocitos efectoros antitumorales transferidos. De acuerdo con la tabla 3.11, según Oh et al. (2015), el glioblastoma multiforme (GBM) se caracteriza por una fuerte inmunosupresión mediada por la vía PD-1/PD-L1, donde PD-L1 (B7-H1), expresado por las células tumorales, se une al receptor PD-1 en los linfocitos T, induciendo su apoptosis y permitiendo que el tumor evada la vigilancia inmunitaria. Se plantea que el bloqueo de esta interacción mediante anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 podría potenciar la eficacia de las vacunas antitumorales. En cuanto a la regulación molecular de las células T reguladoras (Treg), su estabilidad funcional depende del mantenimiento de la expresión del factor de transcripción FOXP3, controlada por mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas. En el GBM, los ARN largos no codificantes (lncRNA), como HOTAIR y LINC00470, se encuentran sobreexpresados y actúan promoviendo la expresión de PD-L1 mediante la participación de la proteína BRD4, un miembro de la familia BET. La inhibición farmacológica de BET (por ejemplo, con JQ1 o I-BET151) puede reducir la expresión de HOTAIR y PD-L1, favoreciendo así la infiltración y activación de linfocitos T. Las estrategias vacunales en evaluación incluyen vacunas peptídicas,

vacunas de células dendríticas, vacunas basadas en proteínas de choque térmico (HSP) y vacunas con virus oncolíticos, estos últimos diseñados para infectar selectivamente las células tumorales, inducir muerte celular inmunogénica y liberar antígenos tumorales que estimulan una respuesta inmune adaptativa eficaz.

VI. CONCLUSIONES

1. El glioblastoma multiforme (GBM) continúa siendo el tumor cerebral más letal en adultos, con una supervivencia media que rara vez supera los 15 meses a pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento. Su elevada letalidad se debe a características intrínsecas como la gran heterogeneidad celular, la alta capacidad invasiva de las células tumorales y un microambiente tumoral marcadamente inmunosupresor, lo que facilita la recurrencia en más del 90% de los casos.

2. La biología del GBM se caracteriza por una heterogeneidad espacial y temporal, plasticidad celular, células tipo madre y un microambiente inmunosupresor dominado por células mieloides y Treg. Estos elementos limitan la eficacia de terapias dirigidas e inmunoterapias. A pesar de los avances, el fracaso terapéutico se explica por la persistencia de células tumorales residuales, la resistencia intrínseca del tumor y la inmunosupresión sostenida del microambiente. La recurrencia casi universal y la supervivencia limitada reflejan que los enfoques actuales no modifican de manera sustancial la historia natural de la enfermedad.

3. El tratamiento convencional sigue siendo resección quirúrgica máxima, seguida de radioterapia y temozolomida como quimioterapia adyuvante. También se utiliza la tecnología de Tumor Treating Fields (TTFields) como terapia de mantenimiento. Todo esto ha mostrado beneficios limitados y no ha logrado un cambio sustancial en el pronóstico. Las estrategias inmunoterapéuticas, como el bloqueo de puntos de control inmunitarios, vacunas tumorales, terapia adoptiva de linfocitos T y virus oncolíticos, han generado expectativas, pero su eficacia se ve restringida por los mecanismos de escape tumoral y la inmunosupresión del microambiente.

VII. RECOMENDACIONES

1. Profundizar en la caracterización fenotípica y funcional de las células T reguladoras (Treg) en el microambiente del GBM.

Se recomienda realizar estudios que identifiquen de forma precisa las subpoblaciones de linfocitos T reguladores presentes en el glioblastoma (como FOXP3⁺, CD4⁺CD25^{high}, CD39⁺, CD73⁺ y Tregs tipo 1 [Tr1]), así como sus marcadores metabólicos y epigenéticos distintivos. La caracterización detallada de estas variantes permitiría comprender su grado de supresión, su asociación con el pronóstico clínico y su influencia en la resistencia a la inmunoterapia.

2. Desarrollar estrategias terapéuticas específicas para la modulación selectiva de las células T reguladoras (Treg).

Es esencial avanzar hacia intervenciones que reduzcan la inmunosupresión sin inducir autoinmunidad sistémica. Se sugiere priorizar el bloqueo selectivo de las Tregs intratumorales mediante el uso de anticuerpos anti-CD25 optimizados para citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o terapias dirigidas a Receptores de quimiocinas (CCR8), un marcador altamente expresado en los Treg del entorno tumoral. Estas aproximaciones podrían aplicarse de forma local o perioperatoria para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad.

3. Integrar terapias combinadas que incluyan el bloqueo de las células T reguladoras (Treg) con inmunoterapias activadoras.

Dado que las Treg reducen la eficacia de tratamientos como las vacunas tumorales, las terapias CAR-T y los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), se recomienda la combinación secuencial o simultánea de estrategias anti-Treg con inmunoterapias activadoras. Por ejemplo, la administración de anti factor de

crecimiento transformante beta (anti-TGF- β) o inhibidores de adenosina (CD39/CD73) junto con anti-PD-1 o anti-CTLA-4 podría mejorar la infiltración de linfocitos T efectores y potenciar la respuesta antitumoral.

4. Promover líneas de investigación enfocadas en la reprogramación funcional de las células T reguladoras (Treg).

Además de la depleción, se sugiere investigar métodos de reprogramación funcional de las Tregs para reducir su capacidad inmunosupresora. Entre las estrategias recomendadas destacan el uso de agonistas Receptores coestimuladores (TNFRSF4/TNFRSF18) OX40 y GITR, la inhibición de TGF- β , y la modulación epigenética o metabólica mediante inhibidores de Histona desacetilasa (HDAC), ADN Metiltransferasa (DNMT) o Fosfatidilinositol-3-Cinasa Delta (PI3K δ). Estas aproximaciones podrían transformar a las Tregs en células menos supresoras y favorecer un microambiente inmunológico más favorable para las terapias antitumorales.

5. Impulsar ensayos clínicos traslacionales y el uso de biomarcadores para guiar terapias personalizadas.

Se recomienda diseñar ensayos clínicos neoadyuvantes y traslacionales que evalúen directamente el impacto de las terapias anti-Treg en el tejido tumoral y en el líquido cefalorraquídeo. Además, debe promoverse la estratificación de pacientes según biomarcadores como la densidad intratumoral de FOXP3⁺, la expresión de CD39/CD73 y las firmas de TGF- β , con el fin de adaptar las intervenciones inmunoterapéuticas a las características específicas del microambiente tumoral de cada paciente.

En conjunto, estas recomendaciones apuntan a profundizar en la comprensión del papel inmunosupresor de las Treg y a desarrollar estrategias terapéuticas más específicas, seguras y combinadas que permitan superar la resistencia inmunológica característica del glioblastoma multiforme. La integración de enfoques moleculares, inmunológicos y traslacionales resulta indispensable para transformar los hallazgos básicos en intervenciones clínicas efectivas y personalizadas.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alphanbéry E. (2020). Nano-Therapies for Glioblastoma Treatment. *Cancers*, 12(1), 242. <https://doi.org/10.3390/cancers12010242>
2. An, Z., Aksoy, O., Zheng, T., Fan, Q. W., & Weiss, W. A. (2018). Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene*, 37(12), 1561–1575. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0045-7>
3. Andrew Awuah, W., Shah, M. H., Tan, J. K., Ranganathan, S., Sanker, V., Darko, K., Tenkorang, P. O., Adageba, B. B., Ahluwalia, A., Shet, V., Aderinto, N., Kundu, M., Abdul-Rahman, T., & Atallah, O. (2024). Immunotherapeutic advances in glioma management: The rise of vaccine-based approaches. *CNS neuroscience & therapeutics*, 30(9), e70013. <https://doi.org/10.1111/cns.70013>
4. Arina, A., Beckett, M., Fernandez, C., Zheng, W., Pitroda, S., Chmura, S. J., Luke, J. J., Forde, M., Hou, Y., Burnette, B., Mauceri, H., Lowy, I., Sims, T., Khodarev, N., Fu, Y. X., & Weichselbaum, R. R. (2019). Tumor-reprogrammed resident T cells resist radiation to control tumors. *Nature Communications*, 10(1), Article 3959. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11906-2>
5. Bagley, S. J., Logun, M., Fraietta, J. A., Wang, X., Desai, A. S., Bagley, L. J., Nabavizadeh, A., Jarocha, D., Martins, R., Maloney, E., Lledo, L., Stein, C., Marshall, A., Leskowitz, R., Jadowsky, J. K., Christensen, S., Oner, B. S., Plesa, G., Brennan, A., Gonzalez, V., ... O'Rourke, D. M. (2024). Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13R α 2 in

- recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. *Nature medicine*, 30(5), 1320–1329. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02893-z>
6. Basheer, A. S., Abas, F., Othman, I., & Naidu, R. (2021). Role of Inflammatory Mediators, Macrophages, and Neutrophils in Glioma Maintenance and Progression: Mechanistic Understanding and Potential Therapeutic Applications. *Cancers*, 13(16), 4226. <https://doi.org/10.3390/cancers13164226>
 7. Bikfalvi, A., da Costa, C. A., Avril, T., Barnier, J. V., Bauchet, L., Brisson, L., Cartron, P. F., Castel, H., Chevet, E., Chneiweiss, H., Clavreul, A., Constantin, B., Coronas, V., Daubon, T., Dontenwill, M., Ducray, F., Enz-Werle, N., Figarella-Branger, D., Fournier, I., Frenel, J. S., ... Virolle, T. (2023). Challenges in glioblastoma research: focus on the tumor microenvironment. *Trends in cancer*, 9(1), 9–27. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.09.005>
 8. Blinova, V. G., & Zhdanov, D. D. (2024). Many Faces of Regulatory T Cells: Heterogeneity or Plasticity?. *Cells*, 13(11), 959. <https://doi.org/10.3390/cells13110959>
 9. Brown, C. E., Alizadeh, D., Starr, R., Weng, L., Wagner, J. R., Naranjo, A., Ostberg, J. R., Blanchard, M. S., Kilpatrick, J., Simpson, J., Kurien, A., Priceman, S. J., Wang, X., Harshbarger, T. L., D'Apuzzo, M., Ressler, J. A., Jensen, M. C., Barish, M. E., Chen, M., Portnow, J., ... Badie, B. (2016). Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *The New England journal of medicine*, 375(26), 2561–2569. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610497>

10. Burster, T., Gärtner, F., Bulach, C., Zhanapiya, A., Gihring, A., & Knippschild, U. (2021). Regulation of MHC I Molecules in Glioblastoma Cells and the Sensitizing of NK Cells. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *14*(3), 236. <https://doi.org/10.3390/ph14030236>
11. Cahill, K. E., Morshed, R. A., & Yamini, B. (2016). Nuclear factor- κ B in glioblastoma: insights into regulators and targeted therapy. *Neuro-oncology*, *18*(3), 329–339. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov265>
12. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat, D. J., Verhaak, R. G., Aldape, K. D., Yung, W. K., Salama, S. R., Cooper, L. A., Rheinbay, E., Miller, C. R., Vitucci, M., Morozova, O., Robertson, A. G., Noushmehr, H., Laird, P. W., Cherniack, A. D., Akbani, R., Huse, J. T., Ciriello, G., Poisson, L. M., Barnholtz-Sloan, J. S., ... Zhang, J. (2015). Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *The New England journal of medicine*, *372*(26), 2481–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>
13. Cao, J. Y., Guo, Q., Guan, G. F., Zhu, C., Zou, C. Y., Zhang, L. Y., Cheng, W., Wang, G. L., Cheng, P., Wu, A. H., & Li, G. Y. (2020). Elevated lymphocyte specific protein 1 expression is involved in the regulation of leukocyte migration and immunosuppressive microenvironment in glioblastoma. *Aging*, *12*(2), 1656–1684. <https://doi.org/10.18632/aging.102706>
14. Chen, Z., & Hambarzumyan, D. (2018). Immune Microenvironment in Glioblastoma Subtypes. *Frontiers in immunology*, *9*, 1004. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01004>

15. Chen, F., Wendl, M. C., Wyczalkowski, M. A., Bailey, M. H., Li, Y., & Ding, L. (2021). Moving pan-cancer studies from basic research toward the clinic. *Nature cancer*, 2(9), 879–890. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00250-4>
16. Chin, C., Lunking, E. S., de la Fuente, M., & Ayad, N. G. (2018). Immunotherapy and Epigenetic Pathway Modulation in Glioblastoma Multiforme. *Frontiers in oncology*, 8, 521. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00521>
17. Cho, H. R., Kumari, N., Thi Vu, H., Kim, H., Park, C. K., & Choi, S. H. (2019). Increased Antiangiogenic Effect by Blocking CCL2-dependent Macrophages in a Rodent Glioblastoma Model: Correlation Study with Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI. *Scientific reports*, 9(1), 11085. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47438-4>
18. Chongsathidkiet, P., Jackson, C., Koyama, S., Loebel, F., Cui, X., Farber, S. H., Woroniecka, K., Elsamadicy, A. A., Dechant, C. A., Kemeny, H. R., Sanchez-Perez, L., Cheema, T. A., Souders, N. C., Herndon, J. E., Coumans, J. V., Everitt, J. I., Nahed, B. V., Sampson, J. H., Gunn, M. D., Martuza, R. L., ... Fecci, P. E. (2018). Sequestration of T cells in bone marrow in the setting of glioblastoma and other intracranial tumors. *Nature medicine*, 24(9), 1459–1468. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0135-2>
19. Daneman, R., & Prat, A. (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(1), a020412. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>

20. Dapash, M., Hou, D., Castro, B., Lee-Chang, C., & Lesniak, M. S. (2021). The Interplay between Glioblastoma and Its Microenvironment. *Cells*, *10*(9), 2257. <https://doi.org/10.3390/cells10092257>
21. Datsi, A., & Sorg, R. V. (2021). Dendritic Cell Vaccination of Glioblastoma: Road to Success or Dead End. *Frontiers in immunology*, *12*, 770390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770390>
22. Daubon, T., Hemadou, A., Romero Garmendia, I., & Saleh, M. (2020). Glioblastoma Immune Landscape and the Potential of New Immunotherapies. *Frontiers in immunology*, *11*, 585616. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585616>
23. Davidson, T. B., Lee, A., Hsu, M., Sedighim, S., Orpilla, J., Treger, J., Mastall, M., Roesch, S., Rapp, C., Galvez, M., Mochizuki, A., Antonios, J., Garcia, A., Kotecha, N., Bayless, N., Nathanson, D., Wang, A., Everson, R., Yong, W. H., Cloughesy, T. F., ... Prins, R. M. (2019). Expression of PD-1 by T Cells in Malignant Glioma Patients Reflects Exhaustion and Activation. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *25*(6), 1913–1922. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1176>
24. Dewdney, B., Jenkins, M. R., Best, S. A., Freytag, S., Prasad, K., Holst, J., Endersby, R., & Johns, T. G. (2023). From signalling pathways to targeted therapies: unravelling glioblastoma's secrets and harnessing two decades of progress. *Signal transduction and targeted therapy*, *8*(1), 400. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01637-8>

25. DiDomenico, J., Lamano, J. B., Oyon, D., Li, Y., Veliceasa, D., Kaur, G., Ampie, L., Choy, W., Lamano, J. B., & Bloch, O. (2018). The immune checkpoint protein PD-L1 induces and maintains regulatory T cells in glioblastoma. *Oncoimmunology*, 7(7), e1448329. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1448329>
26. Di Nunno, V., Franceschi, E., Tosoni, A., Gatto, L., Bartolini, S., & Brandes, A. A. (2022). Glioblastoma Microenvironment: From an Inviolable Defense to a Therapeutic Chance. *Frontiers in oncology*, 12, 852950. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.852950>
27. Doheny, D., Manore, S. G., Wong, G. L., & Lo, H. W. (2020). Hedgehog Signaling and Truncated GLI1 in Cancer. *Cells*, 9(9), 2114. <https://doi.org/10.3390/cells9092114>
28. Dubinski, D., Wölfer, J., Hasselblatt, M., Schneider-Hohendorf, T., Bogdahn, U., Stummer, W., Wiendl, H., & Grauer, O. M. (2016). CD4+ T effector memory cell dysfunction is associated with the accumulation of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in glioblastoma patients. *Neuro-oncology*, 18(6), 807–818. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov280>
29. Fang, Y., Li, X., & Tian, R. (2024). Unlocking Glioblastoma Vulnerabilities with CRISPR-Based Genetic Screening. *International journal of molecular sciences*, 25(11), 5702. <https://doi.org/10.3390/ijms25115702>
30. Fu, M., Xue, B., Miao, X., & Gao, Z. (2025). Overcoming immunotherapy resistance in glioblastoma: challenges and emerging strategies. *Frontiers*

in *pharmacology*, 16, 1584688.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1584688>

31. Gardell, J. L., Matsumoto, L. R., Chinn, H., DeGolier, K. R., Kreuser, S. A., Prieskorn, B., Balcaitis, S., Davis, A., Ellenbogen, R. G., & Crane, C. A. (2020). Human macrophages engineered to secrete a bispecific T cell engager support antigen-dependent T cell responses to glioblastoma. *Journal for immunotherapy of cancer*, 8(2), e001202.
<https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001202>
32. Garima, G., Thanvi, S., Singh, A., & Verma, V. (2022). Epidermal Growth Factor Receptor Variant III Mutation, an Emerging Molecular Marker in Glioblastoma Multiforme Patients: A Single Institution Study on the Indian Population. *Cureus*, 14(6), e26412.
<https://doi.org/10.7759/cureus.26412>
33. Giering, A., Pszczolkowska, D., Walentynowicz, K. A., Rajan, W. D., & Kaminska, B. (2017). Immune microenvironment of gliomas. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 97(5), 498–518. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.19>
34. Grech, N., Dalli, T., Mizzi, S., Meilak, L., Calleja, N., & Zrinzo, A. (2020). Rising Incidence of Glioblastoma Multiforme in a Well-Defined Population. *Cureus*, 12(5), e8195. <https://doi.org/10.7759/cureus.8195>
35. Gomes, I., Oliveira, R. J. D. S., & Girol, A. P. (2025). Signaling pathways in glioblastoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 209, 104647.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104647>

36. Grabowski, M. M., Sankey, E. W., Ryan, K. J., Chongsathidkiet, P., Lorrey, S. J., Wilkinson, D. S., & Fecci, P. E. (2021). Immune suppression in gliomas. *Journal of neuro-oncology*, *151*(1), 3–12. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03483-y>
37. Grochans, S., Cybulska, A. M., Simińska, D., Korbecki, J., Kojder, K., Chlubek, D., & Baranowska-Bosiacka, I. (2022). Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers*, *14*(10), 2412. <https://doi.org/10.3390/cancers14102412>
38. Guo, X. Y., Zhang, G. H., Wang, Z. N., Duan, H., Xie, T., Liang, L., Cui, R., Hu, H. R., Wu, Y., Dong, J. J., He, Z. Q., & Mou, Y. G. (2021). A novel Foxp3-related immune prognostic signature for glioblastoma multiforme based on immunogenomic profiling. *Aging*, *13*(3), 3501–3517. <https://doi.org/10.18632/aging.202282>
39. Han, Y., Liu, D., & Li, L. (2020). PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *American journal of cancer research*, *10*(3), 727–742.
40. Hariyanto, A. D., Permata, T. B. M., & Gondhowiardjo, S. A. (2022). Role of CD4+CD25+FOXP3+ TReg cells on tumor immunity. *Immunological medicine*, *45*(2), 94–107. <https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1975228>
41. Hernández, A., Domènech, M., Muñoz-Mármol, A. M., Carrato, C., & Balana, C. (2021). Glioblastoma: Relationship between Metabolism and Immunosuppressive Microenvironment. *Cells*, *10*(12), 3529. <https://doi.org/10.3390/cells10123529>
42. Herrera-Rios, D., Li, G., Khan, D., Tsiampali, J., Nickel, A. C., Aretz, P., Hewera, M., Suwala, A. K., Jiang, T., Steiger, H. J., Kamp, M. A.,

- Muhammad, S., Hänggi, D., Maciaczyk, J., Zhang, W., & Kahlert, U. D. (2020). A computational guided, functional validation of a novel therapeutic antibody proposes Notch signaling as a clinical relevant and druggable target in glioma. *Scientific reports*, *10*(1), 16218. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72480-y>
43. Himes, B. T., Geiger, P. A., Ayasoufi, K., Bhargav, A. G., Brown, D. A., & Parney, I. F. (2021). Immunosuppression in Glioblastoma: Current Understanding and Therapeutic Implications. *Frontiers in oncology*, *11*, 770561. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.770561>
44. Hu, Z., Ott, P. A., & Wu, C. J. (2018). Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nature reviews. Immunology*, *18*(3), 168–182. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.131>
45. Huang, T., Li, F., Wang, Y., Gu, J., & Lu, L. (2024). Tumor-infiltrating regulatory T cell: A promising therapeutic target in tumor microenvironment. *Chinese medical journal*, *137*(24), 2996–3009. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003450>
46. Hung, A. L., Maxwell, R., Theodros, D., Belcaid, Z., Mathios, D., Luksik, A. S., Kim, E., Wu, A., Xia, Y., Garzon-Muvdi, T., Jackson, C., Ye, X., Tyler, B., Selby, M., Korman, A., Barnhart, B., Park, S. M., Youn, J. I., Chowdhury, T., Park, C. K., ... Lim, M. (2018). TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM. *Oncoimmunology*, *7*(8), e1466769. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1466769>

47. Jezierzański, M., Nafalska, N., Stopyra, M., Furgoń, T., Miciak, M., Kabut, J., & Gisterek-Grocholska, I. (2024). Temozolomide (TMZ) in the Treatment of Glioblastoma Multiforme-A Literature Review and Clinical Outcomes. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, *31*(7), 3994–4002. <https://doi.org/10.3390/curroncol31070296>
48. Khaddour, K., Johanns, T. M., & Ansstas, G. (2020). The Landscape of Novel Therapeutics and Challenges in Glioblastoma Multiforme: Contemporary State and Future Directions. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *13*(11), 389. <https://doi.org/10.3390/ph13110389>
49. Keskin, D. B., Anandappa, A. J., Sun, J., Tirosh, I., Mathewson, N. D., Li, S., Oliveira, G., Giobbie-Hurder, A., Felt, K., Gjini, E., Shukla, S. A., Hu, Z., Li, L., Le, P. M., Allesøe, R. L., Richman, A. R., Kowalczyk, M. S., Abdelrahman, S., Geduldig, J. E., Charbonneau, S., ... Reardon, D. A. (2019). Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature*, *565*(7738), 234–239. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0792-9>
50. Klein Geltink, R. I., Kyle, R. L., & Pearce, E. L. (2018). Unraveling the Complex Interplay Between T Cell Metabolism and Function. *Annual Review of Immunology*, *36*(1), 461–488. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053019>
51. Langhans, B., Nischalke, H. D., Krämer, B., Dold, L., Lutz, P., Mohr, R., Vogt, A., Toma, M., Eis-Hübinger, A. M., Nattermann, J., Strassburg, C. P., Gonzalez-Carmona, M. A., & Spengler, U. (2019). Role of regulatory T cells and checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer*

immunology, immunotherapy : *CII*, 68(12), 2055–2066.
<https://doi.org/10.1007/s00262-019-02427-4>

52. Le Rhun, E., Preusser, M., Roth, P., Reardon, D. A., van den Bent, M., Wen, P., Reifenberger, G., & Weller, M. (2019). Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer treatment reviews*, 80, 101896.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101896>
53. Li, C., Jiang, P., Wei, S., Xu, X., & Wang, J. (2020). Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Molecular cancer*, 19(1), 116.
<https://doi.org/10.1186/s12943-020-01234-1>
54. Li, Z., Liang, X., Chen, X., Chen, Y., Wang, F., Wang, S., Liao, Y., & Li, L. (2023). The role of thymus- and extrathymus-derived regulatory T cells in maternal-fetal tolerance. *Frontiers in immunology*, 14, 1109352.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1109352>
55. Li, Z., Liu, X., Guo, R., & Wang, P. (2016). CD4⁺Foxp3⁻ type 1 regulatory T cells in glioblastoma multiforme suppress T cell responses through multiple pathways and are regulated by tumor-associated macrophages. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 81(Pt A), 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.09.013>
56. Li, X., Sun, S., Zhang, W., Liang, Z., Fang, Y., Sun, T., Wan, Y., Ma, X., Zhang, S., Xu, Y., & Tian, R. (2024). Identification of genetic modifiers enhancing B7-H3-targeting CAR T cell therapy against glioblastoma through large-scale CRISPRi screening. *Journal of experimental &*

clinical cancer research : CR, 43(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03027-6>

57. Li, Z., Yang, F., Lu, S., Wu, X., Li, S., & Wang, M. (2025). Neuroimmunology-driven CAR T-cell therapeutics for gliomas: translational challenges and clinical trial paradigm innovation. *Cancer letters*, 631, 217928. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217928>
58. Lin, H., Liu, C., Hu, A., Zhang, D., Yang, H., & Mao, Y. (2024). Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: mechanistic insights and clinical perspectives. *Journal of hematology & oncology*, 17(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01544-7>
59. Liu, C., Shi, Q., Huang, X., Koo, S., Kong, N., & Tao, W. (2023). mRNA-based cancer therapeutics. *Nature reviews. Cancer*, 23(8), 526–543. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00586-2>
60. Liu, J. F., Wu, L., Yang, L. L., Deng, W. W., Mao, L., Wu, H., Zhang, W. F., & Sun, Z. J. (2018). Blockade of TIM3 relieves immunosuppression through reducing regulatory T cells in head and neck cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 37(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0713-7>
61. Liu, Y., Zhou, F., Ali, H., Lathia, J. D., & Chen, P. (2024). Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. *Cellular & molecular immunology*, 21(12), 1354–1375. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01226-x>

62. Losurdo, A., Di Muzio, A., Cianciotti, B. C., Dipasquale, A., Persico, P., Barigazzi, C., Bono, B., Feno, S., Pessina, F., Santoro, A., & Simonelli, M. (2024). T Cell Features in Glioblastoma May Guide Therapeutic Strategies to Overcome Microenvironment Immunosuppression. *Cancers*, *16*(3), 603. <https://doi.org/10.3390/cancers16030603>
63. Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-Oncology*, *23*(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
64. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*, *131*(6), 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
65. Lu, L., Barbi, J., & Pan, F. (2017). The regulation of immune tolerance by FOXP3. *Nature reviews. Immunology*, *17*(11), 703–717. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.75>
66. Lu, Y., & Man, X. Y. (2025). Diversity and function of regulatory T cells in health and autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*, *151*, 103357. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2025.103357>

67. Luoto, S., Hermelo, I., Vuorinen, E. M., Hannus, P., Kesseli, J., Nykter, M., & Granberg, K. J. (2018). Computational Characterization of Suppressive Immune Microenvironments in Glioblastoma. *Cancer research*, 78(19), 5574–5585. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3714>
68. Ma, C., Han, M., Heinrich, B., Fu, Q., Zhang, Q., Sandhu, M., Agdashian, D., Terabe, M., Berzofsky, J. A., Fako, V., Ritz, T., Longerich, T., Theriot, C. M., McCulloch, J. A., Roy, S., Yuan, W., Thovarai, V., Sen, S. K., Ruchirawat, M., Korangy, F., ... Greten, T. F. (2018). Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science (New York, N.Y.)*, 360(6391), eaan5931. <https://doi.org/10.1126/science.aan5931>
69. Magaña-Maldonado, R., Chávez-Cortez, E. G., Olascoaga-Arellano, N. K., López-Mejía, M., Maldonado-Leal, F. M., Sotelo, J., & Pineda, B. (2016). Immunological Evasion in Glioblastoma. *BioMed research international*, 2016, 7487313. <https://doi.org/10.1155/2016/7487313>
70. Majc, B., Novak, M., Kopitar-Jerala, N., Jewett, A., & Breznik, B. (2021). Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development. *Cells*, 10(2), 265. <https://doi.org/10.3390/cells10020265>
71. Mangani, D., Weller, M., & Roth, P. (2017). The network of immunosuppressive pathways in glioblastoma. *Biochemical pharmacology*, 130, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.011>

72. Mende, A. L., Schulte, J. D., Okada, H., & Clarke, J. L. (2021). Current Advances in Immunotherapy for Glioblastoma. *Current oncology reports*, 23(2), 21. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-01007-5>
73. Mitsuiki, N., Schwab, C., & Grimbacher, B. (2019). What did we learn from CTLA-4 insufficiency on the human immune system?. *Immunological reviews*, 287(1), 33–49. <https://doi.org/10.1111/imr.12721>
74. Mohan, A. A., Tomaszewski, W. H., Haskell-Mendoza, A. P., Hotchkiss, K. M., Singh, K., Reedy, J. L., Fecci, P. E., Sampson, J. H., & Khasraw, M. (2021). Targeting Immunometabolism in Glioblastoma. *Frontiers in oncology*, 11, 696402. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.696402>
75. Müller, S., Kohanbash, G., Liu, S. J., Alvarado, B., Carrera, D., Bhaduri, A., Watchmaker, P. B., Yagnik, G., Di Lullo, E., Malatesta, M., Amankulor, N. M., Kriegstein, A. R., Lim, D. A., Aghi, M., Okada, H., & Diaz, A. (2017). Single-cell profiling of human gliomas reveals macrophage ontogeny as a basis for regional differences in macrophage activation in the tumor microenvironment. *Genome biology*, 18(1), 234. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1362-4>
76. Nader, N. E., Frederico, S. C., Miller, T., Huq, S., Zhang, X., Kohanbash, G., & Hadjipanayis, C. G. (2024). Barriers to T Cell Functionality in the Glioblastoma Microenvironment. *Cancers*, 16(19), 3273. <https://doi.org/10.3390/cancers16193273>
77. Ng, A. T., Steve, T., Jamouss, K. T., Arham, A., Kawtharani, S., & Assi, H. I. (2024). The challenges and clinical landscape of glioblastoma

immunotherapy. *CNS oncology*, 13(1), 2415878.
<https://doi.org/10.1080/20450907.2024.2415878>

78. Oh, T., Sayegh, E. T., Fakurnejad, S., Chen, W., & Bloch, O. (2015). Vaccine therapies in malignant glioma. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(1), 508. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0508-y>
79. Ohtsu, N., Nakatani, Y., Yamashita, D., Ohue, S., Ohnishi, T., & Kondo, T. (2016). Eva1 Maintains the Stem-like Character of Glioblastoma-Initiating Cells by Activating the Noncanonical NF- κ B Signaling Pathway. *Cancer research*, 76(1), 171–181. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0884>
80. Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro-oncology*, 23(12 Suppl 2), iii1–iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>
81. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*. *BMJ*, 372, Article n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

82. Pan, Y., Zhou, H., Sun, Z., Zhu, Y., Zhang, Z., Han, J., Liu, Y., & Wang, Q. (2025). Regulatory T cells in solid tumor immunotherapy: effect, mechanism and clinical application. *Cell death & disease*, *16*(1), 277. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07544-w>
83. Paul, S., & Lal, G. (2017). The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in immunology*, *8*, 1124. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01124>
84. Platten, M., Nollen, E. A. A., Röhrig, U. F., Fallarino, F., & Opitz, C. A. (2019). Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nature reviews. Drug discovery*, *18*(5), 379–401. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0016-5>
85. Pombo Antunes, A. R., Scheyltjens, I., Duerinck, J., Neyns, B., Movahedi, K., & Van Ginderachter, J. A. (2020). Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies. *eLife*, *9*, e52176. <https://doi.org/10.7554/eLife.52176>
86. Pouyan, A., Ghorbanlo, M., Eslami, M., Jahanshahi, M., Ziaei, E., Salami, A., Mokhtari, K., Shahpasand, K., Farahani, N., Meybodi, T. E., Entezari, M., Taheriazam, A., Hushmandi, K., & Hashemi, M. (2025). Glioblastoma multiforme: insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies. *Molecular cancer*, *24*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02267-0>
87. PRISMA Statement. (2020). *PRISMA 2020 flow diagram* [Figura]. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>

88. Razavi, S. M., Lee, K. E., Jin, B. E., Aujla, P. S., Gholamin, S., & Li, G. (2016). Immune Evasion Strategies of Glioblastoma. *Frontiers in surgery*, 3, 11. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00011>
89. Reardon, D. A., Brandes, A. A., Omuro, A., Mulholland, P., Lim, M., Wick, A., Baehring, J., Ahluwalia, M. S., Roth, P., Bähr, O., Phuphanich, S., Sepulveda, J. M., De Souza, P., Sahebjam, S., Carleton, M., Tatsuoka, K., Taitt, C., Zwirter, R., Sampson, J., & Weller, M. (2020). Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 6(7), 1003–1010. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>
90. Reardon, D. A., Gokhale, P. C., Klein, S. R., Ligon, K. L., Rodig, S. J., Ramkissoon, S. H., Jones, K. L., Conway, A. S., Liao, X., Zhou, J., Wen, P. Y., Van Den Abbeele, A. D., Hodi, F. S., Qin, L., Kohl, N. E., Sharpe, A. H., Dranoff, G., & Freeman, G. J. (2016). Glioblastoma Eradication Following Immune Checkpoint Blockade in an Orthotopic, Immunocompetent Model. *Cancer immunology research*, 4(2), 124–135. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0151>
91. Sakaguchi, S., Mikami, N., Wing, J. B., Tanaka, A., Ichiyama, K., & Ohkura, N. (2020). Regulatory T Cells and Human Disease. *Annual review of immunology*, 38, 541–566. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041717>
92. Sedgwick, A. J., Ghazanfari, N., Constantinescu, P., Mantamadiotis, T., & Barrow, A. D. (2020). The Role of NK Cells and Innate Lymphoid Cells

- in Brain Cancer. *Frontiers in immunology*, 11, 1549.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01549>
93. Seidel, J. A., Otsuka, A., & Kabashima, K. (2018). Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Frontiers in oncology*, 8, 86.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00086>
94. Sener, U., Ruff, M. W., & Campian, J. L. (2022). Immunotherapy in Glioblastoma: Current Approaches and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 23(13), 7046.
<https://doi.org/10.3390/ijms23137046>
95. Ser, M. H., Webb, M. J., Sener, U., & Campian, J. L. (2024). Immune Checkpoint Inhibitors and Glioblastoma: A Review on Current State and Future Directions. *Journal of immunotherapy and precision oncology*, 7(2), 97–110. <https://doi.org/10.36401/JIPO-23-34>
96. Sharma, P., Aaroe, A., Liang, J., & Puduvalli, V. K. (2023). Tumor microenvironment in glioblastoma: Current and emerging concepts. *Neuro-oncology advances*, 5(1), vdad009.
<https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad009>
97. Simonelli, M., Persico, P., Perrino, M., Zucali, P. A., Navarra, P., Pessina, F., Scorsetti, M., Bello, L., & Santoro, A. (2018). Checkpoint inhibitors as treatment for malignant gliomas: "A long way to the top". *Cancer treatment reviews*, 69, 121–131.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.016>

98. Singh, S., Dey, D., Barik, D., Mohapatra, I., Kim, S., Sharma, M., Prasad, S., Wang, P., Singh, A., & Singh, G. (2025). Glioblastoma at the crossroads: current understanding and future therapeutic horizons. *Signal transduction and targeted therapy*, *10*(1), 213. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02299-4>
99. Sobhani, N., Tardiel-Cyril, D. R., Davtyan, A., Generali, D., Roudi, R., & Li, Y. (2021). CTLA-4 in Regulatory T Cells for Cancer Immunotherapy. *Cancers*, *13*(6), 1440. <https://doi.org/10.3390/cancers13061440>
100. Sun, I. H., Oh, M. H., Zhao, L., Patel, C. H., Arwood, M. L., Xu, W., Tam, A. J., Blosser, R. L., Wen, J., & Powell, J. D. (2018). mTOR Complex 1 Signaling Regulates the Generation and Function of Central and Effector Foxp3⁺ Regulatory T Cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *201*(2), 481–492. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701477>
101. Suryadevara, C. M., Verla, T., Sanchez-Perez, L., Reap, E. A., Choi, B. D., Fecci, P. E., & Sampson, J. H. (2015). Immunotherapy for malignant glioma. *Surgical neurology international*, *6*(Suppl 1), S68–S77. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.151341>
102. Tomaszewski, W., Sanchez-Perez, L., Gajewski, T. F., & Sampson, J. H. (2019). Brain Tumor Microenvironment and Host State: Implications for Immunotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *25*(14), 4202–4210. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1627>
103. Tripathy, D. K., Panda, L. P., Biswal, S., & Barhwal, K. (2024). Insights into the glioblastoma tumor microenvironment: current and emerging

therapeutic approaches. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1355242.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1355242>

104. Veglia, F., Sanseviero, E., & Gabrilovich, D. I. (2021). Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nature reviews. Immunology*, 21(8), 485–498. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00490-y>
105. Verdugo, E., Puerto, I., & Medina, M. Á. (2022). An update on the molecular biology of glioblastoma, with clinical implications and progress in its treatment. *Cancer communications (London, England)*, 42(11), 1083–1111. <https://doi.org/10.1002/cac2.12361>
106. Virtuoso, A., D'Amico, G., Scalia, F., De Luca, C., Papa, M., Maugeri, G., D'Agata, V., Caruso Bavisotto, C., & D'Amico, A. G. (2024). The Interplay between Glioblastoma Cells and Tumor Microenvironment: New Perspectives for Early Diagnosis and Targeted Cancer Therapy. *Brain sciences*, 14(4), 331. <https://doi.org/10.3390/brainsci14040331>
107. Wang, H., Medina, R., Ye, J., Zhang, Y., Chakraborty, S., Valenzuela, A., Uher, O., Hadrava Vanova, K., Sun, M., Sang, X., Park, D. M., Zenka, J., Gilbert, M. R., Pacak, K., & Zhuang, Z. (2024). rWTC-MBTA Vaccine Induces Potent Adaptive Immune Responses Against Glioblastomas via Dynamic Activation of Dendritic Cells. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany)*, 11(14), e2308280. <https://doi.org/10.1002/advs.202308280>
108. Wang, H., Zhou, H., Xu, J., Lu, Y., Ji, X., Yao, Y., Chao, H., Zhang, J., Zhang, X., Yao, S., Wu, Y., & Wan, J. (2021). Different T-cell subsets in

glioblastoma multiforme and targeted immunotherapy. *Cancer letters*, 496, 134–143. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.09.028>

109. Waugh M. G. (2016). Chromosomal Instability and Phosphoinositide Pathway Gene Signatures in Glioblastoma Multiforme. *Molecular neurobiology*, 53(1), 621–630. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9034-9>
110. Wen, P. Y., Touat, M., Alexander, B. M., Mellinghoff, I. K., Ramkissoon, S., McCluskey, C. S., Pelton, K., Haidar, S., Basu, S. S., Gaffey, S. C., Brown, L. E., Martinez-Ledesma, J. E., Wu, S., Kim, J., Wei, W., Park, M. A., Huse, J. T., Kuhn, J. G., Rinne, M. L., Colman, H., ... Ligon, K. L. (2019). Buparlisib in Patients With Recurrent Glioblastoma Harboring Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway Activation: An Open-Label, Multicenter, Multi-Arm, Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(9), 741–750. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01207>
111. Wong, S. C., Kamarudin, M. N. A., & Naidu, R. (2021). Anticancer Mechanism of Curcumin on Human Glioblastoma. *Nutrients*, 13(3), 950. <https://doi.org/10.3390/nu13030950>
112. Woroniecka, K. I., Rhodin, K. E., Chongsathidkiet, P., Keith, K. A., & Fecci, P. E. (2018a). T-cell Dysfunction in Glioblastoma: Applying a New Framework. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(16), 3792–3802. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0047>

113. Woroniecka, K., Chongsathidkiet, P., Rhodin, K., Kemeny, H., Dechant, C., Farber, S. H., Elsamadicy, A. A., Cui, X., Koyama, S., Jackson, C., Hansen, L. J., Johanns, T. M., Sanchez-Perez, L., Chandramohan, V., Yu, Y. A., Bigner, D. D., Giles, A., Healy, P., Dranoff, G., Weinhold, K. J., ... Fecci, P. E. (2018b). T-Cell Exhaustion Signatures Vary with Tumor Type and Are Severe in Glioblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(17), 4175–4186. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1846>
114. Wu, W., Klockow, J. L., Zhang, M., Lafortune, F., Chang, E., Jin, L., Wu, Y., & Daldrup-Link, H. E. (2021). Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological research*, 171, 105780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105780>
115. Xiong, Z., Raphael, I., Olin, M., Okada, H., Li, X., & Kohanbash, G. (2024). Glioblastoma vaccines: past, present, and opportunities. *EBioMedicine*, 100, 104963. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104963>
116. Yang, T., Shi, Y., Liang, T., Xing, H., Ma, W., Li, Y. M., & Wang, Y. (2022). *Peptide vaccine against glioblastoma: from bench to bedside*. *Holistic Integrative Oncology*, 1, Article 21. <https://doi.org/10.1007/s44178-022-00021-w>
117. Zhai, L., Bell, A., Lodomersky, E., Lauing, K. L., Bollu, L., Nguyen, B., Genet, M., Kim, M., Chen, P., Mi, X., Wu, J. D., Schipma, M. J., Wray, B., Griffiths, J., Unwin, R. D., Clark, S. J., Acharya, R., Bao, R.,

- Horbinski, C., Lukas, R. V., ... Wainwright, D. A. (2021). Tumor Cell IDO Enhances Immune Suppression and Decreases Survival Independent of Tryptophan Metabolism in Glioblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 27(23), 6514–6528. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1392>
118. Zeng, J., Li, X., Sander, M., Zhang, H., Yan, G., & Lin, Y. (2021). Oncolytic Viro-Immunotherapy: An Emerging Option in the Treatment of Gliomas. *Frontiers in immunology*, 12, 721830. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.721830>
119. Zhang, W., Pan, Y., Gou, P., Zhou, C., Ma, L., Liu, Q., Du, Y., Yang, J., & Wang, Q. (2018). Effect of xanthohumol on Th1/Th2 balance in a breast cancer mouse model. *Oncology reports*, 39(1), 280–288. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6094>
120. Zhang, X., Zhao, L., Zhang, H., Zhang, Y., Ju, H., Wang, X., Ren, H., Zhu, X., & Dong, Y. (2022). The immunosuppressive microenvironment and immunotherapy in human glioblastoma. *Frontiers in immunology*, 13, 1003651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1003651>
121. Zhou, M., Bracci, P. M., McCoy, L. S., Hsuang, G., Wiemels, J. L., Rice, T., Zheng, S., Kelsey, K. T., Wrench, M. R., & Wiencke, J. K. (2015). Serum macrophage-derived chemokine/CCL22 levels are associated with glioma risk, CD4 T cell lymphopenia and survival time. *International journal of cancer*, 137(4), 826–836. <https://doi.org/10.1002/ijc.29441>