

ACCESO  ABIERTO

Inmunopatología del Glioblastoma Multiforme y su importancia en el ámbito clínico

Immunopathology of Glioblastoma Multiforme and its importance on clinic field

María Paula Torres Rodríguez¹, Kimberly Andrea Murcia García¹, Claudia Andrea Cruz Baquero², & Alejandra del Pilar Infante Cruz³

¹Pregrado, Facultad de Ciencias de la salud, Semillero de investigación REMA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

²Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Facultad Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

³Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Buenos aires, Argentina.

RESUMEN

Introducción: el glioblastoma multiforme es un tumor cerebral primario maligno. Su diagnóstico actualmente se basa en la presentación clínica del paciente y en estudios de imagenología, con un promedio de supervivencia inferior a 18 meses. Con base en dicho diagnóstico, se vuelve indispensable establecer tratamientos alternativos y personalizados, utilizando como herramienta la información obtenida al evaluar el microambiente tumoral, el cual a su vez determina el puntaje dado por el inmunoscore.

Objetivo: demostrar la importancia de conocer el microambiente tumoral del glioblastoma multiforme como herramienta para su aplicación en el ámbito clínico.

Métodos: se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Google Scholar, Oxford Academic, Scielo, Elsevier y Nature Portfolio, que incluyó artículos publicados en los últimos veinte años entre el 16 de octubre del 2001 y el 14 de julio del 2021.

Resultados: la base de datos otorgó información actual sobre la Inmunopatología del glioblastoma multiforme, su importancia en el ámbito clínico y sobre cómo herramientas como el inmunoscore pueden impulsar el uso de tratamientos personalizados que mejoren el pronóstico en el paciente con dicha enfermedad. Se evidenció que existen pocos grupos trabajando en esta área.

Conclusión: realizar estudios al comportamiento celular inmunológico en el microambiente tumoral para dar puntajes acordes al inmunoscore en cada paciente puede presentar alternativas de tratamiento personalizado, mejorando la calidad de vida y la vida media después del diagnóstico.

Para citaciones: Torres Rodríguez, M., Murcia García, K., Cruz Baquero, C., & Infante Cruz, A (2022). Inmunopatología del Glioblastoma Multiforme y su importancia en el ámbito clínico. *Revista Ciencias Biomédicas*, 11(2), 163-178. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3738>

Recibido: 27 de septiembre de 2021
Aprobado: 28 de febrero de 2022

Autor de correspondencia:
María Paula Torres Rodríguez
mariaportres@unicolmayor.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2022. Torres Rodríguez, M., Murcia García, K., Cruz Baquero, C., & Infante Cruz, A. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Palabras Clave: Glioblastoma Multiforme; microambiente Tumoral; Immunoscore; Pronóstico; Tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma multiforme is a malignant primary brain tumor. Its diagnosis is currently based on the patient's clinical presentation and imaging studies, with an average survival of less than 18 months. Based on this diagnosis, it becomes essential to establish alternative and personalized treatments, using as a tool the information obtained by evaluating the tumor microenvironment and as a result of the score given by the immunoscore.

Objective: demonstrate the importance of knowing the tumor microenvironment of glioblastoma multiforme as a tool for its application in the clinical setting.

Methods: a search was carried out in the PubMed, Google Scholar, Oxford Academic, Scielo, Elsevier y Nature Portfolio databases, which included articles published in the last twenty years between October 16, 2001 and July 14, 2021.

Results: the database provided current information on the immunopathology of glioblastoma multiforme, its importance in the clinical setting, and tools such as the immunoscore that can promote the use of personalized treatments that improve the prognosis in patients with this disease. It was evidenced that there are no groups working in this area.

Conclusions: Carrying out studies of the immune cell behavior in the tumor microenvironment to give scores according to the immunoscore in each patient can present personalized treatment alternatives, improving life quality and average life after diagnosis.

Keywords: Glioblastoma Multiforme; Tumor microenvironment; Immunoscore; Prognosis; Treatment.

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es un tumor cerebral primario maligno (1, 2, 3). Su diagnóstico clásicamente se basa en la presentación clínica y estudios de imagenología (2, 3, 4, 5). Los síntomas característicos consecuencia del aumento de la presión intracraneal son: dolor de cabeza, náuseas y vómito, además de signos neurológicos focales como alteraciones del estado mental que pueden incluir cambios en la personalidad (6, 7). En cuanto

a los estudios de imagenología, la resonancia magnética con contraste es la principal herramienta para detectar el tumor. A partir de esta se conoce el tamaño y localización. Esta información sirve como herramienta para determinar el grado de malignidad tumoral, la cual facilita su rápida expansión e infiltración de estructuras cerebrales (6, 7, 8, 9). Teniendo en cuenta ese primer acercamiento, se realiza el tratamiento que protocolarmente está instaurado. Este se basa en la recepción quirúrgica máxima,

seguido de radioterapia y quimioterapia concomitante, y finalizando con un régimen de quimioterapia en casa como mantenimiento (6, 7, 8, 9, 10). A pesar de las estrategias de diagnóstico y tratamiento, el Glioblastoma es un tumor que se caracteriza por su malignidad y su mal pronóstico, así que el promedio de supervivencia es menor a 18 meses, en los cuales la calidad de vida del paciente se va deteriorando progresivamente (5, 6, 7, 8, 9, 10).

Teniendo en cuenta lo anterior, la medicina personalizada (la cual ha venido cobrando importancia desde la culminación del proyecto Genoma Humano y a su vez permite el estudio y seguimiento del comportamiento genético, molecular e inmune de la patología de cada paciente) es una herramienta que proporciona no sólo certeza y veracidad, sino que garantiza proporcionar un tratamiento específico para un paciente en particular (5, 6, 7, 8, 9, 10). Son muchas las investigaciones encaminadas a encontrar varias alternativas de tratamiento que aumenten el promedio de supervivencia. Estas en su mayoría están fundamentadas en la inmunoterapia, buscando también identificar los factores que intervienen en la efectividad terapéutica cómo la activación de la vía molecular PI3K- AKT-mTOR relacionada a la resistencia con la quimioterapia (46).

Un factor determinante en el pronóstico y desarrollo del GMB es el ambiente heterogéneo del tumor, el cual está constituido por células inmunológicas provenientes de microglía y hematopoyesis, neuronas y células del sistema nervioso central no tumorales, junto con proteínas y quimiocinas que ocupan más del 50% de la masa tumoral (8, 7, 8, 9, 10). Como consecuencia, las investigaciones encaminadas al entendimiento de la respuesta inmunológica hacia el tumor arrojan la importancia de mantener la vigilancia inmunológica en el sistema nervioso central y el equilibrio entre las funciones de estas células,

teniendo en cuenta que el tratamiento estándar por la radioterapia, la temozolamida y los corticoides de manejo tiene efectos inmunosupresores. Las modalidades de inmunoterapia contemplan las vacunas, el bloqueo de puntos de control inmunológico dirigidos a PD-1/PD-L1 y/o CTLA-4, terapias virales oncolíticas para incentivar respuesta inmune adaptativa y terapias de células T con receptor de antígeno quimérico (8, 9, 10, 46). Es indispensable insistir en que el pronóstico y la efectividad del tratamiento estén ligados a la respuesta inmune antitumoral mediada principalmente por la respuesta innata, la cual hace parte del microambiente tumoral.

Tomando como base lo anterior, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC) estudiando el cáncer colorrectal, plantearon un ensayo basado en patología digital que clasifica los tumores por medio del *Immunoscore*. Este método estima el pronóstico de los pacientes con cáncer y se basa en la infiltración y respuesta inmune en el tumor y alrededor de él. Lo que hace es utilizar la numeración de células CD8 y CD45RO en la tomografía computarizada y el margen invasivo de los tumores resecados para proporcionar una puntuación que va desde *Immunoscore* 0 ("I" 0) cuando se encuentran bajas densidades de ambos tipos de células en el estroma tumoral y en el Margen Invasivo; a *Immunoscore* 4 ("I" 4) cuando se encuentran altas densidades en las mismas regiones (39). Esto permite evaluar la respuesta inmune presente para definir el pronóstico esperado, pero también, para cuestionarse sobre cuál resulta ser la mejor intervención terapéutica para cada paciente. En contraste, para los glioblastomas multiformes el *Immunoscore* debe contemplar más tipos de células inmunes que hagan parte de la construcción del puntaje debido a la heterogeneidad propia del tumor (40).

A partir de lo expuesto, el objetivo de esta revisión es explicar la importancia de conocer la

inmunopatología del tumor ahondando en el microambiente tumoral, describiendo el metabolismo, la fisiología, la genética. Este acercamiento puede ser una herramienta de gran importancia, pues al aplicar estos conocimientos en un sistema de evaluación como es el *immunoscore* puede permitir obtener un valor pronóstico y de efectividad terapéutica en pacientes con GBM de una manera más personalizada. Para ello, se ha dividido la revisión en los diferentes temas que permiten una mejor comprensión del tema como lo son: la epidemiología propia del GBM, presentación clínica característica junto con el tratamiento estándar, los aspectos fisiológicos e histológicos (incluyendo el metabolismo tumoral) y el microambiente inmunológico tumoral que usualmente infiltra a este tipo de tumores. Teniendo en cuenta esta infiltración, se expone la importancia del *Immunoscore* como valor pronóstico y finalmente, algunas de las inmunoterapias con mejores resultados.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos publicados entre octubre de 2001 y julio de 2021 en las bases de datos PubMed, Google Scholar, Frontiers, Scielo, Oxford Academic, Elsevier y Nature Portfolio. El criterio de inclusión inicial fue el uso del *Immunoscore* en pacientes adultos con glioblastoma multiforme, se llevó a cabo una búsqueda de artículos en inglés que incluyeran los términos: glioblastoma and *Immunoscore*. Las referencias encontradas fueron muy pocas por lo que se amplió la búsqueda tomando como criterio de inclusión únicamente el *Immunoscore*, encontrando artículos referentes al estudio llevado a cabo por la AJCC y la UICC, el cual se enfoca en el uso del *immunoscore* como herramienta para determinar el tratamiento en cada paciente. Los resultados de este estudio también fueron relevantes a la hora de observar tanto la vida media después del diagnóstico como la calidad del

mismo. Tras cotejar estos últimos artículos con los primeros criterios de inclusión, se encontró que sólo una referencia trataba sobre el pronóstico y valor predictivo del *Immunoscore* en pacientes con glioblastoma multiforme, que describe un estudio llevado a cabo en China en el cual, utilizando una metodología digital denominada LASSO Model (basada en el modelo analítico de regresión Cox), se tomaron datos de marcadores genéticos de células inmunológicas en bases de datos que contienen estos marcadores para determinar los tipos de células encontradas y el tiempo de supervivencia de cada paciente.

Posteriormente, se buscaron artículos cuyo principal criterio de inclusión fue la inmunopatología del glioblastoma multiforme. En este punto se encontró que las células inmunológicas que ejercían una respuesta eran principalmente la microglía y los macrófagos asociados a tumor, con contribución, aunque en menor medida, de los linfocitos T y B junto con los neutrófilos. Se estableció entonces como criterio de búsqueda la respuesta celular específica ante la fisiopatología del glioblastoma, con el objetivo de comprender el microambiente de este tipo de tumor y, como complemento del tema, se incluyó el uso de la inmunoterapia como alternativa de tratamiento, en este sentido, también se tuvieron en cuenta otros artículos que dieran cuenta del comportamiento, epidemiología y tratamiento convencional del glioblastoma multiforme.

Al iniciar la investigación se tenía un marco teórico de referencias de 120 artículos, tras llevar a cabo el proceso de depuración y selección de referencias útiles al propósito del trabajo, finalmente se incluyeron 46 títulos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Epidemiología

El GBM es una de las neoplasias más frecuentes del sistema nervioso central en edades adultas con

una edad media de aparición de 62 años. Asimismo, es más frecuente en personas de raza negra, latinos y asiáticos (1). Además, es una de las patologías que presentan más mortalidad: se estima que las personas tienen una vida media de 18 meses después del diagnóstico. Cabe resaltar que es más incidente en hombres que en mujeres: en el 2020, teniendo en cuenta la base de datos Global Cancer Observatory de la Organización Mundial de la Salud, se registran 168.346 nuevos casos de cáncer en cerebro y sistema nervioso central en hombres y 139.756 en mujeres (2). A nivel geográfico, el 77.6% de los casos se registraron en Suramérica, siendo 10.864 casos en mujeres (47.43%) y 12.052 en hombres (52.59%) (2). Respecto a estadísticas locales, en Colombia se registra un comportamiento epidemiológico similar, con una incidencia anual ajustada por edad de 3,4 por cada 100.000 hombres y 2,5 por cada 100.000 mujeres (3,4).

Los aumentos observados en la supervivencia del paciente a este tipo de tumor cerebral en los países de ingresos más altos se atribuyen, en gran medida, a las mejoras en la atención médica y la disponibilidad de nuevas opciones de tratamiento (4, 5,6).

Presentación, diagnóstico y tratamiento estándar del GBM

Los signos y síntomas del paciente se suelen confundir con accidentes cerebrovasculares puesto que ambos se caracterizan por el aumento de la presión intracraneal, lo que causa dolor de cabeza, náuseas y vómitos, signos neurológicos focales, convulsiones y alteraciones del estado mental que pueden afectar la personalidad. La herramienta diagnóstica de elección es la resonancia magnética de contraste, la cual permite obtener gran información estructural en relación con el tamaño y la ubicación del tumor (5, 6, 7). Durante los últimos veinte años se han desarrollado múltiples técnicas avanzadas de

resonancia magnética como la difusión, la perfusión cerebral y la espectroscopia (5, 6, 7, 8).

Seguido del diagnóstico, el paciente inicia el tratamiento estándar establecido que consta de resección quirúrgica citorreductora máxima. El objetivo de este procedimiento es remover la mayoría de masa tumoral sólida macroscópica sin afectar estructuras cerebrales con funciones vitales. Posteriormente, se continúa el proceso con radioterapia (5, 6, 7, 8, 9) y quimioterapia concomitante de Temozolamida como agente alquilante (5, 6, 7, 8, 9). Sin embargo, debido a su naturaleza invasiva, capacidad proliferativa, infiltración difusa en tejidos adyacentes, focos de necrosis, elevada angiogénesis y una fuerte resistencia a la apoptosis, los glioblastomas no pueden researse por completo (5, 6, 7, 8, 9).

Como consecuencia de lo anterior, el curso clínico se caracteriza por la recurrencia de este tipo de tumores usualmente entre el décimo y séptimo mes después de iniciar el tratamiento (5, 6, 7, 8, 9, 10). Teniendo en cuenta la frecuencia con la cual se presenta dicha recurrencia en el curso clínico de la enfermedad, los pacientes pueden participar en ensayos clínicos o tratamientos experimentales dentro de los cuales se encuentran las terapias inmunológicas. El punto de partida de las terapias mencionadas se basa en el estudio del microambiente tumoral, el cual es formado por las células inmunológicas y sus proteínas de comunicación (7, 8, 9, 10).

Aspectos anatómicos, fisiológicos e histológicos del glioblastoma

El GBM es un tumor cerebral primario maligno, clasificado según la Organización Mundial de la Salud como una neoplasia de grado IV debido a que se caracteriza por desarrollar una proliferación microvascular y producir necrosis (11). Sus características histológicas lo definen por ser un tumor formado principalmente por astrocitos con núcleos atípicos (como consecuencia de una

elevada actividad mitótica), pleomorfismo celular y trombosis vascular. Adicionalmente, presenta infiltración de células inmunológicas, proteínas y quimiocinas, lo que se resume como microambiente tumoral (12). Su desarrollo es rápido, sin lesiones precursoras y sin la presentación de un tumor de menor grado previo (lo que se conoce como tumor primario), pero también se pueden presentar glioblastomas secundarios producto de astrocitomas de grado II o III (11,12). Se conocen tres variantes histológicas para los GBMs: gliosarcoma, glioblastoma de células gigantes y glioblastoma de células pequeñas. La supervivencia total de estos subtipos no varía con respecto al GBM típico (11, 12, 13).

Los glioblastomas son tumores grandes que típicamente ocupan la mayoría del lóbulo donde se presentan. Es una lesión unilateral pero cuando se encuentra en el tallo cerebral y cuerpo calloso puede ser bilateral y simétrica, producto de la infiltración de las células cancerígenas por medio de las estructuras mielinizadas del cuerpo calloso usualmente hacia los fórnices de los lóbulos temporales. Por otra parte, es una neoplasia sin

bordes definidos: en la periferia se suelen ubicar las células tumorales, mientras que la parte central del tumor se caracteriza por presentar necrosis, la cual suele rodear estructuras cerebrales adyacentes como el cuerpo calloso o el tallo cerebral. También posee zonas marrones o rojas como resultado de hemorragias recientes o pasadas, proceso que fomenta la neovascularización característica propia de este tipo de tumores (13).

Aspectos genéticos del GBM

El GBM se distingue por su heterogeneidad intratumoral e intertumoral, la cual define el microambiente que rodea a las células neoplásicas. La heterogeneidad intratumoral significa la presencia y desarrollo de diferentes subpoblaciones de células neoplásicas que poseen características genéticas, fenotípicas y de comportamiento diferente en un mismo tumor (13). Por otra parte, la heterogeneidad intertumoral se refiere a las diferencias histológicas que se presentan entre los pacientes. Teniendo como base la expresión génica, se definen los siguientes subtipos de GBM:

Proneural	Mesenquimal	Clásico
Las células presentan mutaciones en el gen PDGFRA, receptor que activa vías de señalización intracelular que promueven el crecimiento y la diferenciación celular.	Alta infiltración de macrófagos.	Predomina la amplificación de la proteína EGFR (Factor de Crecimiento Epidérmico).
Similares a los oligodendrocitos.	Pérdida de neurofibromatosis tipo 1(NF1).	Alto porcentaje de astrocitos.
Presentan mutaciones en IDH1 y en TP53.		
Se presenta en la mayoría de los casos en adultos jóvenes.		

Este nivel de heterogeneidad aumenta drásticamente por la noción de que se pueden encontrar diferentes subtipos de GBM dentro del mismo tumor y son dinámicos en función del tiempo o en respuesta a la terapia (14).

Una de las dinámicas en función del tiempo que se manifiesta en el GBM son las mutaciones en los genes característicos del tumor. La mutación TP53 se suele presentar en astrocitomas en etapas iniciales mientras que la pérdida o mutación de *PTEN* y la amplificación de *EGFR* son comunes de

los tumores de grado superior (15). Igualmente sucede con la mutación del gen de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) que se puede presentar en un rango del 80% al 90% de los gliomas de grado II y grado III, así como en aproximadamente el 5% del GBM (16).

La mutación de IDH1 se presenta al cambiar la arginina a histidina en el aminoácido 132, y en cuanto a la mutación IDH2 también se presenta un cambio en la arginina, pero en la posición 172. En condiciones normales actúan como enzimas que promueven la descarboxilación oxidativa del

isocitrato a alfa-cetoglutarato (α -KG) al actuar con su coenzima fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP+). Al promover la descarboxilación oxidativa del isocitrato a alfa-cetoglutarato, protege a las células de las especies oxidativas de oxígeno (ROS). Por ello las enzimas IDH se encuentran en peroxisomas y mitocondrias (14, 15, 16). Sin embargo, al presentarse la mutación de las enzimas isocitrato deshidrogenasa, contribuye a la generación del oncometabolito d-2-hidroxi-glutarato (D2HG) afectando la producción de NAD+ y glutatión (GSH) que afecta epigenéticamente a las células (16,17).

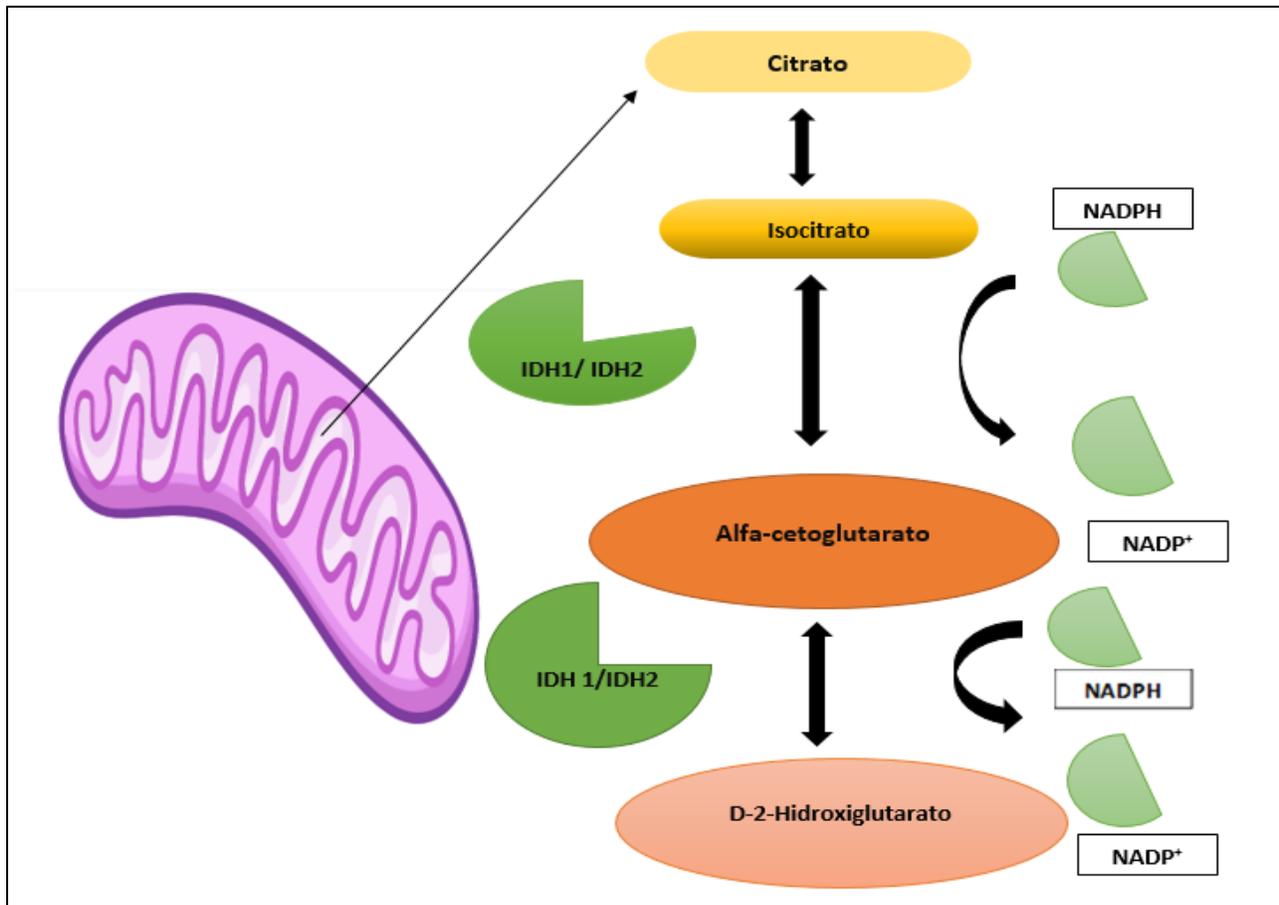


Figura 1. Esquema función IDH1/IDH2. En condiciones sin mutación, la enzima isocitrato deshidrogenasa (*IDH*) descarboxila el isocitrato a alfa-cetoglutarato (α -KG) al actuar con su coenzima fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP+). El alfa-cetoglutarato (α -KG) es una molécula que protege a las células de especies oxidativas de oxígeno (ROS). Pero cuando se presenta la mutación de la arginina en la isocitrato deshidrogenasa (*IDH*) no produce el alfa-cetoglutarato. Produce el d-2-hidroxi-glutarato, un oncometabolito que al afectar la producción de NA + y glutatión (GSH) produce un daño epigenético celular.

Por otra parte, el D₂HG estimula la actividad de las prolilhidroxilasas homólogas (EGLN), ambas involucradas en la señalización de hipoxia. Además, aumenta las concentraciones HIF, proteínas que permiten la expresión de genes ante bajas concentraciones de oxígeno para mantener la proliferación celular (16,17). De esta forma también se estimula el crecimiento tumoral (17).

Adicionalmente, cuando HIF-1 se activa, a su vez da como resultado la activación de VEGF, receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, metaloproteinasas de la matriz, inhibidores del activador del plasminógeno, factores de crecimiento transformantes α y β , receptores de angiopoyetina, óxido nítrico sintasa inducible, adrenomedulina y eritropoyetina. Todas estas proteínas promueven la angiogénesis en el glioblastoma. Pero esa activación no sólo se da por estados de hipoxia. También puede ser activado por las vías de señalización de adhesión celular (16, 17, 18).

Al estar involucradas en la angiogénesis y sumado al hecho de haber encontrado pacientes jóvenes con gliomas, las mutaciones contribuyen a un mejor pronóstico. Además, los tumores con la mutación IDH1 e IDH2 se suelen ubicar en los lóbulos frontales y en zonas quirúrgicas que no comprometen estructuras que afecten funciones vitales como lo es el tallo cerebral. Esto permite, a su vez, la resección completa del tumor, caso contrario al GBM que no presenta la mutación y se caracteriza por la infiltración de células neoplásicas hacia el tallo cerebral (16, 17, 18). Finalmente, las mutaciones de IDH también están relacionadas con una mayor metilación de islas CpG y, por lo general, tienen mejores resultados clínicos que los glioblastomas sin mutación IDH (19, 20). Conviene subrayar que los glioblastomas en los cuales hay presencia de mutación IDH1 o IDH2 tienen un pronóstico favorable puesto que el HIF suele estar disminuido, lo cual hace que no se promueva la angiogénesis, a diferencia de los glioblastomas que

no presentan mutaciones. En estos últimos, el HIF está elevado como consecuencia de necrosis e hipoxia, induciendo al VEGF a producir angiogénesis.

Microambiente tumoral

El microambiente tumoral es el entorno que rodea a las células cancerosas. Consiste en células estromales, vasculares e inmunes, junto con factores secretados y la matriz extracelular (19,20). La formación de este microambiente se genera como producto de la dominancia de un estado proangiogénico y proinflamatorio, que eleva la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales dilatando las uniones de la barrera hematoencefálica, permitiendo que el flujo sanguíneo se extravase del tejido endotelial y se infiltren leucocitos a la masa tumoral (19,20). Además, al formarse este microambiente, se activa el sistema de complemento por la estimulación de las moléculas de reconocimiento de patrones DAMPs (19, 20, 21).

Todos los subtipos del GMB cuentan con un microambiente tumoral que está compuesto más específicamente por: células neoplásicas, matriz extracelular, vasos sanguíneos, monocitos, macrófagos, mastocitos, microglía, neutrófilos, linfocitos T, neuronas no tumorales, astrocitos y oligodendrocitos, quimiocinas y citocinas proinflamatorias (19, 20, 21, 22).

Microglía y macrófagos asociados a GBM

Los macrófagos se consideran las células inmunológicas más frecuentes del SNC implicadas en la homeostasis cerebral y las respuestas inmunitarias. Este grupo incluye: microglía, macrófagos perivasculares, macrófagos meníngicos, macrófagos de los órganos circunventriculares y macrófagos del plexo coroideo (19, 20, 21, 22, 23). A todos los macrófagos que se encuentran en la masa tumoral se les denomina Macrófagos Asociados a Tumores (TAM). En el GBM, las células microgliales y los

macrófagos infiltrantes se acumulan dentro y alrededor de la masa tumoral, formando la mayoría de las células inmunológicas presentes en el tumor con aproximadamente el 80%(19).

Estas células son ineficaces para combatir el desarrollo del tumor, por el contrario, promueven el crecimiento tumoral (19, 20, 21, 22, 23).

Su vigilancia y función inicia en las primeras etapas de las lesiones premalignas, lo que corresponderá a la etapa de eliminación en la cual la aparición de antígenos tumorales activa el sistema inmune por los DAMPs. Después, surge una etapa donde la respuesta inmune y las células tumorales entran en equilibrio. Finalmente, la etapa de escape en la cual la carga antigénica tumoral es muy reducida y no permite la vigilancia del sistema inmune, facilitando la progresión del tumor.

El origen de estos TAM se presenta de dos formas en el microambiente: aquellos que provienen de la microglía que se derivan de progenitores inmaduros del saco vitelino durante el desarrollo embrionario y se autorenewan en el cerebro. La otra forma son los monocitos, los cuales se infiltran por la barrera hematoencefálica y al llegar al tumor se diferencian en macrófagos. Los monocitos-macrófagos infiltrantes son producto de la hematopoyesis de la médula ósea (19, 20, 21, 22, 23).

En las etapas tempranas de la progresión del tumor predominan los macrófagos de microglía, a diferencia de las etapas tardías, en las cuales predominan los monocitos y macrófagos de origen hematopoyético, que infiltran el tumor por un gradiente de quimiocinas y citocinas secretadas por las células del glioblastoma como son: CCL2 y CCL7, GDNF, HGF, SDF1, TNF, VEGF, ATP, CSF1 y GM-CSF. El reclutamiento de TAM también se da como respuesta a intervenciones como la resección del tumor dentro del tratamiento estándar (19, 20, 21, 22, 23).

Es importante destacar que se han encontrado diferencias en el reclutamiento de TAMs de acuerdo con el subtipo de glioblastoma. En un estudio realizado por el departamento de Patología de la facultad de medicina de la Universidad de Pensilvania se caracterizó el porcentaje total de linfocitos T/B y macrófagos/microglía dentro del tumor por medio de técnicas inmunohistoquímicas. De esta forma, se encontró un porcentaje mayor de células CD163+ (microglía) y CD68+ (macrófagos de origen monocítico) en tejido de glioblastoma tipo mesenquimal, seguido del tipo clásico y, con un menor porcentaje, de los subtipos proneurales (19, 20, 21, 22, 23).

La forma de contribuir en el mantenimiento, crecimiento y nutrición tumoral por parte de los TAMs en el microambiente se presenta con la remodelación tisular. Dentro de las proteínas que más contribuyen a ello son las metaloproteinasas de matriz (MMP) (22,23). Las células del Glioblastoma secretan PRO MMP2 que al ser escindida por las proteínas MMP14 provenientes de células de microglía, degradan la metaloproteinasa de matriz extracelular (MEC), facilitando la migración de las células neoplásicas y permitiendo la invasión anatómica de las estructuras cerebrales, característica de este tipo de tumores. Al aumentar la invasión el tumor necesita de neovascularización (22, 23). Los TAMs de microglía y de origen hematopoyético se acumulan alrededor de los vasos sanguíneos secretando quimiocinas proangiogénicas (VEGF) y el ligando 2 de quimiocina CXCL2. Igualmente, la microglía secreta proteína IGFBP1, que puede inducir la angiogénesis al ser estimulada por las células neoplásicas que secretan CSF1 (21, 22, 23).

Células B y células T

Es conocido que en el microambiente tumoral del GBM se encuentran pocas células B y que los niveles de infiltración de células T difieren entre los subtipos de GBM e interfieren en el pronóstico del paciente (21, 22, 23). La activación da inicio en los

ganglios linfáticos y el bazo, donde las células dendríticas migratorias residentes y linfáticas que se originan en tejidos periféricos presentan antígenos a las células T. Las células del sistema inmune adaptativo logran ejercer efectos antitumorales por medio de poblaciones precursoras específicas de antígeno vírgenes que se transforman en efectoras inmunológicas. Es por esto que la infiltración de células T se asocia con un pronóstico positivo del paciente, sugiriendo que estas células pueden intervenir en el control del crecimiento de tumor (24).

El microambiente tumoral también presenta un componente inmunoregulator que atenúa la función de células T efectoras reduciendo la producción de granzima e IFN γ (25, 26). El ambiente supresor además induce la expresión de moléculas inhibitorias en linfocitos T como la CTLA-4, la proteína 1 de muerte celular programada (PD1), la proteína 3 de la membrana de las células T (TIM3), la proteína 3 del gen de activación de linfocitos (LAG3) e inmunorreceptor de células T con inmunoglobulina y dominios ITIM (TIGIT), haciendo que su función se vea afectada (27).

Células dendríticas

Son las células encargadas de dar inicio tanto a la respuesta inmune innata como a la adaptativa (27). Es importante aclarar que en condiciones normales estas células no están presentes dentro del parénquima cerebral, pero cuando se presentan patologías como el cáncer, llegan al tejido cerebral por medio de los vasos linfáticos (28).

Las células dendríticas, realizan presentación cruzada de antígenos tumorales en los ganglios linfáticos activando la respuesta de células T CD8+. Además, secretan IL-12 lo que potencia la actividad antitumoral de linfocitos T y NK (29). Sin embargo, el microambiente tumoral se encuentra suprimido, lo cual hace que las CD no se diferencien ni maduren, afectando la presentación a LTCD8 y por

ende la respuesta citotóxica. Lo anterior influenciado por la secreción de citoquinas supresoras como la proteína 2 similar al fibrinógeno (FGL2) (30).

Las células del glioma pueden secretar PGE $_2$ que aumenta la expresión de IL-10 por las CD, lo que a su vez conduce a la inducción de células T reguladoras afectando la función de linfocitos efectoras. También se presenta la sobreexpresión de Nrf en las CD, lo que produce una detención en el proceso de maduración de las mismas, logrando de nuevo la disminución de la activación de las células T efectoras (31).

Existen terapias basadas en CD las cuales, por su capacidad para inducir la activación de los dos tipos de respuesta inmunológica (la innata y la adaptativa), permiten la amplificación de la respuesta antitumoral citotóxica contra múltiples antígenos asociados a tumores y específicos del GBM (31,32).

Neutrófilos

Los neutrófilos son las células circulantes más abundantes en los seres humanos. En pacientes con GBM se acumulan intratumoralmente y el número de neutrófilos que se infiltran en el tumor se correlaciona con el grado que se le otorga al glioma, es decir, la cantidad de neutrófilos encontrada participa en la clasificación dada al tumor (31, 32, 33). Se encuentran principalmente en el núcleo. Una vez allí, los neutrófilos liberan elastasa que facilita la infiltración de más neutrófilos y células cancerosas del glioma en el sitio del tumor (31, 32, 33, 34, 35).

Existen dos mecanismos de protección por parte de los neutrófilos al tumor, uno de ellos es la formación de trampas que impiden el ataque por parte de otras células inmunológicas a las células cancerosas en el cerebro, apoyando el desarrollo del tumor. El otro mecanismo es la supresión de la proliferación de linfocitos T (31, 32, 33, 34, 35).

Immunoscore

El desarrollo, mantenimiento y evolución de un tumor no sólo se basa en el componente epitelial sino también en su entorno. Todas las células adyacentes al epitelio neoplásico, al mesénquima y a las células inmunes, componen el infiltrado inflamatorio y corresponden aproximadamente a más del 50% de la masa tumoral (35, 36). El desequilibrio entre el proceso tumoral invasivo y la respuesta inmune de defensa por parte del paciente causan la progresión tumoral (35, 36). Se conoce que las células inmunes se encuentran dispersas en el núcleo del tumor (TC) (dentro del estroma tumoral y las glándulas tumorales), en el margen invasivo (MI) y en folículos linfoides organizados distantes del tumor (36).

Un claro ejemplo de investigación se presenta en el cáncer colorrectal. El AJCC y la UICC demostraron una correlación estadísticamente significativa entre la densidad de células inmunitarias en cada región tumoral (dentro del estroma tumoral y en el margen invasivo) y el pronóstico del paciente (36, 37). A partir de estas correlaciones se hizo evidente la importancia clínica de un método de cuantificación del infiltrado inmunológico de las regiones que componen el tumor (36, 37, 38) que permitan clasificarlo y que sea útil en la toma de decisiones en el tratamiento del paciente. Actualmente se hace con los marcadores tumorales pero la mayor desventaja de estos es que no todas las células tumorales expresan un antígeno común, a diferencia de las células inmunes que tienen fenotipos bien caracterizados de membrana para las subpoblaciones celulares, por ejemplo, las CD3+ para las células T permitiendo contar las células como células individuales (36, 37, 38).

En la búsqueda de un sistema que permitiera la cuantificación tanto de la densidad celular inmune en el estroma tumoral como en el margen invasivo (36, 37, 38), y utilizando técnicas de inmunohistoquímica que permitieran el uso de marcadores de membrana robustos, bien

establecidos y con un alto valor predictivo (36, 37, 38), se desarrolló el ensayo basado en patología digital *Immunoscore*, cuyo fundamento es establecer una "puntuación inmunológica" (39).

El *Immunoscore* (I) es un método que actualmente estima el pronóstico de los pacientes con cáncer, cuantificando los linfocitos (CD3 / CD45RO, CD3 / CD8 o CD8 / CD45RO) por medio de la tomografía computarizada y el margen invasivo en los tumores resecados para proporcionar una puntuación que va desde *Immunoscore* 0 ("I" 0) cuando se encuentran bajas densidades de los tres tipos de células en ambas regiones, a *Immunoscore* 4 ("I" 4), cuando se encuentran altas densidades en el estroma tumoral y en el margen invasivo (39, 36). De manera puntual un *Immunoscore* 4 es equivalente a una alta densidad de linfocitos CD3+ CD8+ o CD45RO tanto en el estroma tumoral como en el margen invasivo. Lo cual significa que el tumor tiene una fuerte respuesta inmune adaptativa que lo está contrarrestando. Por el contrario, un *Immunoscore* de 0 es equivalente a una densidad baja de linfocitos en ambas regiones marcando al tumor como sin o poca inflamación y respuesta inmune adaptativa que la contrarresta débil o ausente (37). El porqué del uso de los linfocitos T radica en que cuando el tumor pasa a ser clínicamente detectable, la respuesta inmune adaptativa, en su mayoría efectora, se encarga de prevenir la recurrencia (36, 38).

La relación entre el *Immunoscore*, la respuesta inmune adaptativa, y el pronóstico también fue definida por estudios para cáncer colorrectal en pacientes que no habían presentado recidiva neoplásica y en pacientes con diferentes estadios del tumor (36, 38). Se observó que los pacientes que no presentaron la recidiva mostraron que tenían un mayor nivel de expresión del grupo de genes co-modulados para la inmunidad adaptativa Th1 (Tbet, IRF-1, IFN- γ , CD8, granzima B) y mayor densidad de linfocitos CD3+ que al ser cuantificados células T efectoras CD8 (CD8+) y células T de

memoria (CD45RO⁺) en el CT y en MI. Por lo tanto, se podía correlacionar la densidad de estas células con un pronóstico clínico favorable (4, 36, 38).

Existe también la posibilidad de que alguna de las regiones tumorales (CT y MI) presente una densidad alta de linfocitos T y la otra región no, o el puntaje de inmunoscore sea intermedio por un microambiente inmunológico alterado. Para el año 2019 se propuso un modelo de clasificación más asertivo con el fenotipo alterado. Cuando las células inmunes están presentes en el MI pero no en el TC se clasifica como alterado excluido y cuando el microambiente es más inmunosuprimido por la presencia de factores como TGF- β , IL-10 o linfocitos T reguladores, se denomina inmunosuprimidos alterados. Para aquellos tumores con un puntaje de inmunoscore 4 se clasifican como tumores calientes y aquellos con un inmunoscore 1,0 se consideran tumores fríos (37). La relación entre las células inmunes que infiltran el tumor y el pronóstico del paciente ha sido bien documentada en el melanoma, así como en el cáncer de ovario, cabeza y cuello, vejiga, mama, uretral, colorrectal, renal, prostático, gástrico y de pulmón. Sin embargo, en comparación con estos tumores, el GBM tiene una carga de mutación tumoral menor y un microambiente tumoral inmunosupresor más alto (40). Estudios anteriores han demostrado que en el caso de GBM la infiltración al tumor de linfocitos T CD8, linfocitos T CD4 de memoria, linfocitos T reguladores, macrófagos, mastocitos activados y neutrófilos indicarían un mal pronóstico obteniendo altos puntajes en *Immunoscore*. Mientras que la infiltración de linfocitos T CD4 vírgenes y linfocitos NK en reposo predice un pronóstico favorable en pacientes con GBM (39, 40).

Actualmente un estudio publicado por Tang Xiangjun et al., busca investigar la efectividad del inmunoscore para mejorar la estratificación del riesgo y evaluar la predicción del pronóstico en pacientes con GBM que reciben quimioterapia. Se

evidencio en dicho estudio que en la construcción del *Immunoscore* para GMB es igual a la suma de la cuantificación de: linfocitos T CD8, linfocitos T CD4 *naive*, linfocitos T CD4 memoria, células T reguladoras, células NK en reposo, macrófagos M1, mastocitos activados y neutrófilos, teniendo en cuenta una cohorte de pacientes divididos en el tiempo de supervivencia de 1, 3, y 5 años. Los resultados obtenidos demostraron que la infiltración de linfocitos T CD8, linfocitos T CD4 en reposo de memoria, linfocitos T reguladores, macrófagos M1, mastocitos activados y neutrófilos, obtuvo como resultado un inmunoscore alto, indicando un mal pronóstico debido a que la SG al año, a los 3 años y a los 5 años fue de 53%, 7% y 2% respectivamente. A diferencia que la SG de los pacientes con un *Immunoscore* bajo compuesto por la infiltración de linfocitos T CD4 vírgenes y linfocitos NK para el año fue de 73%, a los 3 años del 40% y a los 5 años del 22% (39, 40). Por lo anterior, el inmunoscore para GBM no sólo se debe basar en los linfocitos T CD3+, CD8+ y CD45RO porque la heterogeneidad celular es mayor (40).

Inmunoterapia

El conocimiento del microambiente tumoral del GBM y el descubrimiento de alteraciones genéticas en el mismo han potenciado la búsqueda de alternativas de tratamiento con un enfoque personalizado, el cual se espera dé a los pacientes una mayor expectativa de vida. Sin embargo, existen varios aspectos relacionados con la biología de los gliomas que dificulta su tratamiento mediante inmunoterapias (por ejemplo, la alta heterogeneidad intratumoral), razón por la cual es difícil encontrar un antígeno específico del tumor como diana y, por lo general, los enfoques que involucran antígenos tumorales requieren la inclusión de más de una diana para prevenir el escape de antígenos (41, 42, 43, 44). Adicionalmente, el microambiente inmunológico de estos tumores tiende a ser inmunosupresor,

secuestrando la eficacia de las estrategias inmunomediadas (42, 43, 44).

Sabemos que el tratamiento debe realizarse en conjunto con los métodos utilizados hace veinte años: la quimioterapia, la radioterapia y la intervención quirúrgica continúan siendo el *Gold standard*. De hecho, las monoterapias suelen tener poco impacto, destacando la naturaleza fuertemente inmunosupresora del microambiente tumoral GBM. Una nueva vía para aumentar la inmunogenicidad del GBM proviene de la viroterapia, en la cual los virus oncolíticos no sólo causan una muerte directa de las células cancerosas altamente proliferativas, sino que también desencadenan una respuesta inmune innata (43, 44, 45, 46).

Abreviaturas: AJCC: American Joint Committee on Cancer. CCL2: Ligando 2 de quimiocinas. CCL7: Ligando 7 de quimiocinas. CD: Células dendríticas. CD163: Marcador de membrana específico de monocitos/macrófagos. CD3: Glicoproteína componente del complejo receptor antigénico en linfocitos T. CD45RO: Antígeno leucocitario común, presente en linfocitos T de memoria. CD68: Glicoproteína expresada en la membrana plasmática de los macrófagos. CD8: Glicoproteína de diferenciación que se expresa en la superficie de algunas células T del tipo citotóxicas. CSF1: Factor estimulante de colonias Macrófagos. CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, receptor proteico situado en la membrana celular de los linfocitos T. CXCL2: Ligando 2 de quimiocina. D2H6: Oncometabolito d-2-hidroxi-glutarato. DAMPs: Patrones moleculares asociados al daño. EGFR: Factor de crecimiento epidérmico. FGL2: Proteína 2 similar a fibrinógeno. GDNF: Factor neurotrófico derivado de células gliales. GMB: Glioblastoma multiforme. GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos. GSH: Enzimas de la biosíntesis del glutatión. HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos. HIF: Factor inducible por hipoxia. IDH: Enzima Isocitrato deshidrogenasa. IFNy: Interferón γ . IGFBP1: Factor de crecimiento similar a la insulina. IL10: La interleucina-10, factor de inhibición de la síntesis de citocinas. IL12: interleucina-12, citocina proinflamatoria. ITIM: Inhibidor de inmunorreceptores basado en tirosina. LAG3: Gen 3 de activación de linfocitos. MEC: Metaloproteinasas de matriz extracelular. MI: Margen invasivo. MMP: Metaloproteinasas

de matriz. NAD⁺: Dinucleótido de nicotinamida y adenina. NF1: Neurofibromatosis tipo 1. NK: Células asesinas naturales. PD-1: Molécula de muerte programada 1. PDGRFA: Gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas. PD-L1: Ligando 1 de muerte programada. PGE₂: Prostaglandina E₂. PTEN: Fosfatidilinositol-3, 4, 5-trisfosfato 3-fosfatasa. ROS: Especies reactivas del oxígeno. SDF1: Factor 1 derivado de células estromales. SNC: Sistema nervioso central. TAM: Macrófagos Asociados a Tumores. T-bet: Factor de transcripción de células inmunitarias, principal regulador del desarrollo de células Th1. TC: Estroma tumoral. Th1: Linfocitos T helper 1. TIM3: Marcador de células T CD8⁺. TNF: Factor de necrosis tumoral. TP53: Gen supresor de tumores. UICC: International Union Against Cancer. VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES MPTR, KAMG, APIC: concepción y diseño del estudio, recolección análisis e interpretación de datos, redacción del borrador del artículo, revisión crítica y aprobación de versión final, responsables de la veracidad e integridad del artículo, CACB: revisión crítica y aprobación de versión final, responsables de la veracidad e integridad del artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Grossman SA, Batara JF. Current management of glioblastoma multiforme. *Semin Oncol.* 2004; 31(5):635-44.
2. Broekman ML, Maas SLN, Abels ER, Mempel TR, Krichevsky AM, Breakefield XO. Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(8):482-95.
3. Ocampo Navia MI, Gómez Vega JC, Feo Lee OH. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. *Univ Médica [Internet].* 2018; 60(1). Available from: [https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/60-1%20\(2019-1\)/231057460010/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/60-1%20(2019-1)/231057460010/)

4. Miranda-Filho A, Piñeros M, Soerjomataram I, Deltour I, Bray F. Cancers of the brain and CNS: global patterns and trends in incidence. *Neuro Oncol.* 2017; 19(2):270–80.
5. Orozco Flórez VM, Caicedo Montaña CA. Rol de la telomerasa en la carcinogénesis y en el envejecimiento prematuro. *Rev.Medica.Sanitas* 2016; 19 (1): 36-43.
6. Gao L, Huang S, Zhang H, Hua W, Xin S, Cheng L, et al. Suppression of glioblastoma by a drug cocktail reprogramming tumor cells into neuronal like cells. *Sci Rep.* 2019; 9(1):3462.
7. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020; 22(8):1073–113.
8. Okuma C, Fernández R. Evaluación de gliomas por técnicas avanzadas de resonancia magnética. *Rev médica Clín Las Condes.* 2017; 28(3):360–77.
9. Ratnam NM, Gilbert MR, Giles AJ. Immunotherapy in CNS cancers: the role of immune cell trafficking. *Neuro Oncol.* 2019; 21(1):37–46.
10. Mukherjee S, Fried A, Hussaini R, White R, Baidoo J, Yalamanchi S, et al. Phytosomal curcumin causes natural killer cell-dependent repolarization of glioblastoma (GBM) tumor-associated microglia/macrophages and elimination of GBM and GBM stem cells. *J Exp Clin Cancer Res [Internet].* 2018; 37(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-018-0792-5>
11. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8):1231–51.
12. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, et al. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2018; 136(5):793–803.
13. Jaramillo S, Osorio W, Espitia JC. Avances en el tratamiento del glioblastoma multiforme. *Univ Médica.* 2010; 51(2):186–203.
14. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SGM, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(10):4009–14.
15. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009; 360(8):765–73.
16. Miller JJ, Shih HA, Andronesi OC, Cahill DP. Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications: IDH-Mutant Glioma. *Cancer.* 2017; 123(23):4535–46.
17. Wagner Grau P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno: Rol del hierro intracelular. *Acta médica peru.* 2011; 28(3):163–8.
18. Lo Dico A, Martelli C, Diceglie C, Lucignani G, Ottobriani L. Hypoxia-inducible factor-1 α activity as a switch for glioblastoma responsiveness to temozolomide. *Front Oncol.* 2018; 8:249.
19. Martinez-Lage M, Lynch TM, Bi Y, Cocito C, Way GP, Pal S, et al. Immune landscapes associated with different glioblastoma molecular subtypes. *Acta Neuropathol Commun.* 2019; 7(1):203.
20. D'Alessio A, Proietti G, Sica G, Scicchitano BM. Pathological and molecular features of glioblastoma and its peritumoral tissue. *Cancers (Basel).* 2019; 11(4):469.
21. Bouwens van der Vlis TAM, Kros JM, Mustafa DAM, van Wijck RTA, Ackermans L, van Hagen PM, et al. The complement system in glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol Commun.* 2018; 6(1):91.
22. Chen Z, Hambardzumyan D. Immune Microenvironment in Glioblastoma Subtypes. *Front Immunol [Internet].* 2018; 9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01004>

23. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(4):225–42.
24. Lohr J, Ratliff T, Huppertz A, Ge Y, Dictus C, Ahmadi R, et al. Effector T-cell infiltration positively impacts survival of glioblastoma patients and is impaired by tumor-derived TGF- β . *Clin Cancer Res.* 2011; 17(13):4296–308.
25. Thomas DA, Massagué J. TGF-beta directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer Cell.* 2005; 8(5):369–80.
26. Veglia F, Gabrilovich DI. Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Curr Opin Immunol.* 2017; 45:43–51.
27. D'Agostino PM, Gottfried-Blackmore A, Anandasabapathy N, Bulloch K. Brain dendritic cells: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2012; 124(5):599–614.
28. Gardner A, Ruffell B. Dendritic cells and cancer immunity. *Trends Immunol.* 2016; 37(12):855–65.
29. Yan J, Zhao Q, Gabrusiewicz K, Kong L-Y, Xia X, Wang J, et al. Author Correction: FGL2 promotes tumor progression in the CNS by suppressing CD103+ dendritic cell differentiation. *Nat Commun.* 2019; 10(1):862.
30. De Leo A, Ugolini A, Veglia F. Myeloid cells in glioblastoma microenvironment. *Cells.* 2020; 10(1):18.
31. Srivastava S, Jackson C, Kim T, Choi J, Lim M. A characterization of dendritic cells and their role in immunotherapy in glioblastoma: From preclinical studies to clinical trials. *Cancers (Basel).* 2019; 11(4):537.
32. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, Lazzeri E, Tamassia N, Costantini C, et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood.* 2010; 115(2):335–43.
33. Hor W-S, Huang W-L, Lin Y-S, Yang B-C. Cross-talk between tumor cells and neutrophils through the Fas (APO-1, CD95)/FasL system: human glioma cells enhance cell viability and stimulate cytokine production in neutrophils. *J Leukoc Biol.* 2003; 73(3):363–8.
34. Chio CC, Wang YS, Chen YL, Lin SJ, Yang BC. Down-regulation of Fas-L in glioma cells by ribozyme reduces cell apoptosis, tumour-infiltrating cells, and liver damage but accelerates tumour formation in nude mice. *Br J Cancer.* 2001; 85(8):1185–92.
35. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, et al. Towards the introduction of the "Immunoscore" in the classification of malignant tumours: Immunoscore classification of malignant tumours. *J Pathol.* 2014; 232(2):199–209.
36. Galon J, Lanzi A. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2020 June; 64(2):152-61 [Internet]. *Minervamedica.it*. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/nuclear-med-molecular-imaging/article.php?cod=R39Y2020N02A0152>
36. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer.* 2020; 20(11):662–80.
37. Galon J, Pagès F, Marincola FM, Angell HK, Thurin M, Lugli A, et al. Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. *J Transl Med.* 2012; 10(1):205.
38. Tang X, Xu P, Chen A, Deng G, Zhang S, Gao L, et al. Prognostic and predictive value of an immunoscore signature in glioblastoma multiform. *Front Genet.* 2020; 11:514363.
39. Neftel C, Laffy J, Filbin MG, Hara T, Shore ME, Rahme GJ, et al. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. *Cell.* 2019; 178(4):835-849.e21.
40. Garcia-Fabiani MB, Haase S, Comba A, Carney S, McClellan B, Banerjee K, et al. Genetic alterations in gliomas remodel the tumor immune microenvironment and impact immune-mediated therapies. *Front Oncol.* 2021; 11:631037.
41. Sharma I, Singh A, Siraj F, Saxena S. IL-8/CXCR1/2 signalling promotes tumor cell proliferation, invasion

- and vascular mimicry in glioblastoma. *J Biomed Sci.* 2018; 25(1):62.
42. Wang X, Prager BC, Wu Q, Kim LJY, Gimple RC, Shi Y, et al. Reciprocal signaling between glioblastoma stem cells and differentiated tumor cells promotes malignant progression. *Cell Stem Cell.* 2018; 22(4):514-528.e5.
43. Salari P, Larijani B. Ethical issues surrounding personalized medicine: A literature review. *Acta Med Iran.* 2017; 55(3):209–17.
44. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(4):299–312.
45. Massacesi C, Di Tomaso E, Urban P, Germa C, Quadt C, Trandafir L, et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design. *Onco Targets Ther.* 2016;9: 203–10.