



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

PAPEL DE LAS CELULAS MADRE TUMORALES EN LA
RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL GLIOBLASTOMA
MULTIFORME

ROLE OF CANCER STEM CELLS IN THE TREATMENT
RESPONSE IN GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Autor/a: JUAN ALAMEDA MATEOS

Director/es: VIRGINIA ALVAREZ GARCIA

Santander, Mayo 2025

PAPEL DE LAS CÉLULAS MADRE TUMORALES EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

ÍNDICE

Abstract	2
Introducción	2
Objetivos	3
Métodos	3
Resultados y discusión	4
1. Origen de las GSCs	4
2. Heterogeneidad intratumoral	4
3. Microambiente tumoral	6
4. Resistencia a quimioterapia y radioterapia inducida por GSCs	8
5. Estrategias terapéuticas dirigidas contra GSCs	10
Conclusiones	13
Referencias	13

Resumen/Abstract

Las células madre de glioma o glioma stem cells (GSCs) son una subpoblación celular presente en el glioblastoma multiforme, el tumor primario más frecuente del SNC. Estas células son las principales responsables del comportamiento agresivo del tumor debido su capacidad de autorrenovación, multipotencia, resistencia a tratamientos y adaptación de su metabolismo a las condiciones externas. Esto las convierte en la principal causa del inicio, mantenimiento y desarrollo del tumor. Las GSCs son capaces de producir una gran heterogeneidad tumoral y alterar el microambiente tumoral a través de una comunicación bidireccional con sus componentes. Las GSCs presentan frecuentemente alteraciones en vías de señalización intracelulares clave, las cuales favorecen la expresión de genes implicados en procesos celulares como supervivencia, proliferación y resistencia a terapias. Los estudios más recientes se enfocan en desarrollar terapias dirigidas contra las GSCs, ya que se consideran las responsables de la recurrencia del glioblastoma, aunque con resultados clínicos limitados hasta la fecha. En este trabajo se abordan las características de las células madre de glioma y su implicación en el glioblastoma, además de comentar los mecanismos de resistencia y la dificultad de desarrollar nuevas terapias dirigidas a estas.

Palabras clave: “Glioblastoma”, “Células madre de glioma”, “Heterogeneidad tumoral”, “Microambiente tumoral”, “Terapias dirigidas”.

Glioma stem cells (GSCs) are a subpopulation of cells found in glioblastoma multiforme, the most common primary tumor of the central nervous system. These cells are mainly responsible for the aggressive behavior of the tumor due to their capacity for self-renewal, multipotency, treatment resistance, and metabolic adaptation to external conditions. This makes them primary drivers of tumor initiation, maintenance, and progression. GSCs can generate extensive tumor heterogeneity and modifying tumor microenvironment through bidirectional communication with its components. They often exhibit alterations in key intracellular signaling pathways, which promote the expression of genes involved in cellular processes such as survival, proliferation and therapy resistance. Recent studies focus on developing therapies targeting GSCs, as they are considered responsible for glioblastoma recurrence, although clinical outcomes remain limited. This work addresses the characteristics of glioma stem cells and their role in glioblastoma, as well as the mechanisms of resistance and the challenges in developing new targeted therapies against them.

Key words: “Glioblastoma”, “Glioma stem cells”, “Tumor heterogeneity”, “Tumor microenvironment”, “Targeted therapies”.

Introducción

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario del SNC más frecuente representando el 50% de los gliomas. Se caracteriza por una rápida progresión, invasión local, resistencia a tratamiento y recurrencia. Está compuesto mayoritariamente por células astrocitarias tumorales poco diferenciadas producidas por un reducido número de células madre tumorales (*glioma stem cells* o GSC). Éstas se encuentran en un microambiente tumoral de células inmunes, endoteliales y parenquimales que contribuyen a su mantenimiento y progresión.

La lesión suele aparecer en el SNC y más concretamente en los hemisferios cerebrales. Su incidencia es de 4 casos por cada 100.000 habitantes al año, con una edad media de aparición de 64 años y mayor prevalencia en hombres. Es un tumor esporádico que solo se ha relacionado con la exposición a radiación ionizante y algunos síndromes como Li-

Fraumeni o neurofibromatosis 1. Son factores de mal pronóstico una edad superior a 50 años, el mal estado general, la pérdida del cromosoma 10 o la amplificación del gen EGFR. Actualmente el tratamiento se basa en la cirugía con quimiorradioterapia adyuvante. La resistencia a estas terapias, debida en gran medida a las GSCs, conlleva un pronóstico infausto con una mediana de supervivencia tras el diagnóstico y tratamiento de 14 meses que, sin tratamiento, se reduce a 3 meses y la media de supervivencia a los 5 años es menor del 5% (1).

Las GSCs son las principales causantes del inicio, desarrollo y resistencia del tumor (2). Son similares a las células madre neurales (NSC), compartiendo características como una baja tasa de replicación, autorrenovación y multipotencia. Esto da lugar a un tumor muy heterogéneo, con un microambiente tumoral que favorece el desarrollo e invasión del tejido circundante y una localización que dificulta el acceso del sistema inmune y los tratamientos. Todas estas características provocan que las GSCs sean resistentes a las terapias convencionales, contribuyendo en gran medida a la letalidad del tumor (3).

Por tanto, las GSCs constituyen una diana terapéutica clave para el desarrollo de nuevas terapias frente al GBM. En este trabajo se analiza la fisiopatología del GBM y el papel de las GSCs en la enfermedad.

Objetivos

En esta revisión se analiza la relevancia de las GSCs en el pronóstico y tratamiento del GBM. Para ello, se describen sus principales características biológicas y moleculares, así como su papel en la heterogeneidad tumoral y su interacción con el microambiente. Asimismo, se revisa su implicación en la resistencia a las terapias actuales y se abordan las estrategias terapéuticas emergentes dirigidas contra las GSCs, junto con sus limitaciones y desafíos.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de analizar el papel de las células madre del glioma en el tratamiento del glioblastoma multiforme. En primer lugar, se definieron el tema central y los objetivos de la revisión, así como los principales apartados a desarrollar.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de Pub Med y Scopus empleando términos Medical Subject Heading (MeSH) y palabras clave: ["Glioblastoma", "Glioblastoma multiforme", "Cancer stem cell", "Neural stem cell", "Tumor Microenvironments", "Heterogeneity", "Signal pathway", "Signal transduction", "Wnt signaling pathway", "Kinases, TOR Serine-Threonine", "Notch protein", "Temozolomide", "O-6-methylguanine-DNA methyltransferase, human", "RNA", "CD133 Antigen", "CD44 Antigen", "Hyaluronic Acid", "Stem Cell Microenvironment", "Stem Cell Niches", "Viral vaccine", "Astrocyte", "Epithelial Mesenchymal Transition"]. Los términos se combinan con operadores booleanos "AND" y "OR".

Se incluyeron estudios que abordaran las GSCs y su papel en los distintos componentes del GBM. Para ello se crearon unos criterios de inclusión en los que preferentemente los estudios serían de los 5 últimos años, en español o inglés y con acceso abierto. Los criterios de exclusión fueron estudios de más de 10 años de antigüedad o que no se ajustaran a los

objetivos de la revisión. Para la selección, se revisaron títulos y abstracts para descartar estudios irrelevantes. Posteriormente se realizó la lectura completa de aquellos estudios más pertinentes para el desarrollo del contenido.

Resultados y discusión

1. Origen de las GSCs

El descubrimiento y caracterización de las GSCs como células responsables del origen y desarrollo del glioblastoma supuso un avance decisivo en el estudio de la biología de esta enfermedad. El origen de las GSCs sigue siendo objeto de controversia ya que aún se desconoce si provienen de las NSCs o de células ya diferenciadas.

Las NSCs son células madre adultas que descienden de las células madre embrionarias y su función es dar lugar a los distintos tipos de células del SNC. Se encuentran en diversas zonas del SNC como en el hipocampo o alrededor de los ventrículos laterales. Las GSCs son similares a estas células en cuanto a que presentan una elevada capacidad de autorrenovación, multipotencia y capacidad de proliferar de forma indefinida a través de divisiones asimétricas. Además, comparten marcadores como el CD133, la nestina o la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) (3,4). Son las células más longevas del órgano y eso las convierte en posibles candidatas como células de origen del glioblastoma, ya que están expuestas a una acumulación de mutaciones a lo largo del tiempo favoreciendo su transformación maligna. Se ha demostrado, en estudios de modelos animales transgénicos, que la activación de ciertos oncogenes en las NSCs, como RAS, o la inactivación de genes supresores de tumores, como PTEN o p53, favorece la transformación celular y la oncogénesis (5).

En cambio, también se ha demostrado que a través de células del SNC diferenciadas como neuronas o astrocitos, se pueden llegar a formar GSCs. Esto se lleva a cabo a través de la transición epitelio-mesenquimal, donde células epiteliales diferenciadas se desdiferencian en células mesenquimales con características de células madre cancerígenas (6).

Actualmente se sabe que el número de GSCs presentes en el tumor influye negativamente en el pronóstico. De manera similar, un menor grado de diferenciación celular es indicativo de un peor pronóstico tanto en glioblastoma como en otros tipos tumorales. Esto se debe a que las GSCs son las causantes del crecimiento ilimitado y mantenimiento de enfermedad residual mínima post tratamiento, generando recurrencia. Para observar la presencia de GSCs, se emplean marcadores como el CD133, que se trata de un buen marcador pronóstico del GBM. Mayores niveles de CD133 se asocian con mayor grado de malignidad y peor pronóstico con una menor supervivencia libre de progresión y total (7,8).

2. Heterogeneidad intratumoral

La multipotencia de las GSCs favorece la aparición de una gran heterogeneidad de distintos tipos. La heterogeneidad intratumoral, hace referencia a la variabilidad celular y molecular que existe dentro de un tumor individual. La intertumoral, en cambio, se refiere a la heterogeneidad que aparece entre distintos tumores del mismo tipo, es decir, entre GBM de distintos pacientes.

Además, el GBM también presenta heterogeneidad a nivel molecular y celular. La heterogeneidad celular consiste en la presencia de diferentes tipos de células dentro de un mismo tumor, como GSCs, macrófagos o astrocitos. Sin embargo, la heterogeneidad molecular hace referencia a la diferente composición genética y bioquímica en las células

tumorales, que presentan alteraciones genéticas afectando a rutas de señalización molecular claves. Esta variabilidad representa una gran dificultad a la hora de encontrar similitudes entre diferentes tumores del mismo tipo en distintos pacientes. Es por esto por lo que los métodos diagnósticos en GBM tienen una sensibilidad y especificidad muy bajas y la efectividad del tratamiento es muy variable entre pacientes. Esta característica requiere un abordaje amplio de la enfermedad, siendo necesarios múltiples métodos de detección y diversas combinaciones de tratamiento que incluyan todas las diversas características celulares de estos tumores (9).

Esto ha llevado a clasificar el GBM en subtipos moleculares dependiendo de las alteraciones genéticas más habituales presentes en el tumor. Según la OMS, actualmente los gliomas se dividen en IDH mutante e IDH wild type, en función de la presencia o no de alteraciones en el enzima isocitrato deshidrogenasa. Dentro de los gliomas con IDH wild-type, aquellos con un alto grado histológico o mutaciones características son considerados GBM. Estas mutaciones son: ganancia del cromosoma 7, pérdida del cromosoma 10, amplificación de EGFR o mutación del promotor TERT. Los gliomas IDH wild-type con bajo grado histológico y sin presencia de mutaciones específicas, además de todos los gliomas IDH mutante, serán considerados astrocitomas u oligodendriomas dependiendo de sus características (10).

Dentro de los GBM, podemos diferenciar tres subtipos moleculares (11–13):

	CLÁSICO	MESENQUIMAL	PRONEURAL
VÍAS AFECTADAS	Amplificación de las vías EGFR, NOTCH, SHH y delección del gen CDKN2A.	Mutaciones en NF1 y PTEN, asociados a la vía de AKT y regulación ascendente de MET. Mayor expresión de genes asociados a la inflamación como TNF- α o NF κ B.	Sobreexpresión de PDGFR, mutaciones en TP53 y una expresión elevada de genes asociados a progenitores neurales como OLIG2, SOX, NKX2-2 o DLL3.
CARACTERÍSTICAS	Suele favorecerse la proliferación y resistencia a la apoptosis.	Es característica una mayor inflamación e infiltración de células inflamatorias. Es más agresivo y presenta un peor pronóstico.	Se asocia más a gliomas secundarios derivados de astrocitos de bajo grado y tiene un mejor pronóstico.
MICROAMBIENTE	Infiltrado de células inmune, angiogénesis y remodelado de la matriz moderados.	Gran infiltrado de microglía y mayoritariamente de macrófagos. Hipoxia crónica con una gran angiogénesis. Gran remodelado de la matriz extracelular.	Poco componente inmune, angiogénico y de remodelado.
RESPUESTA A TRATAMIENTO	Los pacientes pueden beneficiarse de los inhibidores del EGFR.	Es resistente a quimioterapia y radioterapia convencionales.	Responde mejor a la quimioterapia con temozolomida.

Tabla 1. Subtipos moleculares de GBM (11–13).

El subtipo neural se encontraba dentro de esta clasificación al inicio, caracterizándose por la expresión de genes normales de las células del SNC. Con los años se ha ido cuestionando su relevancia ya que se cree que realmente no es un subtipo y es una mezcla de células tumorales y parenquimales normales, siendo relegada de las últimas clasificaciones (14).

También existe una heterogeneidad espacial. En el GBM existe un núcleo necrótico con un ambiente hipóxico, donde predominan las GSCs que permanecen quiescentes. El microambiente es antiinflamatorio y con mucha angiogénesis, formando vasos aberrantes. También existe una zona periférica, que está altamente vascularizada, y donde predominan células diferenciadas que provienen de las GSCs y tienen una gran capacidad de infiltración, siendo estas más quimiosensibles. En esta zona el microambiente es proinflamatorio. Entre medias esta la zona de transición, donde las GSCs migran hacia la periferia diferenciándose e infiltrando (15,16). Las GSCs se acumulan en unas estructuras llamadas nichos, los cuales son más abundantes en el centro necrótico que en la periferia, debido a que las condiciones de hipoxia de éste favorecen su supervivencia. Se pueden observar también en la periferia e infiltrando estructuras sanas, siendo estos los causantes de las recurrencias del tumor, ya que no se llegan a extirpar en la cirugía. Los nichos de GSCs se pueden dividir en 5 tipos dependiendo de su localización y características: perivasculares, periarteriolares, peri-hipóxicos, peri-inmunes y de la matriz extracelular (17–19).

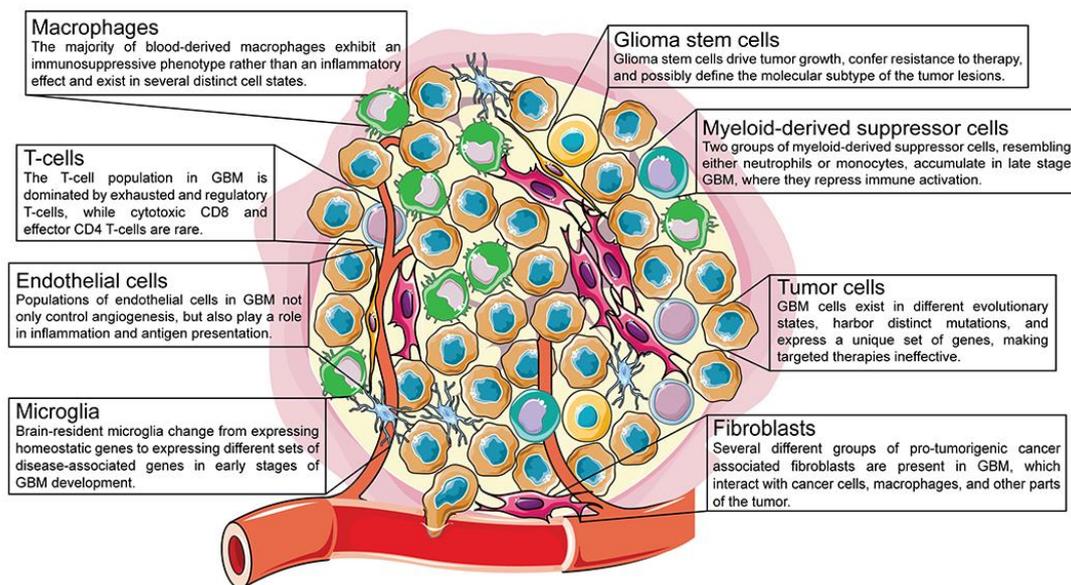


Ilustración 1. Heterogeneidad intratumoral del GBM (20).

3. Microambiente tumoral

El papel del microambiente tumoral (TME) en el desarrollo del GBM es crucial. El TME aumenta la supervivencia, proliferación e invasividad de las GSCs. Esto lo consigue mediante varios mecanismos entre los cuales están la alteración de la MEC, los cambios en la composición química del tumor y la acción protumoral de las células que lo componen.

El componente celular del TME está formado por células del sistema inmune, astrocitos reactivos, neuronas y células endoteliales. Las células del sistema inmune son las más abundantes y mayoritariamente son células residentes de la microglía y macrófagos procedentes de la médula ósea periférica. A estos dos tipos se les denomina, en conjunto, macrófagos asociados a glioma (GAMs) (21). En menor medida, aparecen células supresoras derivadas de mieloides, neutrófilos, células NK y linfocitos T y B. En función de las citoquinas o quimiocinas presentes en el microambiente tumoral, los GAMs pueden llegar a adoptar dos tipos de fenotipos. El fenotipo M1 es predominantemente antitumoral, inhibe la progresión del tumor y aumenta la respuesta inmune contra éste. En cambio, el fenotipo M2, que es más frecuente en el GBM, tiene un carácter predominantemente

protumorigénico debido a la expresión de genes como PDGF, IGF-1 y EGF. El fenotipo M2 se caracteriza por ser antiinflamatorio (IL-4, IL-10, TGF β) y angiogénico (VEGF, IL-8), lo cual induce la activación de vías de señalización como PI3K/Akt/Nrf2, promoviendo la proliferación celular y la transición epitelio-mesenquimal (EMT), aumentando la cantidad y supervivencia de las GSCs. También participan en la activación/desactivación de los puntos de control del sistema inmune, disminuyendo su acción sobre las células tumorales (22).

Los astrocitos que se encuentran rodeando el tumor sufren cambios fenotípicos y funcionales que dan lugar a los astrocitos reactivos, los cuales se forman en condiciones normales ante lesiones del SNC y actúan modulando la inflamación, la permeabilidad de la BHE, así como modificando la composición de matriz extracelular y la comunicación entre las células del SNC. Los astrocitos reactivos tienen una función protumoral. A través de la secreción de conexina 43, glutamina, TGF- β o IL-6 provocan inmunosupresión, proliferación y favorecen la invasión de las GSCs. Los astrocitos reactivos promueven la remodelación de la matriz extracelular mediante liberación de tenascina-C, una glicoproteína de la matriz extracelular que favorece la migración de las GSCs. Además, contribuyen en la transición al estado mesenquimal de las GSCs mediante la liberación de factores como IL-1 β , IL-6 o CXCL12 (23,24).

Las neuronas y oligodendrocitos también interactúan con las GSCs afectando al crecimiento y desarrollo del tumor. Lo hacen a través de neurotransmisores como GABA, glutamato, dopamina o serotonina. Existe también una estimulación paracrina mediada por moléculas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la neuroligina 3 (NLGN3), entre otros, influyendo en la diferenciación, apoptosis o crecimiento del tumor (25).

El componente químico del tumor, formado por la concentración de glucosa, el pH y la concentración de oxígeno, está alterado en el GBM. Estos cambios dan lugar a los llamados nichos de GSCs, que son muy difíciles de eliminar por parte del sistema inmune y los tratamientos disponibles, ya que la vascularización, la MEC y las adaptaciones celulares los hacen resistentes.

Las adaptaciones metabólicas de las células que componen el GBM se deben a su elevada demanda energética. La demanda de glucosa se intenta satisfacer con la secreción de moléculas neoangiogénicas que dan lugar a la aparición de una vasculatura aberrante desarrollando vasos sanguíneos de forma desigual, generando diferencias en la concentración de oxígeno con zonas de hipoxia. En esas zonas de hipoxia, las GSCs adaptan su metabolismo realizando la glucólisis anaerobia (efecto Warburg) debido a la baja concentración de oxígeno y glucosa. El resultado de este proceso es el aumento de la liberación de H⁺ y lactato. Los productos del metabolismo glucolítico son excretados al TME disminuyendo su pH, ya que dentro de la célula son proapoptóticos. Por tanto, dentro del tumor hay zonas bien vascularizadas, sobre todo en la periferia, y zonas hipóxicas y acidóticas, especialmente en el núcleo del tumor. La hipoxia y la acidosis contribuyen en último término a la resistencia al tratamiento, progresión e inmunosupresión del tumor, debido a que favorecen la supervivencia de las GSCs en estas zonas (26,27).

Uno de los efectos de la hipoxia tumoral es el aumento de expresión de HIF-1. Esta molécula favorece la supervivencia de las GSCs en condiciones hipóxicas mediante la glucólisis anaerobia, induce la secreción de VEGF favoreciendo la neoangiogénesis anómala, contribuye a la invasión y migración celular al promover la expresión de metaloproteasas en la MEC y aumenta la autorrenovación de las GSCs (28).

Por último, se han observado cambios en la composición matriz extracelular (MEC), que responden a las necesidades cambiantes del tumor y favorecen la migración celular. Se produce un aumento en la producción de glucoproteínas de la MEC, que facilita tanto la proliferación de las GSCs como su invasión. La producción de fibronectina, laminina, glucosaminoglicanos y proteoglucanos también está aumentada en el GBM, promoviendo una mayor adhesión celular a la matriz y facilitando la infiltración de las células tumorales en el parénquima circundante. El aumento de densidad y rigidez de la MEC dificulta la acción del sistema inmune sobre el tumor y activa ciertas vías mecanosensibles, como Hippo/YAP, CD44 y la señalización del citoesqueleto de actina que favorecen la invasividad del tumor (29,30).

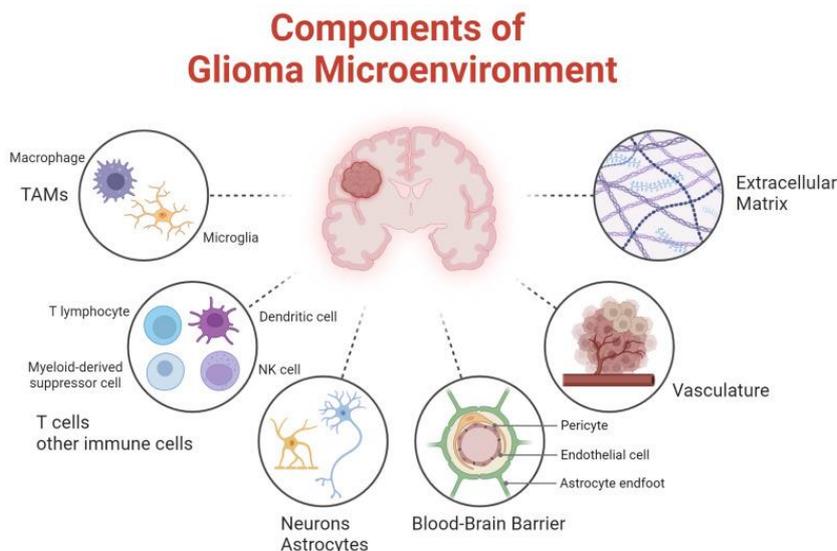


Ilustración 2. Resumen de los componentes del microambiente tumoral del GBM (31).

4. Resistencia a quimioterapia y radioterapia inducida por GSCs

No se ha aprobado ningún tratamiento eficaz desde que se demostró la efectividad de la quimiorradioterapia con temozolomida en pacientes recién diagnosticados de GBM en 2005. Ninguna quimioterapia desde entonces ha mostrado eficacia en ensayos clínicos de fase tardía. En 2009, la FDA aprobó el Bevacizumab, anticuerpo monoclonal frente al VEGF, en GBM recurrentes. En 2011, se aprobó el uso de terapia de campo de tumores (TTF), que consiste en la aplicación de campos eléctricos alternos de media y baja frecuencia sobre el tumor para inhibir la replicación. Su uso es reducido por el alto costo, poca disponibilidad, uso prolongado (18 horas al día) y falta de adherencia (32).

El esquema actual consiste en primer lugar en cirugía. Una resección mayor del 98% aumenta la supervivencia. El tratamiento continúa con quimioterapia (temozolomida oral 75 mg/m²/día) y radioterapia (60 Gy en 30 fracciones) concurrente después de 2-6 semanas de la cirugía. En tercer lugar, tratamiento de mantenimiento con temozolomida 4 semanas después, con dosis 150-200 mg/m²/día. Si hay signos de recurrencia se puede realizar una segunda intervención, quimioterapia de segunda línea como nitrosureas o procarbazona o recurrir a otros tratamientos como TTF, inmunoterapia con virus oncolíticos o terapias dirigidas como antiVEGF o antiEGFR (33).

La evidencia encontrada hasta el momento sugiere que las GSC son, en gran medida, las causantes del sombrío pronóstico del GBM debido a sus características y capacidad de generar resistencia a los tratamientos actuales.

El objetivo de la quimioterapia y la radioterapia se enfoca en la eliminación de la masa tumoral mediante la generación de daño genotóxico en las células cancerosas, induciendo su apoptosis. Las células más sensibles a estos tratamientos suelen ser aquellas más proliferativas. Por ello, este tipo de tratamientos consigue únicamente eliminar aquellas células derivadas de las GSCs que aparecen más diferenciadas y proliferativas que éstas, y cuya población sigue siendo alimentada por un grupo de GSCs activas, provocando la recurrencia del tumor. La razón es que las GSCs tienen la capacidad de alternar entre estados proliferativos y quiescentes, estos últimos caracterizados por una baja tasa de replicación y con gran capacidad de reparación del DNA (34).

En relación con esto, ante la aparición de daño genotóxico, las células tumorales activan vías de reparación del DNA encaminadas a mantener la integridad genómica, lo que les confiere resistencia al tratamiento. En el caso del GBM cobra especial relevancia la proteína O-6 metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT). Esta proteína, presente en las GSCs, repara el daño genético causado por quimioterápicos como la temozolomida y se ha demostrado que el aumento de su expresión es un factor de mal pronóstico para la enfermedad. Se están estudiando los inhibidores del MEK ya que reducen la expresión de MGMT y mejoran la respuesta a la quimioterapia (35).

Para que la quimioterapia haga efecto es necesario que el fármaco penetre al interior de las células tumorales. Sin embargo, las GSCs son capaces de desarrollar resistencia a tratamientos mediante la expresión de transportadores de fármacos de tipo ABC, (glucoproteína P o MDR1), que son proteínas transmembrana encargadas de expulsar del interior celular todo tipo de fármacos o toxinas regulando la homeostasis celular. Su papel está directamente relacionado con la resistencia a fármacos, en concreto, a la quimioterapia. Además, se sabe que su expresión está aumentada en células GBM (36).

La barrera hematoencefálica (BHE) es otro obstáculo para la llegada de tratamientos sistémicos al GBM. La BHE está compuesta por células endoteliales con uniones estrechas, pericitos y astrocitos. En el GBM existen zonas con una BHE normal y otras zonas con una BHE alterada o barrera tumoral sanguínea (BTS). Como consecuencia de esto, va a existir una distribución desigual de los agentes terapéuticos a lo largo del tumor, por lo que en algunas zonas no se alcanza la concentración eficaz. Las GSCs pueden diferenciarse en pericitos que participan en la formación de la BTS y constituyen una posible diana terapéutica a la hora de tratar la enfermedad. La inhibición las vías BMX-STAT3, Wnt o Shh, que se activan en los pericitos asociados al tumor, parecen alterar la permeabilidad de la BHE favoreciendo la administración de quimioterapia y aumentando la supervivencia (37,38). Otros estudios se centran en el uso de ultrasonidos para permeabilizar la BHE transitoriamente o en el transporte del fármaco mediante nanopartículas y proteínas transportadoras (39).

La radioterapia actúa induciendo daño en el DNA de las células tumorales y provocando su muerte. Puede ser de forma directa o a través de la generación de radicales libres de oxígeno. En las zonas hipóxicas del GBM, hay poco agua y oxígeno, los cuales son necesarios para la formación de radicales, disminuyendo la acción de la radioterapia en estas zonas. Las GSC también son resistentes debido a su gran capacidad de reparación del DNA mediante la activación constitutiva de la DDR (DNA Damage Response), que es una cascada de activación de proteínas que se pone en marcha ante el daño o rotura del DNA, en la que

participan proteínas como ATM o RAD51. Su estado de quiescencia en fase G2/M permite a las GSCs reparar el DNA antes de la mitosis, aumentando la supervivencia (40,41).

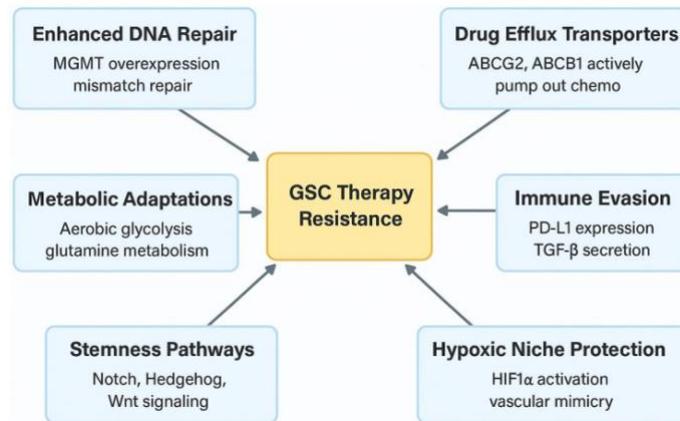


Ilustración 3. Principales mecanismos de resistencia de las GSC a las terapias actuales (42).

5. Estrategias terapéuticas dirigidas contra GSCs

La resistencia al tratamiento actual requiere de la búsqueda de nuevas terapias basadas en un mayor conocimiento de la biología del GBM, y especialmente de las GSCs ya que son las principales causantes de la resistencia y recurrencia del tumor. Muchos estudios se enfocan en terapias dirigidas ante las GSCs, pero aún no existe ningún tratamiento eficaz ni aprobado.

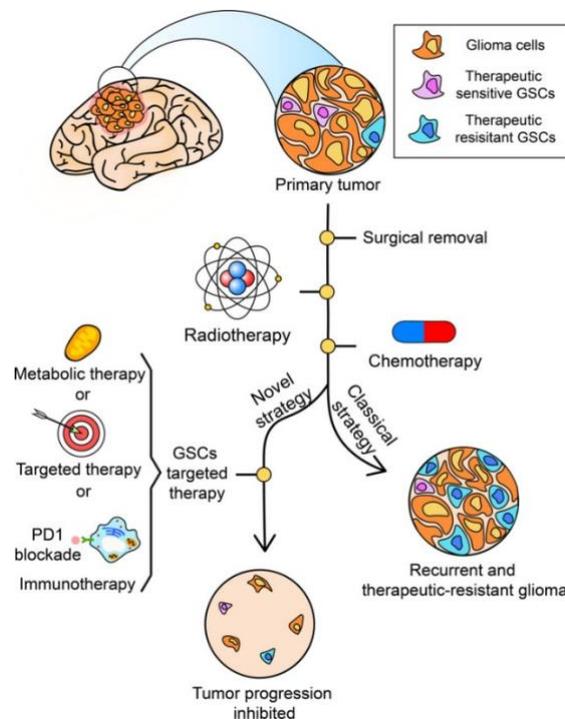


Ilustración 4. Comparación de la estrategia de tratamiento clásica con las nuevas estrategias de tratamiento dirigidas a las GSCs (43).

Los tratamientos más prometedores en estudio actualmente contra el GBM y las GSCs son los siguientes:

5.1 Inmunoterapia

Todavía no existe ningún tratamiento para el glioblastoma aprobado por la FDA que esté basado en la inmunoterapia, pero es uno de los campos más prometedores. La inmunoterapia se basa en un aumento de la actividad del sistema inmune contra las GSCs, aunque el acceso a éstas es difícil ya que son poco inmunogénicas.

Una estrategia prometedora en este campo se fundamenta en el uso de inhibidores de puntos de control inmunológico, utilizando anticuerpos monoclonales ampliamente utilizados en otros tumores (44). Los puntos de control inmunológico son proteínas en la superficie celular de los linfocitos T que se unen a proteínas de membrana localizadas en otras células y cuya función consiste en proporcionar una señal que indique al linfocito el tipo de célula con la que está interaccionando. De esta manera, la interacción con células sanas genera una amortiguación de la señal. Sin embargo, muchos tumores se caracterizan por la presencia de estas proteínas en la membrana, por lo que se favorece la inhibición de la respuesta del sistema inmune frente al tumor (45).

Algunos de estos reguladores negativos del sistema inmune son CTLA-4 y PD-1 para los cuales se ha desarrollado el ipilimumab y el nivolumab, respectivamente, que bloquean estas vías. Su uso aumenta la reactividad de los linfocitos T frente al tumor, aunque es necesario tener en cuenta que se trata de un tumor frío, poco inmunogénico y con poca llegada de linfocitos T al sitio del tumor. Otro punto de control que se está estudiando es el receptor CD47, que permite a las células tumorales evadir la fagocitosis por parte de los macrófagos y otras células del sistema inmunitario. La proteína CD73 también está en estudio, ya que convierte el AMP, proveniente de la degradación de ATP, en adenosina extracelular inmunosupresora (ADO), una molécula inmunosupresora que provoca una menor respuesta inmune frente al tumor (46).

En los últimos años, la terapia CAR-T ha supuesto una revolución en el campo de la Oncología. Este abordaje terapéutico consiste en la extracción de linfocitos T del paciente, para la adición posterior de un gen que codifica para un receptor quimérico de antígenos (CAR). Este CAR está diseñado para reconocer y activarse ante un antígeno específico presente en el tumor, que variará en función del paciente. La activación del linfocito T por CAR es independiente del MHC y de la presentación de antígenos, por lo que es mucho más directa. Se ha demostrado la utilidad de esta terapia en neoplasias hematológicas (47). Además, este enfoque está siendo probado contra antígenos del GBM como EGFRvIII, IL13Ra2 o Her2 con buenos pero limitados resultados, debido a la heterogeneidad tumoral que provoca el escape de ciertas células tumorales a esta terapia (48).

Dentro del campo de la inmunoterapia, cobran especial relevancia las vacunas tumorales. El objetivo de este abordaje terapéutico es la respuesta del sistema inmune ante un antígeno específico presente en el tumor. El más estudiado es el EGFRvIII, contra el que se ha desarrollado la vacuna Rindopepimut (CDX-110). El principal obstáculo es la gran heterogeneidad tumoral, ya que no todas las células del tumor presentan el antígeno de interés provocando que se seleccionen aquellas que no lo tienen y el tumor no pueda ser eliminado. Debido a esto, es necesario considerar la efectividad de terapias frente a un solo antígeno (46). Otro tipo es la DCvax-I, que es una vacuna en la que se recogen células dendríticas del paciente y una muestra del tumor. Con la muestra del tumor se realiza un preparado con péptidos específicos de éste. El preparado se usa para presentárselo a las células dendríticas y activarlas. Una vez activadas frente a estos antígenos específicos del

tumor del paciente, se inyectan al individuo produciendo una respuesta inmunológica específica para su tumor mediante la activación de linfocitos T. Los resultados son prometedores, con aumento de la supervivencia en los ensayos realizados (49,50).

5.2 Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas tienen como objetivo el bloqueo de las vías de señalización molecular que se encuentran alteradas en las GSCs. Entre las estrategias farmacológicas en desarrollo en la actualidad se encuentran los inhibidores de receptores tirosín-quinasa como imatinib (PDGFR, c-KIT, BCR-ABL), sorafenib (VEGFR, PDGFR) o depatuzumab (EGFR/EGFRvIII), los cuales inhiben estas vías que provocan la activación de genes oncogénicos. Otros ensayos están estudiando inhibidores de PKC o BRAF/MEK, los cuales tienen resultados prometedores (51,52).

También se están estudiando inhibidores de la vía de PI3K/AKT/mTOR, que regula la proliferación celular, la regulación metabólica, la progresión del ciclo celular y la angiogénesis. Un problema común de estos fármacos radica en la dificultad para atravesar la BHE y acceder al tumor en función de su naturaleza química, por eso suelen ser más útiles en GBM recurrente, que tiene una BHE más interrumpida (53). Los inhibidores de mTOR de segunda generación como Torin2 han mostrado beneficios en ensayos preclínicos (54,55).

Otro tipo de terapia dirigida se centra en la epigenética, ya que en el GBM la regulación epigenética de la expresión génica cobra gran relevancia. Se están desarrollando inhibidores de las DNA metil transferasas (DNMT), encargadas de la metilación del DNA, así como de proteínas bromodominio y extraterminal (BET), proteínas potenciadoras del homólogo Zeste 2 (EZH2) o de histonas deacetilasas (HDAC), que son moduladores de la metilación o acetilación de histonas. La función de estas proteínas es reducir la accesibilidad de la cromatina y se ha visto que reducen la expresión de genes supresores de tumores como CDKN2A. Su éxito aún es reducido debido a causas multifactoriales, destacando algunos factores como la dificultad para atravesar la BHE, la contribución de un microambiente tumoral permisivo para el tumor o la gran heterogeneidad molecular (56).

5.3 Terapia basada en RNA y edición genética

Este tipo de terapia emplea RNA de interferencia y microRNAs para bloquear la expresión de genes claves en el desarrollo del tumor. También está en estudio el uso de la terapia CRISPR-Cas9, que tiene la posibilidad de editar mutaciones genéticas específicas como IDH1 o MGMT. Estos tratamientos están en fases iniciales de estudio ya que son complejos y su utilidad en el GBM está en duda debido a su amplia heterogeneidad molecular (57).

5.4 Terapias virales y oncolíticas

La viroterapia oncolítica es un campo prometedor para el GBM, ya que se concentra en el SNC y crece rodeado de células post-mitóticas, lo que permite el uso de virus que requieren ciclos de células activas para su replicación. La viroterapia se puede usar para infectar y destruir de forma exclusiva las células tumorales o en forma de vector para el suministro de fármacos al tumor, por lo que potencialmente podría dirigirse hacia las GSCs. Además, tiene una doble función: lisis de las células tumorales y activación del sistema inmune ante la lisis. Es un campo muy prometedor en el que se están realizando varios estudios. Entre ellos, está el uso del virus herpes simple tipo 2 modificado conocido como OH2, el cual usa de diana la nectina-1 (CD111) sobreexpresada en el GBM como principal puerta de entrada (58). El adenovirus (serotipo 5) oncolítico DNX-2401 es activo frente a células tumorales que tienen alteración en la vía Rb/E2F comúnmente alterada en el GBM (59). El PVSRIPO es un poliovirus modificado que usa el CD155 como puerta de entrada (46).

Por tanto, el abordaje terapéutico del GBM es muy amplio y está aún en desarrollo. Los estudios actuales apuntan a la necesidad de desarrollar tratamientos que una combinación varias terapias y que ataque al tumor desde diferentes perspectivas como las GSCs, el microambiente o el sistema inmune (*Ilustración 4*). Factores como la BHE o la heterogeneidad del tumor son los grandes inconvenientes y los mayores desafíos para los nuevos tratamientos, los cuales deberemos seguir estudiando para llegar a una mejora del pronóstico de este letal tumor.

Conclusiones

Las GSCs desempeñan un papel fundamental en la patología del GBM gracias a su capacidad de autorrenovación, plasticidad metabólica, multipotencia y resistencia a condiciones adversas. Estas características hacen que las GSCs sean el objetivo fundamental de las nuevas estrategias terapéuticas. No obstante, el tratamiento del GBM sigue siendo un gran desafío debido a la limitada eficacia de las terapias actuales. Es necesario profundizar en el estudio de las vías afectadas, el microambiente tumoral y la inmunosupresión que produce el tumor con el objetivo de crear nuevos enfoques frente a las GSCs. Algunas terapias prometedoras como la inmunoterapia, la terapia viral o las terapias dirigidas ofrecen resultados prometedores, pero aún se encuentran en fases tempranas de estudio. Como conclusión, es necesario ampliar el conocimiento acerca de las GSCs debido a su papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad, su funcionamiento y su interacción con el resto de los componentes del tumor con el objetivo de desarrollar terapias específicas contra estas células, lo cual podría llegar a mejorar la supervivencia y disminuir las recurrencias de los pacientes con GBM.

Referencias

1. Stoyanov GS, Dzhenkov D, Ghenev P, Iliev B, Enchev Y, Tonchev AB. Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment. *Medical Oncology*. 2018 Mar 31;35(3):27.
2. Xie XP, Laks DR, Sun D, Ganbold M, Wang Z, Pedraza AM, et al. Quiescent human glioblastoma cancer stem cells drive tumor initiation, expansion, and recurrence following chemotherapy. *Dev Cell*. 2022 Jan;57(1):32-46.e8.
3. Agosti E, Antonietti S, Ius T, Fontanella MM, Zeppieri M, Panciani PP. Glioma Stem Cells as Promoter of Glioma Progression: A Systematic Review of Molecular Pathways and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 22;25(14).
4. Agosti E, Zeppieri M, Ghidoni M, Ius T, Tel A, Fontanella MM, et al. Role of glioma stem cells in promoting tumor chemo- and radioresistance: A systematic review of potential targeted treatments. *World J Stem Cells*. 2024 May 26;16(5):604–14.
5. Gong M, Fan X, Yu H, Niu W, Sun S, Wang H, et al. Loss of p53 Concurrent with RAS and TERT Activation Induces Glioma Formation. *Mol Neurobiol*. 2023 Jun;60(6):3452–63.
6. Lu Y bao, Sun TJ, Chen Y tong, Cai ZY, Zhao JY, Miao F, et al. Targeting the Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer Stem Cells for a Better Clinical Outcome of Glioma. *Technol Cancer Res Treat*. 2020 Jan 1;19.
7. Vora P, Venugopal C, Salim SK, Tatari N, Bakhshinyan D, Singh M, et al. The Rational Development of CD133-Targeting Immunotherapies for Glioblastoma. *Cell Stem Cell*. 2020 Jun;26(6):832-844.e6.

8. Han M, Guo L, Zhang Y, Huang B, Chen A, Chen W, et al. Clinicopathological and Prognostic Significance of CD133 in Glioma Patients: A Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan 15;53(1):720–7.
9. Eisenbarth D, Wang YA. Glioblastoma heterogeneity at single cell resolution. *Oncogene*. 2023 Jun 30;42(27):2155–65.
10. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2022 Jan 11;128(1):47–58.
11. Xu C, Hou P, Li X, Xiao M, Zhang Z, Li Z, et al. Comprehensive understanding of glioblastoma molecular phenotypes: classification, characteristics, and transition. *Cancer Biol Med*. 2024 May 6;21(5):363–81.
12. Behnan J, Finocchiaro G, Hanna G. The landscape of the mesenchymal signature in brain tumours. *Brain*. 2019 Apr 1;142(4):847–66.
13. Steponaitis G, Tamasauskas A. Mesenchymal and Proneural Subtypes of Glioblastoma Disclose Branching Based on GSC Associated Signature. *Int J Mol Sci*. 2021 May 7;22(9):4964.
14. Mao X gang, Xue X yan, Wang L, Lin W, Zhang X. Deep learning identified glioblastoma subtypes based on internal genomic expression ranks. *BMC Cancer*. 2022 Dec 20;22(1):86.
15. Liu M, Ji Z, Jain V, Smith VL, Hocke E, Patel AP, et al. Spatial transcriptomics reveals segregation of tumor cell states in glioblastoma and marked immunosuppression within the perinecrotic niche. *Acta Neuropathol Commun*. 2024 Apr 22;12(1):64.
16. Silver A, Feier D, Ghosh T, Rahman M, Huang J, Sarkisian MR, et al. Heterogeneity of glioblastoma stem cells in the context of the immune microenvironment and geospatial organization. *Front Oncol*. 2022 Oct 19;12.
17. Aderetti DA, Hira VVV, Molenaar RJ, van Noorden CJF. The hypoxic peri-arteriolar glioma stem cell niche, an integrated concept of five types of niches in human glioblastoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2018 Apr;1869(2):346–54.
18. Tang J, Amin M Al, Campian JL. Glioblastoma Stem Cells at the Nexus of Tumor Heterogeneity, Immune Evasion, and Therapeutic Resistance. *Cells*. 2025 Apr 9;14(8):562.
19. Cao L, Lu X, Wang X, Wu H, Miao X. From single-cell to spatial transcriptomics: decoding the glioma stem cell niche and its clinical implications. *Front Immunol*. 2024 Sep 17;15.
20. Eisenbarth D, Wang YA. Glioblastoma heterogeneity at single cell resolution. *Oncogene*. 2023 Jun 30;42(27):2155–65.
21. Xu C, Xiao M, Li X, Xin L, Song J, Zhan Q, et al. Origin, activation, and targeted therapy of glioma-associated macrophages. *Front Immunol*. 2022 Oct 6;13.
22. Zhang G, Tao X, Ji B, Gong J. Hypoxia-Driven M2-Polarized Macrophages Facilitate Cancer Aggressiveness and Temozolomide Resistance in Glioblastoma. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Aug 22;2022:1–20.

23. Guan X, Hasan MN, Maniar S, Jia W, Sun D. Reactive Astrocytes in Glioblastoma Multiforme. *Mol Neurobiol*. 2018 Aug;55(8):6927–38.
24. Niklasson M, Bergström T, Jarvius M, Sundström A, Nyberg F, Haglund C, et al. Mesenchymal transition and increased therapy resistance of glioblastoma cells is related to astrocyte reactivity. *J Pathol*. 2019 Nov 31;249(3):295–307.
25. Sharma P, Aaroe A, Liang J, Puduvalli VK. Tumor microenvironment in glioblastoma: Current and emerging concepts. *Neurooncol Adv*. 2023;5(1):vdad009.
26. Boyd NH, Tran AN, Bernstock JD, Etminan T, Jones AB, Gillespie GY, et al. Glioma stem cells and their roles within the hypoxic tumor microenvironment. *Theranostics*. 2021;11(2):665–83.
27. Shi T, Zhu J, Zhang X, Mao X. The Role of Hypoxia and Cancer Stem Cells in Development of Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2023 May 4;15(9):2613.
28. Domènech M, Hernández A, Plaja A, Martínez-Balibrea E, Balañà C. Hypoxia: The Cornerstone of Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 22;22(22):12608.
29. Faisal SM, Comba A, Varela ML, Argento AE, Brumley E, Abel C, et al. The complex interactions between the cellular and non-cellular components of the brain tumor microenvironmental landscape and their therapeutic implications. *Front Oncol*. 2022;12:1005069.
30. Khoonkari M, Liang D, Kamperman M, Kruyt FAE, van Rijn P. Physics of Brain Cancer: Multiscale Alterations of Glioblastoma Cells under Extracellular Matrix Stiffening. *Pharmaceutics*. 2022 May 10;14(5):1031.
31. Jang HJ, Park JW. Microenvironmental Drivers of Glioma Progression. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 27;26(5).
32. McMahon DJ, Gleeson JP, O'Reilly S, Bambury RM. Management of newly diagnosed glioblastoma multiforme: current state of the art and emerging therapeutic approaches. *Medical Oncology*. 2022 Sep 18;39(9):129.
33. Aquilanti E, Wen PY. Current therapeutic options for glioblastoma and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 Sep 22;23(14):1629–40.
34. Xie XP, Laks DR, Sun D, Ganbold M, Wang Z, Pedraza AM, et al. Quiescent human glioblastoma cancer stem cells drive tumor initiation, expansion, and recurrence following chemotherapy. *Dev Cell*. 2022 Jan;57(1):32-46.e8.
35. Happold C, Stojcheva N, Silginer M, Weiss T, Roth P, Reifenberger G, et al. Transcriptional control of O⁶-methylguanine <sc>DNA</sc> methyltransferase expression and temozolomide resistance in glioblastoma. *J Neurochem*. 2018 Mar 11;144(6):780–90.
36. Roy LO, Lemelin M, Blanchette M, Poirier MB, Aldakhil S, Fortin D. Expression of ABCB1, ABCC1 and 3 and ABCG2 in glioblastoma and their relevance in relation to clinical survival surrogates. *J Neurooncol*. 2022 Dec 7;160(3):601–9.
37. Ou A, Yung WKA, Majd N. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):351.

38. Da Ros M, De Gregorio V, Iorio AL, Giunti L, Guidi M, De Martino M, et al. Glioblastoma Chemoresistance: The Double Play by Microenvironment and Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 22;19(10):2879.
39. Ou A, Yung WKA, Majd N. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 31;22(1).
40. Carruthers RD, Ahmed SU, Ramachandran S, Strathdee K, Kurian KM, Hedley A, et al. Replication Stress Drives Constitutive Activation of the DNA Damage Response and Radioresistance in Glioblastoma Stem-like Cells. *Cancer Res.* 2018 Sep 1;78(17):5060–71.
41. Ahmed SU, Carruthers R, Gilmour L, Yildirim S, Watts C, Chalmers AJ. Selective Inhibition of Parallel DNA Damage Response Pathways Optimizes Radiosensitization of Glioblastoma Stem-like Cells. *Cancer Res.* 2015 Oct 15;75(20):4416–28.
42. Tang J, Amin M Al, Campian JL. Glioblastoma Stem Cells at the Nexus of Tumor Heterogeneity, Immune Evasion, and Therapeutic Resistance. *Cells.* 2025 Apr 9;14(8).
43. Wang Z, Zhang H, Xu S, Liu Z, Cheng Q. The adaptive transition of glioblastoma stem cells and its implications on treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Mar 23;6(1):124.
44. Agosti E, Zeppieri M, De Maria L, Tedeschi C, Fontanella MM, Panciani PP, et al. Glioblastoma Immunotherapy: A Systematic Review of the Present Strategies and Prospects for Advancements. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 10;24(20):15037.
45. Agosti E, Zeppieri M, De Maria L, Tedeschi C, Fontanella MM, Panciani PP, et al. Glioblastoma Immunotherapy: A Systematic Review of the Present Strategies and Prospects for Advancements. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 10;24(20):15037.
46. Rong L, Li N, Zhang Z. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022 Apr 15;41(1):142.
47. Grégoire C, Coutinho de Oliveira B, Caimi PF, Caers J, Melenhorst JJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for haematological malignancies: Insights from fundamental and translational research to bedside practice. *Br J Haematol.* 2024 Nov 11;205(5):1699–713.
48. Karschnia P, Teske N, Thon N, Subklewe M, Tonn JC, Dietrich J, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Glioblastoma. *Neurology.* 2021 Aug 3;97(5):218–30.
49. Melnick K, Dastmalchi F, Mitchell D, Rahman M, Sayour EJ. Contemporary RNA Therapeutics for Glioblastoma. *Neuromolecular Med.* 2022 Mar;24(1):8–12.
50. Neth BJ, Webb MJ, Parney IF, Sener UT. The Current Status, Challenges, and Future Potential of Therapeutic Vaccination in Glioblastoma. *Pharmaceutics.* 2023 Apr 3;15(4).
51. Dey A, Islam SMA, Patel R, Acevedo-Duncan M. The interruption of atypical PKC signaling and Temozolomide combination therapy against glioblastoma. *Cell Signal.* 2021 Jan;77:109819.
52. Szklener K, Mazurek M, Wieteska M, Waclawska M, Bilski M, Mańdziuk S. New Directions in the Therapy of Glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2022 Oct 31;14(21):5377.

53. Scherm A, Ippen FM, Hau P, Baurecht H, Wick W, Gempt J, et al. Targeted therapies in patients with newly diagnosed glioblastoma—A systematic meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer*. 2023 Jun 30;152(11):2373–82.
54. Jhanwar-Uniyal M, Dominguez JF, Mohan AL, Tobias ME, Gandhi CD. Disentangling the signaling pathways of mTOR complexes, mTORC1 and mTORC2, as a therapeutic target in glioblastoma. *Adv Biol Regul*. 2022 Jan;83:100854.
55. Amin A, Eong S, Gillick J, Sursal T, Murali R, Gandhi C, et al. Targeting the mTOR pathway using novel ATP-competitive inhibitors, Torin1, Torin2 and XL388, in the treatment of glioblastoma. *Int J Oncol*. 2021 Sep 14;59(4):83.
56. Dewdney B, Jenkins MR, Best SA, Freytag S, Prasad K, Holst J, et al. From signalling pathways to targeted therapies: unravelling glioblastoma's secrets and harnessing two decades of progress. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Oct 20;8(1):400.
57. Tang X, Zhang S, Fu R, Zhang L, Huang K, Peng H, et al. Therapeutic Prospects of mRNA-Based Gene Therapy for Glioblastoma. *Front Oncol*. 2019 Nov 8;9.
58. Zheng Y, Wang X, Ji Q, Fang A, Song L, Xu X, et al. OH2 oncolytic virus: A novel approach to glioblastoma intervention through direct targeting of tumor cells and augmentation of anti-tumor immune responses. *Cancer Lett*. 2024 May;589:216834.
59. Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Yung WKA, Sawaya R, Weinberg JS, et al. Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus: Replication and Immunotherapeutic Effects in Recurrent Malignant Glioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 10;36(14):1419–27.
60. Tripathy DK, Panda LP, Biswal S, Barhwal K. Insights into the glioblastoma tumor microenvironment: current and emerging therapeutic approaches. *Front Pharmacol*. 2024 Mar 8;15.
61. Grzegorzewski J, Michalak M, Wołoszczuk M, Bulicz M, Majchrzak-Celińska A. Nanotherapy of Glioblastoma—Where Hope Grows. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 20;26(5):1814.