

# Inhibidores de PD-1/PD-L1 Y CTLA-4 como inmunoterapia contra glioblastoma

Emiliano Arteaga García<sup>1</sup>, Mariano Alberto Sánchez Jurado<sup>1</sup>

1. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, Ciudad de México.

El glioblastoma es el tumor maligno intracraneal primario más común en adultos y también representa un astrocitoma de grado IV, por lo que, generalmente, son tumores complicados, resistentes a las opciones terapéuticas actuales y, desgraciadamente, poseen un mal pronóstico. El microambiente tumoral del glioblastoma se caracteriza por ser: 1. inflamatorio, lo que le confiere agresividad al tumor y resistencia a la quimioterapia estándar, e 2. inmunosupresor, lo que permite el aprovechamiento de vías para la evasión inmune tumoral. En esta investigación se busca proponer el papel de la inmunoterapia antiPD-1/PD-L1 y antiCTLA-4 como tratamiento contra el glioblastoma. Se encontró que si bien esta terapia ha sido eficaz contra otros tipos de tumores, tiene un efecto antineoplásico mínimo en el glioblastoma.

## Introducción

El glioblastoma se enlista como la neoplasia glial más frecuente y agresiva, perteneciendo a la categoría de astrocitoma grado IV de acuerdo a la clasificación de la OMS para tumores del SNC. Pueden presentarse a cualquier edad, pero el 70% de los casos se dan en pacientes con edades comprendidas entre los 45 y los 75 años. Los signos y síntomas incluyen déficit neurológico focal, dolor de cabeza, náuseas, somnolencia, visión borrosa, cambios de personalidad y convulsiones.

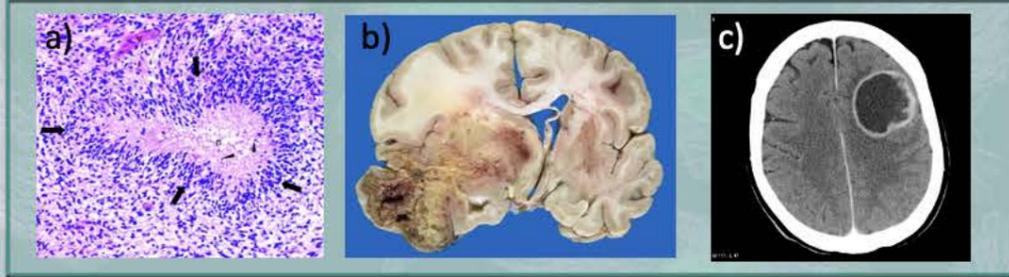


Fig. 1 Patología del glioblastoma.

a): Apariencia microscópica b): Apariencia macroscópica c): TAC

Por otro lado, la agresividad y el mal pronóstico de este tumor se ve relacionado con el estado inflamatorio e inmunosupresor del paciente, los puntos de control inmunitarios PD-1/PD-L1 y CTLA-4 son usados oportunamente por la relación que se establece entre los factores intrínsecos del tumor y la respuesta del huésped a los antígenos del cáncer que favorecen el avance del glioblastoma. Por lo cual, actualmente el tratamiento está dirigido a la inmunoterapia, que hoy por hoy se estudia el posible tratamiento con virus oncolíticos, receptores de antígenos quiméricos (CAR), vacunas e inhibición de los puntos de control inmunitarios, usando como biomarcador a PDL-1/PD-1 y a CTLA-4 (CD152).

## Objetivo

Exponer a la inmunología ante el microambiente generado por el glioblastoma desde el inicio de la inflamación hasta la linfopenia LT CD4+, inmunosupresión y mielosupresión, por otro lado, al esclarecer el papel de CTLA-4, PDL-1/PD-1 implicado en el desarrollo de una nueva alternativa sobre el tratamiento orientado a la inmunoterapia aplicada directamente a los puntos de control inmunológicos.

## Desarrollo

### I. Microambiente tumoral del glioblastoma

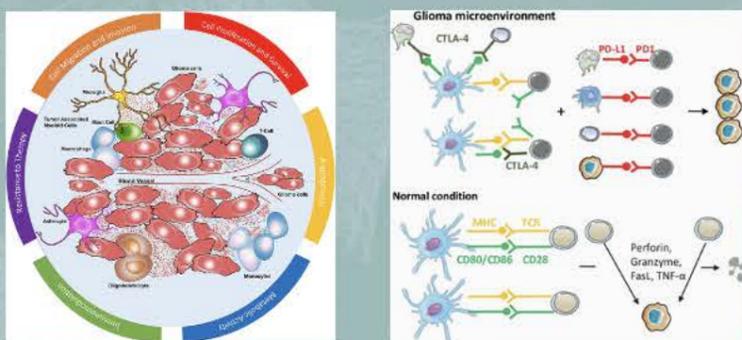
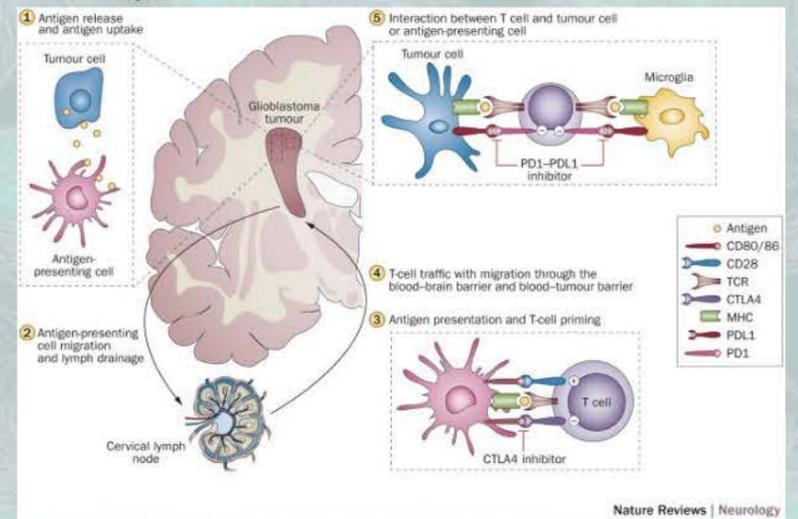


Fig. 2 Dinámica de la comunicación del microambiente tumoral del glioblastoma

### II. Inhibición de puntos de control inmunitario



### III. Ensayos clínicos reportados

Trial identifier	Eligible disease conditions	Targets	Treatments	Estimated enrollment	Start date	Clinical phase	Primary outcome
NCT01617689	Glioblastoma	PD-1	Nivolumab, Temozolomida, Radiotherapy	n = 550	2016	III	Overall survival (OS)
NCT02607567	Glioblastoma	PD-1	Nivolumab, Temozolomida, Radiotherapy, Nivolumab plus radiotherapy	n = 320	2016	III	Overall survival defined as time from the date of randomization to the date of death
NCT02520072	Recurrent brain tumors	PD-1	Nivolumab, DC vaccine	n = 66	2016	I	The safety of administering DC vaccines with nivolumab, as measured by the percentage of patients who experience unacceptable toxicity during combination treatment
NCT02686033	Recurrent glioblastoma	PD-1, HDAC	Stematinic, Radiotherapy, Nivolumab, Valproic Acid	n = 17	2016	I	Feasibility based on number of subjects who complete 4 doses of nivolumab; incidence of adverse events
NCT02692719	Recurrent glioblastoma	PD-1	Pembrolizumab	n = 12	2016	Phase	Response rate
NCT02311562	Malignant glioma	PD-1	Pembrolizumab, MRI-guided laser ablation, Surgical resection	n = 52	2015	II	Maximal tolerated dose (MTD) of MK-3475 when combined with MIA—Phase I only; Progression free survival (PFS) of MK-3475 alone vs. MK-3475 plus MIA—Phase I only
NCT02337686	Recurrent glioblastoma	PD-1	Pembrolizumab, Surgical resection	n = 20	2015	III	Progression free survival at 6 months; Immune Ejector: Treg ratio measured at the time of surgery
NCT02337491	Recurrent glioblastoma	PD-1, VEGF	Pembrolizumab, Bevacizumab	n = 82	2015	I	Six-month Progression Free Survival; Cohort A Recommended Phase I Dose/Maximum Tolerated Dose (MTD)
NCT02313272	Recurrent glioblastoma	PD-1, VEGF	Hypofractionated stereotactic irradiation (HSI), Pembrolizumab, Bevacizumab	n = 42	2015	III	MTD
NCT02652002	Glioblastoma	PD-1	Radiotherapy, Temozolomida and Pembrolizumab	n = 50	2015	III	Dose-limiting toxicity and PFS (Progression Free Survival)
NCT02520017	Advanced solid tumors, including malignant glioma	CSF-1R, PD-1, CD27, CSF-1, S-04	FR008, Nivolumab	n = 280	2015	I	Safety, efficacy and recommended dose
NCT02423343	Advanced Refractory Solid Tumors and in Recurrent or Relapsing NSCLC, Hepatocellular Carcinoma, or Glioblastoma	PD-1, TIGFB1	Gakurwitzib (JY15729), Nivolumab	n = 100	2015	I/II	Maximum Tolerated Dose of Gakurwitzib in Combination with Nivolumab
NCT02311920	Newly diagnosed glioblastoma or gliosarcoma	PD-1, CTLA-4	Ipilimumab, Nivolumab, Temozolomida	n = 42	2015	I	Immune-related dose-limiting toxicities (DLTs)
NCT02338166	Glioblastoma	PD-1, VEGF	Durvalumab, Radiotherapy, Bevacizumab	n = 108	2015	I	Clinical Efficacy as judged by survival, is the primary objective of the study for all cohorts but the primary endpoints differ by cohort due to the difference in patient populations
NCT01952768	Diffuse pontine glioma	PD-1	Midagocic, Ipilimumab	n = 50	2014	II	Testing the safety, toxicity, and efficacy of Ipilimumab
NCT02017177	Recurrent glioblastoma	PD-1, CTLA-4, PD-1, VEGF	Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab, Bevacizumab	n = 440	2014	III	Safety and tolerability based on drug related events leading to permanent discontinuation prior to completing 4 doses; Overall Survival (OS)

## Conclusiones

El manejo actual del glioblastoma consiste en la resección quirúrgica junto con radioterapia y quimioterapia (temozolomida). No obstante, debido a la naturaleza inflamatoria e inmunosupresora del tumor, se tiene una tasa de supervivencia <2 años, con <5% de los pacientes viviendo >5 años. Es por esto, la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas seguras y efectivas como la inmunoterapia es vital. Si bien la terapia antiPD-1/PD-L1 y antiCTLA-4 no ha tenido tanta efectividad en tumores del SNC como en otras neoplasias, se debe seguir evaluando su potencial anticancerígeno como una prometedora opción contra el glioblastoma.

## Referencias

- Huang, J, Liu, F, Liu, Z, Tang, H, Wu, H, Gong, Q *et al.* Immune Checkpoint in Glioblastoma: Promising and Challenging. *Frontiers in Pharmacology.* 2017;8.
- Yekula A, Yekula A, Muralidharan K, Kang K, Carter B, Balaj L. Extracellular Vesicles in Glioblastoma Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology.* 2020;10.
- Tomaszewski W, Sanchez-Perez L, Gajewski T, Sampson J. Brain Tumor Microenvironment and Host State: Implications for Immunotherapy. *Clinical Cancer Research.* 2019;25.