

## INTRODUCCIÓN

El cáncer avanzado representa un gran desafío clínico no solo por su crecimiento tumoral, sino también por complicaciones como la resistencia a la inmunoterapia y la caquexia. En este contexto, la proteína GDF-15 ha cobrado relevancia como un factor clave. Altamente expresada en tumores sólidos, GDF-15 promueve un microambiente inmunosupresor que dificulta la acción de los linfocitos T y reduce la eficacia de tratamientos como los inhibidores de punto de control inmunológico. Además, GDF-15 contribuye al desarrollo de la caquexia, un síndrome caracterizado por pérdida de masa muscular, anorexia y fatiga, que afecta a la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado. Su papel como mediador de inmunosupresión y alteraciones metabólicas ha sido ampliamente documentado en diversas enfermedades.

## OBJETIVOS

**Propósito del Estudio:** Analizar el papel de GDF-15 como mediador inmunosupresor y promotor de caquexia en pacientes con cáncer avanzado, y explorar el impacto terapéutico del bloqueo de esta proteína mediante anticuerpos monoclonales como visugromab. El objetivo principal es comprender cómo la inhibición de GDF-15 puede restaurar la eficacia de la inmunoterapia y mejorar el estado funcional de los pacientes, integrando conocimientos recientes en inmunología tumoral y metabolismo.

**Relevancia del Estudio:** Este trabajo busca aportar evidencia sobre el valor terapéutico del bloqueo de GDF-15 como estrategia dual contra la resistencia inmunológica y la caquexia, con el fin de optimizar el manejo clínico integral del cáncer avanzado y mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

## DESARROLLO

### Efectos sistémicos del factor GDF-15:

GDF-15, una citocina de la familia TGF- $\beta$ , se induce en células inmunitarias y tumorales, especialmente tras quimioterapia de tumores sólidos. Procesada desde un pro-péptido hasta su forma madura, circula y se une al receptor GFRAL/RET en el núcleo del tracto solitario, inhibiendo las neuronas orexigénicas (NPY/AgRP) y desencadenando anorexia (Figura 1). Paralelamente, activa la vía SMAD2/3 en macrófagos y células dendríticas, reduciendo IL-12 y TNF- $\alpha$ , mientras estimula la liberación de IL-10 y TGF- $\beta$ ; esto promueve Tregs (mediante FOXP3) e impide la proliferación de linfocitos T y la citotoxicidad de NK y CD8+ (Figura 2). Además, favorece la caquexia al disparar la degradación ubiquitina-proteasoma en el músculo esquelético, acelerando la pérdida de masa y función muscular. Todos estos efectos crean un círculo vicioso (Figura 3) que facilita la progresión tumoral debido a la depresión inmunológica generada por dicho factor, por lo que se propone el uso de anticuerpos dirigidos contra dicho factor en combinación con la quimioterapia convencional para mejorar la respuesta al tratamiento.

### Mecanismo de acción de la inmunoterapia dirigida:

Visugromab, un anticuerpo monoclonal anti-GDF-15, neutraliza la citocina y bloquea su unión a GFRAL, con tres beneficios clave:

- 1. Prevención de la caquexia:** Detiene la señal que provoca anorexia, náuseas y pérdida de peso.
- 2. Restablecimiento inmunitario:** Evita la formación de un microambiente inmunosupresor, mejorando la infiltración y actividad de linfocitos T citotóxicos.
- 3. Sinergia terapéutica:** Al reactivar la respuesta inmune antitumoral, potencia la eficacia de tratamientos convencionales e inmunoterapéuticos.

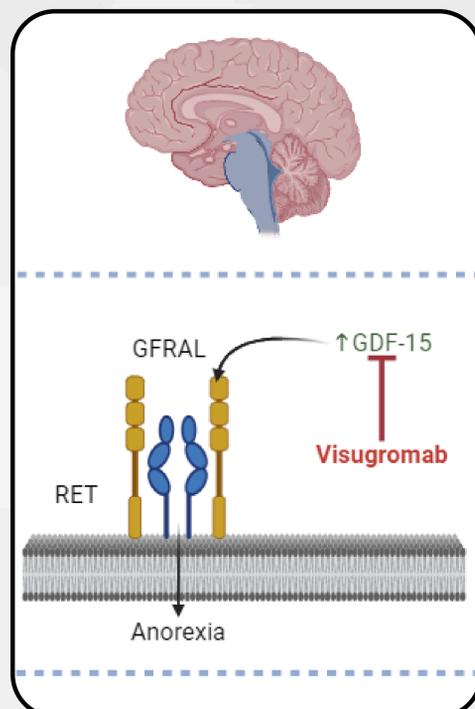


Figura 1: Estimulación de neuronas anorexigénicas.

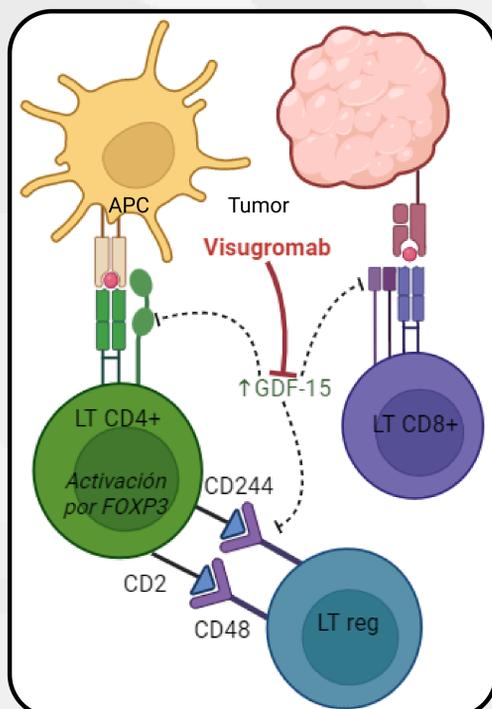


Figura 2: Inmunodepresión mediada por GDF-15 de origen tumoral.

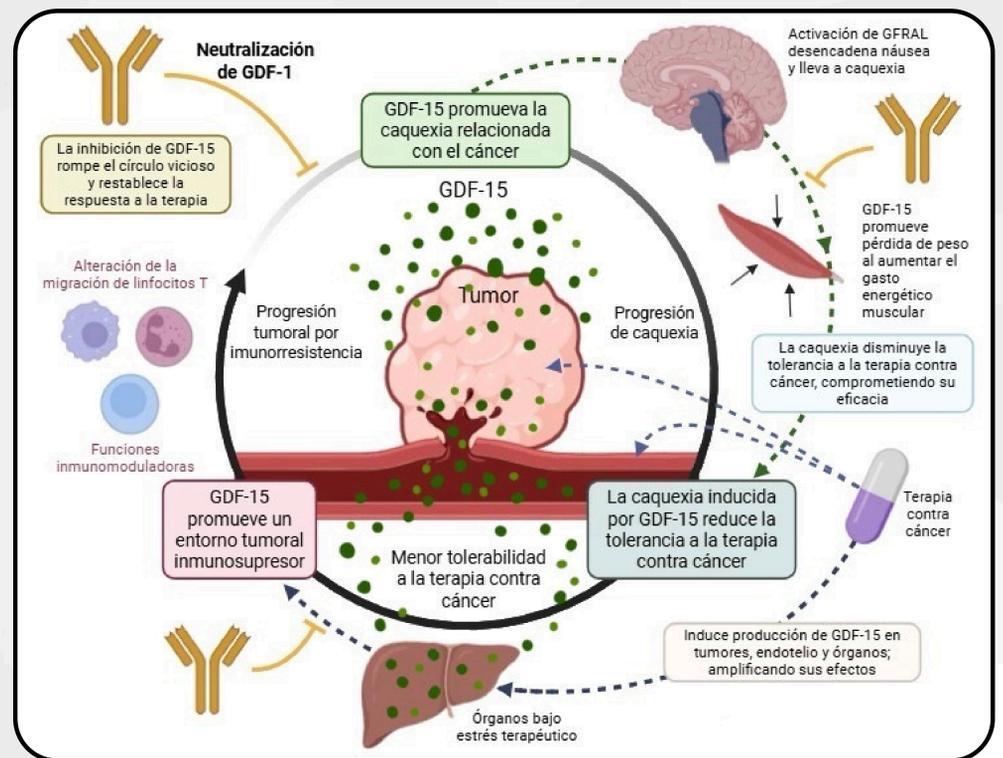


Figura 3: "Círculo vicioso" de la actividad de GDF-15 en cáncer.

**Estudios clínicos y Eficacia:** Los ensayos clínicos preliminares han mostrado que la inhibición de GDF-15 con visugromab:

- Aumenta la infiltración de linfocitos T citotóxicos en el tumor, favoreciendo la reactividad inmunológica y la respuesta a los inhibidores de punto de control.
- Reduce los signos y síntomas de la caquexia, como la pérdida de peso y la disminución de la masa muscular, lo que puede mejorar la tolerancia al tratamiento y la calidad de vida del paciente.
- Se observa una potenciación de la respuesta cuando se combina el bloqueo de GDF-15 con terapias estándares, sugiriendo un efecto sinérgico en la restauración de la inmunidad antitumoral.

## CONCLUSIONES

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra GDF-15 representan una estrategia terapéutica innovadora con doble impacto: restauran la inmunidad antitumoral y mitigan la caquexia asociada al cáncer. Esta dualidad convierte al bloqueo de GDF-15 en una herramienta prometedora dentro de la inmunoterapia oncológica. Sin embargo, su aplicación clínica aún está en desarrollo, y es fundamental evaluar rigurosamente su seguridad, eficacia y efectos a largo plazo. El diseño de ensayos clínicos bien controlados y el seguimiento estrecho de los pacientes son necesarios para validar su impacto real. El uso de anticuerpos como visugromab ilustra el potencial de la inmunología para tratar enfermedades complejas como el cáncer, no solo atacando al tumor directamente, sino también modulando el entorno inmunológico y metabólico del paciente. Esta visión integrada de la inmunoterapia abre nuevas vías para mejorar el pronóstico y la calidad de vida en oncología.

## REFERENCIAS

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10a. ed. Elsevier Saunders; Barcelona, 2022.
- Argilés JM. Caquexia y cáncer. Rev Cáncer. 2020;34(5):303-9.
- Melero I, Klar K, Leo E. GDF-15 blockade: A multi-directional approach to potentiate cancer immunotherapy and alleviate cancer cachexia. Clinical and Translational Medicine. 2025 Mar 30;15(4).
- Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. Frontiers in Immunology. 2020 May 19;11.