

Avances en medicina traslacional para el manejo del melanoma: Una revisión narrativa

Advances in translational medicine for the management of melanoma: A narrative review

Kelly Andrea Arenas-Sánchez^{1,a}, Luis David Perdomo-Farelo^{2,a}, Andrea Tovar-Mera^{3,a}, Ana María Gómez-Gallego^{1,a}, Sara María Vieira-Rios^{4,a}, Angelly Solarte-Encarnación^{5,b}, Juan Santiago Serna-Trejos^{6,c*}

¹ Departamento de Medicina, Universidad Libre. Cali, Colombia.

² Departamento de Medicina, Universidad ICESI. Cali, Colombia.

³ Departamento de Medicina, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

⁴ Departamento de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

⁵ Departamento de Medicina y Cuidado intensivo, Clínica Imbanaco. Cali, Colombia.

⁶ Departamento de Medicina interna, Universidad ICESI. Cali, Colombia.

^a Médico.

^b Médico Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

^c Médico Residente de Medicina Interna, Magister en Epidemiología, Doctor en Salud Pública.

Información del artículo

Citar como: Arenas-Sánchez KA, Perdomo-Farelo LD, Tovar-Mera A, Gómez-Gallego AM, Vieira-Rios SM, Solarte-Encarnación A, Serna-Trejos JS. Avances en medicina traslacional para el manejo del melanoma: Una revisión narrativa. Health Care & Global Health.2025;9(2):70-80.

DOI: 10.22258/hgh.2025.92.213

Autor corresponsal

Juan Santiago Serna Trejos
Email: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Historial del artículo

Recibido : 20/05/2025

Revisado : 18/06/2025

Aceptado : 20/07/2025

En línea : 15/08/2025

Revisión por pares interna: Si

Revisión por pares externa: Si



Resumen

Introducción: El melanoma es una neoplasia altamente inmunogénica, la cual su tratamiento ha evolucionado con el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas innovadoras. **Objetivo:** Analizar los avances en inmunoterapia y medicina traslacional para el tratamiento del melanoma, destacando nuevas terapias y su impacto en la práctica clínica. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa en bases de datos científicas, incluyendo Medline, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, OVID y ClinicalKey. Se tomaron artículos en inglés y español, sin restricción temporal. Se seleccionaron estudios relevantes sobre inmunoterapia, terapia celular, virus oncolíticos y vacunas personalizadas. **Resultados:** La combinación de inhibidores de puntos de control inmunitario con terapias emergentes ha mejorado la respuesta tumoral y la supervivencia. No obstante, la heterogeneidad tumoral y la inmunosupresión del microambiente siguen representando desafíos. **Conclusión:** La medicina traslacional es clave para optimizar el tratamiento del melanoma. La investigación interdisciplinaria y el desarrollo de biomarcadores permitirán terapias más efectivas y personalizadas, mejorando los desenlaces clínicos en esta patología.

Palabras clave: Melanoma; Neoplasias; Nevus y Melanomas; Neoplasias de la Piel; Tumores Neuroendocrinos; Terapéutica; Ciencia Traslacional, Biomédica (Fuente: DeCS, BIREME).

Abstract

Introduction: Melanoma is a highly immunogenic neoplasm whose treatment has evolved with the development of innovative immunotherapeutic strategies. **Objective:** To analyze advances in immunotherapy and translational medicine for the treatment of melanoma, highlighting new therapies and their impact on clinical practice. **Methodology:** A narrative review was carried out in scientific databases, including Medline, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, OVID and ClinicalKey. Articles were taken in English and Spanish, without time restriction. Relevant studies on immunotherapy, cell therapy, oncolytic viruses and personalized vaccines were selected. **Results:** The combination of immune checkpoint inhibitors with emerging therapies has improved tumor response and survival. However, tumor heterogeneity and immunosuppression of the microenvironment remain challenges. **Conclusion:** Translational medicine is key to optimizing melanoma treatment. Interdisciplinary research and biomarker development will allow more effective and personalized therapies, improving clinical outcomes in this pathology.

Keywords: Melanoma; Neoplasms; Nevi and Melanomas; Skin Neoplasms; Neuroendocrine Tumors; Therapeutics; Translational Science, Biomedical (Source: MeSH, NLM).

Introducción

El melanoma es un modelo clave en el estudio de la inmunología del cáncer debido a su interacción compleja con el sistema inmunológico. Su desarrollo está influenciado por factores genéticos, ambientales e inmunológicos que determinan su progresión y respuesta terapéutica. Aproximadamente el 30-40% de los melanomas presentan una elevada carga mutacional tumoral (TMB), lo que influye en su susceptibilidad a la inmunoterapia. Estudios recientes han evidenciado que melanoma con alta TMB responden mejor a los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs), con tasas de respuesta superiores al 70% en melanoma desmoplásico^{[1][2][3]}

Uno de los principales factores que incrementa la TMB es la exposición a radiación ultravioleta (UV), un mutágeno potente que genera daño en el ADN y promueve la aparición de neoantígenos. Estos neoantígenos pueden ser reconocidos por células T, facilitando una respuesta inmunitaria antitumoral^{[4][5][6][7]}. Sin embargo, mutaciones en genes como *B2M* y *HLA* pueden alterar esta presentación, favoreciendo la evasión inmune tumoral^{[8][9][10][11]}.

El microambiente tumoral (TME) del melanoma juega un papel crucial en la respuesta inmune y la resistencia al tratamiento. La interacción entre fibroblastos asociados al cáncer, linfocitos y macrófagos favorece un entorno inmunosupresor que dificulta la acción de la inmunoterapia. Además, los puntos de control inmunológico como *PD-1/ PD-L1* y *CTLA-4* son utilizados por las células tumorales para inhibir la activación de células T, favoreciendo la progresión tumoral^{[12][13][14]}.

Las modificaciones genéticas y epigenéticas también impactan la respuesta terapéutica del melanoma.

Alteraciones epigenéticas pueden silenciar la expresión de neoantígenos o modular vías de señalización inmunitaria, contribuyendo a la resistencia al tratamiento^{[15][16][17][18]}. La combinación de una alta carga mutacional junto con mutaciones en oncogenes impulsores, como *BRAF* y *NRAS*, potencia la inmunogenicidad tumoral, facilitando respuestas terapéuticas más robustas^{[19][20][21][22][23][24]}.

En los últimos años, la medicina traslacional ha permitido avances significativos en la comprensión del melanoma y el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras que permiten identificar el “timing” mutacional del melanoma (Figura 1) y desde esta perspectiva identificar posibles “targets” terapéuticos. Desde la identificación de biomarcadores predictivos hasta el diseño de nuevas combinaciones de terapias dirigidas e inmunoterapias, estos avances han mejorado el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Esta revisión narrativa tiene como objetivo analizar los avances recientes en medicina traslacional aplicados al manejo del melanoma, explorando su impacto en la optimización de tratamientos y la resistencia terapéutica.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de analizar los avances en el manejo del melanoma, enfocándose en estrategias terapéuticas innovadoras y el impacto de la ciencia traslacional en la optimización del tratamiento. La búsqueda de información se llevó a cabo en bases de datos reconocidas, incluyendo Medline, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, OVID y ClinicalKey, seleccionando artículos en inglés y español. No se estableció un límite temporal para la inclusión de estudios, permitiendo abarcar tanto investigaciones recientes como aquellas que han sido fundamentales en la evolución del manejo de esta neoplasia.

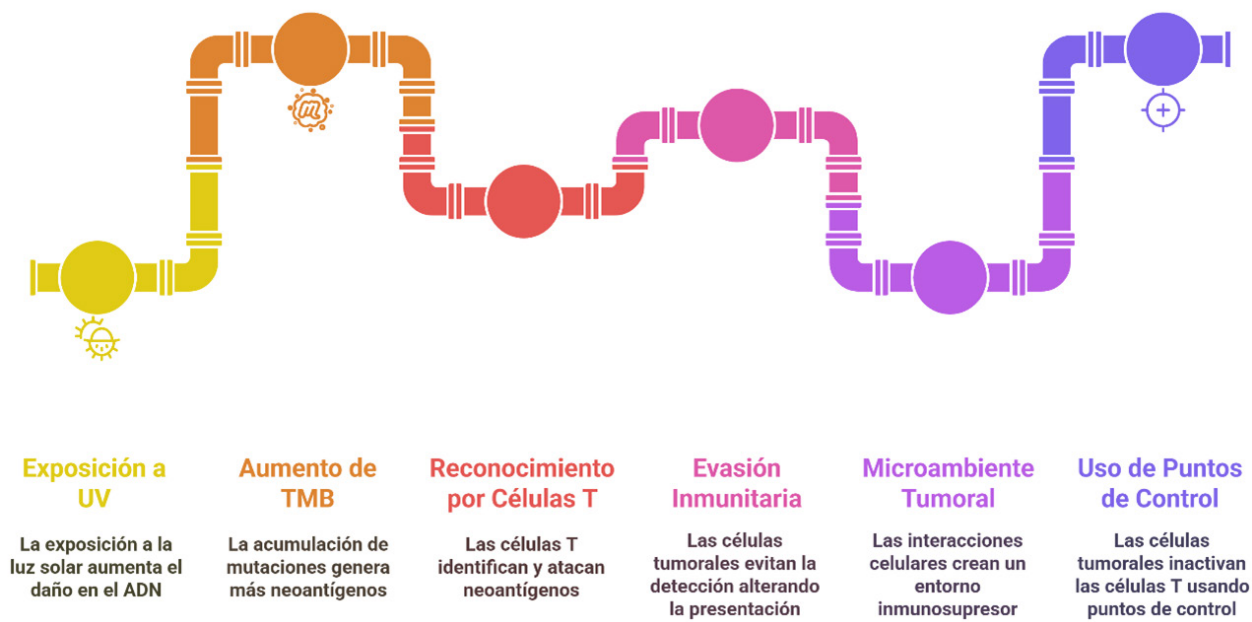


Figura 1. Timing mutacional en el melanoma.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron “Melanoma”, “Neoplasms”, “Nevi and Melanomas”, “Skin Neoplasms”, “Neuroendocrine Tumors”, “Therapeutics”, “Translational Science, Biomedical”, de acuerdo con la terminología de DeCS/MeSH. Se incluyeron estudios que consideraran nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo inmunoterapia, terapia celular, inhibidores de puntos de control inmunitario, oncovirus, terapia CAR-T, vacunas personalizadas y biomarcadores, así como enfoques traslacionales aplicados al tratamiento del melanoma.

Los criterios de inclusión consideraron investigaciones que evaluaran la eficacia, seguridad, impacto clínico y viabilidad de terapias innovadoras, así como estudios que exploraran el papel del abordaje multidisciplinario en la optimización del tratamiento del melanoma. Se excluyeron artículos duplicados, estudios que no abordaran directamente tratamientos avanzados para el melanoma o aquellos con limitaciones metodológicas significativas que comprometieran la validez de sus resultados. Las limitaciones metodológicas fueron evaluadas utilizando la Escala de Riesgo de Sesgo (Risk of Bias), que permite identificar posibles sesgos y deficiencias en los diseños de los estudios incluidos en la revisión, valorando criterios como la asignación aleatoria, el cegamiento, y la descripción adecuada de los métodos de análisis de datos.

Resultados

Se revisaron un total de 120 artículos seleccionados tras aplicar los criterios de búsqueda. La literatura analizada incluyó estudios publicados entre los años 2010 y 2024, con predominio de artículos en inglés y español. Los artículos fueron clasificados según los principales enfoques terapéuticos emergentes para el melanoma, que abarcaron inmunoterapia inhibidora, terapias basadas en células CAR-T, virus oncolíticos, y vacunas personalizadas. Los artículos seleccionados abarcaron tanto ensayos clínicos como estudios preclínicos y de revisión.

Discusión

Rol de la terapia inhibidora

El desarrollo de terapias dirigidas contra los puntos de control inmunitarios ha revolucionado el tratamiento del melanoma. Entre estos, los inhibidores de *PD-1* (nivolumab y pembrolizumab) y *CTLA-4* (ipilimumab) han demostrado mejorar significativamente la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado. Estas terapias funcionan al bloquear las señales inmunosupresoras que limitan la activación de las células T, permitiendo así una respuesta inmunitaria más eficaz contra las células tumorales. Estudios clínicos han demostrado que la combinación de inhibidores de *PD-1* y *CTLA-4* mejora la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con la monoterapia, aunque con un aumento en la incidencia de efectos adversos inmunomediados [25][26][27][28][29][30][31][32][33].

La eficacia de estas terapias se ha correlacionado con la TMB, dado que un mayor número de mutaciones en el ADN del melanoma genera más neoantígenos reconocibles por el sistema inmunológico. En este contexto, los pacientes con alta TMB han mostrado mejores tasas de respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario. Sin embargo, un subgrupo de pacientes no responde a estas terapias debido a mecanismos de resistencia, como la pérdida de expresión de MHC en las células tumorales o la infiltración de células inmunosupresoras en el TME [34][35][36][37][38][39][40][41][42][43].

En un esfuerzo por mejorar los resultados clínicos, se han desarrollado estrategias de combinación, incluyendo la administración de inmunoterapia con agentes dirigidos a otros puntos de control inmunitario alternativos, como *LAG-3*, *TIM-3* y *TIGIT*. Ensayos clínicos recientes han sugerido que la combinación de relatlimab (anti-*LAG-3*) con nivolumab mejora la respuesta inmunitaria en pacientes con melanoma avanzado, con un perfil de toxicidad más manejable en comparación con la combinación de ipilimumab y nivolumab [44][45].

Otra estrategia en evaluación es el uso de agonistas de receptores coestimuladores, como *OX40* y *CD137*, que potencian la activación de células T y refuerzan la respuesta antitumoral. Los ensayos en modelos preclínicos han demostrado que la activación de estas vías puede sinergizar con los inhibidores de puntos de control inmunitario, aumentando la persistencia y actividad de las células T contra el melanoma [46][47][48][49][50][51].

A pesar de estos avances, la resistencia adquirida sigue siendo un desafío significativo en la inmunoterapia del melanoma. Se han identificado múltiples mecanismos, incluyendo la expansión de células mieloides supresoras, la activación de vías de escape inmunológico y la plasticidad tumoral, que permiten a las células cancerosas evadir la respuesta inmunitaria. La investigación en curso busca desarrollar biomarcadores predictivos que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta y explorar nuevas combinaciones terapéuticas para superar la resistencia al tratamiento [52][53][54]. Por lo anterior, se hace indispensable considerar aquellas variables con relación al ofrecimiento de una terapia de alta eficacia terapéutica con relación a terapias singulares o combinadas (Figura 2).

Vacunación en melanoma ¿Que evidencia hay disponible?

La inmunoterapia ha transformado el manejo del melanoma, pero un porcentaje significativo de pacientes no responde a los tratamientos actuales. Esto ha impulsado el desarrollo de estrategias innovadoras como las vacunas terapéuticas, diseñadas para inducir respuestas inmunitarias específicas contra el tumor. Las vacunas de ARN, que codifican neoantígenos específicos del tumor, han demostrado generar activación de células T y regresión tumoral en estudios preclínicos y clínicos. Se ha reportado que la administración de estas vacunas en melanoma avanzado

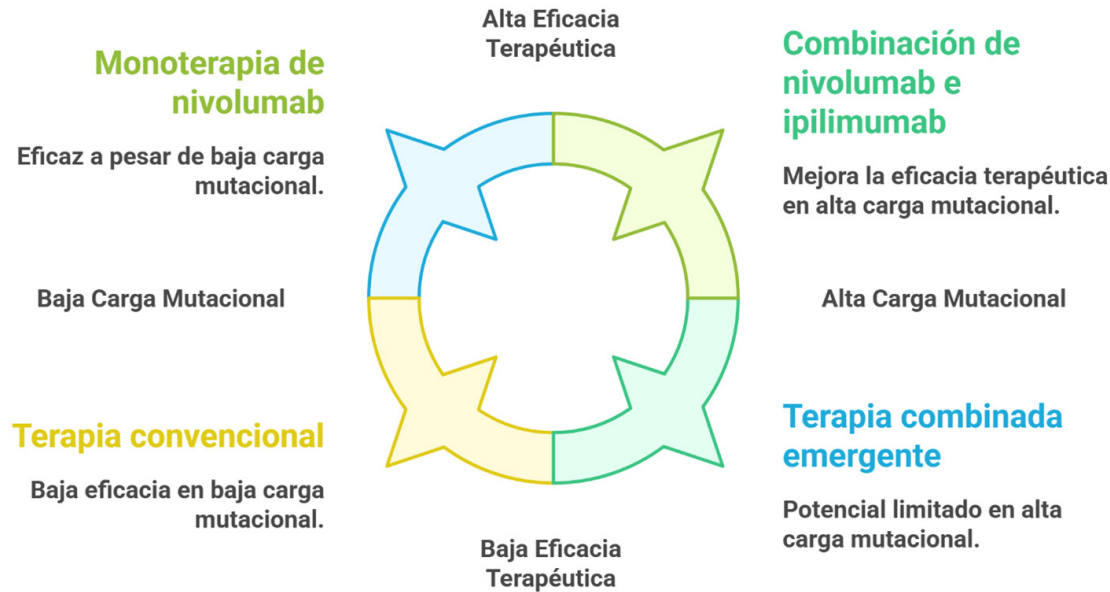


Figura 2. Estrategias de terapia y resistencia en melanoma.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

resultó en respuestas inmunitarias específicas y control tumoral sostenido en varios pacientes [55][56][57][58].

El potencial terapéutico de estas vacunas se ha explorado en combinación con inhibidores de puntos de control inmunitario. Los ensayos como el de Ott et al. han mostrado que la combinación de vacunas de ARN con pembrolizumab mejora la respuesta inmune antitumoral, prolongando la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma metastásico [59][60][61][62]. Además, estudios recientes han evidenciado que las vacunas personalizadas, basadas en el perfil mutacional del tumor, pueden generar una memoria inmunitaria duradera, optimizando la eficacia terapéutica [63][64].

Las vacunas de ARN pueden administrarse directamente o a través de células dendríticas cargadas con neoantígenos, estrategia que ha mostrado activación robusta de células T y una mayor especificidad inmunológica. Recientemente, se evidenció que este enfoque inducía respuestas inmunitarias sostenidas en pacientes con melanoma avanzado, aunque su impacto clínico requiere validación adicional [65].

El uso de vacunas en melanoma enfrenta desafíos como la selección de neoantígenos inmunogénicos, la heterogeneidad tumoral y los costos de producción. Sin embargo, avances en bioinformática y secuenciación han permitido optimizar su desarrollo, mejorando la identificación de objetivos inmunológicos. Ensayos en curso, como NeoVax y NOUS-PEV, buscan evaluar su sinergia con inmunoterapias establecidas, lo que podría consolidar su papel en el tratamiento del melanoma [66][67][68][69][70].

A pesar de los progresos, la traducción de estos hallazgos a la práctica clínica aún requiere estudios de mayor

escala que permitan esclarecer todos los beneficios y efectos adversos a considerar en esta terapia innovadora (Figura 3). La combinación de vacunas con estrategias inmunoterapéuticas podría ofrecer un enfoque integral para mejorar la respuesta inmune y prolongar la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado [71].

Oncovirus en el manejo del melanoma

El uso de virus oncolíticos ha emergido como una estrategia terapéutica innovadora en el tratamiento del melanoma, aprovechando la capacidad de estos virus para infectar selectivamente células tumorales y desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral. Entre estos, talimogén laherparepvec (T-VEC) ha sido el primer virus oncolítico aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico irreseccable, demostrando eficacia en la inducción de respuestas inmunes sostenidas y mejoría en la supervivencia global en estudios clínicos [72][73].

T-VEC es una versión modificada del virus del herpes simple tipo 1, diseñada para replicarse dentro de las células tumorales y liberar el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), potenciando la respuesta inmunitaria. Estudios clínicos han demostrado que la monoterapia con T-VEC genera tasas de respuesta del 16,3 % en comparación con el 2,1 % en pacientes tratados con GM-CSF, sugiriendo una mejora significativa en el control tumoral [74][75][76]. A pesar de su efectividad, la respuesta es más favorable en pacientes con enfermedad localizada o con lesiones accesibles para inyección, mientras que su impacto en enfermedad metastásica visceral sigue siendo limitado [77][78]. La combinación de T-VEC con inhibidores de puntos de control inmunitario ha mostrado resultados prometedores. En estudios de fase Ib, la combinación con Pembrolizumab resultó en

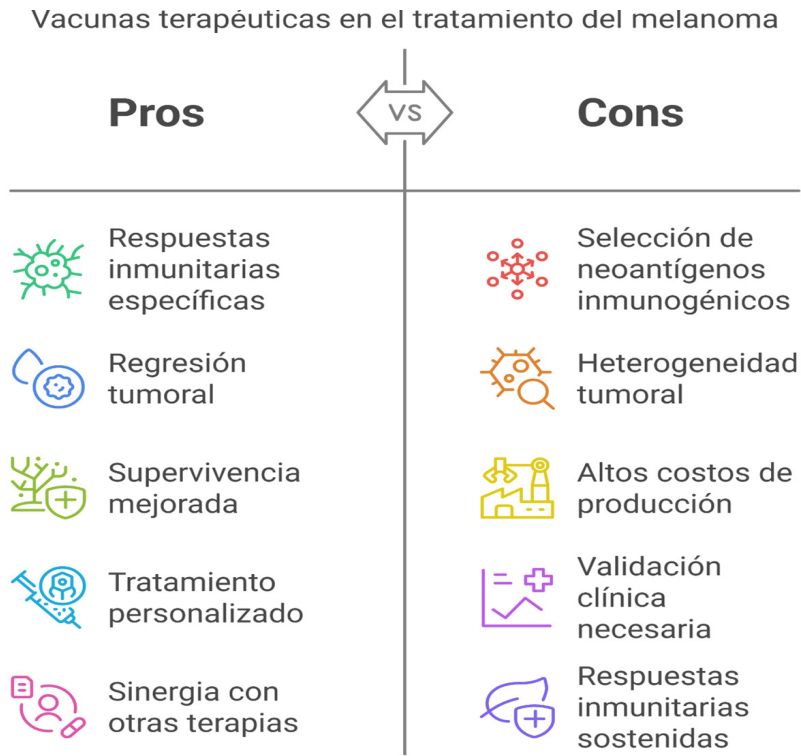


Figura 3. Ventajas y desventajas en el uso de vacunas en el tratamiento del melanoma.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

una tasa de respuesta objetiva del 62 %, superior a la obtenida con cada agente en monoterapia. Sin embargo, el ensayo MASTERKEY-265 no logró demostrar una mejora significativa en la supervivencia global, subrayando la necesidad de combinaciones más efectivas para pacientes con resistencia a la inmunoterapia ^{[79][80][81][82]}.

Otros virus oncolíticos en investigación incluyen el virus vaccinia, el virus Coxsackie A21 y el adenovirus ONCOS-102. En ensayos clínicos, el virus vaccinia modificado ha demostrado inducción de necrosis tumoral e infiltración inmune, mientras que ONCOS-102 ha mostrado tasas de respuesta del 33 % en pacientes con melanoma avanzado, indicando su potencial para inducir inmunidad antitumoral sostenida ^{[83][84]}.

El reovirus y el virus de la enfermedad de Newcastle también han sido evaluados por su capacidad para promover la infiltración de células inmunes y activar respuestas antitumorales. En modelos preclínicos y ensayos clínicos, se ha observado que el reovirus mejora la eficacia de terapias combinadas con quimioterapia o inhibidores de puntos de control inmunitario, mientras que el virus de Newcastle ha demostrado la capacidad de inducir regresión tumoral en estudios preliminares ^{[85][86]}. La integración de virus oncolíticos con inmunoterapia sigue evolucionando, con estudios en curso evaluando nuevas combinaciones y estrategias para mejorar la respuesta inmunitaria y prolongar la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado, también se deben considerar múltiples aspectos con relación a cada terapia estudiada (Figura 4). La optimización en la

administración y la selección de pacientes adecuados serán clave para maximizar el impacto de estos agentes en la práctica clínica ^{[87][88]}.

Terapia CAR-T en melanoma: ¿El futuro del tratamiento?

El desarrollo de la terapia con células CAR-T ha revolucionado el tratamiento de neoplasias hematológicas; sin embargo, su aplicación en tumores sólidos como el melanoma enfrenta diversos desafíos. Esta terapia implica la modificación genética de linfocitos T para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), permitiendo el reconocimiento y destrucción selectiva de las células tumorales sin depender de la presentación del MHC. No obstante, la heterogeneidad antigénica del melanoma, el TME y la persistencia limitada de las células CAR-T han dificultado su eficacia en este contexto ^{[89][90][91][92]}.

Los ensayos preclínicos han mostrado resultados prometedores con CAR-T dirigidos contra antígenos tumorales específicos del melanoma, como gp100, GD2 y HER2. En modelos experimentales, las células CAR-T dirigidas a estos antígenos han demostrado actividad citotóxica contra las células tumorales y una reducción significativa de la carga tumoral. Sin embargo, la heterogeneidad antigénica del melanoma favorece el escape inmunitario, lo que ha motivado la investigación de CAR-T biespecíficos dirigidos simultáneamente a múltiples antígenos, mejorando la eficacia terapéutica en estudios preclínicos ^{[93][94][95][96][97]}.

Otro obstáculo en la aplicación de CAR-T en melanoma

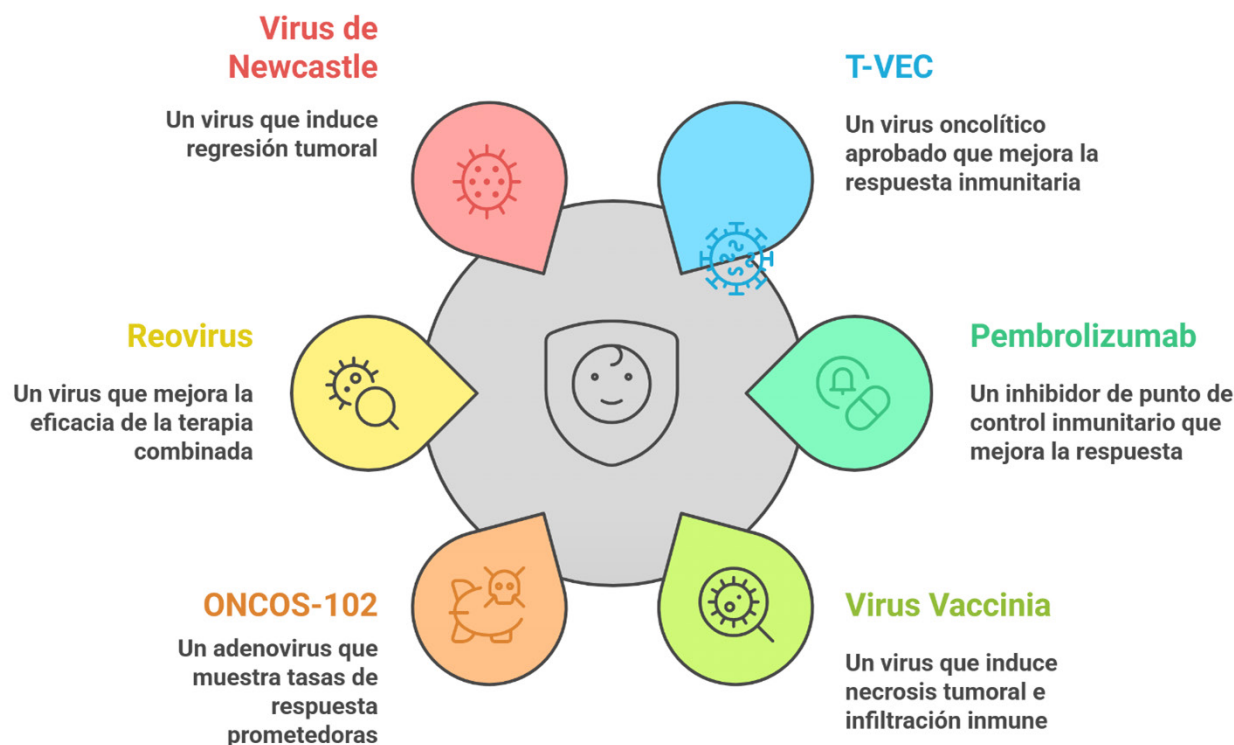


Figura 4. Principales consideraciones en el uso de oncovirus para el manejo de melanoma

Fuente: Elaboración propia de los autores.

es el TME, caracterizado por la presencia de células inmunosupresoras, citoquinas inhibitorias y una matriz extracelular densa que dificulta la infiltración y persistencia de las células CAR-T. Estudios recientes han explorado estrategias para contrarrestar estos efectos, como el diseño de CAR-T que secretan IL-12 o IL-15, potenciando la activación inmunitaria y mejorando la supervivencia de las células T en el microambiente tumoral. Además, la combinación de CAR-T con inhibidores de puntos de control inmunitario ha mostrado sinergia en modelos experimentales, sugiriendo una vía prometedora para superar la inmunosupresión del TME [98][99][100].

Los ensayos clínicos han evidenciado respuestas variables en pacientes con melanoma tratados con CAR-T. En estudios iniciales, algunos pacientes mostraron reducción tumoral significativa, mientras que otros presentaron progresión de la enfermedad, lo que destaca la necesidad de optimizar el diseño de los CAR-T y mejorar la selección de pacientes. Actualmente, se investiga el empleo de CAR-T de última generación con dominios de coestimulación mejorados y resistencia al agotamiento celular, buscando prolongar su persistencia y funcionalidad en el melanoma [101][102].

A pesar de los avances, la terapia CAR-T en melanoma enfrenta limitaciones como toxicidad asociada, síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y neurotoxicidad. Estudios actuales buscan mitigar estos efectos mediante el diseño de CAR-T con interruptores de seguridad que permitan modular su actividad según la respuesta clínica del paciente.

La implementación de CAR-T alogénicos también se está evaluando para reducir costos y mejorar la disponibilidad de esta terapia [103].

En el panorama actual, la terapia CAR-T representa un enfoque innovador con potencial para transformar el tratamiento del melanoma. La investigación en estrategias combinadas y el refinamiento de diseños moleculares serán clave para optimizar su eficacia y seguridad en la práctica clínica. A medida que se desarrollan nuevas generaciones de CAR-T, su aplicación en tumores sólidos podría consolidarse como una herramienta fundamental en la inmunoterapia del melanoma enfrentando diferentes etapas para lograr resultados y desenlaces favorables (Figura 5) [104][105][106][107][108][109].

Perspectivas futuras

Las perspectivas futuras en el manejo del melanoma requieren un enfoque multidisciplinario que integre oncología, dermatología, inmunología, cirugía oncológica, radioterapia y patología, partiendo de una investigación desde las ciencias básicas a clínicas (traslacional). La investigación debe centrarse en mejorar la identificación de biomarcadores predictivos, optimizar la personalización de la inmunoterapia y desarrollar estrategias combinadas más eficaces (Figura 6). La medicina traslacional jugará un papel clave en la transición de los hallazgos experimentales a aplicaciones clínicas, permitiendo la validación de nuevas terapias en ensayos controlados. Sin embargo, persisten desafíos como la heterogeneidad tumoral, la resistencia a la inmunoterapia y la accesibilidad a tratamientos avanzados.

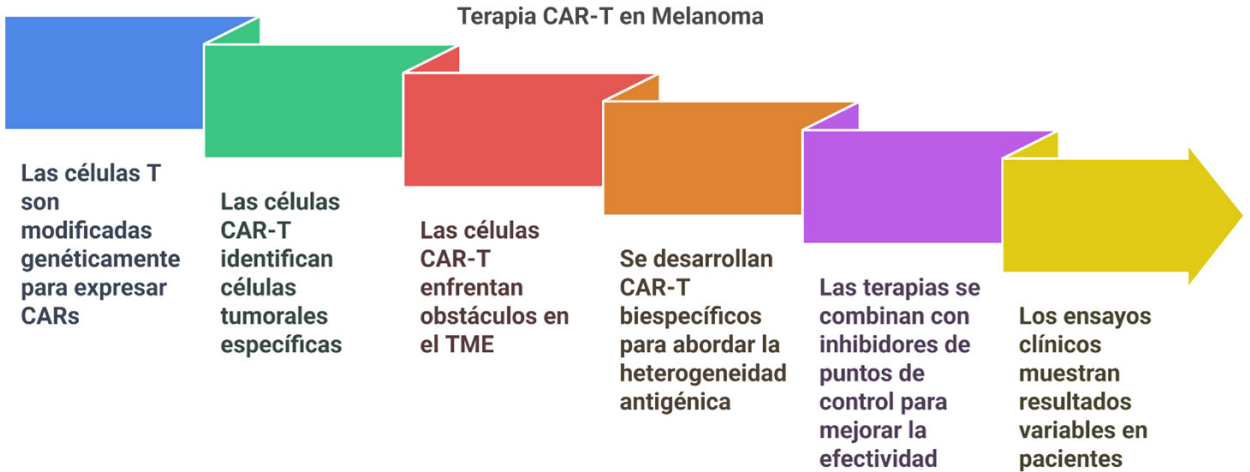


Figura 5. Rol de la terapia CART- en melanoma

Fuente: Elaboración propia de los autores.

La combinación de inmunoterapias, oncovirus y terapia celular podría revolucionar la gestión del melanoma, pero también plantea retos en términos de toxicidad, costos y selección de pacientes. Las ventajas de estas innovaciones incluyen un abordaje más preciso y respuestas terapéuticas más duraderas, mientras que las desventajas radican en la necesidad de mejorar la seguridad y ampliar su aplicabilidad a poblaciones más diversas. La generación de nuevas investigaciones y la colaboración entre especialidades serán esenciales para avanzar en estrategias terapéuticas que impacten significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con melanoma [22][23][55][58][64][66][71].

Conclusiones

Los avances en medicina traslacional han permitido desarrollar estrategias innovadoras para el manejo del melanoma, ampliando las opciones terapéuticas más allá de la inmunoterapia convencional. La integración de nuevas tecnologías, como las vacunas personalizadas de ARN, los virus oncolíticos y la terapia CAR-T, ha mostrado un impacto significativo en la activación del sistema inmunológico y el control tumoral. Sin embargo, persisten desafíos en la optimización de estas terapias, particularmente en la identificación de neoantígenos inmunogénicos, la superación

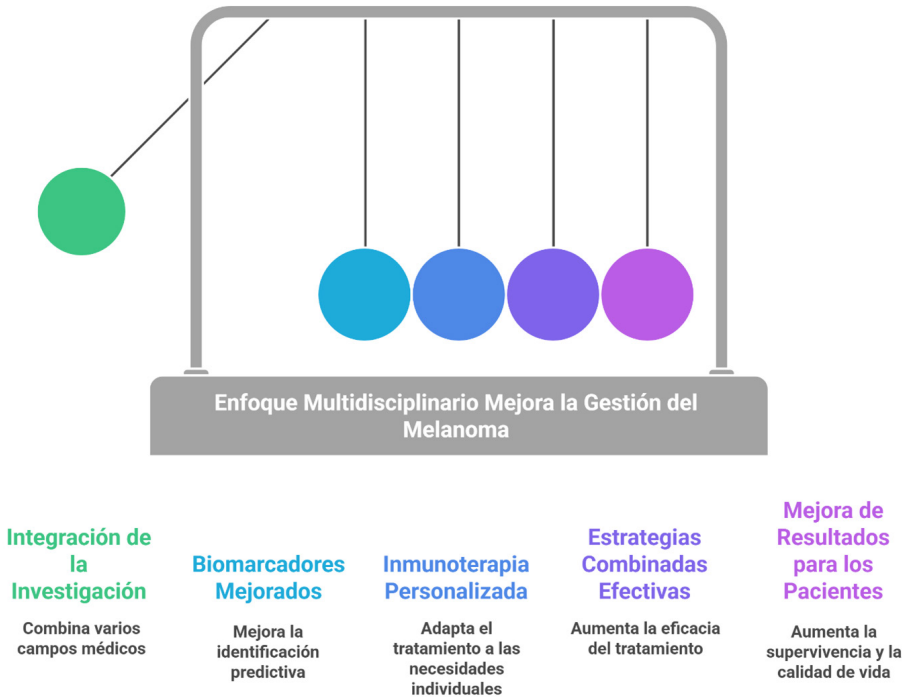


Figura 6. Perspectivas futuras en el manejo del melanoma

Fuente: Elaboración propia de los autores.

del microambiente tumoral inmunosupresor y la reducción de toxicidades asociadas. La combinación de enfoques terapéuticos ha demostrado mejorar la eficacia clínica, pero su implementación aún requiere estudios adicionales para definir los esquemas óptimos de tratamiento y selección de pacientes. A medida que la investigación en inmunoterapia avanza, es fundamental continuar explorando estrategias que permitan aumentar la eficacia y seguridad de los tratamientos dirigidos contra el melanoma. La personalización terapéutica basada en perfiles moleculares del tumor, el desarrollo de terapias combinadas con inmunomoduladores emergentes y la optimización de plataformas de administración representan áreas clave para futuras investigaciones. La colaboración multidisciplinaria entre oncólogos, inmunólogos, dermatólogos, cirujanos y especialistas en biotecnología será esencial para trasladar estos avances al ámbito clínico, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con melanoma.

Referencias

1. Jaeger ZJ, Raval NS, Maverakis NKA, Chen DY, Anstas G, Hardi A, *et al.* Objective response to immune checkpoint inhibitor therapy in NRAS-mutant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2023;10. DOI: 10.3389/fmed.2023.1090737.
2. McNamara MG, Jacobs T, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, Amir E. Impact of high tumor mutational burden in solid tumors and challenges for biomarker application. *Cancer Treat Rev.* 2020;89:102084. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102084.
3. Klemptner SJ, Fabrizio D, Bane S, Reinhart M, Peoples T, Ali SM, *et al.* Tumor Mutational Burden as a Predictive Biomarker for Response to Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Current Evidence. *Oncologist.* 2020;25(1):e147–59. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0244.
4. Krieger T, Pearson I, Bell J, Doherty J, Robbins P. Targeted literature review on use of tumor mutational burden status and programmed cell death ligand 1 expression to predict outcomes of checkpoint inhibitor treatment. *Diagn Pathol.* 2020;15(1). DOI: 10.1186/s13000-020-0927-9.
5. Hodi FS, Wolchok JD, Schadendorf D, Larkin J, Long GV, Qian X, *et al.* TMB and inflammatory gene expression associated with clinical outcomes following immunotherapy in advanced melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2021;9(10):1202–13. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0983.
6. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, *et al.* Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
7. Dousset L, Poizeau F, Robert C, Mansard S, Mortier L, Caumont C, *et al.* Positive Association Between Location of Melanoma, Ultraviolet Signature, Tumor Mutational Burden, and Response to Anti-PD-1 Therapy. *JCO Precis Oncol.* 2021;5(5):1821–9. DOI: 10.1200/po.21.00084.
8. Reis B, Attig J, Dziadek S, Graefe N, Heller A, Rieder N, *et al.* Tumor beta2-microglobulin and HLA-A expression is increased by immunotherapy and can predict response to CIT in association with other biomarkers. *Front Immunol.* 2024;15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1285049.
9. Wang H, Liu B, Wei J. Beta2-microglobulin(B2M) in cancer immunotherapies: Biological function, resistance and remedy. *Cancer Lett.* 2021;517:96–104. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.008.
10. Wang D, Quan Y, Yan Q, Morales JE, Wetsel RA. Targeted Disruption of the β 2-Microglobulin Gene Minimizes the Immunogenicity of Human Embryonic Stem Cells. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(10):1234–45. DOI: 10.5966/sctm.2015-0049.
11. de Vries NL, van de Haar J, Veninga V, Chalabi M, Ijse-lsteijn ME, van der Ploeg M, *et al.* $\gamma\delta$ T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects. *Nature.* 2023;613(7945):743–50. DOI: 10.1038/s41586-022-05593-1.
12. Thierauf J, Veit JA, Hess J, Treiber N, Lisson C, Weissinger SE, *et al.* Checkpoint inhibition for advanced mucosal melanoma. *Eur J Dermatology.* 2017;27(2):160–5. DOI: 10.1684/ejd.2016.2949.
13. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: Pd-1/pd-l1 blockade in melanoma. *Clin Ther.* 2015;37(4):764–82. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.02.018.
14. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, *et al.* Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell.* 2016;165(1):35–44. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.065.
15. Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):717–34. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101.
16. Mittal K, Ebos J, Rini B. Angiogenesis and the tumor microenvironment: Vascular endothelial growth factor and beyond. *Semin Oncol.* 2014;41(2):235–51. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.02.007.
17. Giraldo NA, Becht E, Remark R, Damotte D, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The immune contexture of primary and metastatic human tumours. *Curr Opin Immunol.* 2014;27(1):8–15. DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.001.
18. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):298–306. DOI: 10.1038/nrc3245.
19. Constanzo J, Faget J, Ursino C, Badie C, Pouget JP. Radiation-Induced Immunity and Toxicities: The Versatility of the cGAS-STING Pathway. *Front Immunol.* 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680503.
20. Mooradian MJ, Sullivan RJ. Immunomodulatory effects of current cancer treatment and the consequences for follow-up

Información complementaria

Contribución de autoría: KAAS: Participó en la concepción y diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos y redacción del manuscrito. LDPF y ATM: Contribuyeron a la obtención de resultados, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final. AMGG, SMVR, ASE y JSST: Participaron en la recolección de datos, obtención de resultados y revisión crítica del manuscrito.

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflictos de interés.

Disponibilidad de datos: No aplicable.

Financiamiento: Autofinanciado.

- immunotherapeutics. *Futur Oncol.* 2017;13(18):1649–63. DOI: 10.2217/fo-2017-0117.
21. Manieri NA, Chiang EY, Grogan JL. TIGIT: A Key Inhibitor of the Cancer Immunity Cycle. *Trends Immunol.* 2017;38(1):20–8. DOI: 10.1016/j.it.2016.10.002.
 22. Tang S, Ning Q, Yang L, Mo Z, Tang S. Mechanisms of immune escape in the cancer immune cycle. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106700. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106700.
 23. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:539–73. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112049.
 24. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321–30. DOI: 10.1038/nature21349.
 25. Alegre-del-rey EJ, De B, Fernández N, Briceño-casado P. Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2503–4. DOI: 10.1056/nejmc1714339.
 26. Ryu H, Lee HJ. Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2503–4. DOI: 10.1056/nejmc1714339.
 27. Wolchok JD. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345–56. DOI: 10.1111/bjd.16785.
 28. Martin-Liberal J, Kordbacheh T, Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(6):957–64. DOI: 10.1517/14740338.2015.1021774.
 29. Robert C. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014;384(9948):1109–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
 30. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, *et al.* Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(15):1600–9. DOI: 10.1001/jama.2016.4059.
 31. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521–32. DOI: 10.1056/nejmoa1503093.
 32. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, *et al.* Survival Outcomes in Patients with Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated with Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):187–94. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4514.
 33. Weber JS. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375–84. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.67.
 34. Ferris RL, Lu B, Kane LP. Too Much of a Good Thing? Tim-3 and TCR Signaling in T Cell Exhaustion. *J Immunol.* 2014;193(4):1525–30. DOI: 10.4049/jimmunol.1400557.
 35. Jin HT, Anderson AC, Tan WG, West EE, Ha SJ, Araki K, *et al.* Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(33):14733–8. DOI: 10.1073/pnas.1009731107.
 36. Liu J, Zhang S, Hu Y, Yang Z, Li J, Liu X, *et al.* Targeting PD-1 and Tim-3 pathways to reverse CD8 T-cell exhaustion and enhance ex vivo T-cell responses to autologous dendritic/tumor vaccines. *J Immunother.* 2016;39(4):171–80. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000122.
 37. Boutros A, Tanda ET, Croce E, Catalano F, Ceppi M, Bruzone M, *et al.* Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2023;188:64–79. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.04.010.
 38. Ascierto PA, Lipson EJ, Dummer R, Larkin J, Long GV, Sanborn RE, *et al.* Nivolumab and Relatlimab in Patients with Advanced Melanoma That Had Progressed on Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy: Results from the Phase I/IIa RELATIVITY-020 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(15):2724–35. DOI: 10.1200/JCO.22.02072.
 39. Phillips AL, Reeves DJ. Nivolumab/Relatlimab: A Novel Addition to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Ann Pharmacother.* 2023;57(6):738–45. DOI: 10.1177/10600280221131396.
 40. Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, *et al.* Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evid.* 2023;2(4). DOI: 10.1056/evidoa2200239.
 41. Frampton AE, Sivakumar S. A New Combination Immunotherapy in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):91–2. DOI: 10.1056/nejme2116892.
 42. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, *et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24–34. DOI: 10.1056/nejmoa2109970.
 43. Fourcade J, Zarour HM. Strategies to reverse melanoma-induced T-cell dysfunction. *Clin Dermatol.* 2013;31(3):251–6. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2012.08.010.
 44. Curigiano G, Gelderblom H, Mach N, Doi T, Tai D, Forde PM, *et al.* Phase I/Ib clinical trial of sabatolimab, an anti-TIM-3 antibody, alone and in combination with spartalizumab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2021;27(13):3620–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4746.
 45. Lin CC, Curigiano G, Santoro A, Kim DW, Tai D, Hodi FS, *et al.* Sabatolimab in combination with spartalizumab in patients with non-small cell lung cancer or melanoma who received prior treatment with anti-PD-1/PD-L1 therapy: a phase 2 multicentre study. *BMJ Open.* 2024;14(8):e079132. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-079132.
 46. ElTanbouly MA, Schaafsma E, Noelle RJ, Lines JL. VISTA: Coming of age as a multi-lineage immune checkpoint. *Clin Exp Immunol.* 2020;200(2):120–30. DOI: 10.1111/cei.13415.
 47. Isaak AJ, Clements GGR, Buenaventura RGM, Merlino G, Yu Y. Development of Personalized Strategies for Precisely Battling Malignant Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9). DOI: 10.3390/ijms25095023.
 48. Solorzano-Ibarra F, Alejandre-Gonzalez AG, Ortiz-Lazareno PC, Bastidas-Ramirez BE, Zepeda-Moreno A, Tellez-Bañuelos MC, *et al.* Immune checkpoint expression on peripheral cytotoxic lymphocytes in cervical cancer patients: moving beyond the PD-1/PD-L1 axis. *Clin Exp Immunol.* 2021;204(1):78–95. DOI: 10.1111/cei.13561.
 49. Chu X, Tian W, Wang Z, Zhang J, Zhou R. Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in Cancer Immunotherapy: Mechanisms and Clinical Trials. *Mol Cancer.* 2023;22(1):1–2. DOI: 10.1186/s12943-023-01800-3.
 50. Tang W, Chen J, Ji T, Cong X. TIGIT, a novel immune checkpoint therapy for melanoma. *Cell Death Dis.* 2023;14(7). DOI: 10.1038/s41419-023-05961-3.
 51. Takei J, Asano T, Nanamiya R, Nakamura T, Yanaka M, Hosono H, *et al.* Development of Anti-human T Cell Immunoreceptor with Ig and ITIM Domains (TIGIT) Monoclonal Antibodies for Flow Cytometry. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2021;40(2):71–5. DOI: 10.1089/mab.2021.0006.
 52. Moran AE, Kovacs-Bankowski M, Weinberg AD. The TNFRs OX40, 4-1BB, and CD40 as targets for cancer im-

- munotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(2):230–7. DOI: 10.1016/j.coi.2013.01.004.
53. Chester C, Ambulker S, Kohrt HE. 4-1BB agonism: adding the accelerator to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(10):1243–8. DOI: 10.1007/s00262-016-1829-2.
 54. Seitter SJ, Sherry RM, Yang JC, Robbins PF, Shindorf ML, Copeland AR, *et al.* Impact of prior treatment on the efficacy of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(19):5289–98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1171.
 55. Lokody I. Cancer genomics: Signature analysis suggests cancer origins. *Nat Rev Genet.* 2013;14(10):677. DOI: 10.1038/nrg3579.
 56. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, *et al.* Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature.* 2017;547(7662):222–6. DOI: 10.1038/nature23003.
 57. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, *et al.* An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017;547(7662):217–21. DOI: 10.1038/nature22991.
 58. Harjes U. Tumour vaccines: Personal training by vaccination. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(8):451. DOI: 10.1038/nrc.2017.61.
 59. Chen LN, Carvajal RD. Considerations for adjuvant immunotherapy in stage II melanoma: KEYNOTE-716 and beyond. *Ann Transl Med.* 2023;11(10):368–368. DOI: 10.21037/atm-23-839.
 60. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):643–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00065-6.
 61. Melief CJM. Cancer: Precision T-cell therapy targets tumours. *Nature.* 2017;547(7662):165–7. DOI: 10.1038/nature23093.
 62. Mo DC, Huang JF, Luo PH, Chen L, Huang SX. Distant metastasis-free survival with adjuvant pembrolizumab for resected stage IIB or IIC melanoma. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):e7. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00703-3.
 63. Hoeller C, Michielin O, Ascierto PA, Szabo Z, Blank CU. Systematic review of the use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(9):1015–34. DOI: 10.1007/s00262-016-1860-3.
 64. Delamarre L, Mellman I, Yadav M. Neo approaches to cancer vaccines. *Science.* 2015;348(6236):760–1. DOI: 10.1126/science.aab3465.
 65. Moschella F, Buccione C, Ruspantini I, Castiello L, Roza Gonzalez A, Iacobone F, *et al.* Blood immune cells as potential biomarkers predicting relapse-free survival of stage III/IV resected melanoma patients treated with peptide-based vaccination and interferon-alpha. *Front Oncol.* 2023;13. DOI: 10.3389/fonc.2023.1145667.
 66. Payandeh Z, Yarahmadi M, Nariman-Saleh-Fam Z, Tarhriz V, Islami M, Aghdam AM, *et al.* Immune therapy of melanoma: Overview of therapeutic vaccines. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):14612–21. DOI: 10.1002/jcp.28181.
 67. D'Alise AM, Leoni G, Cotugno G, Siani L, Vitale R, Ruzza V, *et al.* Phase I Trial of Viral Vector-Based Personalized Vaccination Elicits Robust Neoantigen-Specific Antitumor T-Cell Responses. *Clin Cancer Res.* 2024;30(11):2412–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3940.
 68. Bidram M, Zhao Y, Shebardina NG, Baldin AV, Bazhin AV, Ganjalikhany MR, *et al.* mRNA-based cancer vaccines: A therapeutic strategy for the treatment of melanoma patients. *Vaccines.* 2021;9(10). DOI: 10.3390/vaccines9101060.
 69. Linette GP, Becker-Hapak M, Skidmore ZL, Baroja ML, Xu C, Hundal J, *et al.* Immunological ignorance is an enabling feature of the oligo-clonal T cell response to melanoma neoantigens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(47):23662–70. DOI: 10.1073/pnas.1906026116.
 70. Ott PA, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, Govindan R, Naing A, Bhardwaj N, *et al.* A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, or Bladder Cancer. *Cell.* 2020;183(2):347–362.e24. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.053.
 71. Yang R, Cui J. Advances and applications of RNA vaccines in tumor treatment. *Mol Cancer.* 2024;23(1):226. DOI: 10.1186/s12943-024-02141-5.
 72. Kuryk L, Möller ASW, Garofalo M, Cerullo V, Pesonen S, Alemany R, *et al.* Antitumor-specific T-cell responses induced by oncolytic adenovirus ONCOS-102 (AdV5/3-D24-GM-CSF) in peritoneal mesothelioma mouse model. *J Med Virol.* 2018;90(10):1669–73. DOI: 10.1002/jmv.25229.
 73. Corrigan PA, Beaulieu C, Patel RB, Lowe DK. Talimogene Laherparepvec: An Oncolytic Virus Therapy for Melanoma. *Ann Pharmacother.* 2017;51(8):675–81. DOI: 10.1177/1060028017702654.
 74. Harrington KJ, Puzanov I, Hecht JR, Hodi FS, Szabo Z, Murugappan S, *et al.* Clinical development of talimogene laherparepvec (T-VEC): A modified herpes simplex virus type-1-derived oncolytic immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(12):1389–403. DOI: 10.1586/14737140.2015.1115725.
 75. Dummer R, Hoeller C, Gruter IP, Michielin O. Combining talimogene laherparepvec with immunotherapies in melanoma and other solid tumors. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(6):683–95. DOI: 10.1007/s00262-017-1967-1.
 76. Malvey J, Samoylenko I, Schadendorf D, Gutzmer R, Grob JJ, Sacco JJ, *et al.* Talimogene laherparepvec upregulates immune-cell populations in non-injected lesions: Findings from a phase II, multicenter, open-label study in patients with stage IIIB-IVM1c melanoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(3). DOI: 10.1136/jitc-2020-001621.
 77. Shalhout SZ, Miller DM, Emerick KS, Kaufman HL. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(3):160–77. DOI: 10.1038/s41571-022-00719-w.
 78. Stahlie EHA, Mulder EEAP, Reijers S, Balduzzi S, Zuur CL, Klop WMC, *et al.* Single agent Talimogene Laherparepvec for stage IIIB-IVM1c melanoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;175:103705. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103705.
 79. Zhang T, Jou THT, Hsin J, Wang Z, Huang K, Ye J, *et al.* Talimogene Laherparepvec (T-VEC): A Review of the Recent Advances in Cancer Therapy. *J Clin Med.* 2023;12(3). DOI: 10.3390/jcm12031098.
 80. Kennedy EM, Farkaly T, Grzesik P, Lee J, Denslow A, Hewett J, *et al.* Design of an Interferon-Resistant Oncolytic HSV-1 Incorporating Redundant Safety Modalities for Improved Tolerability. *Mol Ther Oncolytics.* 2020;18:476–90. DOI: 10.1016/j.omto.2020.08.004.
 81. Speranza MC, Kasai K, Lawler SE. Preclinical mouse models for analysis of the therapeutic potential of engineered oncolytic herpes viruses. *ILAR J.* 2016;57(1):63–72. DOI: 10.1093/ilar/ilw002.
 82. Kohno SI, Luo C, Nawa A, Fujimoto Y, Watanabe D, Goshima F, *et al.* Oncolytic virotherapy with an HSV amplicon vector

- expressing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using the replication-competent HSV type 1 mutant HF10 as a helper virus. *Cancer Gene Ther.* 2007;14(11):918–26. DOI: 10.1038/sj.cgt.7701070.
83. Conry RM, Westbrook B, McKee S, Norwood TG. Talimogene laherparepvec: First in class oncolytic virotherapy. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(4):839–46. DOI: 10.1080/21645515.2017.1412896.
 84. Gujar S, Pol JG, Kumar V, Lizarralde-Guerrero M, Konda P, Kroemer G, *et al.* Tutorial: design, production and testing of oncolytic viruses for cancer immunotherapy. *Nat Protoc.* 2024;19(9):2540–70. DOI: 10.1038/s41596-024-00985-1.
 85. Sorokins V, Tilgase A, Olmane E, Isajevs S, Zablocka T, Rasa A, *et al.* A progressive stage IIIB melanoma treated with oncolytic ECHO-7 virus: A case report. *SAGE Open Med Case Reports.* 2020;8:2050313X2093497. DOI: 10.1177/2050313X20934978.
 86. Shoushtari AN, Olszanski AJ, Nyakas M, Hornyak TJ, Wolchok JD, Levitsky V, *et al.* Pilot Study of ONCOS-102 and Pembrolizumab: Remodeling of the Tumor Microenvironment and Clinical Outcomes in Anti-PD-1–Resistant Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):100–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2046.
 87. Sakunchotpanit G, Patil MK, Venkatesh K, Rohan TZ, Cheng D, Nambudiri VE. Treatment of malignant melanoma with coxsackievirus A21 (V937): An emerging oncolytic virotherapy. *Exp Dermatol.* 2024;33(9):15169. DOI: 10.1111/exd.15169.
 88. Goradel NH, Alizadeh A, Hosseinzadeh S, Taghipour M, Ghesmati Z, Arashkia A, *et al.* Oncolytic virotherapy as promising immunotherapy against cancer: Mechanisms of resistance to oncolytic viruses. *Futur Oncol.* 2022;18(2):245–59. DOI: 10.2217/fon-2021-0802.
 89. Mao R, Kong W, He Y. The affinity of antigen-binding domain on the antitumor efficacy of CAR T cells: Moderate is better. *Front Immunol.* 2022;13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1032403.
 90. Marin V, Cribioli E, Philip B, Tettamanti S, Pizzitola I, Biondi A, *et al.* Comparison of different suicide-gene strategies for the safety improvement of genetically manipulated T cells. *Hum Gene Ther Methods.* 2012;23(6):376–86. DOI: 10.1089/hgtb.2012.050.
 91. Campillo-Davo D, Fujiki F, Van Den Bergh MJM, De Reu H, Smits ELJM, Goossens H, *et al.* Efficient and non-genotoxic RNA-based engineering of human T cells using tumor-specific T cell receptors with minimal TCR mispairing. *Front Immunol.* 2018;9(NOV). DOI: 10.3389/fimmu.2018.02503.
 92. Shao H, Zhang W, Hu Q, Wu F, Shen H, Huang S. TCR mispairing in genetically modified T cells was detected by fluorescence resonance energy transfer. *Mol Biol Rep.* 2010;37(8):3951–6. DOI: 10.1007/s11033-010-0053-y.
 93. Drent E, Poels R, Ruiter R, Van De Donk NWCJ, Zweegman S, Yuan H, *et al.* Combined CD28 and 4-1BB costimulation potentiates affinity-tuned chimeric antigen receptor-engineered T cells. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):4014–25. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2559.
 94. Khawar MB, Sun H. CAR-NK Cells: From Natural Basis to Design for Kill. *Front Immunol.* 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.707542.
 95. Peng L, Sferuzzi G, Yang L, Zhou L, Chen S. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors. *Cell Mol Immunol.* 2024;21(10):0–1. DOI: 10.1038/s41423-024-01207-0.
 96. Zhang ZZ, Wang TF, Wang XQ, Zhang YQ, Song SX, Ma CQ. Improving the ability of CAR-T cells to hit solid tumors: Challenges and strategies. *Pharmacol Res.* 2022;175:106036. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106036.
 97. Daei Sorkhabi A, Mohamed Khosroshahi L, Sarkesh A, Mardi A, Aghebati-Maleki A, Aghebati-Maleki L, *et al.* The current landscape of CAR T-cell therapy for solid tumors: Mechanisms, research progress, challenges, and counterstrategies. *Front Immunol.* 2023;14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1113882.
 98. Wang Z, Chen W, Zhang X, Cai Z, Huang W. A long way to the battlefield: CAR T cell therapy against solid cancers. *J Cancer.* 2019;10(14):3112–23. DOI: 10.7150/jca.30406.
 99. Wang Z, Wu Z, Liu Y, Han W. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1). DOI: 10.1186/s13045-017-0423-1.
 100. Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, Colovos C, Servais E, Plotkin J, *et al.* Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med.* 2014;6(261):1–2. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010162.
 101. Xiao X, Huang S, Chen S, Wang Y, Sun Q, Xu X, *et al.* Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1). DOI: 10.1186/s13046-021-02148-6.
 102. Soltantoyeh T, Akbari B, Karimi A, Chalbatani GM, Ghahri saremi N, Hadjati J, *et al.* Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for metastatic melanoma: Challenges and road ahead. *Cells.* 2021;10(6). DOI: 10.3390/cells10061450.
 103. Gu Y, Zhao Q. Clinical Progresses and Challenges of Bispecific Antibodies for the Treatment of Solid Tumors. *Mol Diagnosis Ther.* 2024;28(6). DOI: 10.1007/s40291-024-00734-w.
 104. Saenger YM, Li Y, Chiou KC, Chan B, Rizzuto G, Terzulli SL, *et al.* Improved tumor immunity using anti-tyrosinase related protein-1 monoclonal antibody combined with DNA vaccines in murine melanoma. *Cancer Res.* 2008;68(23):9884–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2233.
 105. Rath JA, Arber C. Engineering strategies to enhance TCR-based adoptive T cell therapy. *Cells.* 2020;9(6):1–34. DOI: 10.3390/cells9061485.
 106. Srinivasan S, Armitage J, Nilsson J, Waithman J. Transcriptional rewiring in CD8+ T cells: implications for CAR-T cell therapy against solid tumours. *Front Immunol.* 2024;15:1412731. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1412731.
 107. Park R, Eshrat F, Al-Jumayli M, Saeed A, Saeed A. Immuno-oncotherapeutic approaches in advanced hepatocellular carcinoma. *Vaccines.* 2020;8(3):1–18. DOI: 10.3390/vaccines8030447.
 108. Xu N, Wu Z, Pan J, Xu X, Wei Q. CAR-T Cell Therapy: Advances in Digestive system malignant tumors. *Mol Ther Oncol.* 2024;32(4):200872. DOI: 10.1016/j.omton.2024.200872.
 109. Forsberg EMV, Lindberg MF, Jespersen H, Alsen S, Bagge RO, Donia M, *et al.* HER2 CAR-T cells eradicate uveal melanoma and T-cell therapy-resistant human melanoma in IL2 transgenic NOD/SCID IL2 receptor knockout mice. *Cancer Res.* 2019;79(5):899–904. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3158.