

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**IMPPLICACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO Y AVANCES EN
INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER
COLORRECTAL**

AUTOR: GONZÁLEZ GARRIDO, LAURA

TUTOR: CAPARRÓS CAYUELA, ESTHER

Departamento y Área: Departamento de Medicina Clínica. Área de Inmunología.

Curso académico 2021 - 2022

Convocatoria de Junio 2022

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	5
3. ABREVIATURAS.....	8
4. INTRODUCCIÓN.....	11
4.1. Sistema inmunitario en el control tumoral.....	11
4.2. Cáncer colorrectal.....	13
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	14
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
7.1. Intervención del sistema inmunitario en el cáncer colorrectal.....	16
7.2. Evaluación de los principales puntos de control inmunitario.....	22
7.2.1. CTLA-4.....	23
7.2.2. PD-1.....	25
7.3. Terapias actuales en el campo de la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal.....	26
7.4. Desarrollo de nuevas inmunoterapias para el tratamiento del cáncer colorrectal.....	39
8. CONCLUSIONES.....	43
9. BIBLIOGRAFÍA.....	44

1. RESUMEN

Justificación

El cáncer colorrectal es uno de los más frecuentes y una importante causa de muerte a nivel mundial. Numerosos factores, tanto genéticos como ambientales, participan en la carcinogénesis y la progresión de estos tumores. El sistema inmune interviene en este proceso en un intento de restablecer la homeostasis del organismo. Esto ha favorecido el desarrollo de una nueva modalidad de tratamiento, la inmunoterapia, que se basa en la modificación de ciertas características del sistema inmune mediante el uso de fármacos, logrando así potenciar la respuesta inmune antitumoral. En los últimos años, la inmunoterapia ha presentado un auge en el campo de la oncología, con el desarrollo de nuevos fármacos que han resultado ser eficaces en el tratamiento de ciertos tumores, como el melanoma. Sin embargo, a día de hoy, continúa siendo una modalidad terapéutica muy limitada, aunque al mismo tiempo prometedora.

Objetivo

Este trabajo de fin de Grado tiene como objetivo revisar el papel del sistema inmunitario en el control del cáncer colorrectal, los fundamentos y el desarrollo de la inmunoterapia y los tratamientos disponibles en los últimos años.

Hipótesis

El sistema inmunitario ejerce un control inicial y avanzado de los tumores que afectan al colon y al recto. La inmunoterapia dirigida a los puntos de control inmunitario se muestra como una herramienta fundamental e imprescindible para el manejo futuro de los pacientes con cáncer colorrectal.

Métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante una búsqueda sistemática en las bases de datos *PubMed* y Google Académico, así como en la biblioteca de la Universidad Miguel Hernández. Se seleccionaron artículos científicos publicados a partir de 2016.

Resultados

El sistema inmune tiene un papel esencial en el control del cáncer colorrectal, al mismo tiempo que favorece su progresión al ejercer sobre éste una presión selectiva que contribuye al desarrollo de mecanismos de evasión inmunitaria, entre los que destaca la modificación del sistema de puntos de control inmunitario. Pembrolizumab, Nivolumab e Ipilimumab son fármacos inhibidores de estos puntos de control que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital y defectos en los sistemas de reparación de los errores de apareamiento del ADN. La investigación en inmunoterapia va dirigida a identificar qué pacientes podrían beneficiarse de ésta y monitorizar su respuesta mediante el uso de biomarcadores, así como a ampliar el uso de estos tratamientos a otros tumores colorrectales, mediante la modificación de sus características y el desarrollo de nuevas terapias.

Conclusiones

- El sistema inmune tiene un doble papel en el cáncer colorrectal, participando en la eliminación del tumor, a la vez que selecciona positivamente a las poblaciones tumorales resistentes. Los tumores colorrectales cuentan con un microambiente en el que, las células inmunitarias, bajo la influencia de los mecanismos de evasión inmune desarrollados por el tumor, favorecen su progresión.
- Los tumores colorrectales dMMR-MSI-H modifican la expresión de los puntos de control inmunitario e inhiben así la acción de los linfocitos T.

- Los tratamientos de inmunoterapia actuales utilizan anticuerpos frente a PD-1 (Pembrolizumab y Nivolumab) y CTLA-4 (Ipilimumab) en pacientes con tumores dMMR-MSI-H. Pembrolizumab demostró ser superior a quimioterapia en estos pacientes (KEYNOTE-177), por lo que está aprobado su uso como tratamiento de primera línea en esos casos. Sin embargo, los inhibidores de los puntos de control no son eficaces en tumores colorrectales pMMR-MSI-L o pMMR/MSS.
- Las nuevas investigaciones en inmunoterapia están enfocadas en la modificación de los tumores colorrectales pMMR-MSI-L o pMMR/MSS y el desarrollo de nuevos tratamientos para estos pacientes, así como en el estudio de biomarcadores.

Palabras clave

Cáncer colorrectal, sistema inmune, inmunoterapia, inhibidor de los puntos de control inmunitario, inestabilidad microsatelital, dMMR-MSI-H, pMMR-MSI-L, biomarcador.

2. ABSTRACT

Background

Colorectal cancer is one of the most frequent cancers and an important cause of death worldwide. Numerous factors, both genetic and environmental, participate in the carcinogenesis and progression of these tumors. The immune system comes into play in this process in an attempt to restore the homeostasis of the organism. This fact has contributed to the development of immunotherapy, a new treatment modality that is based on the modification of certain characteristics of the immune system through the use of drugs, thus managing to enhance the antitumor immune response. In recent years, it has gained prominence in the field of oncology, with the development of new drugs that have proven to

be effective in the treatment of certain tumors such as melanoma. However, up until now, it continues to be a very limited therapeutic modality, although at the same time promising.

Objective

This end-of-degree project aims to review the role of the immune system in the control of colorectal cancer, the bases of immunotherapy and the treatments available in this field in recent years.

Hypothesis

The immune system exerts initial and advanced control of tumors that affect the colon and rectum. Immunotherapy targeting immune checkpoints is shown to be a fundamental and essential tool for the future management of patients with colorectal cancer.

Methods

In this end-of-degree project, a bibliographic review has been carried out through a systematic search in the *PubMed* and *Google Scholar* databases, as well as in the library of the Miguel Hernández University. Scientific articles published from 2016 were selected.

Results

The immune system plays an essential role in the control of colorectal cancer, at the same time that it favors its progression by exerting a selective pressure on it that contributes to the development of immune evasion mechanisms, among which the modification of immune control points stands out. Pembrolizumab, Nivolumab and Ipilimumab are inhibitors of these checkpoints that have been shown to be effective in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer with microsatellite instability and defects in DNA mismatch repair systems. Immunotherapy research seeks to identify which patients could benefit from it and monitor their response through the use of biomarkers, as well as to extend the use of these treatments to other colorectal tumors, by modifying their characteristics and developing new therapies.

Conclusions

- The immune system has a dual role in colorectal cancer, participating in tumor elimination while positively selecting for resistant tumor populations. Colorectal tumors have a microenvironment, in which immune cells, under the influence of immune evasion mechanisms developed by the tumor, contribute to their progression.
- MSI-H and dMMR colorectal cancer modifies the expression of immune checkpoints and thus inhibits the action of T lymphocytes.
- Current immunotherapy treatments use antibodies against PD-1 (Pembrolizumab and Nivolumab) and CTLA-4 (Ipilimumab) in patients with dMMR-MSI-H tumors. Pembrolizumab was shown to be superior to chemotherapy in these patients (KEYNOTE-177), thus approving its use as first-line treatment in these cases. However, checkpoint inhibitors are not effective in pMMR-MSI-L or pMMR/MSS colorectal cancer.
- New research in immunotherapy is focused on the modification of pMMR-MSI-L or pMMR/MSS colorectal tumors and the development of new treatments for these patients, as well as on the study of biomarkers.

Key words

Colorectal cancer, immune system, immunotherapy, immune checkpoint inhibitor, microsatellite instability, dMMR-MSI-H, pMMR-MSI-L, biomarker.

3. ABREVIATURAS

A2AR: receptor de adenosina A2A (en inglés, *Adenosine A2A Receptor*)

ARG 1: arginasa-1

bFGF: factor de crecimiento de fibroblastos básico

CAR-T: Células T receptoras de antígenos quiméricos (en inglés, *Chimeric Antigen Receptor T cell*)

CCL2: *C-C Motif Chemokine Ligand 2*. También conocida como proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)

CD96L: ligando de CD96

CEA: antígeno carcinoembrionario (en inglés, *carcinoembryonic antigen*)

CIMP: vía aserrada o de fenotipo metilador de islas CpG

CIN: vía convencional o de inestabilidad cromosómica

CMS: *Consensus Molecular Subtype*

COX2: ciclooxigenasa 2

CPA: célula presentadora de antígenos

CTLA-4: Antígeno-4 asociado a linfocito T citotóxico (en inglés, *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*)

dMMR: *deficient Mismatch Repair*

dMMR-MSI-H: *mismatch repair deficient (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H)*

DCR: tasa de control de la enfermedad (en inglés, *Disease Control Rate*)

FasL: ligando Fas

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

HIF-1 α : *hypoxia-inducible factor 1 α*

IC: *Immunoscore*

ICI: inhibidores de puntos de control inmunitario (en inglés, *Immune Checkpoint Inhibitors*)

IFN- γ : interferón γ

IL: interleucina

iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible (en inglés, *Inducible Nitric Oxide Synthase*)

Linfocito Tc: linfocito T citotóxico

Linfocito Th: linfocito T helper o colaborador

Linfocito NK: linfocito *Natural Killer*

Linfocito NKT: linfocito T *Natural Killer*

Linfocito Treg: linfocito T regulador

LTB4: leucotrieno B4

MAC: complejo de ataque de membrana

MAPK: *Mitogen-Activated Protein Kinases*

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1. También conocida como *C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2)*

MDSCs: células mieloides supresoras (en inglés, *Myeloid-Derived Suppressor Cells*)

MHC: molécula presentadora de antígeno

MMP: metaloproteínasa (en inglés, *Matrix metallopeptidase*)

MSI: *Microsatellite Instability*

MSI-H: *Microsatellite Instability-High*

NO: óxido nítrico

OR: supervivencia global (en inglés, *Overall Survival*)

ORR: tasa de respuesta objetiva (en inglés, *Objective Response Rate*)

PAD4: Peptidil arginina deiminasa (del inglés, *Protein arginine deiminase 4*)

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos (en inglés, *Pathogen-associated molecular patterns*)

PD-1: ligando 1 de muerte programada (en inglés, *Programmed death 1*)

PDGF: factor de crecimiento de plaquetas (en inglés, *Platelet-derived growth factor*)

PD-L1: ligando de PD-1 tipo 1 (en inglés, *Programmed Death-ligand 1*)

PD-L2: ligando de PD-1 tipo 2 (en inglés, *Programmed Death-ligand 2*)

PFS: supervivencia libre de progresión (en inglés, *Progression-Free Survival*)

pMMR: *proficient Mismatch Repair*

pMMR-MSI-L: *mismatch repair proficient (pMMR)/low microsatellite instability (MSI-L)*

POLE: ADN polimerasa epsilon (en inglés, *DNA polymerase epsilon*)

ROS: especies reactivas del oxígeno (en inglés, *Reactive oxygen species*)

TAA: antígenos asociados a tumores (en inglés, *Tumor-Associated Antigens*)

TAM: macrófagos asociados a tumores (en inglés, *Tumor-Associated Macrophages*)

TAN: neutrófilos asociados a tumores (en inglés, *Tumor-Associated Neutrophils*)

TCR: receptor de linfocitos T (en inglés, *T cell receptor*)

TGF- β : factor de crecimiento transformador beta (en inglés, *Transforming growth factor β*)

TGF-BRII: receptor del factor de crecimiento transformante beta 2 (en inglés, *Transforming growth factor beta receptor 2*)

TIL: linfocito infiltrante de tumores (en inglés, *Tumor-infiltrating lymphocyte*)

TME: microambiente tumoral (del inglés, *Tumor microenvironment*)

TNC: glicoproteína Tenascina C

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa (del inglés, *Tumor necrosis factor-alpha*)

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés, *Vascular endothelial growth factor*)

VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

VISTA: *V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation*

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Sistema inmunitario en el control tumoral

El sistema inmune se compone de una gran variedad de células y moléculas cuya función principal es la defensa del organismo y el mantenimiento de la homeostasis. Dentro del sistema inmunitario innato, tanto células NK como neutrófilos, sistema del complemento o células presentadoras de antígeno (CPA), realizan funciones de reconocimiento, eliminación y presentación (1). Por otro lado, como parte del sistema adaptativo, encontramos células T *helper*, Th o T CD4+ o coordinadoras de las respuestas; T citotóxicas, Tc o T CD8+, con función citotóxica y antitumoral; y linfocitos B (productoras de anticuerpos). (1)

Gracias al mecanismo de vigilancia inmunológica o inmunovigilancia, el sistema inmune detecta y elimina las células tumorales durante el proceso de carcinogénesis (2). Este proceso se divide fundamentalmente en cuatro etapas (figura 1):

- Etapa 1 (en figura pasos ① ②): Destrucción de células tumorales por el sistema inmune innato y liberación de antígenos tumorales, que son fagocitados por las CPA, produciendo su activación y maduración.
- Etapa 2 (en figura paso ③): Migración de las CPA a los ganglios linfáticos, presentación de los antígenos fagocitados a los linfocitos T y activación de la respuesta inmune antitumoral específica.
- Etapa 3 (en figura pasos ④ ⑤): Migración de los linfocitos T activados hasta el microambiente tumoral.
- Etapa 4 (en figura pasos ⑥ ⑦): Reconocimiento de los antígenos tumorales por los linfocitos T y destrucción de las células neoplásicas.

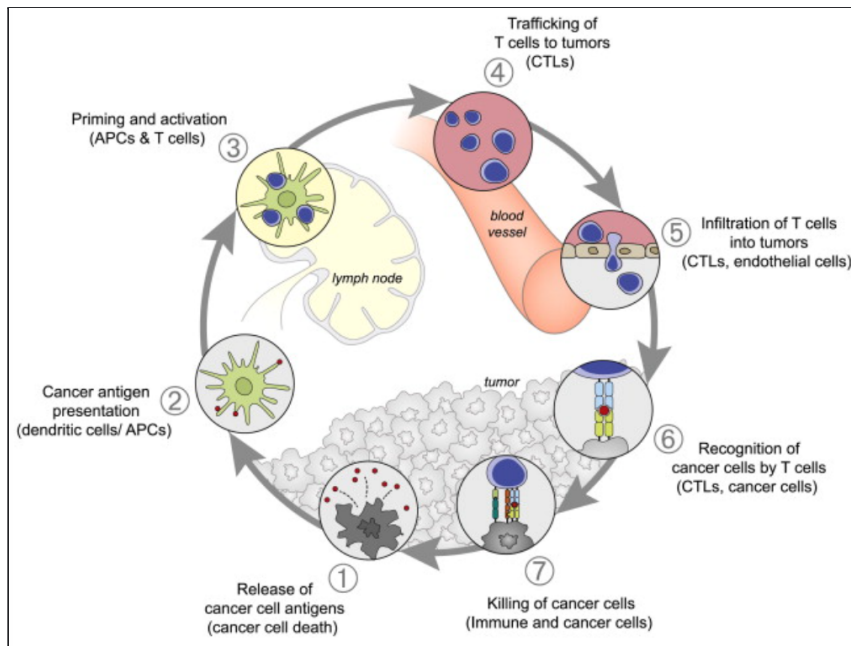


Figura 1. Etapas del control tumoral por parte del sistema inmunitario (2).

El mecanismo clave para la eliminación eficaz de las células tumorales se basa en la presentación cruzada de antígenos, por el cual las CPA son capaces de interactuar con los linfocitos T CD8 + y activarlos al presentar, en moléculas presentadoras de antígeno (MHC)-I, los antígenos tumorales fagocitados (3).

A pesar de contar con una amplia variedad de mecanismos con los que persigue la eliminación completa del tumor, como células NK, linfocitos Th o los conocidos como linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), que son Tc; en ocasiones, el sistema inmune no logra erradicarlo en su totalidad.

El tumor alcanza un estado de equilibrio, durante el cual el sistema inmune logra controlar su crecimiento y expansión, al mismo tiempo que las células neoplásicas desarrollan mecanismos de adaptación para asegurar su supervivencia (2, 3). De forma paradójica, el sistema inmune contribuye a la selección de las subpoblaciones de células tumorales que mejor resisten a este ataque (2, 3, 4). Esta selección positiva, junto con la inestabilidad de su genoma, hace que algunas de las células neoplásicas desarrollen mecanismos de evasión

tumoral, rompiendo este equilibrio y favoreciendo la proliferación tumoral. Para ello, modifican las vías celulares de procesamiento y presentación de antígenos y afectan a los puntos de control inmunitario, reduciendo así la inmunogenicidad del tumor (2).

4.2. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más diagnosticado en el mundo y el segundo en términos de mortalidad, con un diagnóstico anual de 1,9 millones de nuevos casos y 935000 fallecimientos a nivel mundial (5, 6, 7). Actualmente, existe una tendencia creciente en personas con edades comprendidas entre 20 y 49 años, mientras que la incidencia en mayores de 50 años ha disminuído (5). En su desarrollo intervienen varios factores como la predisposición genética, la obesidad, el tabaco, una dieta baja en fibra y un microbioma alterado (8).

Las terapias convencionales utilizadas para tratar el cáncer colorrectal ocasionan un gran número de efectos adversos debido a su falta de especificidad y a su elevada citotoxicidad celular, lo que se traduce en una importante morbimortalidad (1, 7). Además, la tasa de supervivencia a 5 años es del 90% en el caso de tumores localizados y de 15% cuando existe diseminación (6, 7). Con el objetivo de disminuir la morbimortalidad y mejorar el pronóstico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la investigación en inmunoterapia ha cobrado mayor importancia en los últimos años.

El cáncer colorrectal es, desde el punto de vista molecular, una enfermedad compleja y heterogénea, que surge a raíz de la acumulación de mutaciones en la vía aserrada o de fenotipo metilador de islas CpG (CIMP), la vía de inestabilidad microsatelital (MSI) y la vía convencional o de inestabilidad cromosómica (CIN). Ésta última, se altera con mayor frecuencia y produce anomalías cariotípicas estructurales (9). Por otro lado, la vía de inestabilidad microsatelital, asociada a mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento transformante beta 2 (TGF-BRII), está afectada en un 15% de los casos. El ADN

microsatelital forma fragmentos con repeticiones en tándem, conocidos como microsatélites, que constituyen una huella genética. Los sistemas de reparación del ADN aseguran el mantenimiento de su longitud pero, si éstos no funcionan correctamente, aparecen mutaciones que generan cambios en la lectura del ADN, favoreciendo la carcinogénesis al producir proteínas alteradas (9, 10).

El consenso de subtipos moleculares (CMS, del inglés *consensus molecular subtype*) establece cuatro categorías de cáncer colorrectal en función de su perfil de expresión molecular y de las características del microambiente tumoral (9, 10). Los subtipos CMS1 y CMS4 presentan una importante infiltración inmunitaria, mientras que los subtipos CMS2 y CMS3 carecen de ésta. Los tumores de tipo CMS1, presentan una elevada carga mutacional y son capaces de desarrollar mecanismos de evasión inmunitaria como la sobrerregulación de moléculas de punto de control inmunitario. La inmunoterapia, basada en la especificidad del sistema inmune, consigue bloquear estas moléculas para activar la respuesta inmunitaria antitumoral (9).

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El sistema inmunitario ejerce un control inicial y avanzado de los tumores que afectan al colon y al recto. La inmunoterapia dirigida a los puntos de control inmunitario se muestra como una herramienta fundamental e imprescindible para el manejo futuro de los pacientes con cáncer colorrectal.

OBJETIVOS

- Estudiar la intervención del sistema inmunitario en el cáncer colorrectal
- Evaluar cuáles son los principales puntos de control inmunitario.

- Revisar las inmunoterapias actuales y en desarrollo para el tratamiento del cáncer colorrectal.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed y Google Académico, así como en diversos libros disponibles en la biblioteca, física y digital, de la Universidad Miguel Hernández. Se obtuvo información de artículos y libros publicados a partir de 2016.

Este trabajo ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche con la referencia TFG.GME.ECC.LGG.21111

Ecuaciones de búsqueda empleadas en PubMed	Filtros empleados	Resultados	Artículos seleccionados
((("Therapeutics"[Mesh]) AND "Immune Checkpoint Inhibitors"[Mesh]) AND "Colorectal Neoplasms"[Majr]	“5 years”, “Humans” “English”	102	8
((("CTLA-4 Antigen/immunology"[Majr] OR "CTLA-4 Antigen/physiology"[Majr])) AND ("Programmed Cell Death 1 Receptor/immunology"[Majr] OR "Programmed Cell Death 1 Receptor/physiology"[Majr])) AND "Immunotherapy"[Mesh]	“5 years”, “Humans” “English”	58	1
((("Colorectal Neoplasms/etiology"[Majr] OR "Colorectal Neoplasms/physiopathology"[Majr])) AND "Immune System"[Majr]) AND "Tumor Microenvironment"[Majr].	“5 years”, “Humans” “English”	52	2
((("Immune Checkpoint Inhibitors"[Mesh]) AND	“5 years”,	46	3

"Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Microsatellite Instability"[Mesh]) OR "DNA Mismatch Repair"[Mesh].	'Humans' 'English' 'Clinical Trial'		
("Myeloid-Derived Suppressor Cells"[Majr]) AND "Colorectal Neoplasms"[Majr].	'5 years', 'Humans' 'English'	36	1

Tabla 1. Búsqueda bibliográfica realizada en la base de datos PubMed.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. Intervención del sistema inmunitario en el cáncer colorrectal

En el epitelio intestinal, los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia juegan un papel esencial impidiendo la entrada de microorganismos patógenos y asegurando el mantenimiento de la homeostasis con la microbiota intestinal (8).

Por un lado, las células epiteliales columnares constituyen una barrera mecánica y se encargan de presentar a las células dendríticas de la lámina propia, los antígenos provenientes de la luz intestinal. Por otro lado, las células M son células epiteliales especializadas en el transporte de antígenos desde lumen hasta tejido linfoide subepitelial, que posteriormente son eliminados por el sistema inmune o bien contribuyen al desarrollo de tolerancia. Asimismo, las células caliciformes liberan citoquinas y quimiocinas que intervienen en la regulación de la respuesta inmune a este nivel y, mediante la secreción de mucoproteínas, crean una barrera mucosa que recubre el epitelio intestinal (8).

Por otro lado, los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia desempeñan un papel inmunomodulador. En la lámina propia encontramos células dendríticas, células plasmáticas y

linfocitos T. Estos últimos son, en gran parte, linfocitos T reguladores (Treg) que liberan interleucina 10 (IL-10) y factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) para inhibir la acción de los linfocitos T efectores y limitar así el desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica al entrar en contacto con los microorganismos presentes en el lumen. Los linfocitos T liberan citoquinas, principalmente interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), para hacer frente a las agresiones externas e internas que se dan a este nivel. Asimismo, entre otras causas, la formación de tumores puede verse favorecida por una inflamación crónica como consecuencia de un daño a nivel de la barrera mucosa del intestino (8).

El desarrollo de los tumores colorrectales altera la homeostasis y modifica la relación entre los distintos integrantes del sistema inmunitario intestinal. Esto se acompaña de la formación de un microambiente inmune tumoral (TME), compuesto por una gran cantidad de células y moléculas que inducen la angiogénesis e inhiben la respuesta inmune antitumoral, contribuyendo así a la progresión y a la diseminación del tumor (8).

El TME está formado por células neoplásicas rodeadas de una matriz extracelular, neovasos y otras células, como fibroblastos, linfocitos y células mieloides supresoras (MDSCs). En condiciones normales, la matriz extracelular realiza una función de soporte y conexión entre los distintos tejidos. No obstante, durante la carcinogénesis, tiene lugar el fenómeno de desmoplasia, consistente en la modificación de la matriz extracelular, que se vuelve desorganizada y densa, debido a una producción excesiva de colágeno por parte de los fibroblastos y miofibroblastos. Ésto favorece la transición epitelio-mesenquimal de las células tumorales, que adquieren mayor capacidad invasiva y, al mismo tiempo, dificulta la entrada de las células inmunitarias en su interior y genera un ambiente hipóxico. Como consecuencia, se liberan moléculas inmunomoduladoras y promotoras de la angiogénesis, dotando a las células neoplásicas de una mayor capacidad de evasión inmunitaria y favoreciendo la

formación de neovasos en íntima relación con el tumor. Asimismo, la enzima Peptidil arginina deiminasa (PAD 4) y la glicoproteína Tenascina C (TNC), presentes en la matriz extracelular, contribuyen también a la progresión tumoral al modificar la adhesión de ésta y favorecer el desarrollo de metástasis, fundamentalmente hepáticas (8, 11).

La angiogénesis, pese a ser un proceso fisiológico, constituye uno de los principales mecanismos utilizados por los tumores colorrectales para asegurar su crecimiento y propagación. Éstos son capaces de liberar factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que estimulan este proceso en respuesta a situaciones de hipoxia generadas por el aumento de su demanda de oxígeno y la incapacidad de este último para difundir a través de la matriz extracelular. Al actuar sobre su receptor VEGFR en el endotelio, VEGF estimula la migración de las células endoteliales, que atraviesan la membrana basal del tumor y comienzan a proliferar, formando nuevos vasos en conexión directa con las células neoplásicas. Una mayor cantidad de VEGF se ha asociado con un peor pronóstico (8).

Los tumores colorrectales presentan un infiltrado de células inmunitarias en el que destaca la presencia de los previamente indicados linfocitos infiltrantes TILs (linfocitos de tipo T, B, NK y NKT) (12). Los linfocitos T, tanto Tc como Th y Treg, son las principales células inmunitarias del TME. Los linfocitos Tc son los encargados de llevar a cabo la respuesta inmune antitumoral mediante la liberación de perforinas, granzimas y TNF- α (13). Su actividad se ve potenciada gracias a la liberación de IL-2, IL-12 e IFN- γ por parte de los linfocitos Th (8, 12). Estos últimos coordinan la respuesta inmune mediante la activación de los linfocitos B y Tc. Los linfocitos Treg, por el contrario, inhiben la respuesta inmune debido a su función inmunomoduladora, asociándose así a un mal pronóstico (12) (Figura 2).

Por otro lado, los linfocitos B, tras reconocer de manera directa los antígenos tumorales, se convierten en células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos. Pese a que se desconoce su papel en el cáncer colorrectal, se ha observado que algunos tumores

colorrectales metastásicos se acompañan de escasos linfocitos B, principalmente reguladores, pudiendo tratarse de un mecanismo de evasión inmunitaria (12).

Los linfocitos NK son las primeras células efectoras de la respuesta inmune antitumoral, aunque éstos son poco numerosos en el cáncer colorrectal, debido a una posible efecto inhibitorio ejercido por las células neoplásicas sobre ellos (1, 2) (Figura 2).

Los linfocitos NKT, que presentan características de los linfocitos T y NK, regulan la respuesta inmune y llevan a cabo respuestas citotóxicas. Las de tipo I presentan una expresión aumentada de los ligandos de CD96 (CD96L) y Fas (FasL) en tumores colorrectales, y secretan una mayor cantidad de granzima B e IFN- γ (12).

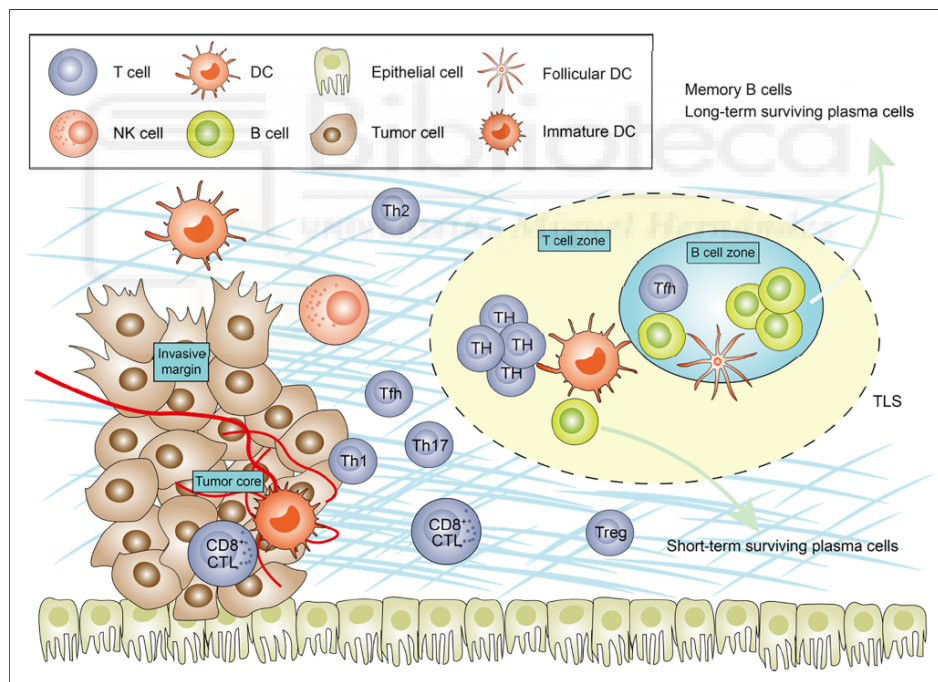


Figura 2. Papel de los linfocitos asociados al tumor (TILs) en el microambiente tumoral (TME) de los tumores colorrectales (12).

Las células tumorales atraen a los macrófagos periféricos liberando quimiocinas CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 y CXCL12. Estos macrófagos asociados a tumor (TAMs), secretan citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6, así como ciclooxigenasa 2

(COX 2), CXCL8, proteasas como la catepsina, y factores de crecimiento como VEGF, factor de crecimiento de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF). Éstas contribuyen a la proliferación tumoral y a la modificación de la matriz extracelular. En los tumores colorrectales, los TAMs estimulan la angiogénesis y la transición epitelio-mesenquimal. Los neutrófilos asociados al tumor (TANs) son atraídos gracias a las quimiocinas liberadas por las células tumorales y los macrófagos. Su presencia en tumores colorrectales se ha asociado con un peor pronóstico (8).

Las MDSCs, que engloban a monocitos y granulocitos, inhiben la proliferación de los linfocitos T y favorecen la expansión de los linfocitos Treg al secretar IL-10 y TGF- β . Llevan a cabo su función inmunosupresora mediante la activación de sus enzimas óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y arginasa-1 (ARG1), agotando la L-arginina, un aminoácido necesario para el funcionamiento de los linfocitos T, con lo que impide que éstos proliferen y realicen su función defensiva. Esta reacción enzimática libera óxido nítrico (NO) y especies reactivas del oxígeno (ROS) que inactivan el receptor de los linfocitos T (TCR) y producen su muerte por apoptosis (11). Los tumores colorrectales liberan proteínas quimioatrayentes de monocitos 1 (CCL2 o MCP-1), que activan las MDSCs y potencia su acción, favoreciendo la progresión del tumor y el desarrollo de metástasis. Las ROS liberadas forman N-CCL2 y, junto con el leucotrieno B4 (LTB4), actúan reclutando MDSCs. Asimismo, la hipoxia y la disminución del pH, favorecen la liberación de HIF-1 α , que potencia su acción inmunosupresora al inducir la expresión de VISTA en su superficie (8, 11). Las MDSCs participan también en la angiogénesis de los tumores colorrectales al regular los niveles de VEGF mediante el aumento de MMP-9 y pro-MMP-9 (11) (Figura 3).

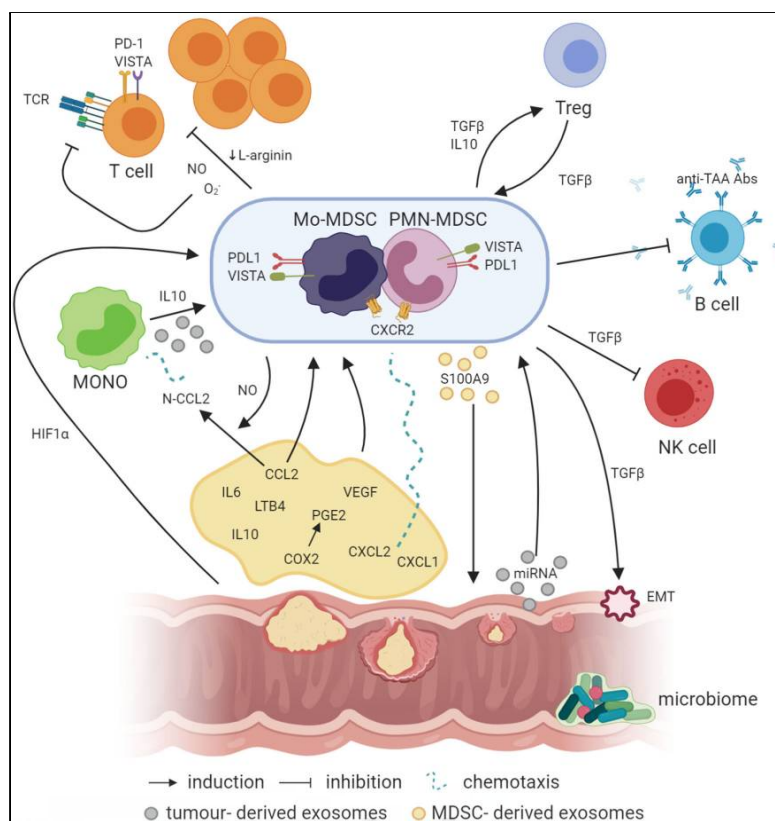


Figura 3. Papel de las células mieloides supresoras (MDSCs) en cáncer (11).

Por último, el complemento frena el proceso de carcinogénesis al producir la lisis de las células tumorales gracias al complejo de ataque de membrana (MAC) o mediante su opsonización y posterior fagocitosis por neutrófilos y macrófagos. Sin embargo, su inhibición forma parte de los mecanismos de evasión inmunitaria. Los tumores colorrectales presentan un sistema del complemento alterado que favorece el desarrollo de metástasis. Estos pacientes presentan una activación aumentada de la vía de las lectinas. Las células tumorales producen C3 que, al formar el complejo C3a-C3aR, reduce la actividad antitumoral de los macrófagos. La producción de C5a favorece la liberación de IL-10, TGF- β 1, MCP-1 y la producción de metaloproteínasa (MPP)-1 y 9, que degradan la matriz extracelular al formar el complejo C5a-C5aR. Las proteínas C3 y C4 aumentan la permeabilidad vascular al unirse a colágeno y elastina (7) (Figura 4).

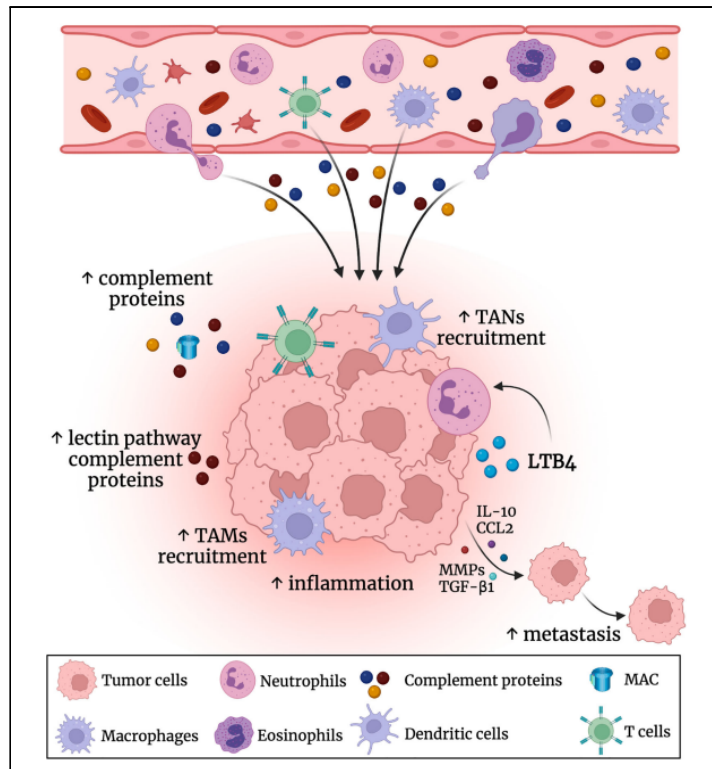


Figura 4. Acciones llevadas a cabo por el sistema del complemento durante el desarrollo del cáncer colorrectal (7).

7.2. Evaluación de los principales puntos de control inmunitario

Las células tumorales, ante la presión selectiva que ejerce la respuesta inmune antitumoral sobre ellas, desarrollan la capacidad de interferir a nivel de las vías de regulación inmunitaria encargadas de controlar la magnitud de la respuesta inmune mediante la inhibición de la acción de los linfocitos T (5, 14, 15). Gracias a este mecanismo de evasión, las células neoplásicas evitan ser eliminadas. En base a estos conocimientos, han ido surgiendo nuevas líneas de investigación en el campo de la inmunoterapia (1).

Los puntos de control inmunitario son receptores localizados en la membrana de los linfocitos T activados que reciben el nombre de CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) y PD-1 (*Programmed death 1*) (5, 14). Ambos inhiben la activación de los linfocitos T al interactuar con sus ligandos. Actúan a diferentes niveles: CTLA-4 a nivel de los ganglios linfáticos, en un fase temprana del proceso de activación de los linfocitos T, y

PD-1 en una fase más avanzada, en los tejidos periféricos, regulando la actividad de los linfocitos T previamente activados. De este modo, en condiciones normales, los puntos de control inmunitario aseguran la existencia de un balance entre la defensa del organismo y el mantenimiento de la autotolerancia (14, 15).

7.2.1. CTLA-4

La activación de los linfocitos T requiere, no solo de la unión específica del receptor TCR a una molécula MHC, sino también de señales de coestimulación. En este proceso intervienen la proteína CD28 y sus ligandos, las moléculas B7-1 (o CD80) o B7-2 (o CD86), que se encuentran en la superficie de la CPA. Este hecho desencadena la producción de interleucina-2 (IL-2), que asegura la supervivencia y la proliferación de los linfocitos T. De la misma manera que lo hace la proteína CD28, su homóloga, la proteína CTLA-4, interacciona también con los ligandos CD80 y CD86. No obstante, al contrario que CD28, ésta actúa impidiendo la proliferación de los linfocitos T y se caracteriza por presentar una mayor afinidad por sus ligandos (14).

En situación basal, existe una mayor expresión de CD28 que de CTLA-4 (5, 14). Sin embargo, la expresión de estas moléculas se ve modificada cuando el organismo se enfrenta a alguna amenaza. La activación del linfocito T mediante la unión simultánea del receptor TCR al MHC y de CD28 a sus ligandos, produce la expresión del receptor CTLA-4 en su membrana, logrando así contener la respuesta inmune (14). Éste último, compite con CD28 por sus ligandos y, por consiguiente, limita la activación y proliferación de los linfocitos T. La regulación de la expresión de CTLA-4 mantiene el equilibrio entre los mecanismos de activación e inhibición que rigen la actividad de los linfocitos T. Por otro lado, los linfocitos Treg, encargados de asegurar la tolerancia de lo propio mediante la supresión de la respuesta inmune, expresan CTLA-4 de forma constitutiva y en mayor medida (5, 14). Éstos participan en el proceso de tolerancia periférica controlando la actividad de los

linfocitos T efectores, al disminuir la expresión de CD80 y CD86 en la superficie de las CPA, reduciendo así su interacción con el receptor CD28 y, por lo tanto, la activación y proliferación de los linfocitos T efectores (14).

CTLA-4 posee, por lo tanto, un papel central en este proceso pues disminuye la activación de los linfocitos T al competir con CD28 por sus ligandos, al mismo tiempo que bloquea la expresión de CD28 o su vía de señalización intracelular. La proporción de moléculas CD28 y CTLA-4 que se encuentran unidas a sus ligandos y la suma de las señales derivadas de estas uniones, determinan la dirección que sigue la respuesta inmune. Si la señal derivada de la interacción del receptor TCR con el MHC es intensa o duradera, aumenta la expresión de CTLA-4 en la superficie del linfocito T, dando lugar a una mayor proporción de uniones entre CTLA-4 y CD80 o CD86, lo que se traduce en una señal negativa neta. Esto disminuye la producción de IL-2 por parte de los linfocitos T, lo que reduce su supervivencia y proliferación. Por el contrario, una interacción débil o de corta duración entre TCR y MHC produce un aumento de la expresión de CD28 y, por ende, una mayor proporción de receptores CD28 unidos a sus ligandos CD80 o CD86, generando así una señal positiva neta (14) (Figura 5).

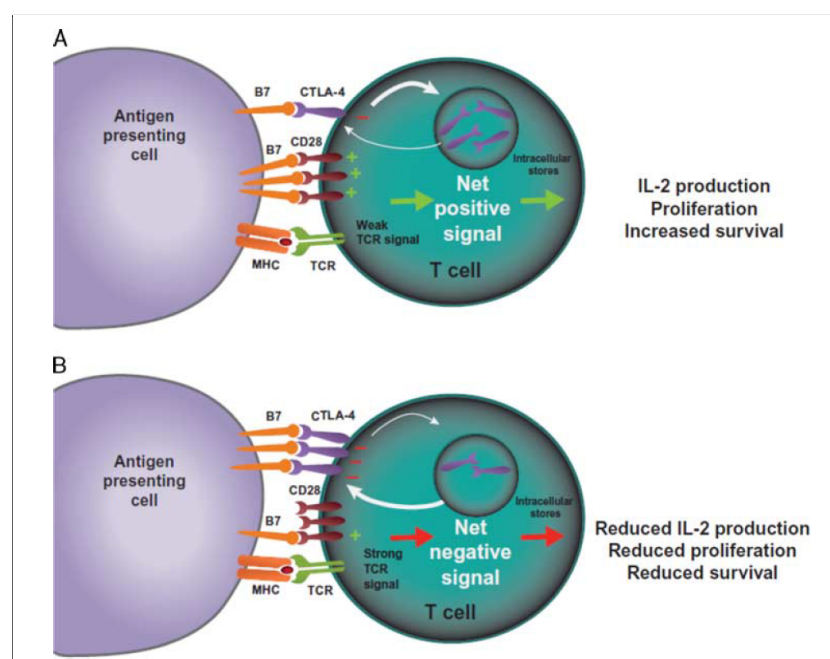


Figura 5. Mecanismos de regulación de CTLA-4 y resultados de la interacción de éste y CD28 con sus ligandos, B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) (14).

7.2.2 PD-1

Del mismo modo, el receptor PD-1, que pertenece a la familia de los receptores CD28, impide la proliferación de los linfocitos T al unirse a sus ligandos PD-L1 y PD-L2 (5, 14, 15). El receptor PD-1 también ayuda a mantener la homeostasis durante la respuesta inmune, impidiendo el desarrollo de autoinmunidad (5). La unión de PD-1 a su ligando PD-L1 favorece la transformación de linfocitos Th en linfocitos Treg y asegura, al tiempo, su supervivencia para conseguir un control efectivo de la respuesta inmune mediada por linfocitos T (14). Además, PD-1 actúa inhibiendo la señalización intracelular en linfocitos T efectoras, lo que se traduce en una disminución de la producción de IL-2, IFN- γ y TNF- α (5, 14). La unión de PD-1 a su ligando produce un agotamiento de los linfocitos T, por lo que la expresión de PD-1 indica una importante estimulación de éstos. Esto ocurre en estados de infección crónica o cáncer en los que, ante esta situación de extenuación, se observa una disfunción de los linfocitos T, incapaces de realizar correctamente su función defensiva (14).

Sin embargo, las células tumorales logran expresar CD80/86 y PD-L1 en su superficie, generando un microambiente tumoral inmunosupresor, con el que consiguen pasar desapercibidos ante el sistema inmune (14). El análisis genético de estos tumores reveló la existencia de inestabilidad microsatelital (MSI-H) como consecuencia de defectos a nivel de las enzimas reparadoras de los errores de apareamiento del ADN (dMMR). Éstos presentan una expresión aumentada de PD-L1, PD-1 y CTLA-4, lo que favorece su supervivencia y crecimiento (5, 9) (Figura 6).

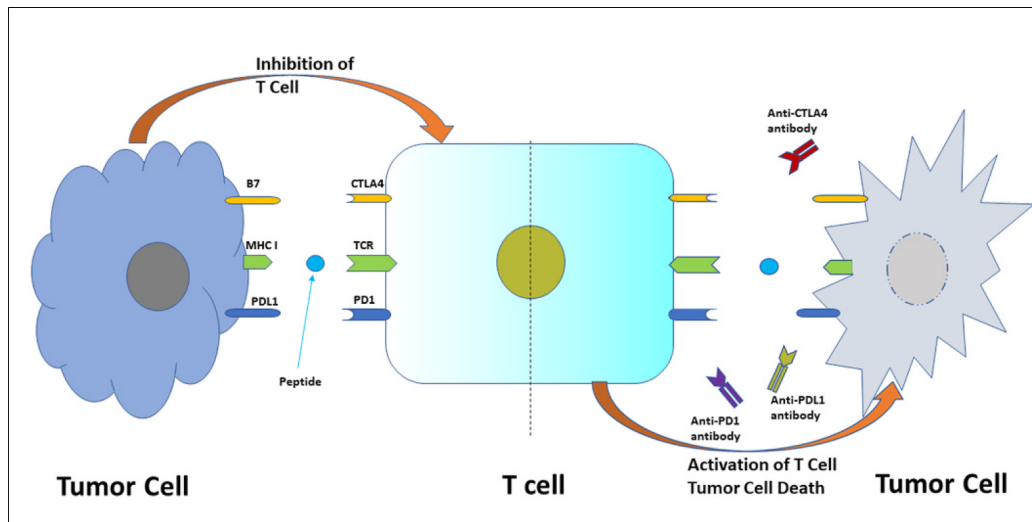


Figura 6. Proceso de evasión inmunitaria de la célula tumoral mediante la expresión de proteínas de los puntos de control inmunitario y mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales anti-PDL1, anti-PD1 y anti-CTLA 4 (5).

7.3. Terapias actuales en el campo de la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal

El conocimiento acerca del funcionamiento de los puntos de control inmunitario y su implicación en la carcinogénesis han contribuido al desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra estas proteínas que logran potenciar la respuesta inmune antitumoral al aumentar la activación de los linfocitos T.

Los tumores colorrectales se clasifican, en base a la presencia de inestabilidad microsatelital, en dos subgrupos:

1) Tumores dMMR-MSI-H, que representan el 15 % de los carcinomas colorrectales y presentan una alta inestabilidad microsatelital como consecuencia de una alteración de los mecanismos de reparación de los errores de apareamiento del ADN.

2) Tumores pMMR-MSI-L (del inglés, *mismatch repair proficient low microsatellite instability*) o pMMR/MMS (del inglés, *mismatch repair proficient microsatellite stable*), que son el 85% de los casos, y presentan una baja inestabilidad microsatelital o bien ausencia de

ella, así como un sistema de reparación de los errores de apareamiento del ADN competente (5). A diferencia de éstos, los tumores dMMR-MSI-H se acompañan de una elevada carga mutacional e infiltración inmunitaria (5). Tras las respuestas clínicas favorables observadas en pacientes con estas características al recibir fármacos inhibidores de los puntos de control (ICI, del inglés, *Immune Checkpoint Inhibitors*), se iniciaron ensayos clínicos con el fin de comprobar su eficacia y seguridad (5, 6).

Con el ensayo clínico KEYNOTE 016, se buscó comprobar la eficacia del tratamiento con pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD1, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (6, 16). Se incluyeron 41 pacientes con cáncer metastásico de órganos sólidos que habían recibido previamente dos ciclos de quimioterapia, formando tres cohortes en función de las características del tumor. Tras la administración del tratamiento, se evaluó la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la supervivencia libre de progresión (PFS) mediante el análisis de marcadores tumorales, como el antígeno carcinoembrionario (CEA), y de cambios radiográficos (Tabla 1, figura 6). Asimismo, se calculó la tasa de control de la enfermedad (DCR), definida como el porcentaje de pacientes que habían permanecido estables o habían presentado una respuesta clínica objetiva (Tabla 2, figuras 7 y 8). Los efectos adversos observados están recogidos en la tabla 3.

	Cohorte A	Cohorte B	Cohorte C
Características del tumor	Cáncer colorrectal dMMR	Cáncer colorrectal pMMR	Cáncer de órgano sólido no colorrectal dMMR
Número de pacientes (n)	11	21	9
Dosis de pembrolizumab	10 mg/kg cada 14 días	10 mg/kg cada 14 días	10 mg/kg cada 14 días
Media de seguimiento (semanas)	36	20	21
Tasa de respuesta objetiva (ORR) (%)	40 (Intervalo de confianza [IC] del 95 %, 12 a 74)	0 (IC 95 %, 0 a 20)	71 (IC 95 %, 29 a 96)
Supervivencia libre de progresión (PFS) tras 20 semanas (%)	78 (IC 95 %, 40 a 97)	11 (IC del 95%, 1 a 35)	67 (IC 95 %, 22 a 96)
Tasa de control de la enfermedad (DCR) (%)	90 (IC 95 %, 55 a 100)	11 (IC del 95 %, 1 a 35)	71 (IC 95 %, 29 a 96)
Número de mutaciones somáticas por tumor	Cohorte A + C: 1782 (p = 0,007)	73 (p= 0,007)	Cohorte A + C: 1782 (p = 0,007)

Tabla 2. Resultados obtenidos en el ensayo clínico KEYNOTE-016 en cuanto a la tasa de respuesta objetiva (ORR), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y la tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) tras 20 semanas, y el número de mutaciones somáticas por tumor (16).

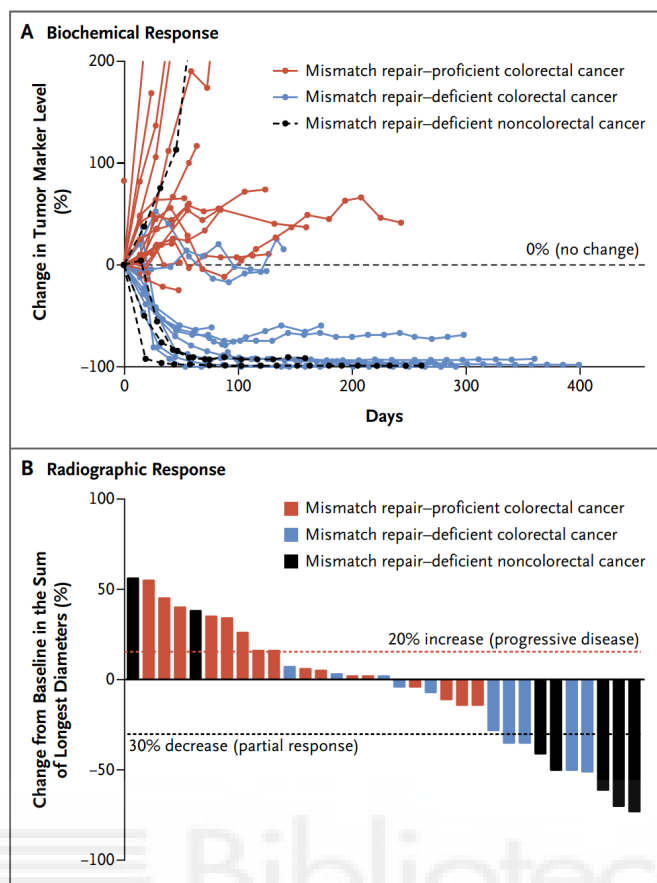


Figura 7. Respuesta bioquímica y radiográfica tras el tratamiento con pembrolizumab en las tres cohortes del estudio KEYNOTE-016 (16).

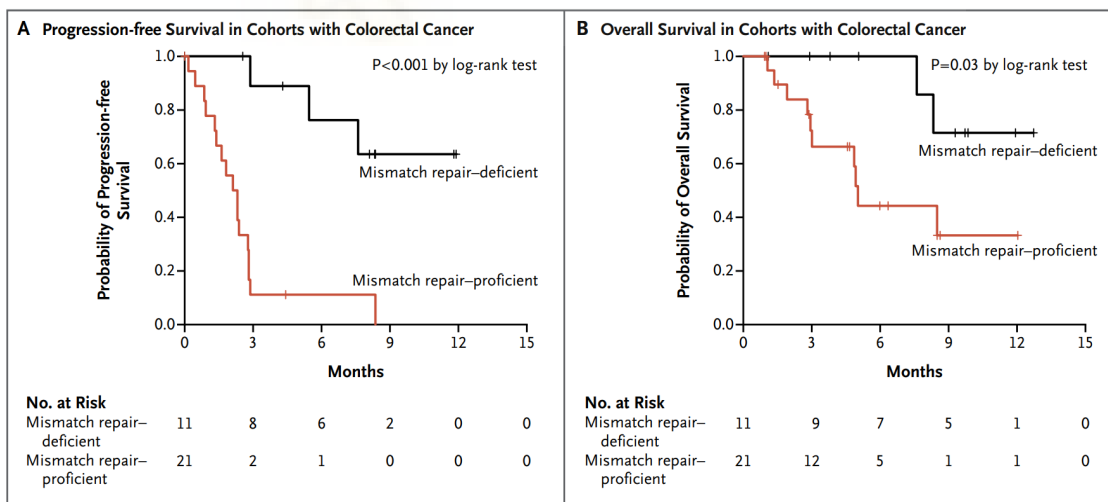


Figura 8. Resultados obtenidos en cuanto a la tasa de supervivencia libre de progresión y la supervivencia general para las cohortes de pacientes con cáncer colorrectal y sistemas de reparación de errores de emparejamiento del ADN deficientes (dMMR) y aquellos con sistemas de reparación de errores de emparejamiento conservados (pMMR) en el ensayo clínico KEYNOTE-016, según el método de Kaplan-Meier (16).

La principal limitación de este ensayo clínico es su reducido tamaño muestral. No obstante, los resultados fueron prometedores y demostraron el beneficio de pembrolizumab en el tratamiento de los pacientes con cáncer sólido dMMR. Tanto las tasas de respuesta objetiva y de control de la enfermedad, como la supervivencia libre de progresión tras 12 semanas, fueron muy superiores en los pacientes con cáncer colorrectal dMMR frente los pacientes con pMMR. Estos resultados demuestran que los pacientes con deficiencias en los mecanismos de reparación de los errores de apareamiento del ADN, tanto en el cáncer colorrectal como en otros tumores, responden de manera efectiva al tratamiento con anti-PD1.

Por otro lado, la disminución de los niveles de CEA únicamente se produjo en los pacientes con cáncer colorrectal dMMR y tuvo lugar alrededor de 10 a 35 semanas antes que los cambios radiográficos (Figura 7). Además, se observó una elevación temprana de éstos en aquellos pacientes en los que el cáncer progresó. De este modo, CEA puede ser un biomarcador eficaz para monitorizar la respuesta de estos pacientes al tratamiento.

La secuenciación completa del exoma de estos pacientes reveló un mayor número de mutaciones en aquellos con carcinomas colorrectales dMMR frente a aquellos con pMMR (Tabla 2). Por primera vez, se estableció una asociación entre la composición genética del tumor y la respuesta clínica al tratamiento con anti-PD1, abriendo así la puerta a una posible nueva línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y defectos en la reparación de errores de apareamiento del ADN, con un pronóstico muy pobre hasta el momento (16).

	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Total	98	41
Dolor	34	0
Astenia	32	0
Rinitis alérgica	29	0
Rash o prurito	24	0
Dolor abdominal	24	0
Diarrea	24	5
Anemia	20	17
Linfopenia	20	20
Tiroiditis, hipotiroidismo o hipofisitis	10	0
Hipoalbuminemia	10	10
Hiponatremia	7	7
Obstrucción intestinal	7	7

Tabla 3. Efectos adversos observados en los pacientes tratados con pembrolizumab en el ensayo clínico KEYNOTE-016 (16).

Posteriormente, en el ensayo clínico KEYNOTE-164, se evaluó la eficacia de Pembrolizumab en pacientes con cáncer colorrectal dMMR-MSI-H, que habían recibido previamente el tratamiento estándar con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan. A diferencia del ensayo clínico KEYNOTE-016, éste contaba con un mayor número de participantes (n = 124) y una segunda cohorte de pacientes que habían recibido al menos un ciclo de quimioterapia (cohorte B) (16, 17). Además, se modificó la pauta de administración de pembrolizumab. Los resultados obtenidos en cuanto a la ORR y a la DCR fueron inferiores en KEYNOTE-164 en comparación con los observados en KEYNOTE-016 (Tabla 4, figuras 7 y 8).

	KEYNOTE-016 (n = 11)	KEYNOTE-016 (cohorte ampliada, n = 28)	Cohorte A KEYNOTE-164 (n = 61)	Cohorte B KEYNOTE- 164 (n = 63)
Dosis administrada de Pembrolizumab	10 mg/kg cada 14 días	10 mg/kg cada 14 días	200 mg cada 3 semanas	200 mg cada 3 semanas
ORR (%)	40	50	33	33
DCR (%)	90	89	51	57
PFS (%)	A las 20 semanas: 78	No alcanzado	A los 12 meses: 34 Tras 1 año: 31	A los 12 meses: 41 Tras 1 año: 37
Efectos adversos de cualquier grado (%)	98	X	21	37
Efectos adversos grado 3-4 (%)	41	X	7	3

Tabla 4. Resultados obtenidos en los ensayos clínicos KEYNOTE-016 y KEYNOTE-164 en cuanto a la tasa de respuesta objetiva (ORR), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y la tasa de supervivencia libre de progresión (SPF), así como la tasa de efectos adversos observados (17).

Más tarde, se llevó a cabo otro ensayo clínico de fase II, multicéntrico, abierto y no aleatorizado, conocido con el nombre de CheckMate-142, en el que se incluyeron 124 pacientes con cáncer colorrectal dMMR-MSI-H metastásico o recurrente, que habían sido tratados previamente con al menos un ciclo de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecan, y que habían presentado progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento, o bien que no la habían tolerado (18). Con este estudio se buscó, en un primer momento, evaluar la eficacia del anticuerpo anti-PD1, nivolumab, mediante la tasa de respuesta objetiva por parte del investigador. En base a los resultados obtenidos, se buscó comprobar si la combinación de este fármaco con un anticuerpo anti-CTLA-4 como ipilimumab, con una actuación complementaria a la de nivolumab, mejoraba estos resultados. Para ello, se reunió una segunda cohorte de 119 pacientes, que recibió cuatro dosis del tratamiento combinado con nivolumab e ipilimumab y, posteriormente, nivolumab en

monoterapia (19). Los resultados y los efectos adversos observados están recogidos en las tablas 5 y 6, así como en la figura 9.

	Nivolumab (n = 74)	Nivolumab + Ipilimumab (n = 119)
Pauta de tratamiento	3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas	- 3 mg/kg de nivolumab + 1 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas (total: 4 dosis) - Posteriormente, 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas.
Media de seguimiento (meses)	12	13,4
Tasa de respuesta objetiva (ORR) (%)	31,1 (IC 95 % 20,8 a 42,9)	54,6 (IC 95 % 45,2 a 63,8)
Tasa de control de la enfermedad (DCR) \geq 12 semanas (%)	68,9 (IC 95 % 57,1 a 79,2)	80 (IC 95 % 71,5 a 86,6)
Supervivencia libre de progresión a los 12 meses (PFS) (meses)	50,4 (IC 95 % 38,1 a 61,4)	71 (IC 95 % 61,4 a 78,7)
Supervivencia global (OS) (%)	73,4 (IC 95 % 61,5 a 82,1)	85 (IC 95 % 77,0 a 90,2)
Tasa de efectos adversos (%)	70,3	73
Tasa de efectos adversos grado 3-4 (%)	20	32

Tabla 5. Resultados obtenidos en el ensayo clínico CheckMate-142 (18, 19).

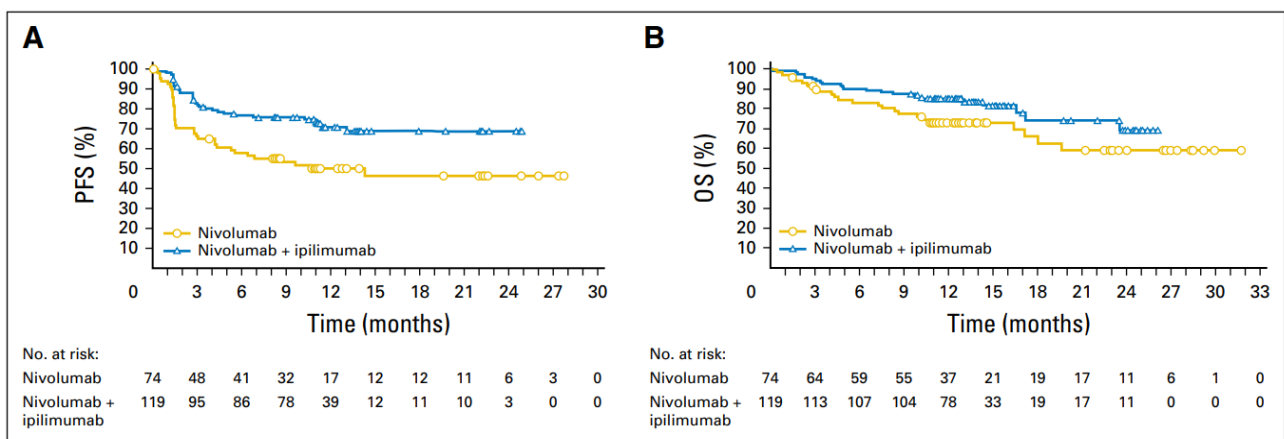


Figura 9. Evolución de la tasa de supervivencia libre de progresión y de la tasa de supervivencia global en función del tiempo en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y nivolumab en combinación con ipilimumab en el ensayo clínico CheckMate-142 (18, 19).

Este ensayo clínico presenta varias limitaciones, entre las que destaca que no fue aleatorizado y que se llevó a cabo en dos tiempos, no siendo diseñado para realizar una comparación directa entre ambos grupos. No obstante, dada la similitud de las características de los pacientes incluidos en ambas cohortes y un tiempo de seguimiento similar en cada una de ellas, es posible realizar una comparación indirecta, aunque ésta no sea tan fiable. La cohorte A obtuvo valores más elevados de ORR, PFS, DCR y OS que la cohorte B, por lo que los resultados globales del tratamiento con nivolumab e ipilimumab fueron superiores al tratamiento con nivolumab en monoterapia (Tabla 5, figura 9). Pese a que se observó un ligero aumento en el número de efectos adversos en la cohorte B respecto a la cohorte A, éstos fueron mayoritariamente de clase 1-2, seguidos de los de clase 3 (Tabla 6). Por lo tanto, el beneficio-riesgo del tratamiento combinado es superior al del tratamiento con nivolumab en monoterapia. Estos resultados sugieren que la combinación de nivolumab y ipilimumab podría ser útil en el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal dMMR-MSI-H, aunque son necesarios más estudios al respecto. Este estudio evidencia así el posible beneficio del uso combinado de un anticuerpo anti-CTLA 4 y de un anticuerpo anti-PD. Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos que combinan inhibidores de los puntos de control entre ellos o con otros tratamientos convencionales (18, 19).

Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Grado 1-2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Total	41	27	5
Diarrea	20	2	0
Astenia	16	2	0
Prurito	15	2	0
Fiebre	15	0	0
AST elevada	7	8	0
Hipotiroidismo	13	1	0
Náuseas	12	1	0
ALT elevado	5	7	0
Rash	9	2	0
Hipertiroidismo	11	0	0

Tabla 6. Efectos adversos observados en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab en el ensayo clínico CheckMate-142 (18, 19).

A raíz de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos KEYNOTE-016 y CheckMate-142, la FDA aprobó en 2017, pembrolizumab y nivolumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico dMMR-MSI-H que presentaran progresión tras haber recibido quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan (20).

Finalmente, se realizó el ensayo clínico KEYNOTE-177, de fase III, abierto y aleatorizado, que contó con 307 pacientes con cáncer colorrectal metastásico dMMR-MSI-H no tratados previamente. Aleatoriamente, se les asignó, en proporción 1:1, una dosis de pembrolizumab de 200 mg cada 3 semanas o un ciclo de quimioterapia cada 2 semanas, acompañado de bevacizumab o cetuximab, en algunos casos. El objetivo era comprobar la eficacia y la seguridad de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en estos pacientes frente al tratamiento estándar con quimioterapia (21).

La tasa media de supervivencia libre de progresión alcanzada con pembrolizumab fue muy superior a la del grupo que recibió quimioterapia (Figura 10). Además, se obtuvo una reducción del riesgo de progresión o muerte del 40% en el grupo de pacientes tratados con pembrolizumab, en comparación con aquellos que recibieron el tratamiento estándar (cociente de riesgos: 0.6; IC 95% 0.45 a 0.80; $p = 0.0002$). Sin embargo, la tasa de progresión de la enfermedad fue mayor en el grupo tratado con pembrolizumab (Tabla 7). Una de las hipótesis barajadas para explicar este hecho es la aceleración del crecimiento del tumor en determinados pacientes, debido al tratamiento con ICI, lo que se conoce como enfermedad hiperprogresiva. Los efectos adversos de grado 3 o superior fueron más comunes entre los pacientes que recibieron quimioterapia, salvo aquellos inmunomediados (Tabla 8).

Pembrolizumab demostró ser superior frente a quimioterapia en el tratamiento del cáncer colorrectal dMMR-MSI-H al aumentar, de manera significativa, la tasa de supervivencia libre de progresión en estos pacientes, con menos efectos adversos (21). Por este motivo, en junio de 2020, la FDA aprobó el uso de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal avanzado dMMR-MSI-H, convirtiéndose así en la primera inmunoterapia en ser utilizada en solitario para tratar a estos pacientes. Más tarde, en febrero de 2021, obtuvo también la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (20).

	Pembrolizumab	Quimioterapia +/- bevacizumab o cetuximab (tratamiento estándar)
Número de pacientes	154	153
Supervivencia libre de progresión media (meses)	16,5	8,2
Supervivencia libre de progresión a los 24 meses (%)	48,3	18,6
Tiempo de supervivencia media restringida tras 24 meses (meses)	13,7	10,8
Tasa global de respuesta, completa o parcial, según los criterios RECIST (%)	43,8 Respuesta completa: 11%	33,1 Respuesta completa: 4%
Respuesta en curso a los 24 meses en los pacientes con una respuesta parcial o completa (%)	83	35
Tasa de progresión de la enfermedad (%)	29,4	12,3
Efectos adversos \geq grado 3 (%)	56	78

Tabla 7. Resultados en cuanto a supervivencia y respuesta al tratamiento, y efectos adversos observados en pacientes tratados con pembrolizumab o quimioterapia en el ensayo clínico KEYNOTE-177 (21).

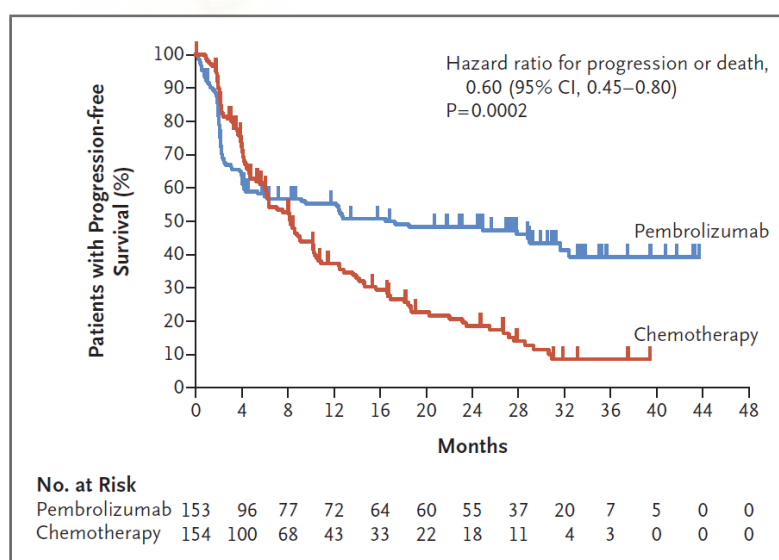


Figura 10. Gráfica, según el modelo de Kaplan-Meier, que muestra la supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer colorrectal dMMR-MSI-H tratados con pembrolizumab o con quimioterapia en el ensayo clínico KEYNOTE-177 (21).

Efectos adversos \geq grado 3 más frecuentes (%)		
Efecto adverso	Pembrolizumab	Quimioterapia
Neutropenia	0	15
Diarrea	6	11
Anemia	5	10
Hipertensión	7	5
Hipopotasemia	1	6
Recuento de leucocitos disminuído	0	4
Astenia	2	4
Estomatitis	0	4
AST aumentada	3	2
ALT aumentada	3	2
Efectos adversos inmunomediados (%)		
Efecto adverso	Pembrolizumab	Quimioterapia
Hipotiroidismo	19	3
Colitis	10	0
Hipertiroidismo	6	0
Neumonitis	6	1
Insuficiencia adrenal	4	0
Hepatitis	4	0
Reacciones de infusión	3	11
Reacciones cutáneas severas	2	2
Tiroiditis	2	0
Hipofisitis	2	0
Miocarditis	0	1
Pancreatitis	1	0
Diabetes mellitus tipo I	1	0
Miositis	1	0

Tabla 8. Efectos adversos inmunomediados y efectos adversos \geq grado 3 más frecuentemente observados en el ensayo clínico KEYNOTE-177 (21).

Sin embargo, cabe destacar la falta de respuesta al tratamiento con ICI de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico pMMR-MSI-L en los ensayos clínicos KEYNOTE-016 y KEYNOTE-158. En ambos casos, la tasa de respuesta objetiva observada tras el tratamiento con pembrolizumab fue de 0% (16, 17). Actualmente, estos pacientes presentan un pronóstico muy pobre y disponen de pocas opciones de tratamiento. Por ello, ha surgido la necesidad de investigar nuevas terapias o bien tratar de modificar las características de estos tumores para lograr mejorar su respuesta al tratamiento con ICI.

7.4. Desarrollo de nuevas inmunoterapias para el tratamiento del cáncer colorrectal

A pesar de los importantes avances realizados en inmunoterapia, sólo un número reducido de pacientes con cáncer colorrectal metastásico se beneficia actualmente de ésta. En algunos casos, es posible predecir la respuesta al tratamiento con ICI mediante la detección de inestabilidad microsatelital y defectos en la reparación del ADN (5, 6). Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta ahora demuestran que no todos los tumores dMMR-MSI-H responden a estos fármacos. En el ensayo clínico KEYNOTE-177, la tasa global de respuesta fue del 43,8 % en el grupo tratado con pembrolizumab, por lo que aproximadamente la mitad de los pacientes con dMMR-MSI-H no respondió al tratamiento (21). Sin embargo, los biomarcadores de los que disponemos no permiten predecir con exactitud la respuesta al tratamiento con ICI en estos pacientes. Por ello, se busca identificar biomarcadores más precisos que, junto con el desarrollo de sistemas taxonómicos, permitan afinar el diagnóstico para ofrecerles un tratamiento individualizado y monitorizar la respuesta al tratamiento con ICI, mejorando así su pronóstico (3, 5) (Tablas 9 y 10). Por otro lado, el estudio del microambiente tumoral y de los mecanismos inmunológicos implicados, ha permitido el desarrollo de nuevas inmunoterapias, cuya seguridad y eficacia está actualmente siendo investigada en numerosos ensayos clínicos (5, 6). Estas investigaciones van, sobre todo,

dirigidas a aumentar las posibilidades de tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico pMMR/MSS.

Biomarcador	Características	Evidencia
Expresión de PD-L1 (5, 6)	Localizado a nivel de las células tumorales y los linfocitos T CD8 +.	No se considera un biomarcador predictivo fiable actualmente por la variabilidad en su detección.
Carga mutacional tumoral (TMB) (6)	Su elevación se ha asociado con la expresión de un mayor número de neoantígenos y, por ende, una mayor inmunogenicidad del tumor.	<ul style="list-style-type: none"> - KEYNOTE-158: la FDA aprueba el uso de pembrolizumab en pacientes con tumores de órgano sólido con TMB > 10 mutaciones/Mb - No todos los tumores colorrectales con una TMB elevada responden al tratamiento con ICI. Por lo tanto, éste no siempre es útil como marcador predictivo en el cáncer colorrectal.
Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) CD8+ (3, 5)	Su presencia indica la existencia de neoantígenos que presentan relación con una alta inestabilidad microsatelital.	Immunoscore (IS) es una nueva herramienta que determina la densidad de linfocitos CD3 + y CD8+ a nivel del core y del margen tumoral. Ha demostrado tener una gran capacidad pronóstica en pacientes con cáncer colorrectal, motivo por el cual ha sido validada, a nivel internacional, para su uso en estos pacientes.
Mutaciones en el gen POLE (6)	El gen POLE codifica para la enzima ADN polimerasa epsilon (POLE).	<ul style="list-style-type: none"> - Las mutaciones germinales en POLE se asocian con una mayor predisposición a padecer cáncer colorrectal. - Las mutaciones somáticas en POLE producen una acumulación de mutaciones sin sentido mayoritariamente, favoreciendo así la aparición de tumores colorrectales pMMR/MSS con una alta TMB.
Microbioma gastrointestinal (6, 23)	<i>pks+</i> <i>Escherichia coli</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i> participan en la carcinogénesis del cáncer colorrectal.	<ul style="list-style-type: none"> - Se ha descrito la relación entre la composición del microbioma gastrointestinal y la respuesta al tratamiento con anti-PD1 y anti-PDL1. - Algunas bacterias, como <i>B.fragilis</i>, se han relacionado con una mayor eficacia a anti-CTLA4. - La presencia de <i>F. nucleatum</i> en mayor cantidad se ha asociado con una disminución de la supervivencia y/o con afectación ganglionar.

Tabla 9. Biomarcadores predictivos de la respuesta al tratamiento con fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI).

Biomarcador	Características	Evidencia
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Un aumento de los niveles de CEA en sangre es indicativo de una recurrencia tras el tratamiento, mientras que una disminución de los mismos se relaciona con una respuesta del paciente al tratamiento.	En KEYNOTE-016, la disminución de los niveles de CEA, se relacionó con un aumento de la ORR y la PFS. Además, las variaciones en los niveles de CEA precedieron a los cambios a nivel radiográfico.
ADN tumoral circulante	Su presencia indica enfermedad residual.	Su elevación se ha relacionado con una progresión de la enfermedad en los pacientes con cáncer colorrectal pMMR/MMS.

Tabla 10. Biomarcadores que permiten monitorizar la respuesta de los pacientes con cáncer colorrectal al tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) (6, 16).

Además del estudio de los biomarcadores, las investigaciones en inmunoterapia han ido dirigidas al desarrollo de nuevas terapias basadas en la modificación de las características de los linfocitos T, como la generación de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) (5, 22). Ésta se fundamenta en la modificación de linfocitos T, haciendo que éstos expresen receptores TCR artificiales específicos de los antígenos del tumor que se busca eliminar (22). Los ensayos realizados en pacientes con cáncer colorrectal, usando células CAR-T modificadas para atacar el CEA, han demostrado cierta eficacia, por lo que podría tratarse de un futuro tratamiento. Sin embargo, esta terapia presenta un elevado coste y se acompaña de un elevado número de efectos adversos, algunos de ellos muy graves, como el síndrome de liberación de citoquinas (5, 22).

Por otro lado, se han creado anticuerpos biespecíficos con capacidad para reconocer, mediante dos receptores distintos, linfocitos T CD3 + y antígenos tumorales, facilitando así el reconocimiento del tumor por los linfocitos T citotóxicos. En el campo del cáncer colorrectal, se han desarrollado anticuerpos biespecíficos dirigidos contra el marcador CEA localizado en la superficie tumoral. Su eficacia está actualmente siendo analizada en diferentes ensayos clínicos (6).

Sin embargo, actualmente, ante la importante mejora del pronóstico en pacientes con tumores colorrectales dMMR-MSI-H gracias al tratamiento con ICI y la falta de respuesta de los tumores pMMR-MSI-L, las investigaciones se centran en extender su uso a éstos últimos modificando su microambiente para hacerlo más inmunógeno y similar al de los tumores dMMR-MSI-H (6).

Por un lado, uno de los objetivos en estos pacientes es contrarrestar los mecanismos de evasión tumoral, mediante la inhibición de determinadas vías celulares. Una de las terapias desarrolladas con este propósito consiste en la administración de anticuerpos capaces de bloquear la vía de señalización que se activa tras la unión de la adenosina producida por la enzima CD73, presente en la membrana de las MDSCs de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, al receptor de adenosina A2A (A2AR). Esta vía actúa sobre los linfocitos T y NK bloqueando la respuesta antitumoral. Actualmente, se está investigando la eficacia de este tratamiento, en combinación con quimioterapia o inmunoterapia, en pacientes con cáncer colorrectal (6). Además, se ha observado, en estudios preclínicos, que la inhibición de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) con fármacos inhibidores de MAPK/ERK podría favorecer la infiltración de linfocitos T, así como un aumento de la expresión de MHC-1 y de PD-L1. Del mismo modo, las mutaciones activadoras en BRAF, presentes en un 10% de los pacientes con cáncer colorrectal, se acompañan de una activación de la vía MAPK. No obstante, no se han logrado respuestas eficaces con el uso de fármacos inhibidores de BRAF en monoterapia (6).

Por otro lado, se busca aumentar la inmunogenicidad de los tumores colorrectales pMMR-MSI-L mediante el uso de vacunas, virus oncolíticos, exosomas derivados de tumor y citoquinas (6, 8). El mecanismo de estas vacunas se basa en estimular la respuesta inmune del paciente mediante la administración de antígenos tumorales específicos. Éstos se denominan antígenos asociados a tumores (TAAs) y, aunque su expresión está aumentada en las células

tumorales, también están presentes en la superficie de algunas células sanas. Esto permite el uso de esta terapia en un mayor número de pacientes, pero también se acompaña de más efectos adversos. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta ahora con vacunas no han demostrado ser eficaces (6, 8).

La terapia con virus oncolíticos se basa en la capacidad de éstos para infectar células tumorales. En el interior de la célula, éstos se replican con ayuda de la maquinaria celular para, posteriormente, destruirla, liberando así gran cantidad de virus, capaces de infectar nuevas células tumorales, así como un gran número de antígenos que son reconocidos por el sistema inmune promoviendo el desarrollo de una respuesta antitumoral (6).

8. CONCLUSIONES

Tras la realización de este trabajo, llegamos a las siguientes conclusiones:

- El sistema inmune tiene un doble papel en el cáncer colorrectal, participando en la eliminación del tumor, a la vez que selecciona positivamente a las poblaciones tumorales resistentes. Los tumores colorrectales cuentan con un microambiente en el que, las células inmunitarias, bajo la influencia de los mecanismos de evasión inmune desarrollados por el tumor, favorecen su progresión.
- Los tumores colorrectales dMMR-MSI-H modifican la expresión de los puntos de control inmunitario e inhiben así la acción de los linfocitos T.
- Los tratamientos de inmunoterapia actuales utilizan anticuerpos frente a PD-1 (Pembrolizumab y Nivolumab) y CTLA-4 (Ipilimumab) en pacientes con tumores dMMR-MSI-H. Pembrolizumab demostró ser superior a quimioterapia en estos

pacientes (KEYNOTE-177), por lo que está aprobado su uso como tratamiento de primera línea en esos casos. Sin embargo, los inhibidores de los puntos de control no son eficaces en tumores colorrectales pMMR-MSI-L o pMMR/MSS.

- Las nuevas investigaciones en inmunoterapia están enfocadas en la modificación de los tumores colorrectales pMMR-MSI-L o pMMR/MSS y el desarrollo de nuevos tratamientos para estos pacientes, así como en el estudio de biomarcadores.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología básica: funciones y trastornos del sistema inmunitario. 6ª edición. 2020.
- (2) De León Joel, Pareja Arturo. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz Med.* 2018; 18(3): 80-89.
- (3) Gonzales Carazas MM, Pinto JA, Casado FL. Biological bases of cancer immunotherapy. *Expert Rev Mol Med.* 2021 Mar 25; 23: e3.
- (4) De León Joel, Pareja Arturo. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horiz Med.* 2019 (2): 84-92.
- (5) Kishore C, Bhadra P. Current advancements and future perspectives of immunotherapy in colorectal cancer research. *Eur J Pharmacol.* 2021; 893: 173819.
- (6) Lumish M, Cercek A. Immunotherapy for the treatment of colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2021; 123 (3): 760-774.
- (7) Talaat I, Elemam N, Saber-Ayad M. Complement System: An Immunotherapy Target in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2022; 13: 810993.
- (8) Chen Y, Zheng X, Wu C. The Role of the Tumor Microenvironment and Treatment Strategies in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2021; 12: 792691.

- (9) Salcedo Sullk I. El ABC del cáncer colorrectal. 1.^a ed. Ciudad de México: Editorial Alfil, S. A. de C. V.; 2021.
- (10) Meršaková S, Lasabová Z, Strnádel J, Kalman M, Gabonova E, Sabaka P et al. Genomic profile and immune contexture in colorectal cancer—relevance for prognosis and immunotherapy. *Clin Exp Med.* 2020; 21(2):195-204.
- (11) Sieminska I, Baran J. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2020; 11: 1526.
- (12) Bai Z, Zhou Y, Ye Z, Xiong J, Lan H, Wang F. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: The Fundamental Indication and Application on Immunotherapy. *Front Immunol.* 2022; 12: 808964.
- (13) Hanus M, Parada-Venegas D, Landskron G, Wielandt A, Hurtado C, Alvarez K et al. Immune System, Microbiota, and Microbial Metabolites: The Unresolved Triad in Colorectal Cancer Microenvironment. *Frontiers in Immunology.* 2021; 12: 612826.
- (14) Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016; 39 (1): 98-106.
- (15) Gonzales Carazas MM, Pinto JA, Casado FL. Biological bases of cancer immunotherapy. *Expert Rev Mol Med.* 2021; 23: e3.
- (16) Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.
- (17) Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite

- Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 11-19.
- (18) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (9): 1182-1191.
- (19) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 ;36 (8): 773-779.
- (20) Overman MJ, Ernstoff MS, Morse MA. Where We Stand With Immunotherapy in Colorectal Cancer: Deficient Mismatch Repair, Proficient Mismatch Repair, and Toxicity Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018; 38: 239-247.
- (21) Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.
- (22) Feng M, Zhao Z, Yang M, Ji J, Zhu D. T-cell-based immunotherapy in colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2021; 498: 201-209.
- (23) Damilakis E, Mavroudis D, Sfakianaki M, Souglakos J. Immunotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: Could the Latest Developments Hold the Key to Improving Patient Survival? *Cancers (Basel).* 2020; 12 (4): 889.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 19 de noviembre del 2021

Nombre del tutor/a	Esther Caparrós Cayuela
Nombre del alumno/a	Laura González Garrido
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Implicación del sistema inmunitario y nuevas terapias en el tratamiento del cáncer de colon.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	211118205855
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.ECC.LGG.211118
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Implicación del sistema inmunitario y nuevas terapias en el tratamiento del cáncer de colon**. ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

