

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

IMPORTANCIA DEL MICROAMBIENTE TUMORAL EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER Y EN LA RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA

IMPORTANCE OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN
CANCER PROGRESSION AND RESPONSE TO
IMMUNOTHERAPY

Autor/a: JON PINEDO JIMÉNEZ

Director/es: CAROLINA ALONSO GONZÁLEZ

Santander, 20 de mayo de 2025

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de figuras y anexos.....	4
Codificación de palabras.....	6
Resumen/Abstract.....	8
1. Introducción general.....	10-14
1.1. Composición del TME.....	10-13
1.2. Interacción y relaciones entre los componentes del TME.....	13-14
2. Objetivos.....	15
3. Metodología.....	16
4. Resultados.....	17-24
4.1. Elementos modificables del TME que potencian los efectos de la inmunoterapia.....	17-19
4.2. Dianas terapéuticas que actúan sobre el estroma tumoral.....	19-20
4.3. Normalización de la vasculatura tumoral.....	20-21
4.4. Reprogramación de las células inmunes.....	21
4.5. Aplicaciones clínicas y ensayos en desarrollo.....	22-23
5. Conclusiones.....	24
6. Anexos.....	26-27
7. Bibliografía.....	28-30
8. Agradecimientos.....	31

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: esquema representativo de los componentes del TME y su interacción.....	12
FIGURA 2: resumen de las funciones protumorales del factor VEGF.....	14
FIGURA 3: diferencias entre tumores fríos y calientes en función de la infiltración inmunológica.....	18
FIGURA 4: representación de la combinación de inmunoterapia y fármacos anti-VEGFR.	21
FIGURA 5: ruta CD47-SIRP α y función del anticuerpo ZL-1201.....	23
FIGURA 6: resumen de actuación de las nanopartículas mesoporosas en el estudio de <i>Liu Z et al.</i>	23
ANEXOS	26-27
ANEXO 1: tabla-resumen de los tratamientos mencionados en la revisión.	
ANEXO 2: tabla-resumen de los tratamiento antiangiogénicos y sus indicaciones aprobadas.	

CODIFICACIÓN DE PALABRAS

1. Microambiente tumoral: **TME** (del inglés “*tumor microenvironment*”)
2. Matriz extracelular: **ECM** (del inglés “*extracellular matrix*”)
3. Fibroblastos asociados a cáncer: **CAF** (del inglés “*cancer associated fibroblast*”)
4. Macrófagos asociados a tumor: **TAM** (del inglés “*tumor-associated macrophage*”)
5. Adipocitos asociados a cáncer: **CAA** (del inglés “*cancer-associated adipocytes*”)
6. Células mieloides supresoras: **MDSC** (del inglés “*myeloid-derived suppressor cell*”)
7. Células mesenquimales: **MSC** (del inglés “*mesenchymal stem cell*”)
8. Linfocitos asociados a tumor: **TIL** (del inglés “*tumor-infiltrating lymphocytes*”)
9. Células dendríticas: **DC** (del inglés “*dendritic cell*”)
10. Linfocitos T citotóxicos: **CTL** (del inglés “*cytotoxic T lymphocytes*”)
11. Inhibidores de los puntos de control inmunológicos: **ICB** (del inglés “*immune checkpoint blockade*”)
12. Transición epitelio-mesenquimal: **EMT** (del inglés “*epithelial-mesenchymal transition*”)
13. Factor inducido por hipoxia tipo 1, 2 y 3: **HIF-1, HIF-2 e HIF-3** (del inglés “*hypoxia-inducible factor*”)
14. Factor de crecimiento endotelial vascular: **VEGF** (del inglés “*vascular endotelial growth factor*”)
15. Factor de crecimiento fibroblástico: **FGF** (del inglés “*fibroblast growth factor*”)
16. Factor de crecimiento derivado de plaquetas: **PDGF** (del inglés “*Platelet-derived growth factor*”).

RESUMEN

El microambiente tumoral está conformado por diferentes grupos celulares y componentes secretados, cuya interacción determina un territorio inmunosupresor que favorece el crecimiento y progresión del tumor.

Se ha comprobado cómo este ambiente es capaz de inducir resistencia hacia las diferentes modalidades de inmunoterapia, al reducir la capacidad del sistema inmunológico de infiltrar el tumor y de producir una respuesta antitumoral efectiva.

Por ello, el campo de estudio sobre moduladores del microambiente tumoral ha ganado importancia, desarrollando compuestos farmacológicos capaces de determinar un cambio sustancial en la conformación del tumor, que en combinación con la inmunoterapia potencien las tasas de respuesta a ésta.

En este trabajo, que consiste en una revisión bibliográfica sobre las diferentes estrategias actuales de modificación del ambiente tumoral, se resumen las diferentes combinaciones farmacológicas en estudio o empleadas en la práctica clínica que son capaces de potenciar los resultados de la inmunoterapia mejorando las tasas de supervivencia.

Palabras clave: *microambiente tumoral, inmunomodulación, antiangiogénicos, fibroblastos asociados a cáncer, macrófagos asociados a tumor.*

ABSTRACT

The tumour microenvironment consists of different cellular populations and secreted compounds that interact to create an immunosuppressive territory, promoting tumour growth and progression.

It has been demonstrated that this environment can induce resistance to various immunotherapy modalities by reducing the immune system's ability to infiltrate the tumour and mount an effective anti-tumour response.

For this reason, the study of tumour microenvironment modulators has gained importance, leading to the development of pharmacological compounds capable of substantially altering tumour composition and enhancing immunotherapy outcomes when used in combination.

This report, which is a literature review on current strategies for modifying the tumour microenvironment, summarises the different pharmacological combinations under investigation or already in clinical use that can improve immunotherapy survival rates when employed in combination treatments.

1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

El cáncer es una enfermedad genética y multifactorial, en la cual una serie de células malignas adquieren características únicas para producir cambios físicos, moleculares y celulares sobre el tejido en el que asientan, pudiendo desarrollarse de forma incontrolada (1,2).

Aunque tradicionalmente se ha clasificado el cáncer según el genotipo de las células tumorales, en los últimos años se ha confirmado la importancia de un microambiente tumoral (TME) complejo que varía entre las diferentes neoplasias y que incluye tanto células tumorales, como células del tejido sobre el que se asienta y de la circulación sistémica, todas ellas interrelacionadas, funcionando como una unidad, creando así un ambiente óptimo para que el tumor pueda sobrevivir, desarrollarse, invadir y metastatizar (2,3).

1.1. Composición del microambiente tumoral.

El TME varía entre los diferentes tipos de tumores y durante el curso natural del tumor, manteniendo unos elementos fundamentales, como son las células estromales (fibroblastos, adipocitos y células endoteliales), células inmunes, vasos sanguíneos y matriz extracelular, que interactúan entre sí y con las células tumorales, permitiendo así el crecimiento e invasión del tumor en los tejidos adyacentes (1–3).

1.1.1. Estroma tumoral.

El principal componente del estroma tumoral son los fibroblastos asociados a cáncer (CAF), reclutados por las células tumorales del tejido sobre el que se asientan o desde otros tejidos, como endotelio o células mesenquimales derivadas de la médula ósea, siendo activados posteriormente por factores secretados por las células tumorales, como TGF- β , PDGF y FGF2.

A su vez, los CAF representan la principal fuente de secreción de citoquinas y factores de crecimiento, esenciales para el crecimiento e invasión celular, angiogénesis tumoral y permeabilidad vascular (mediante secreción de VEGF), inmunosupresión y remodelado de la matriz extracelular.

Además, mediante la secreción de TGF- β y metaloproteasa de matriz 3 (MMP-3), los CAF son esenciales en la transición epitelio-mesenquimal (EMT), mediante la cual las células epiteliales tumorales pierden las uniones intercelulares y adquieren un fenotipo invasivo, determinando la capacidad metastásica del tumor (2,3).

Encontramos también adipocitos, variando en número según el tipo de tumor o proximidad a tejido adiposo. Liberan factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias y metaloproteasas, esenciales para la organización de la matriz extracelular y la capacidad invasiva del tumor; y ácidos grasos libres, al realizar el fenómeno de lipólisis, que emplean las células tumorales para su propia producción de energía, favoreciendo su supervivencia en un ambiente de requisitos nutricionales elevado.

En el cáncer de mama, los adipocitos, mediante la secreción de leptina, influyen en el crecimiento tumoral mediante interacciones con las células tumorales, y de forma indirecta al ser factores de activación de los CAF (3).

Las células estrelladas se localizan principalmente en hígado y páncreas, especializadas en la respuesta a lesiones y soporte estructural. En el hepatocarcinoma y adenocarcinoma de páncreas son reclutadas y activadas, liberando factores de crecimiento, como el VEGF, y

metaloproteasas (MMP-2) que modifican la matriz extracelular. Por lo tanto, son especialmente importantes en la angiogénesis e invasión (3).

Las células estromales, bajo la influencia de las células tumorales, adquieren una cierta plasticidad celular, lo cual les permite diferenciarse a otros tipos celulares, pudiendo incorporarse en otros procesos tumorales como, por ejemplo, a la angiogénesis (2).

1.1.2. Vascularización tumoral.

La vascularización tumoral es un punto clave en el desarrollo y diseminación del tumor, en el cual las células endoteliales y pericitos juegan un papel central.

Durante las primeras etapas del desarrollo tumoral los nutrientes llegan mediante difusión a todas las células, pero a medida que el tumor crece los requisitos nutricionales aumentan y los productos del metabolismo celular se acumulan. El ambiente hipóxico y ácido, junto a las necesidades energéticas, induce la liberación, por parte de las células que componen el TME, de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento que promueven la angiogénesis y proliferación de vasos linfáticos.

En este proceso se reclutan células endoteliales y pericitos, que forman estructuras tubulares, y liberan una serie de factores que determinan la síntesis de matriz extracelular. Este proceso se realiza de forma rápida, y suele fallar en las últimas etapas, obteniendo vasos sanguíneos de permeabilidad elevada, lo que favorece la migración y metastatización tumoral (1–4).

Las células endoteliales, a su vez, pueden sufrir durante el desarrollo tumoral una transición endotelio-mesenquimal, perdiendo las uniones intercelulares y sus características de célula endotelial, convirtiéndose en CAFs (3).

1.1.3. Células del sistema inmune.

El sistema inmune, conformado por la respuesta innata y adaptativa, es el encargado de reconocer y eliminar las células anormales, entre ellas, las tumorales, lo que se conoce como inmunovigilancia (3,4).

Uno de los hallmarks del cáncer es su capacidad para evadir dicho reconocimiento inmunológico. Este proceso se realiza mediante el reclutamiento de células inmunes específicas y la inducción de cambios fenotípicos en ellas, debido a la secreción de citoquinas por parte de las células tumorales (5).

Los macrófagos asociados a tumor (TAM) representan otro de los componentes principales del TME y son reclutados y activados por las células tumorales. En este ambiente se produce su polarización, desde un fenotipo M1 antitumoral, a un fenotipo M2 que asiste el crecimiento y progresión tumoral. Dentro del TME se colocan en zonas hipóxicas, donde secretan factores angiogénicos y metaloproteasas, e inducen un estado de inmunosupresión, favoreciendo el carácter invasivo de esas áreas tumorales (2–4).

Las células mieloides supresoras (MDSC) están aumentadas en número en el TME. Derivan de la médula ósea y su función consiste en inhibir la actividad de las células del sistema inmune. Liberan factores que permiten a las células tumorales evadir la respuesta inmune al inhibir las células dendríticas (DC); inactivar los linfocitos T y NK; y polarizar hacia M2 los macrófagos (2–4).

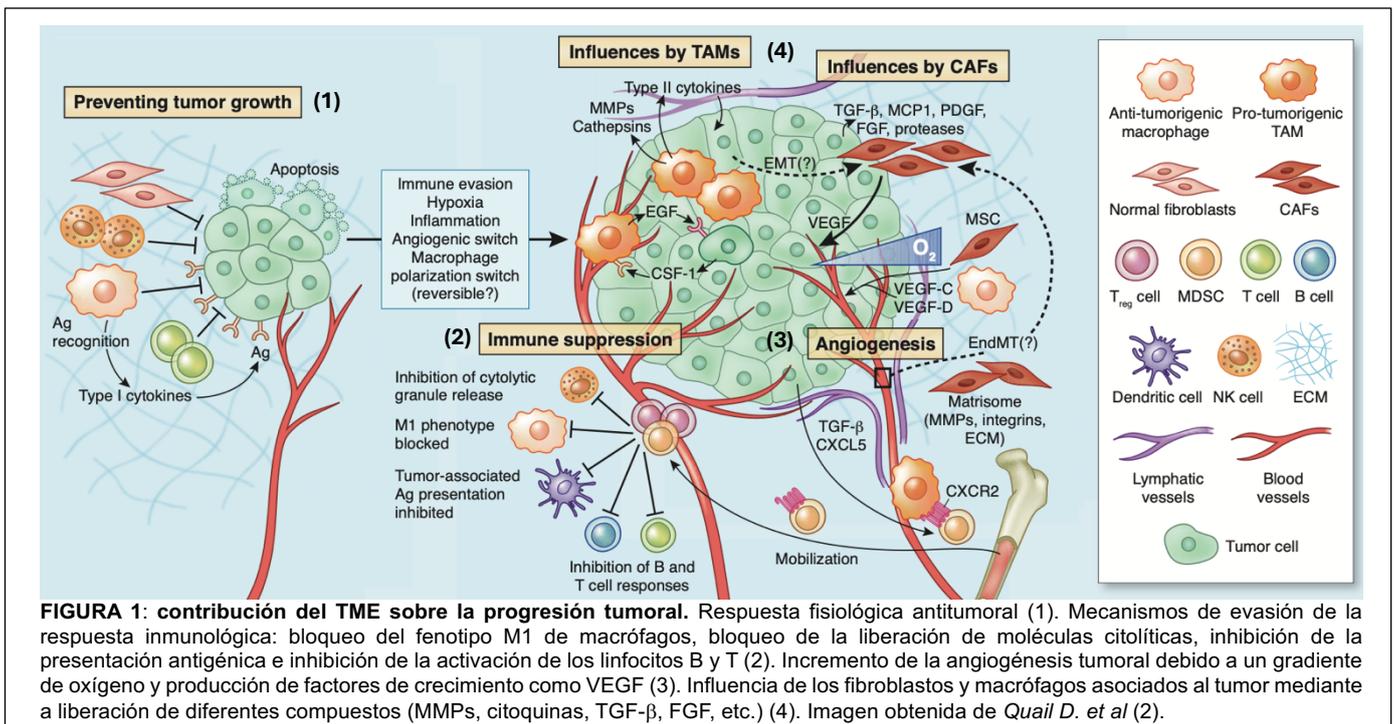
Las DCs se encargan de la presentación antigénica y la activación de los linfocitos T. En el TME, las células tumorales secretan citoquinas que son capaces de neutralizar su función e inducir una tolerancia antigénica, inhibiendo así la activación de la inmunidad adaptativa (3).

Los linfocitos T CD8+ o citotóxicos son activados por las células presentadoras de antígenos y se encargan de la destrucción de las células tumorales, bajo el control de los linfocitos T CD4+ y Th1. Además, los linfocitos T CD8+ mediante la secreción de IFN- γ suprimen la angiogénesis. Por ello, niveles elevados de estas células infiltrando el TME se relacionan con un mejor pronóstico. Por otro lado, los linfocitos Treg controlan la respuesta inmune, y son reclutados por las células tumorales para evadir la misma (2,3,6).

En comparación, los linfocitos B se encuentran en menor cantidad infiltrando el TME, y al igual que los linfocitos T, pueden presentar un fenotipo antitumoral participando en la reacción inmunológica contra el tumor, o adoptar un fenotipo regulador que inhiba la activación de los linfocitos T (2,3).

La presencia de linfocitos no es igual en todos los tumores, pueden presentar un infiltrado amplio, relacionados con un mejor pronóstico, un infiltrado peritumoral, que podría indicar una respuesta inmune bloqueada por el tumor, o una infiltración silente, donde se encuentran linfocitos invadiendo el tumor, pero, debido a su escasa inmunogenicidad, estos no se encuentran activados (1,3).

En la **figura 1** se resumen las acciones de los diferentes componentes del TME.



1.2. Interacciones y relación entre los componentes del microambiente tumoral.

Los diferentes componentes del TME se relacionan entre sí mediante la secreción de factores de crecimiento, citoquinas y otras moléculas, lo que conlleva que sea un ambiente complejo cargado de diferentes procesos de señalización intercelular (1).

1.2.1. Inmunosupresión mediada por CAFs.

Los CAFs cuando son activados por las células tumorales, comienzan a liberar factores de crecimiento, citoquinas y otras moléculas involucradas tanto en la remodelación de la matriz extracelular, como en la angiogénesis y evasión inmunológica.

Los CAFs reclutan macrófagos y los polarizan hacia el fenotipo M2, que a su vez induce la activación de otros CAFs. Además, inhiben la función de las células presentadoras de antígeno, bloqueando la activación de los linfocitos T (7).

Por otro lado, los CAFs, mediante diferentes rutas de señalización, pueden reclutar células mieloides y determinar un fenotipo inmunosupresor, obteniendo MDSC. Una de las vías más estudiadas es la CXCL12/CXCR4, involucrada en el reclutamiento de MDSC y su activación, siendo los CAFs las principales células del TME que expresan CXCL12.

De la misma forma actúan sobre los linfocitos T y NK. Mediante la liberación de IL-6 por parte de los CAF se inhibe la citotoxicidad de los T CD8+. Además, inducen la diferenciación de linfocitos T hacia Th17, cuya producción de IL-17 incrementa la función inmunosupresora e incluso se relaciona con aumento de los factores angiogénicos. En cuanto a las células NK, la síntesis y liberación de IL-2 y PGE2 desregula su acción citotóxica (7,8).

1.2.2. VEGF e inmunosupresión.

El factor angiogénico VEGF es el principal factor involucrado en la neovascularización tumoral, pero, además, posee capacidad inmunosupresora al inhibir la diferenciación de monocitos en DCs, o directamente bloquear la presentación de antígenos, reduciendo la activación de los linfocitos T. (**Fig. 2**) (9,10).

El VEGF induce cambios sobre el endotelio vascular. Mediante la reducción de expresión de moléculas de adhesión en las paredes endoteliales, limita la capacidad de los linfocitos T y otras células inmunes para infiltrar el tejido tumoral. Además, aumenta la expresión de antígenos endoteliales, como el FAS, que junto a la prostaglandina E2 y la IL-10 inducen la apoptosis de las células T CD8+.

Por otro lado, niveles elevados de VEGF en el TME se asocian con un mayor reclutamiento de células T reguladoras, MDSC y TAMs con fenotipo M2, favoreciendo la acción inmunosupresora del TME.

Es decir, el factor VEGF ayuda a producir un ambiente inmunosupresor al reducir las células inmunes antitumorales, y reclutar otras que favorecen la evasión inmunológica y adquieren una función central en la angiogénesis (9).

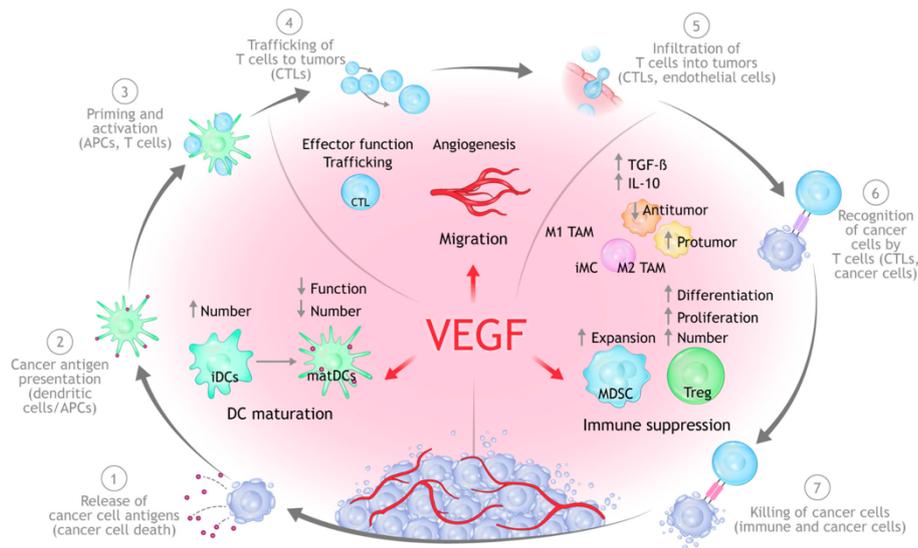


FIGURA 2: representación de la inmunosupresión mediada por el VEGF, mediante la reducción de CTLs, la maduración de las DCs, polarización del fenotipo de los TAMs hacia M2, incremento de Treg, expansión de las MDSC, y angiogénesis que, además, permite la migración de las células tumorales a otras localizaciones. Imagen tomada de *Hack S et al* (9).

1.2.3. Hipoxia y cambios en el microambiente tumoral.

Durante la progresión tumoral, su rápido crecimiento determina que se produzcan áreas de hipoxia, donde los nutrientes y el oxígeno son escasos y se acumulan los productos metabólicos. Esto induce una serie de cambios en las células del TME que permiten su supervivencia, mediados por los factores inducibles por hipoxia (HIFs) (4,10).

El factor HIF-1 se relaciona con la liberación de citoquinas que producen la activación de los CAF e inducen modificaciones de la matriz extracelular (ECM), favoreciendo la invasión tumoral.

A nivel inmunológico, los HIF-1 α e HIF-2 α son relevantes en el reclutamiento de macrófagos, de su activación y polarización hacia M2. Además, también participan en la regulación de las MDSC. Por otro lado, inducen la diferenciación hacia linfocitos T reguladores y Th17 que liberan diferentes factores, inhibiendo la función citotóxica de los linfocitos T (4).

Asimismo, HIF-1 α promueve la expresión de PD-L1 y CTLA-4 en las células del TME, limitando la actividad inmune antitumoral mediante señalizaciones intercelulares con los linfocitos T (4,11).

Una de las principales funciones de los HIF es la angiogénesis, ya que en situación de hipoxia HIF-1 induce en las células del TME la liberación de factores de crecimiento, como VEGF y PDGF, que conlleva la formación de vasos sanguíneos y linfáticos, muchas veces desorganizados y con una permeabilidad elevada, y que no siempre supe las necesidades del tejido, manteniendo zonas en hipoxia crónica (4,10).

Por último, el ambiente hipóxico produce una serie de cambios a nivel del metabolismo celular, inhibiendo la fosforilación oxidativa y potenciando la glucólisis, para obtener de manera rápida ATP a través de la glucosa, cuya captación se ve aumentada. De esta manera el TME es un medio ácido, por la liberación de lactato y H⁺, que favorecen la invasión y la inmunosupresión tumoral (1,4,10,12).

2. OBJETIVOS.

Los datos recogidos en la literatura indican que el TME modifica la respuesta del tumor a la inmunoterapia, por lo que dirigir fármacos hacia sus componentes puede aumentar los resultados de esta.

Por ende, los objetivos de este trabajo son:

1. Identificar elementos modificables del TME que potencien los efectos de la inmunoterapia.
2. Conocer las dianas terapéuticas que actúan sobre el estroma tumoral y que favorezcan la actuación de la inmunoterapia.
3. Recopilar datos sobre fármacos antiangiogénicos capaces de normalizar la vasculatura tumoral y potenciar la respuesta a la inmunoterapia.
4. Comprender las estrategias de reprogramación de las células inmunes y su impacto sobre la inmunoterapia.
5. Describir las principales aplicaciones clínicas y ensayos en desarrollo sobre combinaciones terapéuticas.

3. METODOLOGÍA.

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre la composición del TME y la modulación de este para potenciar la respuesta a la inmunoterapia, con la finalidad de sintetizar la información existente.

Para ello se han empleado las bases de datos PubMed y Scopus.

Las palabras clave para encontrar la información han sido: “tumor microenvironment”, “cancer immunotherapy”, “tumor microenvironment AND antiangiogenesis”, “tumor microenvironment AND immunosuppression”, “immunotherapy combinations”.

Se ha empleado un filtro temporal, seleccionando artículos entre 2018-2025, a excepción de un artículo de 2013, el cual ha sido incluido por la información que aporta, necesaria para la realización del trabajo. Además, se han incluido solo artículos disponibles en forma de texto completo gratuito, a excepción de artículo de *Liu Z et al* (13) disponible bajo suscripción en la Biblioteca de la Universidad de Cantabria.

Se seleccionaron los artículos de la manera anteriormente comentada, tanto en inglés como en español, y tras la lectura crítica de los *abstracts*, se seleccionaron aquellos textos que reflejasen los objetivos del trabajo.

Una vez seleccionados, se clasificaron según los hallazgos expuestos en ellos, y se obtuvo la información necesaria para realizar el trabajo y responder satisfactoriamente a los objetivos planteados.

4. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS SOBRE EL MICROAMBIENTE TUMORAL.

La inmunoterapia (IT) supone una modalidad importante de tratamiento en diferentes tipos de cáncer. Actúa potenciando la respuesta inmune natural del paciente (inmunoterapia activa) o mediante la infusión de complejos inmunológicos ya sensibilizados contra los antígenos tumorales (inmunoterapia pasiva), ambas induciendo el reconocimiento y destrucción de las células malignas.

La IT activa incluye terapias vacunales, con antígenos tumorales modificados o células dendríticas autólogas, virus oncolíticos capaces de lisar solo las células tumorales, y los inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICBs), como los anti-PD1, anti-PDL1 y anti-CTLA4, entre otros, que potencian la capacidad natural del sistema inmune de reconocer y eliminar las células tumorales.

La IT pasiva, en cambio, consiste en la introducción de agentes previamente activados “*in vitro*” para reaccionar contra determinados antígenos tumorales. Incluye la terapia con anticuerpos monoclonales sintéticos cuya función consiste en modular la respuesta inmune, algunas dianas son el HER2 en cáncer de mama, el CD20+ y EGFR; y las terapias basadas en la modificación “*in vitro*” de linfocitos obtenidos del propio paciente, ya sea la activación y expansión de los TIL o las terapias CAR-T, produciendo receptores quiméricos en los linfocitos T que reconocen ciertos antígenos tumorales.

Para obtener una respuesta óptima con la inmunoterapia, es esencial una adecuada infiltración inmune del lecho tumoral, la cual es dificultada por el propio TME. Por esto, las diferentes estrategias modificadoras de la conformación del ambiente tumoral planteadas a continuación suponen un paso importante en el tratamiento del cáncer, ya que al combinarse con la inmunoterapia se consiguen tasas de respuesta y supervivencia mayores (14).

4.1. Elementos modificables en el microambiente tumoral que potencian los efectos de la inmunoterapia sobre el tumor.

Como se comentó arriba, la inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento oncológico ya que ha demostrado aumentar las tasas de supervivencia incluso en los tumores avanzados y metastásicos donde las terapias convencionales no consiguen resultados satisfactorios.

Aun así, la capacidad inmunomoduladora del TME consigue reducir la presentación antigénica en el estroma tumoral, y la concentración de linfocitos T citotóxicos (CTLs), creando tumores “fríos”, esto implica que son resistentes a la inmunoterapia, obteniendo, en un elevado número de casos, una respuesta inexistente o menor de lo esperado (**Fig. 3**). Por ello, se estudia y desarrollan fármacos dirigidos a modificar el TME y convertir los tumores “fríos” en “calientes”, potenciando de esa manera el efecto de la inmunoterapia (8,9,15,16).

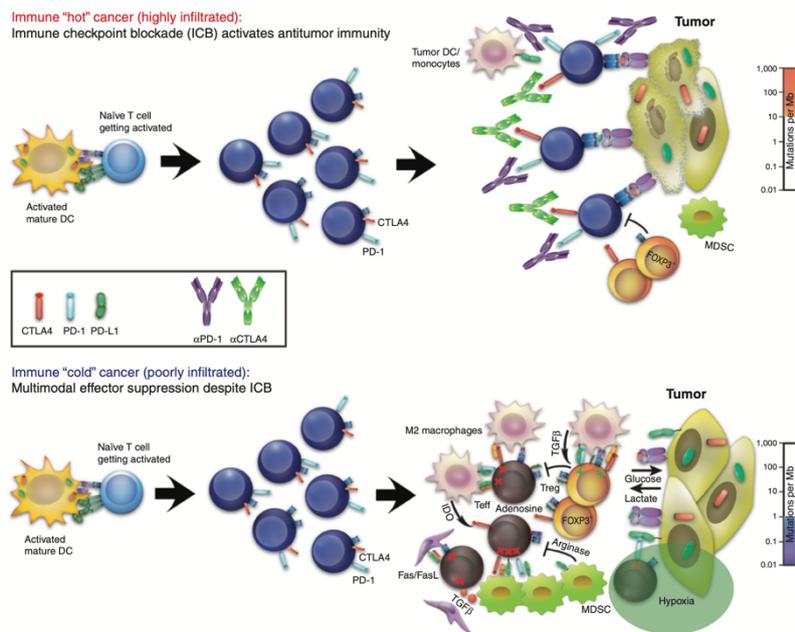


FIGURA 3: representación de diferentes tipos de tumor dependiendo de la infiltración inmunológica. Los tumores “fríos” cuentan con componentes inmunosupresores que reducen el número de CTLs, mientras que los tumores “calientes” presentan una mayor infiltración linfocitaria y permiten el reconocimiento antigénico sobre las células tumorales. Imagen obtenida de *Yap T et al (16)*.

La expresión de factores angiogénicos, como el VEGF, potencia el ambiente inmunosupresor del TME al determinar una angiogénesis tumoral anormal, reduciendo la presentación antigénica y la presencia de CTLs en el estroma tumoral, y aumentando la presencia de células inmunosupresoras, como las MDSC, TAM y linfocitos T reguladores (9).

Además, la normalización de la vasculatura tumoral representa un punto clave para limitar la hipoxia producida por el rápido crecimiento tumoral y los mecanismos angiogénicos inducidos por la misma (11).

Los CAFs sintetizan moléculas que conforman la ECM, modulan la actividad de las células tumorales a través de señales físicas y bioquímicas, limitan la infiltración del estroma tumoral por CTLs, y modifican el fenotipo celular de los componentes del TME, favoreciendo la evasión inmunológica y limitando la respuesta a la inmunoterapia. Por ende, dirigir terapias contra los CAFs y los productos secretados por estos son la base de estudio de múltiples ensayos clínicos y preclínicos, y de combinaciones aprobadas actualmente con inmunoterapia (7,8).

Los linfocitos B presentan moléculas PD-1 y CTLA4 en su superficie, por lo que los ICBs pueden, en parte, deber su efecto a la activación de estas células. Los linfocitos B son imprescindibles para el desarrollo de una respuesta antitumoral adecuada ya que forman las estructuras linfoides terciarias, activando a los linfocitos T citotóxicos. Por tanto, aumentar los niveles de linfocitos B infiltrando el TME potenciará el efecto de la inmunoterapia, sobre todo con ICBs. Por ejemplo, en combinaciones con anti-VEGF, que normalizan la vasculatura, facilitará la llegada de linfocitos B y T al estroma tumoral (17).

Además, terapias que aseguren la infiltración de células NK y un ambiente adecuado para que puedan llevar a cabo su función citotóxica, favorecerá la acción de la inmunoterapia, ya que, al presentar PD-1, participarán en la respuesta antitumoral inducida por los ICBs (16,17).

Otros elementos cuya modificación potencia los efectos de la inmunoterapia son las células mieloides del TME. Entre ellos destacan los TAMs, cuya función M2 protumoral puede ser modificada farmacológicamente hacia estados M1 antitumorales. También podemos potenciar

la presentación antigénica al crear un ambiente donde las DCs puedan realizar correctamente su función. Además, se pueden dirigir fármacos hacia las MDSC para reducir su número dentro del TME (15–17).

Modificar los niveles de diferentes moléculas dentro del TME también impactan favorablemente sobre la función de la inmunoterapia. Por ejemplo, los inhibidores de TGF- β limitan el reclutamiento y activación de los CAFs, reduciendo también el ambiente inmunosupresor (16,17).

Diferentes combinaciones de tratamientos capaces de modificar los elementos del TME junto con variantes de la inmunoterapia han demostrado mejorar la tasa de supervivencia en diferentes tipos de cáncer, particularmente en los considerados tumores “fríos” o inmunoresistentes (15,16).

4.2. Dianas terapéuticas que actúan sobre el estroma tumoral.

En el estroma tumoral se encuentran componentes celulares y moleculares asociados a la resistencia a la IT, por lo que modificar dichos elementos favorecerá su efecto. Las células endoteliales y los CAFs son las dianas terapéuticas más estudiadas dentro del TME por su importante efecto modulador de la respuesta inmune antitumoral.

Los CAFs son las células más numerosas dentro del TME, y su función es crucial para el correcto desarrollo del tumor, ya que modulan la actividad inmune y sintetizan la ECM donde asientan el resto de los componentes del TME.

Reducir los CAFs y bloquear las rutas de señalización dependientes de ellos puede favorecer la respuesta a la IT. Se han planteado diferentes mecanismos de acción contra esta población celular, la cual no se conoce por completo, ya que presentan una gran heterogeneidad y no cuentan con marcadores específicos (7,8).

El empleo de fármacos que bloqueen el reclutamiento y activación de fibroblastos reduce el número de CAFs en el TME. Se conoce que los CAFs que expresan la molécula FAP (antígeno de membrana que interviene en procesos inmunológicos y protumorales, presente en la mayoría de tumores) promueven el desarrollo tumoral, modifican la ECM para inducir resistencia a la IT, y sintetizar CXCL12 y CCL2, moléculas inmunosupresoras que reducen la acción de los ICBs. Se han desarrollado diferentes tratamientos para reducir la población de CAFs-FAP+. Entre ellos destacan las terapias con células CART-t contra FAP; nanopartículas que dirigen fármacos hacia estas células; anticuerpos conjugados anti-FAP; y vacunas de DNA (SynCon) que inducen respuestas citotóxicas contra los CAFs-FAP+ mediadas por linfocitos CD8+. Diferentes estudios clínicos y preclínicos demuestran que se trata de estrategias prometedoras, acumulando tasas de eficacia tanto en combinación con la IT como en monoterapia. La principal limitación reside en que tejidos como la médula ósea y el músculo esquelético presentan células FAP+, por lo que estas terapias pueden desencadenar reacciones adversas severas e incluso letales (7,8).

Modular el balance de CAFs hacia fenotipos anti-tumorales también repercute en la respuesta a la IT, empleando fármacos que bloquean la activación de fibroblastos con función protumoral mediante los inhibidores de la FAK o del FGFR. También, el TGF- β se asocia con tasas de respuesta reducida a los anti-PD-L1, observando que la combinación de estos con fármacos anti-TGF- β facilita la infiltración de linfocitos T y una respuesta antitumoral mayor. Además, fármacos como el *tranilast*, el cual reduce el crecimiento de los CAFs y la secreción de TGF- β , pueden potenciar otras modalidades de IT (7,8,17–19).

Bloquear los mecanismos inmunosupresores y protumorales de los CAFs, dirigiendo la terapia hacia sus mecanismos de acción, reducirá la resistencia del TME a la IT. Existen variedad de dianas terapéuticas, entre ellas el empleo de vitamina D y A que revierte la activación de los CAFs hacia estados quiescentes en el cáncer de colon. También la neutralización de CXCL12/CXCR4 con AMD3100 (*Plerixafor*, antagonista CXCR4) interfiere con los CAFs-FAP+, reduciendo su función inmunosupresora en el cáncer de páncreas; o mediante el oligonucleótido de RNA NOX-A12, el cual muestra tasas de respuestas favorables sobre tumores pancreáticos y cáncer colorrectal en las primeras fases de investigación (7,8,20).

Por último, las células endoteliales son las encargadas de llevar a cabo el proceso de la angiogénesis tumoral, por lo que dirigir terapias contra los factores que inducen dicho fenómeno puede normalizar la vasculatura tumoral y potenciar el efecto de la IT (17).

4.3. Normalización de la vasculatura tumoral.

El ambiente hipóxico y ácido, debido al rápido crecimiento tumoral, induce la liberación de HIF-1 y la consiguiente síntesis de citoquinas especializadas (VEGF, PDGF, FGF, etc.) en la síntesis de nuevos vasos, que son más permeables y expresan menos moléculas de adhesión a linfocitos, lo que favorece el mantenimiento de un ambiente hipóxico y la dispersión metastásica del tumor, mientras dificulta la infiltración inmunológica del lecho tumoral y la llegada de la inmunoterapia.

Conocer el funcionamiento de la angiogénesis tumoral permite dirigir terapias hacia este proceso, basadas, sobre todo, en fármacos anti-VEGF y anti-VEGFR, que determinan un TME inmunosupresor al participar en la angiogénesis tumoral; reducir la infiltración de linfocitos B y T citotóxicos (CTLs) y la presentación antigénica; aumentar el número y actividad de linfocitos Treg, MDSC y TAMs-M2; y la expresión de moléculas PD-L1 en las células tumorales (**Fig. 4**) (3,6,9,15).

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la capacidad de obliterar los vasos sanguíneos anormales y normalizar aquellos cuya síntesis no es completamente anómala, obteniendo un correcto aporte de sangre al lecho tumoral, lo que supone la reducción del ambiente hipóxico y su repercusión en la inmunosupresión del TME, aumentando la infiltración de CTLs y la presentación antigénica por las DCs (9,15).

Las dosis elevadas/repetidas de antiangiogénicos se asocian con una obliteración excesiva de la vasculatura tumoral, favoreciendo la hipoxia y potenciando el ambiente inmunosupresor. Es por esto que dichos fármacos en monoterapia y en algunas combinaciones no han demostrado mantener tasas de control o supervivencia duraderas, observando que a dosis bajas se consiguen mejores resultados (15).

Una de las limitaciones de normalizar la vasculatura es la compresión física del estroma tumoral. Por ello, dirigir fármacos contra componentes del TME y la síntesis de ECM mejora el resultado de los tratamientos antiangiogénicos. Entre ellos, inhibir el eje renina-angiotensina con fármacos ya conocidos, como el *losartán*, reduce la fibrosis tumoral y la presión intersticial, descomprimiendo los vasos sanguíneos; terapias enzimáticas con PEGPH20 que degrada el ácido hialurónico producido por los CAFs del TME; o inhibir CXCR4, un receptor de quimiocinas relacionadas con rutas de señalización inmunológicas y vasculares, reduciendo el estroma tumoral y potenciando la inmunoterapia al aumentar la infiltración de CTLs (8,15,21–23).

D Immunotherapy/targeted therapy combinations

Example: VEGFR2 blockade/ α PD-1/ α CTLA4

- 1) Blockade of VEGFR2 normalizes tumor vessels allowing T cells back in.
- 2) VEGFR2 blockade relieves VEGF inhibition of DC maturation.
- 3) CTLA4 and PD-1 blockade allow tumor-infiltrating T cells to survive, expand, and kill tumor.
- 4) T cell-produced IFN γ helps maintain normalized vessels.

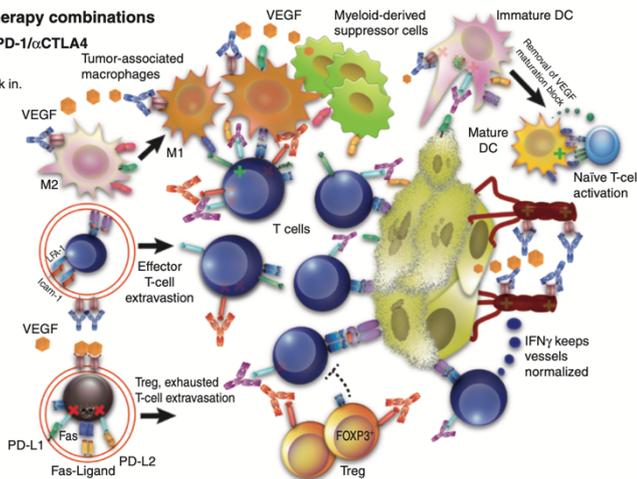
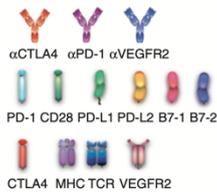


FIGURA 4: representación de combinación de inmunoterapia y anti-VEGFR2. Se representa la unión de los inhibidores de PD-1 y CTLA4 a los linfocitos T, permitiendo una mayor activación de estos. Los anti-VEGFR2 normaliza la vasculatura y permiten la maduración de las células dendríticas, todo ello potencia la infiltración, supervivencia y acción de los linfocitos T antitumorales. Imagen obtenida de Yap *T et al* (16).

4.4. Reprogramación de las células inmunes.

Diferentes estrategias para eludir la resistencia a la IT inducida por el TME consisten en modular la actividad protumoral de las células mieloides y de los linfocitos T reguladores (Treg).

La mayoría de las inmunoterapias actuales se basan en la potenciación de los CTLs que infiltran el estroma tumoral, por lo que la función inmunosupresora de las células mieloides, entre las que se encuentran las MDSC, DCs, TAMs, neutrófilos y monocitos, pueden reducir la respuesta a las mismas.

Debido a la plasticidad fenotípica de las células mieloides, pueden adoptar funciones tanto protumorales como antitumorales dependiendo de las características del TME, por lo que dirigir fármacos contra diferentes rutas y componentes del ambiente tumoral puede reprogramar las células mieloides hacia fenotipos que favorezcan la actuación de la IT.

El eje CSF-1/CSF-1R regula la infiltración, el fenotipo y la supervivencia de diferentes células mieloides, entre ellas los macrófagos asociados a tumor. Esta ruta de señalización se encuentra aumentada en diferentes tipos de cáncer y se relaciona con peores respuestas a la inmunoterapia. Anticuerpos anti-CSF-1R han demostrado aumentar la sensibilidad de ciertos tumores a vacunas contra el cáncer y a inhibidores de los puntos de control inmunológicos, al reducir el número de células mieloides inmunosupresoras en el ambiente tumoral y permitiendo la reprogramación de las restantes hacia fenotipos estimuladores de linfocitos T citotóxicos. Diferentes estudios clínicos analizan rutas de señalización hacia las que dirigir las terapias de reprogramación de los TAMs, entre las que no solo se encuentra el CSF-1R, sino que también otras como CCL2, IL-6 o CD40 (15–17).

Las células Treg son empleadas por el TME para reducir la presentación antigénica y determinar un ambiente tumoral frío. Estudios clínicos que estudian la reducción de Treg intratumorales dirigiendo fármacos contra moléculas específicas, como CD25 o CCR4, han obtenido resultados positivos y negativos, mientras que aquellos basados en reprogramar el fenotipo protumoral de los Treg al optimizar rutas de señalización en las que participan las moléculas CD25, OX40, GITR, 4-1BB e IDO1, han resultado potenciar la inmunoterapia al

inducir un TME inmunoestimulador, ya que se relacionan con Treg activos y MDSC protumorales (15,16,24).

Otro método para reprogramar la expresión de células mieloides y Treg se trata en el punto 4.3. Los fármacos anti-VEGF son capaces de reducir la proliferación de Treg y la infiltración tumoral de MDSC y TAMs protumorales, y aumentar la presencia de DCs presentadoras de antígenos a los linfocitos T citotóxicos (11,15).

Cabe destacar que terapias sistémicas de reducción de células mieloides y/o Treg no son adecuadas, debido a que son necesarias para la homeostasis inmune fisiológica, por lo que desencadenarían efectos adversos graves (16).

4.5. Aplicaciones clínicas y ensayos en desarrollo.

Actualmente, los fármacos antiangiogénicos se emplean en algunos tipos de cáncer: el *bevacizumab* (anti-VEGF) en estados avanzados de cáncer colorrectal metastásico; cáncer de cérvix recurrente y de ovario metastásico o que no responde a terapias de líneas superiores; glioblastoma recurrente; carcinoma hepatocelular metastásico o irresecable; cáncer de pulmón no microcítico no escamoso; carcinoma de células renales metastásico; el *Axitinib* (anti-VEGFR) en el carcinoma de células renales avanzado; el *Aflibercept* (anti-VEGF) en el cáncer colorrectal metastásico; y el *Lenvatinib* (anti-VEGFR) en el cáncer de endometrio, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales y en el cáncer de tiroides, todos ellos en estado avanzado (9,25–28).

Además, se investiga sobre el uso de profármacos que sean activados en medio hipóxico, entre ellos, la Evofosfamida (TH-302) combinada con anti-PD-1 y CTLA-4 ha obtenido buenos resultados en ratones con cáncer de próstata al aumentar los CTLs y reducir las MDSC (11).

Por otro lado, se investigan terapias dirigidas contra moléculas sobreexpresadas en las células tumorales debido al ambiente hipóxico. Entre ellas, destacan el CD47, que al ser reconocido por DCs y TAMs induce una señal de “no me comas”, evitando la fagocitosis. El tratamiento anti-CD47 Hu5F9 consiste en un anticuerpo IgG4 humanizado dirigido contra el CD47, potenciando la fagocitosis de las células tumorales. Sin embargo, al presentar este marcador los eritrocitos y las plaquetas, los efectos secundarios comunes consisten en anemia transitoria y trombocitopenia.

En los últimos años, se ha desarrollado un nuevo anticuerpo anti-CD47, el ZL-1201, que en estudios preclínicos sobre linfomas y tumores sólidos (carcinoma escamoso de cabeza y cuello, y cáncer colorrectal) han obtenido un perfil de seguridad mayor que el Hu5F9, aumentando la respuesta de la inmunoterapia empleado en conjunto o en triple combinación con quimioterapia, demostrando una respuesta prolongada mayor que la obtenida con Hu5F9 (**Fig. 5**) (11,29,30).

Además, se estudian las terapias CAR-T en combinación con anti-PD-1. Entre ellos destacan las investigaciones sobre tumores hematológicos que expresan CD19 (linfoma difuso de células B grandes), y tumores sólidos que expresan GD2 (neuroblastoma) o mesotelina (adenocarcinoma seroso de ovario y cáncer de mama), donde los resultados son favorables, aumentando la tasa de respuesta y la supervivencia en los pacientes tratados en combinación (31).

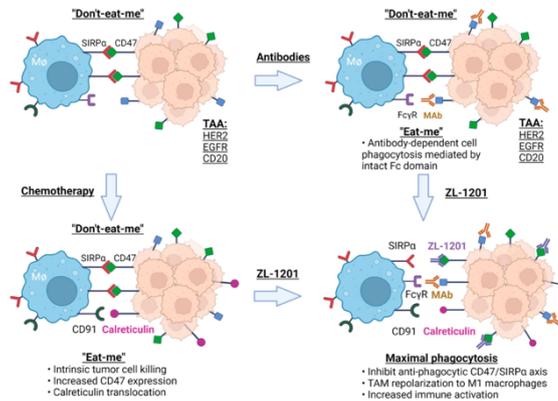


FIGURA 5: representación de la señal “no me comas” mediada por la ruta CD47-SIRP α y función del anticuerpo ZL-1201 en combinación con anticuerpos que aumentan la fagocitosis, y en combinación con quimioterapia. Imagen tomada de Cao A. *et al* (29).

Recientemente se ha desarrollado una nanopartícula mesoporosa capaz de producir radicales libres de oxígeno cuando se expone a un campo de ultrasonidos, y cuyos poros se encuentran bloqueados por un tioketal sensible a estos ROS. Por tanto, cuando la nanopartícula se introduce en el tumor y se somete a ultrasonidos no invasivos (sonda externa), la producción de ROS desplaza al tioketal de los poros, permitiendo la liberación de su contenido dentro del TME, en este caso losartán y polietiliminina (PEI). El PEI induce una polarización de los TAMs hacia fenotipos M1, mientras que el losartán, comentando en apartados anteriores, reduce la fibrosis tumoral y descomprime la ECM, favoreciendo la infiltración de CTLs, induciendo el paso de un tumor “frío” a uno “caliente”. Esta nanopartícula se ha estudiado en combinación con anti-PD-L1 en ratones MB49 (cáncer de vejiga) obteniendo tasas de supervivencia mayores que en aquellos con monoterapia. El funcionamiento de esta nanopartícula se representa en la **figura 6** (13).

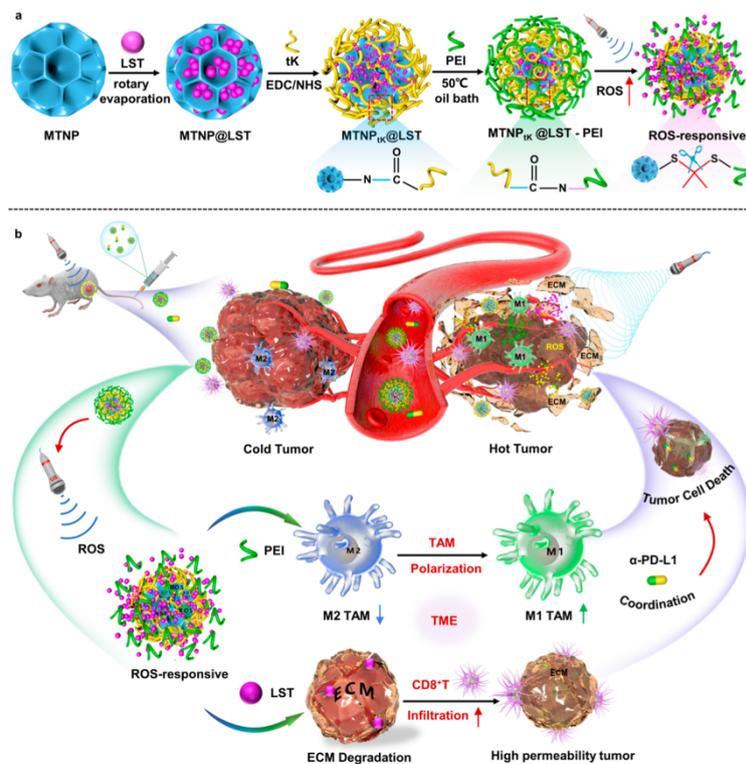


FIGURA 6: esquema de funcionamiento del tratamiento con nanopartículas mesoporosas. Cuando estos componentes son sometidos a ultrasonidos producen ROS, degradando la unión con el tioketal y liberando PEI y losartán, los cuales polarizan el fenotipo de los TAM hacia M1 y degradan la ECM aumentando la infiltración de CTLs, respectivamente. El uso combinado con anti-PD-L1 potencia la muerte de las células tumorales. Imagen tomada de Liu Z *et al* (13).

5. CONCLUSIONES.

Las conclusiones tras la realización de esta revisión bibliográfica son las siguientes:

1. El microambiente tumoral es una red de gran complejidad formada tanto por células tumorales, como macrófagos, fibroblastos y otras células inmunológicas; al igual que una matriz extracelular propia, que determina un ambiente adecuado para la supervivencia y progresión del tumor.
2. Los diferentes componentes del microambiente tumoral secretan citoquinas y otros factores mediante los cuales establecen rutas de comunicación entre sí, esenciales para la proliferación tumoral y la resistencia a la inmunoterapia.
3. Los tratamientos dirigidos a la remodelación de los componentes del microambiente tumoral potencia los resultados de la inmunoterapia cuando se emplean en combinación.
4. Los fibroblastos asociados a tumor son uno de los principales determinantes de la resistencia a la inmunoterapia. Representan una población muy heterogénea, pero se han identificado marcadores celulares expresados en los tumores mediante los cuales se pueden dirigir terapias específicas.
5. Las terapias combinadas para normalizar la vasculatura y el ambiente hipóxico tumoral y, así, potenciar el resultado de la inmunoterapia, son tratamientos empleados en la práctica clínica que mejoran la supervivencia y control del crecimiento tumoral.
6. La reprogramación de las células mieloides y linfocitos T reguladores resulta imprescindible para determinar un ambiente inmunológico adecuado para el correcto efecto de la inmunoterapia.
7. Actualmente existen diferentes estrategias aprobadas en el tratamiento oncológico que se basan en el uso combinado de inmunoterapia y fármacos modificadores del ambiente tumoral, al igual que avanzan múltiples ramas de investigación con nuevos tratamientos dirigidos a la remodelación del microambiente tumoral.

6. ANEXOS.

FÁRMACO	DIANA	ACCIÓN	MODELOS TUMORALES	COMBINACIÓN
DIANAS TERAPÉUTICAS SOBRE EL ESTROMA TUMORAL				
Inhibidores TGF- β	TGF- β	Reducir el ambiente inmunosupresor al reducir el reclutamiento y activación de los CAFs.	Carcinoma urotelial avanzado	Anti-PD-L1
CART-t FAP	CAF-FAP+	Inducir respuesta citotóxica CD8 contra CAFs-FAP+	Cáncer pancreático Cáncer colorrectal Carcinoma de mama Cáncer de pulmón	Inhibidores de los puntos de control inmunológicos
Nanopartículas FAP				Vacunas y CAR-T anti-tumorales
AC conjugados anti-FAP				En ausencia de combinación han demostrado eficacia
SynCon (vacuna DNA)				
Inhibidores de FAK	Quinasa de adhesión focal (FAK)	Reducir la migración y activación de los fibroblastos, por ende, reducir el número y función de los CAFs.	Cáncer pancreático	Anti-PD-L1 + QT
Inhibidores de FGFR	Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos		Cáncer gástrico Cáncer de pulmón Cáncer colorrectal	Anti-PD-1
Vitamina D y A	Receptores de vitamina A y D	Revertir la activación de los CAFs hacia un estado quiescente.	Cáncer colorrectal Adenocarcinoma ductal pancreático	Anti-PD-1
Antagonista CXCR4 Plerixafor (AMD3100)	CXCL12/CXCR4	Reducir la función inmunosupresora de los CAF-FAP+	Cáncer pancreático	Anti-PD-L1
RNA NOX-A12			Cáncer pancreático y cáncer colorrectal	Anti-PD-1
DESCOMPRESIÓN DEL ESTROMA TUMORAL				
Losartán	ARA-II	Reducir la fibrosis tumoral y la presión intersticial	Cáncer pancreático Glioblastoma	Anti-PD-1 Quimioterapia + SBRT
PEGPH20	Ácido hialurónico	Descomprimir el estroma tumoral al degradar el ácido hialurónico del TME	Cáncer pancreático Cáncer gástrico	Anti-PD-L1
REPROGRAMACIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNES				
Ac anti-CSF-1R	TAMs	Regulación de fenotipo e infiltración de células mieloides	Glioblastoma Cáncer pancreático	Inhibidores de los puntos de control inmunológicos
Reprogramación de los linfocitos Treg	CD25, OX40, GITR, 4-1BB, IDO1	Inducir un TME inmunoestimulador al reducir los Treg activos y las MDSC protumorales	Tumores sólidos que expresen las moléculas de superficie específicas	Inhibidores de los puntos de control inmunológicos
Reducción de linfocitos Treg intratumorales	CD25, CCR4	Reducción dirigida de los linfocitos Treg		
NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN				
Evofosfamida (TH-302)	Daño DNA de las células del TME	Aumenta los CTLs y reduce las MDSC. Profármaco activado en condiciones de hipoxia.	Cáncer de próstata, páncreas y cabeza-cuello VPH-	Anti-PD-1 Anti-CTLA4
ZL-1201	Ac anti-CD47	Potenciar la fagocitosis de las células tumorales (inhibir la señal de "no me comas") al inhibir la ruta CD47-SIRP α	Linfomas. Carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Cáncer colorrectal.	En combinación con inmunoterapia o en triple combinación con quimioterapia
CAR-T	CD19, GD2, mesotelina	Linfocitos T dirigidos contra antígenos concretos presentes en las células tumorales de diferentes tipos de cáncer	Linfoma difuso de células B grandes (CD19), neuroblastoma (GD2), adenocarcinoma seroso de ovario y cáncer de mama (mesotelina)	Anti-PD-1
MTNP-LST-PEI	Nanopartícula mesoporosa que contiene losartán y PEI	Liberación del contenido en presencia de ROS. El losartán reduce la fibrosis tumoral y descomprime la vasculatura, y el PEI induce la polarización de los TAMs hacia M1.	Cáncer de vejiga	PD-L1

Anexo 1. Tabla resumen de los fármacos dirigidos contra el estroma tumoral, las células inmunológicas, y nuevas líneas de investigación.

FÁRMACO	DIANA	INDICACIÓN	ESTADO ACTUAL
Bevacizumab	VEGF	Estadios avanzados de: <ul style="list-style-type: none"> • C. colorrectal. • C. cérvix. • C. ovario. • Glioblastoma. • Ca hepatocelular. • Carcinoma no microcítico no escamoso de pulmón. • Ca de células renales. 	Aprobado
Aflibercept	VEGF	Cáncer colorrectal metastásico	Aprobado
Axitinib	VEGF-R	Carcinoma de células renales avanzado	Aprobado
Lenvatinib	VEGF-R	Estadios avanzados de: <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de endometrio. • Ca hepatocelular. • Ca de células renales. • Cáncer de tiroides. 	Aprobado

Anexo 2. Tabla resumen de los tratamientos antiangiogénicos y sus indicaciones.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. García R. MICROAMBIENTE TUMORAL PARA LA POTENCIACION DE LA INMUNOTERAPIA Modifications in the tumor microenvironment to potentiate the immunotherapy. Trabajo de Fin de Grado en Medicina. Universidad de Salamanca. 2022.
2. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature Medicine*. 2013;19(11): 1423–37. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.3394>
3. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Current Biology*. 2020;30(16): 921–925. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
4. Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Amelio I. The hypoxic tumour microenvironment. *Oncogenesis*. Nature Publishing Group. 2018;7(10). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41389-017-0011-9>
5. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 2022;12(1):31–46. Available from: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>
6. Yi M, Niu M, Xu L, Luo S, Wu K. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment. *Journal of Hematology and Oncology*. 2021;14(10). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01027-5>
7. Liu T, Han C, Wang S, Fang P, Ma Z, Xu L, et al. Cancer-associated fibroblasts: An emerging target of anti-cancer immunotherapy. *Journal of Hematology and Oncology*. 2019;12(86). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0770-1>
8. Barrett RL, Pure E. Cancer-associated fibroblasts and their influence on tumor immunity and immunotherapy. *eLife*. 2020;9(e57243):1–20. Available from: <https://doi.org/10.7554/elife.57243>
9. Hack SP, Zhu AX, Wang Y. Augmenting Anticancer Immunity Through Combined Targeting of Angiogenic and PD-1/PD-L1 Pathways: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Immunology*. 2020;11(598877). Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.598877>
10. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Zhang S, Gong Z, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2020;39(204). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01709-5>
11. Noman MZ, Hasmim M, Lequeux A, Xiao M, Duhem C, Chouaib S, et al. Improving cancer immunotherapy by targeting the hypoxic tumor microenvironment: New opportunities and challenges. *Cells*. 2019;8(1083). Available from: <https://doi.org/10.3390/cells8091083>
12. Xu X, Peng Q, Jiang X, Tan S, Yang Y, Yang W, et al. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications in cancer: from the impacts and mechanisms to the treatment potential. *Experimental and Molecular Medicine*. Springer Nature. 2023;55: 1357–70. Available from: <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01020-1>
13. Liu Z, Wang Z, Zhang Z, Zhang Z, Qi X, Zhu H, et al. Engineering Nanosensitizer to Remodel the TME for Hypoimmunogenic “Cold”-“Hot” Tumor Transformations. *Nano Lett*. 2024 Feb 7;24(5):1510–21.
14. Kaur K, Khatik GL. Cancer Immunotherapy: An Effective Tool in Cancer Control and Treatment. *Curr Cancer Ther Rev*. 2019;16(1):62–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1573394715666190913184853>
15. Datta M, Coussens LM, Nishikawa H, Hodi ; F Stephen, Jain RK. Reprogramming the Tumor Microenvironment to Improve Immunotherapy: Emerging Strategies and Combination Therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024;39:165-174. Available from: https://doi.org/10.1200/EDBK_237987
16. Yap TA, Parkes EE, Peng W, Moyers JT, Curran MA, Tawbi HA. Development of immunotherapy combination strategies in cancer. *Cancer Discov*. 2021;11(6):1368–1397. Available from: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1209>

17. Petitprez F, Meylan M, de Reyniès A, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The Tumor Microenvironment in the Response to Immune Checkpoint Blockade Therapies. *Frontiers in Immunology*. 2020;11(784). Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00784>.
18. Wang-Gillam A, Lim KH, McWilliams R, Suresh R, Lockhart AC, Brown A, et al. Defactinib, Pembrolizumab, and Gemcitabine in Patients with Advanced Treatment Refractory Pancreatic Cancer: A Phase I Dose Escalation and Expansion Study. *Clin Cancer Res*. 2022;28(24):5254–5262. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-0308>
19. Yamamoto N, Kuboki Y, Harano K, Koyama T, Kondo S, Hagiwara A, et al. A phase 1/1b, open-label, dose-escalation study of PD-1 inhibitor, cetrelimab alone and in combination with FGFR inhibitor, erdafitinib in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2024;42(4):376–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10637-024-01433-3>
20. Suarez-Carmona M, Williams A, Schreiber J, Hohmann N, Pruefer U, Krauss J, et al. Combined inhibition of CXCL12 and PD-1 in MSS colorectal and pancreatic cancer: Modulation of the microenvironment and clinical effects. *J Immunother Cancer*. 2021;9(10). Available from: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002505>
21. Datta M, Chatterjee S, Perez EM, Gritsch S, Roberge S, Duquette M, et al. Losartan controls immune checkpoint blocker-induced edema and improves survival in glioblastoma mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023;120(6). Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.2219199120>
22. Ko AH, Kim KP, Siveke JT, Lopez CD, Lacy J, O'Reilly EM, et al. Atezolizumab Plus PEGPH20 Versus Chemotherapy in Advanced Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Gastric Cancer: MORPHEUS Phase Ib/II Umbrella Randomized Study Platform. *Oncologist*. 2023;28(6):553-e472. Available from: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad022>
23. Losartan and Nivolumab in Combination with Combination Chemotherapy and SBRT in Treating Patients with Localized Pancreatic Cancer. Massachusetts General Hospital. Active, not recruiting [may 2025] ClinicalTrials.gov ID: NCT03563248 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03563248>
24. Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, Bauer TM, Wasser JS, Olszanski AJ, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Epacadostat Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: Phase I Results From a Multicenter, Open-Label Phase I/II Trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). 2018;36(32): 3223-3230. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.9602>
25. Ziv-Aflibercept. NCI [Internet]. Accessed on 27-03-2025. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/ziv-aflibercept>
26. Lenvatinib Mesylate. NCI [Internet]. Accessed on 27-03-2025. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/lenvatinibmesylate>
27. Bevacizumab. NCI [Internet]. Accessed on 27-03-2025. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/bevacizumab>
28. Axitinib. NCI [Internet]. Accessed on 27-03-2025. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/axitinib>
29. Cao A, Yi J, Tang X, Szeto CW, Wu R, Wan B, et al. CD47-blocking Antibody ZL-1201 Promotes Check for updates Tumor-associated Macrophage Phagocytic Activity and Enhances the Efficacy of the Therapeutic Antibodies and Chemotherapy. *Cancer Research Communications*. 2022;2(11):1404–1417. Available from: <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-22-0266>
30. Sikic BI, Lakhani N, Patnaik A, Shah SA, Chandana SR, Rasco D, et al. First-in-human, first-in-class phase i trial of the anti-CD47 antibody Hu5F9-G4 in patients with advanced cancers. In: *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology. 2019;37(12):946–953. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.18.02018>

31. Satapathy BP, Sheoran P, Yadav R, Chettri D, Sonowal D, Dash CP, et al. The synergistic immunotherapeutic impact of engineered CAR-T cells with PD-1 blockade in lymphomas and solid tumors: a systematic review. *Frontiers in Immunology*. 2024;15(1389971). Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1389971>

8. AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer profundamente a mi tutora, la Dra. Carolina Alonso González, por su ayuda y guía continua, cuya experiencia y rigor han sido esenciales para la realización de este trabajo.

Agradezco también a todos los profesores de la Universidad de Cantabria y profesionales del Servicio Cántabro de Salud, cuya calidad docente y humana han sido un ejemplo a seguir.

A mis compañeros de clase y amigos, por haber compartido conmigo todos los momentos especiales que recordaré siempre.

Y a mi familia, quienes me han enseñado que con esfuerzo, dedicación y cariño se puede conseguir todo lo que te propongas. En especial a mi abuela Aurora, quien dice desde 2019 que tiene un nieto médico. Este logro también es suyo.