

Expansión Terapéutica de la Muerte Celular Inmunogénica (ICD): Hoja de Ruta para la Curación de Enfermedades Crónicas no Oncológicas (Infecciones, Senescencia y Neurodegeneración)

Introducción: El Paradigma de la Muerte Celular Inmunogénica (ICD)

El concepto de Inducción de Muerte Celular Inmunogénica (ICD) ha emergido como un pilar fundamental en la oncología, redefiniendo la manera en que la inmunoterapia se integra con la citotoxicidad. La ICD representa una forma específica de muerte celular regulada que se distingue por su capacidad funcional para activar el brazo adaptativo del sistema inmunológico, incluso estableciendo memoria inmunológica contra los antígenos de la célula moribunda.¹ Este marco terapéutico se centra en inducir una alarma local controlada dentro de un microambiente patológico ², lo que fuerza a las células diana a liberar señales de peligro que orquestan una respuesta inmune sistémica.²

Definición Funcional y Distinción Clave: ICD vs. Apoptosis

La diferenciación fundamental entre la ICD y la apoptosis clásica radica en su impacto inmunológico. La apoptosis es intrínsecamente una ruta celular programada, dependiente de caspasas, que culmina en la formación de cuerpos apoptóticos. Estos son eliminados por los fagocitos de manera rápida y eficiente, sin provocar una respuesta inflamatoria significativa; se le denomina una "muerte silenciosa".³

En contraste, la ICD se considera una "muerte ruidosa." Si bien puede manifestarse con características morfológicas similares a la apoptosis, su rasgo definitorio es la translocación y liberación de Patrones Moleculares Asociados al Daño (DAMPs) que actúan como adyuvantes intrínsecos.¹ El objetivo general de esta técnica es modular el sistema inmune para restaurar o potenciar la eliminación de células patológicas con alta selectividad, reduciendo la dependencia de terapias citotóxicas sistémicas convencionales (como la quimioterapia o la radioterapia), que a menudo se ven limitadas por la toxicidad y la resistencia.²

ICD como Mecanismo de Modulación Inmune Sistémica

La ICD se inscribe dentro de un enfoque más amplio de Modulación Inmune (IM), el cual busca explotar las vulnerabilidades del sistema inmune en la biología patológica.² En la oncología, el éxito radica en transformar tumores inmunológicamente "fríos" en "calientes." Esta capacidad de activar la vigilancia inmunológica sugiere una aplicabilidad lógica a otras patologías crónicas caracterizadas por la evasión inmunológica o la acumulación de células disfuncionales, tales como los reservorios virales latentes, nidos parasitarios intracelulares, o el tejido senescente.² Para garantizar la inocuidad sistémica en estas nuevas aplicaciones, es imperativo que el enfoque se mantenga en la inducción localizada y controlada de ICD.²

Sección 1: La Biología Molecular de la Alarma Inmunogénica

La señalización mediante DAMPs es el sello definitorio de la ICD y proporciona los biomarcadores esenciales para la evaluación de la eficacia y la seguridad de la terapia. La correcta identificación y monitorización de estos elementos es crítica para el desarrollo de nuevos agentes ICD en dominios no oncológicos.

Perfil y Función de los Patrones Moleculares Asociados al Daño (DAMPs) Clave

Los DAMPs son moléculas endógenas liberadas por las células durante la muerte inmunogénica. Debido a que son producidas por el propio cuerpo, son consideradas inocuas, y su monitoreo proporciona una validación de bajo costo de que el proceso de ICD se ha iniciado exitosamente.²

1. **ATP (Adenosin Trifosfato):** El ATP se libera al medio extracelular y funciona como una potente señal de "búsqúenme," atrayendo quimiotácticamente a las células presentadoras de antígenos (APCs) al sitio de la muerte celular. Su liberación es un proceso natural bajo estrés celular, y la medición de ATP extracelular es una técnica de laboratorio bien establecida y económica.² En contextos no oncológicos, esta función es crucial para la activación quimiotáctica local de macrófagos para la fagocitosis de células senescentes o infectadas.
2. **Calreticulina (CRT):** Esta proteína se transloca desde el retículo endoplasmático a la superficie celular durante la ICD. Su exposición superficial es la señal clave de "cómeme" (*eat me*), facilitando el reconocimiento y la fagocitosis por parte de macrófagos y células dendríticas.² La translocación de CRT es un proceso natural de señalización celular, lo que la hace inocua, y su detección se realiza mediante inmunofluorescencia o citometría de flujo.²

3. **Proteínas de Choque Térmico (HSPs):** Las HSPs también se exponen o liberan durante la ICD y son fundamentales para el ensamblaje de complejos peptídicos que activan las células inmunes. Son proteínas de estrés endógenas y su presencia aumentada es un indicador cuantificable del estrés inducido.²
4. **HMGB1 (High Mobility Group Box 1):** Esta proteína nuclear DAMP se libera tardíamente durante el proceso de ICD. Su función es crucial para el procesamiento de antígenos y la maduración de las APCs.² En un contexto terapéutico, la liberación de HMGB1 indica la finalización exitosa del proceso inmunogénico.

Requisitos para la Inducción y Monitorización Localizada

El éxito del marco terapéutico de ICD en nuevos dominios depende de la producción controlada de DAMPs por el cuerpo, en respuesta a un estímulo local (e.g., microestrés físico o hipertermia leve).² Monitorizar la liberación de moléculas naturales como ATP o la exposición de CRT es más económico que diseñar y administrar agentes de diagnóstico exógenos complejos.²

La necesidad de una ICD *localizada y controlada* para la monitorización económica tiene profundas implicaciones estratégicas. La inducción de ICD fuera del microambiente tumoral primario, especialmente en patologías sistémicas o diseminadas (como los reservorios virales o la senescencia generalizada), requiere plataformas de nanomedicina de precisión. Esto es esencial para garantizar la máxima selectividad de la muerte celular y minimizar la liberación sistémica de DAMPs. La liberación sistémica descontrolada de DAMPs, como HMGB1 y HSPs, está correlacionada con la ruptura de la tolerancia inmunológica y la inducción de la autoinmunidad, un riesgo terapéutico significativo.⁵ Por lo tanto, el desarrollo de terapias ICD para aplicaciones no oncológicas sistémicas debe enfocarse en la ingeniería de sistemas de entrega que maximicen la liberación de DAMPs en el sitio patológico, asegurando su rápida captura por APCs locales, antes de que se dispersen en la circulación. El biomarcador ideal para estas aplicaciones no es simplemente la *presencia* de DAMPs, sino el *ratio local/sistémico* de su concentración, reflejando el éxito de la focalización y la contención del riesgo.

DAMP (Patrón Molecular de Daño)	Rol Primario en ICD (Cáncer)	Función Potencial en Infección/Senescencia	Función en Neuroinflamación (SNC)
ATP (Adenosin Trifosfato)	Señal "Búsqüenme" (Atracción de	Activación quimiotáctica local de macrófagos para fagocitosis de	Regulación de la activación microglial/astroglial. ⁶

	APCs) ²	células diana.	
Calreticulina (CRT)	Señal "Cómeme" (Exposición superficial) ²	Promueve la fagocitosis de células infectadas/senescentes, esencial para el "Kill Clean".	Potenciación de la fagocitosis de agregados y restos apoptóticos.
HMGB1 (High Mobility Group Box 1)	Maduración de APCs y procesamiento de antígenos ²	Medida de liberación tardía, potencial indicativo de senolisis/muerte celular incompleta.	Inducción de inflamación estéril vía TLRs; riesgo de cronicidad. ⁵
HSPs (Proteínas de Choque Térmico)	Ensamblaje de complejos peptídicos y activación inmune ²	Indicador directo de estrés celular inducido; potencial autoantígeno en autoinmunidad. ⁵	Asociado a la inflamación persistente y desórdenes neurodegenerativos (NDs).

Sección 2: ICD y la Eliminación de Reservorios Infecciosos Crónicos

La aplicación de la ICD ofrece una vía para alcanzar la cura funcional de enfermedades infecciosas crónicas al proporcionar un mecanismo para erradicar las células que albergan patógenos y que evaden la detección inmunológica y la terapia farmacológica convencional.

Desafío de la Latencia Viral (VIH y Hepatitis B)

El tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) mediante la Terapia Antirretroviral (ART) logra la supresión viral a largo plazo. Sin embargo, no es curativa debido a la persistencia indefinida de un reservorio viral latente, principalmente en linfocitos CD4+.⁷ La erradicación de este reservorio es el principal obstáculo para la cura del VIH.⁴ De manera similar, la Hepatitis B crónica (VHB) plantea un desafío terapéutico significativo, dado que puede persistir durante años y provocar daño hepático progresivo.⁹

Estrategia "Kick and Kill" Mediante Inducción de ICD en VIH

Para el VIH, la estrategia más innovadora es el enfoque "Kick and Kill." Este método consiste en reactivar farmacológicamente la expresión viral (Kick) y, simultáneamente, desencadenar vías pro-apoptóticas intracelulares (Kill). El objetivo es inducir

selectivamente la muerte celular (ICD) en las células infectadas que salen de la latencia.⁴

Los estudios han demostrado que agentes como los inhibidores de DEAD-box polypeptide 3 (DDX3) son capaces de lograr esta muerte selectiva. Estos inhibidores revierten la latencia e inducen apoptosis en células T CD4+ que expresan ARN viral, sin afectar a las células vecinas no infectadas. Esta intervención ha resultado en una reducción de aproximadamente 50% del reservorio latente inducible en células de pacientes con VIH suprimido por ART.⁸

El papel de la ICD en este proceso es crucial. Aunque la apoptosis selectiva inducida por el fármaco logra el "kill," la posterior fagocitosis eficiente de las células que mueren mediante ICD es esencial. Esta fagocitosis debe ser inmunogénica, lo que se garantiza con la liberación de DAMPs como la Calreticulina (CRT). Este enfoque es innovador porque, si bien el mecanismo de muerte inicial puede no depender del sistema inmune *extracelular*⁴, la posterior limpieza y la generación de una respuesta de vigilancia a largo plazo sí requieren la señalización inmunogénica.

El mayor riesgo en el contexto de infecciones crónicas es la liberación de material patógeno (viriones, parásitos) si la célula infectada no es eliminada de manera eficiente por la fagocitosis. Si la muerte celular se inclina hacia la necrosis o si la señalización de limpieza (e.g., CRT) es insuficiente, los patógenos pueden diseminarse (como sucede con la liberación de *M. tuberculosis* durante la necrosis).¹³ Por lo tanto, la ICD en enfermedades infecciosas debe ser una "muerte limpia" que maximice la señal de "cómeme" para una fagocitosis activa, que contenga la infección y evite la diseminación viral o parasitaria. Los inductores deben ser validados no solo por la liberación de DAMPs sino, principalmente, por la **eficacia de la limpieza fagocítica posterior** para contener el riesgo infeccioso.

Aplicación en Parásitos Intracelulares (Leishmaniasis y Tuberculosis)

La ICD también se postula como una estrategia contra parásitos intracelulares que han desarrollado mecanismos para sobrevivir dentro de las células del huésped, evadiendo la respuesta inmunológica, como es el caso de la leishmaniasis.³ La propuesta es imitar el microambiente tumoral para forzar la eliminación celular de los macrófagos infectados por *Leishmania* mediante la activación del sistema inmunitario.³

En la tuberculosis (TB), el patógeno *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) también reside intracelularmente en fagocitos.¹⁴ En este contexto, las vías de Muerte Celular Programada (PCD), como la apoptosis, son vistas como protectoras para el huésped, ya que mantienen la bacteria encapsulada para la fagocitosis posterior. Por el contrario, la muerte necrótica favorece la liberación del patógeno y la diseminación de la

infección.¹³ Una ICD diseñada de manera óptima —que es una forma de PCD— podría asegurar que la muerte de los macrófagos infectados por TB resulte en una fagocitosis inmunogénica (mediada por DAMPs) y una respuesta Th1 protectora, en lugar de la necrosis patogénica que exacerba la enfermedad.¹³

Sección 3: Senólisis Inmunogénica y la Intervención en el Envejecimiento

El envejecimiento es el principal predictor de morbilidad y mortalidad para la mayoría de las enfermedades crónicas.¹⁵ La eliminación selectiva de las células senescentes (SCs) mediante un mecanismo potenciado por ICD representa una de las aplicaciones más estratégicas y prometedoras de esta tecnología.

Senescencia Celular como Carga Patológica

Las células senescentes se definen por un estado de detención del ciclo celular en respuesta a estímulos dañinos. Estas células se acumulan durante el envejecimiento y en los sitios patogénicos de múltiples enfermedades.¹⁵ Su presencia es detrimental para la función tisular debido a la secreción del Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP). Los factores SASP son proinflamatorios y contribuyen a una variedad de trastornos, incluyendo enfermedades cardiovasculares, neurológicas y la progresión tumoral.¹⁶ Las terapias que buscan la senólisis (eliminación selectiva de SCs) han demostrado en modelos preclínicos la capacidad de retrasar o aliviar múltiples trastornos asociados a la edad.¹⁵

Células Senescentes como Células "Súper-Inmunogénicas"

La investigación molecular indica que las células senescentes están inherentemente dotadas de un alto potencial inmunogénico. Este potencial puede ser superior al estándar de ICD utilizado en la oncología.²⁰ La senescencia, al ser un estado de estrés celular crónico, genera un ambiente de señalización de peligro que imita las señales de ICD.

La aplicación de la ICD busca asegurar que la muerte senolítica no solo sea selectiva (eliminando las SCs) sino también **inmunogénica**, garantizando una limpieza activa y duradera mediada por fagocitos. Si un senolítico (como Dasatinib y Quercetin, D+Q) simplemente induce apoptosis silenciosa, los restos celulares y los factores SASP liberados podrían seguir siendo inflamatorios. Por ello, la aplicación de un agente que potencie la ICD busca asegurar que la señal "cómeme" (CRT) sea lo suficientemente potente para superar cualquier disfunción inmunológica relacionada con el envejecimiento (inmunosenescencia), permitiendo que los macrófagos y la microglía eliminen los restos de manera efectiva.²⁰ Este mecanismo de potenciación es el puente

necesario para trasladar la eficacia observada en modelos preclínicos a pacientes ancianos.

Traducción Clínica de la Senólisis Inmunogénica

Los fármacos senolíticos como D+Q actúan induciendo apoptosis selectiva en SCs al interrumpir sus vías de supervivencia.²² Esta combinación ha demostrado su eficacia en modelos de envejecimiento acelerado, mejorando la función cardíaca y la capacidad de ejercicio.¹⁹ Actualmente, la terapia senolítica está siendo evaluada en ensayos clínicos piloto, como el estudio SToMP-AD, para investigar su seguridad y capacidad para penetrar el cerebro en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana.²³ El éxito en la senólisis inmunogénica podría posicionar a la ICD selectiva como una de las estrategias más estratégicas en I+D. Al atacar el proceso fundamental del envejecimiento (la acumulación de SCs), se abordaría la causa raíz de múltiples comorbilidades (cardiovasculares, neurodegenerativas), superando el enfoque tradicional de "un fármaco, una enfermedad."

Dominio Patológico	Mecanismo de Acción ICD Aplicado	Ejemplo de Enfermedad	Estado de Desarrollo (Preclínico/Clínico)	Potencial "Curativo"
Infecciones Crónicas	Eliminación del reservorio celular latente (Kick and Kill).	VIH-1 (Reservorio) [8]; Leishmaniasis. ³	Fases preclínicas avanzadas; ensayos con inhibidores de DDX3.[8]	Alto (Eradicación de reservorios, Cura Funcional).
Senescencia (Senólisis)	Senólisis inmunogénica (ICD-potenciada) para reducir la carga de SCs.	Enfermedades Cardiovasculares; Fragilidad; Alzheimer temprano.	Ensayos clínicos Fase I/II (D+Q, SToMP-AD).[19, 23]	Alto (Mejora del <i>healthspan</i> y reversión de disfunción tisular).
Neurodegeneración	Aumento de la fagocitosis microglial	Enfermedad de Alzheimer (A β), Parkinson.[24,	Conceptual y estudios piloto de penetración de BHE. ²³	Moderado/Alto (Detención o

	para la limpieza de agregados proteicos.	25]		desaceleración de la progresión).
--	--	-----	--	-----------------------------------

Sección 4: Modulación de DAMPs en Neuroinmunología y Desórdenes del SNC

La inflamación crónica en el sistema nervioso central (SNC) es un conductor central de las enfermedades neurodegenerativas (NDs). La aplicación de la ICD en este contexto busca manipular la respuesta microglial para favorecer la limpieza de detritos celulares y proteínas mal plegadas.

La Microglía y la Activación por DAMPs

La microglía actúa como el sistema inmune residente del SNC.²⁵ Durante los procesos neurodegenerativos, la microglía experimenta una activación crónica, lo que resulta en la liberación de citoquinas inflamatorias (como $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, $\text{IL-1}\beta$) y especies reactivas de oxígeno (ROS).⁶ La microglía está equipada con Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs), incluyendo los TLRs, que detectan DAMPs liberados por células dañadas.⁶ La interacción de DAMPs con estos PRRs impulsa la **inflamación estéril** —una respuesta inflamatoria no mediada por infección— que es una característica distintiva de las NDs, incluyendo el Alzheimer y el Parkinson.²⁵

Estrategias de Eliminación de Proteínas Mal Plegadas

En la enfermedad de Alzheimer (AD), las estrategias inmunoterapéuticas se han centrado en la reducción de Amiloide- β ($\text{A}\beta$) utilizando anticuerpos monoclonales (Lecanemab, Donanemab).²⁴ El mecanismo de acción de estos anticuerpos incluye la facilitación de la fagocitosis microglial de $\text{A}\beta$.²⁴

La ICD podría desempeñar un papel crítico como adyuvante de limpieza. Si se logra inducir ICD de manera ultralocalizada en células neuronales o gliales disfuncionales o senescentes, la exposición de DAMPs (como CRT) actuaría como una potente señal de "cómeme," aumentando significativamente la eficiencia de la fagocitosis microglial de los agregados proteicos y los restos celulares.²⁴ Esta modulación del destino celular podría mejorar la eficacia de la limpieza de $\text{A}\beta$ y Tau.

Existe evidencia preclínica que valida la ruta terapéutica de la eliminación celular selectiva en el SNC. Por ejemplo, los senolíticos D+Q, que operan a través de un mecanismo de apoptosis selectiva relacionado con la ICD, están siendo evaluados en

ensayos piloto para confirmar su capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica (BHE) y alcanzar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con AD.²³

Limitaciones Críticas: El Riesgo de la Neuroinflamación Descontrolada

El mayor desafío en la aplicación de ICD al SNC es doble: la entrega farmacológica y la gestión de la neuroinflamación. Lograr que los agentes ICD crucen la BHE es un obstáculo logístico y farmacocinético primario.²³

Además, la ICD busca inducir una inflamación *protectora* para activar la inmunidad. Sin embargo, en el SNC, la liberación descontrolada de DAMPs (particularmente HMGB1) puede exacerbar la inflamación *estéril* crónica, un proceso ya vinculado intrínsecamente a la progresión de la neurodegeneración.⁵ Por lo tanto, la estrategia ICD en el SNC debe estar diseñada con un control temporal y espacial exquisito. El objetivo es asegurar que la cascada de DAMPs sea rápida y autorregulada, activando una microglía *fagocítica* (fenotipo de limpieza) para eliminar los restos, sin inducir una microglía *inflamatoria* sostenida (fenotipo neurotóxico), lo que podría acelerar la enfermedad en lugar de curarla.

Sección 5: Perfil de Riesgo y Desafíos Estratégicos para la Traducción Clínica

Aunque el potencial de la ICD fuera de la oncología es inmenso, especialmente en el tratamiento de enfermedades asociadas a la raíz del envejecimiento, el riesgo fundamental para la seguridad es la ruptura de la tolerancia inmunológica. La ICD, al ser inherentemente inmunogénica, confronta directamente el riesgo de inducir la autoinmunidad sistémica.

El Riesgo Paradójico de la Autoinmunidad

La ICD rompe la tolerancia al exponer autoantígenos junto con potentes señales de peligro (DAMPs) en ausencia de una infección clara.¹ Los DAMPs son conocidos por su capacidad para moldear la inmunidad adaptativa. En la presencia de antígenos alterados o propios, estos DAMPs pueden instigar vías inmunes innatas impulsadas por células dendríticas (DCs) que promueven respuestas autoinmunes severas.⁵ La liberación descontrolada de DAMPs, como HMGB1 y HSPs , se ha relacionado con la persistencia de la inflamación y la patogénesis de enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (SLE) y la Artritis Reumatoide (RA).⁵

La inducción terapéutica de ICD, si es inespecífica, puede estar acompañada de efectos secundarios graves, incluyendo respuestas inflamatorias sistémicas y la inducción o exacerbación de enfermedades autoinmunes.³¹

Requisitos de Seguridad: La Necesidad de Localización Extrema

La clave para la seguridad en aplicaciones sistémicas es mantener un balance riguroso entre la eficiencia del tratamiento y la toxicidad fuera del objetivo.² La investigación futura debe centrarse en el desarrollo de vehículos de entrega de precisión (nanopartículas o liposomas) que restrinjan el efecto citotóxico y la liberación de DAMPs exclusivamente al tejido diana (el reservorio viral, o las células senescentes).³¹

Este requisito de selectividad extrema es primordial. Se debe asegurar que la cascada de DAMPs sea lo suficientemente potente para iniciar una respuesta inmune local pero que no se disemine sistémicamente. Es decir, los DAMPs deben ser utilizados como señales de reclutamiento local que sean rápidamente capturadas por las APCs in situ. El éxito en esta modulación de la captura local versus la dispersión sistémica es el factor de seguridad más crítico.

Desarrollo de Biomarcadores de Respuesta y Toxicidad

Para la traducción clínica segura, es esencial el desarrollo de biomarcadores predictivos robustos. Estos deben ir más allá de la simple monitorización de los DAMPs post-tratamiento y centrarse en la estratificación de pacientes.²

El perfilado proteómico y transcriptómico de las células moribundas y del sistema circulatorio es necesario para delinear las redes reguladoras críticas y los nuevos objetivos terapéuticos.³¹ Es fundamental identificar firmas inmunes preexistentes que indiquen una alta susceptibilidad a la autoinmunidad antes de la inducción de ICD. Las pruebas deben buscar indicadores de predisposición a la autoinflamación para evitar el riesgo inherente de activar una respuesta que ataque los tejidos propios del paciente.⁵

Mecanismo de Riesgo	Patología/Consecuencia Asociada	DAMPs Implicados	Requisito Terapéutico Clave	Citas de Referencia
Ruptura de Tolerancia Inmune	Lupus Eritematoso Sistémico (SLE), Artritis Reumatoide (RA)	HMGB1 , HSPs	Control estricto de la dosis y administración ultra-localizada/dirigida.	[5, 28, 31]

Inflamación Sistémica	Síndrome de Liberación de Citocinas (CRS)	ATP extracelular, Citoquinas SASP	Desarrollo de vehículos de entrega que restrinjan el efecto al tejido diana (nanomedicina).	31
Daño No Selectivo	Lesión de células normales adyacentes; Autoinmunidad órgano-específica.	DAMPs liberados de manera inespecífica	Altísima selectividad del agente ICD por el biomarcador patológico (e.g., DDX3 en VIH, marcadores SASP en SCs).	[8, 31]

Conclusiones y Vías de Investigación Futura

La Muerte Celular Inmunogénica es una modalidad terapéutica que trasciende el tratamiento oncológico, ofreciendo un potencial curativo significativo en dominios de la enfermedad crónica donde la eliminación celular selectiva y la restauración de la vigilancia inmunológica son necesarias.

La eliminación de reservorios virales (VIH) y la senólisis inmunogénica (dirigida al envejecimiento y las enfermedades asociadas) representan las áreas de mayor potencial transformador. Estas aplicaciones se dirigen a la causa de la persistencia (reservorios) o la causa raíz (senescencia) de la patología, respectivamente. Si la ICD logra el éxito en la senólisis a largo plazo, el dominio terapéutico se expande para abordar el envejecimiento en sí mismo, que es el principal predictor de morbilidad y mortalidad.¹⁵ Esto posiciona a la ICD como una plataforma unificada capaz de gestionar múltiples comorbilidades (cardiovasculares, metabólicas, neurodegenerativas) simultáneamente.

Las prioridades de I+D para la traducción de la ICD a estas nuevas patologías deben centrarse en la mitigación del riesgo inherente a la activación inmunológica sistémica:

1. **Selectividad Ultra-Especializada:** Es crucial el desarrollo de agentes ICD con ultra-selectividad y capacidad de penetración en nichos difíciles (como el SNC o los reservorios linfáticos), garantizando que el "kill" se restrinja exclusivamente a las células patológicas.

2. **Modulación del Destino de los DAMPs:** Se requiere investigación avanzada sobre la farmacocinética de los DAMPs, buscando sistemas que maximicen la captura local y minimicen la dispersión sistémica de moléculas como HMGB1 para evitar la ruptura de la tolerancia y la autoinmunidad.⁵
3. **Validación de Biomarcadores de Seguridad:** Es fundamental validar biomarcadores que no solo midan la eficacia de la ICD (liberación de DAMPs, limpieza celular) sino que también predigan la susceptibilidad a las respuestas autoinmunes en ensayos clínicos de Fase I/II.²