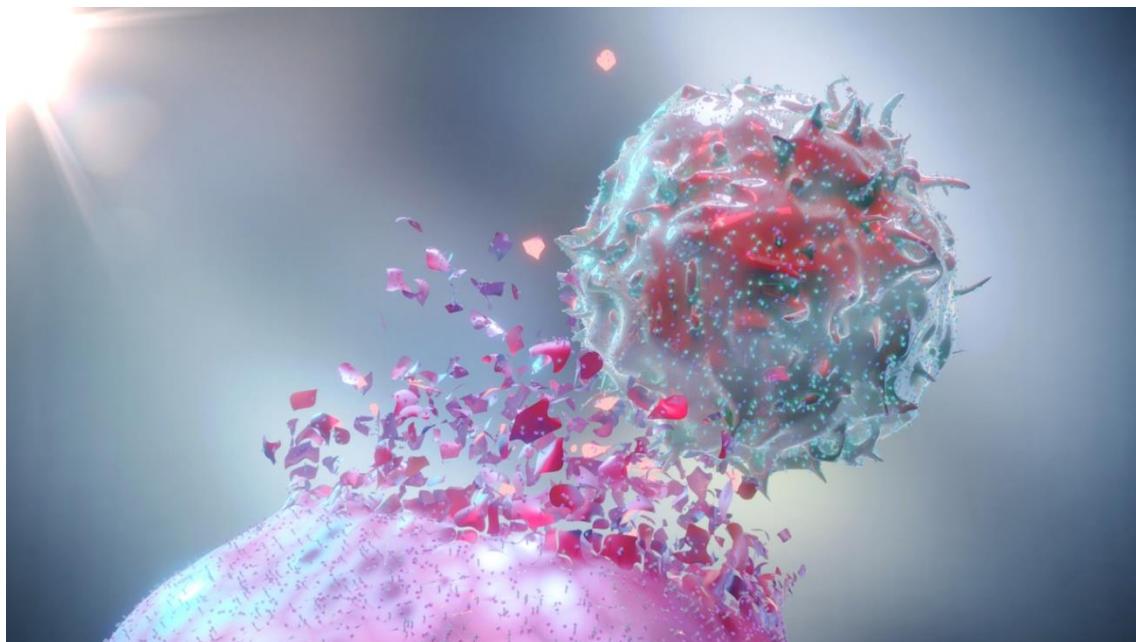


Madrid, jueves 24 de abril de 2025

Identificado un mecanismo que podría potenciar la inmunoterapia frente al cáncer

- Un equipo del CMB-CSIC-UAM ha hallado conexiones inesperadas entre la muerte celular programada y la autofagia o ‘autocanibalismo’ de las células
- Los resultados, publicados en ‘Nature Communications’, podrían abrir la vía al diseño de nuevas estrategias que mejoren la respuesta del organismo para combatir el cáncer



Célula del sistema inmune destruyendo una célula cancerosa. / ISTOCK

Un equipo del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM-CSIC-UAM) ha hallado un mecanismo celular que podría potenciar la respuesta inmune del organismo frente al cáncer. La investigación, [que aparece detallada en la revista *Nature Communications*](#), describe “conexiones inesperadas” entre las maquinarias moleculares que regulan la apoptosis o muerte celular programada y la autofagia, un proceso por el que las células digieren o *reciclan* algunas de sus partes para *sanearse* y, a la vez, lograr energía.

La apoptosis es una forma de muerte celular programada genéticamente que, en condiciones normales, resulta completamente invisible para el sistema inmune. Sin embargo, en ciertos casos, este proceso puede inducir una respuesta inmunitaria contra las mismas células que están siendo destruidas. En los últimos años, ha emergido el concepto de muerte celular inmunogénica (ICD por sus siglas en inglés), un tipo de apoptosis que estimula que las células cancerosas moribundas promuevan una respuesta inmunitaria. Actualmente existen determinados tratamientos de quimioterapia y radioterapia que pueden inducir en las células tumorales este tipo de muerte celular.

“La muerte celular inmunogénica es capaz de producir respuestas inmunes antitumorales que contribuyen a la remisión tumoral y, por tanto, presenta relevancia en cáncer”, explica el autor principal de este trabajo, el investigador del CBM-CSIC-UAM **Felipe X. Pimentel-Muiños**. “Aunque los mecanismos que regulan el potencial inmunogénico de la apoptosis no se conocen con claridad, sí sabemos que implican la secreción de agentes que estimulan la respuesta inmunológica, como la molécula energética ATP”, aclara el investigador del CBM.

Además de la apoptosis, existe un proceso alternativo que, si se manifiesta de modo exacerbado, puede llevar a la muerte celular. Se trata de la autofagia, un mecanismo que ha captado la atención de los científicos en los últimos años por su implicación en procesos complejos que controlan la vida celular y en el desarrollo de diversas patologías. Durante la autofagia -clave en la supervivencia de las células, ya que sirve para reciclar partes o moléculas dañadas-, el procesamiento de los sustratos que se reciclan genera la molécula ATP, lo que constituye una fuente alternativa de energía para las células en situaciones de estrés. En este sentido, bajo condiciones hostiles como hipoxia o falta de nutrientes, el proceso puede dispararse de modo exagerado llevando a la muerte celular.

“La autofagia es un fenómeno conservado evolutivamente que juega un papel importante en la prevención de diversas patologías, como el cáncer, las enfermedades inflamatorias y las neurodegenerativas. Debido a esta capacidad preventiva, existe un gran interés en descifrar los mecanismos moleculares que controlan este proceso en células humanas con la intención de explorar su potencial terapéutico”, señala **Pimentel-Muiños**.

Un mecanismo de autofagia atípico

En este trabajo, los investigadores detallan que existe un mecanismo de autofagia atípico que es capaz de conectar la maquinaria celular que interviene en la apoptosis con la supresión de una respuesta inmune asociada a la muerte celular. Esta ruta está mediada por la formación en las células de unos pequeños compartimentos delimitados por una membrana, llamados vesículas citoplasmáticas no convencionales, que secuestran la molécula ATP e impiden su liberación a lo largo del proceso de apoptosis.

“Un examen detallado de estas vesículas indica que presentan marcadores de autofagia. Además, el proceso que hemos visto da lugar a la formación de un nuevo complejo proteico en la mitocondria de las células, el cual activa una parte de una molécula

implicada en autofagia (denominada ATG16L1), cuya función no es necesaria para la ruta autofágica convencional”, señala el investigador del CBM.

A través de este nuevo mecanismo, la molécula ATG16L1 reprime la inmunogenicidad asociada a la muerte celular de la apoptosis, impidiendo la secreción de ATP. “Este trabajo abre la puerta al diseño de estrategias dirigidas a inhibir la actividad no convencional de ATG16L y mejorar así el potencial de la muerte celular inducida por la quimioterapia. Además, dado que la ruta implicada presenta mecanismos no convencionales, sería posible realizar esa inhibición sin alterar los procesos de autofagia que ayudan a mantener el equilibrio de las células”, concluye **Pimentel**.

Elena Terraza-Silvestre; Raquel Villamuera; Julia Bandera-Linero; Michal Letek; Daniel Oña Sánchez; Cristina Ramón-Barros; Clara Moyano-Jimeno; Felipe X. Pimentel-Muiños. **An unconventional autophagic pathway that inhibits ATP secretion during apoptotic cell death.** *Nature Communications.* DOI: [10.1038/s41467-025-58619-3](https://doi.org/10.1038/s41467-025-58619-3)

CMB Comunicación / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es