



# El efecto espectador como modulador de la respuesta inmune del cáncer: relevancia científica y perspectiva en Costa Rica

Lucía Figueroa-Protti<sup>1,2,3</sup>, Javier Mora<sup>2,3,4</sup>

**AFILIACIONES:** <sup>1</sup>Instituto Clodomiro Picado, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; <sup>2</sup>Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. <sup>3</sup>Centro de Investigación en Cirugía y Cáncer, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; <sup>4</sup>Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

**RESUMEN.** En Costa Rica, el cáncer constituye la segunda causa de muerte y presenta una incidencia en rápido ascenso. La lucha global contra este grupo de enfermedades heterogéneas depende en gran medida de la comprensión de sus bases biológicas, y la investigación costarricense tiene el potencial de contribuir de manera significativa a este conocimiento. En esta revisión, se destaca la influencia del efecto espectador en la carcinogénesis, la progresión tumoral y las respuestas a terapias oncológicas. Asimismo, se discuten sus implicaciones en la inmunoregulación del microambiente tumoral y se detallan los principales modelos experimentales empleados para su estudio.

**PALABRAS CLAVE.** efecto espectador, inmunoregulación del cáncer, muerte celular inmunogénica

**ABSTRACT.** In Costa Rica, cancer is the second leading cause of death, with incidence rates rising rapidly. Advancing the global fight against these heterogeneous diseases depends on a thorough understanding of their underlying biology, and research in Costa Rica has the potential to make a meaningful contribution. This review highlights the role of the bystander effect in carcinogenesis, tumor progression, and therapeutic response. It also examines its impact on immune regulation within the tumor microenvironment and describes the main experimental models used to study this phenomenon.

**KEYWORDS.** bystander effect, cancer immune regulation, immunogenic cell death

**INTRODUCCIÓN.** En Costa Rica, el cáncer es la segunda causa de muerte, y en las últimas tres décadas su incidencia ha mostrado un incremento sostenido (Fantin et al., 2023). Entre 1990 y el 2020, se registró un aumento del 72%, alcanzando una tasa de incidencia de 188,7 por cada 100 000 habitantes (Percy, 2024). Este panorama sitúa a Costa Rica como el país con la mayor incidencia de cáncer en Centroamérica, con proyecciones que anticipan un crecimiento aún más significativo en los próximos 20 años (Calderon et al., 2023), lo cual subraya la necesidad urgente de fortalecer la investigación nacional orientada a optimizar las estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento de los diferentes tipos de cáncer.

Dirección para correspondencia,  
dirigida a:

Javier Mora

[javierfrancisco.mora@ucr.ac.cr](mailto:javierfrancisco.mora@ucr.ac.cr)

**Recibido:** 30 de agosto del 2025

**Aceptado:** 7 de enero del 2026

**Publicado:** 30 de abril del 2026

Los artículos publicados en La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos se distribuyen bajo la licencia **Creative Commons Atribución–NoComercial–Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**.

[doi.org/10.66675/XOSQ3099](https://doi.org/10.66675/XOSQ3099)

El efecto espectador [*Bystander Effect*] se refiere a los cambios celulares y moleculares que se desencadenan en células espectadoras en respuesta a las señales emitidas por otras células que han sido directamente alteradas. Actualmente, este mecanismo de comunicación intercelular se ha expandido más allá de los efectos de la radiación en células espectadoras vecinas, contexto en el que fue observado inicialmente, para abarcar la variedad de estresores y contextos biológicos a los que pueden estar expuestas las células. También, se ha descrito que los efectos de los factores liberados por células alteradas no son exclusivos de células vecinas, si no que pueden llegar a ser reconocidos por células distantes. El conocimiento del efecto espectador ha profundizado la comprensión de la biología del cáncer y la homeostasis tisular, destacando su importancia tanto en la salud como en la enfermedad.

Específicamente en cáncer, este fenómeno tiene un papel significativo tanto en su desarrollo y propagación, como en la respuesta a terapias y los potenciales efectos secundarios de estas. Recientemente, se le ha dado relevancia a la investigación del efecto espectador en procesos intrínsecos de la carcinogénesis y el microambiente tumoral, así como en el contexto de diferentes tipos de terapias, e.g. radioterapia, quimioterapia y terapias dirigidas. Por otra parte, la profundización en el entendimiento del efecto espectador ha reflejado que este no siempre tiene un papel positivo en el tratamiento del cáncer, como se planteó inicialmente con radioterapia, y puede más bien jugar un rol potenciador en el desarrollo y la propagación de tumores. Este rol pro-tumoral del efecto espectador está estrechamente vinculado con su interacción con las distintas células del microambiente tumoral, particularmente con las células inmunológicas, que representan actores clave en este proceso.

En esta revisión, se abordan los principales contextos biológicos del efecto espectador, destacando su influencia en la carcinogénesis, la progresión tumoral y las respuestas terapéuticas. Asimismo, se discuten sus implicaciones en la inmunorregulación del cáncer y se presentan los principales modelos experimentales empleados para su estudio.

**Evolución de la definición del efecto espectador.** La primera observación del efecto espectador ocurrió a principios de los 1900s, cuando se observó que las células irradiadas pueden transmitir elementos solubles a las células vecinas no irradiadas, sin embargo, es hasta la década de 1990 que se establece formalmente el concepto de “efecto espectador inducido por radiación” o RIBE [*Radiation-Induced Bystander Effect*] (Mothersill et al., 2018). Este se basa en que las células irradiadas (i.e. alteradas) liberan distintos factores como especies reactivas de oxígeno (ROS), óxido nítrico y citoquinas que son percibidas por las células vecinas (i.e. espectadoras) como señales de inducción de daño al ADN, inestabilidad genómica, cambios en el metabolismo e inducción de apoptosis (Marín et al., 2014; Seymour & Mothersill, 2004), es decir, describe como el efecto letal de la radiación en una célula se puede propagar a células vecinas, contribuyendo a la eliminación de un tumor por medio de la radioterapia.

Posteriormente, se establecieron otros mecanismos por los cuales las células irradiadas modifican a las células espectadoras: a través de comunicación directa célula-célula por medio de las uniones en hendidura [*Gap Junctions*] y mediante la liberación de vesículas extracelulares (VEs) (Heeran et al., 2019). Este último mecanismo es de especial relevancia porque rompe con la idea de que el efecto espectador es dirigido únicamente a células vecinas y puede abarcar células más distantes, también llamado el efecto espectador abscopal (Daguenet et al., 2020).

En la actualidad, el término de efecto espectador se ha ampliado a contextos biológicos diferentes de la radiobiología, los cuales se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Tipos de efectos espectadores según el contexto biológico.

Tipo	Descripción	Mecanismos asociados	Implicaciones biológicas	Referencias
Efecto espectador inducido por radiación	Las células irradiadas inducen cambios celulares y moleculares en las células no irradiadas	ROS, óxido nítrico, citoquinas, uniones en hendidura, VEs	Propagación de daño genómico en células espectadoras, radiosensibilidad o radioresistencia	(Buonanno et al., 2023; Burdak-Rothkamm & Rothkamm, 2018; Gorman et al., 2009; Sawal et al., 2017)
Efecto espectador inducido por quimioterapia o terapias dirigidas	Las células tumorales tratadas con fármacos inducen cambios celulares y moleculares en las células que no tienen contacto o son resistentes al fármaco	Factores solubles relacionados con estrés celular, VEs con el fármaco, uniones con hendidura, micro ARNs	Propagación de daño genómico, toxicidad o senescencia en células tumorales espectadoras, resistencia a terapia en células tumorales espectadoras	(Gorman et al., 2009; Verma & Tiku, 2017)
Efecto espectador inducido por oncogenes	Las células con mutaciones activadoras de oncogenes inducen la transformación de células vecinas inicialmente no mutadas	VEs, factores solubles inducidos por oncogenes, ROS, IL-6	Transformación de células vecinas, carcinogénesis de campo	(Kuwano et al., 2023)
Efecto espectador inducido por virus	Las células infectadas con virus líticos inducen muerte o disfunción de células no infectadas	Interferones, transferencia de productos virales	Citotoxicidad de células espectadoras, inflamación sistémica	(Yang et al., 2025)
Efecto espectador mediado por células madre mesenquimales	Las células madre mesenquimales funcionan como células espectadoras y responden a la señalización del microambiente en el que se encuentran	VEs, factores de crecimiento, citoquinas	Regeneración tisular	(Savukinas et al., 2016)

ROS: especies reactivas de oxígeno; VEs: vesículas extracelulares

Las implicaciones biológicas en cada contexto pueden ser muy diversas. En el caso de la radioterapia, la quimioterapia y la terapia dirigida en cáncer, el efecto espectador puede tener el desenlace previamente descrito, donde el daño celular se propaga a las células no blanco, o más bien puede inducir cambios que favorezcan el crecimiento tumoral y la resistencia a distintas terapias. También, se ha documentado un efecto espectador en el contexto de infecciones por virus líticos, donde se induce la muerte o disfunción de células no infectadas (Ma et al., 2023). Este fenómeno también adquiere relevancia particular en oncología, ya que puede ser aprovechado terapéuticamente en el diseño y aplicación de estrategias de viroterapia contra el cáncer.

Recientemente, se ha descrito cómo el efecto espectador puede contribuir a la carcinogénesis de campo [*Field Carcinogenesis*]. La carcinogénesis de campo se refiere al proceso mediante el cual un tejido extenso, expuesto de manera prolongada a carcinógenos o a un microambiente pro-tumoral, acumula alteraciones moleculares y celulares que lo predisponen al desarrollo de múltiples focos neoplásicos independientes. Las células que se ven histológicamente normales pueden portar mutaciones somáticas, epigenéticas o alteraciones en vías de señalización, generando un 'campo' biológicamente alterado y susceptible a la transformación maligna, lo cual explica la aparición de tumores multifocales, las recurrencias locales tras resección quirúrgica y la heterogeneidad intratumoral (Braakhuis et al., 2005). Se plantea que la comunicación intercelular mediada por el efecto espectador entre células inicialmente sanas y aquellas que han adquirido mutaciones activadoras de oncogenes, es un mecanismo clave de la carcinogénesis de campo (Kuwano et al., 2023).

Finalmente, el efecto espectador no se limita al ámbito patológico, sino que también se manifiesta en procesos fisiológicos que contribuyen a la homeostasis, como la regeneración tisular en respuesta a daño celular. En este contexto, se describe que las células madre mesenquimales, además de tener capacidad replicativa, pueden actuar como células espectadoras del daño, induciendo cambios moleculares que les permiten asumir un rol central en la coordinación del proceso de la regeneración tisular (Savukinas et al., 2016).

**El efecto espectador y la regulación del sistema inmunológico en cáncer.** Conforme un tumor se va estableciendo, se dan una serie de eventos que repercuten en la dinámica evolutiva y ecológica de las células (pre)tumorales, lo cual también impacta la composición del entorno tisular en el que se encuentran estas células. Dentro de este entorno se encuentran las células inmunológicas que, en un principio, fueron reclutadas para detener el progreso tumoral; sin embargo, las células transformadas van modulando gradualmente el infiltrado inmunológico para que este contribuya al desarrollo tumoral (Schreiber et al., 2011).

Las células inmunológicas se han relacionado con características intrínsecas del desarrollo tumoral [*Hallmarks of Cancer*] desde dos puntos de vista: (1) el rol pro-tumoral de las células inmunológicas intratumorales y (2) la evasión tumoral de la destrucción por parte de las células inmunológicas, lo cual está relacionado con el escape del reconocimiento de células tumorales que disminuyen su inmunogenicidad y la inducción de un microambiente tumoral inmunosupresor, que impide la activación de células citotóxicas (Hanahan & Weinberg, 2011).

El microambiente tumoral inmunosupresor está compuesto por células con funciones supresoras, como las células supresoras derivadas de la línea mieloide o MDSCs [*Myeloid-Derived Suppressor Cells*], los macrófagos asociados a tumores o TAMs [*Tumor-Associated Macrophages*] y los linfocitos T CD4<sup>+</sup> reguladores (Tregs), y por células efectoras que están suprimidas, como los linfocitos T CD8<sup>+</sup> en estado de agotamiento o Tex [*Exhausted T Cells*] (Benavente et al., 2020; Tie et al., 2022). La supresión de los Tex se debe principalmente a la sobreexpresión de moléculas inhibitoras conocidas como puntos de control inmunológico o ICs [*Immune Checkpoints*] que compiten por o bloquean la señalización de las moléculas coestimuladoras durante la presentación antigénica, impidiendo la correcta activación de las células T efectoras citotóxicas capaces de eliminar las células tumorales (Pardoll, 2012; Wherry & Kurachi, 2015).

La comprensión del papel trascendental que tienen las células inmunológicas en el microambiente tumoral sobre el crecimiento de las células cancerígenas y la formación de un tumor maligno trajo como consecuencia el desarrollo de terapias avocadas a manipular la respuesta inmunológica intratumoral con el fin de obstaculizar sus funciones pro-tumorales y supresoras, conocidas como inmunoterapias. Las estrategias de la inmunoterapia son muchas y muy diversas, pero se pueden clasificar en tres grandes grupos: (1) las que pretenden aumentar la inmunogenicidad de los tumores, (2) las que buscan activar células que están siendo suprimidas y (3) las que buscan eliminar y/o inhibir a las células supresoras. Dentro del grupo del punto (2) los más destacados son las terapias con anticuerpos inhibidores de ICs (Arafat Hossain, 2024; Naimi et al., 2022) y las terapias con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos o células CAR-T [*Chimeric Antigen Receptor T Cell*] (Du et al., 2025).

Las funciones pro-tumorales e inmunosupresoras de las células inmunológicas inmersas en el microambiente tumoral dependen de las señales que reciben de las células tumorales, es decir, que el estado de activación/supresión y la diferenciación de las células inmunológicas va a depender de los procesos celulares y cambios metabólicos por los cuales se sometan las células tumorales. En el contexto del efecto espectador en cáncer, las células inmunológicas responderán tanto a las señales moleculares derivadas de las células espectadoras tumorales, como de las células directamente alteradas, funcionando como células inmunológicas espectadoras.

El efecto directo de la muerte celular sobre células inmunológicas espectadoras ha sido ampliamente estudiado en distintos procesos fisiológicos y patológicos. A partir de estos estudios, se ha establecido el concepto de muerte celular inmunogénica, que consiste en la emisión de señales de peligro conocidas como patrones moleculares asociados a daño o DAMPs [*Damage-Associated Molecular Patterns*], e.g. la exposición de calreticulina en la membrana, la liberación de ATP extracelular, la secreción de proteínas nucleares como HMGB1 y la liberación de citoquinas preformadas como la IL-1 $\beta$  o los interferones de tipo I. Los DAMPs son reconocidos por las células inmunológicas mediante los receptores reconocedores de patrones o PRRs [*Pattern Recognition Receptors*] y promueven la maduración de células dendríticas y la activación de linfocitos T efectores (Garg et al., 2014; Kroemer et al., 2022). Se ha descrito también, que la muerte celular puede tener diferentes grados de inmunogenicidad según el tipo y la cantidad de moléculas que sean liberadas en el proceso y, en el otro extremo de este espectro, está la muerte celular tolerogénica que se caracteriza por la liberación controlada o ausencia de DAMPs y, al contrario, por la exposición de señales inmunoregulatoras, como la liberación de TGF- $\beta$  o IL-10, que favorecen la diferenciación de células dendríticas tolerogénicas y la expansión de Tregs (Green et al., 2009).

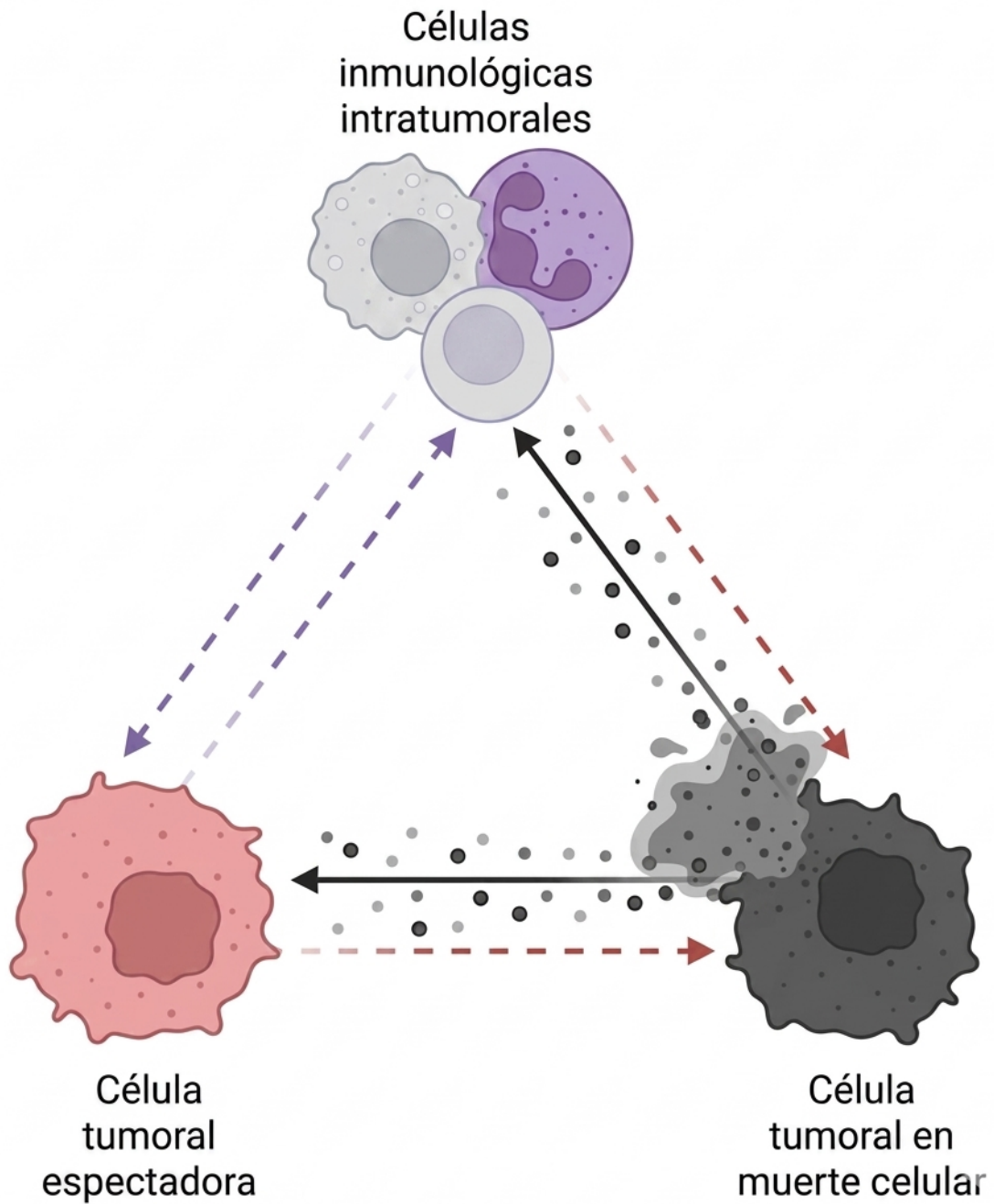
Desde el punto de vista terapéutico en cáncer, la inducción de inmunogenicidad por parte de la radioterapia o de terapias citotóxicas se ha englobado dentro de las estrategias de la inmunoterapia que pretenden hacer a las células tumorales más susceptibles hacia las células inmunológicas efectoras (Fucikova et al., 2020). Sin embargo, se ha evidenciado que la muerte celular inducida por agentes citotóxicos no siempre es inmunogénica, es decir, no siempre tiene la capacidad de activar la presentación antigénica y una respuesta inmunológica robusta, por lo que no cualquier fármaco citotóxico se puede usar como inductor de inmunogenicidad (Terenzi et al., 2016). Además, la inmunogenicidad de la muerte celular se puede manifestar de distintas maneras según el contexto biológico y el tipo de inductor (Galluzzi et al., 2017; Krysko et al., 2012). A partir de esto, muchos investigadores se han interesado en la descripción del tipo y el nivel de inmunogenicidad de la muerte celular que inducen diferentes fármacos citotóxicos con el fin de dilucidar su efectividad como inmunoterapia en distintos tipos de cáncer (Galluzzi et al., 2020). A raíz de estas investigaciones, también se describió que la estrategia inmunoterapéutica de inducir muerte celular inmunogénica es más efectiva cuando se combina con otras estrategias inmunoterapéuticas como los inhibidores de ICs (Ghiringhelli & Rébé, 2024) y las células CAR-T (Zhou et al., 2024).

El efecto indirecto de la muerte celular inducido por terapias citotóxicas sobre células inmunológicas mediante las células espectadoras ha sido mucho menos explorado por la comunidad científica. Sin embargo, hay estudios que sugieren que este efecto podría tener un papel importante en la susceptibilidad/resistencia a inmunoterapias mediante la modulación de la expresión de ICs (Davern et al., 2021; Li et al., 2023; Principe et al., 2024; Puntigam et al., 2020).

Estos cambios moleculares inducidos por el efecto espectador modulan la manera en que las células tumorales sobrevivientes a terapias interactúan con las células inmunológicas intratumorales. Dada la importancia que tiene la interacción célula tumoral- célula inmunológica en la respuesta efectiva a las inmunoterapias, es sumamente relevante describir el efecto de los agentes citotóxicos utilizados en pacientes con cada tipo de cáncer sobre las células espectadoras y, en consecuencia, sobre las células inmunológicas. Esto permitirá ampliar la comprensión del comportamiento de las células tumorales “no blanco” durante y posterior a los tratamientos citotóxicos y dilucidará nuevas estrategias de combinación de terapias que enriquecerán el desempeño de la terapia personalizada.

Adicionalmente, en el microambiente tumoral, ocurren procesos de muerte celular intrínsecos no asociados a terapias que inducen la formación de focos necróticos. En algunos tipos de cáncer, e.g. glioblastoma, se ha descrito que los focos necróticos tienen un papel fundamental en la progresión tumoral. El efecto espectador de estos procesos intrínsecos del tumor es aún menos explorado que en el contexto de terapias citotóxicas. Se desconoce el papel que pueden tener las células tumorales espectadoras en respuesta a la necrosis intratumoral en aspectos clave tales como la efectividad de diferentes tipos de inmunoterapia, la progresión tumoral o, incluso, sobre la propagación de los mismos focos necróticos. También, permanece sin caracterizar el efecto que pueden tener estas células tumorales espectadoras sobre las células inmunológicas intratumorales.

Si bien falta mucho por dilucidar acerca del efecto indirecto de la muerte celular sobre las células inmunológicas en el microambiente tumoral, la evidencia sugiere que existe una interacción tri-direccional entre célula tumoral alterada o en proceso de muerte celular, célula tumoral espectadora y células inmunológicas, representada gráficamente en la Figura 1.



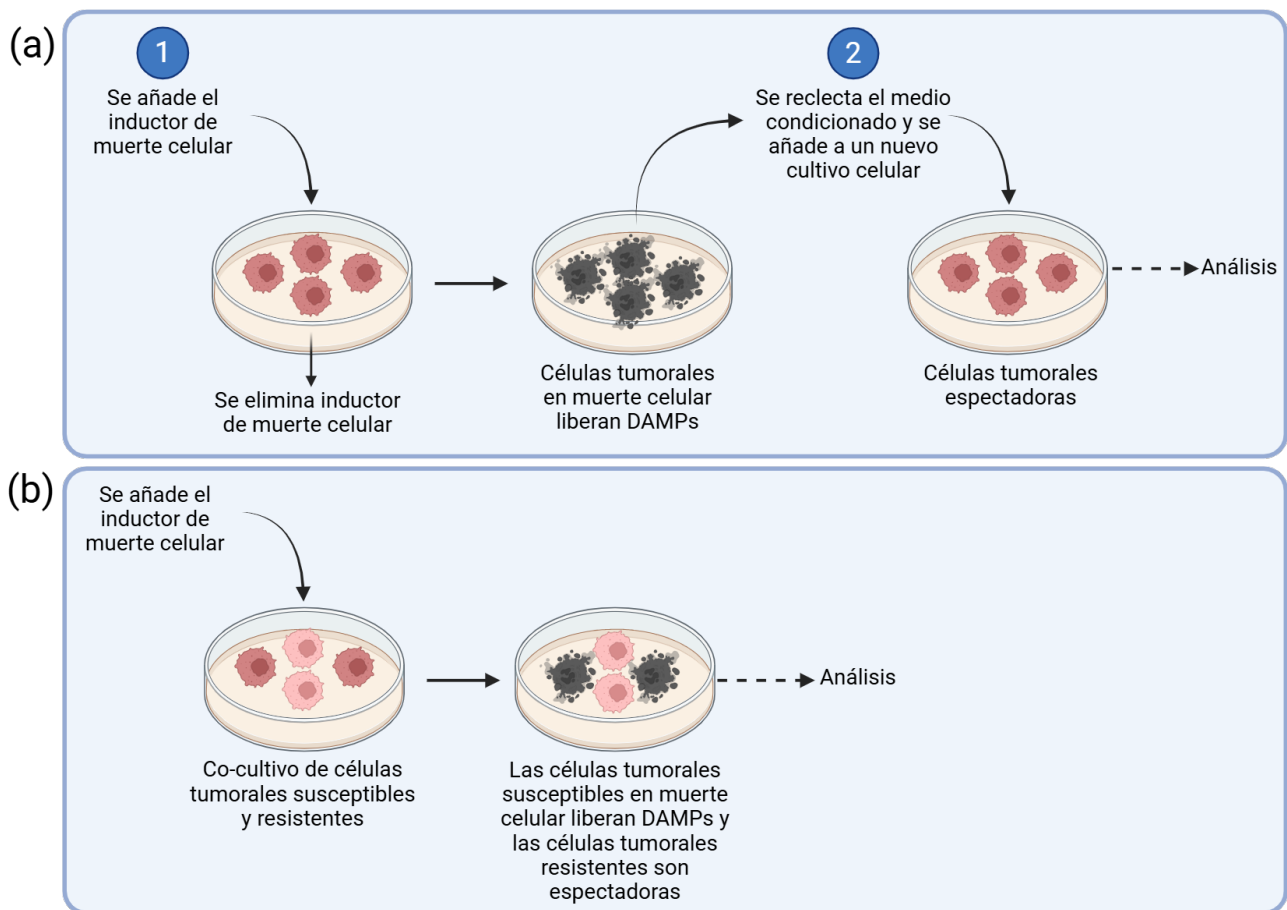
**Figura 1.** Flujo de información entre células tumorales en procesos de muerte celular, células tumorales espectadoras y células inmunitarias en el microambiente tumoral. Las células espectadoras, tanto las tumorales como las inmunitarias, reciben señales moleculares a través de los DAMPs liberados en proceso de muerte celular de células tumorales (flechas negras), y estas resultan en cambios celulares y moleculares que pueden modificar la interacción entre las células espectadoras tumorales e inmunitarias (flechas punteadas moradas). Adicionalmente, los cambios moleculares en células espectadoras tumorales e inmunitarias inducidos a partir de estas interacciones pueden favorecer o detener la propagación de la muerte celular (flechas punteadas rojas). [Creado con BioRender.](#)

**Modelos experimentales para el estudio del efecto espectador.** La investigación experimental es esencial para la comprensión del efecto espectador en cáncer y se puede realizar en modelos *in vitro* o *in vivo*. Estos permiten describir los mecanismos celulares y moleculares involucrados, así como evaluar este efecto en el contexto de distintas estrategias terapéuticas.

Los modelos experimentales *in vitro* pueden realizarse con cultivos celulares en 2D (i.e. monocapa) o con cultivos en 3D como los esferoides y los organoides. Ambos se utilizan para describir los mecanismos y efectos moleculares y celulares implicados. Para esto, se pueden utilizar dos estrategias de interacción entre las células afectadas y las células espectadoras: indirecta o directa.

Las estrategias de interacción indirecta se basan en dos pasos (Figura 2a). Primero, se expone un grupo celular al estresor o tratamiento y se recolecta su sobrenadante, comúnmente llamado medio condicionado, el cual contiene todas las moléculas liberadas por las células alteradas. Posteriormente, se expone otro grupo celular al medio condicionado. Estas últimas serían las células espectadoras en las cuales se evalúan los cambios inducidos. Comúnmente, tanto las células afectadas como las células espectadoras son líneas celulares tumorales, sin embargo, en algunos casos se utiliza tejido tumoral extraído de un paciente humano o un modelo animal para exponerlo a algún tratamiento *ex vivo* y así obtener el medio condicionado de células alteradas inmersas en el microambiente tumoral.

Para la estrategia de interacción directa, se co-cultivan células sensibles y células resistentes a un tratamiento, se expone el co-cultivo a ese tratamiento y se evalúan los cambios moleculares en las células resistentes, que serían las células espectadoras (Figura 2b). Si bien la ejecución de esta estrategia parece ser más simple que la anterior, se requiere de alguna técnica que permita distinguir experimentalmente las células espectadoras de las células alteradas, lo cual hace la interpretación de resultados un poco más compleja.

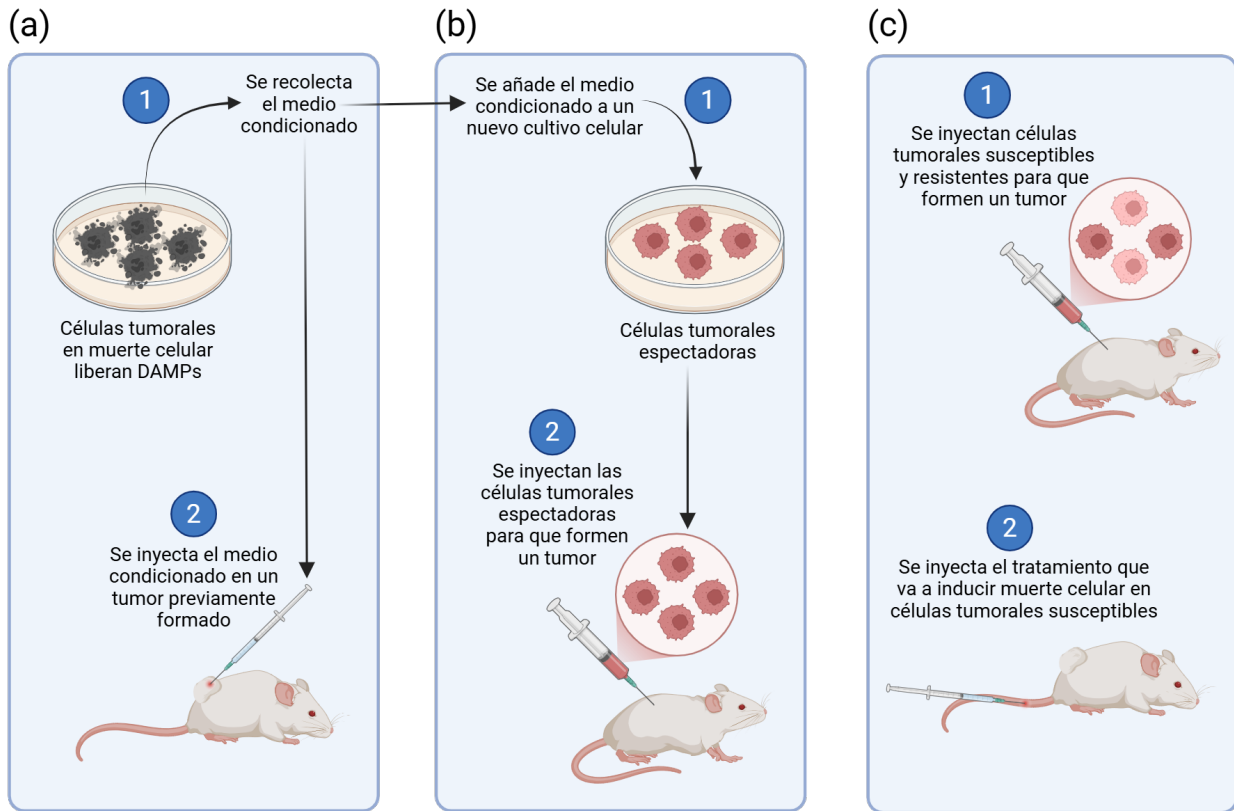


**Figura 2. Modelos *in vitro* para el estudio del efecto espectador.** (a) Estrategia de interacción indirecta. (b) Estrategia de interacción directa. [Creado con BioRender.](#)

Adicionalmente, para estudiar el efecto que las células espectadoras pueden tener sobre otros grupos celulares que se encuentran en el microambiente tumoral, como las células inmunológicas, estas se pueden exponer *in vitro* a los sobrenadantes de las células espectadoras y, posteriormente, evaluar su polarización, sobrevivencia y otros parámetros celulares y moleculares que se relacionen con su estado de activación/supresión.

En los modelos *in vivo* se evalúa principalmente el resultado de este efecto espectador sobre el crecimiento tumoral. Estos se pueden realizar con diferentes estrategias:

- Inyectando medio condicionado (producido *in vitro*) en el tumor previamente formado (Figura 3a).
- Inyectando células tumorales espectadoras generadas de manera *in vitro* (i.e. expuestas a medio condicionado) para que formen un tumor (Figura 3b).
- Inyectando una mezcla de células sensibles y células resistentes a un tratamiento para que formen un tumor y posteriormente exponiendo al animal a ese tratamiento. Al igual que en el modelo *in vitro*, las células sensibles se alterarían y las células resistentes serían las células espectadoras (Figura 3c).



**Figura 3. Modelos *in vivo* para el estudio del efecto espectador.** (a) y (b) Estrategias de interacción indirecta. (c) Estrategia de interacción directa. [Creado con BioRender.](#)

Las investigaciones del efecto espectador con los modelos descritos son cruciales para traducir el conocimiento de los mecanismos involucrados en la generación de propuestas terapéuticas innovadoras que eventualmente puedan ser aplicadas en ensayos clínicos. En la Universidad de Costa Rica, se ha incursionado en este campo de investigación emergente con proyectos que permiten estudiar la muerte celular inmunogénica y el efecto espectador inducidos por quimioterapias o por procesos intrínsecos del desarrollo tumoral en glioblastoma, cáncer de mama y cáncer de pulmón.

**CONCLUSIONES.** A pesar de la reconocida relevancia de los procesos de muerte celular en la progresión tumoral y en la respuesta terapéutica, así como del papel central que desempeñan las células inmunológicas en el microambiente tumoral, el fenómeno del efecto espectador en la inmunorregulación del cáncer continúa siendo un campo poco explorado. El entendimiento de este efecto biológico en cada tipo de cáncer puede impulsar la generación de nuevas estrategias para la lucha mundial contra este grupo de enfermedades de carácter heterogéneo. Los modelos experimentales diseñados para el estudio del efecto espectador resultan factibles en laboratorios con presupuestos moderados, dado que no dependen estrictamente del uso de tecnologías de alta resolución, aunque estas pueden emplearse de manera complementaria. Este panorama abre una oportunidad para países como Costa Rica, donde las condiciones presupuestarias son limitadas, aportando de forma sustancial al conocimiento global y, con ello, al enriquecimiento de las estrategias de atención oncológica en el contexto costarricense.

## BIBLIOGRAFÍA

- Arafat Hossain, M. (2024). A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *International Immunopharmacology*, 143, 113365. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113365>
- Benavente, S., Sánchez-García, A., Naches, S., LLeonart, M. E., & Lorente, J. (2020). Therapy-Induced Modulation of the Tumor Microenvironment: New Opportunities for Cancer Therapies. *Frontiers in Oncology*, 10, 582884. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.582884>
- Braakhuis, B. J. M., Brakenhoff, R. H., & Leemans, C. R. (2005). Second Field Tumors: A New Opportunity for Cancer Prevention? *The Oncologist*, 10(7), 493–500. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-7-493>
- Buonanno, M., Gonon, G., Pandey, B. N., & Azzam, E. I. (2023). The intercellular communications mediating radiation-induced bystander effects and their relevance to environmental, occupational, and therapeutic exposures. *International Journal of Radiation Biology*, 99(6), 964–982. <https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2078006>
- Burdak-Rothkamm, S., & Rothkamm, K. (2018). Radiation-induced bystander and systemic effects serve as a unifying model system for genotoxic stress responses. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 778, 13–22. <https://doi.org/10.1016/J.MRREV.2018.08.001>
- Calderon, A., Guzman, P., & Murphy, J. D. (2023). Epidemiological Patterns of Common Cancers in Costa Rica: An Overview up to 2020. *Open Journal of Social Sciences*, 11(6), 500–517. <https://doi.org/10.4236/jss.2023.116033>
- Daguenet, E., Louati, S., Wozny, A. S., Vial, N., Gras, M., Guy, J. B., Vallard, A., Rodriguez-Lafrasse, C., & Magné, N. (2020). Radiation-induced bystander and abscopal effects: important lessons from preclinical models. *British Journal of Cancer*, 123(3), 339–348. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0942-3>
- Davern, M., Donlon, N. E., Sheppard, A., Connell, F. O., Hayes, C., Bhardwaj, A., Foley, E., Toole, D. O., Lynam-Lennon, N., Ravi, N., Reynolds, J. V., Maher, S. G., & Lysaght, J. (2021). Chemotherapy regimens induce inhibitory immune checkpoint protein expression on stem-like and senescent-like oesophageal adenocarcinoma cells. *Translational Oncology*, 14(6), 101062. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101062>
- Du, B., Qin, J., Lin, B., Zhang, J., Li, D., & Liu, M. (2025). CAR-T therapy in solid tumors. *Cancer Cell*, 43(4), 665–679. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.019>
- Fantin, R., Delpierre, C., & Barboza-Solís, C. (2023). Health inequalities in cause-specific mortality in Costa Rica: a population-based cohort study. *Revista de Saúde Pública*, 57, 3. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004331>
- Fucikova, J., Kepp, O., Kasikova, L., Petroni, G., Yamazaki, T., Liu, P., Zhao, L., Spisek, R., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2020). Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy. *Cell Death & Disease*, 11(11), 1013–13. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03221-2>
- Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2017). Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nature Reviews Immunology*, 17(2), 97–111. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.107>
- Galluzzi, L., Vitale, I., Warren, S., Adjemian, S., Agostinis, P., Martinez, A. B., Chan, T. A., Coukos, G., Demaria, S., Deutsch, E., Draganov, D., Edelson, R. L., Formenti, S. C., Fucikova, J., Gabriele, L., Gaipi, U. S., Gameiro, S. R., Garg, A. D., Golden, E., ... Marincola, F. M. (2020). Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000337>
- Garg, A. D., Martin, S., Golab, J., & Agostinis, P. (2014). Danger signalling during cancer cell death: Origins, plasticity and regulation. *Cell Death and Differentiation*, 21(1), 26–38. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.48>
- Ghiringhelli, F., & Rébé, C. (2024). Using immunogenic cell death to improve anticancer efficacy of immune checkpoint inhibitors: From basic science to clinical application. *Immunological Reviews*, 321(1), 335–349. <https://doi.org/10.1111/imr.13263>
- Gorman, S., Tosetto, M., Lyng, F., Howe, O., Sheahan, K., O'Donoghue, D., Hyland, J., Mulcahy, H., & O'Sullivan, J. (2009). Radiation and chemotherapy bystander effects induce early genomic instability events: Telomere shortening and bridge formation coupled with mitochondrial dysfunction. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 669(1–2), 131–1308. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.06.003>
- Green, D. R., Ferguson, T., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2009). Immunogenic and tolerogenic cell death. *Nature Reviews Immunology*, 9(5), 353–363. <https://doi.org/10.1038/nri2545>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Heeran, A. B., Berrigan, H. P., & O'Sullivan, J. (2019). The Radiation-Induced Bystander Effect (RIBE) and its Connections with the Hallmarks of Cancer. *Radiation Research*, 192(6), 668–679. <https://doi.org/10.1667/RR15489.1>
- Kroemer, G., Galassi, C., Zitvogel, L., & Galluzzi, L. (2022). Immunogenic cell stress and death. *Nature Immunology*, 23(4), 487–500. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01132-2>
- Krysko, D. V., Garg, A. D., Kaczmarek, A., Krysko, O., Agostinis, P., & Vandenabeele, P. (2012). Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(12), 860–875. <https://doi.org/10.1038/nrc3380>

- Kuwano, H., Yokobori, T., Miyazaki, T., Sohda, M., Yoshida, T., Azuma, Y., Tatsuki, H., Ubukata, Y., Nakazawa, N., Kuriyama, K., Sano, A., Sakai, M., Ogawa, H., Saeki, H., & Shirabe, K. (2023). Field carcinogenesis and biological significance of the potential of the bystander effect: carcinogenesis, therapeutic response, and tissue regeneration. *Surgery Today*, 53(5), 545–553. <https://doi.org/10.1007/s00595-022-02524-5>
- Li, N., Yang, S., Ren, Y., Tai, R., Liu, H., Wang, Y., Li, J., Wang, F., Xing, J., Zhang, Y., Zhu, X., Xu, S., Hou, X., & Wang, G. (2023). Chemotherapy induces immune checkpoint VISTA expression in tumor cells via HIF-2alpha. *Biochemical Pharmacology*, 210, 115492. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115492>
- Ma, R., Li, Z., Chiocca, E. A., Caligiuri, M. A., & Yu, J. (2023). The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends in Cancer*, 9(2), 122–139. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.10.003>
- Marín, A., Martín, M., Liñán, O., Alvarenga, F., López, M., Fernández, L., Büchser, D., & Cerezo, L. (2014). Bystander effects and radiotherapy. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 20(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.08.004>
- Mothersill, C., Rusin, A., Fernandez-Palomo, C., & Seymour, C. (2018). History of bystander effects research 1905-present; what is in a name? In *International Journal of Radiation Biology* (Vol. 94, Issue 8, pp. 696–707). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1398436>
- Naimi, A., Mohammed, R. N., Raji, A., Chupradit, S., Yumashev, A. V., Suksatan, W., Shalaby, M. N., Thangavelu, L., Kamrava, S., Shomali, N., Sohrabi, A. D., Adili, A., Noroozi-Aghideh, A., & Razeghian, E. (2022). Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Communication and Signaling* 2022 20:1, 20(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00854-y>
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252–264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- Percy, G. (2024). Comprehensive Analysis of Cancer Incidence and Mortality Trends in Costa Rica: Implications for Public Health. *Journal of Cancer Therapy*, 15(5), 219–221. <https://doi.org/10.4236/jct.2024.155020>
- Principe, N., Phung, A. L., Stevens, K. L. P., Elaskalani, O., Wylie, B., Tilsed, C. M., Sheikh, F., Lizeth Orozco Morales, M., Kidman, J., Marcq, E., Fisher, S. A., Nowak, A. K., McDonnell, A. M., Joost Lesterhuis, W., & Chee, J. (2024). Anti-metabolite chemotherapy increases LAG-3 expressing tumor-infiltrating lymphocytes which can be targeted by combination immune checkpoint blockade. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 12(9), e008568. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008568>
- Puntigam, L. K., Jeske, S. S., Götz, M., Greiner, J., Laban, S., Theodoraki, M. N., Doescher, J., Weissinger, S. E., Brunner, C., Hoffmann, T. K., & Schuler, P. J. (2020). Immune Checkpoint Expression on Immune Cells of HNSCC Patients and Modulation by Chemo- and Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5181. <https://doi.org/10.3390/ijms21155181>
- Savukinas, U. B., Enes, S. R., Sjöland, A. A., & Westergren-Thorsson, G. (2016). Concise Review: The Bystander Effect: Mesenchymal Stem Cell-Mediated Lung Repair. *Stem Cells*, 34(6), 1437–1444. <https://doi.org/10.1002/stem.2357>
- Sawal, H. A., Asghar, K., Bureik, M., & Jalal, N. (2017). Bystander signaling via oxidative metabolism. *Oncotargets and Therapy*, 10, 3925–3940. <https://doi.org/10.2147/OTT.S136076>
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer Immunoeediting: Integrating Suppression and Promotion. *Science*, 331(6024), 1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
- Seymour, C. B., & Mothersill, C. (2004). Radiation-induced bystander effects - Implications for cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4(2), 158–164. <https://doi.org/10.1038/nrc1277>
- Terenzi, A., Pirker, C., Keppler, B. K., & Berger, W. (2016). Anticancer metal drugs and immunogenic cell death. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 165, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.06.021>
- Tie, Y., Tang, F., Wei, Y. quan, & Wei, X. wei. (2022). Immunosuppressive cells in cancer: mechanisms and potential therapeutic targets. *Journal of Hematology and Oncology*, 15(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01282-8>
- Verma, N., & Tiku, A. B. (2017). Significance and nature of bystander responses induced by various agents. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 773, 104–121. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.05.003>
- Wherry, E. J., & Kurachi, M. (2015). Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 486–499. <https://doi.org/10.1038/nri3862>
- Yang, B., Hu, A., Wang, T., Chen, X., Ma, C., Yang, X., & Deng, K. (2025). SARS-CoV-2 infection induces ZBP1-dependent PANoptosis in bystander cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 122(28), e2500208122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2500208122>
- Zhou, Z., Mai, Y., Zhang, G., Wang, Y., Sun, P., Jing, Z., Li, Z., Xu, Y., Han, B., & Liu, J. (2024). Emerging role of immunogenic cell death in cancer immunotherapy: Advancing next-generation CAR-T cell immunotherapy by combination. *Cancer Letters*, 598, 217079. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217079>