

HEMATOPOYESIS NORMAL Y DE EMERGENCIA: CONCEPTOS ACTUALES E IMPLICANCIAS CLÍNICAS

OLIVIA GELO, MARÍA CECILIA FONCUBERTA, JULIO CÉSAR SÁNCHEZ ÁVALOS

Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético,
Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Olivia Gelo, Instituto Alexander Fleming, Av. Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina

E-mail: ogelo@alexanderfleming.org

Recibido: 12-III-2025

Aceptado: 20-V-2025

Resumen

Nuevas técnicas aplicadas al estudio de la histoarquitectura de la médula ósea y a la identificación y características genéticas, epigenéticas, proteómicas y metabólicas de las células progenitoras hematopoyéticas, han permitido conocer mejor la interacción entre estas células y el microambiente medular y el mecanismo de la hematopoyesis. La hematopoyesis es mantenida por las células progenitoras primitivas o *stem cells*, que tienen una división asimétrica posibilitando la autorrenovación. Las células progenitoras pluripotenciales, también autorrenovables, son las responsables de mantener la hematopoyesis. Las células progenitoras hematopoyéticas constituyen células en continua y progresiva diferenciación hacia células maduras, con plasticidad para modificar su proliferación y diferenciación, dependiendo de las señales que reciben. En infecciones o inflamación aguda o crónica, las citoquinas inflamatorias y/o vesículas extracelulares, provocan cambios genéticos, epigenéticos, proteómicos y metabólicos en las células progenitoras hematopoyéticas, induciendo una "hematopoyesis de emergencia". La hematopoyesis de emergencia constituye una alteración de la hematopoyesis caracterizada por: 1) aumento de la mielopoyesis, con disminución de la linfopoyesis y eritropoyesis, 2) aumento de la liberación de células progenitoras hematopoyéticas a sangre periférica y generación de hemopoyesis extramedular, 3) generación de dos subpoblaciones celulares del sistema inmune innato con características y funciones definidas: a) células de memoria inmune innata o inmunidad *trained* y b) célu-

las mieloides supresoras. Como consecuencia de estos cambios, en el hemograma se detectan alteraciones en la relación neutrófilo/linfocito y monocito/linfocito, cuyo aumento tiene valor pronóstico adverso en diversas enfermedades inflamatorias crónicas y especialmente, en neoplasias.

Palabras clave: hemopoyesis de emergencia, inflamación y neoplasias, memoria inmune innata, inmunidad *trained*, células mieloides supresoras

Abstract

Normal and emergency hematopoiesis: current concepts and clinical implications

Recent advancements in techniques applied to the study of bone marrow histoarchitecture and the identification of genetic, epigenetic, proteomic, and metabolic characteristics of hematopoietic progenitor cells have facilitated a more comprehensive understanding of the interaction between these cells and the marrow microenvironment, as well as the mechanism of hematopoiesis. Hematopoiesis is maintained by primitive progenitor cells or stem cells, which undergo asymmetric division, enabling self-renewal. Pluripotent progenitor cells, which also possess self-renewal capabilities, are responsible for sustaining hematopoiesis. Hematopoietic progenitor cells represent a population in continuous and progressive differentiation towards mature cells, exhibiting plasticity to modify their proliferation and differentiation in response to received signals. In

acute or chronic infections or inflammation, inflammatory cytokines and/or extracellular vesicles induce genetic, epigenetic, proteomic, and metabolic changes in hematopoietic progenitor cells, initiating emergency hematopoiesis. Emergency hematopoiesis constitutes an alteration of hematopoiesis characterized by: 1) increased myelopoiesis, with decreased lymphopoiesis and erythropoiesis, 2) increased release of hematopoietic progenitor cells into peripheral blood and development of extramedullary hemopoiesis, 3) generation of two cellular subpopulations of the innate immune system with defined characteristics and functions: a) innate immune memory cells (trained immunity), and b) myeloid suppressor cells. These changes can induce alterations in the neutrophil/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratio in the blood count, the increase of which has adverse prognostic value in various chronic inflammatory diseases and especially in neoplasms.

Key words: emergency hematopoiesis, inflammation and neoplasms, innate immune memory, *trained immunity*, myeloid suppressor cells

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La hematopoyesis es un proceso dinámico regulado por las CPH y el microambiente medular. En situaciones de estrés como infecciones, inflamación o neoplasias, se induce una hematopoyesis de emergencia caracterizada por aumento de la mielopoiesis, disminución de la linfopoiesis, liberación de CPH a sangre periférica y hematopoyesis extramedular.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Se revisan los mecanismos celulares y moleculares de la hematopoyesis de emergencia y su relevancia clínica. Se destacan la generación de células con inmunidad *trained* y células mieloides supresoras y sus efectos sobre parámetros hematológicos: RN/L y RM/L y su valor como biomarcador en enfermedades inflamatorias crónicas y neoplasias.

La médula ósea y la hematopoyesis constituyen la fuente principal para el aporte y la

renovación continua de las células del sistema inmune innato y adaptativo. Estas células cumplen funciones esenciales, como mantener las defensas frente a patógenos, el control de la inflamación y participar en la reparación tisular tras una injuria.

Menos conocida es la heterogeneidad y plasticidad de estas células, que pueden adquirir funciones diversas, en ocasiones diametralmente opuestas (polarización funcional), según las señales o estímulos que reciban de los sitios de injuria o del microambiente en el que se encuentran.

Esto explica cómo estas células pueden tener actividad antiinfecciosa o antiinflamatoria o ser parte del mecanismo de enfermedades inflamatorias crónicas. En el contexto del microambiente tumoral, donde constituyen componentes clave, pueden inhibir el crecimiento del tumor o por el contrario estimularlo y ser causa de resistencia al tratamiento, incluida la inmunoterapia.

En este trabajo, presentamos una breve revisión de los conceptos actuales sobre la hematopoyesis normal y las modificaciones o efectos que genera la hematopoyesis de emergencia.

Hematopoyesis normal

Las células progenitoras primitivas (CPPr) o *stem cells* son células quiescentes localizadas en el nicho de la médula ósea, que se dividen ocasionalmente en respuesta a estímulos específicos. Estas células mantienen su capacidad de autorrenovación mediante divisiones asimétricas, generando células progenitoras pluripotenciales (CPP). El mecanismo de la división celular asimétrica aún no se comprende completamente, aunque se ha relacionado con la asimetría y la distribución diferencial de organelas, como lisosomas, mitocondrias y otras estructuras, en las células hijas. Estas diferencias determinan cuál de las células entra en reposo y cuál continúa dividiéndose¹⁻⁴. Las *stem cells* tienen la capacidad de sostener o reconstruir toda la hematopoyesis, como se ha demostrado en modelos animales irradiados. Su estado de quiescencia actúa como un mecanismo protector, previniendo daños por errores en la replicación, alteraciones en el ADN o injurias genotóxicas⁵. Las CPP, por su parte, son células de larga supervivencia, también autorrenovables y con una gran actividad proliferativa. Estas células precursoras son las responsables

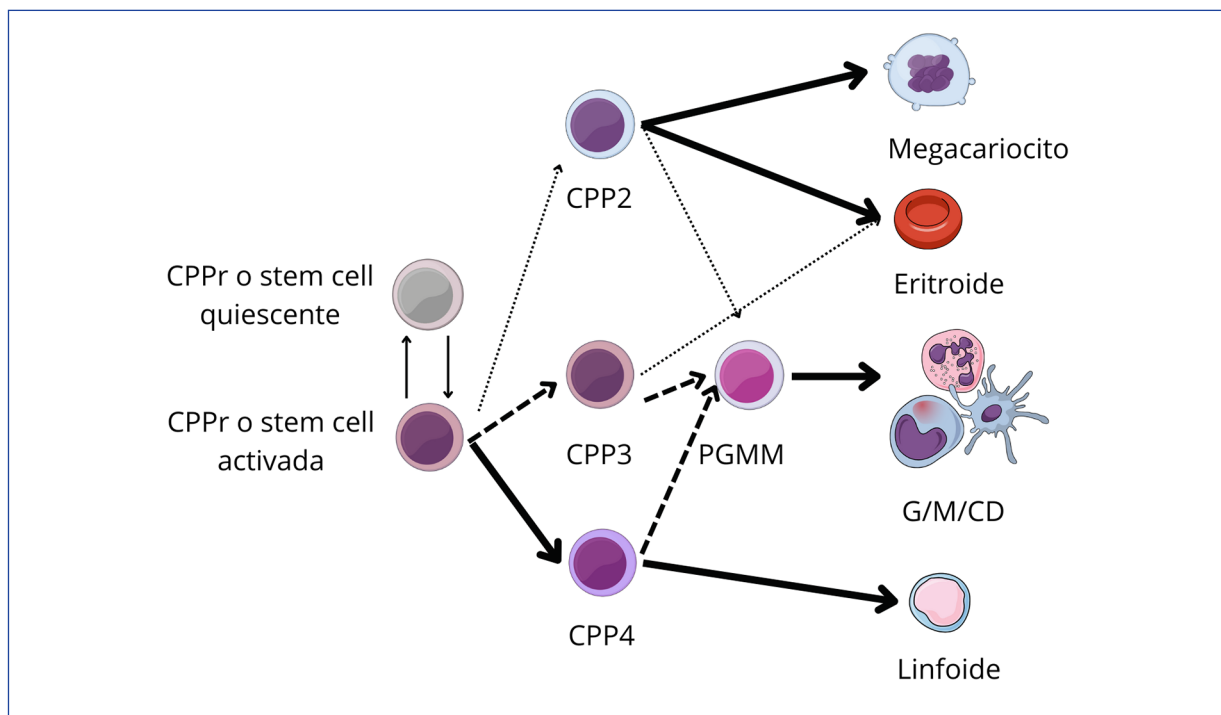
de mantener de manera habitual la generación de todas las líneas celulares sanguíneas^{3,6}.

Si bien las CPP son multipotenciales, pueden diferenciarse en distintos progenitores ya que tienen un perfil transcriptómico de orientación para generar determinadas líneas hematopoyéticas. Se han identificado varios subtipos de CPP, como las CPP-2 (eritroide-megacariocítica), CPP-3 (granulocito-monocito-macrófago) y CPP-4 (linfoide), además de otras aún no completamente caracterizadas, como las CPP-5 y CPP-6^{3,5,7-9}. Estas células generan otras células progenitoras, cada vez con menor capacidad de autorrenovación y con mayor orientación para generar determinadas líneas celulares, que se refieren como células progenitoras granulocito-monocito, eritroide-megacariocítica, monocito-dendrítica, o dentro de la línea linfoide, progenitores B, T, *natural killer* o células linfoides innatas (Fig. 1)^{3,8,10,11}.

Las distintas poblaciones de células progenitoras se han identificado mediante marcadores de membrana utilizando citometría de flujo y/o citometría de masa, así como a través de estudios de células únicas trasplantadas o analizadas en sus perfiles genómico, epigenético y transcriptómico^{3,12}. Estos estudios han demostrado que las células progenitoras son heterogéneas y están en un proceso continuo y progresivo de diferenciación hacia las líneas celulares que generan. A pesar de esta diferenciación, mantienen un equilibrio dinámico entre ellas y la orientación de la diferenciación puede alterarse en respuesta a las demandas fisiológicas o a estímulos externos específicos (Fig. 2)^{3,11-15}.

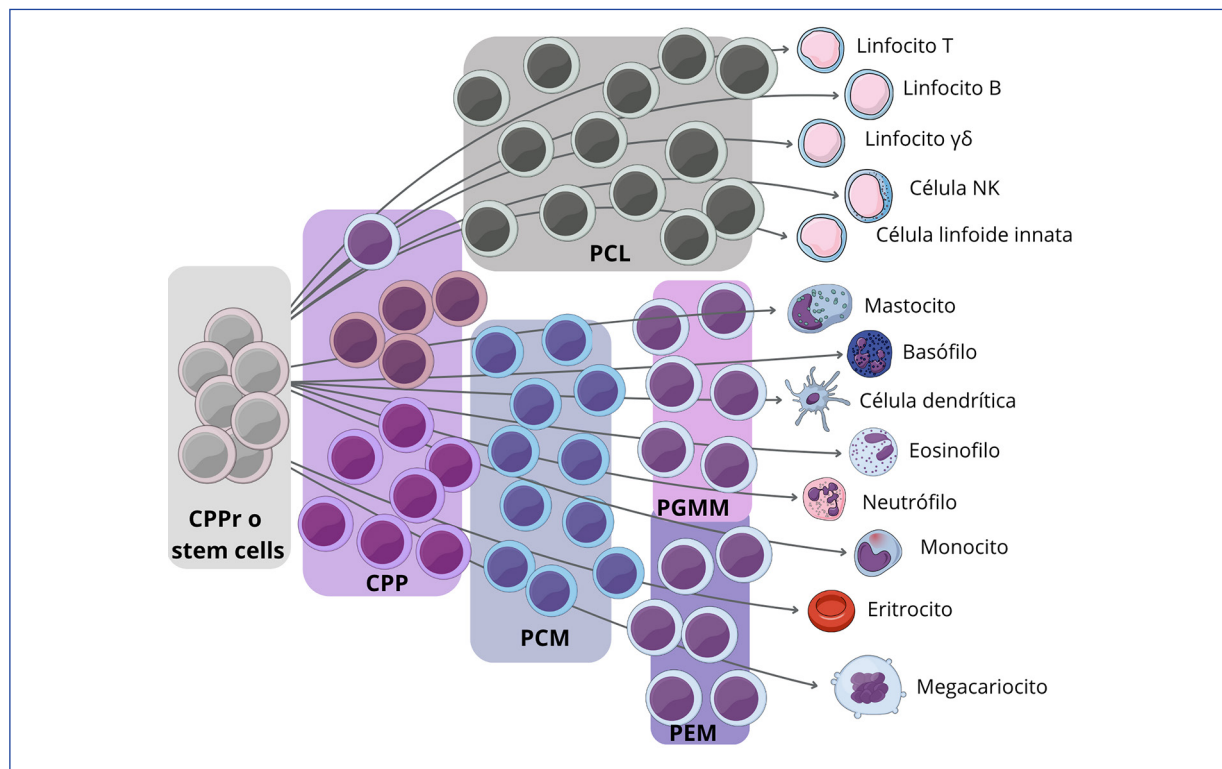
Estudios de perfiles moleculares y pruebas funcionales celulares han permitido identificar las modificaciones que ocurren en situaciones de estrés. En requerimientos agudos de plaquetas o células mieloides, existen cambios que eviden-

Figura 1 | Esquema de hematopoyesis normal. Representación esquemática de la hematopoyesis: diferenciación de progenitores hematopoyéticos y generación final de las distintas poblaciones celulares sanguíneas. El esquema muestra la organización clásica en forma de árbol, destacando la transición desde las células progenitoras primitivas o *stem cells* quiescentes y activadas hacia células progenitoras pluripotenciales y su posterior especialización en linajes específicos como linfocitos, granulocitos/monocitos/célula dendrítica, eritrocitos y megacariocitos.



CPPr: célula progenitora primitiva; CPP: célula progenitora pluripotencial; PGMM: progenitor granulocito-monocito-macrófago; G/M/CD: granulocito/monocito/célula dendrítica

Figura 2 | Hemopoyesis con diferenciación continua y progresiva de progenitores. Esquema de diferenciación progresiva y continua de las células progenitoras hematopoyéticas hacia los distintos linajes celulares sanguíneos. Se representan los estadios intermedios de progenitores multipotentes y comprometidos, resaltando la heterogeneidad de estas poblaciones debido a su constante diferenciación y maduración. Este modelo refleja la complejidad del proceso hematopoyético, en el que cada grupo celular progenitor contiene subpoblaciones en transición hacia sus linajes finales.



CPPr: célula progenitora primitiva; CPP: célula progenitora pluripotencial; PCM: progenitor común mieloide; PCL: progenitor común linfóide; PEM: progenitor eritroide-megacariocítico; PGMM: granulocito-monocito-macrófago

cian una aceleración en la diferenciación y maduración celular, omitiendo o saltándose etapas intermedias de células progenitoras o cambiando la programación y generando líneas celulares distintas^{16,17}. Esto demuestra la gran plasticidad de las células progenitoras, que se manifiesta en determinadas circunstancias donde la demanda exige una amplificación acelerada de una línea celular específica^{3,7}.

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en su conjunto, sin clara distinción en su etapa de diferenciación, pueden entrar en proliferación al ser activadas por diferentes estímulos generados en los tejidos periféricos o, principalmente, de señales generadas en el microambiente medular. Poseen receptores de reconocimiento de patrones tipo Toll, lo que les permite responder a señales como los “patrones moleculares asociados a daño” (DAMP) y los

“patrones moleculares asociados a patógenos” (PAMP), generados en sitios de inflamación o lesión tisular^{3,18}. También, a través de diversos receptores tipo Toll, pueden ser estimulados por metabolitos de la microbiota, citoquinas, alarminas, hormonas, neurotransmisores (células de Schwann), etc., algunos de los cuales regulan el ritmo circadiano de la hematopoyesis^{3,19–23}. En condiciones de hematopoyesis normal, la formación de las diferentes líneas celulares y el equilibrio entre ellas se mantienen gracias a la acción de factores estimulantes de colonias como el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), así como la eritropoyetina y la trombopoyetina, entre otros. Estos factores inducen la activación de las vías intracelulares JAK-STAT en

las CPH, así como de factores de transcripción clave como PU.1, GATA y, finalmente, el factor de transcripción C/EBP α . Además, la proteína extracelular DEL-1 (*developmental endothelial locus-1*), expresada por células del microambiente como las células endoteliales, células reticulares ricas en CXCL12 y osteoblastos, activa las CPH mediante su unión a las β -integrinas de la membrana celular. Esta interacción es un importante regulador de la proliferación y la diferenciación hacia la progenie mieloide^{3,15,22,24-26}.

La formación de neutrófilos en condiciones normales se inicia con la estimulación de macrófagos tras la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos, lo que genera la producción de IL-23. Esta interleuquina induce la secreción de IL-17 por los linfocitos Th17, la cual estimula la síntesis del G-CSF, que finalmente actúa sobre las células progenitoras²⁷. Durante la proliferación y diferenciación de los neutrófilos, ocurren cambios metabólicos significativos. Inicialmente, las células pasan de un estado dependiente de la glicólisis a uno basado en la fosforilación oxidativa. Posteriormente, la autofagia mitocondrial suprime la fosforilación oxidativa, permitiendo a las células retornar a la actividad glicolítica y al estado de reposo proliferativo. Sin embargo, no se conoce con precisión si existen señales específicas responsables de finalizar la actividad proliferativa³. Un mecanismo similar se observa en la formación de otras progenies hematopoyéticas, como los eritrocitos y las plaquetas, aunque los estímulos iniciadores y las vías intracelulares de activación proliferativa difieren en cada caso.

Microambiente de médula ósea

La hematopoyesis tiene lugar en la médula ósea, un tejido de estructura compleja. En ella se encuentran CPH en diversas etapas de maduración y diferenciación, así como células no hematopoyéticas que incluyen células endoteliales y pericitos (de arterias, sinusoides y capilares), células mesenquimales, células osteogénicas (osteoblastos y osteocitos), macrófagos, adipocitos, células neuronales (Schwann), fibrocitos, células musculares lisas y la matriz extracelular²⁸. Gracias a las nuevas técnicas de estudio unicelular y a los análisis espaciales de las células mediante imágenes procesadas por inteligencia artificial, se ha logrado una mejor comprensión

de la complejidad de la médula ósea, la hematopoyesis y las interacciones entre las CPH y el microambiente medular^{15,28,29}.

La actividad de las CPH está regulada de manera continua por un complejo programa de señales extracelulares e intracelulares, las cuales reciben principalmente de su microambiente, lo que permite mantener la homeostasis de la hematopoyesis. Se ha descrito la existencia de dos nichos o áreas donde se ubican las células hematopoyéticas: el nicho endosteal, adyacente a las trabéculas óseas y a las células osteales, y el nicho vascular, cercano a las sinusoides. Las *stem cells* quiescentes se localizan en el nicho endosteal, mientras que las células progenitoras más diferenciadas se encuentran en el nicho vascular, cerca de los nidos de megacariocitos³⁰. Las células en maduración de las distintas progenies se encuentran en el intersticio medular. Estudios más recientes han demostrado que las diversas células progenitoras tienen una localización similar respecto a la vecindad y distancia con células endoteliales, células mesenquimales y células osteales, formando así un nicho de unidad funcional³¹.

Igualmente, se ha evidenciado la importancia del tejido adiposo en la médula ósea, que, a través de la lipólisis y la actividad secretora de los adipocitos, actúa como un regulador activo de la hematopoyesis tanto normal como patológica. Su aumento, junto con la disminución de los nidos y el tamaño de los megacariocitos, se ha relacionado con los cambios que ocurren en la hematopoyesis durante el envejecimiento^{31,32}.

También se ha señalado que las células progenitoras linfoides ocupan nichos distintos, mientras que las progenitoras mieloides se localizan preferentemente en el lecho vascular. Sin embargo, no se ha demostrado claramente que exista migración de las células progenitoras entre los diferentes nichos medulares³². Estudios en modelos murinos respaldan que las células no hematopoyéticas del microambiente desempeñan diversas funciones en el nicho de las células progenitoras: las células endoteliales y mesenquimales promueven su mantenimiento y retención mediante la producción de factores estimulantes de colonias y la quimioquina CXCL-1; los macrófagos, megacariocitos y células neuronales de Schwann mantienen la quiescencia a través de receptores de quemoquinas

y proteoglicanos, así como de la producción de TGF- β (*transforming growth factor*- β) y CXCL4; y las células osteales regularían su número^{30,33-35}. La matriz extracelular (colágeno, elastina, fibronectina, proteoglicanos, etc.) puede fijar, secuestrar y distribuir factores de crecimiento dentro de la médula ósea, regulando la hematopoyesis³⁰.

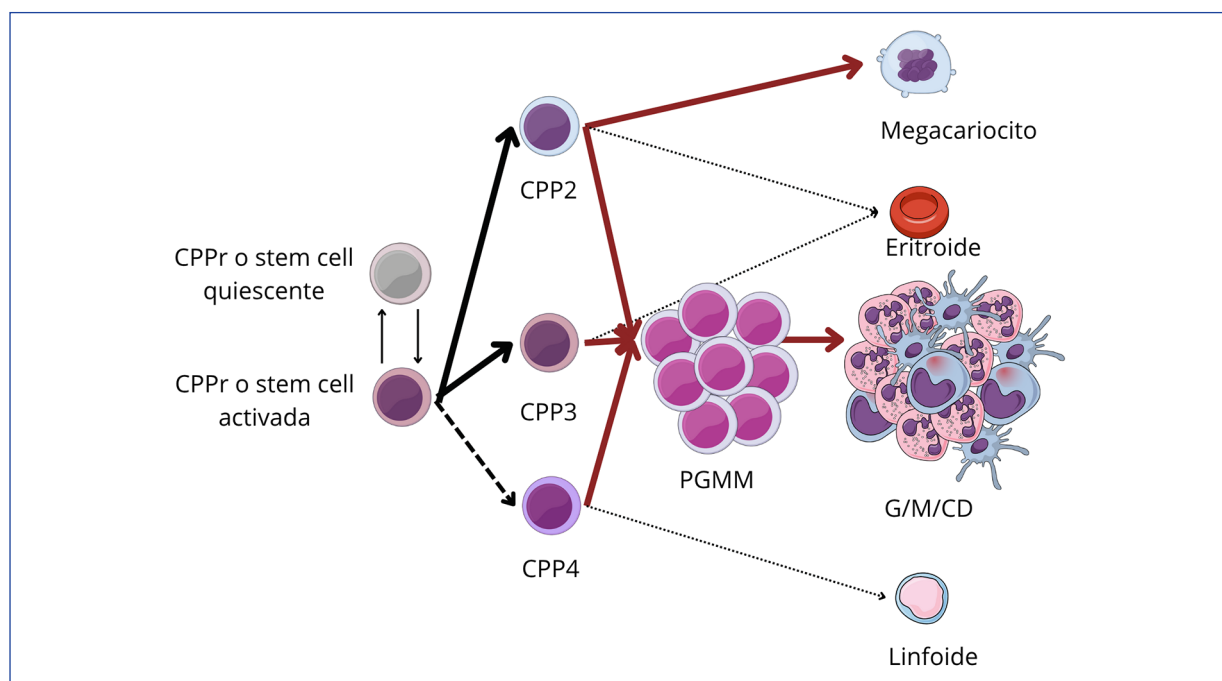
Hematopoyesis de emergencia

La respuesta de la hematopoyesis ante una infección o inflamación, ya sea aguda o crónica, se caracteriza por un aumento en la formación de células del sistema inmune innato, las que constituyen la primera línea de defensa para controlar el agente patógeno o la inflamación, estimular la respuesta inmune adaptativa y comenzar la reparación tisular. A este proceso se lo denomina hematopoyesis de emergencia (HE)^{21,36,37}. Las citoquinas inflamatorias, los factores estimulantes hematopoyéticos que ellas inducen, las vesículas extracelulares, así como los PAMPs y DAMPs generados en el sitio inflamatorio, estimulan las CPH, ya sea de forma

directa o indirecta, a través del microambiente de la médula ósea^{3,38-40}. En neoplasias, la producción aumentada de citoquinas inflamatorias y vesículas extracelulares por células tumorales “senescentes”, que adquieren una actividad secretora anormal, denominada “fenotipo secretorio asociado a senescencia”, sería uno de los mecanismos responsables de la inducción crónica de la HE⁴¹⁻⁴⁴.

La HE no representa un aumento de la hematopoyesis normal, sino que, debido al efecto de la inflamación, ocurren modificaciones en las vías de activación intracelular a nivel de las CPH. Estas modificaciones producen cambios genéticos, epigenéticos, transcriptómicos y metabólicos que difieren de la hematopoyesis habitual^{3,21}. Estas alteraciones inducen en la *stem cell* y especialmente en CPP, aumento de la generación de progenitores mieloides, como neutrófilos, monocitos y células dendríticas y disminución de la diferenciación a otras líneas celulares, especialmente la linfóide y eritroide (Fig. 3)^{3,11,45-48}. Además, la HE promueve la liberación de CPH hacia

Figura 3 | Hematopoyesis de emergencia. Representación esquemática de la hematopoyesis de emergencia. Bajo la influencia de citoquinas inflamatorias o vesículas extracelulares generadas en contextos de estrés, inflamación o de células tumorales, se produce una distorsión en el proceso hematopoyético. Este fenómeno se caracteriza por un incremento en los progenitores con diferenciación mieloide, una disminución de los progenitores linfoides y una menor estimulación en la diferenciación eritroide.



CPPr: célula progenitora primitiva; CPP: célula progenitora pluripotencial; PGMM: progenitor granulocito-monocito-macrófago; G/M/CD: granulocitos/monocitos/célula dendrítica

la circulación, generando una activa hematopoyesis extramedular (en bazo, hígado, ganglios, etc.). Este proceso también es el mecanismo por el cual se generan dos subpoblaciones celulares con funciones específicas: una con actividad de memoria inmune innata y otra con actividad inmunosupresora^{49,50}.

Diversos estudios han demostrado que citoquinas inflamatorias, como interferón (tipo I y II), TNF (tumor necrosis factor), IL-1, IL-3, IL-6 y otras, aumentan la formación de GM-CSF, M-CSF y G-CSF, y modifican la activación de la vía JAK-STAT 3/5 en las CPH. Este proceso lleva finalmente a la activación del factor de transcripción C/EBP β , que se considera el principal regulador de las modificaciones en la estimulación o represión de distintos genes, así como de las alteraciones génicas, epigenéticas y metabólicas que ocurren en la HE^{51,52}.

El desbalance en la formación de CPP, con un aumento de las mieloides (CPP-2 y CPP-3) y una disminución de las linfoides (CPP-4), e incluso la reprogramación de progenitores linfoides para generar células mieloides, se explica por cambios en las vías de señales intracelulares. Estos incluyen la disminución de la vía NOTCH y del factor de transcripción IRF-8 (*interferon regulatory factor 8*), así como el aumento de la vía WNT/ β -catenina^{53,54}. Además, la generación de IL-22 e IL-33 disminuye la diferenciación a progenie eritroide, lo que podría ser otro de los mecanismos de la anemia asociada a la inflamación^{55,56}. El aumento en la formación de células mieloides se ha relacionado con la observación de nidos o *clusters* de células progenitoras granulocito-macrófago en el intersticio de la médula ósea^{37,53-59}.

La retención o egreso de las CPH y células maduras del nicho medular está regulada por moléculas de adhesión y receptores de quimioquinas en la membrana celular, así como por los niveles de quimioquinas secretadas en el microambiente de la médula ósea por células endoteliales, células mesenquimales o células reticulares del estroma ricas en CXCL-12^{34,60}. En la HE, alteraciones en estas señales, como una menor formación de CXCL-12, representan uno de los mecanismos que provoca el aumento de la liberación de CPH hacia la circulación y su posterior migración a sitios extramedulares, especialmente el bazo, donde se establece una HE significati-

va^{45,46,48,61}. En pacientes con diversos tumores, se ha encontrado un aumento de hasta seis veces en la cantidad de CPH circulantes con respecto a controles normales, con predominio de una orientación mieloides⁶⁰.

Si bien hemos señalado que estudios en pacientes y modelos experimentales en ratones han permitido conocer mejor los mecanismos moleculares de la HE, aún no se han dilucidado completamente todos los cambios que las citoquinas inflamatorias, quimioquinas, factores estimulantes de colonias, vesículas extracelulares, entre otros, producen a nivel de las distintas células progenitoras, tampoco los mecanismos de estimulación o represión de genes y la modulación de las señales intracelulares. En infecciones o inflamaciones agudas, una vez desaparecido o controlado el estímulo, las CPH entran nuevamente en reposo, bien por falta de estímulo o por la acción de otras citoquinas, como TGF- β y CXCL-4, restableciéndose así la hematopoyesis normal⁵⁷.

Sin embargo, se ha observado que la activación o los estímulos que provocan la HE pueden inducir en las CPH cambios epigenéticos prolongados, lo que da lugar a una subpoblación de células maduras del sistema inmune innato (neutrófilos, monocitos, células dendríticas, células *natural killer*, linfocitos T $\gamma\delta$, células linfoides innatas, entre otras) que presentan una respuesta aumentada a estímulos posteriores, ya sean de antígenos similares o distintos, o a estímulos inflamatorios. A este fenómeno se le denomina “memoria inmune innata” o “inmunidad *trained*”^{52,62-66}. Igualmente, las modificaciones en las señales intracelulares de las CPH que ocurren en la HE son responsables de la aparición de otra subpoblación de neutrófilos y monocitos, tanto maduros como inmaduros, con actividad inmunosupresora y protumoral, denominadas “células supresoras de origen mieloides” o “células mieloides supresoras”^{3,50,67,68}. Estas dos subpoblaciones serán analizadas en un próximo trabajo.

En circunstancias en las que el estímulo infeccioso es grave (sepsis) o persiste (inflamación crónica), la HE puede prolongarse, convirtiéndose en una respuesta desregulada que genera efectos adversos, como el aumento de riesgos de infecciones, la exacerbación de comorbilida-

des o, en el caso de las neoplasias, el estímulo de su crecimiento. Estos efectos se atribuyen a la formación aumentada de “células mieloides supresoras”. Su persistencia también puede prolongar las reacciones inflamatorias y participar en la patogenia de enfermedades inmuno-inflamatorias crónicas, asociadas con una activa y prolongada formación de “células con memoria inmune innata”^{3,37,44}. Además, se ha planteado que episodios repetidos de HE, asociados a sepsis u otras infecciones o cuadros inflamatorios, podrían inducir una selección clonal de CPH, lo que conduciría a hematopoyesis clonal o a generar enfermedades oncohematológicas⁶⁹⁻⁷¹.

La HE, como mecanismo hematopoyético prolongado, se ha observado en diversas circunstancias fisiológicas, como el embarazo y la etapa neonatal, así como en enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas (obesidad, diabetes, artritis inflamatoria, enfermedades cardiopulmonares crónicas), trasplante de órganos y neoplasias³.

Dado que algunos efectos favorables o adversos de la HE se asocian a una estimulación insuficiente o excesiva de la inmunidad *trained* y/o con la generación de células mieloides supresoras, se están desarrollando estrategias terapéuticas orientadas a modular estos procesos.

El aumento de la inmunidad *trained*, útil en el contexto de infecciones o tumores, se ha logrado con la estimulación de las CPH y de células del sistema inmune innato, a través del uso de vacunas (como BCG), beta-glucanos, lipopolisacáridos, entre otros estímulos⁷². En contraste, su modulación o inhibición, potencialmente beneficiosa en enfermedades inflamatorias o autoinmunes, se encuentra aún en fases experimentales⁷³. Sin embargo, una inhibición excesiva del sistema inmune innato puede comprometer las defensas del huésped y conducir a inmunosupresión.

Por otra parte, la alteración en la formación, liberación y funcionalidad de las células mieloides supresoras, especialmente por sus implicaciones en la terapia antitumoral, es actualmente objeto de activa investigación^{44,74}.

Diversos estudios han demostrado que la alteración de la fórmula leucocitaria en sangre periférica, con aumento de la relación neutrófilos/linfocitos (RN/L: número absoluto de neutrófi-

los/número absoluto de linfocitos), de la relación monocitos/linfocitos (RM/L: número absoluto de monocitos/número absoluto de linfocitos) o del índice inflamatorio sistémico (número absoluto de neutrófilos x número absoluto de monocitos / número absoluto de linfocitos), tiene valor pronóstico adverso y se asocia con mayor mortalidad y resistencia al tratamiento en varias enfermedades, especialmente las neoplasias. Además, se ha referido que estos índices también se relacionan con una menor respuesta al tratamiento con células CAR-T, una terapia inmunológica basada en la modificación genética de linfocitos T para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés), permitiéndoles reconocer y atacar específicamente a las células tumorales en pacientes con linfomas^{43,76-89}. Interpretamos que el aumento de estos índices es consecuencia de una mayor y prolongada estimulación de la HE, y que su grado de alteración refleja la gravedad de estas enfermedades, así como la agresividad y capacidad de progresión tumoral. Consideramos que estos índices constituyen biomarcadores de un desequilibrio inmuno-inflamatorio inducido por la HE, representando una disminuida capacidad inmune adaptativa debido a una menor linfopoyesis y mayor mielopoyesis, con producción de neutrófilos y monocitos que incluyen una mayor subpoblación de células inmunosupresoras en algunas afecciones (neoplasias, sepsis), o un aumento de células activadas con inmunidad *trained* y persistente reacción ante antígenos endógenos en enfermedades inflamatorias crónicas. Se resumen las modificaciones inducidas por la HE en Tabla 1.

Conclusiones

En la última década, la aplicación de nuevas tecnologías al estudio de la hematopoyesis ha permitido una comprensión más profunda y detallada de los mecanismos de la hematopoyesis normal y de los cambios que ocurren en situaciones de estrés.

Las modificaciones en las CPH inducidas por citoquinas inflamatorias y vesículas extracelulares generadas en sitios de inflamación o en el contexto tumoral son la causa principal del establecimiento de la HE. La HE y los cambios hematopoyéticos que esta induce, como la ge-

Tabla 1 | Modificaciones inducidas por la hematopoyesis de emergencia

1.	Mayor diferenciación y generación de células mieloides (neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas) y menor diferenciación y generación de células linfoides y células eritroides.
2.	Aumento de la liberación a sangre periféricas de células progenitoras, especialmente con diferenciación mieloide y aumento de la hemopoyesis extramedular (bazo, hígado, etc.).
3.	Generación de subpoblaciones de células con modificación en sus funciones: a. Células de memoria inmune innata (inmunidad trained: neutrófilos, monocitos, células dendríticas, natural killers, células linfoides innatas, linfocitos $\gamma\delta$). b. Células mieloides supresoras, con función inmunosupresora y protumoral (en enfermedades neoplásicas).
4.	Como consecuencia de efectos 1 y 3, modificación de la relación neutrófilo/linfocito y monocito/linfocito, biomarcadores con valor pronóstico en sepsis, enfermedades inflamatorias crónicas y en enfermedades neoplásicas.

neración de subpoblaciones celulares con actividad de memoria inmune innata, también conocida como “inmunidad trained”, o de células mieloides supresoras, son fenómenos aún poco conocidas en la práctica clínica.

La relevancia de la HE en la patogenia de enfermedades como infecciones graves (por ejemplo, sepsis), enfermedades autoinflammatorias crónicas y, especialmente, neoplasias, todavía no está suficientemente consideradas en la evaluación clínica y terapéutica de estas afecciones, aunque es un área de intensa investigación. Asimismo, parámetros como la relación neutrófilo/linfocito y monocito/linfocito, que se pueden analizar fácilmente a partir del hemograma y que reflejan la intensidad y

gravedad de la HE inducida por estas enfermedades, son herramientas poco utilizadas en la práctica clínica.

Es probable que, en el futuro, una identificación más rápida y precisa de estas subpoblaciones, una mejor comprensión de las circunstancias que favorecen la generación de cada una de ellas o de su coexistencia y los mecanismos más adecuados para modular, inhibir o potenciar su funcionalidad permitan optimizar el manejo terapéutico de estas enfermedades.

Agradecimientos: A la Prof. María Luisa Poljak por el apoyo técnico para el acceso bibliográfico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1.

Sun J, Ramos A, Chapman B, et al. Clonal dynamics of native haematopoiesis. *Nature* 2014; 514:322-7.

2.

Rodriguez-Fraticelli AE, Wolock SL, Weinreb CS, et al. Clonal analysis of lineage fate in native haematopoiesis. *Nature* 2018; 553:212-6.

3.

Swann JW, Olson OC, Passegué E. Made to order: emergency myelopoiesis and demand-adapted innate immune cell production. *Nat Rev Immunol* 2024; 24:596-613.

4.

Nunes J, Loeffler D. Asymmetric cell division of hematopoietic stem cells: recent advances, emerging concepts, and future perspectives. *Front Hematol* 2024; 26:3.

5.

Bakker ST, Passegué E. Resilient and resourceful: genome maintenance strategies in hematopoietic stem cells. *Exp Hematol* 2013; 41:915-23.

6.

Busch K, Klapproth K, Barile M, et al. Fundamental properties of unperturbed haematopoiesis from stem cells in vivo. *Nature* 2015; 518:542-6.

7.

Pietras EM, Reynaud D, Kang YA, et al. Functionally distinct subsets of lineage-biased multipotent progenitors control blood production in normal and regenerative conditions. *Cell Stem Cell* 2015; 17:35-46.

8.

Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature* 2000; 404:193-7.

9.

Sommerkamp P, Romero-Mulero MC, Narr A, et al. Mouse multipotent progenitor 5 cells are located

- at the interphase between hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 2021; 137:3218-24.
10. Kondo M, Weissman IL, Akashi K. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell* 1997; 91:661-72.
 11. Olson OC, Kang YA, Passegué E. Normal hematopoiesis is a balancing act of self-renewal and regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020; 10: a035519.
 12. Morita Y, Ema H, Nakauchi H. Heterogeneity and hierarchy within the most primitive hematopoietic stem cell compartment. *J Exp Med* 2010; 207:1173-82.
 13. Velten L, Haas SF, Raffel S, et al. Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. *Nat Cell Biol* 2017; 19:271-81.
 14. Carrelha J, Meng Y, Kettyle LM, et al. Hierarchically related lineage-restricted fates of multipotent haematopoietic stem cells. *Nature* 2018; 554:106-11.
 15. Safina K, van Galen P. New frameworks for hematopoiesis derived from single-cell genomics. *Blood* 2024; 144:1039-47.
 16. Haas S, Hansson J, Klimmeck D, et al. Inflammation-induced emergency megakaryopoiesis driven by hematopoietic stem cell-like megakaryocyte progenitors. *Cell Stem Cell* 2015; 17:422-34.
 17. Grinenko T, Eugster A, Thielecke L, et al. Hematopoietic stem cells can differentiate into restricted myeloid progenitors before cell division in mice. *Nat Commun* 2018; 9:1898.
 18. Nagai Y, Garrett KP, Ohta S, et al. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment. *Immunity* 2006; 24:801-12.
 19. Pevsner-Fischer M, Morad V, Cohen-Sfady M, et al. Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions. *Blood* 2007; 109:1422-32.
 20. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81:1-5.
 21. Boettcher S, Manz MG. Regulation of inflammation- and infection-driven hematopoiesis. *Trends Immunol* 2017; 38:345-57.
 22. Kim Y, Kamada N. The role of the microbiota in myelopoiesis during homeostasis and inflammation. *Int Immunol* 2023; 35:267-74.
 23. Fernandez Sanchez J, Maknojia AA, King KY. Blood and guts: how the intestinal microbiome shapes hematopoiesis and treatment of hematologic disease. *Blood* 2024; 143:1689-701.
 24. Mitroulis I, Chen LS, Singh RP, et al. Secreted protein Del-1 regulates myelopoiesis in the hematopoietic stem cell niche. *J Clin Invest* 2017; 127:3624-39.
 25. Avellino R, Delwel R. Expression and regulation of C/EBP α in normal myelopoiesis and in malignant transformation. *Blood* 2017; 129:2083-91.
 26. Herro R, Grimes HL. The diverse roles of neutrophils from protection to pathogenesis. *Nat Immunol* 2024; 25:2209-19.
 27. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity* 2005; 22:285-94.
 28. Brück O. Toward an anatomy of human hematopoiesis. *Blood* 2023; 142:2225-6.
 29. Sarachakov A, Varlamova A, Svekolkina V, et al. Spatial mapping of human hematopoiesis at single-cell resolution reveals aging-associated topographic remodeling. *Blood* 2023; 142:2282-95.
 30. Busch C, Nyamondo K, Wheadon H. Complexities of modeling the bone marrow microenvironment to facilitate hematopoietic research. *Exp Hematol* 2024; 135:104233.
 31. Hofmann J, Kokkalis KD. Bone marrow niches for hematopoietic stem cells: life span dynamics and adaptation to acute stress. *Blood* 2024; 144:21-34.
 32. Labella R, Vujačić M, Trivanović D. Bone marrow adipose tissue: regulation of osteoblastic niche, hematopoiesis and hematological malignancies. *Stem Cell Rev Rep* 2023; 19:1135-51.
 33. Kunisaki Y, Bruns I, Scheiermann C, et al. Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence. *Nature* 2013; 502:637-43.
 34. Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019; 20:303-20.
 35. Bruns I, Lucas D, Pinho S, et al. Megakaryocytes regulate hematopoietic stem cell quiescence through CXCL4 secretion. *Nat Med* 2014; 20:1315-20.
 36. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14:302-14.
 37. Malengier-Devlies B, Metzemaekers M, Wouters C, Proost P, Matthys P. Neutrophil homeostasis and emergency granulopoiesis: the example of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol* 2021; 12:766620.
 38. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140:805-20.
 39. Pietras EM, Mirantes-Barbeito C, Fong S, et al. Chronic interleukin-1 exposure drives haematopoietic stem cells towards precocious myeloid

- differentiation at the expense of self-renewal. *Nat Cell Bio* 2016; 18:607-18.
40. Abbasi-Malati Z, Azizi SG, Milani SZ, et al. Tumorigenic and tumoricidal properties of exosomes in cancers; a forward look. *Cell Commun Signal* 2024; 22:130.
 41. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular senescence: aging, cancer, and injury. *Physiol Rev* 2019; 99:1047-78.
 42. Takasugi M, Yoshida Y, Ohtani N. Cellular senescence and the tumour microenvironment. *Mol Oncol* 2022; 16:3333-51.
 43. Wang X, Fukumoto T, Noma KI. Therapeutic strategies targeting cellular senescence for cancer and other diseases. *J Biochem* 2024; 175:525-37.
 44. Aliazis K, Yenyuwadee S, Phikulsod P, Boussiotis VA. Emergency myelopoiesis in solid cancers. *Br J Haematol* 2024; 205:798-811.
 45. Yang X, Chen D, Long H, Zhu B. The mechanisms of pathological extramedullary hematopoiesis in diseases. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77:2723-38.
 46. Mende N, Laurenti E. Hematopoietic stem and progenitor cells outside the bone marrow: where, when, and why. *Exp Hematol* 2021; 104:9-16.
 47. Yamashita M, Passegué E. TNF- α Coordinates hematopoietic stem cell survival and myeloid regeneration. *Cell Stem Cell* 2019; 25:357-372.e7.
 48. Barisas DAG, Choi K. Extramedullary hematopoiesis in cancer. *Exp Mol Med* 2024; 56:549-58.
 49. Ochando J, Mulder WJM, Madsen JC, Netea MG, Duivenvoorden R. Trained immunity - basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19:23-37.
 50. Ostrand-Rosenberg S, Lamb TJ, Pawelec G. Here, there and everywhere: myeloid-derived suppressor cells in immunology. *J Immunol* 2023; 210:1183-97.
 51. Hirai H, Zhang P, Dayaram T, et al. C/EBP β is required for "emergency" granulopoiesis. *Nat Immuno* 2006; 7:732-39.
 52. de Laval B, Maurizio J, Kandalla PK, et al. C/EBP β -dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 2020; 26:657-674.e8.
 53. Vanickova K, Milosevic M, Ribeiro Bas I, et al. Hematopoietic stem cells undergo a lymphoid to myeloid switch in early stages of emergency granulopoiesis. *EMBO J* 2023; 42:e113527.
 54. Nguyen LT, Zimmermann K, Kowenz-Leutz E, et al. C/EBP β -induced lymphoid-to-myeloid transdifferentiation emulates granulocyte-monocyte progenitor biology. *Stem Cell Reports* 2024; 19:112-25.
 55. Swann JW, Koneva LA, Regan-Komito D, Sansom SN, Powrie F, Griseri T. IL-33 promotes anemia during chronic inflammation by inhibiting differentiation of erythroid progenitors. *J Exp Med* 2020; 217:e20200164.
 56. Raundhal M, Ghosh S, Myers SA, et al. Author Correction: Blockade of IL-22 signaling reverses erythroid dysfunction in stress-induced anemias. *Nat Immunol* 2021; 22:1465.
 57. Hérault A, Binnewies M, Leong S, et al. Myeloid progenitor cluster formation drives emergency and leukaemic myelopoiesis. *Nature* 2017; 544:53-8.
 58. Etzrodt M, Ahmed N, Hoppe PS, et al. Inflammatory signals directly instruct PU.1 in HSCs via TNF. *Blood* 2019; 133:816-9.
 59. Kanayama M, Izumi Y, Akiyama M, et al. Myeloid-like B cells boost emergency myelopoiesis through IL-10 production during infection. *J Exp Med* 2023; 220:e20221221.
 60. Wildes TJ, DiVita Dean B, Flores CT. Myelopoiesis during solid cancers and strategies for immunotherapy. *Cells* 2021; 10:968.
 61. Chen Z, Cheng X, Yang L, Cheng X, Zhu B, Long H. Mechanism and effects of extramedullary hematopoiesis on anti-tumor immunity. *Cancer Biol Med* 2023; 20:477-82.
 62. Netea MG, Quintin J, van der Meer JWM. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 2011; 9:355-61.
 63. van der Heijden CDCC, Noz MP, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP, Keating ST. Epigenetics and trained immunity. *Antioxid Redox Signal* 2018; 29:1023-40.
 64. Fanucchi S, Domínguez-Andrés J, Joosten LAB, Netea MG, Mhlanga MM. The intersection of epigenetics and metabolism in trained immunity. *Immunity* 2021; 54:32-43.
 65. Andualet H, Hollams E, Kollmann TR, Amenyogbe N. BCG-induced immune training: interplay between trained immunity and emergency granulopoiesis. *J Mol Biol* 2023; 435:168169.
 66. Vuscan P, Kischkel B, Joosten LAB, Netea MG. Trained immunity: General and emerging concepts. *Immunol Rev* 2024; 323:164-85.
 67. Sanchez-Pino MD, Dean MJ, Ochoa AC. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): When good intentions go awry. *Cell Immunol* 2021; 362:104302.
 68. Kwok AJ, Allcock A, Ferreira RC, et al. Neutrophils

- and emergency granulopoiesis drive immune suppression and an extreme response endotype during sepsis. *Nat Immunol* 2023; 24:767-79.
69. Hormaechea-Agulla D, Matatall KA, Le DT, et al. Chronic infection drives Dnmt3a-loss-of-function clonal hematopoiesis via IFN γ signaling. *Cell Stem Cell* 2021; 28:1428-1442.e6.
 70. Chavakis T, Wielockx B, Hajishengallis G. Inflammatory modulation of hematopoiesis: linking trained immunity and clonal hematopoiesis with chronic disorders. *Annu Rev Physiol* 2022; 84:183-207.
 71. Cao R, Thatavarty A, King KY. Forged in the fire: Lasting impacts of inflammation on hematopoietic progenitors. *Exp Hematol* 2024; 134:104215.
 72. Liao W, Zai X, Zhang J, Xu J. Hematopoietic stem cell state and fate in trained immunity. *Cell Commun Signal* 2025; 23:182.
 73. Rettkowski J, Romero-Mulero MC, Singh I, et al. Modulation of bone marrow haematopoietic stem cell activity as a therapeutic strategy after myocardial infarction: a preclinical study. *Nat Cell Biol* 2025; 27:591-604.
 74. Ren R, Xiong C, Ma R, et al. The recent progress of myeloid-derived suppressor cell and its targeted therapies in cancers. *MedComm* 2020 2023; 4:e323.
 75. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:dju124.
 76. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 2016; 122:2158-67.
 77. Sylman JL, Mitrugno A, Atallah M, et al. The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis. *Front Oncol* 2018; 8:78.
 78. Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay JY, Caux C. Lymphopenia in cancer patients and its effects on response to immunotherapy: an opportunity for combination with cytokines? *J Immunother Cancer* 2019; 7:85.
 79. Farkas J. PulmCrit: Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR): Free upgrade to your WBC. EMCrit Project May 2019. En: <https://emcrit.org/pulmcrit/nlr/>; consultado abril 2025.
 80. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies - A narrative review. *Cancer Manag Res* 2020; 12:2961-77.
 81. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020; 18:206.
 82. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med* 2020; 18:360.
 83. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021; 122:474-88.
 84. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep* 2021; 11:464.
 85. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23:3636.
 86. Larsen MK, Skov V, Kjær L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and all-cause mortality with and without myeloproliferative neoplasms-a Danish longitudinal study. *Blood Cancer J* 2024; 14:28.
 87. Barbui T, Carobbio A, Ghirardi A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator of mortality in polycythemia vera: insights from a prospective cohort analysis. *Blood Cancer J* 2024; 14:195.
 88. Zhu B, Liu Y, Liu W, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with all-cause and cardiovascular mortality in CVD patients with diabetes or pre-diabetes. *Sci Rep* 2024; 14:24324.
 89. Maurer K, Grabski IN, Houot R, et al. Baseline immune state and T-cell clonal kinetics are associated with durable response to CAR-T therapy in large B-cell lymphoma. *Blood* 2024; 144:2490-502.