

## MEMORIA INMUNE INNATA - INMUNIDAD ENTRENADA (*TRAINED IMMUNITY*). CONCEPTOS ACTUALES E IMPLICANCIAS CLÍNICAS

MARÍA CECILIA FONCUBERTA, OLIVIA GELO, 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:** 18-IX-2025

**Aceptado:** 17-XI-2025

### Resumen

La inmunidad entrenada es un fenómeno de conocimiento creciente que redefine la visión clásica del sistema inmune innato, al demostrar que este puede desarrollar una memoria funcional duradera. Se caracteriza por una reprogramación epigenética y metabólica que amplifica la respuesta frente a nuevos estímulos, ya sean homólogos o heterólogos, de manera independiente de la inmunidad adaptativa. Entre los inductores conocidos se incluyen componentes microbianos, vacunas atenuadas, metabolitos y señales inflamatorias, aunque la magnitud y duración de esta memoria aún no están completamente establecidas.

Este trabajo revisa los mecanismos celulares y moleculares implicados en la inmunidad entrenada, resaltando sus beneficios potenciales en la defensa contra infecciones y en la vigilancia tumoral, pero también sus efectos adversos cuando la activación es persistente o desregulada, favoreciendo enfermedades inflamatorias crónicas. Se destaca la necesidad de identificar biomarcadores específicos y desarrollar técnicas accesibles que permitan cuantificar esta respuesta, evaluar su persistencia y su interacción con poblaciones inmunorreguladoras como las células mieloides supresoras (CMS).

Aunque inmunidad entrenada y CMS comparten escenarios fisiopatológicos comunes, como inflamación persistente y hemopoyesis de emergencia, los datos sugieren diferencias en sus orígenes y mecanismos inductores. Mientras las CMS constituyen solamente neutrófilos y monocitos que adquieren funciones inmu-

nosupresoras y protumorales, las células con inmunidad entrenada, mieloides y linfoides, se generarían en progenitores más primitivos, implicando una reprogramación más amplia del compartimiento inmune innato.

La inmunidad entrenada tiene enorme potencial preventivo y terapéutico. Sin embargo, su aplicación clínica requiere superar limitaciones técnicas y profundizar en sus mecanismos de inducción, regulación e interacción con otros sistemas inmunoreguladores y su modulación farmacológica.

**Palabras clave:** inmunidad entrenada, memoria inmune, epigenética, cáncer, inflamación

### Abstract

*Innate immune memory – Trained immunity: Current concepts and clinical implications*

Trained immunity is a phenomenon of growing understanding that redefines the classic view of the innate immune system by demonstrating its ability to develop long-lasting functional memory. It is characterized by epigenetic and metabolic reprogramming that enhances the response to new homologous or heterologous stimuli, independently of the adaptive immune system. Known inducers include microbial components, live attenuated vaccines, metabolites, and inflammatory signals, although the magnitude and duration of this memory are not yet fully established.

This work reviews the cellular and molecular mechanisms of trained immunity, highlighting its potential benefits in host defense and tumor surveillance, as well as its adverse effects when activation is persistent or dysregulated, leading to chronic inflammatory diseases. It emphasizes the need to identify specific biomarkers and develop accessible techniques to quantify this response, assess its persistence, and understand its interaction with immunoregulatory populations like myeloid-derived suppressor cells (MDSCs).

Although trained immunity and MDSCs share common pathophysiological scenarios, such as persistent inflammation and emergency hematopoiesis, data suggest differences in their origins and induction mechanisms. While MDSCs primarily affect neutrophils and monocytes with immunosuppressive functions, trained immunity cells, myeloid and lymphoid, appears to derive from more primitive progenitors, implying a broader reprogramming of the innate immune compartment.

Trained immunity holds enormous preventive and therapeutic potential. However, its clinical application requires overcoming technical limitations and gaining a deeper understanding of its induction and regulation mechanisms, its interaction with other immunoregulatory systems, and its pharmacological modulation.

**Key words:** trained immunity, immunologic memory, epigenetics, neoplasms, inflammation

## PUNTOS CLAVE

### Conocimiento actual

- La inmunidad innata puede desarrollar memoria entrenada mediante reprogramación epigenética y metabólica de células innatas y sus progenitores. Este fenómeno, inducido por diversos estímulos, protege contra infecciones y tumores, pero su desregulación se asocia a patologías inflamatorias crónicas.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este artículo revisa la inmunidad entrenada y su dualidad funcional (antitumoral vs. protumoral) en el microambiente tumoral, diferenciándola de las células supresoras mieloides. Subraya la necesidad urgente de biomarcadores para distinguir estas poblaciones celulares y avanzar en su aplicación clínica.

## Glosario de abreviaturas y términos

**BCG:** Bacilo de Calmette-Guérin.

**C/EBP $\beta$ :** CCAAT/enhancer-binding protein beta (proteína de unión a CCAAT/Potenciador beta).

**CLR:** C-type lectin receptor (Receptor de lectina tipo C).

**CLI:** Células linfoides innatas

**CMS:** Células mieloides supresoras

**CPH:** Células progenitoras hematopoyéticas

**G-CSF:** Granulocyte colony-stimulating factor (factor estimulante de colonias de granulocitos).

**DAMPs:** Damage-Associated Molecular Patterns (Estructuras moleculares asociadas a daño tisular).

**FAS:** Fas Receptor (receptor Fas). (Término que designa a un receptor de membrana, también conocido como CD95 o Apo-1, que induce la apoptosis celular al unirse a su ligando, FasL)

**IFN:** Interferón.

**mRNA:** messenger RNA (ARN mensajero)

**NETs:** Neutrophil extracellular traps (trampas extracelulares de neutrófilos)

**NK:** Natural killer (célula asesina natural)

**NKT:** Natural killer T (linfocitos T asesinos naturales)

**NOD-like:** Nucleotide-binding oligomerization domain (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos)

**PAMPs:** Pathogen-associated molecular patterns (estructuras moleculares asociadas a patógenos)

**PCR:** C-reactive protein (proteína C reactiva)

**PD-L1:** Programmed death-ligand 1 (ligando de muerte programada 1)

**PRRs:** Pattern recognition receptors (receptores de reconocimiento de patrones)

**PTX3:** Pentraxina-3

**RIG 1:** Retinoid acid inducible gene-1 (Gen 1 inducible por ácido retinoico)

**ROS:** Reactive oxygen species (Especies reactivas de oxígeno)

**SAA:** Serum amyloid A (Componente amiloide sérico A)

**STING:** Stimulator of interferon genes (estimulante de genes de interferón)

**T $\gamma\delta$ :** Linfocitos T gamma-delta

**TAM:** Tumor-associated macrophages (macrófagos asociados a tumor)

**TAN:** Tumor-associated neutrophils (neutrófilos asociados a tumor)

**TGF- $\beta$ :** Transforming growth factor-beta (factor de crecimiento transformante beta)

**TLR:** Toll-like receptor (receptor de tipo Toll)

**TNF:** *Tumor necrosis factor* (factor de necrosis tumoral)

**TRAIL:** *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF)

**VEGF:** *Vascular endothelial growth factor* (factor de crecimiento endotelial vascular)

El organismo humano se encuentra protegido frente a los agentes infecciosos, sus toxinas, los daños que estos ocasionan y las células que sufren transformaciones neoplásicas mediante una compleja red de células efectoras y moléculas solubles que, en conjunto, constituyen el sistema inmunológico. En la respuesta inmune antiinfecciosa y antitumoral participan activamente no solo los leucocitos, sino también otros tipos celulares (endoteliales, epiteliales, parenquimatosos, entre otros), así como múltiples componentes humorales (citoquinas, quimioquinas, complemento, reactantes de fase aguda, etc.).

La respuesta inmune está organizada en dos grandes ejes interrelacionados: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, las cuales difieren en mecanismos, especificidad y cinética.

La inmunidad innata se caracteriza por su rapidez de acción e involucra tanto las barreras naturales (piel y mucosas) como diversas poblaciones celulares. Entre estas destacan las de origen mielóide (neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas convencionales) y las de origen linfóide, tales como las células NK, las células linfoides innatas (CLI) y los linfocitos T no convencionales (linfocitos  $T\gamma\delta$  y NKT). El reconocimiento de microorganismos y del daño tisular depende de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), capaces de identificar PAMPs (estructuras moleculares asociadas a patógenos) y DAMPs (estructuras moleculares asociadas a daño tisular). A ello se suman mediadores humorales, entre los que se destacan el sistema de complemento y los llamados reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), el componente amiloide sérico A (SAA), la pentraxina-3 (PTX3) y las lectinas fijadoras de manosa (entre otras). Estas proteínas no solo constituyen biomarcadores de inflamación aguda o crónica, sino que además reconocen estructuras microbianas y virales, promueven la activación del complemento, la opsonización y

la fagocitosis, y modulan la inflamación, desempeñando un papel central en la defensa antiinfecciosa y en la reparación tisular<sup>1-6</sup>.

Por su parte, la inmunidad adaptativa utiliza como estrategia la enorme diversidad de linfocitos B y T, cada uno con receptores antigénicos específicos generados durante su desarrollo ontogénico. En el primer encuentro con un antígeno, la respuesta adaptativa es más lenta, ya que los linfocitos específicos deben activarse, proliferar y diferenciarse en células efectoras y células de memoria. Estas últimas pueden persistir por períodos prolongados, lo que permite que ante reexposiciones al mismo antígeno la respuesta sea más rápida, intensa y eficaz. Esta memoria también se refleja en el componente humoral, representado por las inmunoglobulinas con función de anticuerpos<sup>6,7</sup>.

Durante mucho tiempo se consideró que la inmunidad innata carecía de capacidad de modificar su respuesta frente a encuentros sucesivos con un mismo estímulo. Sin embargo, este concepto ha sido reevaluado a partir de evidencias que demuestran su capacidad de adaptación funcional mediante un proceso denominado “memoria inmune innata” o “inmunidad entrenada” (*trained immunity*). Este fenómeno involucra la reprogramación epigenética y metabólica de células innatas y/o de sus progenitores hematopoyéticos, permitiendo una respuesta potenciada frente a exposiciones posteriores, incluso frente a estímulos diferentes al estímulo inicial.

A diferencia de la memoria adaptativa, mediada por linfocitos B y T que generan células efectoras y de memoria, la memoria innata es consecuencia de cambios funcionales inducidos en células mieloides y NK, en otras células linfoides innatas y en linfocitos T no convencionales.

El estudio de esta forma de memoria inmunológica ha adquirido creciente relevancia por sus implicancias fisiológicas y patológicas. Por un lado, participa en la protección inespecífica contra infecciones y potencia la inmunidad antitumoral. Por otro, su desregulación se ha asociado a enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunes y degenerativas.

El presente trabajo revisa los mecanismos celulares y moleculares que sustentan el desarrollo de la inmunidad entrenada, así como sus

aplicaciones clínicas potenciales en contextos infecciosos y oncológicos, sus perspectivas terapéuticas y los riesgos derivados de su desregulación.

### Generalidades de la memoria inmune innata: “memoria entrenada” o “*trained immunity*”

En los últimos años, se ha demostrado que las células inmunes innatas pueden desarrollar memoria luego de un estímulo infeccioso o inflamatorio agudo, a la que se ha denominado “memoria entrenada” o “*trained immunity*”. Este fenómeno se caracteriza por una respuesta funcional más rápida e intensa ante una nueva exposición a estímulos o antígenos similares o distintos<sup>3,5,8-11</sup>. A diferencia de la memoria adaptativa, que es específica para el antígeno que la induce y se sostiene en el tiempo a través de linfocitos de memoria, la memoria inmune innata no es específica y posee un carácter temporal, aunque puede persistir durante semanas, meses o incluso años<sup>3,5,8</sup>.

La memoria inmune innata fue originalmente observada en plantas e invertebrados, organismos que carecen de inmunidad adaptativa<sup>12,13</sup>. En animales y humanos, las primeras evidencias de su existencia surgieron al observar que ciertas vacunas, como la BCG (antígeno de bacilo de Calmette-Guérin), así como otras vacunas con bacterias o virus atenuados, inducen una mayor reactividad en las células del sistema inmune innato frente al antígeno inyectado y además, confieren una protección no específica y prolongada contra otras infecciones bacterianas (p. ej., *Salmonella*, *Listeria*) y parasitarias (p. ej., malaria, leishmaniasis)<sup>3,9,14-18</sup>. Estudios posteriores revelaron que otros estímulos, como componentes de la membrana de bacterias y hongos ( $\beta$ -glucanos, muramil-peptidasa, lipopolisacáridos) o citoquinas inflamatorias (“inflamación aséptica”), también pueden inducir una respuesta de memoria inmune innata<sup>5,9,19</sup>. Más recientemente, se ha demostrado que diversas moléculas endógenas -componentes de la membrana, citoplasma o núcleo- liberadas en situaciones de estrés, daño o muerte celular, tales como alarminas (heme, vimentina, S100A), defensinas, ADN modificado, ATP, IL-18, neurotoxina de eosinófilos, entre otras, así como moléculas asociadas a alteracio-

nes metabólicas que inducen “inflamación estéril” (colesterol, urato monosódico, LDL oxidada) e incluso condiciones como la hiperglucemia y ciertos componentes de la dieta occidental, también pueden inducir memoria entrenada. Este hallazgo ha llevado a establecer una relación entre la inmunidad entrenada y la fisiopatología de enfermedades autoinflamatorias crónicas<sup>15,19,20</sup>. Aún no se comprende completamente por qué algunos componentes celulares inducen inmunidad entrenada y otros no lo hacen<sup>15,19</sup>.

### Mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo de la memoria inmune innata

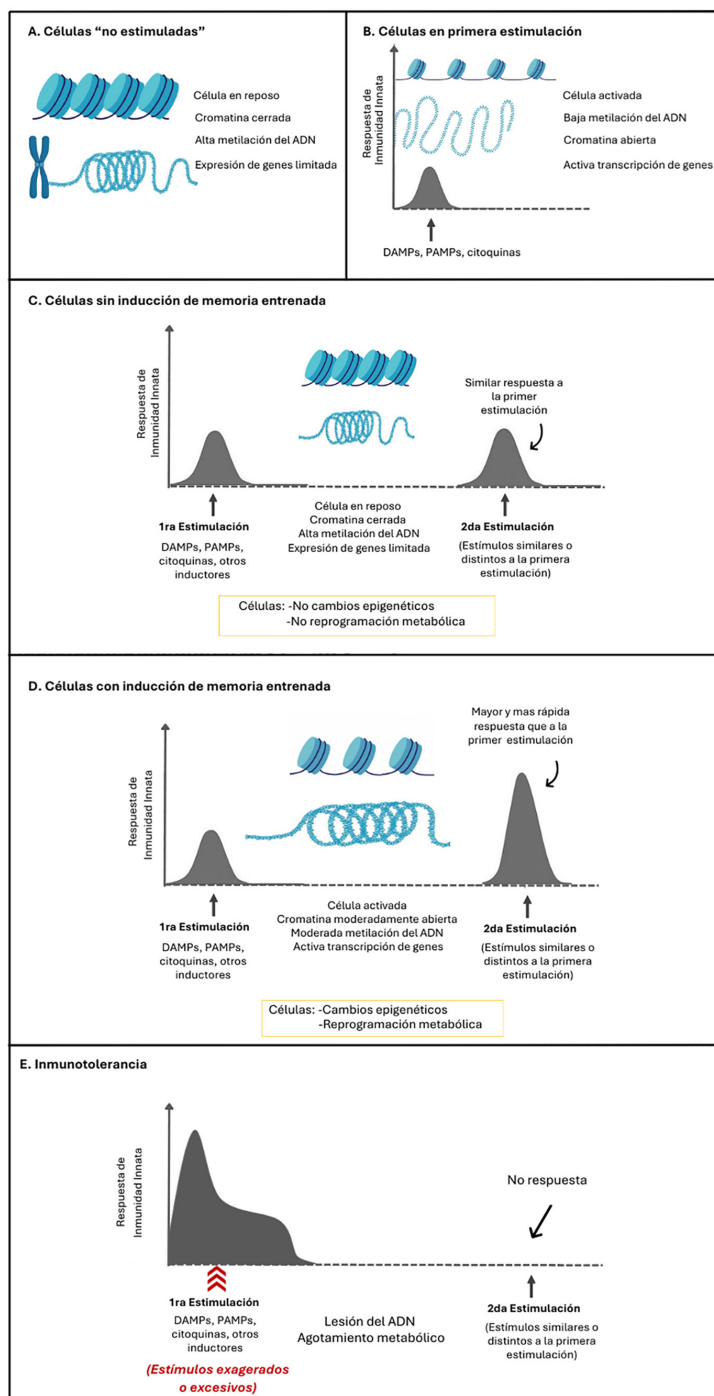
La memoria inmune innata fue observada inicialmente en células circulantes de vida media corta, lo cual no explicaba su persistencia prolongada. Este hecho llevó a investigar el papel de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), identificándose en ellas modificaciones epigenéticas que pueden transmitirse a sus células hijas y, en modelos experimentales, transferirse a otros animales mediante el trasplante de CPH<sup>5,8,11,18</sup>.

Los cambios epigenéticos son inducidos, como se ha mencionado, por moléculas relacionadas con patógenos, procesos inflamatorios, señales endógenas o vesículas extracelulares, y actúan mediante su unión a distintas clases de receptores de reconocimiento de patrones, tales como TLR (*toll like receptor*), NOD-like (*nucleotide-binding oligomerization domain*), RIG 1 (*retinoid acid inducible gene-1*), CLR (*c-type lectin receptor*), entre otros, localizados en diferentes compartimentos celulares, tanto a nivel de las CPH como de las células maduras del sistema inmune innato<sup>8,21</sup>.

Las modificaciones epigenéticas consisten en alteraciones en la metilación y acetilación del ADN y en la arquitectura de la cromatina, particularmente a nivel de genes reguladores de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias y del metabolismo celular (glucólisis aeróbica, metabolismo de ácidos grasos, entre otros)<sup>3,5,8,11,19,22-25</sup>.

La persistencia de una reducción moderada en la metilación del ADN después de la eliminación o control del estímulo inicial provoca una mayor apertura de la cromatina, facilitando ante estímulos posteriores una más rápida y eficiente activación de estos genes implicados en la respuesta inmune innata (Fig. 1 A, B, C, D)<sup>5,8,22</sup>.

**Figura 1** | Respuestas funcionales de las células inmunes innatas tras la estimulación. Representación esquemática de los diferentes estados de activación de una célula del sistema inmune innato (células progenitoras hematopoyéticas, neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas, NK, NKT, CLI,  $LT\gamma\delta$ ). A: Célula no estimulada, en estado de reposo, la expresión génica es limitada. B: Tras un primer estímulo, la célula se activa y aumenta la transcripción de genes. Posteriormente, puede seguir distintas vías: C: En una respuesta innata convencional, la célula retorna al estado de reposo y responde de manera similar a estímulos posteriores. D: Mediante la inducción de inmunidad entrenada, la célula sufre una reprogramación epigenética y metabólica que la mantiene en un estado activado, permitiendo una respuesta secundaria más rápida e intensa ante nuevos estímulos. E: Por el contrario, un estímulo inicial excesivo o prolongado puede provocar daño en el ADN o agotamiento metabólico, lo que induce un estado de inmunotolerancia con una respuesta nula o disminuida ante exposiciones subsiguientes



Desde el punto de vista funcional, la respuesta transcripcional es más rápida, potente y cualitativamente diferente. Se ha descrito en diversas células del sistema inmune innato- como neutrófilos, monocitos/macrófagos, células NK y células linfoides T no convencionales (innatas)- una reprogramación metabólica (glucólisis anaeróbica y metabolismo lipídico) que les confiere una mayor capacidad para la síntesis de enzimas citolíticas, degranulación, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), fagocitosis y generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), características celulares que han sido denominadas “fenotipo *trained*”<sup>21</sup>. Asimismo, se ha observado un aumento en la producción de citoquinas y una mayor capacidad de presentación de antígenos por parte de las células dendríticas<sup>3,5,8,21,22,26,27</sup>.

Las modificaciones epigenéticas y metabólicas que se producen en las CPH están mediadas por la activación de determinadas vías intracelulares y del factor de transcripción C/EBP $\beta$ , en un proceso similar al observado en la hematopoyesis de emergencia. Esta similitud ha llevado a considerar que la hematopoyesis de emergencia representa la fase inicial de la inmunidad entrenada y de la formación de células “*trained*”. Iguales cambios de vías de activación y de transcripción se han descrito en la generación de “células mieloides supresoras” (CMS)<sup>6,8,14,22,28,29</sup>.

Esta memoria inmune establecida en células derivadas de progenitores hematopoyéticos se ha denominado “memoria inmune central”<sup>3,5</sup>. Un fenómeno similar puede observarse en los macrófagos residentes tisulares presentes en distintos órganos (pulmón, hígado, intestino, sistema nervioso central). En estos casos, la inducción de la memoria requiere la cooperación de linfocitos T y la secreción local de IFN- $\gamma$ , y se la distingue como “memoria inmune innata periférica” o “*non-canonical tissue-trained immunity*”<sup>5,30,31</sup>. Este mecanismo parece desempeñar un papel clave en el control de infecciones bacterianas o virales localizadas en estos órganos (por ejemplo, virus sincicial respiratorio o virus de la hepatitis). Por otro lado, se ha demostrado que diversas células tisulares no inmunes, como células epiteliales, endoteliales y fibroblastos, pueden adquirir memoria ante estímulos inflamatorios. Esta capacidad les permite, ante nue-

vas exposiciones a citoquinas inflamatorias, activarse más rápidamente y mejorar la eficiencia en el reclutamiento de células inmunes innatas (como monocitos y macrófagos), lo que favorece una reparación tisular más acelerada. A este fenómeno se lo ha denominado “memoria inmune innata extendida” o “memoria inflamatoria”<sup>5,18,22,30</sup>.

La inducción de los cambios epigenéticos y metabólicos que conducen a la aparición de la memoria inmune innata depende de diversos factores. Entre ellos se incluyen la intensidad y el tipo de estímulo, la sensibilidad y respuesta de las células inmunes, así como la acción de factores reguladores de la respuesta, aún no completamente identificados. La inducción de la memoria inmune innata es más eficiente frente a estímulos de intensidad baja o moderada; estímulos muy débiles no son suficientes para desencadenarla, mientras que estímulos excesivamente intensos pueden provocar alteraciones estructurales en la cromatina, inducir cambios deletéreos en la metilación del ADN o generar agotamiento metabólico. Esto conduce a la supresión de la expresión génica y favorece un estado de inmunotolerancia, con una respuesta reducida o nula ante estímulos posteriores (Fig. 1 E)<sup>8,24,28</sup>.

### Memoria inmune innata y su rol en la respuesta frente a infecciones y en el control tumoral

La memoria inmune innata representa una función clave del sistema inmune innato en la resistencia y el control de infecciones. Su importancia es aún mayor en individuos que presentan inmunodeficiencias a nivel del sistema inmune adaptativo o en neonatos, quienes aún no han desarrollado una respuesta inmune adaptativa eficiente<sup>5,16,18,32</sup>.

La interacción entre la microbiota, el sistema inmune innato y la memoria inmune innata es un campo aún poco explorado, pero cumple un rol fundamental, particularmente en la inducción y modulación de la memoria inmune innata local en las mucosas, así como en la regulación de la memoria inmune central<sup>15,33,34</sup>.

La menor incidencia de diversas infecciones bacterianas, virales y parasitarias, así como la menor morbimortalidad observada en poblaciones de mayor riesgo –como neonatos, niños y

adultos mayores- tras la aplicación de vacunas con patógenos atenuados (BCG, antipoliomielítica oral, triple viral, entre otras), se ha asociado con cambios epigenéticos en las CPH y un aumento en la producción de IFN. Estos hallazgos sugieren que la estimulación del sistema inmune innato mediante vacunas y la consiguiente adquisición de inmunidad entrenada, constituye una estrategia eficaz para la prevención de infecciones inespecíficas en individuos inmunocomprometidos o ante situaciones epidémicas o pandémicas<sup>3,5,8,15</sup>. Durante la reciente pandemia de COVID-19, si bien los efectos de la vacuna BCG fueron poco claros o nulos, otras vacunas como la antipoliomielítica oral, la triple viral y la antiinfluenza demostraron ser eficaces para disminuir la gravedad del cuadro clínico asociado a la infección por SARS-CoV<sup>15,17,18,35</sup>.

Algunos adyuvantes de vacunas, como las nanopartículas lipídicas de apolipoproteína, actúan como coestimulantes y potencian tanto la intensidad como la duración de la respuesta inmune. Estos adyuvantes también inducen inmunidad entrenada y tienen un efecto sinérgico en la activación y modulación de la respuesta inmune adaptativa<sup>15,36</sup>. Actualmente se desarrollan vacunas que por el tipo de antígenos (incluyendo mRNA) o por los adyuvantes utilizados (BCG,  $\beta$ -glucanos, citoquinas, nanopartículas, etc.), estimulan simultáneamente la inmunidad innata y la adaptativa, potenciando sus interacciones<sup>18,37,38</sup>. Igualmente, vacunas basadas en mRNA de antígenos tumorales, asociadas a nanopartículas lipídicas, están siendo utilizadas en ensayos clínicos como una nueva estrategia de inmunoterapia en diversos tipos de cáncer<sup>39</sup>.

Se ha demostrado que las distintas células que componen el sistema inmune innato no constituyen una población homogénea, sino que presentan múltiples subpoblaciones con funciones diferenciadas y una notable plasticidad para modificar su actividad en respuesta a estímulos del microambiente, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas<sup>27,40-51</sup>. Al migrar a diferentes tejidos, son "reprogramadas" por señales del microambiente local, adquiriendo perfiles transcripcionales y funciones no canónicas específicas de ese órgano, como el soporte angiogénico en el pulmón o su contribución a la homeostasis hematopoyética en la médula ósea<sup>47</sup>.

En las enfermedades neoplásicas, las células del sistema inmune innato y adaptativo, son reclutadas activamente mediante señales generadas en el microambiente tumoral, constituyendo un componente fundamental de este entorno y que requiere una renovación constante<sup>9,52</sup>. Las células del sistema inmune innato pueden adoptar funciones tanto antitumorales como protumorales, con una polarización funcional dinámica modulada por complejas señales emitidas por las células tumorales y el microambiente tumoral -incluyendo quimioquinas, citoquinas, interacciones célula-célula y especialmente vesículas extracelulares-, mecanismos que aún no están completamente dilucidados<sup>53-58</sup>.

En el caso de los neutrófilos y monocitos/macrófagos, estudios realizados en modelos murinos y en pacientes con distintos tipos de tumores han permitido identificar, tanto en sangre periférica como en el tejido tumoral, subpoblaciones con características moleculares, fenotípicas y funcionales diferentes. Estas se agrupan y se han denominado esquemáticamente como neutrófilos asociados a tumor (TAN) y macrófagos asociados a tumor (TAM), con funciones antitumorales (N1/M1) o protumorales (N2/M2), respectivamente<sup>9,22,56,58-70</sup>. Los neutrófilos N1 son células activadas que presentan una mayor expresión de genes relacionados con la producción de citoquinas inflamatorias, citotoxicidad, generación de ROS, fagocitosis y presentación de antígenos. Su formación es inducida por IFN, TNF e IL-1 $\beta$ , y su perfil funcional presenta una gran similitud con el neutrófilo entrenado o "trained"<sup>21,52,71,72</sup>. Los neutrófilos N2 presentan un fenotipo inmunosupresor y proangiogénico, caracterizado por un aumento en la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), metaloproteinasas y PD-L1, así como una disminución en la expresión de genes codificantes para citoquinas, quimioquinas y mecanismos de fagocitosis. Su diferenciación es inducida por TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*- $\beta$ ), IL-10 y G-CSF (factor estimulante de colonias granulocíticas)<sup>52,62,72,73</sup>. Existe una considerable superposición funcional entre las propiedades inmunosupresoras y protumorales de las células N2 y M2 con las descritas para las CMS, lo que sugiere que podrían representar una misma población celular<sup>9,52,74,75</sup>.

Esta polarización funcional: pro o antitumoral, si bien existe y es útil como esquema de clasificación, no refleja la heterogeneidad ni la diversidad funcional observadas en otros estudios. Los neutrófilos pueden ser reprogramados y modificar su metabolismo y funciones. En el microambiente tumoral, se han identificado hasta seis subpoblaciones de neutrófilos con distintos perfiles fenotípicos, transcriptómicos, proteómicos, de expresión de ARN unicelular y metabólicos. Algunas de estas subpoblaciones presentan funciones aún no definidas o funciones neutras en relación con el crecimiento tumoral, aunque se ha señalado que la presencia y predominio de ciertas subpoblaciones se asocia con mayor agresividad tumoral y menor respuesta al tratamiento. Hallazgos similares han sido descritos para monocitos/macrófagos, aunque con menor grado de heterogeneidad<sup>50,56,58,62,67,72-74,76-82</sup>.

Algunos autores han propuesto que estas células no representan verdaderas subpoblaciones, sino diferentes estados transitorios de diferenciación, maduración o activación, o incluso diferentes formas de activación celular<sup>52,62,64,72,83</sup>. Por lo tanto, aún no está claro si estas células representan estados funcionales transitorios y reversibles, o si luego de determinadas modificaciones adquieren funciones definidas y estables.

Las células del sistema inmune innato, incluidas las NK y linfocitos T no convencionales (NKT, CLI y T  $\gamma/\delta$ ), ejercen su actividad antitumoral mediante diversos mecanismos: lisis de células tumorales por liberación de enzimas citolíticas, degranulación, formación de NETs, generación de ROS, fagocitosis y trogocitosis (endocitosis de porciones de la membrana plasmática de otra célula). También inducen apoptosis en células malignas mediante la liberación de ligandos para FAS (receptor de membrana) y TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF), que activan la vía de las caspasas. Además, favorecen la respuesta inmune adaptativa al activar células dendríticas, lo cual potencia la producción de citoquinas inflamatorias y la activación de linfocitos T y B<sup>9,22,53,60,62,77,84-86</sup>.

Estudios en modelos tumorales murinos y en pacientes con neoplasias han demostrado, que la actividad antitumoral de las células del sistema inmune innato puede inducirse, como ya

hemos referido, por su estimulación directa en el microambiente tumoral, mediante citoquinas inflamatorias, contacto célula-célula o vesículas extracelulares. Estos mismos estímulos, a nivel sistémico, también son los que inducen memoria inmune innata en las CPH, que genera células circulantes maduras con mayor capacidad de respuesta frente a nuevos estímulos, entre ellos los tumorales<sup>22,51,61,71,87-89</sup>. Sin embargo, aún no es bien conocido si, en el microambiente tumoral, la actividad antitumoral es distinta o mayor en las células ya activadas desde su etapa de progenitores hematopoyéticos, con respecto a las células maduras activadas en el propio tumor. No se ha determinado aún si la inducción e intensidad de la inmunidad entrenada antitumoral depende del tipo, volumen, agresividad o estadio evolutivo del tumor. Se ha observado que esta respuesta puede ser más eficiente en estadios iniciales del cáncer, cuando la carga tumoral es baja, mientras que en fases avanzadas predomina la actividad inmunosupresora protumoral de las CMS<sup>53,58,62,72,86,89-92</sup>. Esto apoyaría la hipótesis de que la inmunidad entrenada podría ser la primera línea de defensa frente al crecimiento inicial de las células tumorales. Un ejemplo clínico relevante es el de la instilación intravesical de BCG en cáncer de vejiga no invasivo, que ha demostrado eficacia antitumoral mediante activación de monocitos, producción de citoquinas y estimulación de la inmunidad adaptativa. Estudios más recientes indican que la inyección local o sistémica de BCG (incluyendo variantes como BCG-STING, estimulante de genes de interferón),  $\beta$ -glucano, muramil péptido o lipopolisacáridos, generan células con inmunidad innata entrenada, que tienen actividad antitumoral en diversos cánceres y enfermedades oncohematológicas, especialmente como adyuvantes de otros tratamientos<sup>22,38,93,94</sup>. No obstante, su uso clínico sigue siendo limitado y se requieren mayores estudios que aclaren mejor su mecanismo de acción, los tipos de tumores y estadios evolutivos que resultan más susceptibles, las vías de administración más eficaces y los posibles efectos adversos, para que su utilización como inmunoterapia antitumoral resulte más aceptada y utilizada<sup>14,22,71,91,94,95</sup>.

## Memoria inmune innata y su rol en la patogenia de enfermedades inflamatorias crónicas

Una activación desregulada o excesiva de la memoria inmune innata puede inducir efectos patológicos agudos o crónicos. En infecciones graves o inflamación sistémica grave, la estimulación excesiva puede producir modificaciones epigenéticas que llevan a inmunotolerancia e inmunosupresión, favoreciendo sobreinfecciones. Igualmente, puede silenciar genes asociados al metabolismo lipídico y la fagocitosis, disminuyendo la capacidad de respuesta del sistema inmune innato. Estos mecanismos también se han observado en macrófagos pulmonares en casos de sepsis, neumonías graves, traumas o cirugía<sup>15,96</sup>.

La persistencia de una respuesta inflamatoria exacerbada o la estimulación crónica de la memoria inmune innata por moléculas endógenas, pueden contribuir a la patogénesis de enfermedades inmunoinflamatorias crónicas como aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, autoinmunes y neurodegenerativas<sup>15,18,30,96,97</sup>. Los neutrófilos y macrófagos activados son las células efectoras más relacionadas con el daño tisular en estas enfermedades<sup>18,50,98</sup>. También se ha vinculado la desregulación de la inmunidad entrenada a condiciones como COVID prolongado y síndrome de fatiga crónica post-infecciosa<sup>99</sup>. Se han comunicado efectos similares relacionados con la hematopoyesis de emergencia persistente, lo cual puede explicarse por la generación aumentada de células del sistema inmune innato con memoria entrenada<sup>6,100</sup>. Si bien abolir o atenuar esta respuesta podría tener beneficios terapéuticos en estas enfermedades, su modulación farmacológica aún no está completamente comprendida y su supresión podría comprometer las defensas del organismo<sup>15</sup>.

## Conclusiones

El conocimiento de la inmunidad entrenada representa uno de los avances conceptuales más significativos en la comprensión del sistema inmune innato, al evidenciar su capacidad de generar una memoria funcional que modifica su respuesta ante estímulos posteriores. Este fe-

nómeno, caracterizado por una reprogramación epigenética y metabólica, a veces de larga duración, puede ser inducido por múltiples estímulos: productos microbianos, señales inflamatorias, daño tisular, moléculas endógenas, factores metabólicos y alimentarios. Esta revisión enfatiza que la inmunidad entrenada cumple un papel dual: por un lado, potencia la respuesta frente a infecciones y contribuye al control de procesos neoplásicos; por otro, puede participar en la patogenia de enfermedades inflamatorias crónicas cuando su activación es excesiva o desregulada. Esta ambivalencia funcional plantea importantes desafíos para su futura aplicación clínica ya que requiere una modulación precisa para evitar efectos deletéreos. Uno de los principales obstáculos para la translación clínica de estos conocimientos es la ausencia de biomarcadores específicos que permitan identificar de manera fiable las modificaciones celulares asociadas a la inmunidad entrenada. Asimismo, la ausencia de metodologías accesibles y estandarizadas para evaluar esta actividad funcional, tanto en células circulantes como tisulares, dificulta conocer con precisión el porcentaje de células “trained”, la duración del fenómeno y su distribución temporal, lo cual limita establecer con claridad su implicancia clínica en distintas patologías. Resulta fundamental avanzar en el desarrollo de técnicas que permitan identificar las células “trained”, y distinguir las de otras poblaciones del sistema inmune innato, especialmente de aquellas que presentan funciones inmunorreguladoras o inmunosupresoras o actividad anti o protumoral, incluyendo las CMS. También es esencial comprender mejor la posibilidad de coexistencia de estas poblaciones celulares y la capacidad de reversión funcional que pueden presentar según el estímulo recibido. Aunque tanto la inmunidad entrenada como las CMS comparten vínculos con la inflamación persistente y la hemopoyesis de emergencia, existen diferencias fundamentales en sus mecanismos de inducción y en las poblaciones celulares afectadas. Mientras que las CMS derivan predominantemente de CPH que dan origen a neutrófilos y monocitos con funciones inmunosupresoras, la inmunidad entrenada involucra una gama más amplia de células del sistema inmune innato, lo que sugiere una reprogramación de CPH diferentes. La divergen-

cia funcional entre estas células implica que los estímulos inductores, las vías de señalización y de activación celular también son distintos.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de continuar investigando los mecanismos moleculares y celulares que sustentan el desarrollo de la inmunidad entrenada, su interacción con otras poblaciones inmunorreguladoras y sus posibles aplicaciones terapéuticas. Comprender en profundidad estos procesos permitirá diseñar estrategias

inmunomoduladoras más eficaces y seguras, adaptadas a los contextos clínicos específicos de las enfermedades infecciosas, neoplásicas e inflamatorias crónicas.

---

**Agradecimientos:** A la Dra. Romina Gamberale por la revisión crítica del manuscrito, a la Prof. María Luisa Poljak por el apoyo técnico para el acceso bibliográfico y a la Dra. Paola Ochoa por la confección de los gráficos.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343:338–44.
2. Garlanda C, Bottazzi B, Magrini E, Inforzato A, Mantovani A. PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer. *Physiol Rev* 2018; 98:623–39.
3. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:375–88.
4. Mantovani A, Garlanda C. Humoral innate immunity and acute-phase proteins. *N Engl J Med* 2023; 388:439–52.
5. Vuscan P, Kischkel B, Joosten LAB, Netea MG. Trained immunity: General and emerging concepts. *Immunol Rev* 2024; 323:164–85.
6. Swann JW, Olson OC, Passequé E. Made to order: emergency myelopoiesis and demand-adapted innate immune cell production. *Nat Rev Immunol* 2024; 24:596–613.
7. Wang R, Lan C, Benlagha K, et al. The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm* 2024; 5:e714.
8. Bhargavi G, Subbian S. The causes and consequences of trained immunity in myeloid cells. *Front Immunol* 2024; 15:1365127.
9. Maiorino L, Daßler-Plenker J, Sun L, Egeblad M. Innate immunity and cancer pathophysiology. *Annu Rev Pathol* 2022; 17:425–57.
10. Netea MG, Quintin J, van der Meer JWM. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 2011; 9:355–61.
11. 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.
12. Reimer-Michalski EM, Conrath U. Innate immune memory in plants. *Semin Immunol* 2016; 28:319–27.
13. Lanz-Mendoza H, Contreras-Garduño J. Innate immune memory in invertebrates: Concept and potential mechanisms. *Dev Comp Immunol* 2022; 127:104285.
14. Andualet H, Hollams E, Kollmann TR, Amenyo N. BCG-induced immune training: interplay between trained immunity and emergency granulopoiesis. *J Mol Biol* 2023; 435:168169.
15. Ziogas A, Bruno M, van der Meel R, Mulder WJM, Netea MG. Trained immunity: Target for prophylaxis and therapy. *Cell Host Microbe* 2023; 31:1776–91.
16. Hu S, Xiang D, Zhang X, et al. The mechanisms and cross-protection of trained innate immunity. *Virology* 2022; 19:210.
17. Aaby P, Netea MG, Benn CS. Beneficial non-specific effects of live vaccines against COVID-19 and other unrelated infections. *Lancet Infect Dis* 2023; 23:e34–42.
18. Netea MG, Joosten LAB. Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 154:1079–84.
19. Jentho E, Weis S. DAMPs and innate immune training. *Front Immunol* 2021; 22:12:699563.
20. Liao W, Zai X, Zhang J, Xu J. Hematopoietic stem cell state and fate in trained immunity. *Cell Commun Signal* 2025; 23:182.
21. Domínguez-Andrés J, Dos Santos JC, Bekkering S, et al. Trained immunity: adaptation within innate immune mechanisms. *Physiol Rev* 2023; 103:313–46.
22. Sui Y, Berzofsky JA. Trained immunity inducers in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2024; 15:1427443.
23. 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.
24. Ratajczak MZ, Kucia M. Hematopoiesis and innate immunity: an inseparable couple for good and bad times, bound together by an hormetic relationship. *Leukemia* 2022; 36:23–32.
  25. Acevedo OA, Berrios RV, Rodríguez-Guilarte L, Lillo-Dapremont B, Kalergis AM. Molecular and cellular mechanisms modulating trained immunity by various cell types in response to pathogen encounter. *Front Immunol* 2021; 12:745332.
  26. Murphy DM, Mills KHG, Basdeo SA. The effects of trained innate immunity on t cell responses; clinical implications and knowledge gaps for future research. *Front Immunol* 2021; 12:706583.
  27. Murphy TL, Murphy KM. Dendritic cells in cancer immunology. *Cell Mol Immunol* 2022; 19:3–13.
  28. de Laval B, Maurizio J, Kandalla PK, et al. C/EBP $\beta$ -dependent epigenetic memory induces trained immunity in hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* 2020; 26:657–74.e8.
  29. Mitroulis I, Ruppova K, Wang B, et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. *Cell* 2018; 172:147–61.e12.
  30. Bekkering S, Domínguez-Andrés J, Joosten LAB, Riksen NP, Netea MG. Trained immunity: reprogramming innate immunity in health and disease. *Annu Rev Immunol* 2021; 39:667–93.
  31. Yao Y, Jeyanathan M, Haddadi S, et al. Induction of autonomous memory alveolar macrophages requires t cell help and is critical to trained immunity. *Cell* 2018; 175:1634–50.e17.
  32. Dagenais A, Villalba-Guerrero C, Olivier M. Trained immunity: A “new” weapon in the fight against infectious diseases. *Front Immunol* 2023; 14:1147476.
  33. Kim Y, Kamada N. The role of the microbiota in myelopoiesis during homeostasis and inflammation. *Int Immunol* 2023; 35:267–74.
  34. Fernandez Sanchez J, Maknoja AA, King KY. Blood and guts: how the intestinal microbiome shapes hematopoiesis and treatment of hematologic disease. *Blood* 2024; 143:1689–701.
  35. Netea MG, Ziogas A, Benn CS, et al. The role of trained immunity in COVID-19: Lessons for the next pandemic. *Cell Host Microbe* 2023; 31:890–901.
  36. Pulendran B, S Arunachalam P, O’Hagan DT. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20:454–75.
  37. Josefowicz SZ, Sun JC. Innate immunity-with an adaptive twist. *Immunol Rev* 2024; 323:5–7.
  38. Netea MG, Joosten LAB, van der Meer JWM. Hypothesis: stimulation of trained immunity as adjunctive immunotherapy in cancer. *J Leukoc Biol* 2017; 102:1323–32.
  39. Yaremenko AV, Khan MM, Zhen X, Tang Y, Tao W. Clinical advances of mRNA vaccines for cancer immunotherapy. *Med* 2025; 6:100562.
  40. Yáñez A, Bono C, Goodridge HS. Heterogeneity and origins of myeloid cells. *Curr Opin Hematol* 2022;29:201–8.
  41. Williams H, Mack C, Baraz R, et al. Monocyte differentiation and heterogeneity: inter-subset and interindividual differences. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 8757.
  42. Kiss M, Caro AA, Raes G, Laoui D. Systemic reprogramming of monocytes in cancer. *Front Oncol* 2020; 10:1399.
  43. Hellman L. Phenotypic and functional heterogeneity of monocytes and macrophages. *Int J Mol Sci* 2023; 24:14525.
  44. Heras-Murillo I, Adán-Barrientos I, Galán M, Wculek SK, Sancho D. Dendritic cells as orchestrators of anticancer immunity and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2024; 21:257–77.
  45. Rebuffet L, Melsen JE, Escalière B, et al. High-dimensional single-cell analysis of human natural killer cell heterogeneity. *Nat Immunol* 2024; 25:1474–88.
  46. Herro R, Grimes HL. The diverse roles of neutrophils from protection to pathogenesis. *Nat Immunol* 2024; 25:2209–19.
  47. Ballesteros I, Rubio-Ponce A, Genua M, et al. Co-option of Neutrophil fates by tissue environments. *Cell* 2020; 183:1282–97.e18.
  48. Carnevale S, Ghasemi S, Rigatelli A, Jaillon S. The complexity of neutrophils in health and disease: Focus on cancer. *Semin Immunol* 2020; 48:101409.
  49. Li C, Xiao M, Geng S, et al. Comprehensive analysis of human monocyte subsets using full-spectrum flow cytometry and hierarchical marker clustering. *Front Immunol* 2024; 15:1405249.
  50. Mildner A, Kim KW, Yona S. Unravelling monocyte functions: from the guardians of health to the regulators of disease. *Discov Immunol* 2024; 3:kyae014.
  51. Kalafati L, Hatzioannou A, Hajishengallis G, Chavakis T. The role of neutrophils in trained immunity. *Immunol Rev* 2023; 314:142–57.
  52. McFarlane AJ, Fercoq F, Coffelt SB, Carlin LM. Neutrophil dynamics in the tumor microenvironment. *J Clin Invest* 2021; 131:e143759
  53. Huang X, Nepovimova E, Adam V, Sivak L, Heger

- Z, Valko M, et al. Neutrophils in cancer immunotherapy: friends or foes? *Mol Cancer* 2024; 23:107.
54. Heinrich B, Korangy F. Plasticity of innate lymphoid cells in cancer. *Front Immunol* 2022; 13:886520.
  55. Tsioumpkou M, Krijgsman D, Leusen JHW, Olofsen PA. The role of cytokines in neutrophil development, tissue homing, function and plasticity in health and disease. *Cells* 2023; 12:1981
  56. Ng MSF, Kwok I, Tan L, et al. Deterministic reprogramming of neutrophils within tumors. *Science* 2024; 383:eadf6493.
  57. Yu X, Li C, Wang Z, et al. Neutrophils in cancer: dual roles through intercellular interactions. *Oncogene* 2024; 43:1163–77.
  58. Ng M, Cerezo-Wallis D, Ng LG, Hidalgo A. Adaptations of neutrophils in cancer. *Immunity* 2025; 58:40–58.
  59. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- $\beta$ : “N1” versus “N2” TAN. *Cancer Cell* 2009; 16:183–94.
  60. Chen S, Zhang Q, Lu L, et al. Heterogeneity of neutrophils in cancer: one size does not fit all. *Cancer Biol Med* 2022; 19:1629–48.
  61. Zhong J, Zong S, Wang J, et al. Role of neutrophils on cancer cells and other immune cells in the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2023; 1870:119493.
  62. Quail DF, Amulic B, Aziz M, et al. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. *J Exp Med* 2022; 219:e20220011
  63. Lecot P, Sarabi M, Pereira Abrantes M, et al. Neutrophil heterogeneity in cancer: from biology to therapies. *Front Immunol* 2019; 10:2155.
  64. Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16:601–20.
  65. Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D, Santoni A, Bonecchi R, Mantovani A. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer* 2020; 20:485–503.
  66. Benguigui M, Cooper TJ, Kalkar P, Schif-Zuck S, Halaban R, Bacchiocchi A, et al. Interferon-stimulated neutrophils as a predictor of immunotherapy response. *Cancer Cell* 2024; 42:253–65.e12.
  67. Koenderman L, Vrisekoop N. Neutrophils in cancer: from biology to therapy. *Cell Mol Immunol* 2025; 22:4–23.
  68. Sagiv JY, Michaeli J, Assi S, et al. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Rep* 2015; 10:562–73.
  69. Luyang H, Zeng F, Lei Y, He Q, Zhou Y, Xu J. Bidirectional role of neutrophils in tumor development. *Mol Cancer* 2025; 24:22.
  70. Tang Z, Hu J, Li XC, et al. A subset of neutrophils activates anti-tumor immunity and inhibits non-small-cell lung cancer progression. *Dev Cell* 2025; 60:379–95.e8.
  71. Kalafati L, Kourtzelis I, Schulte-Schrepping J, et al. Innate immune training of granulopoiesis promotes anti-tumor activity. *Cell* 2020; 183:771–85.e12.
  72. Antuamwine BB, Bosnjakovic R, Hofmann-Vega F, et al. N1 versus N2 and PMN-MDSC: A critical appraisal of current concepts on tumor-associated neutrophils and new directions for human oncology. *Immunol Rev* 2023; 314:250–79.
  73. Zilionis R, Engblom C, Pfirschke C, et al. Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species. *Immunity* 2019; 50:1317–34.e10.
  74. Kwak T, Wang F, Deng H, et al. Distinct populations of immune-suppressive macrophages differentiate from monocytic myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Cell Rep* 2020; 33:108571.
  75. Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol* 2021; 21:485–98.
  76. Xue R, Zhang Q, Cao Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity. *Nature* 2022; 612:141–7.
  77. Awasthi D, Sarode A. Neutrophils at the crossroads: unraveling the multifaceted role in the tumor microenvironment. *Int J Mol Sci* 2024; 25:2929
  78. Ugel S, Canè S, De Sanctis F, Bronte V. Monocytes in the tumor microenvironment. *Annu Rev Pathol* 2021; 16:93–122.
  79. Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol* 2019; 106:309–22.
  80. Gong Q, Chen X, Liu F, Cao Y. Machine learning-based integration develops a neutrophil-derived signature for improving outcomes in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2023; 14:1216585.
  81. Guglietta S, Krieg C. Phenotypic and functional heterogeneity of monocytes in health and cancer in the era of high dimensional technologies. *Blood Rev* 2023; 58:101012.
  82. Ammarah U, Pereira-Nunes A, Delfini M, Mazzone M. From monocyte-derived macrophages to resident macrophages-how metabolism leads their way in cancer. *Mol Oncol* 2024; 18:1739–58.

83. Eruslanov E, Nefedova Y, Gabrilovich DI. The heterogeneity of neutrophils in cancer and its implication for therapeutic targeting. *Nat Immunol* 2025; 26:17–28.
84. Di Ceglie I, Carnevale S, Rigatelli A, Grieco G, Molisso P, Jaillon S. Immune cell networking in solid tumors: focus on macrophages and neutrophils. *Front Immunol* 2024; 15:1341390.
85. Jacquelot N, Seillet C, Vivier E, Belz GT. Innate lymphoid cells and cancer. *Nat Immunol* 2022; 23:371–9.
86. Ponzetta A, Carriero R, Carnevale S, et al. Neutrophils driving unconventional T cells mediate resistance against murine sarcomas and selected human tumors. *Cell* 2019; 178:346–60.e24.
87. Gerber-Ferder Y, Cosgrove J, Duperray-Susini A, et al. Breast cancer remotely imposes a myeloid bias on haematopoietic stem cells by reprogramming the bone marrow niche. *Nat Cell Biol* 2023; 25:1736–45.
88. Mitroulis I, Kalafati L, Hajishengallis G, Chavakis T. Myelopoiesis in the context of innate immunity. *J Innate Immun* 2018; 10:365–72.
89. Eruslanov EB, Bhojnagarwala PS, Quatromoni JG, et al. Tumor-associated neutrophils stimulate T cell responses in early-stage human lung cancer. *J Clin Invest* 2014; 124:5466–80.
90. Singhal S, Bhojnagarwala PS, O'Brien S, et al. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung cancer. *Cancer Cell* 2016; 30:120–35.
91. Geller AE, Shrestha R, Woeste MR, et al. The induction of peripheral trained immunity in the pancreas incites anti-tumor activity to control pancreatic cancer progression. *Nat Commun* 2022; 13:759.
92. Pylaeva E, Korschunow G, Spyra I, et al. During early stages of cancer, neutrophils initiate anti-tumor immune responses in tumor-draining lymph nodes. *Cell Rep* 2022; 40:111171.
93. Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomed Pharmacother* 2020; 129:110393.
94. Atallah A, Grossman A, Nauman RW, et al. Systemic versus localized bacillus Calmette Guérin immunotherapy of bladder cancer promotes an anti-tumoral microenvironment: Novel role of trained immunity. *Int J Cancer* 2024; 155:352–64.
95. van Puffelen JH, Keating ST, Oosterwijk E, et al. Trained immunity as a molecular mechanism for BCG immunotherapy in bladder cancer. *Nat Rev Urol* 2020; 17:513–25.
96. Park HJ, Kim SM, Choi UY, Kim LK. Multifaceted roles of trained immunity in diverse pathological contexts. *BMB Rep* 2024; 57:431–40.
97. Bekkering S, Saner C, Riksen NP, Netea MG, Sabin MA, Saffery R, et al. Trained immunity: linking obesity and cardiovascular disease across the life-course? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31:378–89.
98. Prame Kumar K, Nicholls AJ, Wong CHY. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res* 2018; 371:551–65.
99. Humer B, Dik WA, Versnel MA. Advocating the role of trained immunity in the pathogenesis of ME/CFS: a mini review. *Front Immunol* 2025; 16:1483764.
100. 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.