



M.A.O.S. Lilia Peña Sánchez
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
penlil0390@yahoo.com.mx

Neutrófilos: ¿Una activación anómala en la inmunidad innata?

La inmunidad innata es la primera respuesta del sistema inmune contra una sustancia extraña y dañina; está conformada por diferentes células y “barreras” como la piel, las mucosas, las lágrimas y el ácido del estómago por mencionar algunas. Cuando hay una lesión y un microorganismo entra al cuerpo, las células del sistema inmune responden de forma rápida para tratar de destruirlo. A estas células se les denomina como leucocitos, los cuales se encuentran en el torrente sanguíneo, y cuando hay un daño son capaces de penetrar en los tejidos afectados. Esta respuesta innata es inmediata, congénita; no requiere un aprendizaje para contener al patógeno, no genera memoria de los encuentros con los invasores, ni registro de los antígenos con los que se enfrenta y no ofrece una protección específica contra futuras infecciones con el mismo microorganismo.

Uno de los principales leucocitos de la inmunidad innata son los neutrófilos, debido a que son las células más abundantes en el torrente sanguíneo y las primeras que participan en la defensa contra invasores externos, como bacterias, virus u hongos. Son los primeros en llegar a los sitios de daño e infección. Pueden ingerir (fagocitar) bacterias u otras células, ya que contienen en su interior gránulos con enzimas

digestivas, las cuales les permiten destruir a los componentes digeridos. Cuando hay un daño, los neutrófilos reciben señales quimioatrayentes, es decir, son atraídas al sitio, lo que les permite el paso del torrente sanguíneo al tejido afectado; estas señales pueden provenir de bacterias, proteínas del sistema del complemento o de los mismos tejidos dañados.

Por otro lado, los neutrófilos pueden activar un mecanismo alternativo a la fagocitosis y la desgranulación conocido como trampas extracelulares de neutrófilos (NET; del inglés *Neutrophil extracellular traps*) el cual fue descubierto por Brinkman en el año 2004 y se denominó como *NETosis*, un mecanismo de muerte celular del neutrófilo que cumple la función de microbicida, destruyendo e inhibiendo el crecimiento de los microorganismos, mediante la liberación de su material genético (ADN) en forma de red o malla que le permite “atrapar” a los agentes infecciosos, y se compone de una gran cantidad de agentes antimicrobianos principalmente, enzimas como la elastasa del neutrófilo y la enzima productora de toxinas mieloperoxidasa que usualmente quedan atrapadas en la misma red. Este mecanismo de defensa está diseñado para ayudar al cuerpo contra las infecciones de la manera más rápida posible, sin embargo, a veces la velocidad con la que actúan conlleva un alto precio.

Debido a que la respuesta de los neutrófilos es inespecífica, a veces no se contiene a tiempo y actúa de forma descontrolada, promoviendo una respuesta inflamatoria crónica por la liberación constante de una gran variedad de mediadores solubles (v.g. enzimas, especies reactivas de oxígeno, péptidos, etc.) que puede ser contraproducente y empeorar el problema en lugar de resolverlo. De hecho, los neutrófilos se han asociado a múltiples condiciones de daño inflamatorio como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria aguda

(SDRA), el asma, la fibrosis quística, algunas enfermedades vasculares y algunas enfermedades autoinmunes. Durante la pandemia del SARS-CoV-2, los neutrófilos se relacionaron con una mayor gravedad de COVID-19 debido a su implicación en la tormenta de citocinas, en la inflamación severa y la trombosis. Además, se encontró que los derivados de los NET como el ADN libre y la mieloperoxidasa unida al ADN presentes en suero de pacientes hospitalizados por COVID-19 se asocian a los niveles elevados de neutrófilos en sangre periférica. Asimismo, otras investigaciones demuestran una formación excesiva de los NET en los casos graves de COVID-19 con daño severo en el pulmón, lo que indica que los neutrófilos juegan un papel relevante en la patología del COVID-19.

Por ello, es necesaria una mayor investigación sobre los neutrófilos y su relevancia en ciertas patologías para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y limitar los efectos dañinos de los mismos sin afectar sus funciones protectoras.

NETosis, un mecanismo de muerte celular del neutrófilo que cumple la función de microbicida...

Referencias

- Yam J., et al. **Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NET), consecuencias de un suicidio celular.** *Gaceta Médica de México.* 2012; 148:68-75
- Camici G., de Larrañaga G. **Neutrophil extracellular traps: a-faced host defense mechanism.** *Med Clin (Barc).* 2013; 140(2):70-75
- Zhu Y., et al. **NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and beyond.** *Front immunol.* 2019; 13:838011.