

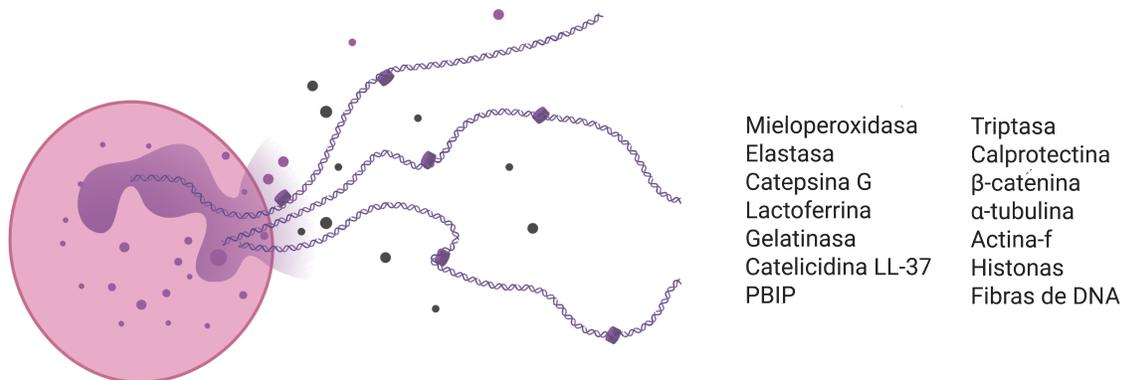


TRAMPAS EXTRACELULARES DEL NEUTRÓFILO (NET)



Los neutrófilos o polimorfonucleares son las primeras células que se reclutan en los sitios de inflamación, se mantienen en circulación durante pocas horas, y pueden considerarse uno de los principales elementos del sistema inmune innato debido a sus mecanismos efectores: la fagocitosis, la degranulación de su contenido al medio extracelular y la liberación de estructuras que tienen la capacidad de atrapar y eliminar al agente patógeno, estas últimas se conocen como trampas extracelulares del neutrófilo (NET). Recientemente se ha descrito la participación de las NET en la fisiopatología de ciertas enfermedades como sepsis, lupus eritematoso sistémico, apendicitis, psoriasis, trombosis venosa profunda, diabetes, entre otras.

Tras la activación del neutrófilo a través de diversos receptores, como los de tipo Toll (TLR), lectinas tipo C, lectinas de unión a ácido siálico (Siglecs), entre otros, se inicia una serie de procesos dinámicos intracelulares, que involucran la ruptura de la envoltura nuclear, la producción de especies reactivas de oxígeno a través del sistema de la NADPH oxidasa y el transporte de diversos componentes de los gránulos citoplasmáticos hacia el núcleo, principalmente mieloperoxidasa (MPO) y elastasa (EN); estas proteínas, en conjunto con la enzima PAD4, contribuyen a la descondensación del material nuclear, tras lo cual se rompe la membrana celular y las NET son liberadas al medio extracelular (Figura 1). Esto puede dar lugar a una forma de muerte celular conocida como NETosis. Existe evidencia de que las trampas extracelulares también pueden ser producidas por otras células diferentes al neutrófilo, como los macrófagos y los eosinófilos.



PBIP: Proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad

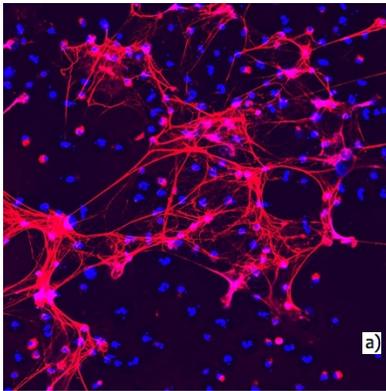
Figura 1. Componentes liberados en las trampas extracelulares del neutrófilo

Una vez que ha cesado el estímulo desencadenante, la eliminación de las NET se realiza por la endonucleasa sérica DNAsa-1, así como por la muerte misma del neutrófilo; la alteración de estos mecanismos se asocia a la presencia de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Ejemplos de patologías en las cuales las NET están implicadas son:

- **Lupus eritematoso sistémico:** durante cualquier proceso inflamatorio las NET son una fuente de cromatina extracelular y proteínas citosólicas del neutrófilo, la presencia en el medio extracelular de estas moléculas que previamente estaban ocultas del sistema inmune son un factor que puede inducir la formación de autoanticuerpos.

- Artritis reumatoide (AR): es una enfermedad asociada a un proceso inflamatorio crónico en el cual se producen anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados, estos anticuerpos contribuyen a la activación del neutrófilo quien, al activar los mecanismos del estallido respiratorio, favorece la citrulinización de más péptidos, lo cual está relacionado con la cronicidad de esta enfermedad.
- Sepsis: es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una exacerbación de la respuesta del hospedero a la infección. Las NET en esta enfermedad contribuyen al daño mediante citotoxicidad, se ha sugerido que anticuerpos liberados durante este proceso se unen a las NET, lo que conlleva al daño de las membranas celulares en diversos tejidos.
- Cáncer: es una enfermedad multifactorial, y uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, ya que es causa de aumento de la morbi-mortalidad en pacientes de edad pediátrica y adulta. En el contexto de malignidad, se sabe que es un defecto en la regulación de la proliferación celular, así como a la resistencia de la célula tumoral para invadir tejidos y órganos, entre otras causas descritas. Se ha observado que las NET capturan células tumorales en circulación y esto puede ocasionar micrometástasis a hígado.



a) Micrografía que muestra las NET liberadas ante un fármaco (levamisol). Se muestra el DNA (azul) formando un complejo con la elastasa del neutrófilo (rojo).
Fuente: NIAMS Systemic Autoimmunity Branch, Mariana J. Kaplan, M.C., Chief.

b) Micrografía que muestra a *Klebsiella pneumoniae* (rosa) atrapada en una NET (verde).
Fuente: Papayannopoulos et al. (2010) J. Cell Biol.191, 677-691. Published on : November 1, 2010.

Referencias:

- Amulic B, Hayes G. Neutrophil extracellular traps. Curr Biol 2011; 21(9):297-98.
- Amulic B et al. Neutrophil function: From mechanisms to disease. Ann Rev Immunol 2012; 30:459-89.
- Brinkmann V et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science 2004; 303(5663):1532-35.
- Yam-Puc JC, García-Marín L, Sánchez-Torres LE. Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular. Gac Méd Mex 2012; 148:68-75.
- Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nat Rev Immunol 2018; 18:134-147
- Brinkmann V, Neutrophil extracellular traps in the second decade. J innate Immun 2018; 10:414-421.

Última actualización: agosto 2019