

Netosis

Dr. Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga*

* Jefatura de Unidad de Cuidados Intensivos. Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

INTRODUCCIÓN

Los neutrófilos son células con núcleo lobulado (dos a cinco lóbulos) que tienen la capacidad fagocítica y parte integral de la respuesta inmune innata. Estas células reciben su nombre debido a que no se tiñen de manera regular con colorantes ácidos o básicos. Se forman y maduran en la médula ósea y, una vez activados, su vida media en el torrente sanguíneo es de siete a 10 horas. Tradicionalmente, se reconocía que el mecanismo de acción de los neutrófilos sobre los microorganismos se debía a la fagocitosis y la liberación de sus componentes en el fagosoma intracelular, así como a la acción de sustancias liberadas a la luz extracelular. Brinkmann y colaboradores describieron otro mecanismo en el cual la muerte del neutrófilo es parte importante de su acción inmunotrombótica, que se conoce actualmente como netosis.

NET (TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS)

Este mecanismo microbicida mediado por los neutrófilos fue descrito desde el 2004. Su principal característica es que se induce a la liberación extracelular de componentes de núcleo celular del neutrófilo con alto contenido de cromatina, microproteínas, citoesqueleto e histonas, que no sólo interactúan con otros componentes para formar trampas para los microorganismos, sino que también son mediadores de activación del sistema de coagulación, mecanismo conocido actualmente como inmunotrombosis. En la actualidad, se reconocen dos tipos de netosis: la netosis lítica y la netosis vital, aunque los estímulos pueden ser de origen diferente, se comparten los mecanismos iniciales de activación del neutrófilo y las diferencias con el mecanismo de necrosis y de apoptosis (en la netosis no hay activación de las vías de señalización de caspasas, ni fragmentación de ADN, como en la apoptosis y la ruptura de la envoltura nuclear ocurre al inicio del proceso y no en etapas tardías, como en la ne-

crisis). El mecanismo molecular que induce la netosis es mediado por la activación de receptores específicos de los neutrófilos que desencadenan una cascada de señalización mediada por la PKC (fosfocinasa C), la vía Raf-MEK-ERK, la activación del sistema NADPH oxidasa y la formación de ROS (sistema de óxido-reducción) que puede ser dependiente o independiente del mismo. Este proceso involucra el reordenamiento de la arquitectura nuclear y de los gránulos del citoplasma, la descondensación de la cromatina y la mezcla con los gránulos fagocitados (en el caso de que el neutrófilo fagocitara componentes o microorganismo de mayor tamaño) y los gránulos del citoplasma y la ruptura de la membrana celular que permite la liberación hacia el espacio extracelular de todos los componentes en la forma de NET (Figura 1).

Las NET funcionan como una barrera o red física que atrapa los microorganismos y componentes celulares activados y que son reclutados al sitio de lesión, lo que en teoría limita la diseminación de los microorganismos o sus

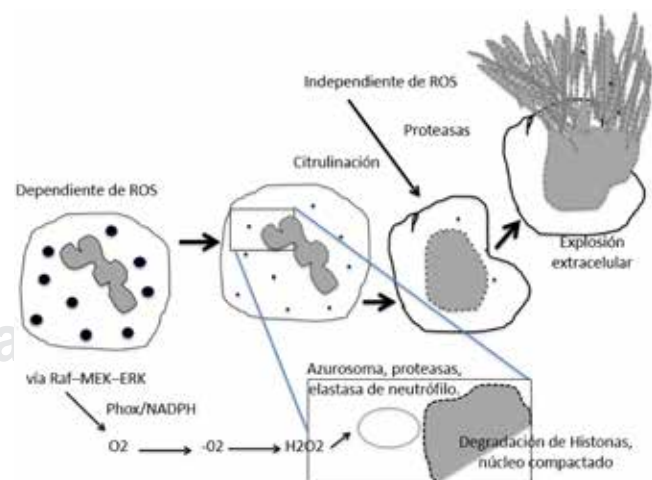


Figura 1. Netosis dependiente e independiente del sistema de óxido-reducción (ROS).

componentes, a su vez que activa y potencia el fenómeno de coagulación (Cuadro I).

NETOSIS E INFLAMACIÓN/INFECCIÓN

La activación del neutrófilo por contacto con microorganismos patógenos o estímulos inflamatorios conduce a la desintegración de la membrana nuclear y de la membrana de los gránulos citoplásmicos, descompactación de la cromatina nuclear (histonas), lo que permite la mezcla del contenido nuclear con proteínas granulares y citoplasmáticas, el neutrófilo se contrae y expulsan las NET. Este proceso es relativamente lento, entre dos a tres horas.

Múltiples estudios han demostrado que las NET juegan un papel importante en las primeras etapas de respuesta a la infección por varios microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania amazonensis*, virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y el virus de la influenza A H1N1.

NETOSIS Y TROMBOSIS

Las NET funcionan dando soporte estructural al trombo en formación debido a su afinidad por las histonas, el ADN, microproteínas y la acción de elastasas de neutrófilos, se facilita la adhesión de plaquetas activadas, eritrocitos, factor de von Willebrand, fibrina, así como la inhibición de la activación de la proteína C por acción sobre la trombomodulina y de la elastasa de neutrófilos que inhibe la activación del inhibidor del activador del factor tisular.

CONCLUSIONES

En la actualidad, la netosis es reconocida como un mecanismo fisiológico fundamental en la respuesta inmune innata. Este proceso fisiológico, a pesar de su importancia, tiene una regulación estrecha y puede ser participe en el proceso fisiopatológico de diferentes enfermedades, principalmente de origen autoinmunitario y vascular; el conocimiento de estos mecanismo puede ser importante para controlar esta desregulación para generar nuevas terapéuticas (Cuadro II).

Cuadro I. Componentes de las Net.

Componentes más frecuentes de las NET	
Elastasas, mieloperoxidasa, catepsina G, lactoferrina, gelatinasa ADN	Las elastasas de neutrófilos son el segundo componente más abundante, provenientes de los gránulos citoplásmicos Histona H1, H2A, H2B, H3, H4 ADN mitocondrial. El ADN proveniente del núcleo es el componente más frecuente de las NET, las histonas H2A y 2B son las más frecuentes
Actina, miosina-9, calprotectina Lisozima C, azurocidina, catalasa, LL37, proteinasa 3, pentraxina 3, microproteínas	Componentes del citoesqueleto Componentes de los gránulos citoplasmáticos

Cuadro II. Enfermedades en las que se ha documentado participación fisiopatológica de netosis.

Enfermedades	
Infeciosas	No infecciosas
Otitis media	Enfermedad de Alzheimer
Infecciones fúngicas	Enfermedad de ojo seco
Queratitis por protozoos	Psoriasis
Periodontitis	Fibrosis quística
Infecciones pulmonares por bacterias, virus y hongos	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Pielonefritis	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
Infecciones en el embarazo	Pancreatitis
Infecciones del tracto urinario	Colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, intestino irritable, apendicitis
Sepsis	Preeclampsia
	Enfermedad trombótica, enfermedad vascular cerebral, microangiopatía, síndrome antifosfolípidos, aterosclerosis
	Nefritis en lupus, vasculitis con ANCAS, artritis reumatoide, carcinoma de Lewis

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532-1535.
2. Dąbrowska D, Jabłońska E, Garley M, Sawicka-Powierza J, Nowak K. New aspects of the biology of neutrophil extracellular traps. *Arch Immunol Ther Exp*. 2018;66:273-281.
3. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs) formation and implications. *Acta Biochim Pol*. 2013;60:277-284.
4. Duffin R, Leitch AE, Fox S, et al. Targeting granulocyte apoptosis: mechanisms, models, and therapies. *Immunol Rev*. 2010;236:28-40.
5. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol*. 2012;189:2689-2695.
6. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, et al. The emerging role of NETs in venous thrombosis and immunothrombosis. *Front Immunol*. 2016;7:236-243.
7. Lipińska-Gediga M. Neutrophils, NETs, NETosis old or new factors in sepsis and septic shock? *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2017;49:235-240.
8. Pfeiler S, Stark K, Massberg S, Engelmann B. Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks. *Haematologica*. 2017;102:206-213.
9. Sollberger G, Ogmire-Tilley D, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization. *Developmental Cell*. 2018;44:542-553.
10. Abreu-Velez AM, Smith JG, Howard MS. Presence of neutrophil extracellular traps and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with vasculitides. *N Am J Med Sci*. 2009;1:309-313.
11. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophilscin atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis*. 2010; 210:1-13.
12. Ammollo CT, Semeraro F, Xu J, et al. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1795-1803.