



Autoinmunidad mediada por neutrófilos



ANDREA TORRES

Estudiante del Máster de Biotecnología Biomédica de la Universitat Politècnica de València

Los neutrófilos son células efectoras innatas claves en la defensa inmune gracias a su capacidad para migrar de la circulación a los sitios de infección y destruir los patógenos invasores. Por ello, contienen una amplia variedad de enzimas degradativas con gran potencial citotóxico. Para desempeñar este papel defensivo, los neutrófilos inactivos circulantes han de responder a las señales quimiotácticas o reguladoras y pasar al sitio de la infección. Todo ello implica el 'cebado' de las funciones del neutrófilo a través de la activación de cascadas quinasa, cambios en sus propiedades superficiales y la activación de la expresión génica *de novo* que resultan en una mayor capacidad citotóxica, una prolongación de su vida útil y funciones mejoradas para ser más efectivos erradicando al patógeno. Además de su función protectora, estas células tienen la capacidad de contribuir al daño tisular asociado con la inflamación y las enfermedades inflamatorias ya sea directamente debido a su activación inapropiada o a través de las citoquinas, quimiocinas y otras moléculas reguladoras derivadas de los mismos. Es el caso de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), la vasculitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad inflamatoria intestinal.

Los neutrófilos son células muy versátiles capaces de modular la respuesta inmune, desde el control de la hematopoyesis hasta la modulación de la función de las células T y B, y, por el contrario, si se activan de forma inadecuada, tienen una gran capacidad para generar daño tisular por la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), proteasas y otras moléculas, además de liberar una amplia variedad de citoquinas y quimiocinas una vez activados. A raíz de estos procesos, o incluso como resultado de la activación o apoptosis, pueden generarse neoepítomos derivados de neutrófilos. Los neutrófilos activados también pueden exponer, libe-

rar o generar neoepítomos que tienen el potencial de romper la tolerancia inmune, necesaria para evitar los fenómenos de autoinmunidad, y dar lugar a la generación de autoanticuerpos. Por ejemplo, en la vasculitis se generan anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilicos (ANCA) contra la proteinasa 3 o la mieloperoxidasa, los cuales son autoantígenos derivados de neutrófilos. Además, las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) liberadas por los mismos en condiciones inflamatorias también pueden ser una fuente de autoantígenos y con ello, generar autoinmunidad. En base a esto, es bien sabido que los neutrófilos pueden ser fuente de autoantígenos a través de la activación y desgranulación de los mismos, la apoptosis y los NETs. Todo ello puede inducir la modificación de las proteínas del huésped que conduce a la generación de neoepítomos y la exposición de proteínas nucleares, citoplasmáticas y ADN al sistema inmunológico que serán reconocidas como extrañas iniciando la respuesta autoinmune.

En relación con la autoinmunidad generada por la activación y desgranulación de neutrófilos, aunque generalmente durante el proceso de fagocitosis de los patógenos por parte de los neutrófilos no se liberan extracelularmente moléculas citotóxicas, esto sí que puede ocurrir ocasionalmente cuando la diana fagocítica es demasiado grande o durante la fagocitosis 'frustrada'. En esas situaciones, las enzimas granulares y las ROS liberadas pueden resultar en la modificación oxidativa de las proteínas séricas potenciando su antigenicidad y convirtiéndolas con ello en autoantígenos. Esta exposición de neoepítomos puede conducir a la pérdida de tolerancia inmune.

Por otro lado, a consecuencia de la corta vida media en circulación de los neutrófilos, los agentes proinflamatorios durante el proceso de inflamación pueden extender la vida útil de los neutrófilos consiguiendo

retrasar su apoptosis. Esta modulación de su vida media puede llevarse a cabo mediante modificaciones postraduccionales de los genes anti-apoptóticos como el *MCL-1*. También el antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) puede aumentar la supervivencia de los neutrófilos a través del secuestro de pro-caspasas. Esta modulación es muy rápida ya que no intervienen procesos que requieran biosíntesis *de novo*. Pero cuando tiene lugar la apoptosis, los neutrófilos apoptóticos sufren cambios en su membrana plasmática y con ello, en las propiedades superficiales, de manera que pueden resultar en la aparición de autoantígenos, como el ADN y las proteínas en su superficie celular. Si falla la eliminación de estas células apoptóticas por los macrófagos o células fagocíticas, tendrá lugar la exposición de autoantígenos que conducirán a la activación de las células dendríticas (CD), especialmente las células dendríticas plasmacitoides (pCD) que son cruciales para la tolerancia inmune asociada al aclaramiento de las células apoptóticas, como ocurre en el caso de la vasculitis autoinmune.

En cuanto a la formación de NETs y su implicación en la generación de autoinmunidad, los neutrófilos pueden

expulsar su cromatina con proteínas granulosas extracelulares en respuesta a patógenos y otros agentes, que acaba induciendo toda una gama de funciones a través de la supraactivación de la proteína C quinasa. Este ADN liberado puede estar asociado con proteínas catiónicas derivadas de neutrófilos, incluyendo las proteínas antimicrobianas y las histonas, que conducen a la exposición de neoepítomos que pueden romper la tolerancia inmune (Fig. 2). De hecho, las proteínas asociadas a NETs, aparte de tener funciones antimicrobianas, actúan también como autoantígenos. Concretamente, la exposición de autoantígenos que contribuyen a la generación de anticuerpos peptídicos citrulinados anti-dsDNA y anticíclicos se da en el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), el lupus juvenil eritematoso sistémico (JSLE) y la AR, contribuyendo por tanto con la autoinmunidad.

Los neutrófilos en sí mismos como los mecanismos que emplean en las diferentes formas de respuesta inmune son muy heterogéneos, reflejándose gran parte de esta variabilidad en su estado de desarrollo y de activación. No solo hay heterogeneidad dentro de la población de neutrófilos sino en las propias vías que emplean

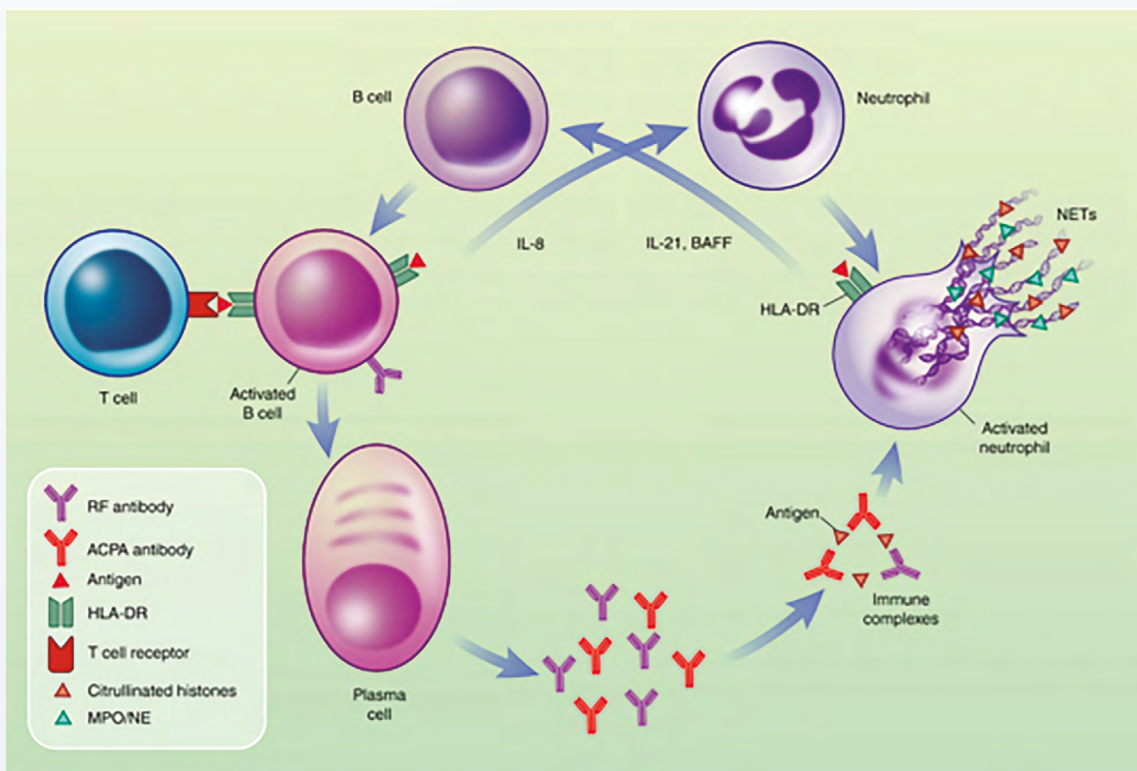


Figura 1. Entrecruzamiento de las células B y los neutrófilos en la artritis reumatoide, contribuyendo a la generación de autoinmunidad. Las células B activadas liberan citoquinas para interactuar con otras células inmunes que permite el reclutamiento de neutrófilos en la membrana sinovial. Las células B reciben ayuda de las células T con el cambio de clase y la hipermutación somática, lo que promueve el desarrollo de autoanticuerpos de manera dependiente de HLA-DR. Las células plasmáticas locales producen grandes cantidades de autoanticuerpos como los anticuerpos anti-citrulinados o el factor reumatoide. Estas formas de complejos inmunes activan la vía del complemento promoviendo la inflamación. Imagen tomada de Karmakar et al., 2021.



estas células para acceder a los tejidos inflamados, lo que plantea la posibilidad de una intervención selectiva. Concretamente, los neutrófilos divergen entre sí en la morfología nuclear, flotabilidad, marcadores de superficie, capacidad migratoria y fagocítica, generación de NETs y función inmunomoduladora, entre otras. La cuestión es, ¿podríamos aprovechar esta heterogeneidad de los neutrófilos como oportunidad terapéutica para las enfermedades autoinmunes? Este campo aún no ha sido explotado por lo que todo lo discutido a continuación es mera especulación. Al igual que ocurre con la quimioterapia contra el cáncer para las células que sufren mitosis frecuentes o poseen mutaciones específicas, la selectividad se podría lograr aprovechando las diferencias dentro de la población de neutrófilos.

En el caso de la artritis inflamatoria, como la AR, los datos experimentales implican a los neutrófilos tanto en el inicio como en la progresión de la enfermedad (Fig.1). Recientemente, se han identificado a los neutrófilos como una fuente de autoantígenos citrulinados en la articulación, la orofaringe y el pulmón. Una posible estrategia prometedora sería alterar la capacidad de los neutrófilos para generar autoantígenos citrulinados mediante la introducción de inhibidores de las enzimas peptidilarginina deiminasa; o bien mecanismos de bloqueo de reclutamiento a través del bloqueo de la integrina específica de neutrófilos y mediante antagonismo de quimiocinas. De igual modo, hay una fuerte evidencia del papel de los neutrófilos en LES, como se ha comentado anteriormente, mediante la generación de IFN-1 y la generación de NETs. De hecho, algunos pacientes con LES presentan autoanticuerpos contra la DNasa I, la enzima principal responsable del aclaramiento de NETs. Por tanto, podríamos plantear como estrategia terapéutica el bloqueo o la interferencia de la NETosis, aunque para ello necesitamos una mejor comprensión de este proceso. En la vasculitis, la infiltración neutrofílica en los vasos sanguíneos es una característica común. Una diana interesante podría ser

los neutrófilos CD177^{Pos} en la vasculitis anti-PR3 asociada a ANCA, con el fin de interferir con la capacidad de CD177 para unirse a PR3 que es la diana de los autoanticuerpos c-ANCA a la superficie de los neutrófilos. También podría funcionar el bloqueo de las integrinas de los neutrófilos β_2 , las vías de activación intracelular y los NETs.

Conclusión

Existe una evidente contribución de los neutrófilos a los procesos que conducen a la autoinmunidad y, por tanto, a ciertas patologías autoinmunes. En algunas de estas enfermedades el papel es muy claro, como el caso de la AR, LES y la vasculitis asociada a ANCA; si bien en otras no está tan claro por lo que se requiere más investigación. Además, aunque la hipótesis de los NETs en la autoinmunidad es muy atractiva, es poco probable que sea responsable de todas las enfermedades inflamatorias sistémicas. En cualquier caso, estos hallazgos tienen un gran interés biomédico, pues podemos soñar con desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a los neutrófilos gracias a su amplia variedad de fenotipos. Estamos ante una posible nueva alternativa para recomponer y mantener la tolerancia inmune de forma eficaz frente a los inmunosupresores inespecíficos y frente a las actuales estrategias para restaurar la tolerancia central y periférica, ambas esenciales en la autoinmunidad.

Sin embargo, es inevitable preguntarse si esta variación fenotípica podría reflejar el impacto del ambiente al que se ha expuesto el paciente en los neutrófilos y servir, por tanto, como biomarcador diagnóstico o pronóstico, o en el mejor de los casos, predictivo. ¿Sería posible? Quedan aún muchas preguntas por resolver por lo que estoy segura de que, conforme mejor comprendamos la biología de los neutrófilos, se abrirá un abanico aún más grande de posibilidades para la manipulación selectiva de este linaje con fines terapéuticos.

REFERENCIAS

- Burn, G. L., Foti, A., Marsman, G., Patel, D. F., & Zychlinsky, A. (2021). The Neutrophil. *Immunity*, 54(7), 1377–1391. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.006>
- Grieshaber-Bouyer, R., & Nigrovic, P. A. (2019). Neutrophil Heterogeneity as Therapeutic Opportunity in Immune-Mediated Disease. *Frontiers in immunology*, 10, 346. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00346>
- Karmakar, U., & Vermeren, S. (2021). Crosstalk between B cells and neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunology*, 164(4), 689–700. <https://doi.org/10.1111/imm.13412>
- Nakazawa, D., Masuda, S., Tomaru, U., & Ishizu, A. (2019). Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nature reviews. Rheumatology*, 15(2), 91–101. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0145-y>
- Thieblemont, N., Wright, H. L., Edwards, S. W., & Witko-Sarsat, V. (2016). Human neutrophils in auto-immunity. *Seminars in immunology*, 28(2), 159–173. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.004>