

Inflamación y Neurodegeneración en Esclerosis Múltiple: el papel de los neutrófilos, NETs y el inflamasoma NLRP3

Eva Fernández Vega¹, Juan Mozas Gutiérrez². Tutoras: Irene cuadrado Berrocal¹, Raquel Reyes Manzanas².

¹ Dpt. Farmacología, Farmacognosia y Botánica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

² Dpt. Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica e idiopática del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la desmielinización axonal progresiva y consiguiente neurodegeneración. Dentro de esta enfermedad, pese a que la respuesta principal está mediada por linfocitos T y macrófagos, existe otra población inmunológica con un papel clave recientemente descrito: los neutrófilos. Estas células destacan en la patogénesis de la EM concretamente a través de la formación de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs), que se han relacionado con la activación del inflamasoma NLRP3. Ambos mecanismos fisiológicos con función antimicrobiana e inflamatoria se relacionan con el daño a las vainas de mielina propio de esta enfermedad. Actualmente la investigación sobre esta enfermedad se realiza mayoritariamente empleando el modelo murino de encefalitis autoinmune experimental (EAE).

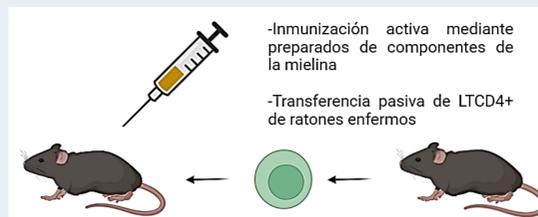


Figura 1: Generación de modelo murino de encefalitis autoinmune experimental (EAE) para el estudio de esclerosis múltiple (EM).

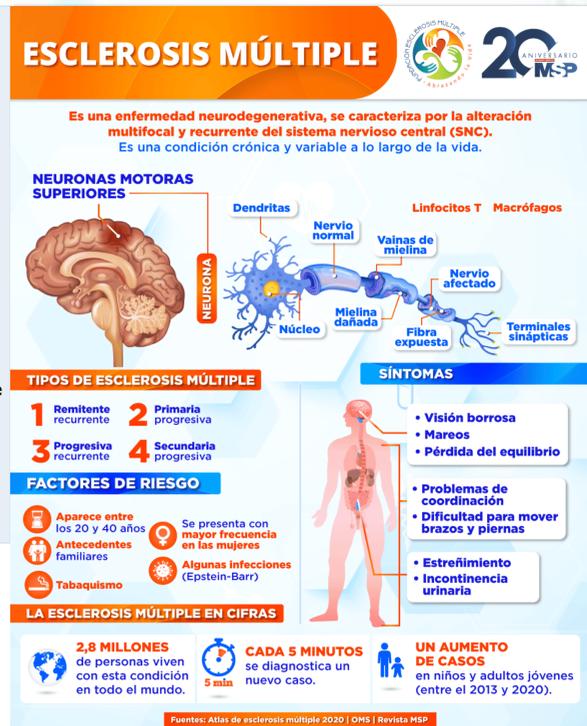


Figura 2: Principales características sobre la esclerosis múltiple (EM).

Neutrófilos

Los neutrófilos, células efectoras mayoritarias del sistema inmunitario innato, han sido identificados en lesiones de EM en el SNC y en la circulación periférica de pacientes con dicha enfermedad, presentando además una menor tasa de apoptosis y mayor tasa de desgranulación, indicativas de un fenotipo activado. Su papel en la patogénesis parece multifacético, incluyendo la inducción de la inflamación, la modulación de la barrera hematoencefálica y la interacción con otras células inmunitarias presentes en el SNC. También destaca su papel activador de linfocitos T productores de interleuquina 17 (IL-17) y en la inducción de la diferenciación Th17, en ambos casos regulando la expresión génica modulando la función de RORγ. Por último, se ha propuesto que la infiltración de neutrófilos en el SNC está mediada por quimioquinas y moléculas de adhesión endotelial.

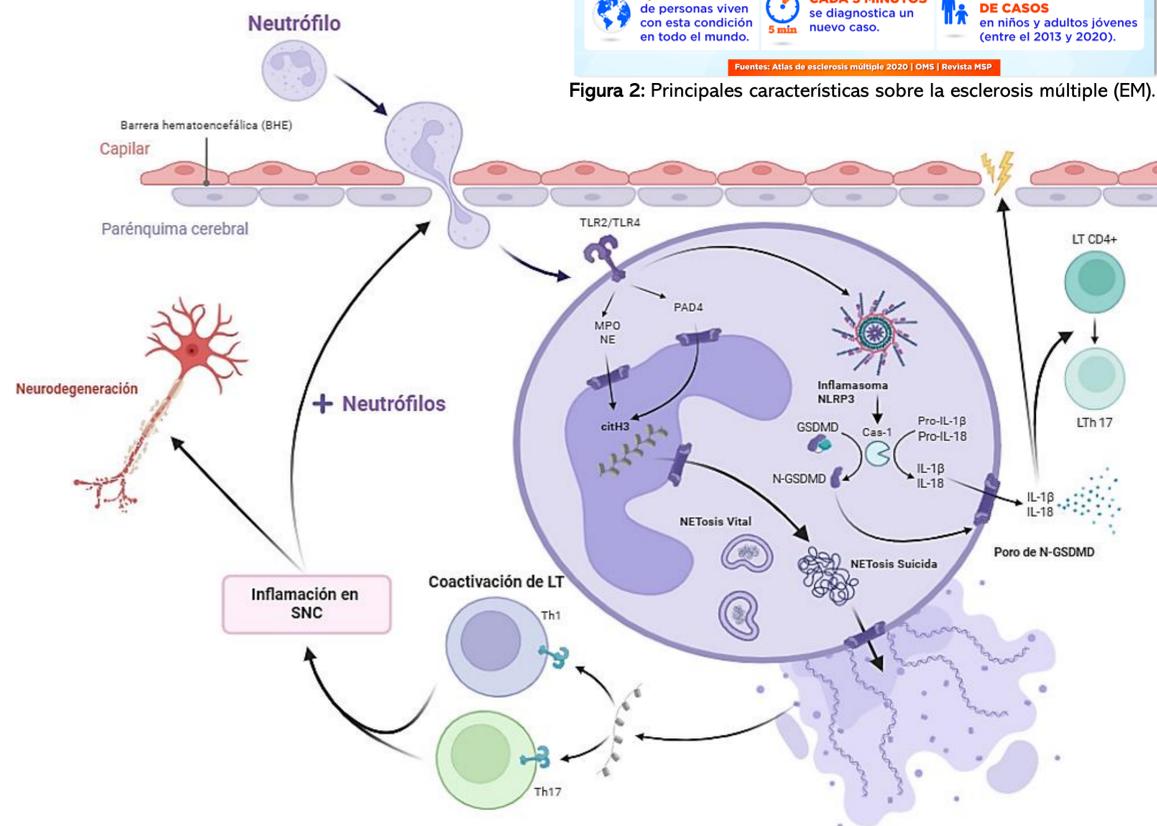


Figura 3: Papel de neutrófilos, NETs y NLRP3 en el contexto de esclerosis múltiple. En un contexto inflamatorio los neutrófilos son reclutados a través de citoquinas e interacciones con el endotelio infiltrándose en el parénquima cerebral. Allí reconocen patrones moleculares de daño mediante múltiples receptores. Algunos receptores como los TLR 2 y 4 activan la NETosis y el ensamblaje del inflamasoma NLRP3. La inflamación derivada por ambos procesos supone una señal de coactivación linfocitaria que contribuye al deterioro axonal y a cronificar la inflamación en el SNC.

NETs y EM

Las Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs) son estructuras de cromatina y proteínas agregadas liberadas por los neutrófilos como parte de su respuesta antimicrobiana. En la EM, las NETs han sido detectadas en lesiones desmielinizantes y se asocian con la activación de células inmunitarias, destacando los linfocitos Th17, y con el daño tisular. Se ha sugerido que diversos estímulos, como la presencia de patógenos o de factores proinflamatorios, pueden desencadenar la formación de NETs en la EM, lo que contribuye a la exacerbación del proceso inflamatorio y la progresión de la enfermedad.

Inflamasoma NLRP3

El inflamasoma NLRP3 es un complejo multiproteico que regula la inflamación y la respuesta inmunitaria innata. Se ha demostrado que está activado en la EM, lo que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-1β (IL-1β) y la interleuquina-18 (IL-18). Estas citoquinas pueden promover la inflamación y el daño tisular en el SNC, contribuyendo así a la patogénesis de la EM. Además, se ha sugerido que el inflamasoma NLRP3 puede modular la respuesta de los neutrófilos y la formación de NETs en la EM, lo que amplifica la respuesta inflamatoria y la progresión de la enfermedad.

Conclusiones

1. Los neutrófilos son células implicadas en la patogénesis de la EM, influyendo en la inflamación y el daño tisular en el SNC, así como en la diferenciación a linaje Th17 y activación de linfocitos Th17.
2. Las Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs) participan en la activación de células inmunitarias como los linfocitos Th17 y en la generación de daño tisular en la EM, contribuyendo a la cronicidad del proceso inflamatorio.
3. El inflamasoma NLRP3 está activado en la EM y regula la respuesta inmunitaria innata, destacando su papel en la activación de neutrófilos y la inducción de NETosis. Por todo ello, influye en la progresión de la enfermedad y supone junto a las NETs una diana terapéutica a estudiar.

Referencias



Contacto

evfern08@ucm.es
jmozas01@ucm.es