Los neutrófilos: ¿chile del que pica o del que no pica?

SAUL KARR DE LEÓN, EVELIA L. COSS NAVARRETE Y MARION E. G. BRUNCK

"Hace unos días me comí un chile serrano; se veía igual que un jalapeño, pero me resultó re-picoso", dijo una turista a la señora de los chiles. "¡Aún me cuesta distinguir las sutiles diferencias entre la variedad de chiles mexicanos, y eso puede resultar peligroso!".

Al igual que los chiles, que pueden aparentar ser iguales pero resultar unos más picantes que otros, los neutrófilos también pueden variar en su forma de responder ante distintas situaciones, a pesar de parecer similares.

Muy populares, como los jalapeños

Los neutrófilos se originan y maduran en nuestra médula ósea. Una vez liberados, viajan por la sangre, patrullando todo el cuerpo hasta encontrar un sitio que requiera su apoyo. En los órganos que tienen más contacto con potenciales patógenos, como el pulmón, se encuentra una mayor cantidad de neutrófilos. Aquellos neutrófilos "viejos" que no encontraron tejido que necesite apoyo o patógenos para eliminar, regresan a la médula ósea o van al hígado para esperar el final de su vida. Este proceso deja espacio para la abundante nueva generación de neutrófilos: ¡cada día se producen 100 mil millones de neutrófilos nuevos en nuestro cuerpo!

Al igual que los jalapeños, los chiles más populares y consumidos en México, los neutrófilos son abundantes y esenciales en su respectivo contexto. Representando el 70% de las células en la sangre humana, los neutrófilos suelen ser los primeros en llegar a un sitio de infección o daño. Poseen múltiples herramientas para matar patógenos y proteger el cuerpo, un tema que exploraremos más adelante.

En estudios con ratones sanos, se ha descubierto que existen diferencias entre los neutrófilos de machos y hembras, así como variaciones según la edad. Igualmente, en humanos se han observado diferencias en los neutrófilos provenientes de mujeres y hombres. Por ejemplo, en las mujeres, los neutrófilos se activan por ciertas citocinas, debido principalmente a procesos hormonales.

Neutrófilos contra los microbios

Así como a los mexicanos les encanta el chile, a los neutrófilos les fascinan las bacterias. Por ejemplo, son capaces de engullir bacterias por completo y digerirlas, un proceso conocido como fagocitosis. Además, liberan compuestos al ambiente para atrapar y matar microorganismos, y, con el mismo propósito, hasta su propio ADN puede formar redes pegajosas, conocidas como trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés). También producen moléculas de comunicación, las citocinas, para llamar a otros leucocitos al rescate.

Pero una respuesta exagerada puede ser contraproducente. Por ejemplo, en pacientes con COVID-19, se ha observado producción excesiva de citocinas y la liberación irregular de NETs. Esto puede dañar el tejido pulmonar y aumentar la severidad de la infección.

¿Chipotle o jalapeño?: neutrófilos en cáncer

Aunque su función principal es proteger al cuerpo contra bacterias, los neutrófilos también participan en otros procesos de enfermedad, como el cáncer. En estudios con ratones, se ha observado que los neutrófilos pueden estar asociados a tumores promoviendo su desarrollo (neutrófilos protumorales) o impidiéndolo (neutrófilos antitumorales). En este sentido, los neutrófilos son como el jalapeño y el chipotle: mientras que el chile jalapeño representa la defensa activa del cuerpo contra las infecciones, el chipotle, que es un jalapeño secado y ahumado, simboliza la complejidad y la transformación potencial de estas células en el ambiente del cáncer.

Cuando pides "del que no pica" y te hace daño: neutrófilos y autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes surgen cuando las células inmunitarias, que normalmente nos protegen de agentes patógenos, comienzan a reconocer y atacar nuestros propios órganos y tejidos. Un ejemplo claro de esto es el lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad crónica autoinmune que puede afectar diversos órganos y tejidos en el cuerpo. Se ha observado que, en pacientes con LES, los neutrófilos presentan alteraciones en la producción de una de sus herramientas, las especies reactivas de oxígeno, y en la respuesta a ciertas citocinas, especialmente a IFN-α.

Además, en el LES se ha descrito un subgrupo especial de neutrófilos que promueven la inflamación en el cuerpo. Estos neutrófilos, conocidos como de baja densidad debido a su "menor peso" observado tras la centrifugación de la sangre, se diferencian de los neutrófilos comúnmente estudiados. Aunque están presentes con frecuencia en personas con LES, también han sido identificados en otras enfermedades y, sorprendentemente, ¡incluso en personas sanas!

Herramientas para entender a los neutrófilos: citometría y secuenciación del transcrptoma

Históricamente, los neutrófilos se han estudiado bajo el microscopio, utilizando colorantes especiales que muestran la hermosa variedad de su núcleo y una apariencia granular en su interior. A pesar de esto, a nivel microscópico no se puede apreciar completamente el potencial oculto que poseen para combatir microbios.

La citometría de flujo ha permitido avanzar en este estudio, posibilitando la medición de moléculas específicas tanto en la superficie como en el interior de estas células, así como evaluar algunas de sus funciones (ver Figura 1). Sin embargo, esta técnica tiene limitaciones en cuanto al número de moléculas y funciones que se pueden estudiar simultáneamente.

Para obtener una visión más integral del funcionamiento de los neutrófilos, se ha empezado a utilizar la secuenciación del transcriptoma. Este análisis es similar a tomar una fotografía en la que se pueden observar cientos de procesos simultáneamente, cada uno con el mismo nivel de detalle. La imagen que obtenemos depende del momento y el lugar en el que se toma la foto; de manera similar, el transcriptoma ofrece una captura de los procesos celulares en un momento específico. El ARN analizado en los estudios del transcriptoma (Figura 1) nos puede indicar qué procesos moleculares están activos bajo condiciones particulares. Si quieres saber más sobre este tema, te recomendamos el artículo sobre Lupus en el número 2 de 'El infocito'.

Mediante el análisis transcriptómico, podemos acceder a toda la información contenida en un órgano, tejido o célula. Este método puede

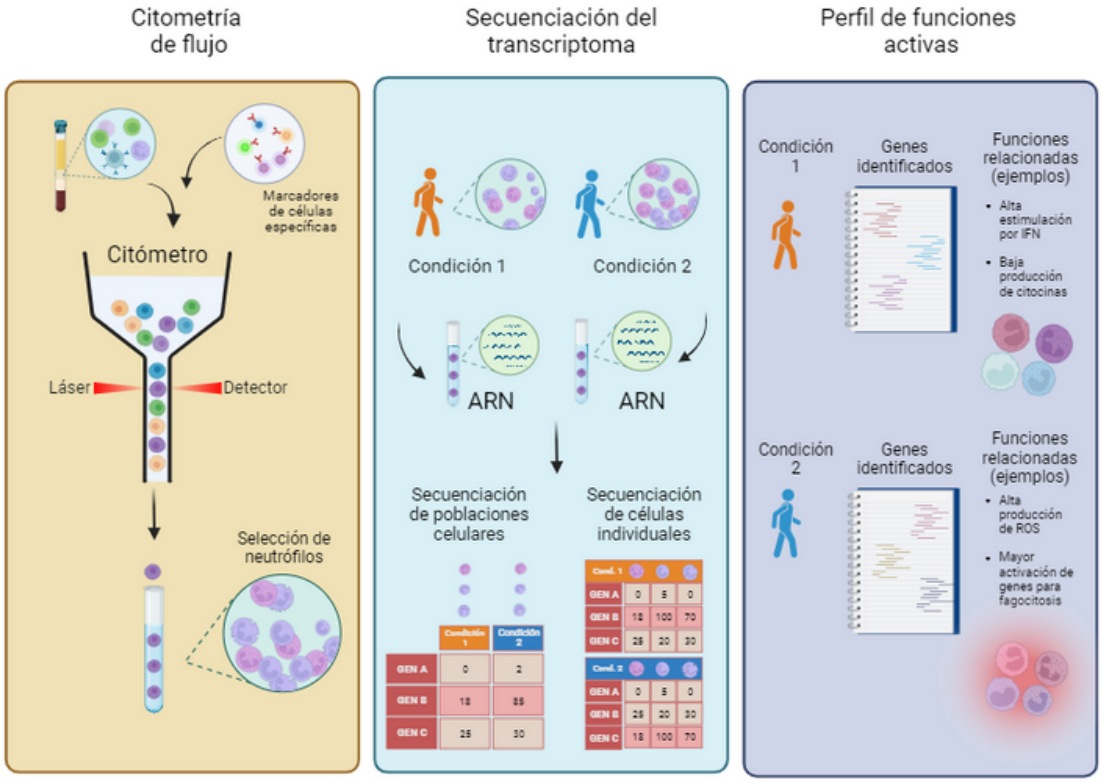

Figura 1. Los neutrófilos son estudiados y caracterizados por medio de técnicas de alta resolución como la citometría de flujo y la secuenciación de su transcriptoma, aunque cada una mide aspectos diferentes. Los datos obtenidos a través de estas herramientas nos permiten sacar conclusiones sobre, por ejemplo, el estado de activación y otros procesos celulares que ocurren bajo distintas condiciones en las muestras de un estudio. Figura creada en Biorender.com.

considerarse como un manual de instrucciones que detalla las características y funciones de la muestra analizada. Con las técnicas recientes para obtener transcriptomas, es posible analizar la información genética incluso de una sola célula. A diferencia de las técnicas anteriores, que implican analizar la información de una población celular de un cultivo o tejido, el análisis de células individuales proporciona una comprensión más profunda de las funciones a nivel celular, permitiendo así la identificación de nuevos subtipos celulares. Por ejemplo, nos interesa la diferencia entre los neutrófilos, y recientemente se ha aplicado la técnica de células únicas para explorar esta diversidad. ¡Hay mucho por descubrir en este tema!

Al obtener la lista de genes activos y su nivel de actividad, podemos intentar deducir las funciones y procesos que ocurren dentro de las células. Esto nos ayuda a clasificar la variedad de neutrófilos y comprender sus diferencias, como las que existen entre un "chile que pica" y uno que "no pica".

¿Por qué estudiar la diversidad de los neutrófilos?

Hay múltiples razones. Con el creciente problema de la resistencia a los antibióticos, es crucial entender cómo podemos potenciar la eficacia de nuestras células en la lucha contra las bacterias. El estudio detallado de los neutrófilos nos ayuda a comprender su papel como protagonistas en el sistema inmune. En el futuro, podríamos ser capaces de seleccionar los neutrófilos más adecuados para situaciones específicas, como la lucha contra el cáncer, basándonos en sus perfiles funcionales obtenidos mediante citometría y transcriptómica. Esto nos acercaría a una terapia personalizada y adaptada a los individuos, enfocada en combatir enfermedades o infecciones específicas, algo similar a elegir los mejores chiles verdes para una salsa deliciosa.

En conclusión...

Así como el chile enriquece un plato con su sabor único, los neutrófilos enriquecen nuestra comprensión de la biología humana con su extraordinaria capacidad de adaptación y respuesta. Seguir explorando la diversidad de los neutrófilos es clave para desarrollar tratamientos más efectivos y precisos, permitiéndonos combatir de manera más efectiva las enfermedades y mejorar la salud en general.

REFERENCIAS

1. Ng, L. *y col.* Nature Reviews. Immunology (2019). DOI: 10.1038/s41577-019-0141-8
2. Uribe-Querol, E. *y col.* Journal of Immunology Research (2015). DOI: 10.1155/2015/983698
3. Zhang, D., *y col.* Nature (2015). DOI: 10.1038/nature15367
4. Wirestam, L., *y col.* (2019). Frontiers in Immunology. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02734
5. Blanco-Camarillo, C., *y col.* (2021). Frontiers in Immunology. DOI: 10.3389/fimmu.2021.672520

LAS MENTES CREATIVAS

Saul Karr de Leon
Tecnológico de Monterrey.
Nuevo León, México.

Evelia Lorena Coss Navarrete
Laboratorio Internacional de Investigación del Genoma Humano. Querétaro, México.

Marion E. G. Brunck
Tecnológico de Monterrey.
Nuevo León, México.
Contacto: marion.brunck@tec.mx