

## Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en la etiología o regulación de la vasoclusión en la drepanocitosis

Neutrophil anticytoplasm antibodies: in the ethiology and regulation of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease

Rinaldo Villaescusa Blanco<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3590-9997>

Ada Amalia Arce Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9884-0611>

Ana María Guerreiro Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8626-7720>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

Recibido: 03/02/2020

Aceptado: 12/11/2020

### **Al Director:**

*Se ha demostrado la presencia de anticuerpos naturales anticitoplasma de neutrófilos (NANCA), en individuos sanos.<sup>(1,2)</sup> Los autoanticuerpos naturales se producen en las células B presentes en la zona marginal esplénica, en particular las células B-1, independientemente de estímulos antigénicos externos. Son codificados por genes de la línea germinal dirigidos contra antígenos propios, modificados o no, polirreactivos, de bajo título, baja afinidad. Permanecen conservados durante toda la vida; generalmente son de clase IgG o IgM y su función fundamental es la regulación homeostática de tejidos bajo condiciones fisiológicas.<sup>(3)</sup>*

*Se conoce, la participación de los neutrófilos en el fenómeno de vasoclusión y daño endotelial vascular en enfermos con anemia falciforme.<sup>(4)</sup> La sensibilización del neutrófilo que se produce en un entorno proinflamatorio presente en esta enfermedad provoca la translocación de proteínasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO)*

del citoplasma a la membrana celular externa lo que induce la síntesis de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), la unión de estos últimos a los neoantígenos expresados en los neutrófilos permite su activación, contribuyendo significativamente a la oclusión y daño endotelial en estos enfermos.<sup>(4,5)</sup>

Con el objetivo de establecer la posible participación de los anticuerpos anteriormente mencionados, NANCA y ANCA, tanto en la regulación como en la etiología del fenómeno de oclusión y daño endotelial, se determinaron los niveles de anti-PR3 y anti-MPO mediante un ensayo inmunoenzimático en 30 enfermos adultos con anemia falciforme (HbSS) durante la crisis vasoclusiva y en 35 enfermos en estado basal. Como grupo control se estudiaron 30 individuos sanos con características similares en cuanto a edad, sexo y color de piel. Se empleó la prueba t Student para comparar los grupos estudiados. El nivel de significación se definió como  $p < 0,05$ . Los resultados se muestran en la tabla.

**Tabla** - Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: antimieloperoxidasa (anti-MPO) y antiproteinasa 3 (anti-PR3), en enfermos con anemia falciforme en diferentes estadios clínicos

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	Estado basal (n = 35)	Crisis vasoclusiva (n = 30)	Controles sanos (n = 30)
Anti MPO (U /mL)	168,0 ± 30,2	241,0 ± 32,4 (**)	166,0 ± 26,7
Anti PR3 (U /mL)	135,2 ± 22,2	192,6 ± 28,3 (**)	133,5 ± 18,0

(\*\*) Significativamente elevados comparado con el grupo control y enfermos en estado basal ( $p < 0,001$ )

Los resultados obtenidos en el grupo de individuos sanos indican que los ANCA forman parte del arsenal de NANCA presentes en el organismo, importantes para mantener el sistema inmune bajo control. Estos datos sugieren que en los enfermos en estado basal se establece una competencia entre los NANCA y los ANCA por los sitios de unión PR3 y MPO presentes en la membrana celular del neutrófilo sensibilizado, que favorece a los primeros inhibiendo su activación y desarrollo posterior del fenómeno oclusivo donde el neutrófilo tiene una participación importante. En aquellos enfermos sometidos a condiciones inflamatorias adversas, donde la vida media del neutrófilo se incrementa significativamente, los NANCA se ven desplazados en su accionar inhibitorio con relación a los ANCA posibilitando la unión de estos últimos a

los neoantígenos PR3 y MPO, la activación del neutrófilo y posterior desarrollo de las crisis vasoclusivas en estos enfermos.

*De todo lo anterior, es posible sugerir, que el mecanismo de acción de los NANCA pudiera estar dado por la interferencia a la unión de los ANCA a los antígenos PR3 y MPO, lo que inhibe la activación del neutrófilo inducida por estos últimos. Aun cuando las crisis vasoclusivas en la anemia falciforme se considera un mecanismo multifactorial resultaría interesante profundizar en la confrontación entre: ANCA patogénicos vs NANCA no patogénicos que pudiera aclarar las interrogantes existentes en un fenómeno tan complejo como la crisis vasoclusiva en la anemia falciforme.*

## Referencias bibliográficas

1. Cui Z, Zhao MH, Segelmark M, Hellmark T. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals. *Kidney Int.* 2010 Sep;78(6):590-7. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.198>.
2. Jeffs LS, Peh CA, Nelson A, Tan PG, Davey E, Chappell, et al. IgM ANCA in healthy individuals and in patients with ANCA-associated vasculitis. *Immunol Res.* 2019:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-019-09091-x>
3. Lutz HU, Binder CJ, Kaveri S. Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease. *Trends Immunol.* 2008; 30(1):43-51. DOI: <https://10.1016/j.it.2008.10.002>
4. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette P. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood.* 2016;127(7):801-9 DOI: [10.1182/blood-2015-09-618538](https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-618538)
5. Morriello F, Neutrophils and Inflammation: Unraveling a New Connection. *Biol Med.* 2016; 8:1-3. DOI: [10.4172/0974-8369.1000325](https://doi.org/10.4172/0974-8369.1000325)

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

### **Contribuciones de los autores**

*Rinaldo Villaescusa Blanco:* concepción de la idea, selección de la bibliografía utilizada, análisis de la información, redacción del borrador, revisión de su contenido intelectual y aprobación de la versión que va a publicarse.

*Ada Amalia Arce Hernández:* recopilación de la información, redacción y revisión crítica de su contenido intelectual, y aprobación de la versión que va a publicarse.

*Ana María Guerreiro Hernández:* recopilación de la información, realización del estudio de anticuerpos, recopilación de la información, redacción del manuscrito y aprobación de la versión que va a publicarse.