



Impact of Hypoxia on Neutrophil Degranulation and Inflammatory Response in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Patients

Autora del comentario: Dra. Silvia Castillo Corullón. *Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valencia. INCLIVA.*

María Magallón, Silvia Castillo-Corullón, Lucía Bañuls, Teresa Romero, Daniel Pellicer, Alberto Herrejón, María Mercedes Navarro-García, Cruz González, Francisco Dasí.

Antioxidants (Basel). 2024 Sep 2;13(9):1071. doi: 10.3390/antiox13091071.

El DAAT se considera cada vez más un trastorno en el que los neutrófilos desempeñan un papel clave en la inflamación asociada a la patología. La activación de los neutrófilos aumenta su capacidad para dañar los tejidos a través de la proteasa, las especies reactivas del oxígeno (ROS) y la liberación de citoquinas proinflamatorias, además su activación excesiva conduce a la hipoxia local y al daño tisular. Esta es el primer estudio que determina los efectos de la hipoxia sobre la degranulación de neutrófilos y la producción de citocinas en pacientes con DAAT.

En la investigación se analizaron neutrófilos aislados de 54 pacientes pediátricos con DAAT (31 MZ; 8 SZ; 15 ZZ) y 7 controles (MM) expuestos a hipoxia (1 % O₂) durante 4 h.

La degranulación de los neutrófilos se evaluó midiendo los niveles de elastasa (NE), mieloperoxidasa (MPO), lactoferrina y metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9) mediante métodos basados en inmunoensayo. Se observó un aumento de la degradación de neutrófilos en pacientes con DAAT incubados en hipoxia durante 4 h y estimulados con TNF-alfa y fMLP, también un aumento significativo de la liberación de NE ($p = 0,015$), MPO ($p = 0,042$), lactoferrina ($p = 0,015$) y MMP-9 ($p = 0,001$) en pacientes con DAAT en comparación con los controles. Se observó una tendencia asociada al riesgo fenotípico (ZZ > SZ > MZ) que no alcanzó significación estadística, principalmente como consecuencia del bajo tamaño de la muestra.

Los niveles de citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-1 beta, IL-6 y TNF-alfa) y antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) se evaluaron mediante un método basado en Luminex, con el fin de determinar si la hipoxia induce cambios significativos en la producción de citoquinas. En los resultados se muestra un aumento estadísticamente significativo de la IL-8 ($p = 0,019$) y una tendencia al aumento de la IL-1 beta ($p = 0,3196$). El aumento de la IL-8 en la AATD puede dar lugar a una acumulación excesiva de neutrófilos en los pulmones, incrementando la liberación de elastasa y otros mediadores inflamatorios que contribuyen al daño alveolar y al desarrollo de enfisema. La IL-1 β interviene en procesos inflamatorios agudos y crónicos. Su elevación en pacientes con DAAT sugiere una activación continua de la inflamación, que puede acelerar la degradación del tejido pulmonar y exacerbar la EPOC asociada al DAAT. No se encuentran cambios significativos en los niveles de IL-6 ($p = 0,7329$). También se objetiva una disminución del TNF-alfa, citocina proinflamatoria con funciones complejas en la inflamación y la apoptosis. Las citocinas antiinflamatorias



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

muestran una disminución de IL-10 ($p = 0,05703$) y un aumento de IL-4 ($p = 0,057$) aunque no son significativos. La IL-10 es una citocina antiinflamatoria crucial para limitar la respuesta inflamatoria y prevenir el daño tisular excesivo. La reducción de la IL-10 en pacientes con DAAT puede exacerbar la inflamación y el daño tisular al no contrarrestar adecuadamente las citocinas proinflamatorias y podría contribuir a la rápida progresión de la enfermedad pulmonar y hepática en estos pacientes. La IL-4 es una citocina asociada a la respuesta inmunitaria humoral y a la activación de las células Th2. Su aumento en el DAAT puede indicar un cambio hacia una respuesta inmunitaria de tipo Th2, menos eficaz para hacer frente a las infecciones y más propensa a la inflamación crónica y la fibrosis. Este cambio puede agravar los problemas pulmonares y hepáticos al promover un entorno inflamatorio crónico.

En conclusión, en el trabajo se observa un aumento de la degranulación de los neutrófilos y del ambiente proinflamatorio en los neutrófilos de pacientes con DAAT en condiciones de hipoxia fisiológica con un desbalance entre las citoquinas a favor de la inflamación, teniendo en cuenta las limitaciones del trabajo (el bajo número de pacientes ZZ y SZ reclutados).