



O *Burst* Oxidativo Dos Neutrófilos Humanos Na Defesa Imune Inata: Uma Análise Detalhada Do Seu Papel Vital No Organismo

Ana Ramalho, Adelaide Sousa, Eduarda Fernandes, Marisa Freitas¹

LAQV, REQUIMTE, Laboratory of Applied Chemistry, Department of Chemical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Porto, 4050-313 Porto, Portugal

RESUMO

Os neutrófilos são componentes fundamentais na resposta imune inata e, em condições normais, representam cerca de 40 a 70% dos leucócitos circulantes no sangue humano. Estas células constituem a primeira linha de reconhecimento e defesa do organismo contra agentes agressores e/ou estímulos inflamatórios. Um dos mecanismos utilizados pelos neutrófilos para a eliminação de um agente agressor passa pela produção de espécies reativas, nomeadamente espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio, num processo denominado por *burst* oxidativo. Trata-se de um processo complexo, mas essencial à homeostasia do organismo, sendo por isso descrito em detalhe neste artigo.

Palavras-chave: *Stress* oxidativo; Espécies reativas; Neutrófilos; *Burst* oxidativo.

O QUE SÃO NEUTRÓFILOS?

Os elementos figurados do sangue incluem o plasma, as células do sangue e as plaquetas. Nas células do sangue destacam-se os eritrócitos, também denominados por hemácias ou glóbulos vermelhos, e os leucócitos ou glóbulos brancos. Por sua vez, os leucócitos dividem-se em agranulócitos, que incluem os linfócitos e os monócitos, e granulócitos, de que fazem parte os basófilos, eosinófilos e neutrófilos (Figura 1) (Tigner, 2021).

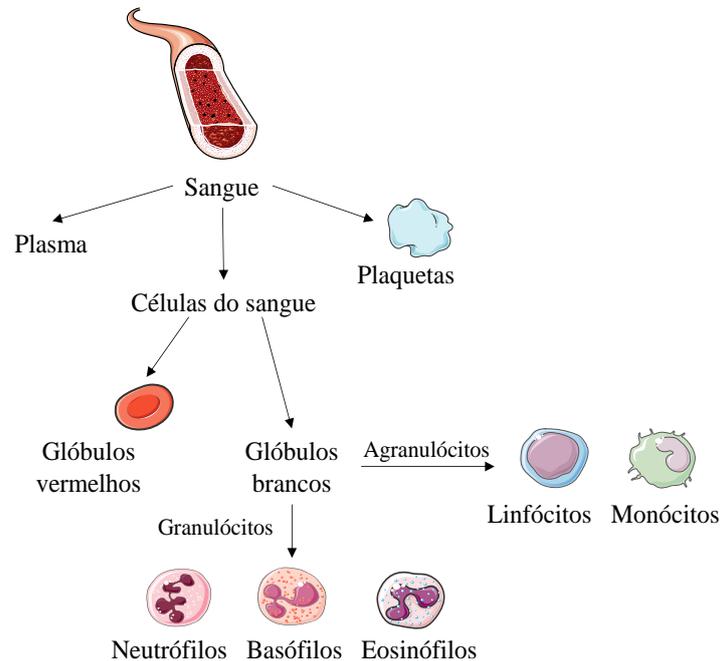
Figura 1

Elementos figurados do sangue, nomeadamente plasma, plaquetas e células do sangue. As últimas dividem-se em glóbulos brancos e glóbulos vermelhos (Tigner, 2021). A figura

¹ Inserir e-mail dos autores e ORCID ou link da Plataforma DeGóis.

Ramalho, A., Souza, A., Fernandes, E., Freitas, M.; O *Burst* Oxidativo Dos Neutrófilos Humanos Na Defesa Imune Inata: Uma Análise Detalhada Do Seu Papel Vital No Organismo. Revista Portuguesa de Ciências e Saúde V.4, N°1, p.72-97, Jan./Jul. 2023. Artigo recebido em 15/05/2023. Última versão recebida em 30/05/2023. Aprovado em 05/06/2023.

foi parcialmente gerada usando Servier Medical Art, fornecida pela Servier, licenciada sob uma licença não-portada Creative Commons Attribution 3.0.



A descoberta dos neutrófilos deu-se no final do séc. XIX, por Paul Ehrlich, quando as técnicas de fixação e coloração celulares tornaram possível a identificação dos núcleos lobados e a presença dos grânulos citoplasmáticos, característicos destas células (Hidalgo, 2021). A coloração desses grânulos com corantes neutros conferiu a estas células a denominação de “neutrófilos”.

Os neutrófilos são componentes fundamentais na resposta imune inata e, em condições normais, constituem cerca de 40 a 70% dos leucócitos circulantes no sangue, (Perez-Figueroa, 2021). O tempo de vida dos neutrófilos no organismo humano é muito curto, permanecendo em circulação no sangue apenas de 8 a 20 horas, migrando depois para os tecidos onde podem permanecer entre 1 a 4 dias (Perez-Figueroa, 2021).

Os neutrófilos são as primeiras células a serem recrutadas para os locais de inflamação, constituindo, assim, a primeira linha de defesa do organismo contra agentes agressores e/ou estímulos inflamatórios. Após desempenharem a sua função de defesa, os neutrófilos iniciam mecanismos de morte celular tais como autofagia, netosis ou apoptose (Perez-Figueroa, 2021). A regulação da taxa de morte destas células é um mecanismo essencial para manter a homeostasia do organismo. A morte acelerada de neutrófilos, quer idiopática ou adquirida (por exemplo, induzida por xenobióticos), leva a uma diminuição do seu número total (neutropenia) aumentando a probabilidade de ocorrência de infecções

bacterianas ou fúngicas e afetando negativamente a sua resolução. Em contrapartida, os atrasos na morte dos neutrófilos aumentam a sua contagem (neutrofilia). A neutrofilia é um indicador clássico de inflamação aguda relacionada com eventos ou traumas ateroscleróticos agudos. Por estas razões, a regulação da sobrevivência dos neutrófilos é essencial no processo inflamatório (Perez-Figueroa, 2021).

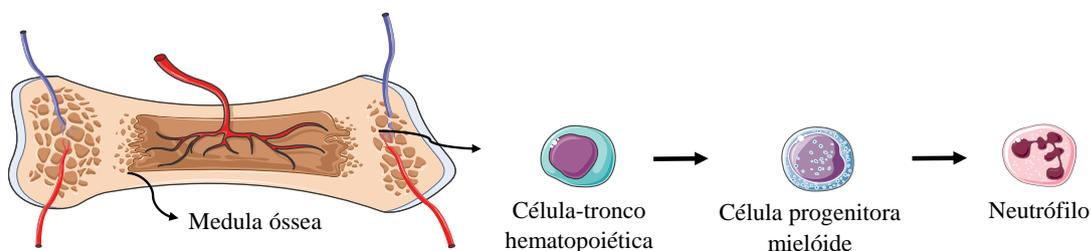
Os neutrófilos foram considerados, durante um período de tempo, uma população homogénea de células com uma única função, a de proteger o organismo contra infeções. No entanto, as evidências acumuladas nos últimos anos têm revelado que os neutrófilos apresentam uma grande heterogeneidade fenotípica e versatilidade funcional, o que os destaca como importantes moduladores da resposta imune (Curi, 2020; Rosales, 2018).

FORMAÇÃO DOS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos são produzidos na medula óssea, a partir de células-tronco hematopoiéticas. Posteriormente, origina-se uma célula progenitora mielóide que se diferencia em neutrófilo, através da estimulação pelo fator da colónia de granulócitos (G-CSF), num processo denominado por mielopoiese (Figura 2) (Mitroulis, 2018; Rosales, 2018). Esta produção ocorre em grande número, aproximadamente, 10^{11} células por dia (Curi, 2020; Rosales, 2018). Curiosamente, devido ao papel relevante dos neutrófilos na defesa do nosso organismo e ao número significativo que deve ser produzido para a manutenção da homeostasia do organismo, a produção destas células representa cerca de 60% da produção total de células imunes pela medula óssea (Rosales, 2018).

Figura 2

Formação de neutrófilos na medula óssea, a partir de uma célula-tronco hematopoiética, num processo denominado por mielopoiese (Nemeth, 2020). A figura foi parcialmente gerada usando Servier Medical Art, fornecida pela Servier, licenciada sob uma licença não-portada Creative Commons Attribution 3.0.



Após diferenciação e maturação, os neutrófilos são mantidos na medula óssea através da ação de recetores de quimiocina, CXC recetor de quimiocina 4 (CXCR4) e RPCS, Portugal-PT, V.4, N°1, p. 72-97, Jan./Jul.2023 www.revistas.editoraenterprising.net Página 74

CXC recetor de quimiocina 2 (CXCR2). Em resposta a sinais químicos inflamatórios que são produzidos pelas células do hospedeiro e por outros produtos secretados pelo agente pro-inflamatório, os neutrófilos são libertados. Esta libertação é rigorosamente controlada uma vez que apenas 1 ou 2% de todos os neutrófilos do organismo são encontrados no sangue em condições homeostáticas normais (Rosales, 2018). Os neutrófilos saem da medula óssea através do endotélio sinusoidal, entram na circulação sanguínea e migram para os tecidos onde vão exercer as suas funções (Christoffersson, 2018). No exterior da medula óssea, a produção dos neutrófilos é também regulada por uma rede de citocinas, nomeadamente a interleucina (IL)-17, que promove a mielopoiese e a libertação dos neutrófilos (Rosales, 2018).

MORFOLOGIA DOS NEUTRÓFILOS

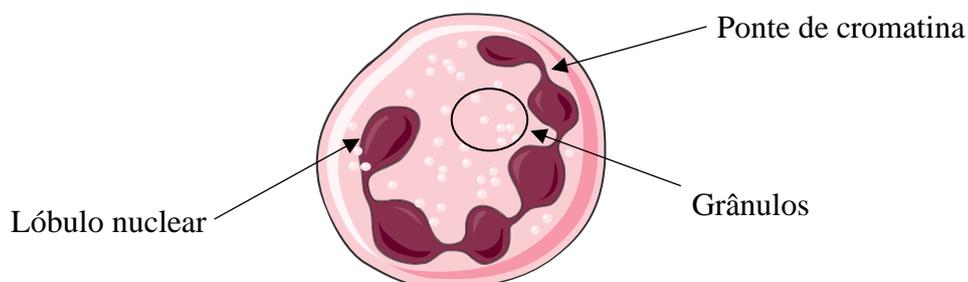
Os neutrófilos medem entre 10 a 12 μm de diâmetro, possuem um núcleo multilobulado, nomeadamente com três a cinco lóbulos ligados entre si por finas pontes de cromatina, justificando a sua designação de células polimorfonucleares (Figura 3) (Curi, 2020; Dorosz, 2020).

Para além disso, o citoplasma dos neutrófilos é constituído por três tipos de grânulos:

- Grânulos primários ou azurófilos;
- Grânulos secundários ou específicos;
- Grânulos terciários.

Figura 3

Representação morfológica de um neutrófilo (Mollinedo, 2019). A figura foi parcialmente gerada usando Servier Medical Art, fornecida pela Servier, licenciada sob uma licença não-portada Creative Commons Attribution 3.0.



IMPORTÂNCIA DOS GRÂNULOS PRESENTES NOS NEUTRÓFILOS

Os grânulos e vesículas secretoras presentes nos neutrófilos são formados em determinadas fases da sua diferenciação. Os grânulos primários ou azurófilos são encontrados na fase de mieloblastos a promielócitos, sendo produzidos no complexo de Golgi (Curi, 2020; Rosales, 2018). Estes grânulos contêm mieloperoxidase (MPO), mieloblastina (proteínase 3), azurocidina, fosfatase ácida, serinoproteases, catepsina G, elastase, glicosidasas como a β -galactosidase e β -glucoronidase (Reiding, 2021). Os grânulos azurófilos distinguem-se, ainda, dos outros grânulos pelo seu tamanho e densidade, sendo maiores e mais densos do que os grânulos secundários. Os grânulos secundários ou específicos são detetados na fase de mielócitos e metamielócitos (Curi, 2020). Estes grânulos são ricos sobretudo em catelicidina, lisozima C e lactoferrina, e desempenham um papel fundamental na regulação de recetores importantes no controlo da quimiotaxia e do *burst* oxidativo (Bronze-da-Rocha, 2018; Reiding, 2021). Os grânulos terciários contêm gelatinase, que é secretada para o ambiente extracelular, permitindo que o neutrófilo penetre a membrana basal do endotélio, facilitando a ocorrência do processo de fagocitose (Rawat, 2021). As vesículas secretoras apenas são detetadas quando o neutrófilo é maduro e contêm albumina e proteínase 3 (Bronze-da-Rocha, 2018).

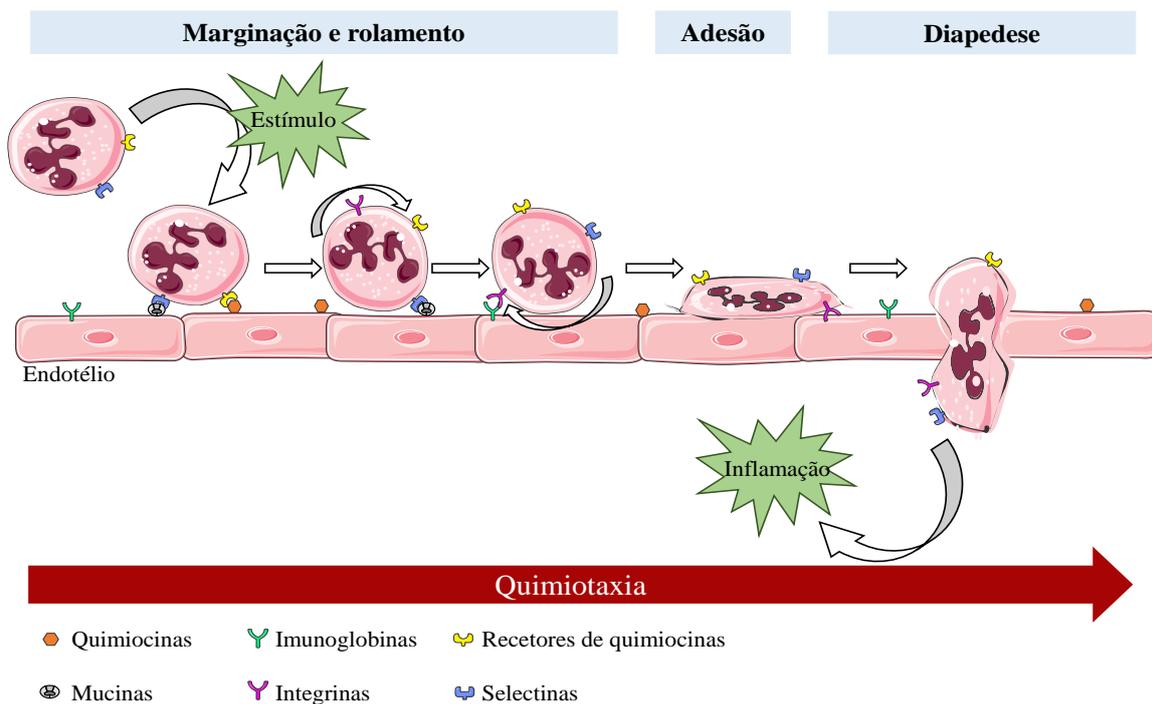
FUNÇÃO DOS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa do organismo contra uma grande diversidade de ameaças, incluindo bactérias, vírus, protozoários, fungos, bem como agentes físicos e químicos entre outros, e atuam em consonância com outras células do sistema imune como linfócitos e macrófagos (Ley, 2018; Li, 2019).

Quando expostos aos estímulos acima referidos, os neutrófilos ficam no seu estado ativo. A ativação dos neutrófilos envolve vários passos, sendo o primeiro a adesão a células endoteliais, seguida da marginação, rolamento e diapedese. Desta forma, os neutrófilos passam dos capilares para o tecido conjuntivo. De seguida, ocorre a migração para o tecido inflamado num processo designado por quimiotaxia (Figura 4). Este processo unidirecional, mediado por quimiocinas, provoca o movimento das células para o local afetado (Curi, 2020; Nemeth, 2020).

Figura 4

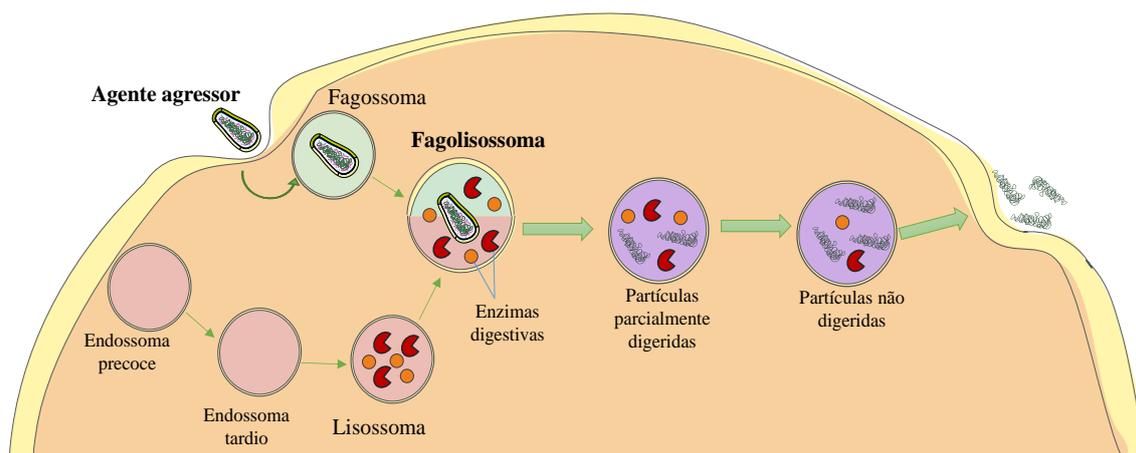
Representação do processo de quimiotaxia nos neutrófilos (Maas, 2018). Na presença de estímulos inflamatórios, os neutrófilos rolam ao longo da parede endotelial vascular realizando interações mediadas pelas selectinas. De seguida, ocorre uma adesão firme dos neutrófilos ao endotélio, mediada pela molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e pela molécula de adesão celular vascular (VCAM) presentes na superfície da célula endotelial e pelas integrinas na superfície do neutrófilo. Por fim, os neutrófilos atravessam o endotélio por diapedese e vão atuar no local da inflamação. A figura foi parcialmente gerada usando Servier Medical Art, fornecida pela Servier, licenciada sob uma licença não-portada Creative Commons Attribution 3.0.



Posteriormente, chegando ao local afetado, e após o reconhecimento do agente agressor, o neutrófilo inicia a fagocitose. Na superfície dos neutrófilos existem dois recetores do tipo Fc: Fc γ RIIa e Fc γ RIIb que são responsáveis pela fagocitose e pela morte de agentes patogénicos opsonizados dentro da célula (Manda-Handzlik, 2015). O processo de fagocitose inicia-se com o reconhecimento do agente agressor pelo neutrófilo, seguindo-se o engolfamento desse agente por pseudópodes que se fundem completamente numa vesícula endocitária designada por fagossoma (Figura 5) (Rosales, 2018).

Figura 5

Representação do processo de fagocitose por neutrófilos (Rosales, 2018). Na presença de um agente agressor, o neutrófilo emite pseudópodes que vão ingerir este agente e armazená-lo num fagossoma. Este fagossoma funde-se com o lisossoma, formando o fagolisossoma, onde estão presentes as enzimas que digerem o agente agressor. As partículas não digeridas são libertadas por exocitose. A figura foi parcialmente gerada usando Servier Medical Art, fornecida pela Servier, licenciada sob uma licença não-portada Creative Commons Attribution 3.0.



A ligação e o engolfamento do agente patogénico são promovidos por opsoninas, tais como as imunoglobulinas G (IgG) e as proteínas C3b e C3bi, resultantes da produção e ativação do sistema de complemento (El-Benna, 2016; Pacllet, 2022). Os grânulos citoplasmáticos unem-se ao fagossoma, formando o fagolisossoma, que é o local onde ocorre a eliminação do agente infeccioso através de processos enzimáticos nomeadamente através da enzima difosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) oxidase, a MPO, enzimas hidrolíticas como a elastase, etc.

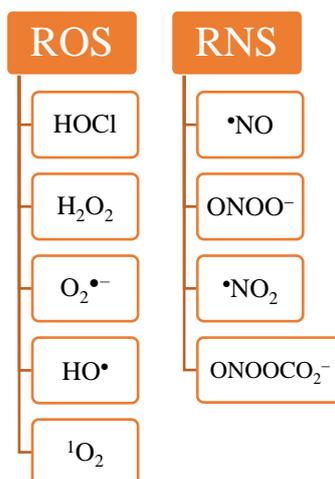
Como resultado da ativação de algumas enzimas, ocorre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de nitrogénio (RNS), num processo denominado por *burst* oxidativo (Sharifi-Rad, 2020).

Após os neutrófilos cumprirem a sua tarefa de eliminação do agente agressor, ocorre morte celular por apoptose (morte celular programada), evitando, assim, a libertação de produtos indesejáveis e potencialmente tóxicos para o meio extracelular (Perez-Figueroa, 2021).

O *BURST* OXIDATIVO EM NEUTRÓFILOS

Uma das principais estratégias de defesa do organismo é a produção rápida e transitória de grandes quantidades de espécies reativas (RS) (Andres, 2022). As RS são espécies químicas instáveis e extremamente reativas, que podem conter na sua estrutura oxigénio (ROS), como por exemplo o ácido hipocloroso (HOCl), peróxido de hidrogénio (H_2O_2), anião radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), radical hidroxilo (HO^{\bullet}) e o oxigénio singuleto (1O_2) ou nitrogénio (RNS) tais como óxido nítrico ($^{\bullet}NO$), anião peroxinitrito ($ONOO^-$), dióxido de azoto ($^{\bullet}NO_2$) e o anião nitrosoperoxicarbonato ($ONOOCO_2^-$) (Figura 6) (Andres, 2022; Asmat, 2016).

Figura 6
Alguns exemplos de ROS e RNS.



Para além de atuarem na defesa do nosso organismo, as RS podem funcionar como espécies químicas mensageiras de sinalização celular, promover a produção de energia, promover a vasoregulação, servir como sinais estimulantes que regulam a expressão genética que codificam fatores de transcrição, proteínas, hormonas e enzimas (Biermann, 2016; Guo, 2021; Li, 2019).

A produção de RS inicia-se com a ativação da NADPH oxidase (Paclet, 2022). O complexo NADPH oxidase é composto por várias subunidades, a glicoproteína gp91^{phagocyte oxidase(phox)} e os polipéptidos p22^{phox}, pertencentes à membrana e os polipéptidos p67^{phox}, p47^{phox} e p40^{phox} que estão distribuídos no citosol e são codificados pelo gene *phox* no cromossoma X (Paclet, 2022). O flavocitocromo, conhecido como citocromo b558, forma um complexo associado à membrana e é constituído por uma molécula de gp91^{phox} e duas moléculas de p22^{phox} (Glennon-Alty, 2018).

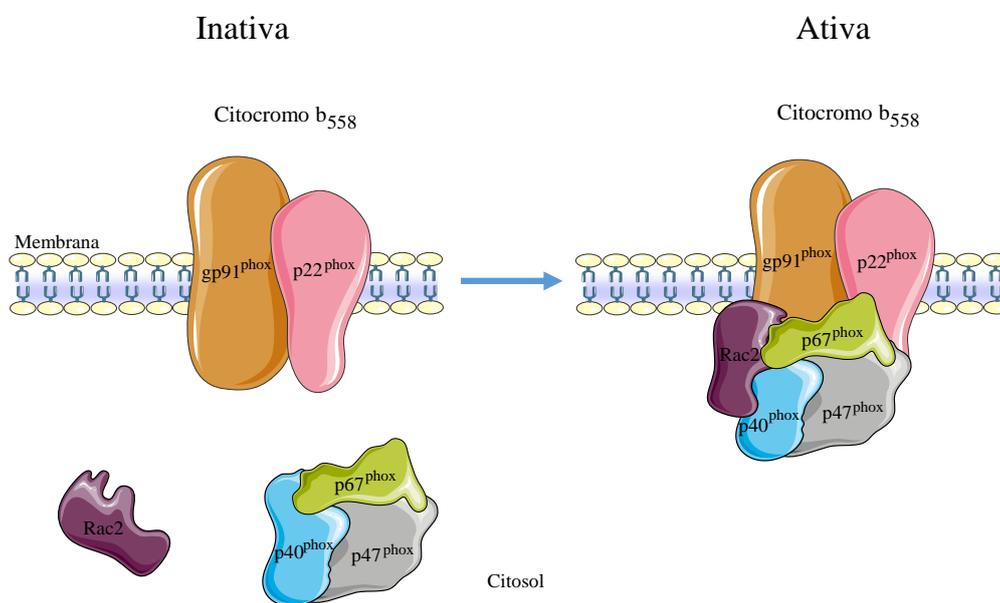
O *Burst* Oxidativo Dos Neutrófilos Humanos Na Defesa Imune Inata: Uma Análise Detalhada Do Seu Papel Vital No Organismo

Aproximadamente 90% do citocromo b558 pode ser encontrado na membrana dos grânulos secundários ou específicos (Glennon-Alty, 2018). Também fazem parte da NADPH oxidase, proteínas G de baixo peso molecular, nomeadamente a Rac2, que é altamente expressa nos neutrófilos (Paclet, 2022).

Os componentes citosólicos *phox* estão inativos no citosol dos neutrófilos quando estes se encontram no seu estado de repouso (Vermot, 2021). No entanto, após o *priming* por agentes como lipopolissacarídeo, fator de necrose tumoral (TNF) e G-CSF, as proteínas *phox* são rapidamente fosforiladas e mobilizadas para a membrana plasmática onde se vão unir ao citocromo b558 (Figura 6) (Manda-Handzlik, 2015), sendo que p40^{phox} e p47^{phox} atuam como proteínas adaptadoras, permitindo a ligação de p67^{phox} ao citocromo b558. Posteriormente, Rac2 une-se à subunidade p67^{phox} induzindo uma mudança conformacional que permite a sua ligação ao complexo NADPH oxidase, tornando assim a enzima ativa (Figura 7) (Glennon-Alty, 2018).

Figura 7

Ativação do complexo enzimático NADPH oxidase (Paclet, 2022). A figura foi parcialmente gerada usando Servier Medical Art, fornecida pela Servier, licenciada sob uma licença não-portada Creative Commons Attribution 3.0.



Após a ativação dos neutrófilos, a NADPH oxidase oxida o NADPH no lado citoplasmático da membrana, reduzindo o O₂ no espaço extracelular e originando o O₂^{•-} (**Equação 1**) (Glennon-Alty, 2018).



O O₂^{•-} funciona como redutor ou oxidante, é solúvel em água e não é capaz de permear a membrana celular, atravessando-a via canais aniônicos. Isoladamente esta RS é pouco reativo e, portanto, não é altamente citotóxico, todavia, tem alguma capacidade para danificar o DNA (Munoz-Rugeles, 2018). O HO₂[•], a forma protonada do O₂^{•-} (**Equação 2**), é mais reativo que o O₂^{•-} e, como não possui carga, atravessa mais facilmente as membranas celulares (Hasanuzzaman, 2020).

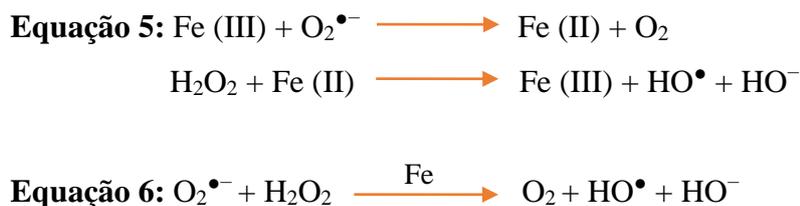


O O₂^{•-} é convertido, espontaneamente (**Equação 3**) ou pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD) (**Equação 4**), em H₂O₂ e O₂ (Sakamoto, 2017).

A SOD está presente nas mitocôndrias e nas vesículas secretoras dos neutrófilos [30]. Durante a ativação dos neutrófilos, as vesículas secretoras mobilizam-se para a membrana plasmática e libertam SOD de forma a limitar os danos aos tecidos circundantes causados pelo O₂^{•-} (Glennon-Alty, 2018). A reação de dismutação catalisada pela SOD é extremamente eficiente, ocorrendo numa taxa de difusão de ~ 2 × 10⁹ M⁻¹·s⁻¹, que é ~10⁴ vezes superior à taxa da reação de dismutação espontânea (Wang, 2018).



O H₂O₂ apesar de não ser um radical, pois não tem eletrões desemparelhados na última camada, é uma espécie reativa importante porque participa nas reações que resultam na produção do HO[•], seja via reação de Fenton (**Equação 5**) ou de Haber-Weiss (**Equação 6**) (Hasanuzzaman, 2020).

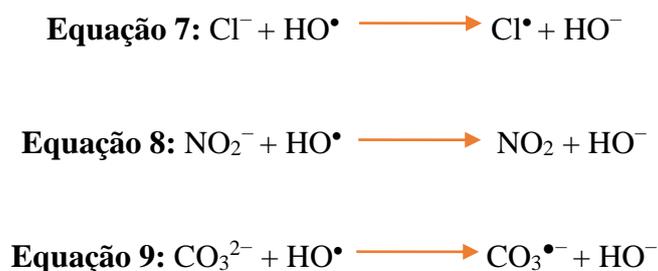


O H_2O_2 é uma ROS que pode funcionar como agente oxidante ou como agente redutor, embora a sua reatividade seja fraca. O H_2O_2 parece ser capaz de inativar algumas enzimas, normalmente por oxidação dos grupos sulfidrilo (-SH) dos seus locais ativos (Andrés, 2022a). Apesar da sua fraca reatividade, o H_2O_2 pode ser altamente citotóxico, sendo que esta citotoxicidade pode ser aumentada de dez para mil vezes quando em presença de ferro, como ocorre, por exemplo, na hemocromatose (Mahaseth, 2017).

O HO^\bullet é considerado a ROS mais reativa em sistemas biológicos. As reações em que o HO^\bullet participa podem ser classificadas em três tipos principais: adição de hidrogénio, remoção de hidrogénio e transferência de eletrões. Este radical é capaz de remover átomos de hidrogénio do grupo metileno de ácidos gordos polinsaturados, dando início à peroxidação lipídica que pode levar à lise da membrana celular (Collin, 2019).

O HO^\bullet reage eficientemente com todas as bases do DNA, sendo as que mais se destacam a guanina e a timina. Essas bases de DNA modificadas causam uma alteração no emparelhamento das bases que pode resultar em mutação e está associada a várias doenças como inflamação, cancro a até mesmo o envelhecimento (Farooqui, 2021).

O HO^\bullet participa ainda em reações de transferência de eletrões com iões halogeneto, como é o caso do ião cloreto (**Equação 7**), bem como com o ião nitrito (NO_2^-) (**Equação 8**). Da reação do HO^\bullet com o ião carbonato (CO_3^{2-}), resulta um poderoso agente oxidante, o anião radical carbonato ($\text{CO}_3^{\bullet-}$) (**Equação 9**) (Zilberg, 2018).



A enzima MPO é uma peróxido de hidrogénio oxidoreductase, presente em grandes quantidades nos grânulos primários dos neutrófilos e reage com H_2O_2 e Cl^- produzindo HOCl (**Equação 10**). Este é um poderoso agente antimicrobiano e, como tal, tem um papel de destaque na defesa imunitária do organismo desencadeada pelos neutrófilos (Andres, 2022).



O HOCl, pode reagir com aminoácidos dos microorganismos, para formar cloraminas. A cloramina decompõe-se espontaneamente em: aldeído (RCHO), tóxico para microorganismos; amónio, CO_2 e cloreto. Tanto o HOCl como as cloraminas parecem interferir com o DNA, nomeadamente com os mecanismos de reparação do DNA (Andrés, 2022b). O HOCl oxida grupos sulfidrilo, o ascorbato e a NADPH, e promove a cloração das bases do DNA, especialmente as pirimidínicas, e dos resíduos de tirosina nas proteínas. Caso o HOCl atravessasse as membranas celulares, pode provocar danos nas proteínas membranares (Sultana, 2020).

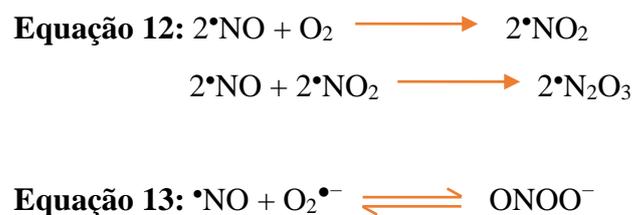
A interação do $\text{O}_2^{\bullet-}$, H_2O_2 e HOCl pode originar o $^1\text{O}_2$. Este constitui a forma excitada de oxigénio molecular e não possui eletrões desemparelhados na última camada (Hrycay, 2015).

Os neutrófilos também podem produzir RNS, sendo o $\bullet\text{NO}$, um radical com alguma relevância nos mecanismos de defesa fagocitários. Trata-se de um radical gasoso que se difunde rápida e facilmente entre as células (Andres, 2022). O $\bullet\text{NO}$ é sintetizado nos organismos vivos por uma família de enzimas designada por óxido nítrico sintetase (NOS), que convertem o aminoácido L-arginina em $\bullet\text{NO}$ e noutro aminoácido, a L-citrulina (**Equação 11**). Esta reação é dependente do oxigénio e da NADPH (Chong, 2018).



Existem três isoformas das NOS: NOS endotelial (eNOS), NOS neuronal (nNOS) e NOS indutível (iNOS). As isoformas eNOS e nNOS podem ser classificadas em constitutivas (cNOS) (Choi, 2021). As cNOS estão presentes no endotélio vascular, nas plaquetas e em alguns neurónios do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico. A atividade das cNOS é dependente do Ca^{2+} e da calmodulina e produzem quantidades relativamente baixas de $\bullet\text{NO}$, na ordem dos nanomolar (Krol, 2020). As iNOS geram uma maior quantidade de $\bullet\text{NO}$ (próxima do micromolar), comparativamente com as cNOS, sendo que essa libertação pode permanecer algumas horas e mesmo dias após a exposição das células (Vannini, 2015). Esta isoforma pode ser induzida por agentes proinflamatórios, tais como endotoxinas, $\text{TNF-}\alpha$, interferão- γ (IFN- γ) e interleucina-1 β (IL-1 β) (Vannini, 2015). Nas iNOS, a síntese de $\bullet\text{NO}$ é independente dos níveis intracelulares de Ca^{2+} (Choi, 2021; Cinelli, 2020).

O efeito do $\bullet\text{NO}$ nas células depende de vários fatores como a sua taxa de produção e difusão, do tipo de célula, da sua interação com RS, iões metálicos e proteínas (Hancock, 2019). As reações a que este radical pode estar sujeito resumem-se aos seguintes processos: i) auto-oxidação do $\bullet\text{NO}$ na presença de O_2 , com formação de N_2O_3 (**Equação 12**), um potente agente nitrosante; ii) reação com o $\text{O}_2^{\bullet-}$ para formar o ONOO^- (**Equação 13**) (Martemucci, 2022).



Como o $\bullet\text{NO}$ é um radical neutro e hidrofóbico é capaz de atravessar membranas, enquanto o $\text{O}_2^{\bullet-}$ é aniónico a pH neutro, sendo assim favorecida a formação do ONOO^- perto do local de formação do $\text{O}_2^{\bullet-}$ (Aranda-Rivera, 2022; Martemucci, 2022). Em condições fisiológicas o ONOO^- tem um tempo de vida inferior a 1 segundo sendo imediatamente convertido à sua forma protonada, ONOOH (Equação 14) (Balazinski, 2021). O ONOOH , por sua vez, decompõe-se rapidamente produzindo aproximadamente 28% dos radicais $\text{HO}\bullet$ e $\bullet\text{NO}_2$ (**Equação 14**) (Andres, 2022).





O ONOO^- difunde-se facilmente através das membranas celulares e pode oxidar lípidos, resíduos de metionina e tirosina e DNA. Para além disso, atua como um oxidante, de forma semelhante ao $\bullet\text{OH}$ (Martemucci, 2022).

A reação direta do ONOO^- com CO_2 é particularmente importante devido à elevada concentração deste elemento *in vivo* e à rapidez com que a reação ocorre. A maior parte do CO_2 que se encontra dissolvido no plasma está em equilíbrio com o HCO_3^- , sendo o sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ um dos principais sistemas tampão do sangue. Da reação do ONOO^- com CO_2 resulta a produção de outra RNS, ONOOCO_2^- , cuja decomposição origina cerca de 70% de CO_2 e NO_3^- e 30% dos radicais $\bullet\text{NO}_2$ e $\text{CO}_3^{\bullet-}$ (Serrano-Luginbuehl, 2018).

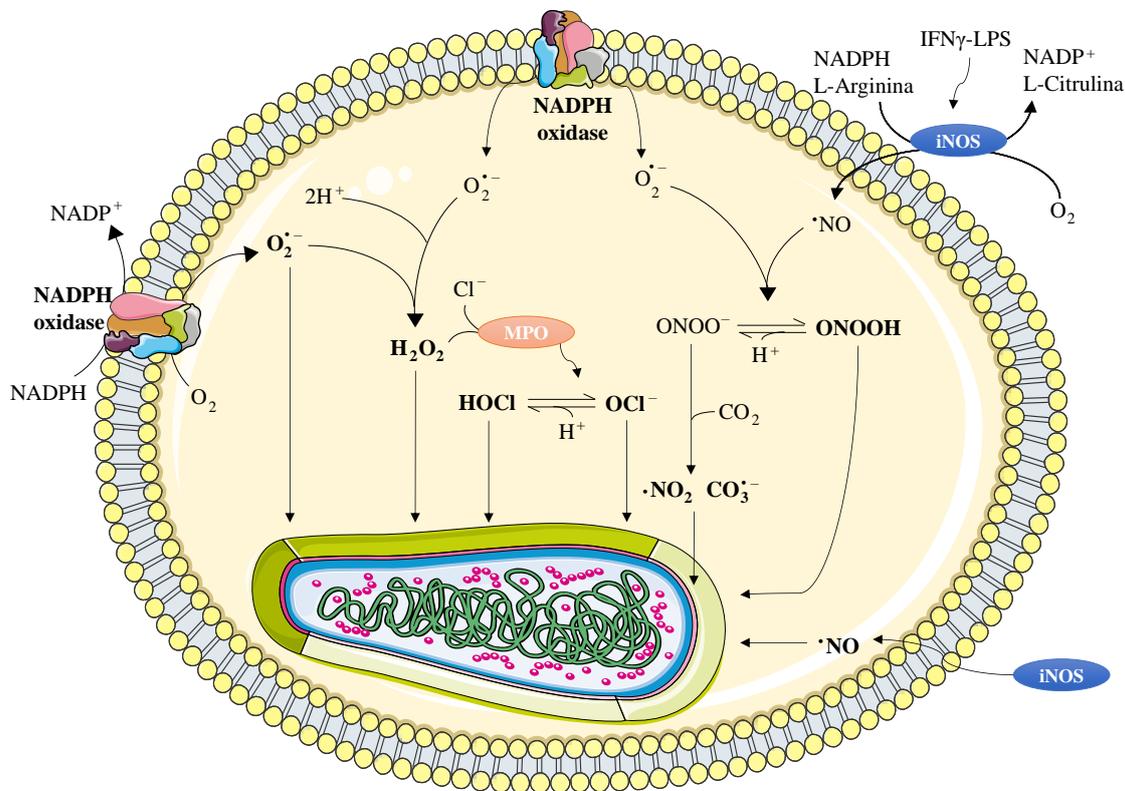
SERÁ O *BURST* OXIDATIVO SEMPRE BENÉFICO?

Tal como referido anteriormente, o *burst* oxidativo caracteriza-se pela produção em cascata de diversas RS, com diferentes características, que em conjunto são responsáveis pela eliminação de agentes agressores pelos neutrófilos (Figura 8).

Figura 8

Esquema representativo da produção de ROS e RNS, nos neutrófilos. NOS: óxido nítrico sintetase; iNOS: NOS indutível; MPO: mieloperoxidase; NADPH: difosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina. Adaptado de (Piacenza, 2019). A figura foi

parcialmente gerada usando Servier Medical Art, fornecida pela Servier, licenciada sob uma licença não-portada Creative Commons Attribution 3.0.

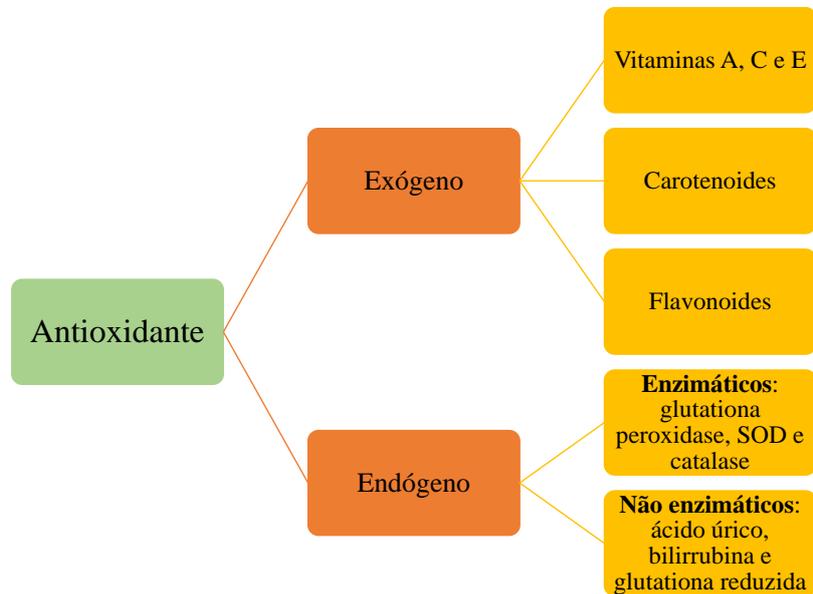


Apesar deste efeito inegavelmente benéfico, a produção excessiva de RS pode levar a um estado de *stress* oxidativo e nitrosativo, caracterizado por um desequilíbrio entre a quantidade de RS produzidas e a capacidade dos sistemas biológicos neutralizarem os intermediários reativos ou repararem os danos resultantes (Pizzino, 2017; Vona, 2021).

Assim, é fundamental que exista um controlo rigoroso dos níveis de RS através de uma série de mecanismos antioxidantes sofisticados, de forma a evitar o desenvolvimento e progressão das doenças acima mencionadas (Mittal, 2014).

Entende-se por agente antioxidante, qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações, comparativamente à concentração do substrato oxidável, atrasa ou previne significativamente a oxidação desse substrato (Brainina, 2019). Os agentes antioxidantes dividem-se em exógenos e endógenos. Os agentes antioxidantes exógenos incluem as vitaminas A, C e E, carotenoides e flavonoides, entre outros. Os agentes antioxidantes endógenos, por sua vez, podem ser enzimáticos como a glutathione peroxidase, SOD e catalase, ou não enzimáticos como o ácido úrico, bilirrubina, glutathione reduzida (Neha, 2019) (Figura 9).

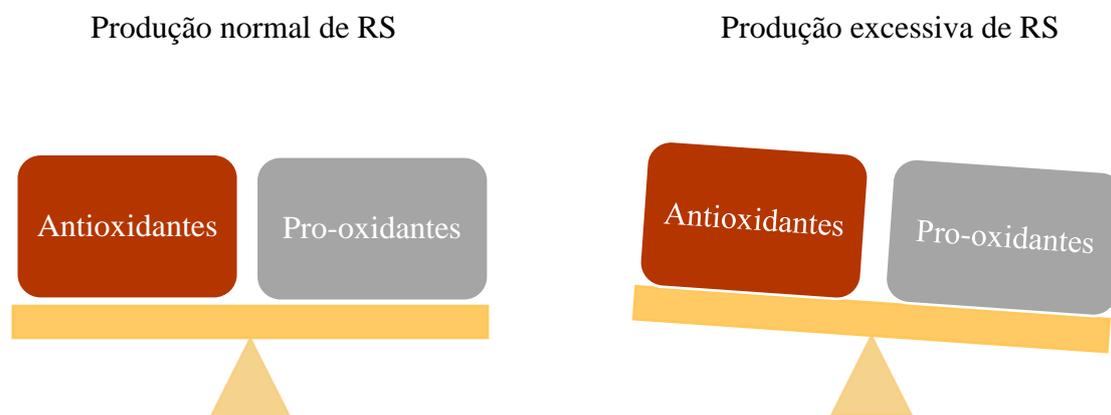
Figura 9
Tipos de antioxidantes e respetivos exemplos.



Os antioxidantes apresentam vários mecanismos de ação, nomeadamente, a captação de RS (glutatona reduzida, catálase e SOD), quelatação de metais (transferrina e lactoferrina), inibição de sistemas enzimáticos (glutatona peroxidase), doação de eletrões e/ou átomos de hidrogénio (ácido úrico) e reparação (metionina sulfóxido redutase) (Carocho, 2018).

Figura 10
Representação do estado de stress oxidativo e nitrosativo. Em condições normais, há um equilíbrio na produção de agentes antioxidantes e pro-oxidantes, mantendo a

homeostasia dos níveis de RS. Quando há um desequilíbrio, com favorecimento dos agentes pro-oxidantes e/ou diminuição da produção de agentes antioxidantes, ocorre o stress oxidativo e/ou nitrosativo que está na origem de diversos danos celulares.



O equilíbrio entre os níveis de agentes antioxidantes e pro-oxidantes é essencial para a manutenção da homeostasia do organismo. Quando há uma diminuição dos níveis de agentes antioxidantes e/ou um aumento na produção de agentes pro-oxidantes, ocorre um desequilíbrio *redox*, resultando em *stress* oxidativo e nitrosativo (Tan, 2018). Este desequilíbrio pode dar origem à peroxidação lipídica, a danos no DNA, danos proteicos e à indução da apoptose e/ou necrose (Figura 10). Estes danos, por sua vez, podem culminar no aparecimento e desenvolvimento de várias doenças como por exemplo, o cancro (Hayes, 2020), doenças cardiovasculares (Dubois-Deruy, 2020), neurológicas (Patel, 2016) e pulmonares (Barnes, 2022), diabetes (Asmat, 2016), artrite reumatoide (Ponist, 2020) e até o envelhecimento (Liguori, 2018).

CONCLUSÃO

Os neutrófilos desempenham um papel crucial na defesa do organismo contra agentes agressores de diversa natureza. Os mecanismos adjacentes ao desempenho da sua função são complexos, sendo de destacar o *burst* oxidativo. Este processo é caracterizado pela produção de RS, nomeadamente ROS e RNS. Ainda que benéficas para o organismo humano, as RS podem ter efeitos prejudiciais quando produzidas em excesso, num estado caracterizado de *stress* oxidativo e ou nitrosativo, que pode culminar no desenvolvimento e progressão de inúmeras doenças.

AGRADECIMENTOS

Agradece-se o apoio financeiro de fundos nacionais (FCT/MEC, Fundação para a Ciência e Tecnologia e Ministério da Educação e Ciência) no âmbito do financiamento UIDB/50006/2020. Adelaide Sousa agradece o financiamento através da sua bolsa de doutoramento com a referência SFRH/ BD/150656/2020. Marisa Freitas agradece à FCT e ao LAQV/REQUIMTE o seu contrato com a referência CEEC-2020.04126.CEECIND/CP1596/CT0006 e LA/P/0008/2020, respetivamente.

REFERÊNCIAS

- Andres, C. M. C., Perez de la Lastra, J. M., Juan, C. A., Plou, F. J., & Perez-Lebena, E. (2022). The Role of Reactive Species on Innate Immunity. *Vaccines (Basel)*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/vaccines10101735>
- Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J.M., Juan, C.A., Plou, F.J., & Pérez-Lebeña, E. (2022a). Chemistry of Hydrogen Peroxide Formation and Elimination in Mammalian Cells, and Its Role in Various Pathologies. *Stresses*, 2(3), 256-274. <https://doi.org/10.3390/stresses2030019>
- Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J.M., Juan, C.A., Plou, F.J., & Pérez-Lebeña, E. (2022b). Hypochlorous Acid Chemistry in Mammalian Cells-Influence on Infection and Role in Various Pathologies. *Int J Mol Sci*, 23(18). <https://doi.org/10.3390/ijms231810735>
- Aranda-Rivera, A. K., Cruz-Gregorio, A., Arancibia-Hernández, Y.L., Hernández-Cruz, E.Y., & Pedraza-Chaverri, J. (2022). RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. *Oxygen*, 2(4), 437-478. <https://doi.org/10.3390/oxygen2040030>
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J*, 24(5), 547-553. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
- Balazinski, M., Schmidt-Bleker, A., Winter, J., & Von Woedtke, T. (2021). Peroxynitrous Acid Generated In Situ from Acidified H₂O₂ and NaNO₂. A Suitable Novel Antimicrobial Agent? *Antibiotics (Basel)*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10081003>

- Barnes, P. J. (2022). Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants (Basel)*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
- Biermann, M. H., Podolska, M. J., Knopf, J., Reinwald, C., Weidner, D., Maueroeder, C., Hahn, J., Kienhofer, D., Barras, A., Boukherroub, R., Szunerits, S., Bilyy, R., Hoffmann, M., Zhao, Y., Schett, G., Herrmann, M., & Munoz, L. E. (2016). Oxidative Burst-Dependent NETosis Is Implicated in the Resolution of Necrosis-Associated Sterile Inflammation. *Front Immunol*, 7, 557. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00557>
- Brainina, K., Stozhko, N., & Vidrevich, M. (2019). Antioxidants: Terminology, Methods, and Future Considerations. *Antioxidants (Basel)*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/antiox8080297>
- Bronze-da-Rocha, E., & Santos-Silva, A. (2018). Neutrophil Elastase Inhibitors and Chronic Kidney Disease. *Int J Biol Sci*, 14(10), 1343-1360. <https://doi.org/10.7150/ijbs.26111>
- Carocho, M., Morales, P., & Ferreira, I. (2018). Antioxidants: Reviewing the chemistry, food applications, legislation and role as preservatives. *Trends Food Sci Technol*, 71, 107-120. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.11.008>
- Choi, Y. K., & Kim, Y. M. (2021). Regulation of Endothelial and Vascular Functions by Carbon Monoxide via Crosstalk With Nitric Oxide. *Front Cardiovasc Med*, 8, 649630. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.649630>
- Chong, C. M., Ai, N., Ke, M., Tan, Y., Huang, Z., Li, Y., Lu, J. H., Ge, W., & Su, H. (2018). Roles of Nitric Oxide Synthase Isoforms in Neurogenesis. *Mol Neurobiol*, 55(3), 2645-2652. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0513-7>
- Christofferson, G., & Phillipson, M. (2018). The neutrophil: one cell on many missions or many cells with different agendas? *Cell Tissue Res*, 371(3), 415-423. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2780-z>
- Cinelli, M. A., Do, H. T., Miley, G. P., & Silverman, R. B. (2020). Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*, 40(1), 158-189. <https://doi.org/10.1002/med.21599>

- Collin, F. (2019). Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*, 20(10). <https://doi.org/10.3390/ijms20102407>
- Curi, R., Levada-Pires, A. C., Silva, E. B. D., Poma, S. O., Zambonato, R. F., Domenech, P., Almeida, M. M., Gritte, R. B., Souza-Siqueira, T., Gorjao, R., Newsholme, P., & Pithon-Curi, T. C. (2020). The Critical Role of Cell Metabolism for Essential Neutrophil Functions. *Cell Physiol Biochem*, 54(4), 629-647. <https://doi.org/10.33594/000000245>
- Dorosz, A., Grosicki, M., Dybas, J., Matuszyk, E., Rodewald, M., Meyer, T., Popp, J., Malek, K., & Baranska, M. (2020). Eosinophils and Neutrophils-Molecular Differences Revealed by Spontaneous Raman, CARS and Fluorescence Microscopy. *Cells*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/cells9092041>
- Dubois-Deruy, E., Peugnet, V., Turkieh, A., & Pinet, F. (2020). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/antiox9090864>
- El-Benna, J., Hurtado-Nedelec, M., Marzaioli, V., Marie, J. C., Gougerot-Pocidallo, M. A., & Dang, P. M. (2016). Priming of the neutrophil respiratory burst: role in host defense and inflammation. *Immunol Rev*, 273, 180-193.
- Farooqui, H., Yadav, A., & Pandey, B. K. (2021). Hydroxyl Radical Reactivity with Cytosine and Thymine: A Computational Study. *JPCS*, 1849.
- Glennon-Alty, L., Hackett, A. P., Chapman, E. A., & Wright, H. L. (2018). Neutrophils and redox stress in the pathogenesis of autoimmune disease. *Free Radic Biol Med*, 125, 25-35. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.049>
- Guo, Y., Gao, F., Wang, X., Pan, Z., Wang, Q., Xu, S., Pan, S., Li, L., Zhao, D., & Qian, J. (2021). Spontaneous formation of neutrophil extracellular traps is associated with autophagy. *Sci Rep*, 11(1), 24005. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03520-4>
- Hancock, J. T., & Neill, S. J. (2019). Nitric Oxide: Its Generation and Interactions with Other Reactive Signaling Compounds. *Plants (Basel)*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/plants8020041>

Hasanuzzaman, M., Bhuyan, M., Zulfiqar, F., Raza, A., Mohsin, S. M., Mahmud, J. A., Fujita, M., & Fotopoulos, V. (2020). Reactive Oxygen Species and Antioxidant Defense in Plants under Abiotic Stress: Revisiting the Crucial Role of a Universal Defense Regulator. *Antioxidants (Basel)*, 9(8).

<https://doi.org/10.3390/antiox9080681>

Hayes, J. D., Dinkova-Kostova, A. T., & Tew, K. D. (2020). Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*, 38(2), 167-197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>

Hidalgo, A., & Casanova-Acebes, M. (2021). Dimensions of neutrophil life and fate. *Seminars in immunology*, 57(101506).

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101506>

Hrycay, E. G., & Bandiera, S. M. (2015). Involvement of Cytochrome P450 in Reactive Oxygen Species Formation and Cancer. *Adv Pharmacol*, 74, 35-84.

<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2015.03.003>

Iversen, M. B., Gottfredsen, R. H., Larsen, U. G., Enghild, J. J., Praetorius, J., & Borregaard, N. P., S. V. (2016). Extracellular superoxide dismutase is present in secretory vesicles of human neutrophils and released upon stimulation. *Free Radic Biol Med*, 97, 478-488.

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.004>

Krol, M., & Kepinska, M. (2020). Human Nitric Oxide Synthase-Its Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*, 22(1).

<https://doi.org/10.3390/ijms22010056>

Ley, K., Hoffman, H. M., Kubes, P., Cassatella, M. A., Zychlinsky, A., Hedrick, C. C., & Catz, S. D. (2018). Neutrophils: New insights and open questions. *Science immunology*, 3(30). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat4579>

Li, Y., Wang, W., Yang, F., Xu, Y., Feng, C., & Zhao, Y. (2019). The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal*, 17(1), 147.

<https://doi.org/10.1186/s12964-019-0471-y>

Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress,

aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, 13, 757-772.

<https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

Maas, S. L., Soehnlein, O., & Viola, J. R. (2018). Organ-Specific Mechanisms of Transendothelial Neutrophil Migration in the Lung, Liver, Kidney, and Aorta. *Front Immunol*, 9, 2739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02739>

Mahaseth, T., & Kuzminov, A. (2017). Potentiation of hydrogen peroxide toxicity: From catalase inhibition to stable DNA-iron complexes. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 773, 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.006>

Manda-Handzlik, A., & Demkow, U. (2015). Neutrophils: The Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*, 857, 51-60. https://doi.org/10.1007/5584_2015_117

Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*, 2(2), 48-78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>

Mitroulis, I., Kalafati, L., Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2018). Myelopoiesis in the Context of Innate Immunity. *J Innate Immun*, 10(5-6), 365-372. <https://doi.org/10.1159/000489406>

Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*, 20(7), 1126-1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

Mollinedo, F. (2019). Neutrophil Degranulation, Plasticity, and Cancer Metastasis. *Trends Immunol*, 40(3), 228-242. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.01.006>

Munoz-Rugeles, L., Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2018). The other side of the superoxide radical anion: its ability to chemically repair DNA oxidized sites. *Chem Commun (Camb)*, 54(97), 13710-13713. <https://doi.org/10.1039/c8cc07834c>

Neha, K., Haider, M. R., Pathak, A., & Yar, M. S. (2019). Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem*, 178, 687-704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>

- Nemeth, T., Sperandio, M., & Mocsai, A. (2020). Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*, 19(4), 253-275. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z>
- Paclet, M. H., Laurans, S., & Dupre-Crochet, S. (2022). Regulation of Neutrophil NADPH Oxidase, NOX2: A Crucial Effector in Neutrophil Phenotype and Function. *Front Cell Dev Biol*, 10, 945749. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.945749>
- Patel, M. (2016). Targeting Oxidative Stress in Central Nervous System Disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 37(9), 768-778. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.06.007>
- Perez-Figueroa, E., Alvarez-Carrasco, P., Ortega, E., & Maldonado-Bernal, C. (2021). Neutrophils: Many Ways to Die. *Front Immunol*, 12, 631821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631821>
- Piacenza, L., Trujillo, M., & Radi, R. (2019). Reactive species and pathogen antioxidant networks during phagocytosis. *J Exp Med*, 216(3), 501-516. <https://doi.org/10.1084/jem.20181886>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Ponist, S., Zloh, M., & Bauerova, K. . (2020). Impact of Oxidative Stress on Inflammation in Rheumatoid and Adjuvant Arthritis: Damage to Lipids, Proteins, and Enzymatic Antioxidant Defense in Plasma and Different Tissues. *IntechOpen*.
- Rawat, K., Syeda, S., & Shrivastava, A. (2021). Neutrophil-derived granule cargoes: paving the way for tumor growth and progression. *Cancer Metastasis Rev*, 40(1), 221-244. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09951-1>
- Reiding, K. R., Lin, Y. H., Van Alphen, F. P. J., Meijer, A. B., & Heck, A. J. R. (2021). Neutrophil azurophilic granule glycoproteins are distinctively decorated by atypical pauci- and phosphomannose glycans. *Commun Biol*, 4(1), 1012. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02555-7>

- Rosales, C. (2018). Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol*, 9, 113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>
- Sakamoto, T., & Imai, H. (2017). Hydrogen peroxide produced by superoxide dismutase SOD-2 activates sperm in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*, 292(36), 14804-14813. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.788901>
- Serrano-Luginbuehl, S., Kissner, R., & Koppenol, W. H. (2018). Reaction of CO(2) with ONOO(-): One Molecule of CO(2) Is Not Enough. *Chem Res Toxicol*, 31(8), 721-730. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00068>
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash Mishra, A., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. E., Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., Setzer, W. N., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol*, 11, 694. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
- Sultana, S., Foti, A., & Dahl, J. U. (2020). Bacterial Defense Systems against the Neutrophilic Oxidant Hypochlorous Acid. *Infect Immun*, 88(7). <https://doi.org/10.1128/IAI.00964-19>
- Tan, B. L., Norhaizan, M. E., Liew, W. P., & Sulaiman Rahman, H. (2018). Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol*, 9, 1162. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>
- Tigner, A., Ibrahim, S. A., & Murray, I. (2021). Histology, White Blood Cell. *StatPearls*.
- Vannini, F., Kashfi, K., & Nath, N. (2015). The dual role of iNOS in cancer. *Redox Biol*, 6, 334-343. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.009>
- Vermot, A., Petit Hartlein, I., Smith, S. M. E., & Fieschi, F. (2021). NADPH Oxidases (NOX): An Overview from Discovery, Molecular Mechanisms to Physiology and Pathology. *Antioxidants (Basel)*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>

O *Burst* Oxidativo Dos Neutrófilos Humanos Na Defesa Imune Inata: Uma Análise Detalhada Do Seu Papel Vital No Organismo

Vona, R., Pallotta, L., Cappelletti, M., Severi, C., & Matarrese, P. (2021). The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders.

Antioxidants (Basel), 10(2). <https://doi.org/10.3390/antiox10020201>

Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., & Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*,

217(6), 1915-1928. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708007>

Zilberg, S., Mizrahi, A., Meyerstein, D., & Kornweitz, H. (2018). Carbonate and carbonate anion radicals in aqueous solutions exist as $\text{CO}_3(\text{H}_2\text{O})_6^{2-}$ and $\text{CO}_3(\text{H}_2\text{O})_6^-$ respectively: the crucial role of the inner hydration sphere of anions in explaining their properties. *Phys Chem Chem Phys*, 20(14), 9429-9435.

<https://doi.org/10.1039/C7CP08240A>

The Oxidative Burst of Human Neutrophils in Innate Immune Defense: A Detailed Analysis of Their Vital Role in the Organism

ABSTRACT

Neutrophils are key components in the innate immune response and, under normal conditions, represent about 40 to 70% of circulating leukocytes in human blood. These cells constitute the body's first line of recognition and defense against aggressive agents and/or inflammatory stimuli. One of the mechanisms used by neutrophils to eliminate an aggressive agent involves the production of reactive species, namely reactive oxygen and nitrogen species, in a process known as oxidative burst. It is a complex process, but essential to the body's homeostasis, which is why it is described in detail in this article.

Keywords: Oxidative stress; Reactive species; Neutrophils; Oxidative burst.

El explosión oxidativa de los neutrófilos humanos en la defensa inmunitaria innata: un análisis detallado de su papel vital en el organismo

RESUMEN

Los neutrófilos son componentes clave en la respuesta inmunitaria innata y, en condiciones normales, representan entre el 40 y el 70 % de los leucocitos circulantes en la sangre humana. Estas células constituyen la primera línea de reconocimiento y defensa del organismo frente a agentes agresivos y/o estímulos inflamatorios. Uno de los mecanismos utilizados por los neutrófilos para eliminar un agente agresivo implica la producción de especies reactivas, a saber, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, en un proceso conocido como explosión oxidativa. Es un proceso complejo, pero fundamental para la homeostasis del organismo, por lo que se describe detalladamente en este artículo.

Palabras clave: Estrés oxidativo; Especies reactivas; Neutrófilos; Explosión oxidativa.