

# GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XII

## Capítulo 9

### O PAPEL DAS ARMADILHAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

ISAAC ALEF BARBOSA GOMES<sup>1</sup>  
DANYELA MARIA LEAL ROCHA<sup>1</sup>  
ANTÔNIO VINICIUS VIEIRA ARAUJO<sup>1</sup>  
CHUADÊ CACHOEIRA DO NASCIMENTO<sup>1</sup>  
ANA CLARA COELHO DA COSTA<sup>1</sup>  
ANTÔNIO KLEITON DE SOUSA<sup>2</sup>  
FRANCISCO EDUARDO CANUTO MARTINS<sup>1</sup>  
BILL CLINTON DIVINO DOS REIS<sup>1</sup>  
BEATRIZ DE CARVALHO OLIVEIRA<sup>1</sup>  
SABRINE VITORIA DOS SANTOS RAMOS<sup>1</sup>  
RAFAELA MARIA DA SILVA RIBEIRO<sup>1</sup>  
ISABELE ALVES DE SOUSA<sup>1</sup>  
VANDERLENE OLIVEIRA RODRIGUES<sup>3</sup>  
DIVA DE AGUIAR MAGALHÃES<sup>4</sup>  
ANDRÉ LUIZ DOS REIS BARBOSA<sup>5</sup>

1. Discente – Mestrado em Biotecnologia pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPar).

2. Discente – Doutorado em Biotecnologia pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPar).

3. Graduada em Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPar).

4. Doutora pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO - Universidade Federal do Piauí)

5. Docente – Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPar).

*Palavras-chave*

*Doença de Crohn; Colite Ulcerativa; NETose.*

## INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são condições crônicas debilitantes que afetam o trato gastrointestinal, incluindo a retocolite ulcerativa (RCU), doença de Crohn (DC) e outros tipos inespecíficos de colite (DIEZ-MARTIN *et al.*, 2024). As DIIs são caracterizadas por sintomas que comprometem a qualidade de vida dos pacientes, como dor abdominal, diarreia e sangramento retal, alternando entre fases de exacerbação (recaída) e remissão desses sintomas. O tratamento visa a indução e manutenção da remissão, com o objetivo de restaurar a qualidade de vida dos pacientes (SEGAL *et al.*, 2021).

O tratamento varia de acordo com a gravidade da doença, envolvendo desde o uso de preparações tópicas a imunossuppressores sistêmicos. A farmacoterapia é realizada principalmente com moduladores da resposta imune, como ciclosporina, corticosteroides, mesalazina ou anticorpos monoclonais, como o inflixumab (UNGARO *et al.*, 2017). No entanto, uma parcela dos pacientes não responde de maneira satisfatória aos tratamentos. Além do mais, o uso prolongado destes medicamentos está associado a reações adversas que comprometem o sucesso da terapêutica (BURGE *et al.*, 2019), tornando necessária a investigação por tratamentos alternativos.

A etiologia das DIIs é considerada multifatorial, no entanto, acredita-se que as DIIs estão relacionadas a uma resposta imune desregulada aos fatores ambientais e/ou à microbiota intestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis (SAEZ *et al.*, 2023). A resposta imunológica é caracterizada pela infiltração massiva de leucócitos na mucosa intestinal, entre as quais os neutrófilos são as primeiras células recrutadas para o sítio inflamatório (ZHENG *et al.*, 2023).

Os neutrófilos recrutados têm como função proteger o organismo de microrganismos invasores limitando o processo infeccioso e promovendo o reparo tecidual. Todavia, os neutrófilos demonstram exercer um papel ambíguo: enquanto são essenciais para a defesa contra patógenos, sua ativação excessiva como observado na DII está diretamente associada à gravidade da doença (ZHENG *et al.*, 2023).

Os neutrófilos exercem suas funções por mecanismos efetores, que incluem produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), desgranulação e fagocitose. Além do mais, os neutrófilos ativados promovem a liberação estruturas semelhantes a teias para promover a captura e erradicação de patógenos, as armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) (WANG *et al.*, 2024). As NETs são constituídas por fibras de DNA descondensadas decoradas citrulinadas com histonas e proteínas granulares, como mieloperoxidase (MPO), elastase neutrofílica (NE) e catepsina G (GANESH & JOSHI, 2023). A citrulinização das histonas é tida como fundamental para a NETose, sendo um evento mediado pela peptidilarginina deiminase 4 (PAD4) que converte os resíduos de arginina em citrulina (WANG *et al.*, 2024). Com isso, os eventos subsequentes como a descondensação da cromatina e a formação das NETs são sensíveis à atividade da PAD4 (SAEZ *et al.*, 2023).

A NETose nas DIIs representa uma faca de dois gumes, uma vez que, embora seja essencial para a defesa contra microrganismos infecciosos, sua ativação excessiva está diretamente associada à gravidade das lesões em pacientes e em modelos animais de DII (SAEZ *et al.*, 2023). De fato, a abundância de proteínas associadas à NETs, como PAD4, histona H3 citrulinada, MPO e NE, encontradas no cólon de pacientes com UC ou DC ativa, está correlacionada com a gravidade clínica e histopatológica,

indicando o potencial das NETs no valor prognóstico e terapêutico das DIIs (SCHRODER *et al.*, 2022).

Dessa forma, há necessidade de uma análise mais aprofundada do papel das NETs na DIIs. Com isso, o presente estudo teve como objetivo elucidar o papel das NETs na fisiopatologia e tratamento das DIIs.

## MÉTODO

Esta pesquisa adota uma abordagem de análise integrativa, fundamentada em periódicos publicados nas bases de dados internacionais PubMed, *Web of Science* (WoS) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com o objetivo de investigar o papel das NETs na fisiopatologia e terapêutica das DIIs. A busca bibliográfica foi conduzida utilizando os descritores "*Neutrophil Extracellular Traps*" OR "*NETs*" OR "*NETosis*" AND "*Inflammatory Bowel Disease*" OR "*IBD*" OR "*Crohn's Disease*" OR "*Ulcerative Colitis*" AND "*Pathophysiology*" OR "*Immune Dysregulation*" OR "*Molecular Mechanisms*" OR "*Inflammation*" AND "*Therapy*" OR "*Treatment*" OR "*Biologics*" OR "*Immunotherapy*" OR "*Novel Therapy*" OR "*NET Targeting*".

Para a seleção dos estudos incluídos nesta revisão, foram adotados critérios de inclusão que consideraram: (I) artigos originais; (II) em inglês; (III) disponibilidade do texto completo para análise; e (IV) publicados entre 2020 e 2025. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados: (I) artigos duplicados encontrados em diferentes bases de dados; (II) cujo foco não se relacionava diretamente com a temática; e (III) publicações do tipo revisão e artigos sem dados primários.

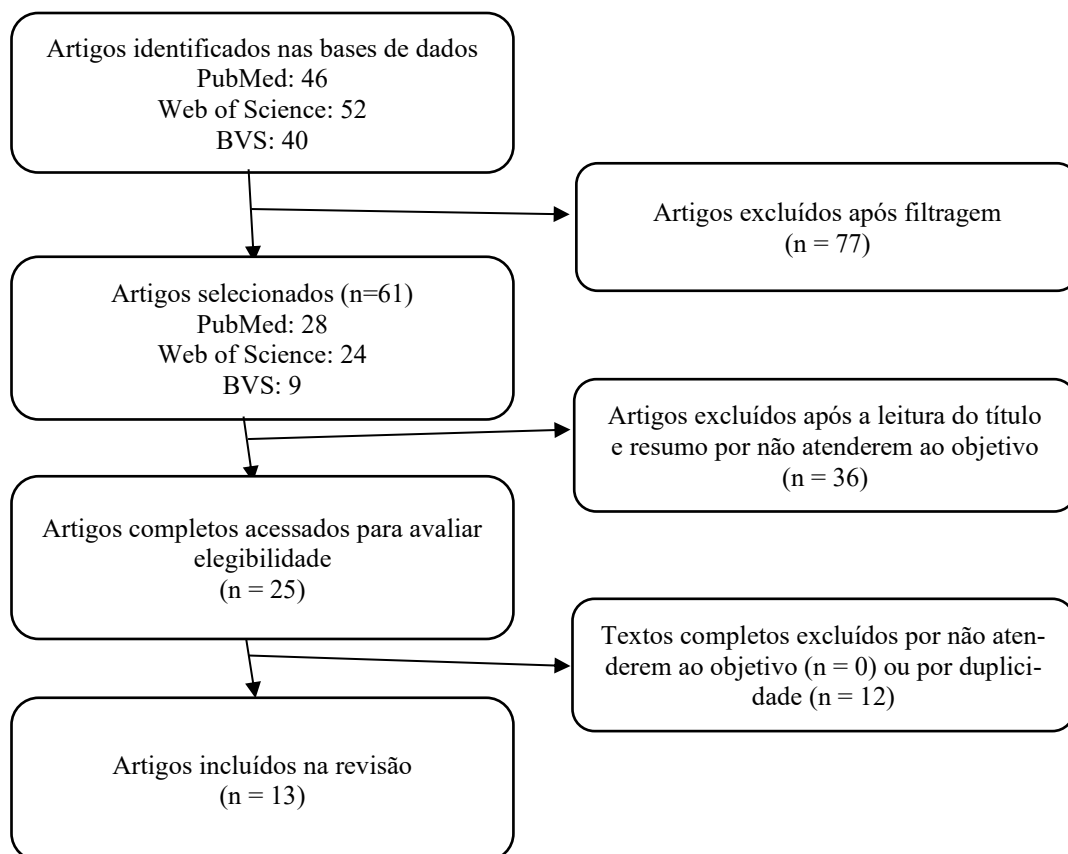
Após a identificação inicial, os estudos passaram por um processo de triagem sistemática.

As informações extraídas foram sistematizadas em quadros, com o objetivo de apresentar de forma clara os elementos essenciais de cada estudo. Posteriormente, foi conduzida uma análise crítica, visando identificar padrões recorrentes, lacunas na literatura e possíveis direcionamentos para futuras investigações. As conclusões foram formuladas a partir da síntese dos dados obtidos, oferecendo subsídios para a compreensão do papel das NETs na fisiopatologia e tratamento das DIIs. A adoção dessa abordagem metodológica permitiu uma análise abrangente e criteriosa da literatura, garantindo robustez na fundamentação teórica. A definição dos critérios de inclusão e exclusão visou assegurar a relevância, atualidade e adequação dos estudos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme descrito na **Figura 9.1**, após a identificação inicial, os estudos passaram por um processo de triagem sistemática, resultando em 24 periódicos na *Web of Science*, 28 na PubMed e 9 na BVS. A avaliação foi conduzida em duas etapas: inicialmente, os títulos e resumos foram analisados com base nos critérios de elegibilidade; posteriormente, os artigos considerados pertinentes foram submetidos à leitura integral, resultando em 25 artigos elegíveis, entre os quais duas publicações foram identificadas na BVS, 11 na *Web of Science* e 12 na PubMed. Contudo, 11 artigos encontrados nessas duas últimas bases eram comuns entre as plataformas; além disso, um artigo foi identificado em todas as bases de dados utilizadas. Dessa forma, após a remoção das duplicatas, 13 artigos foram analisados na íntegra, todos descritos no **Quadro 9.1**.

**Figura 9.1** Publicações encontradas e selecionadas



**Quadro 9.1** Principais evidências das NETs nas DIIs

| Base          | Autor                             | Objetivo                                                                                                                                                                        | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BVS           | Abd El Hafez <i>et al.</i> (2020) | Avaliar a expressão imuno-histoquímica (IHQ) da PAD4 em biópsias colônicas de pacientes com RCU em comparação com cólon normal.                                                 | Observou-se que a expressão da PAD4 está relacionada com graus mais avançados na análise histopatológica, extensão anatômica da doença, menor eficácia das terapias aplicadas e a necessidade de cirurgias.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| PubMed        | Dong <i>et al.</i> (2024)         | Investigar se a degradação das NETs com uma preparação oral de nuclease estafilocócica (SNase) pode melhorar a CU induzida por sulfato de dextrana sódico (DSS) em camundongos. | A administração oral de nanopartículas de ALGS-Nase resultou na redução dos níveis de NETs no cólon, promovendo melhora no índice clínico da colite e na inflamação tecidual em camundongos com CU. Ademais, diminuem a permeabilidade intestinal e modulam a expressão de citocinas pró-inflamatórias.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| WoS<br>Pubmed | Dragoni <i>et al.</i> (2025)      | Investigar as potenciais propriedades pró-fibróticas e a sinalização das NETs na DC.                                                                                            | A imunofluorescência revelou colocalização de NETs e fibroblastos ativados em lesões ileais de pacientes com DC. As NETs promovem ativação de vias <i>toll-like</i> e expressão de genes pró-fibróticos em fibroblastos, além de estimular sua proliferação, reduzir migração e aumentar a secreção de colágeno. A transfecção com NETs elevou a expressão de NFκB, enquanto o inibidor C29 reduziu tanto NF-κB quanto a liberação de colágeno. De forma consistente, camundongos Pad4fl/fl com colite crônica apresentaram menor deposição de colágeno no cólon. |

|                    |                                 |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WoS Pub-med        | Gavrilidis <i>et al.</i> (2024) | Analisar como neutrófilos e fibroblastos intestinais se relacionam no processo de imunofibrose associado à DC, um dos fatores que contribuem para o surgimento de complicações inflamatórias e fibrosas.                             | Pacientes com DC apresentam fibroblastos intestinais com um perfil pró-fibrótico distinto, promovendo a produção de colágeno. Tanto na DC quanto na CU, a IL-8 atrai neutrófilos para o intestino, mas apenas na DC esses neutrófilos, por meio de NETs, induzem um fenótipo fibrogênico nos fibroblastos. A presença elevada de IFN-alfa no soro e a ativação da via de interferon em neutrófilos são características da DC, contribuindo para o efeito pró-fibrótico. A inibição das eNETs ou da via JAK bloqueou esse processo.                                                                     |
| WoS                | Han <i>et al.</i> (2023)        | Determinar o mecanismo envolvido pelo qual ácidos fenólicos aliviam a inflamação intestinal.                                                                                                                                         | A ausência de microbiota intestinal e de macrófagos agrava os danos epiteliais na colite por DSS. O ácido clorogênico atenua a inflamação colônica ao inibir a polarização de macrófagos M1 via supressão da PKM2 e da ativação da NLRP3. Já o ácido ferúlico (AF) atua de forma neutrófilo-dependente, reduzindo a formação de armadilhas extracelulares. Em contrapartida, os efeitos do ácido cafeico e do ácido elágico dependem da microbiota. Nesse contexto, a urolitina A, metabólito do ácido elágico, melhora a colite e a função da barreira intestinal por um mecanismo mediado por IL-22. |
| WoS Pub-Med        | Li <i>et al.</i> (2021)         | Investigar os papéis potenciais do butirato na modulação das respostas imunes de neutrófilos de pacientes com DII e explorar os efeitos na colite aguda por DSS.                                                                     | O butirato modula as funções dos neutrófilos, por exemplo, a NETose e liberação de citocinas, limitando os potenciais pró-inflamatórios e melhorando assim a inflamação da mucosa na DII.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| BVS<br>WoS Pub-Med | Pan <i>et al.</i> (2022)        | Identificar os mecanismos pelos quais a decoção de Huang Qin (HQD) inibe o início da carcinogênese associada à colite experimental.                                                                                                  | HQD demonstrou efeito antitumoral no cólon ao reduzir a incidência de câncer, a proliferação celular e a inflamação intestinal. Também restaurou a barreira intestinal, inibiu a infiltração de neutrófilos e fortaleceu a resposta imune mediada por células T CD8+. A análise de rede sugeriu que o efeito de HQD pode envolver a inibição de PAD4, corroborada pela redução dos marcadores de NETs e da PAD4 após o tratamento.                                                                                                                                                                     |
| WoS Pub-Med        | Torok <i>et al.</i> (2022)      | Investigar os efeitos do tratamento com doador de sulfeto de hidrogênio (H <sub>2</sub> S) na formação de NETs e na expressão de mediadores inflamatórios na colite experimental em ratos.                                           | O tratamento com H <sub>2</sub> S reduziu as lesões no cólon e diminuiu a expressão de marcadores relacionados à formação de NETs (PAD4, citH3, MPO) e à inflamação (NF-κB, HMGB1). Além disso, aumentou os níveis de UCHL-1, sugerindo um possível efeito anti-inflamatório.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| WoS Pub-Med        | Wang <i>et al.</i> (2024)       | Desenvolver nanozimas poliméricas com DNase-I imobilizada na superfície para promover liberação controlada, aumentar a eficácia terapêutica, preservar a atividade enzimática e prolongar a ação no cólon de camundongos com colite. | As nanozimas de DNase-I aliviam o índice de atividade da doença da DII. Ademais, a administração da nanozima de DNase-I atenuou a infiltração de neutrófilos e a NETose no cólon em comparação com a DNase-I livre ou a mesalazina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| WoS Pub-Med        | Wang <i>et al.</i> (2024)       | Explorar o papel das NETs mediadas por PAD4 na inflamação intestinal da colite induzida por DSS.                                                                                                                                     | A formação de NETs aumentou significativamente em camundongos com colite induzida por DSS e foi correlacionada com a disfunção da barreira intestinal e inflamação colônica. O bloqueio da formação de NETs dependente de PAD4 por knockout genético ou pela Cl-amidina alivia o índice clínico de colite, a inflamação intestinal e a disfunção da barreira.                                                                                                                                                                                                                                          |

|             |                             |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WoS Pub-Med | Xu <i>et al.</i> (2023)     | Explorar o mecanismo pelo qual a ciclosporina A (CsA) inibe a formação de NETs na colite <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .           | Pacientes com CU moderada a grave apresentaram aumento na formação de NETs. O tratamento com CsA reduziu as NETs, os níveis de ROS e a atividade da G6PD em neutrófilos ativados, além de afetar a via das PPP. Esses efeitos foram parcialmente revertidos pela inibição da proteína P53, indicando seu papel regulador.         |
| WoS Pub-Med | Yasuda <i>et al.</i> (2024) | Investigar o efeito patogênico de PAD4 em NETs na DII usando um modelo de colite induzida por ácido trinitrobenzeno sulfônico (TNBS). | A administração de TNBS causou perda de peso, ulceração e inflamação colônica em camundongos selvagens, efeitos atenuados pelo tratamento com Cl-amidina, DNase I e em camundongos PAD4 KO. Esses tratamentos também reduziram a atividade de MPO, a produção de citocinas inflamatórias e a formação de NETs induzidas por TNBS. |
| WoS Pub-Med | Zhang <i>et al.</i> (2022)  | Explorar o mecanismo da decoção de Sijunzi (SJZ) no tratamento da CU.                                                                 | SJZ reduz a produção de NETs por meio de IL-1 $\beta$ , e TNF. A redução de NETs pode inibir os sinais de TNF e os inibidores pró-inflamatórios séricos periféricos, além de promover a ação de substâncias anti-inflamatórias, aliviando assim a colite ulcerativa.                                                              |

Estudos clínicos recentes demonstraram que níveis elevados de NETs estão presentes em indivíduos com DIIs, associando-se a gravidade do quadro clínico (LI *et al.*, 2020; SCHRODER *et al.*, 2022). Especificamente na RCU, a presença de NETs e de DNA extracelular na mucosa colônica e na circulação periférica se correlaciona com a severidade da doença (XU *et al.*, 2023). Ademais, a expressão de PAD4 na mucosa colônica apresenta correlação positiva com os escores de gravidade histológica, a extensão anatômica das lesões e a necessidade de intervenções cirúrgicas em pacientes com RCU (ABD EL HAFEZ *et al.*, 2022). Além do destacado, a expressão de PAD4 está associada a uma resposta subótima às terapias padrões, indicando que a NETose mediada por PAD4 é um marcador potencial para previsão prognóstica para a gravidade clínica.

A presença de marcadores associados às NETs tem sido implicada na patogênese das DIIs, com estudos demonstrando a NETose associada principalmente à CU, mas não à DC (BENNIKE *et al.*, 2015). Contudo, os resultados da presente revisão destacam o papel das NETs na DC. Dragoni *et al.* (2025) observaram que nas áreas de ulcerações no íleo de pacientes

com DC há uma colocação de marcadores de NETs e fibroblastos ativados, indicando o papel das NETs na imunofibrose na DC (DRAGONI *et al.*, 2025). De fato, experimentos *in vitro* com fibroblastos intestinais de pacientes com DC relatam que as NETs servem como estímulo para a ativação de fibroblastos intestinais, promovendo a transcrição de genes pró-fibróticos e inflamatórios (DRAGONI *et al.*, 2025; GAVRIILIDIS *et al.*, 2024).

Corroborando os achados clínicos, estudos experimentais demonstram que a formação de NETs mediada por PAD4 é crucial na patogênese das DIIs. Quando desafiados com TNBS ou DSS, camundongos nocautes para PAD4 apresentam redução da presença de histonas citrulinadas e demais proteínas associadas às NETs, como a MPO e NE, bem como uma diminuição do índice de atividade da doença, lesões macroscópicas e danos microscópicos, como a infiltração de células imunes nas criptas colônicas, quando comparados aos animais selvagens (YASUDA *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2023). Esses achados sugerem que a via PAD4 NETs representa um eixo patogênico distinto nas DIIs, com potencial para ser explorado para intervenções terapêuticas direcionadas.

A barreira intestinal, composta por microbiota, camada mucosa, células epiteliais (colonócitos, células de Paneth e caliciformes), junções estreitas e sistema imune, atua na defesa contra patógenos, mantendo a homeostase intestinal (PARIKH *et al.*, 2019). Porém, nas DIIs é observado um comprometimento da integridade epitelial regulada pelas junções intercelulares e a redução da população das células caliciformes (secretores de muco) (ALIPOUR *et al.*, 2016). A ausência de PAD4 preserva a barreira intestinal danificada pelo DSS, promovendo a preservação das células caliciformes e de suas funções, bem como a integridade das junções intercelulares (WANG *et al.*, 2023).

A formação de NETs exerce efeitos imunomodulatórios, favorecendo o recrutamento de células imunes adicionais e ativação de cascatas inflamatórias (PAPAYANNOPOULOS, 2018). De acordo com os estudos identificados na presente revisão, em comparação com os animais selvagens, o nocaute genético de PAD4 promoveu atenuação da infiltração de macrófagos e neutrófilos na mucosa colônica, associada à redução de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL 17, e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) (DRAGONI *et al.*, 2025; WANG *et al.*, 2023; YASUDA *et al.*, 2024).

Ademais, o nocaute condicional de PAD4 neutrofílica é capaz de atenuar a fibrose em modelo crônico de colite induzida por DSS (DRAGONI *et al.*, 2025). A fibrose tecidual é considerada uma das complicações mais graves das DIIs, principalmente da DC (COSÍN-ROGER *et al.*, 2024). No entanto, até o momento, o mecanismo envolvido no desenvolvimento dessa complicação não é elucidado. Dessa forma, Dragoni *et al.* (2025) sugerem que a PAD4 é crítica para a fibrose tecidual, sendo, portanto, um alvo promissor para modulação da fibrogênese na DC.

Em razão do papel das NETs na patogênese e gravidade das DIIs, o direcionamento das NETs pode ter grande potencial para o arsenal farmacoterápico das DIIs. As NETs podem ser direcionadas, bloqueando receptores a montante de sua formação, enzimas críticas para a sua formação e liberação ou promovendo a degradação da sua estrutura extracelular (BONILHA *et al.*, 2023). Os estudos identificados nas bases de dados relataram que as terapêuticas direcionadas às NETs na DII se concentram principalmente na inibição da formação das NETs ou na degradação enzimática após a formação.

Como uma enzima crítica na NETose, a PAD4 tem sido considerada o alvo mais estudado. Até o momento, vários estudos demonstraram a eficácia da Cl-amidina, um inibidor irreversível não seletivo da PAD4, em modelos animais de colite aguda induzida por DSS ou TNBS, reduzindo a formação de NETs e, consequentemente, a infiltração de células imunes e a liberação de mediadores pró inflamatórios, promovendo diminuição do índice de atividade da doença e da lesão tecidual (DONG *et al.*, 2024; YASUDA *et al.*, 2024; WANG *et al.*, 2023). A ativação da PAD4 depende de vias de sinalização a montante, mediadas por EROs (WANG *et al.*, 2024). Dessa forma, Xu *et al.* (2023) demonstraram que a CsA foi capaz de inibir o desenvolvimento da colite em camundongos por meio da inibição da via das pentoses fosfato e do estresse oxidativo.

Apesar de não esclarecerem os mecanismos de ação das terapias, Torok *et al.* (2022) demonstraram que um doador de H<sub>2</sub>S foi capaz de suprimir a formação de NETs, conforme observado pela redução da expressão de PAD4 e de histonas citrulinadas, o que resultou em atenuação do processo inflamatório e cicatrização da mucosa colônica. Por sua vez, Li *et al.* (2021) sugeriram o butirato, um metabólito da microbiota intestinal, como uma possível alternativa

terapêutica para os casos agudos de DIIs, sendo capaz de inibir *in vitro* o recrutamento de neutrófilos de pacientes com DIIs e mecanismos efetores destas células, como a formação de NETs. A administração do butirato melhorou a gravidade da colite murina induzida por DSS por meio da inibição da formação de NETs (LI *et al.*, 2021).

Ricos em complexidade química e diversidade biológica, os produtos naturais despontam como fontes promissoras de compostos terapêuticos para DIIs, atuando por múltiplas vias moleculares (YESHI *et al.*, 2024). Por exemplo, Zhang *et al.* (2023) demonstraram que a SJZ é capaz de reduzir a formação de NETs por meio da regulação das citocinas IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Essa diminuição contribui para a inibição de sinais inflamatórios, preservando a arquitetura do tecido na colite experimental. Já Han *et al.* (2023) demonstraram que o AF é capaz de suprimir a formação de NETs, como observado pela diminuição de complexos MPO/DNA, promovendo uma atenuação da gravidade da doença.

Outro produto de origem natural com potencial benéfico nas DIIs consiste na HDQ, em modelo animal de colite a decocção foi capaz de inibir a formação de NETs mediada por PAD4, suprimindo o processo inflamatório e a disfunção da barreira intestinal, bem como a carcinogênese colorretal (PAN *et al.*, 2022). Outro mecanismo capaz de mitigar os efeitos lesivos das NETs é a degradação de sua estrutura visando o DNA, que compreende a espinha dorsal das NETs (LI *et al.*, 2023). A DNase I é a principal endonuclease plasmática e nos tecidos; no entanto, os níveis colônicos são relativamente baixos, comprometendo assim a depuração do DNA extracelular (GROMOVA *et al.*, 2023).

Dessa forma, a administração exógena é uma alternativa terapêutica potencial. De fato,

o tratamento de camundongos com a DNase I é capaz de suprimir o desenvolvimento da colite aguda, atenuando a lesão tecidual e o processo inflamatório induzido por DSS. Todavia, a meia-vida das DNases limita a sua aplicação clínica. Com isso, Wang *et al.* (2024) desenvolveram nanopartículas poliméricas contendo DNase para a administração intrarretal, a qual forneceu estabilidade à DNase, preservou a sua atividade de desoxirribonuclease e mostrou eficácia superior à DNase livre ou a mesalazina na redução do processo inflamatório e manutenção da integridade do epitélio colônico.

Além da aplicação de DNases exógenas, nucleases secretadas por microrganismos são uma fonte potencial de terapias direcionadas as NETs, como a SNase secretada pelo *Staphylococcus aureus* como mecanismo de evasão da resposta imune (LI *et al.*, 2023). Nesse sentido, Dong *et al.* (2023) demonstraram que a SNase nanoencapsulada com alginato reduz eficazmente a formação de NETs no cólon e, por fim, suprime a inflamação intestinal e a disfunção da barreira intestinal.

## CONCLUSÃO

As evidências reforçam o papel central das NETs na fisiopatologia das DIIs, associando-se não apenas à persistência da inflamação, mas também à gravidade das doenças e das lesões teciduais. Estratégias que visam inibir sua formação, promover sua degradação ou modular sua atividade surgem como abordagens promissoras, ao reduzir o potencial lesivo das NETs e possibilitar terapias alvo mais específicas. Dessa forma, a compreensão aprofundada do papel crítico das NETs nas DIIs pode, portanto, abrir novas perspectivas para o manejo clínico personalizado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABD EL HAFEZ, A. *et al.* Neutrophil extracellular traps associated protein peptidyl arginine deaminase 4 immuno-histochemical expression in ulcerative colitis and its association with the prognostic predictors. *Pathology - Research and Practice*, v. 216, p.153102, 2020. doi: 10.1016/j.prp.2020.153102.
- ALIPOUR, M. *et al.* Mucosal barrier depletion and loss of bacterial diversity are primary abnormalities in paediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 10, p. 462, 2016. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv223.
- BENNIKE, T.B. *et al.* Neutrophil extracellular traps in ulcerative colitis: a proteome analysis of intestinal biopsies. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 21, p. 2052, 2015. doi: 10.1097/MIB.0000000000000460.
- BONILHA, C.S. *et al.* NET-targeted therapy: effects, limitations, and potential strategies to enhance treatment efficacy. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 44, p. 622, 2023. doi: 10.1016/j.tips.2023.06.007.
- COSÍN-ROGER, J. Inflammatory bowel disease: immune function, tissue fibrosis and current therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 6416, 2024. doi: 10.3390/ijms25126416.
- DIEZ-MARTIN, E. *et al.* Inflammatory bowel disease: a comprehensive analysis of molecular bases, predictive biomarkers, diagnostic methods, and therapeutic options. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 7062, 2024. doi: 10.3390/ijms25137062.
- DONG, W. *et al.* Oral delivery of staphylococcal nuclease ameliorates DSS induced ulcerative colitis in mice via degrading intestinal neutrophil extracellular traps. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v.215, p. 112161, 2021. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112161.
- DRAGONI, G. The impact of peptidyl arginine deiminase 4 dependent neutrophil extracellular trap formation on the early development of intestinal fibrosis in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 19, 2025. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae121.
- GANESH, K. & JOSHI, M.B. Neutrophil sub-types in maintaining immune homeostasis during steady state, infections and sterile inflammation. *Inflammation Research*, v. 72, p. 1175, 2023. doi: 10.1007/s00011-023-01737-9.
- GAVRIILIDIS, E. *et al.* Neutrophil-fibroblast crosstalk drives immunofibrosis in Crohn's disease through IFN $\alpha$  pathway. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1447608, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1447608.
- GROMOVA, B. *et al.* Low endogenous deoxyribonuclease activity in the colon as a factor contributing to the pathogenesis of ulcerative colitis. *Medical Hypotheses*, v. 174, p. 111062, 2023.
- HAN, D. *et al.* Polyphenol-rich diet mediates interplay between macrophage-neutrophil and gut microbiota to alleviate intestinal inflammation. *Cell Death and Disease*, v. 14, p. 656, 2023. doi: 10.1038/s41419-023-06190-4.
- LAI, H.J. *et al.* Histones of neutrophil extracellular traps directly disrupt the permeability and integrity of the intestinal epithelial barrier. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 29, p. 783, 2023. doi: 10.1093/ibd/izac256.
- LI, G. *et al.* Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel. *Gut Microbes*, v. 13, n. 1, p. 1968257, 2021. doi: 10.1080/19490976.2021.1968257.
- LI, X. *et al.* Role and therapeutic targeting strategies of neutrophil extracellular traps in inflammation. *International Journal of Nanomedicine*, v. 18, p. 5265, 2023. doi: 10.2147/IJN.S418259.
- PAN, Z. *et al.* Huang Qin decoction inhibits the initiation of experimental colitis associated carcinogenesis by controlling the PAD4 dependent NETs. *Phytomedicine*, v. 107, p. 154454, 2022. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154454.
- PAPAYANNOPOULOS, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 18, p. 134, 2018. doi: 10.1038/nri.2017.105.
- PARIKH, K. *et al.* Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature*, v. 567, p. 49, 2019. doi: 10.1038/s41586-019-0992-y.
- SAEZ, A. *et al.* Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 1526, 2023. doi: 10.3390/ijms24021526.
- SCHRODER, A.L. *et al.* Neutrophil extracellular trap density increases with increasing histopathological severity of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 28, p. 586, 2022. doi: 10.1093/ibd/izab239.
- SEGAL, J.P. *et al.* Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine*, v. 21, p. 135, 2021. doi: 10.7861/clinmed.2021-0080.
- TÖRÖK, S. *et al.* Investigation of H<sub>2</sub>S donor treatment on neutrophil extracellular traps in experimental colitis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 12729, 2021. doi: 10.3390/ijms222312729.

WANG, C.J. *et al.* Polymeric DNase-I nanozymes targeting neutrophil extracellular traps for the treatment of bowel inflammation. *Nano Convergence*, v. 11, p. 6, 2024. doi: 10.1186/s40580-024-00414-9.

WANG, H. *et al.* Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, 2024. doi: 10.1038/s41392-024-01933-x.

WANG, P. *et al.* The role of protein arginine deiminase 4 dependent neutrophil extracellular traps formation in ulcerative colitis. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1144976, 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144976.

XU, C. *et al.* Cyclosporine A alleviates colitis by inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps via the regulating pentose phosphate pathway. *Molecular Medicine*, v. 29, p. 169, 2023. doi: 10.1186/s10020-023-00758-8.

YASUDA, H. *et al.* Neutrophil extracellular trap induction through peptidylarginine deiminase 4 activity is involved in 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 397, p. 3127, 2024. doi: 10.1007/s00210-023-02800-2.

YESHI, K. *et al.* Current treatments, emerging therapeutics, and natural remedies for inflammatory bowel disease. *Molecules*, v. 29, p. 3954, 2024. 10.3390/molecules29163954.

ZHANG, D. *et al.* Sijunzi decoction targets IL1B and TNF to reduce neutrophil extracellular traps (NETs) in ulcerative colitis: evidence from silicon prediction and experiment validation. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 17, p. 3103, 2023. doi: 10.2147/DDDT.S428814.

ZHENG, C. *et al.* Dual role of CD177 + neutrophils in inflammatory bowel disease: a review. *Journal of Translational Medicine*, v. 22, p. 813, 2024. doi: 10.1186/s12967-024-05539-3.