

Los eosinófilos: ¿sólo parasitosis y alergia?

Dr Ángel Alonso

División Alergia, Hospital de Clínicas. 2da Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Sociedad Científica Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se presentan las propiedades biológicas del eosinófilo a la luz de novedosos hallazgos relacionados con su preponderante papel en muchas otras patologías más allá de las clásicas. Su participación como célula inflamatoria vinculada estrechamente con la inmunidad innata o connatural queda demostrada.

Palabras claves. Eosinófilo, reparación, inmunorregulación, neuropatología.

¿Eosinophils only in allergy and parasitosis?

Summary

Novel aspects of eosinophil functions are exposed. They are closely related to several pathologies that were not taken into account in the past. Their role as an inflammatory cell in innate immunology is reinforced.

Key words. Eosinophil, repair, immune-regulation, neuropathology.

Introducción

Desde nuestros años como estudiantes de medicina y nóveles profesionales del arte de curar se nos grabó el concepto según el cual la presencia de los eosinófilos estaba estrechamente relacionada con las enfermedades alérgicas y/o parasitarias. Así, toda eosinofilia sanguínea nos movía a investigar acerca de una diátesis alérgica o bien una parasitosis intestinal, aunque no hubieran manifiestos signos o síntomas relacionados con ambas. Luego, aprendimos que su papel podría estar vinculado con

otras patologías, respiratorias o generales, pero de escasa aparición. Sin embargo, estos conceptos se han modificado notoriamente con el advenimiento de las nuevas técnicas de Biología Molecular que posibilitan analizar más puntillosamente la fisiopatología de todas nuestras células. Así, los eosinófilos, en los textos clásicos de Hematología, aparecen como responsables de 3 funciones principales: 1): ser células citotóxicas inespecíficas; 2): ser un marcador de excelencia en el infiltrado celular del pulmón del asmático, y 3): ser una célula con una función de “anti-helmíntico” omnipresente y polivalente.

En la actualidad, se acepta que los eosinófilos son importantes actores en la inmunidad innata o connatural, en la adquirida, en la regulación entre ambas, en la reparación tisular y en numerosos procesos de regulación y equilibrio homeostático. Estos granulocitos bilobulados que se tiñen con May-Grünwald-Giemsa, expresan citoquinas del tipo Th2, o las proinflamatorias agudas como las IL-3, IL-5, GM-CSF, eotaxina, PAF, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , leucotrieno C4, óxido nítrico, histaminasa, proteína básica mayor, proteína catiónica y neurotoxina, y las inhibitorias del sistema inmune, como las IL-10 y el TGF- β . Como era de esperarse, también exponen receptores específicos para estas citoquinas, lo cual motiva una actividad autocrina/paracrina. Por otro lado, poseen moléculas del CMH de clases I y II, permitiéndoles estas últimas, comportarse ocasionalmente como células presentadoras de antígenos. A través del CD80/86 y de los ligandos Notch, son capaces de modificar la actividad de los LT.

En el caso de la inmunidad connatural, los eosinófilos poseen patrones de reconocimiento para diversos patógenos, como los Toll-1, 5, 7 y 9, los dominios 1 y 2 para la oligomerización de los nucleótidos, la dectin-1, y los receptores para PAMP y DAMP. También modulan la expresión de quimioquinas, moléculas de adhesión, receptores para factores del sistema complemento y de las lipoproteínas.¹⁻⁶

Aspectos generales. Remodelación y reparación

Estos procesos son de una gran dinámica e incluyen a la matriz extracelular, la trans-diferenciación celular, como por ejemplo, el cambio de fibroblasto a miofibroblasto, de las células claras a células es-

Correspondencia. Dr Ángel Alonso
Correo electrónico: alehclin@fmed.uba.ar

pumosas, de la apoptosis a necrosis, de toda proliferación y alteración de la activación celular, que son debidas a la participación de numerosas citoquinas (IL-3, IL-5, GM-CSF, factores C3a, C5a, C6, C7), quimioquinas, enzimas (peroxidasa, fosfatasa ácida, arilsulfatasa B, hidrolasas, histaminasa), mediadores lipídicos (leucotrienos B4 y D4) y factores dependientes de ROS. Estos factores inducen a la fibrosis, la angiogénesis, la descamación y metaplasia epiteliales, la hipertrofia de la fibra muscular lisa y la vasodilatación capilar supletoria. El papel de los neuropéptidos, el NGF (factor del crecimiento neural) y las IL-1 β e IL-6, parece ser trascendente en las etapas finales de este proceso.⁷⁻⁹

Eosinófilos y plasmocitos: ¿aliados?

El extraordinario papel de los plasmocitos en la inmunidad adquirida no admite controversia pues la síntesis de anticuerpos contra los patógenos es esencial para nuestra supervivencia. Sin embargo, estudios experimentales recientes demostraron que en ratones deficientes de eosinófilos (razas PHIL o Δ dblGATA1) o por la inoculación de anticuerpos anti-SiglecF, el número de plasmocitos era inferior a los ratones normales. Los eosinófilos de la médula ósea producen IL-6 y APRIL contribuyendo a la supervivencia y bienestar de los plasmocitos residentes. Por otro lado, se observó que a mayor cantidad de eosinófilos in situ era mayor la cantidad de anticuerpos específicos sintetizados. También ayudan en la remodelación y reparación de la médula ósea (*vide supra*), presumiblemente a través de las IL-4 e IL-6. Si bien restan pasos por esclarecer en esta interacción, esta alianza podría ser de importancia en la síntesis desmedida de anticuerpos como en las enfermedades autoinmunes o en el mieloma múltiple.¹⁰⁻¹²

Eosinófilos y desarrollo tímico: ¿una entelequia?

Se localizaron en el timo en 1970 y se comprobó que alcanzan su acmé a las 2 semanas de vida en el ratón y a los 3 años en el hombre. Su presencia en las zonas córticomédular y medular sugiere que participan directamente en la selección de LT y pueden ayudar en la eliminación de células muertas de la selección negativa, y que, serían portadores de CD-11c^{int}, CD11b^{hi} y CD44^{hi} con expresión de IL-4, IL-13 y TGF- β . En una publicación donde se extrajeron quirúrgicamente los timos de niños menores de 10 años, los eosinófilos del timo expresaban IL-4, IL-13 e IDO, todos los cuales disminuían con la edad. Se sugiere que la presencia de IDO contribuye al fenotipo Th2 induciendo apoptosis de los Th1 mediante la depleción del triptófano. Otra función muy importante de los eosinófilos tímicos fue la de ser ayudantes de los macrófagos en la fagocitosis de las células apoptóticas inducidas por la radiación- γ . Por todos estos hallazgos, se supone que los eosinófilos podrían tener algún tipo de función en la maduración de los timocitos hacia los LT maduros.¹³⁻¹⁶

Eosinófilos y síndrome metabólico

Desde que algunos estudios experimentales valoraron el papel del eosinófilo en este síndrome, merece destacarse su papel en algunos pasos de la actividad del macrófago en el manejo del mismo. Así, insta a transformar al macrófago en un tipo M2 y no M1 para un mejor manejo del tejido adiposo, los niveles de insulina y de la glucosa. Podría decirse que el eosinófilo tiende a preservar la homeostasis y prevenir el desarrollo de la diabetes del tipo 2.¹⁷⁻²⁰

Eosinófilos y sistema reproductivo femenino

Las funciones fisiológicas de este sistema en los mamíferos están reguladas, en parte, por eventos de remodelación de la matriz extracelular inducidos por los leucocitos residentes. Los eosinófilos se hallan durante el desarrollo del ovario, y más marcadamente, en la fase pre-ovulatoria de los folículos, posiblemente atraídos por la eotaxina o el RANTES. Se encuentran en la placenta y en el útero, con notable desgranulación en el cérvix. Los autores señalan que los eosinófilos facilitarían así la dilatación pre-parto y la remodelación post-parto; si bien se mantienen ausentes durante el ciclo menstrual, su número se incrementa durante la menstruación, la cual es considerada como una respuesta inflamatoria aguda, o crónica si ocurre en lugares ectópicos, dando lugar a una endometriosis. En este caso, se ha probado que los eosinófilos juegan un papel destacado en el proceso inflamatorio, en la remodelación y en la fibrosis ulterior. En la mama, están relacionados con la morfogénesis canalicular y ductal por influencia de la eotaxina-1, al igual que los macrófagos lo hacen en el modelo murino de desarrollo mamario. En este caso, la IL-5 proveniente de los LT juega un papel muy destacado al generar una hipereosinofilia que modifica el desarrollo mamario de las ratas.²¹⁻²³

Eosinófilos y trasplante de tejidos

La participación de estas células puede ser deletérea o beneficiosa, pues ellas juegan un papel importante en la GVHD (*graft-versus-host-disease*), así como en la remodelación post-trasplante tratando de mantener la homeostasis del órgano. De manera llamativa, infiltrados de eosinófilos intactos y desgranulados fueron hallados en riñones y corazones humanos que fueron rechazados. Esta sorpresa sugiere la participación de los LT-CD4-Th2 así como en los modelos murinos con deficiencia del Th1-IL-17, la infiltración eosinofílica es el rasgo predominante. Por otra parte, en aquellos experimentos en que se emplearon anticuerpos contra la IL-5, se observó una atenuación del rechazo aún en animales incompatibles desde el punto de vista del CMH. Todas estas nóveles observaciones llevan a concluir que la participación de los LT-CD4-Th2, los eosinófilos y la IL-5, podrían participar en la reducción del colágeno y el depósito de la elastina en el post-trasplante,

tratando de mantener la homeostasis del órgano o bien colaborar con el rechazo como consecuencia del proceso de remodelación y reparación donde los eosinófilos son hábiles participantes. Parecería prudente que, en aquellos sujetos transplantados se valore la eosinofilia sanguínea, los LT-CD4-Th2 y los niveles de la IL-5.²⁴⁻²⁷

Eosinófilos e inflamaciones crónicas del intestino

Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn son ejemplos de inflamaciones crónicas persistentes con remodelación y reparación continua y formación de úlceras y cicatrices. Este proceso se acompaña de graves signos y síntomas clínicos que desmejoran notablemente al paciente. Si bien el eosinófilo se encuentra en toda la mucosa digestiva desde el esófago hasta el recto, en estas enfermedades su número se encuentra dramáticamente elevado. En los modelos animales parangonables con el humano, también los LT-CD4-Th2 y la IL-5 parecen jugar un papel importante en las lesiones. En los humanos, la existencia de la flora microbiana residente complica más aún la interpretación de todos los hallazgos puesto que los eosinófilos cumplen con su actividad antibacteriana por efecto de las enzimas que lo componen.²⁸⁻³⁰

Eosinófilos y distrofia muscular de Duchenne

Esta enfermedad, que está vinculada con el cromosoma X y es recesiva, surge de una mutación del locus Xp 21.2 del gen DMD de la distrofina, que conecta a los filamentos de actina con la matriz extracelular y transforma al tejido muscular en adiposo. En la mutación no hay distrofina, y por ende, no hay conexión de la actina con la matriz. El gen DMD, que es el más grande del genoma humano, destina 79 exones para la distrofina. En el Duchenne se presentan 60-70% de deleciones, 10% de duplicaciones y 20-30% de errores en la escritura genómica, lo que conduce a una injuria muscular acompañada por una infiltración de leucocitos activados. Esta ominosa condición se acompaña de fibrosis tisular, que a la postre, induce insuficiencia cardíaca irreversible. Lo que ha llamado la atención por décadas es el abundante infiltrado eosinofílico muscular y su correlación con la severidad de la enfermedad. Wehling-Henricks demostró en un modelo murino (*dmx^{-/-}*) que la proteína básica mayor jugaba un papel importante en la alteración muscular y en la fibrosis ulterior. Estos hallazgos permiten especular que el eosinófilo podría tener, en el Duchenne, una participación agravante si se considera la mejoría transitoria que se logra con el tratamiento farmacológico con glucocorticoides.^{31, 32}

Eosinófilos e interacciones neuronales

Esta estrecha relación fue demostrada tanto en los modelos experimentales animales (cobayos)

como en las biopsias humanas de los tejidos bronquial y muscular. En ambos casos, se observó una vinculación cercana entre los eosinófilos y las terminales de las fibras parasimpáticas, ocasionando aquéllos con sus enzimas y gránulos, una perturbación en la unión de la acetilcolina a su receptor. Por otra parte, la eotaxina liberada por las neuronas promueve la expresión de neuropéptidos, neurotrofinas y sus receptores en los eosinófilos circundantes. En la dermatitis por contacto, los eosinófilos desgranulados se localizan muy cercanamente a las fibras nerviosas incentivando así la severidad de la dermatitis, incrementando los síntomas, especialmente, el ardor y el prurito intenso. Análogo papel juegan en la mucosa bronquial agravando el cuadro, como se verá más adelante.³³

Eosinófilos en la esclerosis múltiple y en la neuromielitis óptica

Ambas son enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central con progresiones, recaídas y recurrencias a intervalos irregulares. La primera es una enfermedad autoinmune del cerebro y la médula espinal con un modelo Th1/Th17, en el cual, la mielina se destaca como el auto-antígeno involucrado en la misma. Sin embargo, en los modelos experimentales en animales (ratón, cobayo, conejo) inmunizados con péptidos de la mielina, generan una respuesta inflamatoria del tipo Th2, con abundante expresión de las IL-4 e IL-5, y eosinófilos, cuyo papel se presta para la discusión académica. La neuromielitis óptica es una autoinmune donde el auto-antígeno es la aquaporin-4 y afecta a la médula espinal y al nervio óptico. Curiosamente, los eosinófilos son las células que predominan en las lesiones ópticas y en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes se valoran citoquinas del tipo Th2 y enorme cantidad de gránulos y enzimas de los eosinófilos.³⁴⁻³⁶

Eosinófilos y neoplasias

Independientemente del tipo de carcinoma, tanto sólidos como epiteliales, los infiltrados eosinófilos son una regla en la histopatología consecuente. El reclutamiento de estas células propias de la inmunidad connatural puede ser una consecuencia del gatillo iniciado por la apoptosis/muerte de las células tumorales, el deseo de reparar los tejidos y de circunscribir la lesión maligna y también de limitar su expansión. Otra especulación señala que podrían actuar como estimulantes de los LT-CD4 y LT-CD8, y que la presencia de IDO induciría la liberación de gránulos tóxicos anti-tumorigénicos mientras que la IL-5 sería pro-tumorigénica. No obstante, los hallazgos en los modelos animales y en las biopsias humanas instan a no desvalorizar el papel del eosinófilo en el infiltrado inflamatorio que rodea a la lesión neoplásica.

Eosinófilos y patología pulmonar

Muchas condiciones clínicas que afectan al tejido broncopulmonar están vinculadas con la parti-

cipación del eosinófilo. Así, las virosis respiratorias, desde los pioneros trabajos de Kim en la década del 60, empleando una vacuna inactivada del virus respiratorio sincicial (VRS) en los niños, constató la producción de una importante eosinofilia sanguínea y en las secreciones. Años más tarde, Welliver, con similar modelo detectó la síntesis de una IgE específica anti-VRS, e involucró ambos elementos en la clínica de los episodios respiratorios agudos de los niños afectados por dicho patógeno. Los modelos animales realizados para certificar un mecanismo comparable fueron todos positivos aunque el exacto papel del eosinófilo en la inflamación Th2-dependiente generada es materia de discusión académica. Se sostiene que las proteínas de los gránulos, la ribonucleasa, la peroxidasa y la proteína básica mayor, desplegarían actividades antivirales, especialmente, anti-ARN-virus de cadena simple, donde los receptores Toll, jugarían un papel importante al constituirse en ligandos de las moléculas virales. Sería ésta una expresión más de la inmunidad connatural o innata. Su participación en el síndrome rinitis/asma, con importantes infiltrados celulares en las mucosas naso-sinusales y traqueo-bronco-pulmonares, ha sido motivo de innumerables trabajos científicos, que sería interminable repetir. La RENA o rinitis eosinofílica no-alérgica constituye un paradigma que puede ser comprobado fácilmente con un hisopado nasal y una coloración de May-Grünwald-Giemsa al frotis realizado. La abundancia de eosinófilos no requiere más pruebas diagnósticas, y, quizás debería ser practicado con más frecuencia ante cuadros respiratorios superiores que dejan numerosas dudas en la anamnesis. El asma bronquial humana, atópica o no, evidencia ricos infiltrados celulares donde abundan los mononucleares, polinucleares y los eosinófilos, lo cual la transforma en una inflamación crónica de la mucosa respiratoria, vinculada o no con aero-alérgenos ubicuos del hábitat. Los síndromes de hipereosinofilia, que requieren de toda nuestra astucia y dedicación para desentrañar la presunta etiología, con manifestaciones cutáneas (v.g. dermatitis atópica, larva migrans cutánea, fascitis eosinofílica y exantemas por fármacos o farmacodermias), con expresiones pulmonares (neumonía eosinofílica crónica, ABPA o aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonías inducidas por fármacos, síndrome de Löffler y eosinofilia pulmonar tropical por filarias), con repercusión cutánea y pulmonar (los síndromes de Churg-Strauss y de Job y las reacciones por fármacos), y por fin, las multisistémicas, como la leucemia eosinofílica, el linfoma de Hodgkin, la mialgia-eosinofílica, la hipereosinofilia idiopática, la del SIDA y la de las parasitosis migrantes. El corazón no escapa a la agresividad del eosinófilo, pues participa en la fibrosis endomiocárdica, en algunas cardiomiopatías y en la fibrosis cardíaca "allograft". En todos estos casos, los valores de los eosinófilos en la sangre, en el lavado broncoalveolar y en las biopsias de mucosas o tejidos, están marcadamente

aumentados. La hipertensión pulmonar se caracteriza por la restricción de la sangre arterial dentro de los pulmones induciendo un deficiente intercambio de oxígeno. Weng empleó un modelo murino deficiente de una citoquina segregada por el adipocito (la adiponectina) para demostrar la relación entre ella, la hipertensión pulmonar y los eosinófilos. Esos ratones deficientes de adiponectina y de eosinófilos, no sufrían de hipertensión ni de remodelación vascular. Los hallazgos sugieren que los eosinófilos liberan factores angiogénicos, TGF- β y VEGF (factor del crecimiento endotelial vascular) para remodelar tanto la matriz extracelular como el endotelio vascular.

El advenimiento del anticuerpo monoclonal EPX-mAb y los equipos de ELISA para detectar proteínas de los gránulos de los eosinófilos, permitirán investigar y diagnosticar con mayor precisión el papel del eosinófilo en muchas más patologías que el asma bronquial y las parasitosis. Así, se podrá clarificar el papel de las IL-3, IL-5, GM-CSF, el PAF, el LTB₄, el C5a, el RANTES, la eotaxina y su CCR3, el MCP-4, la proteína básica mayor (inhibida por la calmodulina), la catiónica (codificada en el cromosoma 14), la neurotoxina, la peroxidasa, el LTC₄, el LTD₄, el 15-oxo-HETE, la PGE₂, el TXB₂, la IL-8, el MIP-1- α , la IL-1- α , la IL-2, la IL-4, la IL-6, la IL-10, la IL-13, la IL-16, la IL-25, el TGF- α , el IFN- γ , el FNT- α y el PDGF- β , en la fisiopatología de muchas de ellas donde el eosinófilo dejó de ser un "espectador inocente".

Por otro lado, el eosinófilo sufrió el "agravio" de comportarse como una célula agresiva y destructiva de numerosos tejidos; sin embargo, su papel parece más complejo y reconfortante. Así, en numerosos modelos animales, se probó que los eosinófilos intervienen activamente en la proliferación y activación de los LT y de las células dendríticas, transformándose en células co-estimuladoras para los LT *naive*. Más aún, podrían ser presentadoras de antígenos en el contexto de las moléculas de tipo II del CMH e inducir la producción de citoquinas desde los LT-CD4+Th2 (IL-4 e IL-25), suprimiendo la respuesta Th1, y en especial, la Th-17 (por la IL-10, laIDO o indolamina-2-3-dioxigenasa y el TGF- β). Quizás los corticoides inhalados, el anti-IL-5, el mepolizumab y el benralizumab, empleados en el asma humana, y en los modelos murinos de asma, ejerzan su efecto beneficioso por bloquear la regulación inmune producida por el eosinófilo, más que por una acción directa sobre su "agresividad".

Eosinófilos y parásitos

Sus infiltrados perilesionales siempre fueron considerados benéficos para matar a los parásitos, adjudicándose esa propiedad a su proteína básica mayor, a las enzimas y a las ROS. No obstante, recientes experimentos en animales infestados con *Trichinella spiralis*, podrían demostrar que más que un efecto deletéreo para el parásito, el eosinófilo podría desarrollar una actividad benéfica para el mis-

mo, prolongando su sobrevivencia en el hospedero. Un estadio larvario de la *Trichinella* emplea a un miocito como una especie de célula "nurse" que es rodeada por macrófagos constituyendo así pequeños granulomas que facilitan la sobrevivencia prolongada del parásito en el músculo. En ausencia de eosinófilos, el número de células "nurse" es ínfima, pero es importante el infiltrado de macrófagos del tipo M1, que expresan iNOS, y que son muy agresivos contra las larvas. Curiosamente, la presencia de eosinófilos, inductores de las citoquinas LT-CD4+Th2 (IL-4 e IL-13), inducen la actividad de macrófagos M2, que protegerían la persistencia de las larvas en las células "nurse". Es decir que, por su activa función en la inmunidad innata o connatural, regulando la funcionalidad de los LT y de los macrófagos, los eosinófilos pueden ser parasiticidas, y al mismo tiempo, "protectores" de la evolución biológica y clínica de las parasitosis, manteniendo su importancia como indicador inflamatorio en los hemogramas o en los histopatológicos de rutina.³⁷

Bibliografía

- Meesusen E N. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitol Today*, 2000; 16 (3): 95-101.
- Lee J J. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy*, 2010; 40 (4): 563-575.
- Jacobsen E A. Eosinophils: singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119 (6): 1313-1320.
- Spencer L A. Human eosinophils constitutively express multiple Th1, Th2 and immunoregulatory cytokines that are secreted rapidly and differentially. *J Leukoc Biol*, 2009; 85 (1): 117-123.
- Shamin R. Eosinophils in innate immunity: an evolving story. *Cell Tissue Res*, 2011; 343 (1): 57-83.
- Paap U. A new paradigm of eosinophil granulocytes: neuroimmune interactions. *Exp Dermatol*, 2008; 17 (9): 731-738.
- Nassim Ben Efraim A H. Tissue remodeling and angiogenesis in asthma: the role of the eosinophil. *Ther Adv Respir Dis*, 2008; 2 (3): 163-171.
- O'Connell A E. Major basic protein from eosinophils and myeloperoxidase from neutrophils are required for protective immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. *Infect Immun*, 2011; 79 (7): 2770-2778.
- Swartz J M. *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil ablated mice. *Blood*, 2006; 108 (7): 2420-2427.
- Sebresselasie N G. Eosinophils preserve parasitic nematode larvae by regulating local immunity. *J Immunol*, 2012; 135 (1): 417-425.
- Padigel U M. Eosinophil can function as antigen-presenting cells to induce primary and secondary immune responses to *Strongyloides stercoralis*. *Infect Immun*, 2006; 74 (6): 3232-3238.
- Jacobsen E A. Eosinophils regulate dendritic cells and Th2 pulmonary immune responses following allergen provocation. *J Immunol*, 2011; 187 (11): 6059-6068.
- Yang D. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J Exp Med*, 2008; 205 (1): 79-90.
- Ghazi A. Benralizumab, a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*, 2012; 12 (1): 113-118.
- Chu V T. Immunization induces activation of bone marrow eosinophils required for plasma cell survival. *Eur J Immunol*, 2012; 42 (1): 130-137.
- Wu D. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*, 2011; 332 (6026): 243-247.
- Timmons B C. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J Immunol*, 2009; 182 (5): 2700-2707.
- Blumenthal R D. Degranulating eosinophils in human endometriosis. *Am J Pathol*, 2000; 156 (5): 1581-1588.
- Kim H W. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*, 1969; 89 (4): 422-434.
- Rodríguez S R, Alonso A. Fronteras de inmunidad connatural. Edic de los autores. Buenos Aires. 2015.
- Phipps S. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood*, 2007; 110 (5): 1578-1586.
- Alonso A. Temas de Inmunoalergia. Tomos I al VI, Edit CTM. Buenos Aires, 1998-2006.
- Davoine F. Virus-induced eosinophil mediator release requires antigen-presenting and CD4+ cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122 (1): 69-77; e61-e62.
- Nagase H. Expression and function of Toll-like receptors in eosinophils: activation by Toll-like receptor 7 ligand. *J Immunol*, 2003; 171 (8): 3977-3982.
- Puxeddu I. The role of eosinophil major basic protein in angiogenesis. *Allergy*, 2009; 64 (3): 368-374.
- Meleg-Smith S. Abundance of interstitial eosinophils in renal allografts is associated with vascular rejection. *Transplantation*, 2005; 79 (4): 444-450.
- Alegre M L. Cellular mechanisms underlying acute graft rejection. *Curr Opin Immunol*, 2007; 19 (5): 563-568.
- Lampinen M. Different regulation of eosinophil activity in Crohn's disease compared with ulcerative colitis. *J Leukoc Biol*, 2008; 84 (6): 1392-1399.
- Masterson J C. CCR3 blockade attenuates eosinophilic ileitis and associated remodeling. *Am J Pathol*, 2011; 179 (5): 2302-2314.
- Vieira A T. Treatment with a novel chemokine-binding protein or eosinophil lineage-ablation protects mice from experimental colitis. *Am J Pathol*, 2009; 175 (6): 2382-2391.
- Linch S N. Mouse eosinophils possess potent antibacterial properties in vitro. *Infect Immun*, 2009; 77 (11): 4976-4982.
- Costello R W. Eosinophils and airway nerves in asthma. *Histol Histopathol*, 2000; 15 (3): 861-868.
- Foster E L. Eosinophils increase neuron branching in human and murine skin and in vitro. *PLoS One*, 2011; 6 (7): e22029.
- Jarius S. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci*, 2011; 306 (1): 82-90.
- Astigliano S. Eosinophil granulocytes account for indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated immune escape in human non-small cell lung cancer. *Neoplasia*, 2005; 7 (4): 390-396.
- Simson L. Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role of eosinophils in tumor immune surveillance. *J Immunol*, 2007; 178 (7): 4222-4229.
- Jacobsen E A. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood*, 2012; 120 (19): 3882-3890.