

La historia del eosinófilo, su papel fisiopatológico y manifestaciones clínicas de la eosinofilia

Dra. Claudia López Badillo,* Dr. David Mendoza,**
 Dr. José Guadalupe Huerta López***

RESUMEN

El eosinófilo, aunque probablemente fue observado por primera vez por Wharton Jones en 1846 en preparaciones no teñidas de sangre periférica, fue nombrado así por Paul Ehrlich en 1879 quien publicó su técnica para teñir los frotis de sangre y su método para el recuento diferencial de células sanguíneas usando colorantes de alquitrán de hulla. Ehrlich introdujo el término «eosinófilo» para describir las células con gránulos (las cuales llamó alfa-gránulos) que tienen afinidad por la eosina y otros colorantes ácidos. Describió las características del alfa-gránulo y la distribución de las células en varias especies y tejidos. Casi todos los aspectos del eosinófilo se han discutido a lo largo del tiempo desde su descubrimiento. El conocimiento alcanzado sobre el desarrollo, regulación y función del eosinófilo en la enfermedad ha permitido el desarrollo de diversos enfoques terapéuticos para el tratamiento de pacientes que padecen enfermedades asociadas con la eosinofilia.

Palabras clave: Eosinófilo, eosinopoyesis, eosinofilia.

ABSTRACT

The eosinophil, although probably first observed by Wharton Jones in 1846 in undyed preparations of peripheral blood, was named after Paul Ehrlich in 1879 who published his technique for staining blood smears and his method for differential counting of blood cells using coal tar dyes. Ehrlich introduced the term «eosinophil» to describe cells with granules (which he called alpha-granules) that have an affinity for eosin and other acid dyes. He described the characteristics of alpha-grain and the distribution of cells in various species and tissues. Almost all aspects of eosinophil have been discussed over time since its discovery. The knowledge reached on the development, regulation and role of eosinophil in the disease has allowed the development of various therapeutic approaches for the treatment of patients suffering from diseases associated with eosinophilia.

Key words: Eosinophil, eosinopoiesis, eosinophilia.

* Exresidente Instituto Nacional de Pediatría. Jefa del servicio de Pediatría, Hospital General de Tula.

** Médico adscrito al Servicio de Alergia Pediátrica.

*** Jefe del servicio de Inmunología y Alergia. Instituto Nacional de Pediatría.

INTRODUCCIÓN

En 1846, T. Wharton-Jones describió una etapa granular gruesa en el desarrollo de células granulocíticas en sangre animal y humana. Poco después, Max Schultze redefinió las células granulares gruesas como un tipo distinto de las células finamente granulares, en lugar de sólo una etapa de desarrollo. No fue, sin embargo, hasta 1879, cuando Paul Ehrlich introdujo un método para distinguir las células granulares por las propiedades de tinción de sus gránulos, que fue posible una clasificación. La eosinofilia ya había sido descrita en muchas enfermedades a fines del siglo XIX. Muchas funciones se han atribuido al eosinófilo a lo largo de los años, a menudo vinculado al aumento del conocimiento sobre los contenidos granulares y citoplasmáticos. Una mejor comprensión de los mecanismos reguladores de la eosinopoyesis ha llevado al desarrollo de estrategias terapéuticas para reducir la carga de eosinófilos en los pacientes. El efecto de estas terapias ha llevado a un gran aumento en el conocimiento del papel del eosinófilo en la enfermedad. Hoy se piensa en el eosinófilo como una célula multifuncional que interviene en la defensa del huésped, el daño tisular y la remodelación, así como en la inmunomodulación.

OBJETIVO

Revisar la literatura sobre la historia y la contribución del eosinófilo al mantenimiento de la salud, su participación en patología, así como posibilidades terapéuticas antiinflamatorias y de inmunorregulación.

EL DESCUBRIMIENTO

Casi todos los aspectos del eosinófilo se han discutido a lo largo del tiempo, comenzando con su descubrimiento. Si bien algunos historiadores lo atribuyen a T. Wharton Jones, otros creen que el reconocimiento debe ser completamente para Paul Ehrlich.¹

PRIMERAS DESCRIPCIONES DE LOS GLÓBULOS BLANCOS

En 1658, el naturalista holandés Jan Swammerdam (1637-1680) fue el primero en observar glóbulos rojos bajo el microscopio. En 1749, el médico francés Joseph Lieutaud (1703-1780) observó glóbulos blancos («globuli albicantes») en material *post mortem*, y en el mismo año otro médico francés, Jean-Baptiste de Senac (1693-1770), describió células de pus («glóbulos blancos de pus»). Sin embargo, fue el inglés William Hewson (1739-1774) quien, en 1773, realizó el primer estudio detallado sobre la sangre y la linfa (*Figura 1*). Descubrió que las «células incoloras» o las «partículas centrales» (términos que utilizó para describir los glóbulos blancos) eran raras en comparación con los glóbulos rojos. A Hewson se le atribuye el descubrimiento de los linfocitos, pero no fue capaz de diferenciarlo de otros glóbulos blancos. Su contribución más conocida a la medicina fue la demostración de que el fibrinógeno conduce a la coagulación. A menudo se le conoce como el padre de la hematología.²

MEDIADOS DEL SIGLO XIX

Gran parte del conocimiento sobre los glóbulos blancos en la era anterior a Ehrlich provino de tres áreas distin-



Figura 1.

(Izquierda) William Hewson, el padre de la Hematología. (Derecha) Alfred Donné, quien introdujo el microscopio en el diagnóstico clínico y registró una de las primeras descripciones de los leucocitos en la leucemia.

tas pero superpuestas, a saber, las primeras descripciones de la leucemia, las teorías sobre la naturaleza del pus y las teorías sobre la naturaleza de la inflamación. La introducción del microscopio en el diagnóstico clínico se atribuye en gran medida a Alfred Donné (1801-1878) de París (*Figura 1*), como lo es la descripción del primer caso de leucemia.²

La primera descripción de los leucocitos fue reportada de forma simultánea en 1843 por Gabriel Andrai (1797-1878) y William Addison (1802-1881).³ Esto fue casi 200 años después de que Jan Swammerdam identificara por primera vez el glóbulo rojo.

Andrai y Addison concluyeron que los glóbulos rojos y blancos estaban alterados en la enfermedad y Addison dedujo que las células de pus eran leucocitos que habían pasado a través de la pared de los capilares sanguíneos. Hubo mucha especulación en el momento sobre si las células de pus se formaron localmente o se derivaron de la circulación. Se observó que, ocasionalmente, se encontraron células de pus junto con células que contienen gránulos.⁴

El concepto de diferentes tipos de glóbulos blancos en función de su tamaño, forma y granularidad fue lento para evolucionar. Varios investigadores observaron células granuladas que, de acuerdo con sus diagramas, eran casi con certeza lo que Ehrlich denominó eosinófilos basándose en sus técnicas de tinción precisas.²

Una de las descripciones más antiguas, si no es que la primera, de «células granulares» en exudados inflamatorios fue hecha por el clínico y científico belga Gottlieb (Théophile) Gluge (1812-1898) (*Figura 2*).⁴ Gluge fue uno de los primeros médicos en examinar microscópicamente el tejido enfermo. Su trabajo princi-

pal fue el «Atlas der Pathologischen Anatomie (1843)» en el que describió «glóbulos inflamatorios», un término que prefirió a «células granulares». Estas células se observaron no sólo en los exudados inflamatorios sino también en el calostro y el ovario y se parecían a los eosinófilos (*Figura 3*). Gluge creía que sus corpúsculos de inflamación se derivaban del material precursor mediante un «segundo modo de formación de células» en el que aparecen «cuerpos pequeños» que «se asemejan a gránulos de grasa ... pero también con frecuencia pueden consistir de proteínas o a veces de pigmentos». En una ilustración, Gluge describe «Estabilidad y metamorfosis de los corpúsculos sanguíneos en corpúsculos de inflamación». El dibujo muestra células similares a eosinófilos (sus «glóbulos de inflamación»), células rojas probables y células vacías (¿neutrófilos?) junto con estasis venosa. Tomados en conjunto sus diversos dibujos de glóbulos de inflamación, que creía esencialmente que eran grandes células de pus que contenían gotitas de grasa, tienen la apariencia de eosinófilos intactos y parcialmente degranulados.⁴

El destacado patólogo Julius Vogel (1814-1880) reconoció y extendió el trabajo de Gluge (*Figura 2*). Vogel fue un microscopista hábil y un experto en ciencias básicas. Fue profesor de Patología en Göttingen, Alemania, y publicó su libro pionero (también en 1843) sobre la «Anatomía Patológica del Cuerpo Humano» (*Figura 4*).⁵ Fue el primer libro de patología general y contenía numerosas ilustraciones macroscópicas y microscópicas. El libro fue notable en el hecho de que el grueso de las figuras mostró, por primera vez, características microscópicas de lesiones patológicas específicas (*Figura 4*). Entre las ilustraciones se encuentran preparaciones



Figura 2.

(Izquierda) Gottlieb Gluge (posiblemente el primero en describir las células granulares - a las que se refirió como «glóbulos inflamatorios») y (Derecha) Julius Vogel (quien realizó extensos dibujos de células granulares en exudados inflamatorios)

citológicas de esputo y derrames pleurales y pericárdicos de pacientes con bronquitis, traqueítis y neumonía. En estos, Vogel describió numerosas células granulares que «en su mayoría son redondas, pero a veces alargadas o incluso angulares... es difícil distinguir si los gránulos están en la superficie o en el interior de la célula».

Vogel creía que los gránulos consistían en grasa ya que se disolvían en solventes orgánicos. También escribió: «cuando las células granulares alcanzaron su pleno desarrollo, la pared celular desaparece y los gránulos que contiene el interior se liberan y forman montones más grandes y más pequeños». Las ilustraciones mues-

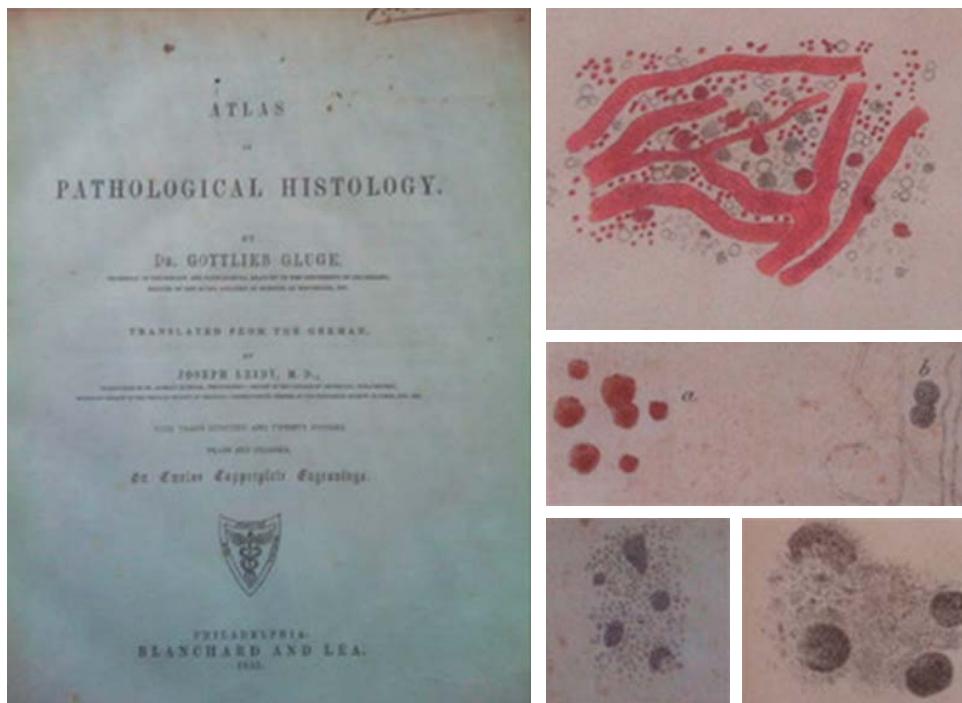


Figura 3.

Gluge «Atlas de Histología Patológica» (1847) traducido por Joseph Leidy en 1853 (izquierda). Gluge fue posiblemente el primero en describir las células granulares, a las que se refirió como «glóbulos inflamatorios». Propuso que los corpúsculos sanguíneos «se metamorfosearon» en glóbulos de inflamación. Las células que se muestran en el panel superior derecho se cree que representan etapas en este proceso. Sin embargo, tienen la apariencia de eosinófilos intactos o degranulados. Otros ejemplos de «corpúsculos de inflamación» de Gluge se muestran en los paneles centrales derechos e inferiores.

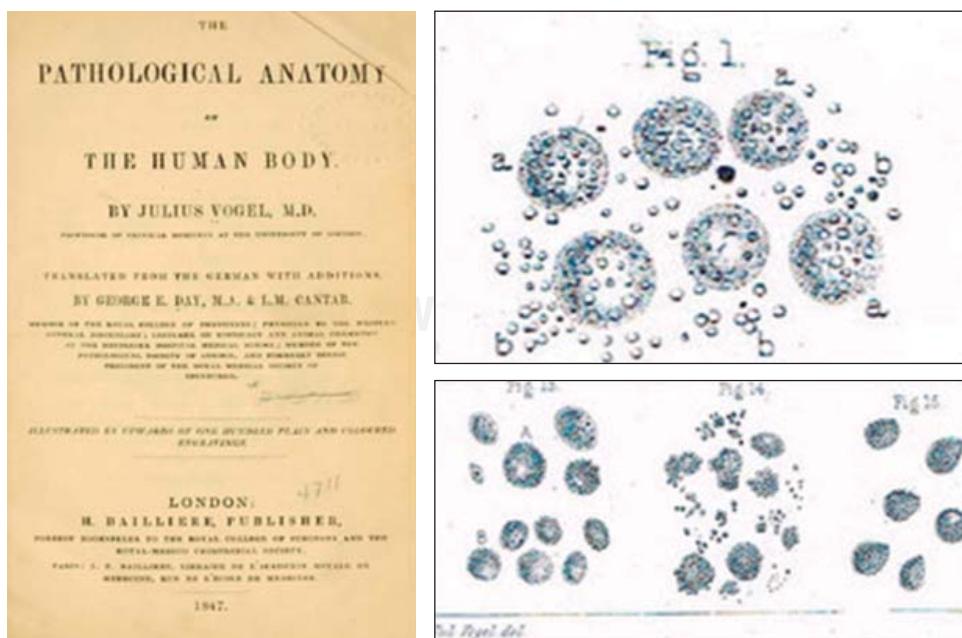


Figura 4.

Vogel, famosa «Anatomía Patológica del Cuerpo Humano» traducida por George Day en 1847. (panel izquierdo). Los ejemplos del panel superior e inferior derecho de los corpúsculos de pus de Vogel, a los que también se refiere como «células granulares» o «glóbulos inflamatorios compuestos de Gluge». Tienen un parecido sorprendente con los eosinófilos.

tran células con las características morfológicas claras de los eosinófilos, tanto intactos como en diversas etapas de degranulación.

Otro estudio morfológico convincente y completo de células sanguíneas granulares fue realizado por el fisiólogo y oftalmólogo británico Thomas Wharton Jones (1808-1891) (*Figura 5*). Tenía un interés especial en la inflamación y la vasculatura, y en 1846 publicó «El corpúsculo sanguíneo considerado en sus diferentes fases de desarrollo en la serie de animales».⁶ En este artícu-

lo él describió «células sanguíneas granulares finas y granulares gruesas» en un gran número de especies, incluyendo la lamprea, la rana, las aves, el caballo, el elefante y el hombre (*Figura 5*).

Especuló (incorrectamente) que las células granulares gruesas eran una etapa en el desarrollo de las células finamente granulares. Las muestras de sangre se trataron con agua o ácido acético diluido en un intento de distender la célula. Esto naturalmente disolvió los gránulos intracelulares, sin embargo, sus dibujos a color

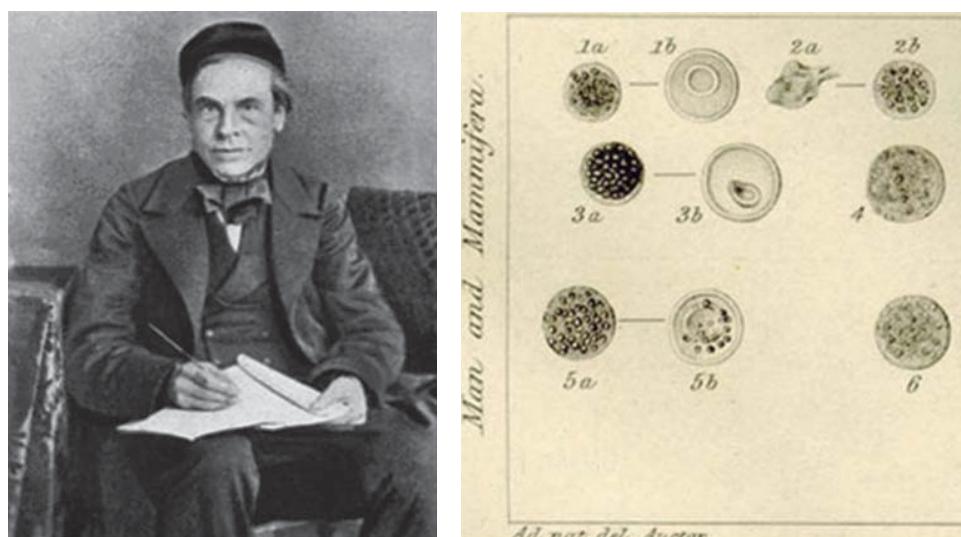


Figura 5.

Thomas Wharton Jones realizó un extenso estudio de células granulares en una amplia variedad de especies. Sus dibujos muestran células gruesas granulares en la sangre de humanos, caballos y elefantes.

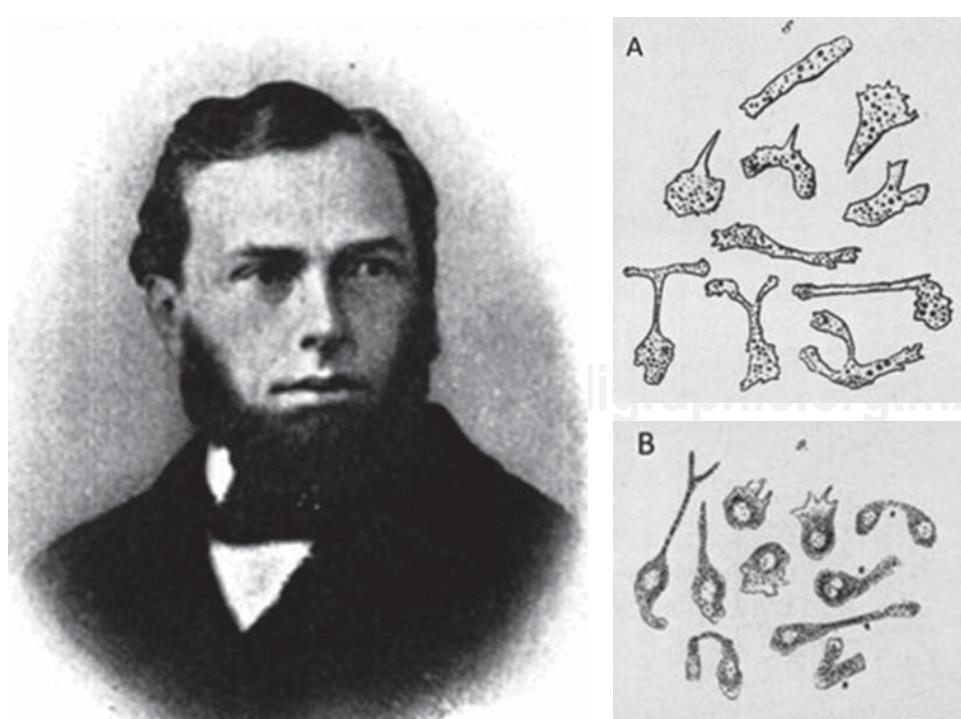


Figura 6.

Max Schultze realizó estudios funcionales en células finamente granulares (A) y gruesas (B). Las células se observaron en una etapa cálida a 38 °C.

muestran claramente, sobre todo en mamíferos superiores, que las células gruesas granulares tenían la apariencia típica de eosinófilos.⁴

ESTUDIOS FUNCIONALES

Unos años más tarde, Max Schultze, distinguido anatómico microscópico alemán que se destacó por su trabajo en la teoría celular (*Figura 6*), caracterizó los glóbulos blancos con microscopia viva y los dividió de acuerdo a su comportamiento fagocitante y migratorio. Mientras que Wharton-Jones describió los gránulos finos y gruesos

como diferentes etapas del mismo tipo de célula, Schultze, en 1865, las describió como dos tipos de células distintas (*Figura 6*)⁷ de la siguiente manera:

De acuerdo con Wharton-Jones, los llamaré «gruesamente granulares» en contraste con lo que se describió anteriormente como «finamente granular». He encontrado en mi sangre y en la sangre de otras personas escasos números de glóbulos blancos que pueden distinguirse claramente de otras células por un número considerable de gránulos redondos pequeños, fuertemente refractarios, que tienen el brillo de pequeñas gotas de grasa.

Según Douglas Brewster,⁷ «el trabajo de Schultze fue más importante que el de Ehrlich, debido a que no sólo distinguió cuatro tipos diferentes de glóbulos blancos, sino que demostró importantes diferencias en su movimiento y sus habilidades fagocíticas».

Wharton-Jones y Schultze estudiaron y caracterizaron morfológicamente los leucocitos, Ehrlich (*Figura 7*) sin embargo, introdujo una clasificación celular viable basada en las propiedades de tinción de su granulación.¹ Los alfa-gránulos mostraron una tinción intensa después del tratamiento con tintes ácidos, como la eosina, mientras que los tintes básicos no los tiñeron en absoluto.⁸ Un leucocito que exhibía gránulos alfa prominentes se denominó a partir de ese momento como «eosinófilo».

PAUL EHRLICH

Paul Ehrlich fue una figura monumental en los campos de la inmunología, hematología, oncología y quimioterapia (*Figura 8*).



Figura 7. Una fotografía de Paul Ehrlich en su oficina, tomada en 1910 por Waldemar Titzenthaler.

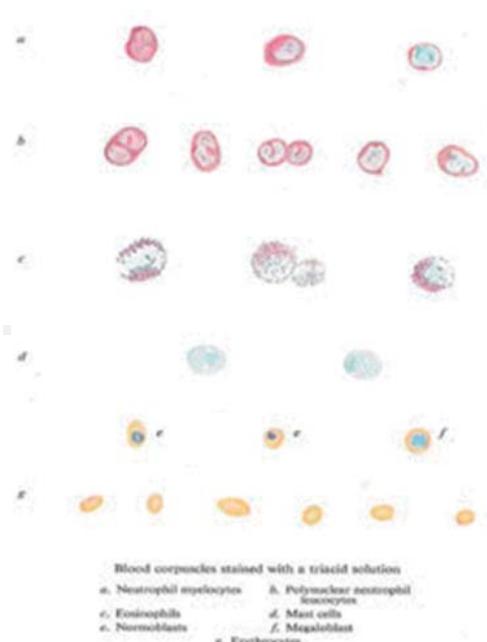


Figura 8.

Paul Ehrlich en 1908. La placa de color es de «La histología de la sangre» de Ehrlich y Lázaro. Triacid (naranja G, ácido fucsina y verde metilo) se usó como una tinción diferencial de leucocitos.

En 1879, Paul Ehrlich publicó su técnica para tinción de frotis de sangre y su método para el recuento diferencial de células sanguíneas utilizando tintes de alquitrán de hulla. Su uso de las tinciones fue una contribución histórica y anunció estudios modernos sobre leucocitos sanguíneos. El trabajo se originó en sus días como estudiante de medicina en Leipzig, donde, en 1878, presentó su disertación sobre el uso de tintes de anilina para tinción de especímenes microscópicos. Los primeros experimentos se realizaron con secciones de tejido usando la dalia de colorante (monofenil rosanilina). Al principio los resultados fueron insatisfactorios, y sólo pudo lograr una tinción difusa y fragmentaria de las células. Sin embargo, cuando redujo la intensidad de la tinción con ácido acético diluido («decoloración»), esto produjo una intensa tinción nuclear azul-violeta. También observó que, con ciertos tipos de células, tales como las células plasmáticas (descubiertas por su mentor Heinrich von Waldeyer-Hartz [1836-1921]), había una tinción de los gránulos citoplásmicos. Ehrlich quedó fascinado con el concepto de «granulación» citoplásmica, pero se dio cuenta de que era importante distinguir los gránulos citoplasmáticos verdaderos de los agregados artefactos del material citoplásmico. Usando colorantes básicos de anilina, pudo demostrar que varias células de tejido conectivo parecían estar llenas de gránulos ácidos, por lo que propuso el nombre de «mastocitos» (del alemán *mästen*, que significa «engordar o alimentar a la fuerza»). Luego dirigió su atención a la tinción de las células sanguíneas con tintes. Esto fue inicialmente difícil ya que los fijadores químicos utilizados en ese momento destruían los gránulos intracelulares. Cuando utilizó un método simple de secado al aire sobre la sangre que se había extendido sobre el portaobjetos lo más finamente posible, pudo observar «elementos estructurales finos» en los glóbulos blancos. La exposición adicional al calor de las preparaciones secadas al aire proporcionaron una claridad de tinción aún mejor, lo cual lo condujo no sólo al descubrimiento del eosinófilo, sino también de los neutrófilos, basófilos y linfocitos (*Figura 8*).²

En su primer trabajo publicado sobre el eosinófilo («Contribución al conocimiento de células de tejido conectivo granulado y de leucocitos eosinófilos», presentado a la Sociedad Fisiológica de Berlín el 17 de enero de 1879) no mencionó en absoluto la célula. Fue en su próximo trabajo («Acerca de las granulaciones específicas de la sangre»), también basado en una presentación a la Sociedad de Fisiología de Berlín en 1879, que el eosinófilo fue mencionado por primera vez.

Cuando hablaba de tipos de gránulos en los glóbulos blancos de los vertebrados, escribió: «El más importante de estos gránulos es, por mucho, el eosinófilo o la granulación alfa, sobre lo que ya he hablado ante esta sociedad el 17 de enero de este año. Estos gránulos alfa se caracterizan por su afinidad por una amplia gama de

colorantes de alquitrán de hulla ácidos». Ehrlich no sólo identificó los eosinófilos sino que describió muchas de sus características en detalle y especuló, en su mayor parte correctamente, sobre su formación y función. Por ejemplo, notó que los gránulos alfa (más comúnmente conocidos como gránulos cristaloides o específicos) eran redondos o tenían forma de varillas cortas con extremos redondeados, que había variación en el número de lóbulos nucleares, y que la cantidad de gránulos fluctúa de una célula a otra. Ehrlich observó eosinófilos en todas las especies de animales que estudió y mostró que había grandes cantidades en la médula ósea y sugirió que este era el sitio de su formación. Además, notó un segundo tipo de gránulo en estos eosinófilos derivados de médula ósea que se tiñeron de negro con una tinción eosina-indulina-glicerina. Llamó a estos «gránulos beta» y pensó que probablemente representaban una etapa de desarrollo en la formación de gránulos alfa. Sería razonable pensar que los gránulos beta eran gránulos cristaloides inmaduros (a veces llamados gránulos primarios), que están bien documentados en los mielocitos eosinófilos y que aparecen en azul o púrpura con tinciones diferenciales tales como Giemsa.²

En una conferencia que dio en 1900 en un Congreso Internacional de Medicina en París, Ehrlich especuló que los gránulos de leucocitos eran productos secretores y «extruidos por el protoplasma que los contenía». También sugirió que «el fenómeno de la eosinofilia depende de la circulación de una sustancia que tiene una acción quimiotáctica sobre los eosinófilos y que sirve para liberar eosinófilos preformados de la médula ósea a la sangre». Así, Ehrlich describió la célula y las propiedades de tinción de sus gránulos, estudió su distribución en diversas especies y tejidos, así como su morfología y formación en la médula ósea, y especuló correctamente que los contenidos de los gránulos eran productos secretores. Estudió la distribución de la célula en varias especies y tejidos y comentó los aspectos fisiológicos de la composición del gránulo. También describió varias causas de eosinofilia (es decir, asma, diversas enfermedades de la piel, helmintos, estados postfebriles, tumores malignos, así como reacciones a medicamentos).²

EL ORIGEN DEL EOSINÓFILO Y SUS GRÁNULOS: DIFERENTES PUNTOS DE VISTA A LO LARGO DEL TIEMPO

La identificación tintorial de eosinófilos abrió un amplio espectro de posibilidades para la investigación de diferentes enfermedades. La presencia de eosinófilos en la sangre de pacientes con leucemia, asma bronquial, ciertas enfermedades de la piel, infecciones parasitarias e incluso después de la inyección de tuberculina ya había sido descrita a fines del siglo XIX. Debido a la heterogeneidad de estas enfermedades, el origen de tales célu-

las fue un tema de gran debate. Se presentaron muchas teorías, centrándose principalmente en el origen de los gránulos, la última es la propiedad que distingue a los eosinófilos de otras células. Según Biggart,⁹ que discutió estas hipótesis en 1933, los conceptos se dividieron en las siguientes tres categorías: los gránulos eran de origen extrínseco, metamórfico o intrínseco.

EL GRÁNULO EOSINÓFILO: ORIGEN EXTRÍNSECO

La correlación entre las propiedades de tinción de los gránulos de eosinófilos y los glóbulos rojos, junto con la observación de que en conejos, tras la inyección intra-peritoneal de sangre de cobayo, se observó un aumento en el número de eosinófilos locales, llevó a los investigadores a postular que los gránulos de eosinófilos podrían contener hemoglobina degradada.⁹

Biggart y Ehrlich se negaron a aceptar el concepto de origen extrínseco porque los eosinófilos y los eritrocitos podían distinguirse por diferentes tinciones. Además, un mayor número de eosinófilos locales también podría obtenerse después de la inyección de otras sustancias.⁹

EL GRÁNULO EOSINÓFILO: METAMORFOSIS: TRANSFORMACIÓN DEL GRÁNULO NEUTRÓFILO

A fines del siglo XIX fue ampliamente aceptada por varios autores la idea de la transformación del neutrófilo en eosinófilo por un proceso de maduración. Sin embargo, fue muy discutido si la metamorfosis se ubicaba en la médula ósea o en la sangre. Brown¹⁰ introdujo una adaptación del concepto basada en observaciones realizadas en pacientes con triquinosis. En las biopsias musculares, observó las siguientes morfologías celulares:

«Algunas de estas son células de pus ordinarias, neutrófilos; otros muestran gránulos acidófilos muy refringentes en el cuerpo celular, es decir, son eosinófilos; en algunos de nuevo, el protoplasma, aunque es finamente granular, muestra una afinidad distinta por la tinción de eosina; en otras palabras, el carácter de las células parece estar intermedio entre el de los neutrófilos y el de los eosinófilos».

Este fenómeno, así como la disminución del número de neutrófilos en paralelo a un mayor número de eosinófilos en la sangre de estos pacientes, lo llevaron a creer que la transformación podría tener lugar en el tejido.¹⁰

Como se ha ilustrado hasta ahora, el origen de los eosinófilos no fue del todo claro. La cantidad de hipótesis debe haber llevado a una considerable confusión en torno a la cuestión de los eosinófilos.

Las observaciones desde que el eosinófilo fue descrito por primera vez por Ehrlich hacen insostenible cual-

quier teoría: la desaparición de los eosinófilos de las áreas inflamadas, su disminución en la sangre durante la toxemia y las infecciones, la distintiva morfología del núcleo de los eosinófilos, todos desmienten una metamorfosis neutrofílica.⁹

EL GRÁNULO EOSINÓFILO: ORIGEN INTRÍNSECO

Las diversas hipótesis pertenecientes a esta categoría se referían a los alfa-gránulos como productos de la propia célula individual. Algunos plantean la idea de los gránulos derivados de mitocondrias alteradas. Sin embargo, Biggart⁹ describió los gránulos como verdaderos productos endógenos del citoplasma: cuando la médula es estimulada para producir eosinófilos mediante inyecciones repetidas de proteínas, es posible encontrar leucocitos eosinófilos en todas las etapas de madurez. No sólo se desarrollan por división mitótica a partir de mielocitos preexistentes, sino también por mieloblastos no granulares. En estos últimos aparecen primero una o dos pequeñas vacuolas en el citoplasma. En el centro de cada vacuola aparece un pequeño punto basófilo, el cual se agranda gradualmente. A medida que se agranda, sus reacciones de tinción cambian de basófilo a través de azurófilo a eosinófilo. Los procesos de vacuolización, granulación de basófilos y la maduración de gránulos basófilos se suceden en la misma célula hasta que el protoplasma se llena con gránulos refráctiles brillantes que dan las reacciones típicas del leucocito eosinófilo maduro. La única interpretación aparente de dichos cambios histológicos es que el gránulo eosinófilo es un producto secretado por el citoplasma celular en respuesta a estímulos apropiados.

EOSINOPOYESIS: PRECURSORES Y FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

La siguiente es una cita de Ehrlich en 1904:

«En el hombre, los eosinófilos constituyen sólo un pequeño porcentaje de los glóbulos blancos. En sangre normal, siempre están presentes como células polimorfonucleares, que son muy móviles y activas, y participan en el proceso de emigración. Se desarrollan en la médula ósea y se desarrollan a partir de precursores mononucleares; que ahora se llaman mielocitos eosinófilos».¹

En 1960, Rytomaa, en su estudio sobre la distribución de eosinófilos en ratas, confirmó la observación de Paul Ehrlich de que la mayor densidad de eosinófilos se encuentra en la médula ósea. Debido a las similitudes morfológicas ya informadas por Ehrlich, y la imposibilidad de distinguir entre precursores tempranos de eosinófilos, neutrófilos y basófilos, hubo que suponer que

se originan a partir del mismo precursor. Sin embargo, aún se debía identificar un precursor distinto en ese momento.¹¹ En la década de 1980, la hipótesis de un precursor común se opuso a algunos autores, ya que varios argumentos parecían contradecirlo: (1) el recuento normal de eosinófilos en pacientes con neutropenia; (2) niveles normales de eosinófilo peroxidasa en pacientes con deficiencias de mieloperoxidasa de neutrófilos y viceversa; (3) heterogeneidad de los dos tipos de células con respecto a sus marcadores de superficie, contenido enzimático y aspecto morfológico; (4) diferentes tasas de desarrollo para los dos tipos de colonias (*in vitro*), y (5) aumento de la cinética únicamente de la producción de eosinófilos en modelos experimentales para estudiar la eosinopoyesis.¹¹

El trabajo de Fischkoff et al.¹² publicado en 1984, finalmente mostró que los neutrófilos y los eosinófilos tienen el mismo precursor. Ellos demostraron la capacidad de la línea celular promielocítica HL-60 –desde la cual se había informado unos años antes el desarrollo de células de neutrófilos y células similares a macrófagos– para diferenciarse en células similares a eosinófilos bajo ciertas condiciones de cultivo (*Figura 9*).

En 1982, Vadas¹³ reconoció el control genético de la producción de eosinófilos en ratones. En 1998, el análisis del gen eos47, un gen específicamente expresado por eosinófilos de la médula ósea, reveló que una región promotora consistía en sitios de unión para los factores de transcripción Myb-Ets-, c/EBP- y tipo GATA responsable del compromiso de linaje. Estos hallazgos han sido respaldados en los últimos años con la identificación de al menos tres clases de factores de transcripción, GATA-1, PU.1, un miembro de la familia Ets y miembros de la familia c/EBP, que actúan sinérgicamente en el compromiso de linaje.¹⁴ La generación de ratones GATA dbl destacó la importancia de GATA-1 en el compromiso de eosinófilos: la delección en el sitio de unión GATA-1 de alta afinidad del promotor GATA-1 condujo a la pérdida del linaje eosinófilo.¹⁵

EOSINOPOYESIS: CITOCINAS Y SUS RECEPTORES

Se investigó intensamente la regulación de la eosinopoyesis al mismo tiempo que la eosinopoyesis misma. Mahmoud et al.¹⁶ identificó un factor que promueve la eosinopoyesis en 1977. El suero de ratones que habían sido pretratados con suero anti-eosinófilo inyectado en ratones receptores no tratados condujo a un aumento de los eosinófilos tanto en la sangre de los receptores como en la médula ósea. Estos investigadores correlacionaron esta actividad eosinopoyética con la presencia de una sustancia de bajo peso molecular, a partir de entonces denominada eosinofilopoyetina.

Los estudios cinéticos realizados en 1970 en los que se inyectaron las ratas con *Trichinella spiralis* mostraron

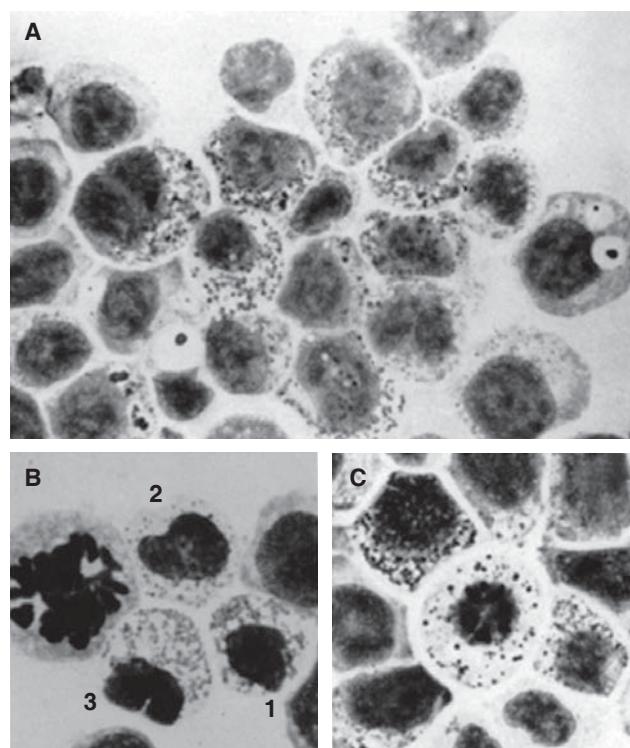


Figura 9. Se cultivaron células HL-60 durante 7 días en medio alcalino con pH 7.8 que contenía 25 Mm de HEPES. Las preparaciones de citocentrífuga se tiñeron con Wright-Giemsa y se fotografiaron con un aumento final de X 1280. **(A)** Eosinófilos derivados de HL-60 con núcleos inmaduros. **(B)** Eosinófilos más maduros derivados de HL-60 con núcleos en las etapas de maduración de los mielocitos (1), metamielocitos (2) y bandas (3). **(C)** Eosinófilos HL-60 experimentando mitosis.

un lapso de tiempo de aumento de eosinófilos en la sangre.¹⁷ La reinyección 20 días después fue seguida por una respuesta de eosinófilos incrementada.¹⁸ Dos argumentos, el parecido con la «respuesta de anticuerpos anamnésicos» observada tras la reestimulación con antígeno y la inhibición del desarrollo de eosinofilia con fármacos inmunosupresores, llevaron a Boyer et al.¹⁸ y Basten y Beeson¹⁹ a concluir que la eosinofilia tenía las características de un fenómeno inmunológico. Posteriormente se investigaron los mediadores humorales y celulares de la eosinofilia. Al aplicar diferentes métodos, como la timectomía neonatal, la transferencia adoptiva y el suero antilinfocitos, estos investigadores pudieron demostrar que los linfocitos inmunológicamente competentes están involucrados en el aumento del número de eosinófilos en la sangre periférica en infecciones parasitarias.¹⁹ El concepto de linfocinas, mediadores solubles diferentes del anticuerpo, secretado por linfocitos activados por antígeno, ya había sido introducido por

Dumonde et al.²⁰ los nombres de las linfocinas se asignaron de acuerdo con su actividad en diferentes bioensayos.^{21,22} Una de las linfocinas identificadas, capaz de reemplazar la «función de células T ayudadoras a células B normales las cuales secretan inmunoglobulina»,²³ fue denominado factor de sustitución de células T (TRF). El establecimiento de un clon de células T que produce sólo TRF permitió distinguirlo de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 y del interferón-γ. A partir de entonces, fue renombrado «IL-5».²⁴

Mientras tanto, se investigó la regulación de la eosinopoyesis:

«la existencia de eosinófilos es selectiva, sugiriendo que deben existir mecanismos para regular la producción de estas células independientemente de otros miembros de la serie de macrófagos y granulocitos».²⁵

La estimulación del crecimiento de neutrófilos, macrófagos y eosinófilos por el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) fue descrita en 1979, pero no explicó el aumento selectivo de los recuentos de eosinófilos. En 1984, se identificó una linfocina producida por un clon de células T que estimulaba selectivamente la diferenciación de eosinófilos. Ésta fue nombrada «factor de diferenciación de eosinófilos», EDF.²⁶ Dos años después de la primera descripción, Sanderson et al.²¹ demostraron que EDF mostró actividades iguales en bioensayos como una linfocina llamada factor II de crecimiento de células B, BCGFII.

Luego, se investigó el mecanismo de las funciones mediadas por IL-5; por lo tanto, la caracterización del receptor de IL-5 (IL-5R) se volvió de interés particular.²⁶ Dos proteínas de membrana de 60 y 130 kDa podrían identificarse como subunidades de receptor putativo usando diferentes estrategias de entrecruzamiento con líneas celulares dependientes de IL-5 murino. Además, un receptor funcional de alta afinidad de IL-5 podría reconstituirse tras la transfección de una línea celular dependiente de IL-3 murino usando ADNC que codifica para la proteína de 60 kDa (ADNC de p60 IL-5R).²⁷ Luego, en 1989, se reportó que un anticuerpo que inhibía la unión de IL-5 a líneas celulares dependientes de IL-5 murino (R52.120 mAb) reconocía una proteína de membrana de 130-140 kDa, distinta de p60.²⁸ Se propuso una estrecha relación entre los sistemas IL-5R e IL-3R por Takaki et al.²⁹ en 1991 debido a los siguientes argumentos: (1) se pudo observar una respuesta a IL-3 en varias líneas celulares dependientes de IL-5, como T88M y B13; (2) en la fosforilación de células T88M de conjuntos similares de proteínas fue inducida la estimulación sobre IL-3 e IL-5; (3) la expresión de ADNC de p60 IL-5R en una línea celular dependiente de IL-3 es sensible a la estimulación de IL-5; (4) la proliferación impulsada por IL-3 de B13 fue inhibida por R52.120 mAb, y (5) las lí-

neas celulares dependientes de IL-3, que no respondieron a IL-5, también expresaron el antígeno R52.120. De hecho, se demostró que el R52.120 mAb reconocía los antígenos AIC2 (AIC2 A y B). Ya había sido demostrado que AIC2B era idéntico a la cadena beta del GM-CSFR. La IL-5R de alta afinidad podría ser reconstituida con p60 (hoy IL-5R alfa) y AIC2B. Así se demostró que la segunda subunidad de la IL-5R era homóloga a la cadena beta del GM-CSFR y a la IL-3R. La importancia funcional de IL-5 *in vivo* se destacó por el desarrollo de cepas de ratones transgénicos IL-5 knock-out e IL-5, así como la terapia con anticuerpos antiIL-5 para el tratamiento de enfermedades humanas. Si bien la sobreproducción de IL-5 condujo a eosinofilia marcada,³⁰ la supresión de este gen redujo el número de eosinófilos en la sangre y los pulmones después de la exposición al alérgeno.³¹

ENFERMEDADES MEDIADAS POR EOSINÓFILOS

MECANISMOS DE EOSINOFILIA

La presencia de eosinofilia en muchas enfermedades ya se había descrito a fines del siglo XIX.⁵ Con los años, se concibió una explicación para el desarrollo de eosinofilia en la sangre y los tejidos. Se propuso que el aumento en el número de células se originó a partir de un desequilibrio entre la generación celular y la muerte celular hacia una mayor diferenciación y/o supervivencia celular. Se demostró que las eosinopoyéticas, tales como IL-5 y GM-CSF, estaban involucradas en estos dos procesos, como se ilustra en estudios *in vitro* e *in vivo*. En la poliposis nasal, por ejemplo, se pudo demostrar que el efecto pro-supervivencia mediado por IL-5 se debió al menos parcialmente a una inhibición de la apoptosis.³²

Una clasificación de eosinofilia basada en la causa de mayor diferenciación/supervivencia, ya sea en el linaje de eosinófilos (forma intrínseca) o mediada por citoquinas (forma extrínseca), se propuso en 2007. La forma intrínseca resulta después de que las mutaciones/fusiones de genes tienen lugar en los precursores del linaje de eosinófilos y, por lo tanto, pueden subdividirse en mutaciones/fusiones de genes en las células madre mieloídes multipotentes hematopoyéticas versus mieloídes multipotentes. Las citoquinas que promueven la diferenciación de eosinófilos y la supervivencia en trastornos eosinófilos extrínsecos pueden originarse a partir de células T, como en enfermedades alérgicas o de células tumorales, como en el linfoma de Hodgkin o tumores sólidos de la glándula tiroides, estómago, hígado y vejiga.³³

Los síndromes hipereosinofílicos (HES), dados a conocer por primera vez en 1968 por Hardy y Anderson, se caracterizan por la marcada eosinofilia en la sangre y el tejido periférico de causa desconocida, junto con una variedad de manifestaciones clínicas. Una subdivisión

de los HES en dos grupos, «leucémico» y «una reacción de hipersensibilidad de algún tipo», fue propuesto primero por Chusid et al. en 1975. El conocimiento cada vez mayor sobre identidades específicas de HES condujo a una adaptación del esquema hacia una clasificación basada más en la patogénesis. Se han propuesto dos subdivisiones principales las cuales contienen entidades específicas: la linfocítica y la mieloproliferativa. La primera se caracteriza por un incremento en la producción de al menos una hematopoietina eosinofílica que conduce a una eosinofilia policlonal en sangre secundaria.³⁴ Las células T con un inmunofenotipo anormal podrían identificarse en algunos de los pacientes como una fuente de grandes cantidades de IL-5.³⁵ Se ha identificado un aumento en la función del gen de fusión (FIPILI-PDGFR α) que conduce a una tirosina quinasa constitutivamente activada como causa subyacente de un subgrupo de la forma mieloproliferativa de HES.³⁶

DESARROLLO DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Hoy en día, la terapia de primera línea para la eosinofilia sigue siendo la administración de glucocorticoides.³⁷ En 1970, Basten et al.¹⁷ mostraron un efecto pronunciado de prednisolona en los niveles de eosinófilos en sangre en ratas infectadas con larvas de *Trichinella*. Algunos de los mecanismos conocidos que subyacen estos efectos son la supresión de la transcripción del gen de IL-5, GM-CSF, IL-3 y de IL-4, la desestabilización del ARNm con la reducción de la vida media de las citocinas como las eotaxinas y la inhibición de la citoquinas dependientes de la supervivencia de eosinófilos.³⁸

La caracterización del HES impulsada por la patogénesis ha conducido al desarrollo de un algoritmo de diagnóstico que ayuda a identificar el subconjunto de pacientes que responden mejor a un determinado agente terapéutico que no sean corticosteroides.³⁷ Por ejemplo, el subconjunto de pacientes con el gen de fusión FIPILI-PDGFR α muestra una muy buena respuesta terapéutica al inhibidor de la tirosina quinasa imatinib.³⁶ La segmentación de IL-5 en pacientes con una forma linfocítica de HES y un aumento de los niveles de IL-5, con el anticuerpo monoclonal anti-IL-5 mepolizumab, redujo el rango de eosinófilos en sangre de estos pacientes a lo normal dentro de las 48 horas. Sin embargo, la eosinofilia tisular no puede eliminarse por completo.³⁹

El efecto del tratamiento con anticuerpos anti-IL-5 se ha examinado más en ciertos trastornos definidos como eosinofílicos, tales como la esofagitis eosinofílica, asma y dermatitis atópica. En pacientes asmáticos, una reducción de eosinófilos en la sangre periférica y el espumo podría lograrse con una sola dosis. Sin embargo, no tuvo efecto en la respuesta asmática tardía ni en la hiperreactividad a la histamina.⁴⁰ En un estudio multicéntrico, controlado con placebo, se demostró un efecto de las infusiones

repetidas de mepolizumab en la tasa de exacerbaciones del asma en pacientes con asma eosinofílica grave, aumentando la eficacia en paralelo con los recuentos basales de eosinófilos. Sin embargo, estos beneficios no se correlacionaron con un aumento subjetivo en la calidad de vida después del tratamiento.⁴¹ Se consiguió un efecto beneficioso sobre la calidad de vida en otros dos estudios que administraron mepolizumab a dos subgrupos de pacientes asmáticos graves, ambos con un recuento de eosinófilos superior al 3% en el espumo a pesar de tener tratamiento con prednisona al menos una vez.^{42,43} Si bien en todos los estudios realizados los recuentos de eosinófilos en espumo y en la sangre podrían reducirse drásticamente con el tratamiento con anticuerpo anti-IL-5, los eosinófilos de la mucosa disminuyeron sólo aproximadamente en un 50%.⁴⁴ Además, en pacientes con esofagitis eosinofílica, la eosinofilia sanguínea disminuyó rápidamente con el tratamiento con mepolizumab, mientras que la eosinofilia tisular persistió cerca del 50%.⁴⁵

LAS FUNCIONES DEL EOSINÓFILO: DIFERENTES PUNTOS DE VISTA A LO LARGO DEL TIEMPO

Ahora volveremos a dar un paso atrás en el tiempo a los inicios de la investigación eosinofíla y discutiremos las funciones atribuidas al eosinófilo a lo largo de los años. Especialmente al principio, las funciones reflejaban el conocimiento disponible acerca de los gránulos. La naturaleza de los gránulos siguió siendo un tema de debate constante hasta la década de 1960. Las técnicas microscópicas mejoradas, tales como la microscopía electrónica, permitieron la identificación de un núcleo cristalino rodeado por una matriz homogénea. El análisis histoquímico demostró la presencia de eosinófilo peroxidasa. Los estudios enzimáticos de mezclas de granulocitos revelaron la presencia de arilsulfatasa y beta-glucuronidasa. Con la posibilidad de aislar gránulos enteros, se identificaron otros componentes enzimáticos.⁴⁶

Una de las mayores dificultades que enfrentaron los investigadores durante ese periodo fue su incapacidad para separar una fracción pura de eosinófilos. En 1963, Archer y Hirsch demostraron un método para separar eosinófilos de caballo o rata de los granulocitos restantes, lo que permite sacar conclusiones más precisas sobre función eosinofíla. En 1991, Hansel et al. describieron una técnica inmunomagnética en la que los eosinófilos de la sangre humana podrían purificarse hasta el 99% basado en la selección negativa. La disponibilidad de esta técnica aumentó dramáticamente el número de publicaciones sobre eosinófilos en los años siguientes.

EL PAPEL ANTIINFLAMATORIO DE LOS EOSINÓFILOS

En los primeros años del siglo pasado, los estudios cinéticos sobre la aparición de eosinófilos en la sangre o los

tejidos dominaron la literatura. Los modelos de infección parasitaria, así como la provocación de lesiones de urticaria tras la reestimulación con antígenos específicos, condujeron a una eosinofilia sistémica o local. Sin embargo, el aumento en el número de eosinófilos siempre ocurrió con cierto retraso en el tiempo. Con respecto al tiempo de aparición, una función de aclaramiento fue atribuida al eosinófilo.¹ El análisis del contenido enzimático de la célula apoyó aún más esta hipótesis. Muchas de las enzimas identificadas (histaminasa, kininasa, arilsulfatasa y fosfolipidasa D) tienen efectos antiinflamatorios y se expresan en niveles más altos en eosinófilos que en neutrófilos. Además, se demostró que la eosinófilo arilsulfatasa, a diferencia de la arilsulfatasa de los neutrófilos, era capaz de inactivar sustancias implicadas en la anafilaxia.⁴⁶

El efecto antiinflamatorio de los eosinófilos se correlacionó especialmente con el sistema de células basófilo-mastocito. Se propuso el siguiente mecanismo: los mediadores de los mastocitos sirven como agentes quimiotácticos para los eosinófilos, pero, en consecuencia, contienen enzimas capaces de descomponer los productos de los mastocitos. Esta hipótesis fue sostenida aún más por el hecho de que se demostró que los eosinófilos son capaces de fagocitar gránulos de mastocitos completos. La capacidad de los eosinófilos para fagocitar los complejos inmunes respaldó aún más la hipótesis de una función inmunorreguladora para estas células.⁴⁶ Hoy en día, sabemos que los eosinófilos son capaces de expresar IL-10 en condiciones *in vivo*, señalando la posibilidad de que los eosinófilos puedan mostrar propiedades antiinflamatorias.⁴⁷

EL PAPEL EFECTOR DE LOS EOSINÓFILOS

En 1898, Brown¹⁰ describió las infecciones parasitarias como una de las causas de la eosinofilia. Sin embargo, el papel de los eosinófilos en las infecciones parasitarias se discutió hasta 1974. En 1975, el desarrollo de antisueros específicos para diferentes células inflamatorias por Mahmoud et al.⁴⁸ establecieron el papel de los eosinófilos en la lucha contra la infección por *Schistosoma mansoni*.

Los eosinófilos humanos inicialmente se adhieren al esquistosómulo intacto y luego, en presencia de anticuerpos, se aplana y se extienden muy íntimamente sobre la superficie del parásito. Posteriormente, el material denso similar al contenido de los gránulos lisosómicos de los eosinófilos aparece en el espacio extracelular entre el eosinófilo y el esquistosómulo, probablemente después de la fusión de los gránulos con la membrana plasmática de la célula. Esta liberación de material granular es seguida por los cambios estructurales en el esquistosómulo.⁴⁹

Además de la citotoxicidad inducida por anticuerpos, el recubrimiento del complemento también podría indu-

cir la muerte de los parásitos mediada por eosinófilos. Sin embargo, el mecanismo preciso del matanza seguía siendo incierto.

En 1973, Gleich et al.⁵⁰ demostraron una banda prominente en una SDS-PAGE de extractos de gránulos de eosinófilos de cobaya que muestran un peso molecular de 11 kDa. Debido a su protuberancia y sus propiedades básicas, se denominó la proteína básica principal del gránulo eosinófilo (MBP).⁵¹ Las actividades citotóxicas de esta proteína recientemente identificada para el intestino, el bazo, la piel y la sangre periférica (todos los compartimientos reportados que son ricos en eosinófilos) se describieron sólo unos años más tarde. Además, las concentraciones de MBP requeridas para la citotoxicidad *in vitro* se habían mostrado en la sangre de los pacientes con eosinofilia.⁵²

Estas consideraciones apuntan a la posibilidad de que el eosinófilo puede dañar las células y perjudicar la función de los órganos en los estados de enfermedad.⁵²

Este cambio dramático en la visión de la función eosinófila fue respaldado por la observación de la neurotoxicidad de estas células publicada en el mismo año por Durack et al.⁵³ ellos identificaron una sustancia con un peso molecular de 15 kDa, por lo tanto, diferente de MBP y de la eosinófilo peroxidasa, responsable de la inducción del fenómeno de Gordon. El fenómeno de Gordon fue descrito como una nueva prueba para la enfermedad de Hodgkin en 1933 por un investigador del mismo nombre. Tras la inyección de extractos en bazo y ganglios linfáticos de pacientes a conejos, se desarrolló una enfermedad paralítica con desequilibrio caracterizada histológicamente por una pérdida de células de Purkinje en el cerebelo y cambios espongiformes en la sustancia blanca del cerebelo, la protuberancia y la médula espinal.⁵¹ Esta proteína tóxica se denominó neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN).⁵³ Aproximadamente al mismo tiempo, Peterson y Venge⁵⁴ describieron una proteína, denominada proteína X eosinofílica, y demostraron la inducción del fenómeno de Gordon, así como otras similitudes con EDN. Por lo tanto, se propuso que estas dos proteínas podrían ser idénticas.⁵¹

La proteína catiónica eosinófila fue descrita por primera vez por Olszen y Venge⁵⁵ en 1974. La presencia de eosinófilo peroxidasa (EPO) ya se conocía muchos años antes. Sin embargo, la importancia biológica de EPO fue desconocida hasta que Motojima et al.⁵⁶ demostraron que EPO sola o en combinación con H₂O₂ y haluro fue capaz de inducir daño epitelial traqueal en cobayos.

No sólo la actividad citotóxica misma, sino también las interacciones con otras células inmunes, mejoraron la noción de un papel proinflamatorio para el eosinófilo. Se podría demostrar que MBP induce la liberación de histamina por ambos mastocitos y basófilos.⁵⁷ Además,

se demostró que EPO en combinación con H_2O_2 y haluros induce la secreción de mastocitos.⁵⁸

En los últimos años, más evidencia ha sugerido una participación del eosinófilo en la defensa bacteriana, fúngica y viral. En 2008, Yoon et al.⁵⁹ describieron un concepto para defensa antimicótica usando alternaria alternata como modelo de enfermedad. El reconocimiento inmune del hongo dependía de su componente beta-glicano de la pared celular y estaba mediado por CD11b, una subunidad de integrina y receptor del complemento en la superficie del eosinófilo. El compromiso de CD11b condujo a la liberación de las proteínas de los gránulos citotóxicos en la superficie del hongo, con la consiguiente destrucción de esa superficie. Como fue reportado para la muerte helmíntica, se logra así inmunidad anti-hongos mediada por eosinófilos de una manera dependiente de contacto.

Una causa viral de eosinofilia no es común.³³ Sin embargo, en pacientes asmáticos y ratones transgénicos IL-5, la infección por virus sincitial respiratorio (RSV) condujo a un aumento de eosinófilos dependiente de IL-5 en el pulmón. Además, el aclaramiento de RSV fue más eficiente en ratones transgénicos que sobreexpresan IL-5 que en ratones de tipo salvaje, lo que sugiere un papel beneficioso para los eosinófilos en el aclaramiento de RSV. Los mecanismos implicados en la defensa viral mediada por eosinófilos se han relacionado con su expresión constitutiva del receptor tipo Toll 7, que reconoce el ARN monocatenario. Este hallazgo fue apoyado por una disminución de la eliminación del RSV tras el knockout de MyD88, una proteína que actúa río abajo del receptor tipo Toll 7.⁶⁰ Además, las actividades de RNasa de la proteína catiónica eosinófila y EDN se han asociado con la defensa antiviral mediada por eosinófilos.⁶¹

Las infecciones bacterianas rara vez se asocian con eosinofilia.³³ Sin embargo, estudios *in vitro* han destacado la muerte bacteriana mediada por eosinófilos. Los ratones transgénicos con IL-5 demostraron un aclaramiento mejorado de *Pseudomonas aeruginosa* intraperitoneal, mientras que los ratones con una deficiencia congénita de eosinófilos mostraron una alteración del aclaramiento.⁶² Un fascinante mecanismo de destrucción bacteriana a través de eosinófilos sería demostrado por Yousefi et al.⁶³ en 2008. Se demostró que la liberación parecida a la catapulta inducida por LPS del ADN mitocondrial de los eosinófilos cebados forma, junto con las proteínas de los gránulos, estructuras extracelulares similares a las redes. Éstas llamadas TRAF extracelulares de eosinófilos atrapan y matan bacterias *in vitro* e *in vivo*.

EL PAPEL INMUNORREGULADOR DE LOS EOSINÓFILOS

La identificación de la producción y la secreción de citocinas pro y antiinflamatorias y quimiocinas fue indicativa de un papel inmunorregulador de los eosinófilos. A

principios de los años 90, se demostró la secreción de eosinófilos del factor alfa de crecimiento tumoral (TGF) y la expresión de IL-3, IL-6, IL-8 y GM-CSF, así como de beta-TGF. En los sitios de estimulación alérgica, se pudo detectar mRNA para IL-5 y GM-CSF en eosinófilos, lo que sugiere actividad auto paracrina. Además de la PGE2 que ya se había descrito anteriormente, la secreción de otros mediadores lipídicos, como PAF y LTC4, podría atribuirse al eosinófilo.⁶³ Fue la investigación de la secreción de mediadores de lípidos por eosinófilos, que no fue posterior al tratamiento con ionóforo de calcio, que introdujo el fenómeno de cebado. Se observó un aumento espectacular de la secreción de LTC4 si los eosinófilos se trataron previamente con IL-5 o IL-3 antes de la incubación con fMLF, C5a o PAF en comparación con cualquiera de estos agentes solos.⁶⁴ La plasticidad de la respuesta por eosinófilos y la capacidad de producir citoquinas pro- y antiinflamatorias se ha demostrado recientemente en enfermedades de la piel que demostraron, al menos parcialmente, diferentes patrones de expresión de citocinas eosinófilas.^{47,65}

EL PAPEL DE LOS EOSINÓFILOS EN LA REMODELACIÓN DE TEJIDOS

La participación de los eosinófilos en la remodelación de tejidos se demostró en dos modelos de ratón, el dbl GATA y los modelos con deficiencia de IL-5.^{66,67} Se propuso una reducción de la expresión de TGF-beta como el mecanismo subyacente en el modelo de ratón con deficiencia de IL-5.⁶⁷ En los pulmones de dbl GATA, sin embargo, Humbles et al.⁶⁶ no pudo mostrar niveles alterados de expresión de TGF. En pacientes asmáticos atópicos leves, la reducción de los marcadores de fibrosis observados en el tratamiento con mepolizumab fue acompañada por niveles reducidos de TGF en el fluido BAL y TGF-beta mRNA expresión de eosinófilos.⁶⁸ También se demostró una reducción de los marcadores de fibrosis en pacientes con esofagitis eosinofílica⁴⁵ y en la piel atópica con alérgenos⁶⁹ tras el tratamiento con mepolizumab.

Con el tiempo, las diferentes hipótesis de la función eosinófila nos han llevado hoy a una visión del eosinófilo como una célula multifuncional con funciones efectoras e inmunorreguladoras, capaces de ser tanto un promotor de daño tisular como de remodelación (*Figura 4*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergmann KC, Ring J. History of allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014; 100: 193-204.
2. Kay AB. Paul Ehrlich and the early history of granulocytes. *Microbiol Spectr*. 2016; 4 (4): doi: 10.1128/microbiolspec. MCHD-0032-2016.
3. Hajdu SI. The discovery of blood cells. *Ann Clin Lab Sci*. 2003; 33: 237-238.

4. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (3): 575-582.
5. Vogel J. *The pathological anatomy of the human body*. (Translated from German by George E. Day). Philadelphia: Blanchard and Lea, 1847.
6. Wharton Jones T. The blood corpuscle considered in its different phases of development in the animal series. Memoir 1, vertebrata. *Philos Trans R Soc Lond*. 1846; 136: 63-87.
7. Brewer DB. Max Schultze and the living, moving, phagocytosing leucocytes: 1865. *Med Hist*. 1994; 38 (1): 91-101.
8. Ehrlich P. Methodologische beiträge zur physiologie und pathologie der verschiedenen formen der leukocyten. *Z Klin Med*. 1880; 1: 553-560.
9. Biggart JH. The origin of the eosinophil granule. *Ulster Med J*. 1933; 2 (1): 47-52.
10. Brown TR. Studies on trichinosis, with especial reference to the increase of the eosinophilic cells in the blood and muscle, the origin of these cells and their diagnostic importance. *J Exp Med*. 1898; 3 (3): 315-347.
11. Weller PF, Goetzl EJ. The human eosinophil: roles in host defense and tissue injury. *Am J Pathol*. 1980; 100 (3): 791-820.
12. Fischkoff SA, Pollak A, Gleich GJ, Testa JR, Misawa S, Reber TJ. Eosinophilic differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line, HL-60. *J Exp Med*. 1984; 160: 179-196.
13. Vadas MA. Genetic control of eosinophilia in mice: gene(s) expressed in bone marrow derived cells control high responsiveness. *J Immunol*. 1982; 128 (2): 691-695.
14. McNagny KM, Sieweke MH, Döderlein G, Graf T, Nerlov C. Regulation of eosinophil-specific gene expression by a C/EBP-Ets complex and GATA-1. *EMBO J*. 1998; 17 (13): 3669-3680.
15. Yu C, Cantor AB, Yang H, Browne C, Wells RA, Fujiwara Y, Orkin SH. Targeted deletion of a high-affinity GATA-binding site in the GATA-1 promoter leads to selective loss of the eosinophil lineage *in vivo*. *J Exp Med*. 2002; 195 (11): 1387-1395.
16. Mahmoud AAF, Stone MK, Kellermeyer RW. Eosinophilopoietin: a circulating low molecular weight peptide-like substance which stimulates the production of eosinophils in mice. *J Clin Invest*. 1977; 60 (3): 675-682.
17. Basten A, Boyer MH, Beeson PB. Mechanism of eosinophilia. Factors affecting the eosinophil response of rats to *Trichinella spiralis*. *J Exp Med*. 1970; 131 (6): 1271-1287.
18. Boyer MH, Basten A, Beeson PB. Mechanism of eosinophilia. 3. Suppression of eosinophilia by agents known to modify immune response. *Blood*. 1970; 36: 458-469.
19. Basten A, Beeson PB. Mechanism of eosinophilia. II. Role of the lymphocyte. *J Exp Med*. 1970; 131 (6): 1288-1305.
20. Dumonde DC. Lymphokines: molecular mediators of cellular immune responses in animals and man. *Proc R Soc Med*. 1970; 63 (9): 899-902.
21. Sanderson CJ, O'Garra A, Warren DJ, Klaus GG. Eosinophil differentiation factor also has B-cell growth factor activity: proposed name interleukin 4. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83 (2): 437-440.
22. Strober W, James SP. The Interleukins. *Pediatr Res*. 1988; 24: 549-557.
23. Azuma C, Tanabe T, Konishi M, Kinashi T, Noma T, Matsuda F et al. Cloning of cDNA for human T-cell replacing factor (interleukin-5) and comparison with murine homologue. *Nucleic Acids Res*. 1986; 14 (22): 9149-9158.
24. Yamaguchi Y, Hayashi Y, Sugama Y, Miura Y, Kasahara T, Kitamura S et al. Highly purified murine interleukin 5 (IL-5) stimulates eosinophil function and prolongs *in vitro* survival: IL-5 as an eosinophil chemotactic factor. *J Exp Med*. 1988; 167 (5): 1737-1742.
25. Lopez AF, Begley CG, Williamson DJ, Warren DJ, Vadas MA, Sanderson C. Murine eosinophil differentiation factor: an eosinophil-specific colony-stimulating factor with activity for human cells. *J Exp Med*. 1986; 163 (5): 1085-1099.
26. Mita S, Tominaga A, Hitoshi Y, Sakamoto K, Honjo T, Akagi M et al. Characterization of high-affinity receptors for interleukin 5 on interleukin 5-dependent cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86 (7): 2311-2315.
27. Takaki S, Tominaga A, Hitoshi Y, Mita S, Sonada E, Yamaguchi N et al. Molecular cloning and expression of the murine interleukin-5 receptor. *EMBO J*. 1990; 9 (13): 4367-4374.
28. Rolink AG, Melchers F, Palacios R. Monoclonal antibodies reactive with the mouse interleukin 5 receptor. *J Exp Med*. 1989; 169 (5): 1693-1701.
29. Takaki S, Mita S, Kitamura T, Yonehara S, Yamaguchi N, Tominaga A et al. Identification of the second subunit of the murine interleukin-5 receptor: interleukin-3 receptor-like protein, AIC2B is a component of the high affinity interleukin 5 receptor. *EMBO J*. 1991; 10: 2833-2838.
30. Dent LA, Strath M, Mellor AL, Sanderson CJ. Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin 5. *J Exp Med*. 1990; 172: 1425-1431.
31. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airway hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med*. 1996; 183: 195-201.
32. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol*. 1997; 158: 3902-3908.
33. Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1291-1300.
34. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 45-49.
35. Simon HU, Plötz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1112-1120.
36. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndromes. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1201-1214.
37. Simon HU, Klion A. Therapeutic approaches to patients with hypereosinophilic syndromes. *Semin Hematol*. 2012; 49: 160-170.
38. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24: 147-174.
39. Plotz SG, Simon HU, Darsow U, Simon D, Vassina E, Yousefi S et al. Use of anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2334-2339.
40. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM et al. Effects of an interleukin -5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000; 356: 2144-2148.
41. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (D REAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 651-659.

42. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 973-984.
43. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 985-993.
44. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 199-204.
45. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomized, placebo-controlled, doubleblind trial. *Gut.* 2010; 59: 21-30.
46. Archer GT, Hirsch JG. Isolation of granules from eosinophil leucocytes and study of their enzyme content. *J Exp Med.* 1963; 118: 227-286.
47. Roth N, Stadler S, Lemann M, Hosli S, Simon HU, Simon D. Distinct eosinophil cytokine expression patterns in skin diseases: the possible existence of functionally different eosinophil subpopulations. *Allergy.* 2011; 66: 1477-1486.
48. Mahmoud AA, Warren KS, Peters PA. A role for the eosinophil in acquired resistance to Schistosoma mansoni infection as determined by antieosinophil serum. *J Exp Med.* 1975; 142: 805-813.
49. Glaubert AM, Butterworth AE, Sturrock RF, Houba V. The mechanism of antibody-dependent, eosinophil-mediated damage to schistosomula of Schistosoma mansoni *in vitro*: a study by phase-contrast and electron microscopy. *J Cell Sci.* 1978; 34: 173-192.
50. Gleich GJ, Loegering DA, Maldonado JE. Identification of a major basic protein in guinea pig eosinophil granules. *J Exp Med.* 1973; 137: 1459-1471.
51. Gleich GJ, Loegering DA, Adolphson CR. Eosinophils and bronchial inflammation. *Chest.* 1985; 87: 10S-13S.
52. Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA, Wassom DL, Steinmuller D. Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol.* 1979; 123: 2925-2927.
53. Durack DT, Sumi SM, Klebanoff SJ. Neurotoxicity of human eosinophils. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76: 1443-1447.
54. Peterson CG, Venge P. Purification and characterization of a new cationic protein--eosinophil protein-X (EPX)--from granules of human eosinophils. *Immunology.* 1983; 50: 19-26.
55. Olssen I, Venge P. Cationic proteins of human granulocytes. 2. Separation of the cationic proteins of the granules of leukemic myeloid cells. *Blood.* 1974; 44: 235-246.
56. Motojima S, Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium *in vitro*. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139 (3): 801-805.
57. O'Donnell MC, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LJ. Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein. *J Exp Med.* 1983; 157: 1981-1991.
58. Henderson WR, Chi EY, Klebanoff SJ. Eosinophil peroxidase-induced mast cell secretion. *J Exp Med.* 1980; 152 (2): 265-279.
59. Yoon J, Ponikau JU, Lawrence CB, Kita H. Innate antifungal immunity of human eosinophils mediated by a beta 2 integrin, CD11b. *J Immunol.* 2008; 181 (4): 2907-2915.
60. Stevens RL. Viral infections: beneficial role of eosinophils. *Blood.* 2007; 110 (5): 1406.
61. Adamko DJ, Yost BL, Gleich GJ, Fryer AD, Jacoby DB. Ovalbumin sensitization changes the inflammatory response to subsequent parainfluenza infection. Eosinophils mediate airway hyperresponsiveness, m(2) muscarinic receptor dysfunction, and antiviral effects. *J Exp Med.* 1999; 190 (10): 1465-1478.
62. Linch SN, Kelly AM, Danielson ET, Pero R, Lee JJ, Gold JA. Mouse eosinophils possess potent antibacterial properties *in vivo*. *Infect Immun.* 2009; 77 (11): 4976-4982.
63. Yousefi S, Gold JA, Andina N, Lee JJ, Kelly AM, Kozlowski E et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med.* 2008; 14 (9): 949-953.
64. Wardlaw AJ. Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease. *Postgrad Med J.* 1994; 70 (826): 536-552.
65. Takafuji S, Bischoff SC, De Weck AL, Dahinden CA. IL-3 and IL-5 prime normal human eosinophils to produce leukotriene C4 in response to soluble agonists. *J Immunol.* 1991; 147 (11): 3855-3861.
66. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science.* 2004; 305 (5691): 1776-1779.
67. Cho JY, Miller M, Baek KJ, Han JW, Nayar J, Lee SY et al. Inhibition of airway remodeling in IL-5-deficient mice. *J Clin Invest.* 2004; 113 (4): 551-560.
68. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest.* 2003; 112 (7): 1029-1036.
69. Phipps S, Flood-Page P, Menzies-Gow A, Ong YE, Kay AB. Intravenous anti-IL-5 monoclonal antibody reduces eosinophils and tenascin deposition in allergen-challenged human atopic skin. *J Invest Dermatol.* 2004; 122 (6): 1406-1412.

Dirección para correspondencia:
Dra. Claudia López Badillo
E-mail: cye310596@gmail.com