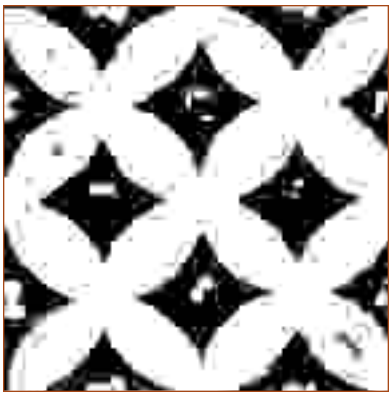
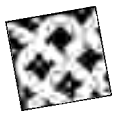
ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano



Renato Enzo Rossi
Giorgio Monasterolo

Eosinofili



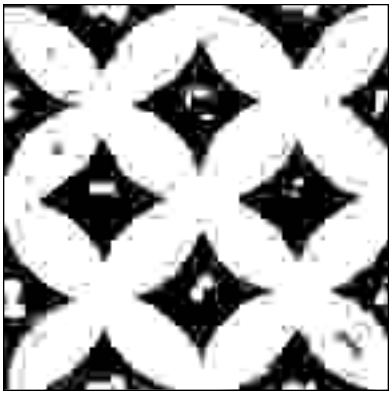
133

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1999

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n°133 -Giugno 1999 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

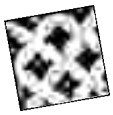
Caleidoscopio
Italiano



Renato Enzo Rossi
Giorgio Monasterolo[1]

Unità di Allergologia e
[1] Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia
Ospedale S.S. Trinità
Fossano (CN)

Eosinofili



133

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1999

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Questa monografia prosegue idealmente il discorso iniziato con il volume dedicato ai basofili e scritto proprio dagli stessi autori che continuano quindi l'analisi e la descrizione delle varie componenti cellulari del sangue.

La storia delle conoscenze scientifiche sugli eosinofili è relativamente recente. Infatti dopo la loro prima individuazione e caratterizzazione, risalente alla metà del secolo scorso, la comprensione del ruolo, che queste cellule svolgono nell'organismo, risale a questa ultima decade.

Il contenuto di questa monografia è quindi costiuito per buona parte dalle più recenti acquisizioni in questo campo, con particolare attenzione agli aspetti molecolari e quindi una analisi completa sia dei recettori di queste cellule che dei mediatori della loro azione biologica. Le successive parti sono invece dedicate alle malattie nelle quali sono direttamente coinvolte queste cellule e infine le tecniche di laboratorio per il loro studio.

Il volume, pragmatico, si legge facilmente per la preferenza che è stata data alle tabelle riassuntive ed un visione sintetica ed aggiornatissima di questo capitolo della medicina.

L'interesse medico per queste cellule è fondamentalmente legato al riscontro del loro incremento nel quadro dei comuni accertamenti ematologici a volte mirati, altre volte casuale.

Questa condizione, denominata eosinofilia, per la maggior parte, nei Paesi occidentali, è causata da processi allergici. Si ritiene pertanto che, a meno che l'anamnesi o l'esame obiettivo non diano l'indicazione a specifici approfondimenti diagnostici, non sono da raccomandare complesse e estensive indagini diagnostiche. Infatti, sebbene alcuni clinici ritengano che il pericolo di non diagnosticare una neoplasia occulta giustifichi delle indagini "a tappeto", in realtà questo non è necessario perché la maggior parte dei casi di eosinofilia associata a tumore è accompagnata da una malattia meta-

statica diffusa. L'anamnesi dei pazienti deve puntare soprattutto alla possibilità di una eziologia iatrogenica o da elminti.Se l'anamnesi è positiva per viaggi o altri fattori di rischio la cosa più saggia da fare è l'esame delle feci alla ricerca di uova e parassiti. Se viene sospettata una possibile causa allergica, le indagini per l'atopia devono essere condotte in parallelo con la ricerca di una infezione parassitaria.

Il dottor Renato Enzo Rossi, dopo la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Genova, ha conseguito la specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica frequentando la Scuola di Firenze. Ha quindi svolto attività di ricerca presso la Cattedra di Immunologia dell'Università di Genova e presso l'Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro di Genova.

Membro dell'European Academy of Allergology and Clinical Immunology, il dottor Rossi, attualmente svolge la propria attività professionale nei poliambulatori delle ASL 15 e 17 della provincia di Cuneo. E' autore di numerosi lavori originali, alcuni dei quali pubblicati su riviste internazionali. L'intensa attività di ricerca è stata sempre condotta grazie ad un perfetto sodalizio con il secondo autore di questa monografia.

Il dottor Giorgio Monasterolo dopo la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Torino, ha conseguito le specializzazioni in Medico Settore Laboratorista ed in Patologia Generale presso la stessa Università ed in Ematologia (Clinica e Laboratorio) presso l'Università di Pavia.

Attualmente il dottor Monasterolo è primario del Laboratorio di Analisi dell'Ospedale di Fossano e docente di Patologia Speciale Clinica presso la Scuola di specializzazione in Patologia Clinica dell'Università di Torino.

Sergio Rassu

Introduzione

Gli eosinofili sono granulociti che originano dal midollo osseo, dotati di funzioni pleiotropiche in diverse patologie ed esplicanti un ruolo chiave nelle fasi tardive e croniche delle reazioni infiammatorie e allergiche.

Le granulazioni dei granulociti eosinofili furono osservate per la prima volta nel 1846 da Wharton, in preparazioni di cellule di sangue periferico non sottoposte a colorazione. Il termine "eosinofilo" fu introdotto successivamente da Paul Elrich (1879) che ne descrisse l'intensa colorazione dei granuli indotta dall'eosina (98).

Il coinvolgimento degli eosinofili in alcune condizioni cliniche come le malattie parassitarie, le malattie allergiche e l'asma, le alterazioni cutanee e alcune malattie neoplastiche, fu messa in luce verso la fine del secolo scorso (97).

Nel 1908 Ellis documentò l'ipereosinofilia nell'asma (99). Nel 1922 Huber e Koessler (167) rilevarono infiltrazione massiva di eosinofili in pazienti deceduti per asma. Fino all'inizio degli anni 70 si riteneva che gli eosinofili, intervenendo nella degradazione dei mediatori mastocitari, fossero determinanti nel migliorare i processi allergici (136). Nello stesso periodo fu accertato in modo definitivo, che gli eosinofili e i loro prodotti esplicavano un'azione tossica diretta sui parassiti (142). Solo verso la fine degli anni ottanta, venne riconosciuto agli eosinofili il preciso ruolo di cellula effettrice e mediatrice del danno tessutale, nell'asma e nelle malattie allergiche correlate (129, 393).

Morfologia e ultrastruttura

Pur condividendo con gli altri granulociti alcune caratteristiche strutturali, gli eosinofili umani maturi sono leggermente più grandi dei neutrofili, con un diametro variabile da 12 a 17 μ (191) ed un nucleo generalmente bilobato. Ogni eosinofilo contiene circa 200 granuli avvolti da una membrana a doppio strato, dalla forma sferica o ovoidale, contenenti un core cristallino denso, circondati da una matrice che appare meno densa al microscopio elettronico (348). Questi granuli vengono anche definiti specifici o secondari (127, 134). Il core è composto dalla proteina basica maggiore (MBP); la matrice contiene le altre tre proteine basiche granulari: la proteina cationica degli eosinofili (ECP), la perossidasi (EPO) e la neurotossina derivata dagli eosinofili (EDN o EPX) (95).

Si osserva comunemente anche un secondo tipo di granuli, con un diametro di 0,2 μ a struttura amorfa, più piccoli dei granuli secondari che compaiono più tardivamente nella maturazione dell'eosinofilo e contengono fosfatasi acida, arilsulfatasi (129) e catalasi (172).

Sono visibili infine granuli primari elettrondensi rotondi e tipici nei promielociti (134) spesso più grandi dei granuli specifici, ed una struttura in cui si osservano i cristalli proteici di Charcot-Leyden (CLC) (93).

Gli eosinofili contengono corpi lipidici, che rappresentano il deposito principale di acido arachidonico esterificato sotto forma di glicerofosfolipidi (45, 400). Il numero di questi corpi tende ad aumentare nelle cellule attivate. I corpi lipidici contengono gli enzimi ciclo-ossigenasi (prostaglandin-endoperossidasi sintasi) (92) e 5-lipo-ossigenasi (400).

Aspetti morfologici durante l'attivazione e la degranulazione

L'incremento numerico e le maggiori dimensioni dei corpi lipidici, l'aumento dei granuli primari, dei piccoli granuli e delle strutture vescicolotubulari, rappresentano i principali markers morfologici di attivazione. Spesso, in particolare negli eosinofili tessutali, è presente una marcata riduzione numerica dei granuli specifici che possono apparire translucenti, come svuotati del loro contenuto.

Nei siti di infiammazione, un gran numero di eosinofili va incontro a necrosi, con perdita di integrità dei granuli, delle plasmamembrane e lisi cellulare (90). In coltura, gli eosinofili vanno incontro ad apoptosi, processo che può essere ritardato da alcune citochine (IL-5, IL-3, granulocyte macrophage colony-stimulating factor) (357, 416). *In vitro*, gli eosinofili in fase di apoptosi vengono identificati per: le dimensioni ridotte, i nuclei condensati, la caratteristica colorazione con l'arancio di acridina, il distinto profilo di autofluorescenza al citofluorimetro.

La modalità meglio caratterizzata di degranulazione si osserva durante la fase di secrezione cellulare, dove i granuli si fondono perifericamente con la membrana citoplasmatica. Successivamente avviene l'estrusione della matrice e del core del granulo. In alternativa, i granuli possono fondersi a livello intracitoplasmatico in ampie camere di degranulazione che si aprono all'esterno della cellula attraverso pori di degranulazione. Questo tipo di secrezione è caratteristico della degranulazione anafilattica che si osserva, classicamente, anche nei mastociti e nei basofili (91). Questo processo è osservabile in eosinofili provenienti da pazienti con malattie infiammatorie dell'intestino e in corso di infezioni invasive dei tessuti, ed infine in eosinofili del sangue periferico stimolati con ionofori del calcio (160). Questo tipo di secrezione è comunque inusuale nei processi infiammatori in cui partecipano gli eosinofili. Di osservazione molto più comune è la cosiddetta degranulazione "piece-meal", in cui le vescicole contenenti le proteine granulari si staccano dai granuli secondari determinando il loro graduale svuotamento (362).

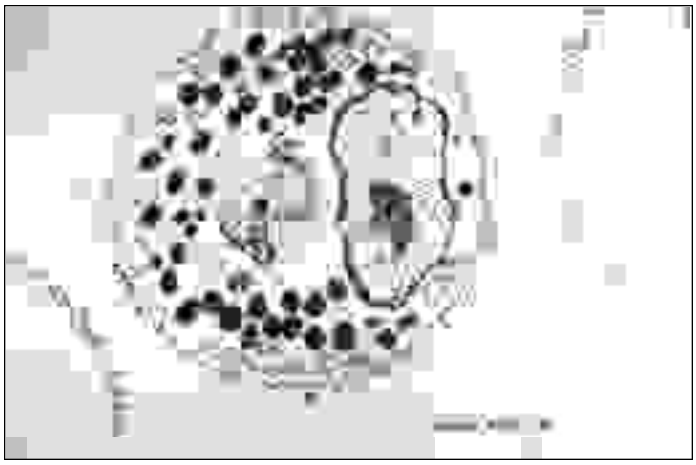


Figura 1. Mielocita eosinofilo.

Differenziazione e maturazione degli eosinofili

La maturazione dell'eosinofilo avviene nel midollo osseo attraverso sei diversi stadi: mieloblasto, promielocita, mielocita, metamielocita, cellula a bastoncello.

Tutte le cellule mieloidi e linfoidi immature, e quindi anche gli eosinofili, appartengono alla popolazione di cellule CD 34+ (58, 158, 383). La molecola CD 34, che non è espressa sugli eosinofili maturi (53), è una glicoproteina di 115-kDa provvista di tre domains intracellulari (142), dalla funzione sconosciuta. Una delle sue glicoforme è il ligando per la L-selectina (26).

L'esposizione continuata di cellule CD 34+ all'IL-3 e GM-CSF, isolate o in combinazione, determina il progressivo sviluppo della linea mieloide. La maturazione in senso eosinofilico è invece promossa dall'IL-5 (333). Studi condotti *in vitro* sui precursori cellulari esposti a IL-3 e IL-5 hanno evidenziato lo sviluppo di cellule ibride con caratteristiche comuni sia ai basofili che agli eosinofili (36). Cellule progenitrici di basofili e eosinofili sono state identificate nel sangue circolante di pazienti con rinite allergica (283) e in soggetti asmatici con sintomi in atto (125). *In vivo*, il senso della differenziazione verso una o l'altra linea cellulare avviene in maniera stocastica (77).

In pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) la somministrazione di GM-CSF induce un aumento di eosinofili, neutrofili e un modesto aumento di monociti (44).

In altri studi è stato ossevato che l'IL-3 determina l'espansione di colonie di megacariociti, eritrociti, monociti e neutrofili, con una percentuale del 10% di colonie di eosinofili (36, 106). In base a questi diversi studi si può concludere che IL-3 e GM-CSF sono fattori di sviluppo cellulare relativamente non specifici.

Alti livelli di IL-5 si hanno, invece, in soggetti con ipereosinofilia affetti da angioedema episodico (42), o sottoposti a terapia con IL-2 (382) o con infezioni da *Oncocerca volvulus* (356).

In topi transgenici che presentano alte concentrazioni di IL-5, ma sono virtualmente privi di IL-3 e GM-CSF, è ben documentabile un gran numero di eosinofili sia a livello ematico che tessutale (78, 373).

Alcune citochine sono in grado di inibire la crescita e la differenziazione dei precursori degli eosinofili. Il trasforming growth factor β favorisce la differenziazione dei basofili umani, ma inibisce la differenziazione IL-3 dipendente degli eosinofili (342). L'interferon α (IFN-α) è stato utilizzato per il trattamento di pazienti con ipereosinofilia (41).

Ciclo vitale e cinetica

Il ciclo vitale dell'eosinofilo è ripartito in tre fasi: midollare, ematica e tessutale. Sebbene sia un elemento pienamente formato nel sangue periferico, l'eosinofilo è una cellula che dimora nei tessuti. Nell'uomo il rapporto tra eosinofili tessutali ed eosinofili del sangue è di circa 100:1 (317). Gli eosinofili risiedono a livello di quei tessuti esposti ad agenti ambientali (intestino e vie respiratorie). In condizioni fisiologiche organi come il cuore sono praticamente privi di eosinofili, mentre in condizioni patologiche l'organo può essere infiltrato da un gran numero di essi (353).

La cinetica cellulare degli eosinofili appare notevolmente complessa (191).

Studi effettuati con timidina radiomarcata hanno messo in evidenza due popolazioni di eosinofili con differenti attività proliferative: una popolazione a dismissione midollare rapida di circa 10 ore; e una seconda popolazione a dismissione lenta di circa 80 ore. Una volta entrato nel sangue, l'eosinofilo ha emivita di 8-18 ore (191).

Dopo aver circolato nel sangue gli eosinofili migrano nei tessuti attraverso meccanismi che coinvolgono le citochine e le molecole di adesione. Il periodo di sopravvivenza nei tessuti varia da 2 a 5 giorni in relazione all'organo studiato. Tuttavia, in base a rilievi *in vitro*, è verosimile che l'intervento di citochine differenti prolunghi questa sopravvivenza ad almeno 14 giorni.

Esistono diversi possibili meccanismi di eliminazione degli eosinofili dai tessuti: riversamento transmucosale nel lume dell'intestino e del tratto respiratorio; fagocitosi degli eosinofili apoptotici da parte dei macrofagi (375); degenerazione cellulare (191) con lisi e degranulazione. Il notevole deposito extracellulare di proteine granulari, spesso in virtuale assenza di eosinofili intatti, dimostra che la degranulazione avviene nei tessuti (217).

In condizioni normali, è in atto un equilibrio tra produzione midollare, rilascio, circolazione ed entrata nei tessuti degli eosinofili. Modificazioni a carico di uno o più compartimenti funzionali possono determinare un aumento o una diminuzione degli eosinofili circolanti. Il rapido incremento degli eosinofili circolanti come si osserva in alcune infezioni parassitarie o in malattie acute da ipersensibilità, può essere la conseguenza di una redistribuzione di eosinofili marginati verso la circolazione o da un accorciamento del tempo di dismissione della riserva midollare, e non già una accelerata proliferazione dei precursori midollari (264).

Recettori degli eosinofili

Recettori coinvolti nell'adesione cellulare e nella migrazione

Recettori di adesione

L'imponente accumulo di eosinofili che caratterizza la flogosi allergica cronica è il risultato di un selettivo processo di migrazione cellulare.

Gli eventi bio-molecolari che stanno alla base del massiccio intervento degli eosinofili nei tessuti infiammati sono raramente interagenti e sono essenzialmente tre:

1) adesione cellulare selettiva;

2) presenza di fattori chemiotattici specifici;

3) allungata sopravvivenza cellulare indotta dalle citochine, principalmente Il-3, IL-5 e GM-CSF. I recettori di adesione coinvolti nella migrazione di eosinofili durante l'infiammazione allergica sono riassunte nella tabella 1.

Selettine

Le selettine hanno una struttura comune caratterizzata da un domain lectinico N-Terminale calcio dipendente (tipo C), che si lega a zuccheri appartenenti alla famiglia glucosaminoglicani sialilati, fucosilati, rappresentati tipicamente dal carboidrato sialil Lewis X (351). I ligandi per le L-selettine e P-selettine consistono di recettori glicoproteici mucinosimili O-glicosilati, in cui grandi quantità di zuccheri O-uniti sono presenti su una struttura proteica rigida (26, 209, 319, 335).

L'adesione degli eosinofili a cellule endoteliali umane di vena ombelicale in coltura (HUVEC) stimolate con citochine, può essere bloccata da anticorpi monoclonali diretti contro le E-selettine e le L-selettine (197, 407).

Gli eosinofili esprimono, in quantità simili ai neutrofili, la L-selettina che viene rilasciata sia *in vitro* che *in vivo* in presenza di mediatori chemiotattici (346). In soggetti con poliposi nasale è possibile inibire completamente l'aderenza degli eosinofili all'endotelio bloccando la P-selettina (360, 361).

Integrine

Le integrine sono una superfamiglia di glicoproteine transmembranose di tipo 1, α, β eterodimeriche, espresse non covalentemente sulla superficie cellulare. Vengono definite integrine perché costituiscono un ponte tra un ligando extracellulare, in particolare le proteine della matrice extracellulare, e le proteine intracellulari del citoscheletro come l'actina, la talina e la vinculina (169, 170).

RECETTORE DELL' EOSINOFILO (CD)	RECETTORE ENDOTELIALE	MATRICE PROTEICA
Integrine		
VLA-4 (α 4β1) (CD49d / CD29)	VCAM-1	Fibronectina
VLA-6 (α 6β1) (CD49f / CD29)		Laminina
α 4β7	Mad-CAM-1 / VCAM-1	Fibronectina
LFA-1 (αLβ2) (CD11a / CD18)	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	
Mac-1 (αMβ2) (CD11b / CD18)	ICAM-1	Fibrinogeno
P150,95 (CD11b / CD18)	Sconosciuto	
Simil immunoglobuline		
PECAM-1 (CD31)	PECAM	
ICAM-3 (lega LFA-1) (CD50)		
ICAM-1* (CD54)		
LFA-3 (CD58)		
Selettine		
L- Selettina*	Gly-CAM-1, CD34, MAdCAM-1	
Carboidrati		
PSGL-1	P-selettina	
Sialyl-Lewis X (CD15s)	P-selettina	
Sialyl-Lewis X dimerica		
Leucosialina (CD43	ICAM-1)	
Altri		
CD44		Ialuronato

** Espressione solo su eosinofili attivati.*

ICAM-1: molecola di adesione intercellulare-1; VCAM-1: molecola di adesione alle cellule vascolari 1; PECAM: molecola di adesione piastrinica alla cellula endoteliale; LFA-1: recettore di funzione associato linfocitario; PSGL-1: ligando glicoproteico della P-selettina-1; MadCAM-1: molecola di adesione cellulare adressina mucosale-1; GlyCAM-1: molecola di adesione cellulare glicosilata-1.

Tabella 1. Recettori di adesione degli eosinofili e loro controstrutture.

Il livello di complessità delle famiglie delle integrine è esemplificato dalla figura 1.

L'adesione degli eosinofili alle HUVEC non stimolate è aumentata di circa due volte dopo stimolazione con fattore di attivazione piastrinica (PAF) e altri mediatori dell'infiammazione, ma può essere inibita da anticorpi monoclonali anti-Mac-1 (206). L'adesione può essere inibita anche da anticorpi

	Catena Alfa	β1	β2	β3	β4	β5	β6	β7	β8
CD 49 (a-e)	α1	VLA-1							
	α2	VLA-2							
	α3	VLA-3							
	α4	VLA-4 (FN, VCAM-1)						α4 / β7 (FN, VCAM-1 Mad CAM)	
	α5	VLA-5 (FN)							
	α6	VLA-6 (LN)			α6 / β4 (LN)				
	α7	α7 / β1							
	α8	α8 / β1							
	αE							αE / β7	
CD 11 (a-d)	αL	LFA-1 (ICAM-1,2,3)						E-caderina	
	αM	Mac-1 (ICAM-1, C3bi, FB)							
	αx	p150, 95 (Fb, ? C3bi)							
	αd	CD 11 / CD18 (ICAM-3)							
	αIIb			αIIbβ3					
	αv			αv / β3		αv / β5	αv / β6		αv / β8

Figura 1. Super famiglia delle integrine.

monoclonali diretti contro ICAM-1 e VCAM-1 sull'endotelio, e LFA-1, VLA-4 sui leucociti (32, 83, 388). La migrazione degli eosinofili su HUVEC stimolate con IL-4 possono essere parzialmente inibite da anticorpi anti-VLA-4 (14, 326). Inoltre, l'adesione e la transmigrazione degli eosinofili sono regolati in modo differenziale da VCAM-1 e ICAM-1 attraverso i loro rispettivi controligandi (α4 ε β2integrine) presenti sugli eosinofili (94, 417). Infine, il legame della β2 integrina determina la fosforilazione della tirosina e conseguentemente induce la degranulazione degli eosinofili (180, 352).

Adesione degli eosinofili alla matrice extracellulare

Dopo la migrazione attraverso l'endotelio gli eosinofili vengono in contatto con le proteine della matrice extracellulare. Gli eosinofili tessutali hanno un fenotipo di attivazione: essi esprimono recettori di attivazione come CD69 (154). L'interazione degli eosinofili con la matrice extracellulare rappresenta un segnale per le integrine, in grado di indurre il rilascio di mediatori (170). A tale proposito Neeley (275) ha riportato che l'interazione mediata da VLA-4 con la fibronectina induce il rilascio di mediatori da eosinofili stimolati con fMLP. In contrasto, Kita (192) ha dimostrato che l'adesione alla fibronectina e alla laminina inibisce il rilascio di EDN dopo stimolo con PAF, C5a e IL-5, ma non con forbolo miristato acetato (PMA). Inoltre la fibronectina tissutale è considerevolmente più efficace di quella plasmatica nel prolungare la sopravvivenza degli eosinofili (390). Anche la laminina, alla quale l'eosinofilo può aderire attravero α6/B1, ne favorisce la sopravvivenza (123). L'interazione eosinofili/fibronectina e eosinofili/laminina rappresenta un meccanismo omeostatico che permette a queste cellule di sopravvivere per lunghi periodi nei tessuti, prima di andare incontro ad apoptosi e rimozione.

Recettori per le immunoglobuline

Recettori per le IgG

Attraverso l'impiego di anticorpi monoclonali ed analisi funzionali, sui leucociti umani sono stati identificati tre diversi tipi di recettori per il frammento Fcγ (FcγR) (109, 380). FcγRI (CD64) è un recettore ad alta affinità di 72 kDa costitutivamente espresso dai monociti. Fc RII (CD32) è un recettore a bassa affinità di 40 kDa comune a molti tipi cellulari: monociti, neutrofili, eosinofili, piastrine, linfociti B. Fc RIII (CD16), anch'esso a bassa affinità, di 50-70 kDa è costitutivamente espresso da neutrofili e cellule NK. Precedenti studi (381) hanno evindenziato che l'IFNγ potenzia la citotossicità mediata da anticorpi (ADCC) via Fcγ RII. Successivamente Hartnell dimostrò che l'IFNγ induce l'espressione de novo di Fcγ RI e Fcγ RIII in colture di eosinofili (153).

I FcγR sugli eosinofili mediano diverse funzioni come la fagocitosi, l'ADCC, il metabolismo dell'ossigeno, la produzione di leucotriene C4 (LTC4), la degranulazione e la citotossicità (141, 191). Il siero di pazienti con febbre da fieno contiene livelli elevati di IgG1 e IgG3 allergene-specifiche, in grado di degranulare gli eosinofili in vitro (178).

Recettori per le IgE

Diversi dati sperimentali indicano che gli eosinofili, provvisti di recettori per le IgE, partecipano alla difesa contro i parassiti ed intervengono nelle malattie allergiche (50, 372). Il tipo di molecola in grado di legare le IgE ad essere identificato per primo fu il recettore a bassa affinità per le IgE (Fcε RI/CD23) (50, 52). Più tardi è stata identificata sugli eosinofili una seconda proteina, Mac-2, appartenente alla famiglia delle lectine-5 (374). Il blocco dell'attività citotossica IgE mediata ottenuta con anticorpi anti-Mac2 indica un ruolo funzionale di questa molecola nelle malattie IgE-associate.

Il recettore ad alta affinità per le IgE (Fcε RI) è una struttura tetramerica formata da una catena α in grado di legare IgE, una catena β due catene γ unite da ponti disolfuro (305). Impiegando anticorpi monoclonali anti catena α di Fcε RI (392), è stato possibile studiare l'espressione di Fcε RI su eosinofili umani di pazienti con sindrome ipereosinofilica (350). Mediante citometria a flusso è stato possibile evidenziare che gli eosinofili positivi erano 13-73% degli eosinofili. Questi risultati indicano che, in contrasto con i mastoci-

ti che esprimono costitutivamente Fcε RI, la presenza dei recettori sugli eosinofili del sangue periferico varia da un paziente all'altro.

Attraverso l'analisi effettuata con la polymerase chain reaction (PCR), su eosinofili altamente purificati è stata rivelata anche la presenza delle catene β e γ (350). Inoltre, gli eosinofili sono in grado di rilasciare EPO dopo attivazione IgE mediata, ma non ECP, mentre l'attivazione degli eosinofili IgG o IgA dipendente è in grado di liberare ECP (185, 372). E' stata infine dimostrata un'inibizione dose dipendente della citotossicità mediata da eosinofili e IgE anti-schistosoma mansoni, in presenza di anticorpo monoclonale 15-1 diretto contro la sub-unità α di Fc RI (51). Tuttavia il meccanismo di attacco delle IgE agli eosinofili rimane da chiarire, inoltre si deve tener presente la possibile eterogeneità delle cellule sia come provenienza (ad esempio provenienti da soggetti allergici o con ipereosinofilia) sia come provenienza d'organo (tessuti, sangue periferico, liquido di lavaggio broncoalveolare). Allo stato attuale l'esistenza di FcεRI sugli eosinofili rimane ancora da chiarire (369).

Recettori per le IgA

Un certo numero di studi ha dimostrato che gli eosinofili possiedono recettori funzionali per le IgA (Fcα R) (2, 189).

Fcα R (CD89) presente sugli eosinofili ha un peso molecolare maggiore (70-100 kDa) rispetto a quello presente sui neutrofili (55-75 kDa).

Negli eosinofili di soggetti allergici i livelli di espressione di Fcα sono maggiori rispetto ai livelli dei recettori espressi dai neutrofili, mentre in soggetti normali risultano più alti i livelli di espressione di Fcα R presenti sui neutrofili (258). Le IgA secretorie rappresentano il più potente stimolo alla degranulazione degli eosinofili (207) rispetto ad altre immunoglobuline e alle IgA non secretorie (2). La degranulazione indotta da IgA secretorie risulta più marcata quando gli eosinofili vengono pre-incubati con GM-CSF e IL-3.

Recettori del complemento (CR)

Gli eosinofili esprimono bassi livelli di CR1 (CD35), una glicoproteina formata da una singola catena polimorfa di circa 250 kDa che lega il frammento C3b del complemento (111).

Il recettore per C3 bi (CR3) è invece espresso con maggiore intensità. CR3 (Mac-1 o CD11b/CD18) appartiene alla famiglia delle β2 integrine delle molecole di adesione. Questo recettore riconosce un certo numero di ligandi co-

me C3 bi, ICAM-1, il fibrinogeno e i polisaccaridi (82) ed è coinvolto in importanti funzioni degli eosinofili, come l'adesione a cellule endoteliali (389) e il killing di parassiti IgE e IgG dipendente (49). C3a e C5a attivano gli eosinofili facendo aumentare il calcio intracellulare e provocando la degranulazione e la produzione di radicali ossigenati (105). Inoltre C3a e C5a sono in grado di ridurre la chemiotassi degli eosinofili (69).

Recettori per citochine e chemochine

Gli eosinofili rispondono a concentrazioni picomolari delle citochine GM-CSF, IL-3 e IL-5 (162, 285, 313, 314,341) attraverso recettori citochinici ad alta affinità. Essi hanno valori medi espressi in kDa di 120pM per IL-5R, 500pM per IL-3R e 50 pM per GM-CSFR (55, 80, 171, 230, 231, 252). Questi recettori sono formati da eterodimeri che hanno in comune una catena β e una distinta catena α (366).

Le catene α omologhe di 60-80 kDa sono specifiche, e nel caso dell'IL-3, di GM-CSF, formano un legame a bassa affinità con le citochine recettive (la catena α di IL-5R ha invece una grande affinità per l'IL-5). Le catene β comuni di 102-140 kDa, si combinano con le catene α a formare un sito di legame a più alta affinità (254).

In soggetti con ipereosinofilia è stato documentato il recettore ad alta affinità per l'IL-2 (304).Gli eosinofili sono provvisti anche di recettori per IL-1 (CDw 121a), IL -4 (CD 124), (191). Legandosi a IL -4R, IL -4 facilita la risoluzione dei processi infiammatori cronici inducendo l'apoptosi degli eosinofili (396 bis).

Le quattro subfamiglie di chemochine si differenziano tra loro in base all'arrangiamento della cisteina nella regione amino-terminale, pertanto possiamo distinguere CXC chemochine, CC chemochine, C chemochine, e CXXXC chemochine (16).

Le chemochine CC come RANTES, MIP-1α, MCP-2, MCP-3, MCP-4, eotaxina 2, attirano principalmente gli eosinofili (17). L'effetto delle nuove chemochine CC recentemente clonate (AMAC-1, leucotactina-1, exodus-1-2-3) sugli eosinofili deve essere ancora chiarito (104).

Risulta sempre più chiaro che le chemochine CC, in particolare l'eotaxina, RANTES, MCP-3 e MCP-4, svolgono un ruolo cruciale nel promuovere il richiamo degli eosinofili nella sede di infiammazione (379). In particolare l'eotaxina sembra essere provvista di attività che si esplica esclusivamente sugli eosinofili ed è prodotta da diversi tipi cellulari (cellule epiteliali, endoteliali e gli stessi eosinofili).

In lesioni del tratto intestinale sostenute da eosinofili e a livello di polipi nasali è stato documentato mRNA per l'eotaxina (120, 288).

L'attività biologica dell'eotaxina può essere potenziata da un pretrattamento degli eosinofili con IL-5, che si conferma, pertanto, una citochina fondamentale nella migrazione degli eosinofili (60).

Gli eosinofili normali esprimono due recettori per le CC-chemochine, CCR1 e CCR3 (72, 371). MIP-1α, RANTES e MCP-3 sono ligandi di CCR1; RANTES, MCP-3, MCP-4 e eotaxina sono ligandi di CCR3.

Studi recenti documentano che le CC chemochine non sono solo potenti attivatori della chemiotassi eosinofila, ma anche potenti attivatori del metabolismo respiratorio cellulare (102). Questi lavori sottolineano l'importanza dell'eotaxina come potente attivatore del metabolismo respiratorio (eotaxina=eotaxina-2>MCP-3=MCP-4>RANTES) della polimerizzazione dell'actina e della chemiotassi (eotaxina=eotaxina-2=RANTES> >MCP3=MCP-4) (104).

Recettori per i mediatori dell'infiammazione

Gli eosinofili possiedono recettori specifici per alcuni mediatori solubili come il leucotriene B4 (LTB4), il fattore attivante piastrinico (PAF), e fMLP (198, 201, 269).

Il PAF è uno dei più importanti fattori chemiotattici per gli eosinofili. *In vitro*, il PAF potenzia la citotossicità verso lo schistosoma mansoni e la liberazione di LTC4 da parte degli eosinofili (204). LTB4 stimola la chemiotassi e la liberazione di chemochine, anche se non sembra in grado di degranulare gli eosinofili (269).

Altri recettori degli eosinofili

In pazienti con ipereosinofilia, gli eosinofili esprimono la molecola CD4 (234, 303); queste cellule sono di conseguenza in grado di legarsi alla proteina gp120 del virus dell'immunodeficienza acquisita. Gli eosinofili sono in grado di legare il rinovirus e di attivare linfociti T virus specifici. Ciò potrebbe contribuire a potenziare l'infiammazione delle vie respiratorie nei soggetti asmatici (149). Sono stati descritti sugli eosinofili anche antigeni di istocompatibilità HLA-DR dopo coltura delle cellule in presenza di GM-CSF e della linea fibroblastica 3T3.

CD9 è una glicoproteina della superficie cellulare appartenente alla superfamiglia delle proteine transmembranose di tipo 4. Attraverso il cross-linking di questa molecola e con la partecipazione di CD18 avviene la degranulazione di eosinofili immobilizzati. Al contrario il cross-linking dello stesso recettore di eosinofili in sospensione, per mediazione di GM-CSF, produce una sopravvivenza delle stesse cellule (187).

Gli eosinofili, *in vitro*, possono agire come cellule capaci di presentare l'antigene (235, 404). In eosinofili provenienti da pazienti con polmonite eosinofila è stato possibile documentare l'espressione di CD69 (277) un marker di attivazione precoce dei linfociti (62). Successivamente è stato dimostrato, sempre *in vitro*, che CD69 può essere indotto su eosinofili del sangue periferico dopo circa un'ora, con una espressione massima dopo 24 ore di incubazione con IL-3 IL-5 e IFNγ (154). Questa reazione non sembra essere inibita dagli steroidi. Pertanto, CD69 può rappresentare un marker di attivazione degli eosinofili. Il cross-linking di CD69, in eosinofili stimolati con GM-CSF, porta all'apoptosi e alla morte cellulare (391).

Con l'attivazione gli eosinofili vanno incontro a delle variazioni fenotipiche come indicato nella tabella 2. Recentemente è stato dimostrato sugli eo-

	MOLECOLE DI SUPERFICIE (Clusters di differenziazione)	**LIGANDI**
	FcαR (CD89)	IgA
	FcγRI (CD64) *	IgG
Recettori per	FcγRII (CD32)	IgG
le immunoglobuline	FcγRIII (CD16)	IgG
	FcεRI	IgE
	FcεRII **	IgE
	εBP (Mac-2)	IgE
	C3aR	C3a
	C5aR (CD88)	C5a
Recettori per il	CR1 (CD35)	C3b
Complemento	CR3 (Mac-1, CD11b / CD18)	C3bi, ICAM-1
	p150, 95 (CD11c / CD18)	C3bi
	CD46	Virus del morbillo
	DAF (CD55)	
	MACIF (CD59)	

segue

	αLβ2, LFA-1, (CD11a / CD18)	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3
	αMβ2, Mac-1, CR3 (CD11b / CD18)	C3bi, ICAM-1
Molecole di adesione	αMβ2, p150, 95 (CD11c / CD18)	C3bi
integrine	αdβ2	ICAM-3
	α4β1, VLA-4 (CD49d / CD29)	VCAM-1, fibronectina
	v6β1, VLA-6 (CD49f / CD29)	Laminina
	α4β7	Mad CAM-1, VCAM-1, fibronectina
	L-selettina	Gly CAM-1, CD34
	PSGL-1	P-selettina
Selectine	Sialyl-Lewis X (CD15s)	E-selettina, P-selectina
Carboidrati	Sialyl-Lewis X dimerico	E-selettina
	Leukosialina (CD43)	ICAM-1
	Pgp-1 (CD44)	Acido ialuronico
	PECAM-1 (CD31)	PECAM, eparan solfato
	ICAM-1 (CD54) *	LFA-1, Mac-1, rinovirus
Simil-immunoglobuline	ICAM-3 (CD50)	LFA-1, adb2
	LFA-3 (CD58)	CD2
	IL-1R (CDW 121a)	IL-1
	IL-2R catena α (CD25) *	IL-2
	IL-3R caneta α (CD123)	IL-3
	IL-4R (CD124)	IL-4
	IL-5R catena α (CD125)	IL-5
Recettori citochinici	IL-8R (CD128)	IL-8
	GM-CSFR (CDW 116)	GM-CSF
	β catena comune	IL-3, IL-5, GM-CSF
	IFNγ R (CDW 119)	IFNγ
	TNF-R (CD120)	TNF-α
	CKR-1	MIP-1α, RANTES, MCP-3
	CKR-3	Eotaxin, RANTES, MCP-3
	CD4 *	
	P24 chinasi (CD9)	
Enzimi	Tirosin - fosfatasi (CD45)	
	Aminopeptidasi N (CD13)	
	FAS (CD95)	
	CAMPATH-1 (CD52)	
	gp53 (CD63)	
	CD69 *	

segue

Miscellanea	HLA Classe I
	HLA - DR *
	Recettore prostaglandina E
	Recettore PAF
	Recettore Leucotriene B
	Recettore Leucotriene D
	Recettore fMLP
Miscellanea	Recettore β-adrenergico
	Recettore dell'istamina

Modificata da Kita H., Gleich GS: The eosinophil: structure and functions. In Kaplan AP, editor: Allergy, ed 2, Philadelphia, 1997, Sanders, p.151.

LFA, antigene associato alla funzione linfocitaria; VLA, antigene tardivo; PSGL-1, glicoproteina ligando-1 della p-selettina; ICAM, molecola di adesione intercellulare; VCAM-1, molecola di adesione alle cellule vascolari; MAd-CAM-1, addressina mucosale di adesione cellulare, GlyCAM-1, molecola di adesione glicosilata; PECAM-1, molecola di adesione cellulare piastrinica-endoteliale; DAF, fattore accelerante il decadimento; MACIF, fattore inibitore del complesso di attacco alla membrana.

** Espresso solo su eosinofili attivati.*

Tabella 2. Molecole di superficie degli eosinofili e rispettivi ligandi.

sinofili umani anche CD40. Il cross-linking di CD40 porta ad un prolungamento della sopravvivenza cellulare e alla produzione di GM-CSF (280). Anche il ligando di CD40 è funzionalmente espresso sugli eosinofili. Infine attraverso CD 52, gli eosinofili possono ricevere un segnale inibitore del ciclo ossidativo dopo cross-linking (122).

Mediatori degli eosinofili

Gli eosinofili hanno la capacità di secernere un certo numero di potenti mediatori (tabella 3) che sono rappresentati da: proteine granulari, lipidi neoformati dalla membrana cellulare, citochine, varie proteasi e prodotti del metabolismo ossidativo.

Proteine granulari

I granuli specifici contengono: MBP (219) che rappresenta circa il 55% delle proteine granulari (localizzata nel core del cristalloide); ECP, EPO, EDN e β-glicuronidasi (localizzate nella matrice granulare) (95, 295). I piccoli granuli contengono invece enzimi come fosfatasi acida o arilsulfatasi B (128).

Proteina basica maggiore

La MBP umana è un polipeptide a singola catena di 13,8 kDa ricca in arginina, con cinque cisteine non appaiate (286) e con punto isoelettrico di circa 11,4. La sequenza aminocidica della MBP è stata ricavata dal suo DNA complementare (cDNA) (20, 395, 248).

Il cDNA della MBP rivela l'esistenza di una prepromolecola con una sequenza principale di 15 aminoacidi e una prosequenza di 90 aminoacidi seguita da una sequenza di 117 aminoacidi (248, 395).

La prosezione di novanta aminoacidi è notevolmente ricca di acido glutamico; il punto isoelettrico della prosezione è 3,9.

La combinazione della prosezione e della MBP produce una molecola di 207 aminoacidi provvista, approssimativamente, di un numero equivalente di aminoacidi fortemente basici e fortemente acidi ed un punto isoelettrico di 6,2 (300).

Recentemente, la maturazione dei granuli degli eosinofili è stata studiata in colture di cellule staminali di cordone ombelicale stimolate con IL-5 (301). Attraverso il microscopio a fluorescenza, l'analisi di eosinofili in fase di differenziazione, ha potuto stabilire che la pro MBP, appare a 6-18 giorni, mentre la MBP appare dopo 12-24 giorni. Intorno al sesto giorno, con

PROTEINA	SEDE	Mr ($x10^{-3}$)	PUNTO ISOELETTRICO	CONTENUTO CELLULARE ($\mu g/10^6$ eos)	ATTIVITA' BIOLOGICHE	CDNA	GENE
MBP	Core	14	10.9	9	• Elmintotossina • Citotossina • Rilascio istamina • Neutralizzazione eparina • Battericida • Aumento iperattività bronchiale • Agonista piastrinica • Attivazione dei neutrofili	~ 900 nt (prepro MBP)	3.3 Kb 5 introni 6 esoni
ECP	Matrice	18-21	10.8	5	• Elmintotossina • Neurotossina • Rilascio istamina • Debole attività RNasica • Battericida • Alterazione fibrinolisi • Neutralizzazione eparina	~ 725 nt (pre ECP)	~ 1.2 kb 1 introne in regione non tradotta
EDN	Matrice	18-19	8.9	3	• Potente neurotossina • Debole elmintotossina • Potente attività RNasica (100 volte più potente di ECP) • Induce il fenomeno di Gordon	~ 725 nt (pre EDN)	~ 1.2 kb 1 introne in regione non tradotta
EPO	Matrice	66	10.8	12	• In presenza di H_2O_2 + halide: uccide microorganismi e cellule tumorali • Rilascio istaminico • Inattivazione leucotrieni • In assenza di H_2O_2 + halide: uccide • Brugia microfilariae, danneggia epitelio respiratorio	~ 2500 nt (2106 nucleotidi open reading frame)	12 kb 11 introni 12 esoni

Da Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM: Eosinophils. In Gallin JI, Goldstein, IM. Snyderman R., editors: Inflammation: basis principles and clinical correlates New York: 1990, Raven press. (modificata).

Tabella 3. Alcune proprietà delle proteine granulari degli eosinofili, loro DNA complementari e geni.

PROTEINE GRANULARI	MEDIATORI LIPIDICI
Proteina basica maggiore (MBP)	Leucotriene B4 (piccole quantità)
Perossidasi degli eosinofili (EPO)	Leucotriene C4
Proteina cationica degli eosinofili (ECP)	Leucotriene C5
Neurotossina derivata dagli eosinofili (NDN)	5-HETE
β-glicuronidasi	5,15 e 8,15 - di HETE
Fosfatasi acida	5-oxo-15 idrossi 6,8,11,13- HETE
Arilsulfatasi B	Prostaglandine E, E2
	6-Ketoprostaglandina F1
	Trombossano B2
	Fattore di attivazione piastrinica (PAF)
CITOCHINE (commenti)	**ENZIMI**
IL -1α (sintesi indotta da LPS e esteri del forbolo)	Elastasi (incerta)
IL-2 (nel 10% degli eosinofili)	Proteine del cristallo di Charcot - Leyden
IL-3 (produzione inibita da FK-506, rapamicina, ciclosporina)	Collagenasi
IL-4 (75 pg / 10^6)	92-KD Gelatinasi
IL-5 (documentata nell'asma, morbo celiaco, ipereosinofilia)	
IL-6 (nei granuli di eosinofili non stimolati)	**PRODOTTI INTERMEDI DELL'OSSIGENO**
IL-8 (rilasciata da ionoforo del calcio)	
IL-10 (dimostrata con la RT-PCR)	
IL-16	Anione superossido
GM CSF (secreto in risposta a IFNγ e ionoforo del calcio)	H_2O_2
RANTES MIP-1α (nei polipi nasali,negli eosinofili cutanei)	Idrossiradicali
TNF-α	
TGF-α (in eosinofili durante la gurarigione delle ferite, nel carcinoma squamoso)	
TGF-β1 (nei politi nasali e nel linfoma di Hodgkin)	

Da Kita, Gleich GJ: The eosinophil structure and functions. In Kaplan A.P. editor: Allergy ed 2, Philadelphia 1997, Sanders, p.153. (modificata)
Abbreviazioni: HETE, acido idrossieicosatetranoico; ETE acido eicosatetraenoico;
diHETE acido diidrossiedicosatetranoico; TNF, tumor necrosis factor; TGF, transforming growth factor; MIP, macrophage inflammatory

Tabella 4. Prodotti di secrezione degli eosinofili.

Western blots, si rileva una forma glicosilata eterogenea di 33 kDa di pro MBP, che ha un picco di espressione il dodicesimo giorno. La pro-MBP di 33 kDa passa attraverso una forma intermedia di 18 kDa per raggiungere un prodotto finale di 14 kDa. Alla microscopia elettronica a doppia marcatura la pro MBP si localizza primariamente nei grandi granuli in forma non condensata, mentre la MBP si condensa nell'area centrale degli stessi. Questi eventi fanno emergere il concetto che la prosezione neutralizzi le proprietà tossiche della MBP durante il trasporto della pro MBP ai granuli degli eosinofili.

A livello genomico la sequenza di 3,3 Kb della MBP è composta da sei esoni e cinque introni, uno dei quali contiene un "Alu family repeat". Il

gene per la MBP è preceduto immediatamente da un putativo promoter che contiene le tipiche sequenze TATA e CCAATT (22).

L'analisi del DNA di quattro individui di differenti gruppi razziali ha evidenziato mappe di restrizioni identiche suggerendo che il gene della MBP esibisce un limitato poliformismo (248, 395).

L'analisi della regione promoter del gene della MBP rivela l'esistenza di un sito di legame GATA consensuale; sia GATA-1 sia GATA-2 sono legati a questo sito. La cotransfezione di GATA-1 di cellule Jurkat produce un aumento di venti volte dell'attività del promotore della MBP. In contrasto, la cotransfezione di GATA-1 e GATA-2 diminuisce la capacità di GATA-1 di transattivare il promotore della MBP di circa il 50% (415) che suggerisce un ruolo inibitorio svolto da GATA-2.

Studi di microspia elettronica condotti su eosinofili umani hanno dimostrato che anticorpi anti-MBP si legano al core dei granuli (295, 95); la MBP non è presente in altri organelli degli eosinofili, né in altre cellule del sangue (linfociti, neutrofili).

Recenti studi di immunoelettroscopia hanno evidenziato la MBP in granuli privi di core e in granuli contenenti il cristalloide (96); ciò sta ad indicare un processo di differenziazione a livello dei granuli in relazione al contenuto di pro MBP e MBP.

La MBP, insieme alle altre proteine cationiche degli eosinofili, è in grado di danneggiare direttamente il *Schistosoma mansoni* (47) e probabilmente fornisce un legame forte e stabile tra eosinofili e parassita (46). La MBP danneggia altri parassiti come la larva neonata della Trichinella spiralis (396, 146), della *Brugia pahangi* (148) e della *B. malayi microfilaria* (148). La MBP è in grado di uccidere la forma plasmatica del *Trypanosoma cruzi* (186, 256), l'agente eziologico della malattia di Chagas (385).

In esperimenti condotti su animali da laboratorio è stata documentata un'azione antibatterica della MBP che sembra esplicarsi attraverso la sequenza aminoacidica 54-67 (155).

La MBP si è rivelata tossica nei confronti di cellule tumorali e di altre cellule di mammiferi attraverso un meccanismo di rilascio dose-dipendente (131).

La MBP danneggia l'epitelio respiratorio causando ciliostasi ed esfoliazione epiteliale (117, 118, 263), riproducendo il quadro anatomapatologico dell'asma bronchiale.

E' stato inoltre dimostrato che la MBP attiva i basofili del sangue periferico inducendo il rilascio di istamina in maniera dose-dipendente (424, 279). Questa azione è potenziata dopo incubazione dei basofili con IL-3, IL-5 e GM- GSF (323).

La MBP è anche in grado di attivare i neutrofili (266) e di indurre

l'espressione di CR3 (CD11b / CD189) e p150, 95 (CD11c / CD18) (265). L'analisi dei meccanismi attraverso i quali la MBP stimola la produzione di anione superossido dai neutrofili fa emergere un ruolo della tirosino chinasi e dalla calmodulina in questa stimolazione cellulare non tossica (156).

La MBP e la EPO sono in grado di attivare gli eosinofili, agendo come mediatori autocrini, inducendo il rilascio di EDN, di IL-8, e di LTC4 (190). Queste attività biologiche della MBP rappresentano elementi di fondo della fisiopatologia delle malattie allergiche sostenute dagli eosinofili e contribuiscono in maniera determinante al quadro clinico dell'asma bronchiale. MBP potenzia anche la sintesi della citochina fibrogenetica IL -6 da parte dei fibroblasti polmonari (307 bis).

Recentemente, è stata dimostrata l'esistenza di una proteina eosinofila omologa, con proprietà simili a quella della MBP. Le due proteine non agiscono in maniera sinergica in termini di tossicità e di attività citostimolatoria. Inoltre, le quantità dell'emologo di MBP sono significativamente più basse rispetto alla MBP (297).

Proteina cationica degli eosinofili (ECP)

L'ECP è un polipeptide a singola catena con un punto isoelettrico di 10,8 e spiccata eterogeneità molecolare a causa della glicosilazione differenziale. Sono state isolate due isoforme, ECP-1 e ECP-2, attraverso lo studio cromatografico ad alta prestazione (132). Il DNA complementare di ECP codifica per una sequenza leader di 27 aminoacidi e una proteina di 133 aminoacidi con un peso molecolare di 15.600 (21, 311). La sequenza aminoacidica è per il 66% omologa all'EDN e per il 31% alla ribonucleasi pancreatica umana. Il gene dell'ECP e dell'EDN è localizzato sul cromosoma 14q (147).

Con anticorpi monoclonali è possibile distinguere tra la forma di ECP che si trova nei granuli degli eosinofili a riposo (EG1) o nella forma estratta o secreta di ECP (sia EG1, sia EG2) (362). EG2 è in grado di riconoscere anche EDN. Un recente studio segnala che EG2 non fornisce una attendibile discriminazione immunoistochimica tra eosinofili attivati e a riposo (173). La differenza tra queste due forme non è attualmente conosciuta.

Sono stati rilevati approssimativamente 25 pg di ECP per eosinofilo, un'ordine di grandezza in meno rispetto alla MBP.

ECP esercita un'azione citotossica attraverso la formazione di pori a livello della membrana (419). Tra le altre funzioni dell'ECP è descritta un'azione neutralizzante sull'eparina. Inoltre, ECP abbrevia il tempo di coagulazione del plasma in maniera dose-dipendente (191). Il fattore XII della coagulazione sembra essere il target di interazione di ECP. Inoltre,

ECP potenzia l'attività della callicreina. Come per la MBP, ECP agisce su diversi parassiti (131 146, 148, 263). Nella rinite allergica stagionale ECP (e anche EPX), sono correlati con la gravità dei sintomi (412 bis).

Neurotossina derivata dagli eosinofili (EDN)

L'EDN detta anche EPX (337), è un peptide a singola catena con un peso molecolare di 18,6 kDa. Come l'ECP, appartiene alla famiglia delle ribonucleasi e possiede una marcata attività ribonucleasica (345, 310). L'espressione della EDN non è ristretta solo agli eosinofili, ma è reperibile anche in cellule mononucleate e neutrofili. L'EDN è in grado di danneggiare gravemente la mielina negli animali da esperimento (135). Gordon fu il primo a descrivere questa azione neurotossica nel 1932. Ancora oggi questo quadro patologico è conosciuto come fenomeno di Gordon e può essere riprodotto con estratti di granuli altamente purificati. Con la microscopia elettronica è possibile localizzare l'EDN nella matrice granulare.

E' stata documentata una significativa tossicità a 12 ore per la larva di T. spiralis, anche se, in paragone con l'ECP, occorrono concentrazioni di EDN 10 volte maggiori (148).

Perossidasi degli eosinofili (EPO)

L'EPO è una proteina contenente EME composta da subunità di approssimativamente 14kDa (leggera) e 58 kDa (pesante), derivanti dallo stesso strand di mRNA e successivamente scisse. Il c DNA codifica per una sequenza leader di 381 aminoacidi per le catene pesante e leggera (368).

Il 68% degli aminoacidi dell'EPO sono identici alla mieloperossidasi dei neutrofili con la quale condivide somiglianze antigeniche. Il gene dell'EPO umana è localizzato sul cromosoma 17 (318). Il contenuto di EPO è di 15 $\mu g / 10^6$ eosinofili.

Il legame dell'EPO a microorganismi come lo *S. dureus*, il *T. cruzi* e il *Toxo - plasma gondii* aumenta notevolmente il killing dei fagociti mononucleati nei confronti degli stessi agenti patogeni. Interessante il rilievo che macrofagi attivati sono in grado di lisare cellule tumorali coniugate con EPO (191).

L'EPO, come MBP induce il rilascio dose-dipendente di 5-idrossitriptamina dalle piastrine (308).

Cristallo di Charcot-Leyden (CLC) (Lisofosfolipasi)

Il CLC fu descritto per la prima volta nel 1853 in pazienti con leucemia e più tardi nel 1872 nell'espettorato di pazienti con asma. Da allora, la comparsa nei tessuti e nei liquidi biologici di questi cristalli bipiramidali a sezione esagonale, è stata vista come un segno della presenza di eosinofili (191). La proteina di cui è costituito CLC rappresenta il 7-10% delle proteine degli eosinofili; ha un peso molecolare di 17,4 kDa, è idrofobica e viene identificata come lisofosfolipasi (401). La proteina di CLC è chimicamente correlata alla superfamiglia delle lectine animali che legano il β-galattoside di tipo S (5). Il CLC viene prodotto anche nei basofili (89). L'attività lisofosfolipasica (lisolecitin acilidrolasi) è svolta da una proteina che *in vitro* cristallizza nel CLC.

Il gene che codifica le proteine del CLC condiziona l'espressione dell'attività lisofosfolipasica e la cristallizzazione di cellule COS transfettate (425).

Il ruolo della proteina del CLC è sconosciuto; tuttavia l'attività lisofosfolipasica potrebbe proteggere le cellule dagli effetti litici dei lisofosfolipidi che vengono generati nella sede di flogosi dalle cellule infiammatorie. Alternativamente, l'attività lisofosfolipasica potrebbe degradare i lisofosfolipidi surfactanti del polmone contribuendo allo sviluppo di atelettasie focali (4).

Proteasi ed altri enzimi

Gli eosinofili contengono un certo numero di altri enzimi granulari il cui ruolo non è stato ancora definito (359). L'arilsulfatasi B è localizzata prevalentemente nei piccoli granuli degli eosinofili in maggior quantità rispetto ai neutrofili (191).

L'attività β-glucuronidasica degli eosinofili è circa il doppio di quella dei neutrofili. L'esposizione degli eosinofili a particelle di zymosan fa rilasciare il 24% della β-glicuronidasi totale (191).

Nei granuli di eosinofili normali e patologici è reperibile il lisozima (262) ed elastasi (236), anche se quest'ultimo rilievo non è stato evidenziato da altri ricercatori (119).

Gli eosinofili sono presenti durante i processi di riparazione delle ferite ed attraverso la collagenasi possono essere determinanti nel rimodellamento dei tessuti (191).

Con l'impiego dell'immunoistochimica e attraverso ibridizzazione *in situ*,

è stato possibile dimostrare che gli eosinofili sono la maggiore fonte di metalloproteinasi (92kDa), una gelatinasi/collagenesi di tipo IV, nelle lesioni carcinomatose (336, 355). La stessa gelatinasi è stata individuata anche in eosinofili che infiltrano le lesioni di pazienti con pemfigoide bolloso (354).

Recentemente è stata dimostrata la presenza di ossido nitrico sintetasi a livello degli eosinofili (76). L'ossido nitrico NO3 è una molecola regolatrice ed effettrice sintetizzata a partire dalla L-arginina ad opera della NO sintetasi in diverse cellule. La produzione di NO richiede NADPH, tetraidrobiopterina e ossigeno molecolare come cofattori. Il NO interviene nella regolazione di diverse funzioni come il rilascio dei muscoli lisci, l'inibizione dell'attivazione piastrinica, la neurotrasmissione, la risposta immunitaria e l'infiammazione (232, 257, 273). Il ruolo di questa molecola nelle infezioni parassitarie è facile da comprendere. Rimane ancora da chiarire l'azione di NO degli eosinofili nella patologia asmatica e nei processi infiammatori.

Mediatori lipidici

I mediatori lipidici sono rappresentati principalmente dagli ecosanoidi e dal PAF (398).

Eicosanoidi

Gli eicosanoidi sono prodotti di ossidazione dell'acido arachidonico, derivato dai fosfolipidi attraverso l'attivazione della fosfolipasi A2. La formazione degli eicosanoidi avviene a livello della membrana cellulare e dei corpi lipidici (399).

Le principali tappe del metabolismo dell'acido arachidonico negli eosinofili, sono catalizzate dalla ciclo-ossigenasi, che produce trombossani, prostaglandine, 5- e 15 lipossigenasi, che a loro volta generano leucotrieni e acido 5-idrossieicosatetranoico (5-HETE).

Gli eosinofili possono generare quantità, stimabili in picogrammi, di prostaglandine E2 (PGE2), PGD2, PGF2 (168, 291), sebbene il prodotto della ciclossigenasi predominante sia il trombossano B2 (TXB2). Dopo la stimolazione con ionofori del calcio gli eosinofili umani producono oltre 2 ng di TBX2 per 10^6 cellule (113, 358).

La 5-lipossigenasi catalizza l'ossidazione dell'acido arachidonico ad acido 5S-idrossiperossieicosatetranoico (5-HPETE) a formare un prodotto instabile: LTA4 (245).

L'attività della 5-lipossigenasi dipende da una proteina attivante di 18 kDa (FLAP) in grado di legare l'acido arachidonico (253). I neutrofili contengono una epossido-idrolasi (LTA idrolasi) che converte LTA4 in LTB4, mentre gli eosinofili possiedono una glutatione-S-transferasi specifica che unisce il glutatione a LTA4 per arrivare a produrre il sulfopeptide LTC4 stabile (321). LTC4 è convertito in LTD4, dall'azione della γ-glutamil-transpeptidasi e in LTE4 da una peptidasi. .

Gli eosinofili generano quantità relativamente grandi di LTC4 (circa 70 ng / 10^6 cellule) dopo stimolazione con ionoforo del calcio, ma quantità trascurabili di LTB4 (176, 402).

Al contrario, i neutrofili producono grandi quantitativi di LTB4, ma pochissimo LTC4.

I sulfidopeptidi intervengono in maniera rilevante nell'asma, provocando costrizione della muscolatura liscia, ipersecrezione di muco, aumento della permeabilità muscolare, reclutamento di eosinofili e neutrofili. *In vitro*, gli eosinofili sono in grado di produrre LTC4 e LTC5 per effetto di acido eicosapentanoico esogeno (370). LTC4 viene inoltre prodotto dagli eosinofili dopo stimolazione con sferule di sefarosio coniugate con IgG (334), dopo stimolo con particelle di zymosan opsonizzate (39), o con immunocomplessi IgG-Aspergillus fumigatus (66). In generale, gli eosinofili degli asmatici generano più LTC4 degli eosinofili di soggetti normali (9, 199, 365).

Inoltre, gli eosinofili contengono notevoli quantità di 15-lipossigenasi, un enzima citosolico di 70 kDa omologo della lipossigenasi (339), che catalizza l'inserzione di un atomo di ossigeno in posizione 15 dell'acido arachidonico a formare 15-HPETE e conseguentemente, 15 HETE (338).

Gli eosinofili possono generare microgrammi di 15-HETE, in grado di stimolare la produzione di muco da cellule delle vie respiratorie coltivate in vitro (376, 267).

La duplice azione delle due lipossigenasi sulla molecola di acido arachidonico dà origine a un ulteriore set di composti definiti lipoxine. Gli eosinofili generano lipoxina A4 (acido 5S, 6R, 155-triidrossi-7, 9, 13-trans-11-C15- eicosatetranoico) attraverso l'azione della 5 e 15-lipossigenasi (330). Le lipoxine avrebbero un'azione inibitoria come dimostrato nelle risposte chemiotattiche dei netrofili nei confronti di LTB4 e f-MLP (214).

Platelet activating factor (PAF)

Il PAF (1-alchil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolin α) è un fosfolipide che si forma per acetilazione del suo precursore inattivo, il liso-PAF, attraverso le azioni di una specifica acetil-transferasi. Si pensa che il liso-PAF venga generato dal distacco di un gruppo acilico in posizione C2 dalla fosfolipasi A2 su 1-0-alchil-glicerofosfolipide.

In alcune situazioni, il gruppo acilico è l'acido arachidonico, cosicchè gli eicosanoidi e il PAF possono essere generati insieme. La biodegradazione avviene come risultato delle azioni di una acetilidrolasi che scinde il gruppo acetilico per generare lyso-PAF (347).

Tutti e due questi enzimi sono presenti negli eosinofili (212, 213).

Il PAF esplica diverse attività proinfiammatorie ed in particolare agisce come agente chemiotattico leucocitario e come fattore di attivazione cellulare.

L'inalazione di PAF provoca broncocostrizione e un incremento variabile nella ipereattività bronchiale (161). Gli eosinofili possono generare notevoli quantità di PAF dopo stimolo con ionoforo del calcio, zymosan e sferule di sefarosio coniugate con IgG (40, 67).

Altri autori hanno evidenziato che il PAF endogeno gioca un ruolo fondamentale nella risposta funzionale degli eosinofili a diversi stimoli esogeni come le citochine e le immunoglobuline (23).

Citochine

Gli eosinofili sono in grado di produrre citochine. E' stato dimostrato che gli eosinofili infiltranti i tessuti intestinali e gli eosinofili di pazienti con ipereosinofilia esprimono il fattore di crescita tumorale-α (TGF-α) e TGF-β (413, 414). L'IL-4 agisce come induttore fisiologico dello switch di produzione di TGF-α e TGF-β (101). Anche gli eosinofili isolati da polipi nasali esprimono TGF-β; e ciò potrebbe spiegare le anormalità strutturali dei polipi nasali come la fibrosi (281, 282).

Gli eosinofili stimolati *in vitro* con IFNγ ionoforo del calcio A23187, o ionomicina, producono GM-CSF e IL-3 (193, 260). La produzione di GM-CSF è stata osservata anche in eosinofili stimolati con LPS ed inibita da IL-10 (364).

Superfici coniugate con fibronectina prolungano il tempo di sopravvivenza degli eosinofili attraverso un meccanismo che dipende dall'interazione tra fibronectina e VLA-4. Questo fenomeno può essere inibito da anticorpi anti-GM-CSF e anti-IL-3. Ciò conferma una modalità autocrina di produzione citochinica da parte degli eosinofili (13).

Il GM-CSF possiede la proprietà di modificare lo stato funzionale di VLA-4 da uno stato di alta affinità e una stato di bassa affinità (359).

Inoltre, gli eosinofili ottenuti dal liquido di lavaggio bronco-alveolare di pazienti asmatici, dopo stimolo allergenico, hanno mRNA positivo per IL-5 e GM-CSF (38). Attraverso ibridizzazione *in situ* è stato possibile documentare mRNA per IL-5 in tessuti intestinali di pazienti con morbo celiaco (79) e sindrome ipereosinofilica. L'IL-5 viene rilasciata dopo stimolazione con immunocomplessi IgA, IgE e IgG (88).

Recentemente è stato documentato che il TNF-α può produrre fibrosi polmonare attraverso il reclutamento degli eosinofili mediata dall'IL-5 (423). Inoltre, l'IL-5 e gli eosinofili sono necessari per l'instaurazione della broncoreattività conseguente a infezione acuta sostenuta da virus respiratorio sinciziale (328).

In frazioni altamente purificate di eosinofili è possibile, mediante reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), documentare mRNA per l'IL-4 (261, 271, 272). L'espressione di mRNA per l'IL-4 e l'IL-5 è stata documentata con biopsie bronchiali di soggetti asmatici (418).

Altre citochine vengono trascritte e/o prodotte dagli eosinofili. Attraverso la RT-PCR è possibile documentare mRNA per l'IL-6, l'IL-10, IL-12 e IL-16 (143, 145, 223, 250, 271). IL-10 e IL-12 sono in grado di attivare o sopprimere l'attività dei linfociti T (104).

Gli eosinofili sono in grado di produrre anche il fattore di crescita neuronale (NGF) e neurotropina-3. Pertanto, nelle vie respiratorie dei pazienti asmatici, i fattori neurotrofici di provenienza eosinofila potrebbero essere coinvolti nel rimodellamento, nell'iperinnervazione e nella iperreattività bronchiale, nonché nell'aumento numerico dei mastociti (177).

Recentemente il gruppo della Levi-Shaffer ha dimostrato che in eosinofili maturi è presente, sia a livello della membrana che a livello citoplasmatico, Stem Cell Factor (SCF) (151). SCF o c-kit ligando è una citochina dello stroma midollare importante per l'ematopoiesi e per la differenziazione, la crescita e l'attivazione dei mastociti.

Alcuni autori hanno dimostrato che C5a e fMLP in presenza di citocalasina B (255), MBP (188) e GM-CSF più RANTES o PAF (420) possono indurre gli eosinofili a produrre IL-8. Inoltre, gli eosinofili del sangue periferico di soggetti normali o di pazienti con sindrome ipereosinofilica esprimono le citochine pro-infiammatorie TNF-α e la chemochina MIP-1α (63). Le citochine chemiotattiche RANTES e IL-16, attive sugli eosinofili sono prodotte dalle stesse cellule e agiscono con modalità autocrine (223).

Il contributo di citochine e chemochine di derivazione eosinofila allo sviluppo e al mantenimento delle reazioni infiammatorie, deve essere anco-

ra chiarito. Infatti, i livelli di citochine generate dagli eosinofili sono più bassi rispetto ai livelli di produzione dei linfociti. Tuttavia, la particolare modalità di azione autocrina e paracrina di questi mediatori può avere una potenziale rilevanza patogenetica. Infine, dalla letteratura internazionale emrgono numerose evidenze che gli eosinofili e i mastociti contribuiscono in modo determinante al rimodellamento e alla fibrosi in diverse condizioni patologiche (214 bis).

Densità degli eosinofili

Gli eosinofili del sangue periferico sono cellule provviste di densità variabile in base alle quali possono essere separate per centrifugazione su gradiente (121). In alcune condizioni patologiche gli eosinofili virano, in senso morfologico, verso un fenotipo meno denso (25).

Un incremento della percentuale degli eosinofili ipodensi è stato riscontrato nell'asma, nella rinite allergica, e in particolare nella sindrome ipereosinofilica e sembra essere correlato alla gravità della malattia (203). Nei tessuti è stata documentata una predominanza di eosinofili ipodensi (302).

Gli eosinofili del sangue periferico di pazienti con sindrome ipereosinofilica presentano segni di rigonfiamento cellulare, possono essere vacuolati e sono provvisti di granuli specifici contenenti ECP e MBP di dimensioni ridotte (61, 65, 294).

Eosinofili normodensi possono essere trasformati in vitro in cellule ipodense dopo stimolazione con PAF, C5a e GM-CSF. Questa trasformazione morfologica lascia intravedere una relazione tra ipodensità e attivazione (195).

Mediante citometria a flusso è stato accertato che non esiste alcuna relazione tra densità ed espressione di CD32 e dei recettori Mac-1 e CR3 (152). Hodges e coll (165) hanno potuto documentare che gli eosinofili ipodensi rilasciano più LTC4 degli eosinofili normodensi sia nei soggetti normali che negli asmatici, mentre gli eosinofili normo- e ipodensi di soggetti normali producono più LTC4 degli eosinofili di pazienti asmatici. Altri autori (191) hanno dimostrato che eosinofili ipodensi di pazienti con sindrome ipereosinofilica generano minori quantità di PAF, dopo stimolo con sferule adsorbite con IgG, rispetto a cellule normodense di soggetti atopici, anche se le cellule ipodense sono in grado di metabolizzare PAF a liso-PAF più rapidamente.

Attualmente dalla letteratura internazionale non emerge alcun dato definitivo sulla possibile relazione tra densità e funzione biologica degli eosinofili, pertanto, la valutazione degli eosinofili ipodensi non rappresenta un parametro di attivazione attendibile.

Attivazione degli eosinofili e relative modificazioni fenotipiche

Gli eosinofili sono in grado di esprimere, *de novo*, particolari recettori dopo prolungata coltura con alcune citochine. Ad esempio, dopo incubazione con GM-CSF, o in presenza di IL-5 più TNF-α, o IL-3 più IFN-γ, gli eosinofili esprimono antigeni HLA-DR e alti livelli di ICAM-1, ed acquisiscono la capacità di processare e presentare l'antigene ai linfociti T (75, 389).

La stimolazione *in vitro* con varie citochine di eosinofili del sangue periferico induce l'espressione del marker precoce di attivazione, CD69, dell'α-catena del recettore per l'IL-2 (304) e della β2 integrina, CD113 (387). Negli eosinofili presenti nell'espettorato di soggetti asmatici si osserva una regolazione verso l'alto di CD11b, CD11c, CD67, CD69, HLA-DR (150, 251). Pertanto, gli eosinofili di pazienti asmatici, specialmente quelli derivati dal polmone, presentano alcuni fenotipi di attivazione, relativi a particolari funzioni biologiche.

Transduzione del segnale

L'interazione di alcuni agonisti con un recettore di superficie cellulare induce l'attivazione dell'enzima fosfolipasi (PLC) attraverso l'azione della proteina G sensibile alla tossina della B. Pertussis. Tra i vari agonisti il PAF e l'LTB4 attivano direttamente la PLC (200, 202).

Perché possa avvenire l'esocitosi degli eosinofili è necessaria l'attivazione di una proteina, non ancora identificata, in grado di legare ioni calcio insieme ad una ipotetica proteina associata alla membrana (126).

Altri studi hanno precisato un ruolo, nell'attivazione degli eosinofili, sostenuto dalla PLA2 e dall'acido arachidonico (7).

Il ruolo delle tirosino-chinasi nella transduzione del segnale mediato dall'IL-5 è stato messo in evidenza da Pardrak e coll (292). Molte tirosino-chinasi sono associate ai recettori per le citochine. Alam ha dimostrato che esistono due forme di chinasi Lyn (di 56 e 53 kDa) negli eosinofili (10). Tutte e due vengono fosforilate e attivate entro un minuto dalla stimolazione degli eosinofili con IL-5. La chinasi Lyn è costituzionalmente associata con il recettore β per l'IL-5, come dimostrato da studi di coprecipitazione. L'IL-5 stimola anche il legame della GPT con la p21 ras entro 1-3 minuti. La ras legata a GPT provoca la traslocazione di raf-1 alla membrana e alla sua attivazione.

Raf-1 successivamente fosforila la chinasi MEK, la quale attiva le chinasi MAP. Raf-1 e MEK vengono attivate entro tre minuti dalla stimolazione con IL-5. Negli eosinofili attivati sono presenti i due tipi di MEK, dal peso molecolare di 45 e 41 kDa. L'attività della chinasi MAP negli eosinofili ha un picco dopo 20 minuti. La concentrazione ottimale di IL-5 per la stimolazione delle chinasi, si colloca tra i 10^{-11} e i 10^{-10} M, che è in accordo con le altre attività biologiche svolte da questa citochina sugli eosinofili. JAK-2 è fisicamente associata con il recettore β per l'IL-5 ed è tirosino-fosforilato entro 3 minuti dallo stimolo con IL-5. JAK-2 attivato va incontro ad autofosforilazione *in situ*, e determina l'espressione di STAT 1 (p 91) (394).

L'aumentata sopravvivenza degli eosinofili indotta da GM CSF è specificamente mediata da JAK-2. In altre parole JAK-2 rappresenta un evento obbligatorio nel segnale antiapoptotico prodotto da GM CSF (218).

Eosinofili e malattie

Eosinofilia

Il conteggio degli eosinofili del sangue periferico è in equilibrio tra la quota degli eosinofili che migrano dal midollo osseo e quelli che entrano nei tessuti. In condizioni normali il numero degli eosinofili è inferiore a 0.4 x 10^9/l. Il conteggio varia con l'età, l'ora del giorno, (bassa il mattino, più alta la sera), l'esercizio fisico, gli stimoli ambientali e, in particolare, l'esposizione allergenica (296, 411).

Gli eosinofili sono numericamente più rilevanti (diverse centinaia di volte) nei tessuti rispetto al sangue periferico. Esistono situazioni patologiche in cui l'eosinofilia tissutale è prominente mentre è trascurabile o assente a livello del sangue. L'eosinofilia si accompagna a quelle situazioni patologiche in cui è in atto una risposta polarizzata di tipo TH2 spesso accompagnata da iper-IgE, anche se l'eosinofilia può manifestarsi isolata. L'eosinofilia è comunque presente in diverse situazioni patologiche a patogenesi incerta (tabella 6).

Eosinofilia e apoptosi

Le malattie accompagnate da ipereosinofilia sono dovute essenzialmente ad una prolungata sopravvivenza degli eosinofili. Alcuni studi *in vitro* hanno dimostrato che citochine come l'IL-3, l'IL-5 è il GM-CSF prolungano la sopravvivenza degli eosinofili impedendo l'apoptosi e la morte cellulare programmata (87, 343).

L'apoptosi è un processo biologico fondamentale caratterizzato da cambiamenti della morfologia cellulare, frammentazione del DNA, e perdita dei nucleoli. Gli eosinofili invecchiati in fase di apoptosi vengono riconosciuti e ingeriti intatti dai macrofagi autologhi.

Il meccanismo di IL-3, IL-5 e GM-CFS sull'eliminazione degli eosinofili è stato recentemente dimostrato (397).

L'effetto antiapoptotico di queste citochine sembra essere legato all'interazione del loro β recettore con le tirosino-chinasi, in particolare attraverso l'attivazionne sequenziale delle tirosino-chinasi Lyn and Syk (344).

ANTIMICROBICI	ANTI-INFIAMMATORI NON STEROIDEI	FARMACI NEUROTROPI
Ampicillina	Acetaminofene	Carbamazepina
Cefotaxime	Aspirina	Cloropromazina
Ciprofloxacina	Diclofenac	Desipramina
Dapsone	Fenbufen / Fenoprofen	Febarbamate
Etambutolo	Naproxene	Fluoxetina
Metronidazolo	Sulindac	Imipramina
Minociclina	Ibuprofen	Mefenesino Carbonato
Nitrofurantoina	Acido tolfenamico	Fenitoina
Acido para-aminosalicilico	Glafenina	Trazodone
Penicillina	Piroxicam	Trimipramina
Pentamidina	Tenidap	
Pirimetamina	Loxoprofen	
Pirimetamina / dapsone		
Pirimetamina / sulfadoxina		
Sulfadiazina	**CARDIOVASCOLARI**	**ANTIALLERGICI**
Sulfadimetoxina		
Sulfanilamide	Amiodarone	Albuterolo
Tetraciclina	Captopril	Beclometasone
Trimetoprim	Clofibrato	Cromoni
Trimetoprim / sulfamotossazolo	Pirindopril	
IPOGLICEMIZZANTI	**REUMATOLOGICI**	**ANTINEOPLASTICI**
Clorpropamide	Sali d'oro	Bleomicina
Tolozamide	Penicillamina	Metotrexate
GASTROINTESTINALI	**ALTRI AGENTI**	**PRODOTTI TERAPEUTICI DELLA MEDICINA ALTERNATIVA**
Cimetidina	Isotretinoina	L-triptofano
Mesalamina	Mezzi di contrasto iodati	Kamisyoyo-san
Ranitidina	Nichel	Saiboku-To (TJ96)
Sulfasalazina	NTZ gocce nasali	
	Metil fenidato	
DROGHE	**CITOCHINE**	**ORMONALI**
Cocaina	GM-CSF	Tamoxifene
Eroina		

Tabella 5. Farmaci associati a eosinofilia polmonare (dati della Food and Drug Administration).

MALATTIE ALLERGICHE RESPIRATORIE	MALATTIE RESPIRATORIE NON ALLERGICHE
Rinite allergica Asma allergico	Rinite non allergica associata a eosinofilia (NARES) Triade: asma, sensibilità all'ASA, poliposi nasale Sinusite cronica
EOSINOFILIA FARMACO INDOTTA	**MALATTIE DERMATOLOGICHE**
Infezioni parassitarie Angiostrongyliasis costaricensis Ascariasis Strongylodiasi Larva viscerale migrans Gnatostomiasi Filariasi: Eosinofilia polmonare tropicale Loiasi Oncocerciasi Schistosomiasi Fascicoliasi Clonorchiasi Paragonimiasi Fascicolopsiasi	Dermatite atopica Dermatite da contatto Malattie bollose Dermatosi gravidiche Orticaria Herpes gestationis NERDS (vedi nel testo) Pannicolite eosinofila Angioedema episodico Malattia di Kimura Iperplasia angiolinfoide Sindrome di Shulman (fascite eosinofila) Sindrome di Wells (cellulite eosinofila) Ulcere eosinofile della mucosa orale Follicolite pustolare eosinofila Vasculite necrotizzante ricorrente eosinofila
INFEZIONI MICOTICHE	**INFEZIONI VIRALI**
Aspergillosi Coccidioidomicosi	HIV-1 HTLV-1
INFEZIONI BATTERICHE	**MALATTIE NEUROLOGICHE**
Tubercolosi	Ematoma subdurale Meningite eosinofila
MALATTIE EMATOLOGICHE E TUMORI	**MALATTIE POLMONARI**
Sindrome ipereosinofila Sindrome di Sézary Morbo di Hodgkin Linfomi non Hodgkin Mastocitosi Tumori (a larghe cellule indifferenziate del polmone, carcinomi squamosi, cellule non cheratiniche della cervice uterina)	Infiltrazioni eosinofili polmonari indotte da farmaci e tossine. Eosinofilie polmonari da infezioni micotiche e parassitarie Sindrome di Löffler Invasione elmintica polmonare Filariasi polmonare Aspergillosi broncopolmonare Polmonite cronica eosinofila Polmonite acuta eosinofila Malattia di Churg-Strauss (polmonare) Neoplasie Granuloma eosinofilo (istiocitosi X) Ipereosinofilia idiopatica Granulomatosi broncocentrica Eosinofilia pleurica

segue

MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE	
Malattia da reflusso gastroesofageo	
Infezioni da *Helicobacter pylori*	
Colite ulcerosa	
Morbo celiaco	
Morbo di Crohn	
Colite collagenosica	**MALATTIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO**
Gastroenterite eosinofila	
Cirrosi biliare primitiva	Sindrome da Iper IgE
Colangite sclerosante	Sindrome di Omenn
Colangite eosinofila	Timona
Colecistite eosinofila	Rigetto di organi trapiantati
MALATTIE REUMATICHE	**MALATTIE DELL'APPARATO URINARIO**
Dermatomiosite	Nefrite interstiziale farmaco-indotta
Artrite reumatoide	Infezioni urinarie
Sindrome di Sjögren	Glomerulonefrite acuta post-strepitococcica
Sclerosi sistemica progressiva	Prostatite eosinofila
Malattia di Lyme	Cancro della vescica
Sinovite eosinofila idiopatica	Cistite eosinofila
Sindrome eosinofilia / mialgia	Dializzati
Sindrome da olio tossico	
Sindrome di Churg-Strauss	
ALTRE PATOLOGIE	
Embolie (da colesterolo)	
Effusioni peritoneali da radiazioni	

Tabella 6. Eosinofilia associata alle diverse patologie.

Recentemente è stato dimostrato che il Cross-linking di CD95 (antigene Fas) e CD69 porta all'apoptosi degli eosinofili (391). La stimolazione di Fas da parte del suo ligando (Fas L) non è sempre in grado di indurre apoptosi (219). Fas L è una proteina di membrana di tipo 11 di 40 kDa, appartenente alla famiglia di TNF. Sebbene inizialmente si credesse che l'espressione di Fas L fosse ristretta ai linfociti T attivati, successivamente è stato dimostrato anche in altri tipi cellulari (neutrofili, eritroblasti, tireociti etc.) o in cellule sottoposte a stimolo.

Il desametesone è in grado di indurre apoptosi degli eosinofili, ma non quella dei neutrofili (249). Perciò, l'apoptosi degli eosinofili umani, può contribuire alla risoluzione delle reazioni infiammatorie nelle quali l'accumulo degli eosinofili risulta prominente (296).

In questo contesto, un precedente studio aveva dimostrato che l'apoptosi degli eosinofili è notevolmente ritardata nelle malattie atopiche intrinseche ed estrinseche. Questo effetto sarebbe in gran parte mediato dalla produzione autocrina di fattori di crescita dagli stessi eosinofii (397).

Malattie allergiche

Nella rinite allergica gli eosinofili presenti nelle secrezioni rappresentano il 20-25% delle cellule, con incrementi stagionali nei soggetti pollinosici (43, 268).

Eosinofilia nasale, e a volte ematica, è caratteristico anche nella rinite non allergica associata a sindrome ipereosinofilica. Questi pazienti hanno una marcata eosinofilia nasale, una predisposizione alla poliposi, anamnesi allergologica negativa, livelli di IgE normali, tests cutanei negativi, normoreattività bronchiale, mancanza di sensibilità alla aspirina.

Eosinofilia nel secreto nasale è presente anche nei pazienti con poliposi nasale, i quali spesso presentano la triade: asma, sensibilità all'aspirina e poliposi nasale (174).

Nell'adulto, la gravità della sinusite cronica è correlata con l'eosinofilia (276).

Nell'asma, sia quando venga riconosciuta una causa allergica, sia nei casi in cui non è possibile dimostrare un fattore allergico, gli eosinofili dei tessuti dell'apparato respiratorio sono aumentati (27, 35, 130). Un reperto analogo è dimostrabile nelle forme di bronchite accompagnate da tosse cronica (124).

Nei pazienti con asma allergico di grado moderato, la provocazione bronchiale con allergene determina un significativo aumento di eosinofilinel sangue periferico positivi per l'IL -5 (144 bis).

Eosinofilia associata a trattamenti farmacologici

I farmaci possono indurre eosinofilia senza altra manifestazione sistemica, o interessare organi come il polmone, il rene e il cuore (tabella 6). La somministrazione terapeutica di GM-CSF determina eosinofilia ematica e tessutale e, meno comunemente, polmonite eosinofila e fibrosi cardiaca (29, 85).

La terapia ad alte dosi con IL-2 può indurre miocardite da infiltrazione eosinofila (327). Determinano eosinofilia anche l'IL-3 (8) e l'IL-4 (349).

Diversi agenti farmacologici possono provocare eosinofilia polmonare, in particolare anti-infiammatori non steroidei ed antibiotici (139). Perfino farmaci anti-allergici come il beclometasone o il disodiocromoglicato possono indurre eosinofilia polmonare (196, 226). La sintomatologia può instaurarsi gradatamente nell'arco di anni o può presentarsi acutamente con feb-

bre, dispnea, tosse e manifestazioni cutanee. Alcuni farmaci, in particolare il dantrolene (157), possono interessare anche la pleura.

La nefrite interstiziale può essere provocata dai seguenti farmaci: meticillina ed altri derivati della penicillina, anti-infiammatori non steroidei, cimetidina, sulfonamidi, captopril, allopurinolo, fenitoina, rifampicina, ciprofloxacina, aztreonam, triazolam e coumadin (157, 316).

La miocardite eosinofilica acuta necrotizzante rappresenta una rara complicanza dell'ipersensibilità alla ranitidina (184).

Forme di epatite accompagnate da eosinofilia sono state osservate in corso di trattamento con: minociclina, trisalicilato di colina, alotano, metossiflurano, salicil-salazosulfapiridina, ranitidina, carbamazepina, fenitoina e sulfamidici (224).

L'eosinofilia può manifestarsi anche in concomitanza con reazioni vasculitiche da farmaci (221).

Nella gastroenterocolite farmaco indotta è stata documentata eosinofilia in pazienti trattati con clozapina e naproxene (37, 115).

Reazioni da ipersensibilità e eosinofilia sono state riscontrate in soggetti in terapia con prodotti "naturali" a base di triptofano (sindrome eosinofilia-mialgia) (163). Il riscontro di eosinofilia è stato riportato dopo vaccinazione anti-epatite B (270).

Infezioni parassitarie

L'eosinofilia è una manifestazione prominente delle malattie parassitarie.

La capacità degli elminti di indurre risposte immunitarie di tipo TH2 e produzione di IL-5 può spiegare l'ipereosinofilia dei pazienti infestati da questi parassiti. Contrariamente alle infestazioni sostenute da elminti multicellulari, le infezioni provocate da parassiti unicellulari non sono accompagnate da ipereosinofilia (224, 409). Fanno eccezione due protozoi: *Dientamoeba fragilis* e *Isospora belli.*

Infezioni micotiche specifiche

Le due malattie associate a eosinofilia sostenute da agenti micotici sono l'aspergillosi broncopolmonare e coccidioidomicosi. L'eosinofilia ha il suo picco verso la seconda-terza settimana di malattia (29, 229).

Immunodeficienza acquisita e infezioni retrovirali

L'eosinofilia può accompagnare le infezioni sostenute da HIV per diversi motivi: insufficienza surrenale, leucopenia, concomitante terapia con GM-CSF, sindrome iper-IgE e dermatite esfoliativa, infezioni da citomegalovirus (241, 322, 287). L'ipereosinofilia accompagna anche le forme di leucemia/linfoma a cellule T sostenute da virus HTLV (298).

Sindrome ipereosinofilica (HES)

La HES idiopatica è una malattia leucoproliferativa d'origine sconosciuta caratterizzata da una persistente iperproduzione di eosinofili (406). La tendenza a danneggiare organi specifici come il cuore differenzia la HES da molte altre malattie con ipereosinofilia.

Non tutti i pazienti sviluppano, comunque, alterazione degli organi caratteristiche della HES. Le tre caratteristiche peculiari della malattia sono: un conteggio di eosinofili superiore a 1500/µl persistente da più di sei mesi; l'esclusione di malattie allergiche e parassitarie, o altre cause di ipereosinofilia; il coinvolgimento di organi. Questo ultimo criterio fa escludere i pazienti con eosinofilia benigna.

La HES è più comune nell'uomo rispetto alla donna (9: 1) e spesso si manifesta tra i 20 e i 50 anni, ma può esordire anche nell'infanzia. L'esordio, spesso insidioso, può essere contrassegnato da improvvise complicazioni cardiache o neurologiche. I sintomi iniziali più comuni sono rappresentati da stanchezza, dispnea, tosse, dolori muscolari, angioedema, febbre, rash cutaneo e lesioni retiniche (110). Una conta leucocitaria superiore a 90.000 cellule/µl è associato ad una prognosi infausta.

Generalmente gli eosinofili circolanti sono maturi. L'esame del midollo rileva una prevalenza di eosinofili e di loro procursori. In alcuni casi sono presenti anomalie cromosomiche (289).

La fibrosi endomiocardica rappresenta la causa principale di decesso (67). Sono stati descritti tre tipi di complicanze neurologiche (259): tromboembolia cerebrale a partenza cardiaca; encefalopatia (confusione, perdita di memoria, atassia); neuropatie periferiche.

Coinvolgimento del tratto digerente non è infrequente. Il coinvolgimento epatico può essere contrassegnato da epatite cronica attiva o da sindrome da istruzione della vena epatica. Per la maggior parte dei pazienti la causa di HES resta incerta. In alcuni pazienti si è potuta dimostrare una prolifera-

zione clonale degli eosinofili o una proliferazione clonale di linfociti di tipo TH2 (59, 194, 237). Diversi pazienti con quadro clinico ed ematologico di HES possono sviluppare più tardi linfomi a cellule T o leucemia linfoblastica acuta (18). Recentemente è stato riportato il caso di un paziente affetto da HES, con aumentata espressione a livello degli eosinofili di Bcl -2 (297 bis)repressore dell'apoptosi.

Le prime segnalazioni della malattia riportavano una sopravvivenza media di 9 mesi. Negli ultimi anni la prognosi è nettamente migliorata (215).

La malattia viene trattata con steroidi (290), chemioterapici (406) interferon α (44, 48) trapianto di midollo (108, 340), cardiochirurgia.

Linfomi

Il 15% circa di pazienti con linfoma di Hodgkin e il 5% circa dei pazienti con linfoma non-Hodgkin presentano una modesta eosinofilia periferica. Nella varietà istologica a sclerosi nodulare l'infiltrazione degli eosinofili si associa ad una prognosi peggiore (107).

Nel morbo di Hodgkin l'eosinofilia è correlata con l'espressione di RNA messaggero per l'IL-5 da parte delle cellule di Reed-Sternberg (320). L'eosinofilia può accompagnare anche alcuni linfomi a cellule B (274).

Nella sindrome di Sezary, l'alterata produzione di citochine da linfociti TH2 si associa a un incremento dei livelli di IgE e eosinofilia (34).

Malattie con coinvolgimento specifico di organi

Malattie della pelle e tessuti sottocutanei

Gli eosinofili partecipano all'infiltrato flogistico in numerose condizioni dermatologiche. Eosinofilia ematica e tessutale sono riscontro comune nella dermatite atopica (378, 216) e nelle dermatiti bollose, e in diverse forme di orticaria (247).

E' stata identificata inoltre una malattia poco comune caratterizzata dall'associazione di noduli paraarticolari, eosinofilia, reumatismo, dermatite e gonfiore (definita con l'acronimo NERDS) (422).

Nella pannicolite eosinofilica è costante una prominente infiltrazione eosinofila del grasso sottocutaneo (6). Altre malattie associate a pannicolite eosinofilica comprendono la dermatite atopica e da contatto, la cellulite eosinofilica, la toxocariasi, la poliarterite nodosa, e in concomitanza con diabete, tumori, morsi di artropodi e parotite ricorrente cronica (181).

Sebbene l'eosinofilia non accompagni generalmente l'angioedema, è stata identificata un'entità distinta di angioedema episodico associato a eosinofilia e caratterizzato da prurito, febbre, aumento ponderale, elevate IgM sieriche (133).

L'eosinofilia è un reperto comune della malattia di Kimura (masse a livello del collo e della testa in maschi orientali) e nell'iperplasia angiolinfoide (84, 119).

Nella sindrome di Shulman (fascite eosinofila) è presente una notevole eosinofilia ematica accompagnata da eritema, rigonfiamento e indurimento delle estremità spesso conseguenti ad esercizio fisico (86).

Rigonfiamento delle estremità e eosinofilia (nel 50% dei casi) caratterizzano anche la sindrome di Wells (cellulite eosinofila) (1).

Nelle ulcere della mucosa orale è spesso presente un infiltrato eosinofilo (100). Infiltrati misti di eosinofili e neutrofili, caratterizzano la follicolite pustolare eosinofila descritta in soggetti sani e in pazienti affetti da HIV e emopatie (248). Un'ultima entità patologica in cui vengono coinvolti gli eosinofili, è la vasculite necrotizzante cutanea ricorrente (54).

Malattie polmonari

Le malattie polmonari in cui vengono coinvolti gli eosinofili sono un gruppo di patologie eterogenee che hanno in comune la massiva presenza di eosinofili nell'infiltrato cellulare infiammatorio delle vie aeree e del parenchima polmonare (11, 19).

L'infiltrazione polmonare eosinofila può essere indotta da agenti chimici e tossine.

L'esposizione professionale alla gomma, al silicato di alluminio, ai solfiti, al veleno di scorpione sono in grado di produrre eosinofilia polmonare (24, 325, 332).

Nella sindrome di Löffler il passaggio transpolmonare di larve di elminti (*Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercolaris*) che invadono gli alveoli polmonari, produce eosinofilia polmonare transitoria (227). Alcuni elminti (paragonimus) prediligono localizzarsi direttamente nel parenchima polmonare.

Si possono verificare inoltre delle massive invasioni di elminti per via ematogena come in caso di toxocariasi (309).

Nella eosinofilia polmonare tropicale gli agenti eziologici sono la *Wuche - reria bancrofti* e, meno comunemente, la *Brugia malay* (337, 284). Risposte immunologiche indotte dall'*Aspergillus fumigatus* (elevate IgE e IgG antigene specifiche e eosinofilia), spesso a carico di vie aree alterate, sono responsabili dell'aspergillosi brancopolmonare allergica (228).

Nella polmonite eosinofila cronica, una malattia a eziologia sconosciuta, che colpisce prevalentemente le femmine dopo i 30 anni, i sintomi sono rappresentati da tosse, febbre, dipnea, perdita di peso e eosinofilia nel 90% dei casi (175).

La polmonite eosinofila acuta, malattia a prevalenza maschile, è caratterizzata da un esordio improvviso con tosse, dispnea, febbre e eosinofilia del tessuto polmonare e come la forma cronica risponde in maniera eccellente ai glicocorticoidi (299).

Eosinofilia polmonare può accompagnare anche neoplasie polmonari primarie o metastatiche (166). Più raramente l'eosinofilia polmonare è presente nella tubercolosi (384). Nel granuloma eosinofilo (Istiocitosi X), caratterizzato da tosse non produttiva, dispnea, dolore toracico di origine pleurica, febbre, emottisi, la TAC mette in evidenza le tipiche cisti e noduli. Gli eosinofili sono presenti nelle lesioni polmonari in numero varibile e non predominano come in altre affezioni polmonari, mentre le cellule tipiche presenti sono le cellule HX originate dalle cellule di Langerhans (367).

L'eosinofilia pleurica è abbastanza comune nelle effusioni pleuriche dopo manovre di toracentesi e chirurgia toracica (315).

In pazienti con malattie polmonari interstiziali, eosinofilia nel liquido di lavaggio broncoalveolare è stata documentata nella fibrosi polmonare idiopatica, nella sarcoidosi, nel lupus eritematoso sistemico e nella polmonite da ipersensibilità (33).

Malattie dell'apparato digerente

Le malattie da reflusso gastroesofageo presentano, a livello dell'esofago, eosinofili intraepiteliali (412). Nelle lesioni gastriche prodotte da *Helicobacter pylori*, il riscontro di eosinofili è un fenomeno comune (179). Analoghi rilievi si possono fare nella colite ulcerosa, nel morbo di Crohn, nel morbo celiaco e nella colite collagenosica (30).

La gastroenterite eosinofila è invece una malattia poco frequente caratterizzata da sintomi gastroenterici, eosinofilia e infiltrazione eosinofila della parete gastrointestinale (211). La risposta ai glicocorticoidi è generalmente buona.

A livello epatico nella cirrosi biliare primitiva (421), nella colangite sclerosante (140), nella colangite eosinofila (312) e nella colicistite eosinofila (68), gli eosinofili possono caratterizzare il quadro anatomopatologico.

Recenti studi documentano che eosinofili attivati partecipano alle reazioni infiammatorie intestinali, secondarie a allergia alimentare ed influiscono sulla produzione locale di IL -5 (131 bis).

Malattie neurologiche

Una marcata eosinofilia tessutale è presente a livello delle membrane nell'ematoma subdurale in corso di organizzazione (137) e nella meningite eosinofila (409).

Malattie reumatiche

Eosinofilia può essere presente nella dermatomiosite e nelle forme gravi di artrite reumatoide (410), sclerosi sistemica progressiva, e sindrome di Sjögren complicata da polimiopatia e vasculite (31).

Eosinofilia del liquido sinoviale maggiore del 10% si incontra nella malattia di Lyme e nella sinovite eosinofila idiopatica, caratterizzata da artrite monolaterale che si sviluppa dopo un trauma minimo (15, 183).

La sindrome eosinofilia-mialgia e la sindrome da olio tossico sono molto simili per alcuni aspetti: l'una è dovuta all'ingestione di prodotti a base di L-triptofano, l'altra all'assunzione di olii adulterati (182). In queste due malattie multisistemiche il ruolo dell'eosinofilia rimane ancora da definire.

La sindrome di Churg-Strauss è una forma di vasculite associata a eosinofilia (244, 220). I criteri più tipici per definire questa sindrome sono rappresentati da: asma, eosinofilia, mono- e polineuropatia, infiltrati polmonari, anomalie dei seni paranasali, rilievi bioptici di vasculite con eosinofilia extravascolare. Oltre il 50% dei pazienti presenta coinvolgimento cardiaco.

Malattie dell'apparato urinario

Gli eosinofili possono essere facilmente osservati nelle urine fresche usando la colorazione di Hansel (278). Si può avere eosinofiluria nei pazienti con nefrite interstiziale acuta farmaco-indotta, nelle infezioni urinarie, nella

glomerulonefrite acuta post-streptococcica (71), nella prostatite eosinofila (225) e nel cancro vescicale (233).

La cistite eosinofila colpisce principalmente i bambini e ha una eziologia sconosciuta. Nella maggior parte dei casi ha un decorso benigno con risoluzione spontanea, ma in alcuni casi può progredire verso una distruzione della vescica e una insufficienza renale (205).

Anche i pazienti sottoposti a dialisi possono avere una moderata eosinofilia (210)

Malattie del sistema immunitario

Alcune immunodeficienze primarie sono associate a eosinofilia. La sindrome da iper-IgE è caratterizzata da ascessi stafilococcici ricorrenti, prurito, dermatite, ipergammaglobulinemia E ed eosinofilia (164).

Eosinofilia è presente anche nella sindrome di Ommen, una variante dell'immunodeficienza . combinata grave, caratterizzata, poco dopo la nascita, da difficoltà dell'accrescimento, eritrodermia, desquamazione, diarrea, epato-splenomegalia, iper-IgE. Nella patogenesi di questa sindrome, iI ruolo svolto dai linfociti TH2 sembra essere di primaria importanza (56, 324, 386).

Eosinofilia midollare è stata documentata in pazienti con timoma (112).

Una infiltrazione di eosinofili è costante nel rigetto di allotrapianti di polmone (307), rene (12) e fegato (243). La presenza di eosinofilia, nel caso di trapianto cardiaco non sembra, invece, essere indicativa di rigetto (138). Eosinofilia ematica e tessutale si riscontrano in una fase precoce del processo di rigetto; il conteggio degli eosinofili e i livelli di granuloproteine sono correlati con la prognosi, la gravità e la risposta alla terapia (28, 73, 114, 240, 208).

Altre patologie

Nelle embolie è di comune riscontro eosinofilia e eosinofilosuria (238, 408). Effusioni peritoneali con eosinofilia sono state anche osservate dopo irradiazione della regione addominale.

Tecniche di laboratorio

Isolamento degli eosinofili da sangue periferico

Materiali

EDTA; N-formilmetionil-leucil-fenilalanina (f-met-peptide); Soluzione salina tamponata (PBS); Percoll.

Procedimento

Il Percoll, alla densità di 1,130 g/cm^3 , viene diluito con PBS concentrato 10 volte al fine di ottenere un osmolarità di 310-320 m Osm/Kg.

La soluzione di Percoll diluita con PBS va a costituire soluzioni al 65% e 75% di Percoll.

5 ml di Percoll al 65% vengono versati in una provetta in policarbonato da 15 ml. Sotto il Percoll al 65%, con una pipetta Pasteur, si stratifica delicatamente una soluzione di Percoll al 75%. 30 ml di sangue periferico vengono versati in una provetta di polcarbonato da 50 ml contenente EDTA allo 0,3%. Si aggiunge f-met-peptide a 10^{-6-7} M e si incubano le cellule a 37°C per 15 minuti. Successivamente, si stratificano delicatamente 5 ml di sangue sopra il gradiente discontinuo bifasico di Percoll precedentemente preparato e si centrifuga la provetta a 400 x g, per 25 minuti a 22°C. Infine, si procede alla delicata aspirazione della banda interposta tra le due fasi di Percoll e costituita da granulociti eosinofili (222).

Purificazione degli eosinofili (tecnica di Vadas)

Materiali

DNasi (30 mg/l); siero fetale bovino (FCS) al 10%, inattivato a 56°C per 1 ora; metrizamide; Minimal essential medium (MEM); tampone di Tyrode (destrosio 1g/l; NaHCO3, 0,2 g/l; KCl, 0,2 g/l; Na Cl, 8 g/l; Na2 HPO4, 0,05 g/l).

Procedimento

Preparare un gradiente discontinuo di metrizamide. Allestire una soluzione di metrizamide al 30% in tampone di tyrode contenente DNasi (30 mg/l). La densità dev'essere intorno a 1,16 g/l e l'osmolarità intorno a 540 m Osm/l. Si preparano soluzioni con densità da 1,10 a 1,13 g/l impiegando

come diluente il tampone di tyrode / Dnasi al 18-25% (peso / volume). La densità della metrizamide è indicata nello schema seguente:

100%	densità (g / l)
18	1,09
20	1,11
22	1,12
23	1,125
24	1,13

Stratificare aliquote di 2 ml di soluzioni di densità decrescente in una provetta conica da 15 ml. Stratificare 5-10 x 10^7 leucociti in una quantità di 2 ml di MEM / FCS / Dnasi.

In ogni provetta sono contenuti 5 / 6 strati di differente densità.

Centrifugare per 45 min. a 22° C a 1200 x g.

Prelevare gli eosinofili e contarli, tra gli strati di densità compresa tra 1,12 e 1,13 g. Con questa metodica si possono ottenere popolazioni purificate di eosinofili pari all'80-100% quando la loro percentuale nel sangue periferico è di circa il 3%. La vitalità degli eosinofili così ottenuti è superiore al 95% (386).

Altri metodi di valutazione della funzione degli eosinofili

Recentemente è stata messa a punto una tecnica di monitoraggio della adesione e della degranulazione degli eosinofili nella quale viene valutata la funzione di 1000 / 4000 eosinofili in piastre da microtitolazione. La metodica permette la valutazione dinamica dell'attivazione degli eosinofili e può essere impiegata per misurare fattori di attivazione solubili o per studiare l'attivazione degli eosinofili indotta da proteine legate su fase solida (306).

Un utile indicatore della degranulazione degli eosinofili *in vivo* è rappresentato dal dosaggio di EDN / EPX nelle urine (64).

Ringraziamento

Un ringraziamento a Elena Tabasso per il mirabile impegno dimostrato nella realizzazione al personal computer del testo di questa monografia.

Bibliografia

1. Aberer W., Konrad K., Wolff K.: Wells' syndrome is a distinctive disease entity.and not a histologic diagnosis. J. Am. Acad Dermatol 1988; 18: 105.

2. Abu-Ghazaleh R.L., Fujisawa T., Mestecky J., Kyle R.A. e Gleich G.J.: IgA-induced eosinophil degranulation. J. Immunol. 1989; 142: 2393.

3. Abu-Ghazaleh R.I., Dunette S.L. Loegering D.A. et al.: Eosinophil granule proteins in peripheral blood granulocytes. J.Leukoc Biol. 1992; 52: 611.

4. Ackerman S.J., Clark M.A., Zhon Z. et. al.: Human eosinophil lysophospholipase (Charcot-Leyeden crystal protein): molecular cloning expression, and potential function in asthma. In: Gleich G.J., Kay A.B. editors: Eosinophils in allergy and inflammation New York, 1994, Marcel Dekker, pp 21-54.

5. Ackerman S.J., Corrette S.E., Rosemberg H.F.: Molecular cloning and characterization of human eosinophil Charcot-Leyden crystal protein (lysophospholipase). J. Immunol. 1993; 150: 456.

6. Adame J., Cohen P.R.: Eosinophilic panniculitis: diagnostic consideration and evalutation. J. Am. Acad Dermatol. 1996; 34: 229.

7. Aebischer C.P., Pasche I, Jorg A. Nanomolar arachidonic acid influences the respiratory burst in eosinophils and neutrophils induced by GTP-binding protein. A comparative study of the respiratory burst in bovine eosinophils and neutrophils. Eur J. Biochem 1993; 218: 699.

8. Aglietta M., Sanavio F., Stacchini A. et al.: Interleukin-3 in vivo. Kinetic of response of target cells. Blood 1993; 82: 2054.

9. Aizawa T., Tamura G., Ontsu H., Takashima T.: Eosinophil and neutrophil production of leukotriene C4 and B4: comparison of cells from asthmatic subject and healthy donors. Ann. Allergy 1990; 64: 287.

10. Alam R., Forsythe P., Staffard S., Fukuda Y.: Transforming factor β abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induce their apoptosis. J. Exp. Med. 1994; 179: 1041.

11. Allen JN, Davis WE.: Eosinophilic lung diseases. Am. J. Respir Crit. Care Med. 1994; 150: 1423.

12. Almirall J., Campistol JM., Sole M. et al.: Blood and graft eosinophilia as a rejection index in kidney transplant. Nephron 1993; 65: 304.

13. Anwar A.R., Moqbel R., Walsh G.M. et al.: Adhesion to fibronectin prolongs eosinophil survival. J. Exp. Med. 1993; 177: 839.

14. Anwar A.R., Walsh G.M., Cromwell O. et al.: Adhesion to fibronectin primes eosinophils via alpha 4 beta 1 (VLA-4). Immunology 1994; 82: 222.

14bis. Armetti A., Admon D. Solomon A., Levi-Schaffer: Mast cells and eosinophils. Their role in tissue remodelling. ACI International 1999; 11: 22.

15. Atanes A., Fernandez V., Nunez R. et al.: Idiopathic eosinophilic synovitis: case report and review of the literature. Scand J. Rheumatol. 1996; 25: 183.

16. Baggiolini M.: Chemokines and leucocyte traffic. Nature 1998; 392: 565.

17. Baggiolini M., Dewald B., Moser B.: Human chemokines: an update. Annu. Rev. Immunol. 1997; 15: 675.

18. Bain B.J.: Eosinophilic leukaemias and the idiophatic hypereosinophilic syndrome. Br. J.Haematol. 1996; 95: 2.

19. Bain G.A., Flower CD.: Pulmonary eosinophilia. Eur J. Radiol. 1996; 23: 3.

20. Barker R.L., Gleich G.J., Pease L.R.: Acidic precursor revealed in human eosinophil granule major basic protein c DNA. J.Exp: Med: 1988; 168: 1493.

21. Barker R.L., Loegering D.A., Ten R.M., Hamman K.J., Pease L.R., Gleich G.J.: Eosinophil cationic protein cDNA. Comparison with other toxic cationic proteins and ribonucleases. J. Immunol. 1989; 143: 952.

22. Barker R.L., Loegering D.A., Arakawa K.C., Pease L.R., Gleich G.J.: Cloning and sequence analysis of the human gene encoding eosinophil major basic protein. Gene 1990; 86: 285.

23. Bartemes K.R., M.C. Kinny S., Gleich G.J., Kita H.: Endogenous platelet-activating factor is critically involved in effector functions of eosinophils stimulated with IL-5 or IgE. J. Immunol. 1999; 162: 2982.

24. Bascom R., Fisher J.F., Thomas R.J. et al.: Eosinophilia, respiratory symptoms and pulmonary infiltrates in rubber workers. Chest.1988; 93: 154.

25. Bass D.A., Grovner W.H., Lewis I.G., Szejda P., de Chatelet L.R., Mc call C.E.: Comparison of human eosinophil from normal and patients with eosinophilia J. Clin. Invest. 1980; 66: 1265.

26. Baumheuter S., Singer M.S., Henzel W. et al.: Binding of L-selectine to the vascular sialomucin CD34. Science, 1993; 262: 436.

27. Beasley R., Roche W.R., Roberts A.J., Holgate S.T.: Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 139: 806.

28. Ben- Ari Z., Dhillon A.P., Garwood L et al.: Prognostic value of eosinophils for therapeutic response in severe acute hepatic allograft rejection. Transplant Proc. 1996; 28: 3624.

29. Bergner R.K., Bergner A.: Marked peripheral eosinophilia; a clue to allergic bronchopulmonary aspergillosis in office practice. New Engl. Reg. Allergy Proc. 1985; 6: 367.

30. Bischoff S.C., Wedemeyer J., Herrmann a et al.: Quantitative assessment of intestinal eosinophils and mast cells in inflammatory bowel disease. Histopathology 1996; 28: 1.

31. Bloch K.J., Buchanan W.E., Wohl M.J.: Sjögren's syndrome: a clinical, pathologic, and serological study of 62 cases. Medicine 1965; 44: 187.

32. Bodhner B.S., Luscinskas F.W., Gimbrone M.A. et al.: Adhesion of human basophils and eosinophils to IL-1 Activited human vascular andothelial cells: contribution of endothelial cells adhesion molecules. J.Exp: Med. 1991; 173: 1552.

33. Boomars K.A., Wagenaar S.S., Mudler P.G., et al.: Relationship between cells obtained by bronchoalveolar lavage and survival in idiophatic pulmonary fibrosis. Thorax 1995; 50: 1087.

34. Borish L., Dishuk J., Cox L. et al.: Sézary syndrome with elevated serum IgE and hypereosinophilia: role of dysregulated cytokine production. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 123.

35. Bousquet J., Chaner P., Lacoste J.Y. et al.: Eosinophilic inflammation in asthma N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1033.

36. Boyce J.A., Friend D., Matsumoto R. et al.: Differentiation in vitro of hybrid eosinophil basophil granulocyte-autocrine function of an eosinophil development intermediate. J. Exp. Med. 1995; 182: 49.

37. Bridges A.J., Marshall J.B., Diaz A.A.: Acute eosinophilic colitis and hypersensivity reaction associated with naproxen therapy. Am. J. Med. 1990; 89: 526.

38. Broide D.H., Paine M.M., Firestein G.S.: Eosinophil express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatic. J. Clin. Invest. 1992; 90: 1414.

39. Bruijnzeel P.L., Kok P.T., Hameling M.L., Kijne A.M., Verhagen J.: Exclusive leukotriene C4 synthesis by purified human eosinophils induced by opsonized zymosan. FEBS Letts. 1985; 316: 350.

40. Burke L.A., Crea R.E.G., Wilkinson J.R.W., Arm. J.P. Spur B.W., Lee T.H.: Comparison of the generation of platelet activating factor and leukotriene C4 in human eosinophils stimulated by unopsonyzed zymosan and the calcium ionophore A23187: the effect of nedocromil sodium. J. Allergy Clin. Immunol. 1990; 85: 26.

41. Butterfield J.H., Gleich G.J.: Interferon-α treatment of six patients with idiopathic hipereosinophilic syndrome. Ann. Intern. Med. 1994; 121: 468.

42. Butterfield J.H., Leiferman K.M., Abrams J. et al.: Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. Blood 1992; 79: 688.

43. Butterfield J.H., Leiferman K.M.: Eosinophil-associated diseases. In: Smith H., Cook R.M., Eds. The immunopharmacology of eosinophils. London 1993 Academic Press.

44. Butterfield JH., Gleich G.J. Interferon-α treatment of six patients with the idiophatic hypereosinophilic syndrome. Ann. Intern. Med. 1994; 121: 648.

45. Butterworth A.E., Sturrock R.F., Houba V., Rees P.H.: Antibody-dependent cell mediated damage to schistosomula in vitro. Nature 1974; 252: 503.

46. Butterworth A.E., Vadas M.A., Wassom D.L. et al.: Interactions between human eosinophils and schistosomules of Schistosoma mansoni II. The mechanism of irreversible eosinophil adhernce. Exp. Med. 1979; 150: 2456.

47. Butterworth AE, Wassom D.L., Gleich G.J., Loegering D.A. David J.R.: Damage to schistosomula of schistosoma mansoni induced directly by eosinophil major basic protein. J. Immunol. 1979; 122: 221.

48. Canonica G.W., Passalacqua G., Pronzato C. et al.: Effective long-term alpha-interferon treatment for hypereosinophilic syndrome. J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 93: 131.

49. Capron M., Capron A.: The IgE receptors of human eosinophils. In: Allergy and inflammation (ed. A.B. Kay) 1987; Academic, London pp 1511.

50. Capron M., Grangette C., Torpier G., Capron A.: The second receptor for IgE in eosinophil effector function. Chem. Immunol. 1989; 47; 128.

51. Capron M., Soussi Gounni A., Morita M., et al.: Eosinophils: from low-to high-affinity immunoglobulin E receptors. Allergy 1995; 50 (suppl. 25): 20.

52. Capron M., Truong M.J., Aldebert D., et al.: Heterogeneus expression of CD23 epitopes by eosinophils from patients. Relationship with IgE-mediated function. Eur. J. Immunol. 1991; 21: 2423-29.

53. Caux C., Favre C., Saeland S. et al.: Sequential loss of CD 34 and class II MHC antigens on purified cord blood hematopoietic progenitors cultured with IL-3: characterization of CD34 -, HLA DR + cells. Blood. 1989; 74: 1287.

54. Chen K.R., Su W.P., Pittelkow M.R. et al.: Eosinophilic vasculitis syndrome: recurrent cutaneous eosinophilic necrotizing vasculitis. Seminar Dermathol 1995; 14: 106.

55. Chihara J., Plumas J., Gruart V. et al.: Characterization of a receptor for interleukin 5 on human eosinophils: variable expression and induction by granulocyte-macrophage colony stimulating factor. J. Exp. Med. 1990; 172: 1347.

56. Chilosi M., Facchetti F., Notarangelo L.D. et al.: CD30 cell expression and abnormal soluble Cd30 serum accumulation in Omenn's syndrome: evidence for a T Helper 2-mediated condition. Eur. J. Immunol. 1996; 26: 329.

57. Chusid M.J., Dale D.C., West B.C. et al.: The hypereosinophilc syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore) 1975; 54: 1

58. Clark S.C., Kamen R.: The human hematopoietic colony stimulating factors. Science 1987; 236: 1229.

59. Cogan E., Schanclemè L., Crusiaux A. et al.: Clonal proliferatiom of tipe 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. New Engl. J. Med. 1994; 330: 535.

60. Collins P.D., Marleau S., Griffiths-Johnson D.A., Jose P.J. Williams T.J.: Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. J. Exp. Med. 1996; 182: 1169.

61. Connell J.T.: Morphological changes in eosinophils in allergic disease. J. Allergy 1968; 41: 1-9.

62. Corte G., Moretta L., Damiani G. Mingari M.C., Bargellesi A.. Surface antigens specifically expressed by activated T cells in humans. Eur. J. Immunol. 1981; 11: 162.

63. Costa JJ, Matossian K, Resnick et al.: Human eosinophils can express the cytokines tumor necrosis factor-α and macrophage inflammatory protein-1α. J. Clin. Invest. 1993; 91: 2673.

64. Cottin V., Deviller P., Tardy F.,Cordier J.F.: Urinary eosinophil-derived neurotoxin / protein X: a simple method for assessing eosinophil degranulation in vivo. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 101: 116.

65. Coulfield J.P., Hein A., Rothenburg M.E. et al.: A morphometric study of normodense and hypodense human eosinophils that are derived *in vivo* and *in vitro*. Am. J. Pathol. 1990; 137: 27.

66. Cromwell O., Moqbel R., Fitzharris P. et al.: Leukotriene C4 generation from human eosinophilis stimulated with IgG-Aspergillus fumigatus antigen immune complexes. J. Allergy Clin. Immunol: 1988; 82: 535.

67. Cromwell O., Wardlaw A.J., Champion A., Maqbel R., Osei D., Kay A.B.: IgG-dependent generation of platelet activating factor by normal and low density human eosinophils. J. Immunol. 1990; 145: 1862.

68. Dabbs D.J.: Eosinophilic and lymphoeosinophilic cholecystitis. Am. J. Surg. Pthol 1993; 17: 497.

69. Daffern P.J., Pfeifter P.H., Ember J.A., et al.: C3a is a chemotaxin for human eosinophils but not for neutrophils. I. C3a stimulation of neutrophils is secondary to eosinophil activation. Exp: Med 1995; 181: 2119.

70. Dalal B.I., Das K.C., Dutta T.K. et al.: Local and systemic eosinophilia in patients with carcinoma of the uterine cervix undergoing radiation therapy: correlation with radiation response. Clin. Oncol. 1992, 4: 18.

71. Date A., Jacob M., Johny K.V.: Eosinophilic leukocytes in diffuse proliferative and exudative glomerulonephritis. Am. J. Trop. Med. Hyg 1977; 26: 1028.

72. Daugherty B.L., Siciliano S.J., De Martino J.A., Malcovitz L., Sirotina A., Springer M.S.: Cloning expression and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor. J. Exp. Med. 1996; 183: 2349.

73. De Groen P.C., Kephart G.M., Gleich G.J., et al.: The eosinophil as an effector cell of the immune response during hepatic allograft rejection. Hepatology 1991, 13, 1117.

74. De Maria R., Testa U., Lucchetti L. et al.: Apoptotic role of Fas / Fas ligand system in the regulation of erythropoiesis. Blood 1999, 93: 796.

75. Del Pozo V., De andres B., Martin et al.: Eosinophil as antigen-presenting cell: activation of T cell clones and T cell hybridoma by eosinophils after antigen processing. Eur. J. Immunol. 1992; 22: 1919.

76. Del Pozo V., de Arruda-Chaves E., de Andres B., et al.: Eosinophils

transcribe and translate messenger RNA for inducible nitric oxide synthase. J. Immunol. 1997; 158: 859.

77. Denburg J.A., Teliziyn S., Messner H. et al.: Heterogenity of human peripheral blood eosinophil-type colonies: evidence for a common basophil-eosinophil progenitor. Blood: 1985; 66: 312.

78. Dent L.A., Strath M., Mellor A.L., Sanderson C.J.: Eosinophilia in Transgenic mice expressing interleukin-5. J. Exp. Med. 1990; 172: 1425.

79. Desremanx P., Janin A., Colombel J.F. et al.: Interleukin 5 messenger RNA expression by eosinophils in the intestinal mucosa of patients with coeliac disease. J. Exp. Med. 1992; 175:293.

80. Di Persio J., Billing P., Kaufman S., Eghtesady P., Williams R.E., Gasson J.C.: Characterization of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor. J. Biol. Chem. 1988; 263: 1834.

81. Di Scipio R.G., Daffern P.J., Jagels M.A., Broide D.H. Sriramarao P.: A comparison of C3a and C5a-mediated stable adhesion of rolling eosinophils in postcapillary venules and transendothelial migration *in vitro* and *in vivo*. J. Immunol. 1999; 162: 1127.

82. Diamond M.S., Staunton D.E., De Fourgerollers A.R. et al.: ICAM-1 (CD54): a counter-receptor for Mac-1 (CD 11b / CD18). J. Cell. Biol. 1990; 111: 3212.

83. Dobrina A., Menegazzi R., Carlos T.M. Et al.: Machanism of eosinophil adherence to cultured vascular andothelial cells: eosinophils bind to the cytokine-induced endothelial ligand vascular cell adhesion molecule-1 via the very late antigen-4 receptor. J.Clin: Invest. 1991; 88: 20.

84. Don D.M., Ishiyama A., Johnstone A.K. et al.: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and vascular tumors of the head and neck. Am. J. Otolaryngol. 1996; 17: 240.

85. Donhuijsen K., Haedcke C., Hattenberger S. et al.: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-related eosinophilia and Loffler's endocardits. Blood 1992; 79: 2798 (letter).

86. Doyle JA Ginsburg WW. Eosinophilic fascitis. Clin. Med. North Am. 1989; 73: 1155.

87. Druilhe A., Cai Z., Haile S., Chonaib S., Pretolani M.: Fas-mediated apoptosis in cultured human eosinophils. Blood 1996; 87: 2822-2830.

88. Dubuquoi S.P., Desreumax P., Janin A. et al.: Interleukin 5 synthesis by

eosinophils: association with granules and immunoglobulin-dependent secretion.J. Exp. Med. 1994; 179: 703.

89. Dvorak A.M., Ackerman S.J.: Ultrastructural localization of the Charcot-Leyden crystal protein (lysophospholipase) to granules and intragranular crystals in mature human basophils. Lab. Invest. 1989; 60: 557.

90. Dvorak A.M., Mhin M.C. J.r., Osage J.E., Kwan T.H., Austen K.F., Wintroup B.U.: Bullous pemphigoid, an ultrastructural study of the inflammatory response: eosinophil, basophil and mast cell granule changes in multiple biopsies from one patient. J. Invest. Dermatol 1982; 78: 91.

91. Dvorak A.M., Onderdonk A.B., Mc Cleod R.S. et al.: Ultrastructural identification of exocytosis of granules from human gut eosinophils *in vivo*. Int. Arch. Allergy Immunol. 1993; 102: 33.

92. Dvorak A.M.: Ultrastructural studies on mechanism of human eosinophil activation and secretion in: Eosinophil in allergy and inflammatin (eds G.J. Gleich, A.B. Kay) p.p. 159-209 1994 Marcel Dekker, New York.

93. Dvorak A.M., Letorneau L., Login G.R., Weller P.F., Ackermann S.J.: Ultrastructural localization of the Charcot-Leyeden crystal protein (Lysophospholipase) to a distinct crystalloid-free granule population in mature human eosinophils. Blood: 1988; 72: 150.

94. Ebisawa M., Liu M.C., Yamada R. et al.: Eosinophil transendotelial migration induced by citokine. II. Potentiation of eosinophil transendothelial migration by eosinophil-active citokine. J. Immunol. 1994; 152: 4590.

95. Egesten A., Alumets J., Von Mecklenburg C., Plamegren M., Olssen. I.: Localization of eosinophil cationic protein, major basic protein and eosinophil peroxidase in human eosinophils by immunoelectron microscopic technique. J.Histochem. Cytochem. 1986; 34: 1399.

96. Egesten A., Calafat J., Weller P.F. et al.: Localization granule proteins in human eosinophil bone marrow progenitors. Int. Arch. Allergy Immunol. 1997; 114: 130.

97. Ehrlich P. & Lazarus in: Histology of the blood: Normal and Pathological (ad./trans W. Meyers). Cambridge University Press, Cambridge 1900, p. 148.

98. Ehrlich P.: Veber die specifischen granulation des Blutes. Arch. Anat. Phisiol. Lpz., 3; Phisiol Abt., 571: 1879.

99. Ellis A.G.: The Patological anatomy of bronchial asthma. Am. J. Med. Sci. 1908; 136: 407.

100. El-Mofty S.K., Swanson P.E., Wick M.R. et al.: Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of 38 new cases with immunochemical observations. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1993; 75: 715.

101. Elovic A.E., Ohyama H., Santy A. et al.: IL-4 dependent regulation of TGF-beta 1 expression in human eosinophils. J. Immunol. 1998; 160: 6121.

102. Elsner J., Hochstetter R., Kimmuig D., Kapp A.: Human eotaxin represents a potent activator of the respiratory burst of human eosinophils. Eur. J. Immunol. 1996; 26: 1919.

103. Elsner J., Hochstetter R., Spiekermann K., Kapp.: Surface and mRNA expression of the CD52 antigen by human eosinophils but not by neutrophils Blood 1996; 88: 4684.

104. Elsner J., Kapp A.: Regulation and modulation of eosinophil effector functions. Allergy 1999; 54: 15.

105. Elsner J., Oppermann M., Czech W. et al.: C3a activates reactive oxigen radical species production and intracellular calcium transients in human eosinophils. Eur. J. Immunol. 1994; 24: 518.

106. Emerson S.G., Yang Y.C., Clark S.C. et al.: Human recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interlukin-3 have overlapping but distinct hematopoietic activites. J. Clin. Invest. 1988; 82: 1282.

107. Enblad G., Glimelius B.: Infiltration of eosinophils in Hodgkin's disease involved lymph nodes predicts prognosis. Haematol. Oncol. 1993; 11: 187.

108. Estera-Lorenzo F.J., Meehan K.R., Spitzer T.R. et al.: Allergenic bone marrow transplatation in a patient with hypereosinophilic syndrome. Am. J. Haematol. 1996; 51: 164.

109. Fanger M.W., Shen L., Graziano R.F., Guyre P.M.: Cytotoxicity mediated by human Fc receptors for IgG. Immunol today 1989; 10: 92.

110. Fauci A. S., Harley J.B., Roberts W.C. et al.: NIH Conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. Ann. Intern. Med. 1982, 97: 78.

111. Fisher E., Capron M., Prin L. et al.: Human eosinophils express CR1 and CR3 complement receptors for cleavage fragments of complement C3. Cell. Immunol. 1986, 97: 297.

112. Fitzmaurice R.J., Gardner D.L.: Thimoma with bone marrow eosinophilia. J. R. Soc. Med.1990; 83: 270.

113. Foegh M.L., Maddox Y.T., Ramwell P.W.: Human peritoneal eosinophils and formation of arachidonate cyclo-oxigenase products. Scand. J. Immunol. 1986; 23: 599.

114. Foster P.F., Sankary H.N., Hart M. et al.: Blood and graft eosinophilia as predictors of rejection in human liver transplantion. Transplantion 1989; 47: 72.

115. Friedberg J.W., Frankenburg F.R., Burk J. et al.: Clozapin-caused eosinophilic colitis. Ann. Psychiatry 1995; 7: 97

116. Frigas E., Gleich G.J.: The eosinophil and the pathophysiology of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; 77: 527.

117. Frigas E., Loegering D.A., Gleich G.J.: Cytotoxyc effects of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. Lab. Invest. 1980; 42: 35.

118. Frigas E., Loegering D.A., Solley G.O., Farrow G.M., Gleich G.J.: Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with bronchial asthma. Mayo Clin. Proc. 1981; 56: 345.

119. Fujisawa T., Kephart G.M., Gray B.H., et al.: The neutrophil and chronic allergic inflammation: immunochemical localization of neutrophil elastase. Am. Rev. Respir: Dis. 141; 689: 1990.

120. Garcia-Zepeda E.A., Rothemberg M.E., Owneby R.T., Celestin J., Leder P., Luster A.D.: Human eotaxin is specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. Nature Mechanism. 1996; 2: 449.

121. Gartner I.: Separation of human eosinophils in density gradients of polyvinilpyrrolidone-coated silica gel (Percoll). Immunology 1980; 40: 133.

122. Gauchat J.F., Henchoz S., Fattah D. et al.: CD40 ligand is functionally expressed on human eosinophils. Eur. J. Immunol. 1995; 25: 863.

123. Georas S.N., Mc Intyre W.B., Ebisawa M. et al.: Expression of functional laminin receptor a6 b1 (very late activation antigen-6) on human eosinophils. Blood 1993; 82: 2872-9.

124. Gibson G., Hargreave F.E., Girgis-Gabardo A. et al.: Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. Clin. Exp. Allergy 1995; 25: 127.

125. Gibson P;G., Dolovich J., Girgis-Gabardo A., et al.: The inflammatory response in asthma exacerbation: Changes in circulating eosinophils, basophils and their progenitors. Clin. Exp. Allergy 1990; 20: 661.

126. Giembycz M.A., Barnes P.J.: Stimulus-response coupling in eosinophils: receptors, signal transductin and pharmacological modulation. In: Immunopharmacology of eosinophils (eds. H. Smith & R.M. Cook) 1993 pp 91-118 Academic, New York.

127. Gleich G.J.: The eosinophil: new aspects of structure and function. J. Allergy Clin. Immunol. 1977; 60: 73.

128. Gleich G.J., Abu-Ghazaleh R.I., Glitz. D.G., in: Eosinophils in Allergy and Inflammation (eds Gleich G.J., Kay A.B.) Marcel Dokker, New York 1994 p.p. 1-20.

129. Gleich G.J., Adolphson C.R.: The eosinophil leucocyte:structure and function. Adv Immunol, 1986; 39: 177-253.

130. Gleich G.J., Fryer A.D., Jacoby D.B.: Eosinophil granule protein and bronchial hyperreactivity. In: Holgate S.T., Austen K.F., Lichtenstein L.M. et al. editors: Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment. London, 1993, Academic Press, 119-129.

131. Gleich G.J., Frigas E., Loegering D.A. Wasson D.L. Steinmuller D.: Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. J. Immunol. 1979; 123: 2925.

132. Gleich G.J., Loegering D.A., Bell M.P., Checkel J.L., Ackerman S.J., Mc Kean D.J.: Biochemical and functional similarities between human eosinophil derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: homology with ribonuclease. Nat. Acad. Sci USA 1986; 83: 31456.

133. Gleich G.J., Schroeder A.L., Marcoux J.P. et al.: Episodic angioedema associated with eosinophilia. N. Engl: J. Med 1984; 310: 1621

134. Gleich G.J.: The eosinophil: structure and biochemical composition Am. J. Trop. Med. Hyg 1977: 26. 126.

135. Gleich G.J.: The eosinophil and bronchial asthma: Current understanding. J. Allergy Clin. Immunol. 1990; 85: 422.

136. Goetzel E.J., Wasserman S.L., Austen K.F.: Eosinophil polymorfonuclear function in immediate hipersensitivity. Arch. Pathol. 1975; 99: 4.

137. Golden J., frim D.M., Chapman P.H. et al.: Marked tissue eosinophilia within organizing chronic subdural hematoma membranes. Clin. Neuropathol. 1994; 13: 12.

138. Gollub S.E. Huntra Koon M., Dunn M.I.: The significance of eosinophils in mild and moderate acute cardiac allograft rejection. Am. J. Cardiovasc. Pathol. 1990; 3: 21.

139. Goodwin S.D., Glenny R.W.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia: review of the literature and Food and Drug. Administration Adverse Drug Reaction reports. Arch. Inter. Med. 1992; 152: 1521.

140. Grauer L., Padilla V.M., Bonza L. et al.: Eosinophilic sclerosing cholangitis associated with hypereosinophilic syndrome. Am. J. Gastroenterol. 1993; 88: 1764.

141. Graziano R.F., Looney R.J., Shen et al. FCR-mediated killing by eosinophils. J. Immunol., 1989; 142: 230.

142. Greaves M.F., Brown J., Molgaard H.V. et al.: Molecular features of CD34: a hematopoietic progenitor cell-associated molecule. Leukemia. 1992; 6 (suppl. 1): 31.

143. Grewe M., Czech W., Morita A. et al.: Human eosinophils produce biologically active IL-12: implications for control of T cell responses. J. Immunol. 1998; 161: 415.

144. Groopman J.E., Mitsuyasu R.T., De Leo M.J.: Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 593.

144bis. Hallden G., Hellman C., Grönneberg R., Lundhal J.: Increased levels of IL-5 positive peripheral blood eosinophils and lymphocytes in mild asthmatics after allergen inhalation provocation. Clin. Exp. Allergy 1999; 29: 595.

145. Hamid Q., Barkans J., Meng Q. et al.: Human eosinophils synthesize and secrete interleukin-6 in vitro. Blood 1992; 80: 1496.

146. Hamman K.J., Barker R.L., Loegering D.A., Gleich G.J.: Comparative toxicity of purified human eosinophil granule proteins for newborn larvae of trichinella spiralis. J.Parasitol 1987; 73: 523.

147. Hamman K.J., Ten R.M., Loegering D.A. et al.: Structure and chromosomal localization of the human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein genes: evidence for intronless coding sequences in the RNase gene superfamily. Genomics 1990; 7: 535.

148. Hamman K.J., Gleich G.J., Checkel J.L., Loegering D.A. Mc Call J.W., Barker R.L.: In vitro killing of microfilariae of Brugia pahangi and Brugia malay by eosinophil granule proteins. J.Immunol. 1990; 144: 3166.

149. Handzel Z.T., Busse W.W., Sedgwick J.B. et al.: Eosinophils bind rhinovirus and activate virus-specific T cells. J.Immunol. 1998; 160: 1279.

150. Hansel L.T., Braunstein J.B., Walker C. et al.: Sputum eosinophils from asthmatics express ICAM-1 and HLA-DR. Clin. Exp. Immunol. 1991; 86: 271.

151. Hartman M., Piliponsky A., Temklin V., Levi-Schaffer F.: Human peripheral blood eosinophils as a novel source of stem cell factor. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 700.

152. Hartnell A., Moqbel R., Walsh G.M., Bradley B. e Kay A.B.: Fcγ and CD11/CD18 receptor expression on normal density and low density human eosinophils. Immunology 1990; 69: 264.

153. Hartnell A., Kay A.B., Wardlaw A.J.: IFN-gamma induces expression of Fc gamma R III (CD 16) on human eosinophils. J. Immunol. 1992; 148: 1471.

154. Hartnell A., Robinson D.S., Kay A.B., Wardlaw A.I.: CD 69 is expressed by human eosinophils activated in vivo in asthma and vitro cytokines. Immunology, 1993; 80: 281.

155. Hashimoto Y., Nagaoka I., Yamashita T.: Purification of the antibacterial fragments of guinea-pig major basic protein. Biochim Biophys Acta. 1993; 1203: 236.

156. Haskell M.D., Moy J.W., Gleich G.J., Thomas L.L.: Analysis of signaling events associated with activation of neutrophil superoxide anion production by eosinophil granule major basic protein. Blood 1995; 86: 4627.

157. Hawkins E.P., Berry P.L., Silvia F.G.: Acute tubulointerstitial nephritis in children: clinical, morphologic and lectin studies: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Am. J. Kidney Dis 1989; 14: 466.

158. Haylock D.N., To L.B., Dowse T.L., Juttner C.A., Simmons P.J.: Ex vivo expansion and maturation of peripheral blood CD 34+ cells into the myeloid lineage. Blood 1992; 80: 1405.

159. Helander S.D., Petrs M.S., Kuo T.T. et al.: Kimura's disease and angiolynphoid hyperplasia with eosinophilia: new observations from immunohistochemical studies of lymphocyte markers, endothelial antigens and granulocytes proteins. J. Cutan. Pathol. 1995; 22: 319.

160. Henderson W.R. Chi E.Y.: Ultrastructural characterization and morphometric analysis of human eosinophil degranulation. J. Cell Sci. 1985; 73: 33.

161. Henson P.M.: PAF-a perspective. Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol. 1989; 1: 263.

162. Her E., Frazer J., Austen K.F., Owen W.F.: Eosinophil hematopoietins antagonize the programmed cell death of human eosinophils cytokine and glicorticoid effects on eosinophils maintained by endothelial cell conditioned medium. J. Clin. Invest. 1991; 88: 1982.

163. Hertzman P.A., Clanw D.J., Kaufman L.D. et al.: The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. Ann. Intern. Med. 1995; 122: 851.

164. Hochreutener H., Wuthrich B., Huwyler T. et al.: Variant of hyper- IgE syndrome: the differentiation from atopic dermatitis is important because of treatment and prognosis.

165. Hodges M.K., Weller P.F., Gerard N.P., Ackerman S.J., Drazen J.M.: Heterogeneity of leukotriene C4 production by eosinophils from asthmatic and normal subjects. Am. Rev. Resp. Dis. 1988; 138: 799.

166. Horie S., Okubo Y., Suzuki J. et al.: An emaciated man with eosinophilic pneumonia. Lancet 1996; 348: 166.

167. Huber H.L., Koessler K.K.: The pathology of bronchial asthma. Arch. Inter. Med. 1922; 30: 609.

168. Hubscher T.: Role of the eosinophil in allrgic reactions II. Release of prostaghandins from human eosinophilic leukocytes. J. Immunol 1975; 114: 1389.

169. Hynes R.O.: Integrins: a family of cell surface receptors. Cell 1987; 48: 549.

170. Hynes R.O.: Integrins: versatility, modulatin and signalling in in cell adhesion. Cell 1992; 69: 11.

171. Ingley E., Young I.G.: Characterization of a receptor for interleukin-5 on human eosinophils and the myeloid leukemia line HL f60. Blood 1991; 78: 339.

172. Iozzo R.V., Mac Donald G.H., Wight T.N.: Immunoelectron microscopic localization of catalase in human eosinophil leucocytes. J. Histochem. Cytochem. 1982; 697: 701.

173. Jahnsen F.L., Brondtzaeg P., Haltstensen T.S.: Monoclonal antibody EG2 does not provide reliable immunoistochemical discrimination between resting and activated eosinophils. J. Immunol. Methods 1994; 175: 23.

174. Jankowski R.: Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. Acta otolarygol. 1996; 116: 160.

175. Jederlinic P.J., Sicilian L., Gaensler C.A.: Chronic eosinophilic pneumonia: a report of 19 cases and review of literature. Medicine 1988; 67: 154.

176. Jorg A., Henderson W.R., Murphy R.C., Klebanoff S.J.: Leukotriene generation by eosinophils. J. Exp. Med. 1982; 155: 390.

177. Kabayshi H., Kita H.: Production, storage and release of Nerve Growth Factors by human eosinophils. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 698 (Abstract).

178. Kaneko M.,Sswanson M.C., Gleich G.J. et al.: Allergen-specific IgG1 and IgG3 through Fc RII induce eosinophil degranulation. J. Clin. Invest. 1995; 95: 2813.

179. Kartunenn T.J., Niemela S., Kerola T.: Blood leukocyte differential in Helicobacter pylori infection Dig. Dis. Sci 1996; 41: 332.

180. Kato M., Marikawa A., Kita H.: Ligation of the β2 integrin triggers tyrosine phosphorylation and degranulation of human eosinophils. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 730 (Abstract).

181. Kato N.: Eosinophilic panniculitis. Dermatol. 1993; 20: 185.

182. Kaufman L.D., Krupp L.B.: Eosinophilia-myalgia syndrome and diffuse fasciitis with eosinophilia. Curr. Opin. Rheumatol. 1995; 7: 560.

183. Kay J., Eichenfield A.H., Athreya B.H. et al.: Synovial fluid eosinophilia in Lyme disease. Arthritis reum. 1988; 31: 1384.

184. Kendell K.R., Day J.D., Hurban R.H. et al.: Intimate association of eosinophils to collagen bundles in eosinophilic myocarditis. Arch Pathol. Lab. Med. 1995; 119: 1154.

185. Khalife J. Capron M., Cesbron J.U. et al.: Role of specific IgE antibodies in peroxidase (EPO) release from human eosinophils. J. Immunol. 1986; 137: 1659.

186. Kierszenbaun F., Ackerman S.J., Gleich G.J.: Inhibition of antibody-dependent eosinophil-mediated cytoxicity by heparin. J. Immunol 1982; 128: 515.

187. Kim J.T., Gleich G.J., Kita H.; Roles of CD9 molecules in survival and activation of human eosinophils. J. Immunol. 1997; 159: 926.

188. Kita H. Abu-Ghazaleh R.I., Sur S. et al.: Eosinophil major basic protein induces degranulation and Il-8 production by human eosinophils. J. Immunol. 1995; 154: 4749.

189. Kita H., Abu-Gazalleh R., Gleich G.J., Abraham R.T.: Regulation of Ig-induced eosinophil degranulation by adenosine 3', 5' ciclyc monophosphate. J. Immunol. 1991; 146: 2712-18.

190. Kita H., Abu-Ghazaleh R.I., Sur S., Gleich G.J.: Eosinophil major basic protein induces degranulatin and IL-8 production by human eosinophils. J. Immunol. 1995; 54: 4749.

191. Kita H., Adolphson C.R., Gleich G.J.: Biology of Eosinophils in: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF et al editors. Allergy: principles and practice, ed 5, vol. 1, St. Luis, 1998; Mosby.

192. Kita H., Horie S., Gleich GJ.: Laminin and fibronectin inhibit adhesion and degranulation of eosinophils. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 93: 212 (Abstract).

193. Kita H., Ohnishi T., Okuho Y. et al.: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 release from human peripheral blood eosinophils and neutrophils. J. Exp. Med. 1991; 174: 745.

194. Kitano K., Ichitawa N., Mahbub B., et al.: Eosinophilia associated with proliferation of CD (3+) 4- (8-) alpha beta+T cells with chromosome 16 anomalies. Br. J. Haematol. 1996; 92: 315.

195. Kloprogge E., de Leeuw A.J., de Monchy J.G.R. Kauffman H.F.: Hypodense eosinophilic granulocytes in normal individuals and patients with asthma; generation of hypodense cell populations in vitro. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 393.

196. Klots L.R., Klots S.D., Moeller R.K.: The use at beclomethasone dipropionate inhaler complicated by the development of eosinophilc pneumonia reaction. Ann. Allergy 1977; 39: 133.

197. Knol E.F., Kansas G.S., Tedder T.F., Schleimer R.P. Bochner B.S.: Human Eosinophils use L-selectin to bind to endothelial cells under non static conditions (Abstract). J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 91: 334.

198. Koenderman L., Tool A.T.J., Roos D., Verhoeven A.J.: Priming of the respiratory burst in human eosinophils is accompanied by changes in signal transduction. J. Immunol. 1990; 145: 3883.

199. Kohi F., Miyagawa H., Agrawal D.K., Bewtra A.K. Townley R.G.: Generation of leukotriene B4 and C4 from granulocytes of normal controls, allergic rhinitis and healthy clonors. Ann. Allergy 1990; 65: 228.

200. Kroegel C., Chilvers E.R., Giembycz M.A., Challis, R.A.J., Barnes P.J.:

Platelet activating factor stimulates a rapid accumulation of inositol (4, 5) trisphosphate in guinea-pig eosinophils: relationship to calcium mobilzation and degranulation. J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 88: 114.

201. Kroegel C., Yukawa T., Dent G., Veng P., Chung K.F. Barnes P.J.: Stimulation of degranulation from human eosinophils by platelet activating factor. J. Immunol. 1989; 142: 3518.

202. Kroegel C., Yukawa T., Dent G., Venge P. Chung K.F., Barnes P.J.: Stimulation of degranulation from human eosinophils by platelet activating factor. J. Immunol. 1989; 142: 3518.

203. Krovwels F.H., Kerstnes L.C.M., van der Maarel H.M.W., Degenhart H.J., Neijens H.J.: Density of eosinophil reflects activity of disease in allergic asthmatic children. Clin. Exp. Allergy 1995; 25: 1171.

204. Kurihara K., Wardlaw A.J., Mogbel R., Kay A.B.: Inibition of platelet activating factor (PAF) induced chemotaxis and PAF binding to human eosinophils and neutrophils by the specific ginkolide derived PAF antagonist BN52021. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 83.

205. Ladocsi L.T., Sullivan B., Hanna M.K.: Eosinophilic granulomatous cystitis in children. Urology 1995; 46: 732.

206. Lamas A.M.C., Mulroney C.M., Schleimer R.P.: Studies of the adhesive interaction between purified human eosinophils and cultured vascular endothelial cells. J. Immunol. 1998; 140: 1500.

207. Lamkhioned B., Gounni A.S., Gruart V. et al.: Human eosinophil express a receptor for secretory component-role in secretory IgA-dependent activation. Eur. J. Immunol. 1995; 25: 117.

208. Lang T., Krams S.M., Bersquit W. et al.: Elevated biliary interleukin5 as indicator of liver allograft rejection. Transpl. Immunol. 1995; 3: 291.

209. Lasky L.A., Singer M.S., Dowbenko D. et al.: An endotelial ligand for L-selectin is a novel mucin-like molecule. Cell 1992; 69: 927.

210. Lee C.C., Len M.L., Kuo H.P. et al.: Hypereosinophilia in hemodialysis patients. Chang Keng I Hsueh 1995; 18: 20.

211. Lee M., Hedges WG, Huggins T.L.: Eosinophilic gastroenteritis. South Med. J. 1996; 89: 189.

212. Lee T.C., Lenihan D.J., Malone B., Roddy L.L., Wasserman S.I.: Increased biosynthesis of platelet activating factor in activated human eosinophils. J. Biol. Chem. 1984; 259: 5526.

213. Lee T.C., Malone B., Wasserman S.I., Fitzgerald V., Snyder F.: Activities of enzymes that metabolize platelet-activating factor (1-alkyl-2acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) in neutrophils and eosinophils from human and the effect of a calcium ionophore. Biochem Biophis. Res. Commun. 1982; 105: 1303.

214. Lee T.H., Horton C.E., Kyan A., Aaskaard D., Crea A.E., Spur B.W.: Lipoxin A4 and Lipoxin B4 inibit chemotactic responses of human neutrophils stimulated by leukotriene B4 and N-formyl-methionine-leucine-phenylalanine. Clin. Sci, 1989; 77: 195.

215. Lefebvre C., Bletry O., Degoulet P. et al.: Facteurs pronostiques du syndrome hypereosinophilique. Etude de 40 observations. Ann. Med. Interne (Paris) 1989; 140: 253.

216. Leiferman K.M.: Eosinophils in atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 1994; 94: 1310.

217. Leiferman KM., Ackerman SJ., Sampson H.A. et al.: Dermal deposition of eosinophil granule maior basic protein in atopic dermatitis. N. Engl. Journ. Med. 1985; 313: 282.

218. Levi-Schaffer F.: Cross-talk beetween mast cells and eosinophils. Giorn. It. Allergol. Immunol. 1999; 9: 68.

219. Lewis D.M., Lewis J.C., Loegering D.A., Gleich G.J.: Localization of the guinea pig eosinophil major basic protein to the core of the granule. J. Cell. Biol. 1987; 77: 702.

220. Lhote F., Guillevin L.: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg. Strauss syndrome: clinical aspects and treatment. Reum. Dis. Clin. North Am. 1995; 21: 911.

221. Lie J.T., Dixit R.K.: Nonsteroideal antiflammatory drug induced hypersensitivity vasculitis clinically mimicking temporal arteritis. J. Rheumatol 1986; 23: 183.

222. Lim K.G., Weller P.F.: Isolation of human eosinophils. In: Current Protocols in Immunology, Vol. 2. Coligan J.E. Kruisbeek A.M. et al., eds John Wiley & Sons 1996 New York, p. 7.

223. Lim K.G., Wan H.C., Bozza P.T. et al.: Human eosinophils elaborate the lymphocytes chemoattractants-IL-16 (Lynphocyte chemoattractant factor) and RANTES. J. Immunol. 1996; 156: 2566.

224. Lim. K.G., Weller P.F.: Eosinophilia and eosinophil-related disorders. In :

Middleton..E., Reed.C.E., Ellis E.F., Adkinson N.F. Yungingers W. eds. Allergy: principle and practice Mosby-Year book. Inc., 1998 p. 783.

225. Liu S., Miller P.D., Holmes S.A. et al.: Eosinophilic prostatitis and prostatic specific antigen Br. J. Urol. 1992; 69: 61

226. Lobel H., Machtey I., Eldror M.Y.: Pulmonary infiltrates with eosinophilia in an asthmatic patient treated with disodium cromoglycate. Lancet 1972; 1: 1032.

227. Loffler W.: Transient Iung infiltration with blood eosinophilia. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1956; 8: 54.

228. Logan P.M., Muller N.L.: High resolution computed tomography and pathologic findings in pulmonary aspergillosis: a pictorial assay. Con. Assoc. Radiol. J. 1996; 47: 444.

229. Lombard C.M., Tazelaar H.D., Krasne D.L.: Pulmonary eosinophilia in coccidioidal infections. Chest 1987; 91: 734.

230. Lopez A.F., Eglinton J.M., Gillis D., Park L.S., Clark S., Vadas M.A.: Reciprocal inhibition of binding between interleukin 3 and granulocyte-macrophage colony.stimulating factor to human eosinophils. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1989; 86: 7022.

231. Lopez A.F., Vadas M.A., Woodcock J. et al.: Selective interaction of the human eosinophil interleukin-5 receptor with interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J. Biol. Chem. 1991; 266: 24741.

232. Lopez-Farrè, A.C., Caramelo, A., Esteban M.L. et al.: Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions: role of nitric oxide and endothelin-1. Circulation 1995; 91: 2080.

233. Lowe D. Fletcher C.D.M., Gower R.L.: Tumor-associated eosinophilia in the bladder. J. Clin. Pathol. 1984; 37: 500.

234. Lucey D.R., Dorsky D.I., Nicholson-Weller A., Weller P.F.: Human eosinophils express CD4 protein and bind human immuno-deficiency virus 1gp 120. J. Exp. Med. 1989; 169: 327.

235. Lucey D.R., Nicholson Weller A., Weller P.F.: Mature human eosinophils have the capacity to express HLA-DR. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1989; 86: 1348.

236. Lungarella G., Menegazzi A., Gardi C. et al.: Identification of elastase in

human eosinophils: immunolocalization, isolation, and partial characterization. Arch. Biochem. Biophis. 1992; 292: 128.

237. Luppi M., Marasca R, Morselli M. et al.: Clonal nature of ipereosinophilic syndrome. Blood 1994; 84: 349.

238. Lye W.C., Cheah J.S., Sinniah R.: Renal cholesterol embolic disease: case report and review of the literature. Am. J. 1993; 13: 489.

239. Mahoney J.M., Bachtel M.D.: Pleural effusion associated with chronic dantrolene administeration. Ann. Pharmacother. 1994, 28: 257.

240. Manzarbeitia C., Rustgi V.K., Jonsson J. et al.: Absolute peripheral blood eosinophilia: an early marker of rejection in clinical liver transplatation. Transplatation 1995; 59: 1358.

241. Marinacci G., Brighi S., Ricchi E. et al.: Adrenal insufficiency and acquired immunodeficiency syndrome. Int. Conf. AIDS 1993, 9: 463.

242. Marone G.Casolaro W.: Granulociti, basofili ed eosinofili. In: Romagnani S., Moretta L. eds. USES 1989; p.317.

243. Martinez O.M., Ascher N.L., Ferrel L. et al.: Evidence for non classical pathway of graft rejection involving interleukin 5 and eosinophils. Transplantation 1993; 55: 909.

244. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al.: The American College of Rheumathology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990; 33: 1094.

245. Matsumoto T., Funk C.D., Radmark D., Hoog J.O., Jornwall H., Samuelsson B.: Molecular cloning and aminoacid sequence of human 5-lipoxygenase. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1988; 85: 3406.

246. Mc Calmont T.H., Altemus D., Maurer T et al.: Eosinophilic folliculitis the histologic spectrum. Am. J. Dermopathol 1995; 17: 439.

247. Mc Evoy M.T., Peterson E.A., Kobza-Black A. et al.: Immunohistological comparison of granulated cell proteins in induced immediate urticarial dermographisim and delayed pressure urticaria lesions. Br. J. Dermatol. 1995; 133: 853.

248. Mc Grogan M. Simonsen C., Scott R. et al.: Isolation of a complementary DNA clone encoding a precursor to human eosinophil major basic protein. J.Exp. Med. 1988; 168: 2295.

249. Meagher L.C., Cousin J.M., Seckl J.R., Haslett C.: Opposing effects of

glucorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. J. Immunol. 1996; 156: 4422.

250. Melani C., Mattia G.F., Silvani et al.: Interleuikin-6 expression in human neutrophil and eosinophil pripheral blood leukocytes. Blood 1993; 81: 2744.

251. Mengelers H.J., Maikoe T., Hooibrink B. et al.: Down modulation bronchoalveolar lavage fluid after allergen provocation. Clin. Exp. Allergy 1993, 23: 196.

252. Migita M., Yamaguchi N., Mita S. et al.: Characterization of the human IL-5 receptors on eosinophils. Cell. Immunol: 1991; 133, 484.

253. Miller D.K., Gillard J.W., Vickers, P.J. et al.: Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production. Nature 1990; 343: 278.

254. Miyajima A., Kitamura T., Harada N., Yokota T., Arai K.L.: Cytokine receptors and signal transduction. Ann. Rev. Immunol. 1992; 10: 295.

255. Miyamasu M., Hirai K., Takahashi Y. et al.: Chemotactic agonists induce cytokine generation in eosinophils. J. Immunol. 1995; 154: 4749.

256. Molina H.A., Kierszenboum F., Hamman K.J., Gleich G.J.: Toxic effect produced or mediated by human eosinophil granule components on Trypanosoma Cruzi. Am. J. Trop. Med. Hyg 1988; 38: 327.

257. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.: Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol. Rev., 1991; 43: 109.

258. Monteiro R.C., Hostoffer R.W., Cooper M.D., Bonner J.R., Gartland G.L., Kubagawa H.: Definition of immunoglobulin A receptors on eosinophils and their enhanced expression in allergic individuals. J. Clin. Invest. 1993; 92: 1681.

259. Moore P. M., Harley J.B., Fauci A.S.: Neurologic disfunction in idiophatic hypereosinophilic syndrome. Ann. Intern. Med. 1985; 102: 109.

260 Moqbel R., Hamid Q.,Yings et al.: Expression of mRNA and immunoreactivity for the granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in activated human eosinophils. J. Exp. Med. 991; 174: 749.

261. Moqbel R., Ying S., Barkans J. et al.: Identification of messenger RNA for IL-4 in human eosinophils with granule localization and release of translated product. J. Immunol. 1995; 155: 4939.

262. Moshinski L.C., Kasnic G. Jr., Saker A. Jr.: The significance of elevated serum lysozime value in acute myelogenous leukemia with eosinophilia Am. J. Clin. Pathol. 1993; 150: 456.

263. Motojima S., Frigas E., Loegering D.A., Gleich G.J.: Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro. Am. Rev. Resp. Dis. 1989; 139: 801.

264. Mould A.W., Matthaei K.I., Young I.G. et al.: Relationship between interleukin-5 and eotaxin in regulating blood and tissue eosinophilia in mice. Clin. Invest. 1997; 99: 1064

265. Moy J.N. Thomas L.L., Whisler L.C.: Eosinophil major basic protein enhances the expression of neutrophil CR3 and p150, 95. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92: 598.

266. Moy J.N., Gleich G.J., Thomas L.L.: Noncytotoxic activation of neutrophils by eosinophil granule major basic protein: effect on superoxide anion generation and lysosomal enzyme release. Immunol. 1990; 145: 2626.

267. Mrom Z., Shelhamer J.H., Sun F., Kaliner M.: Human airway monohydroxyeicosatetranoic acid generation and mucus release. J. Clin. Invest. 1983; 72: 122.

268. Mullarkey M.F.: Eosinophilic non allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 82: 941.

269. N.G. C.F., Sun F.F., Taylor B.M. et al.: Functional properties of Guinea pig eosinophil leukotriene B4 receptor. J. Immunol. 1999; 147: 3096.

270. Nagafuchi S., Tokiyama K., Kashiwagi S. et al.: Eosinophilia after intradermal hepatitis B vaccination. Lancet 1993; 342: 998.

271. Nakajima H., Gleich G.J. Kita H.: Constitutive production of IL-4 and IL-10 and stimulated production of IL-8 by normal peripheral blood eosinophils. J. Immunol. 1996; 156: 4859.

272. Nanaka M., Nanaka R., Wooley K. et al.: Distinct immunohistochemical localization of IL-4 in human inflamed airway tissues. IL-4 is localized to eosinophils in vivo and is released by peripheral blood eosinophils. J. Immunol. 1995; 155: 3234.

273. Nathan C.: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J., 1992; 6: 3051.

274. Navarro-Roman L., Medeiros L.J., Kingma D.W. et al.: Malignant lymphomas of B-cell lineage with marked tissue eosinophilia: a report of five cases. Am. J. Surg. Pathol. 1994; 18: 347

275. Neeley S.P., Hamann K.J., Dowling T., Mc Allister K.T., White S.R., Leff A.R.: Augmentation of stimulated eosinophil degranulation by VLA-4 (CD 49 d) - mediated adhesion to fibronectin. Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol. 1994; 11: 206.

276. Newman L.J., Platt Mills T.H., Philips C.D. et al.: Chronic sinusitis. Relationship of compared tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. JAMA 1994; 271:363.

277. Nishikawa K., Morri T., Ako H.., Hamada K., Saito S., Narita N.: In vivo expression of CD69 as possible activation marker for eosinophils. J. Allergy. Clin. Immunol. 1992; 90: 169.

278. Nolan C.R.I., Auger M.S., Kelleher S.P.: Eosinophiluria: a new method of detection and definition of the clinical spectrum. N. Eng J. Med 1986; 315: 1516.

279. O'donnel M.C., Ackerman S.J., Gleich G.J., Thomas L.L.: Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein J. Exp. Med. 1983; 157: 1981.

280. Ohkawara Y., Lim K.G., Xing Z. et al.: CD40 Expression by human peripheral blood eosinophils. J. Clin. Invest. 1996; 97: 1761.

281. Ohno I., Lea R.G., Finotto S. et al.: Granulocyte/macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1991; 5: 505.

282. Ohno I., Lea R.G., Flanders K.C.: Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissue express transforming growth factor β1 gene (TGF β1). J. Clin. Invest. 1992; 89: 1662.

283. Otsuka H., Dolvich J., Behis D., Bienenstock J., Denburg J.: Peripheral blood basophil progenitors and nasal mathacromatic cells in allergic rhinits. Am. Rev. Resp. Dis. 1986; 133: 757.

284. Ottesen E.A., Nutman T.B.: Tropical pulmonary eosinophilia. Annu. Rev. Med. 1992; 43: 417.

285. Owen W.F., Rothemberg M.E., Silberstein D.S. et al.: Regulation of Human eosinophil viability, density and function by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the presence of 3T3 fibroblast. J. Exp. Med. 1987; 166: 129.

286. Oxvig C., Gleich G.J., Sottrup-Jensen L.: Localization of disulfide bridges and free sulphydryl groups in human eosinophil granule major basic protein. FEBS lett. 1994; 341: 213.

287. Paganelli R., Scala E., Mezzaroma I. et al.: Immunologic aspects of hyperimmunoglobulinemia-E-like syndrome in patients with AIDS. J. Allergy Clin. Immunol 1995, 95: 995

288. Panath P.D., Qin S., Ringler D.J., et al.: Cloning of the human eosinophil chemoattractant, eotaxin. Expression, receptor binding and functional properties suggest a mechanism for the selective recruitment of eosinophils. J. Clin. Invest. 1996; 97: 604.

289. Parreira L., Tavores de Castro J., Hibbin J.A. et al.: Chromosome and cell culture studies in eosinophilic leukaemia. Br J. Haematol 1986; 62: 659.

290. Parrillo J.E., Fauci A.S., Wolff S.M.: Therapy of the hypereosinophilic syndrome. Ann. Inter. Med. 1978; 89: 167.

291. Parsons W.G., Roberts L.J.: Transformation of prostaglandin D2 to isomeric prostaglandin F2 compounds by human eosinophils interaction. J. Immunol 1988; 141: 2413.

292. Pazdrak K., Schreiber D., Forsy the P., Justement P., Alam R.: The intercellular signal transduction mechanism of interleukin 5 in eosinophils. The involvment of lyn tyrosine kinase pathway. J. exp. Med. 1995; 181: 1827.

293. Petering H., Hochstetter R., Kimming D. et al.: Detection of MCP-4 in dermal fibroblast and its activation of the respiratory burst in human eosinophils. J. Immunol. 1998; 160: 555.

294. Peters M.S., Gleich G.J., Dunnette S.L., Fukuda T.: Ultrastructural study of eosinophils from patientas with hypereosinophilic syndrome: a morphological basis of hypodense eosinophils. Blood 1988; 71: 780.

295. Peters M.S., Rodriguez M., Gleich G.J.: Localization of human eosinophil granule major basic protein, eosinophil cationic protein, and eosinophil-derived neurotoxin by immuno-electron microscopy. Lab. Invest. 1986; 54: 656.

296. Pincus S.H., Schooley W.R., Di Napoli A.M., Broder S.: Metabolic heterogeneity of eosinophils from normal and hypereosinophilic patients. Blood 1981; 58: 1175.

297. Plager D.A., Stuarts., Gleich G.J.: Human eosinophil granule major basic protein and its novel homolog. Allergy 1998; 53: 33.

297bis. Plötz S.G., Dibbert B., Abeck D., Ring S., Simon H-D: Bcl-2 expression by eosinophils in a patient with hypereosinophilia. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 102: 1037.

298. Plumelle Y., Gonin C., Edouard A. et al.: Effect of Strongyloides stercoralis infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. Am. J. Clin. Pathol. 1997; 107: 81.

299. Pope-Harman A.L., Davis W.B., Allen E.D. et al.: Acute eosinophilic pneumonia: a summary of is cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 334.

300. Popken Harris P., Checkel J., Loegering D. et al.: Expression, purification, and characterization of the recombinant proform of eosinophil granule major basic protein. J. Immunol. 1995; 155: 1472.

301. Popken Harris P., Checkel J., Loegering D. et al.: Regulation and processing of precursor form of eosinophil granule major basic protein (pro MBP) in differentiating eosinophils. Blood 1988; 92: 623.

302. Prin L., Capron J., Capron M. et al.: Heterogeneity of human eosinophils. II. Variability of respiratory burst activity related to cell density. Clin. Exp. Immunol. 1984, 57: 735.

303. Rand T.H., Cruickschank W.W., Center D.M., Weller P.F.: CD4-mediated stimulation of human eosinophils. Lymphocyte chemoattractant factor and other CD4-binding ligands elicit eosinophil migration. J. Exp. Med. 1991; 173: 1521.

304. Rand TH., Silbersten D.S., Kornfeld H. et al.: Human eosinophils express functional interleukin 2 receptors. J. Clin. Invest. 1991; 88: 825.

305. Ravetch J.V., Kinet J.P.: Fc Receptors. Annu. Rev. Immunol. 1991; 9: 457.

306. Reimert C.M., Skov P.S., Pulsen L.K.: A microtiter assay for activation of eosinophils. Allergy 1998; 53: 129.

307. Riise G.C. , Schersten H., Nilsson Fet al.: A activation of eosinophils and fibroblasts assessed by eosinphil cationic protein and hyaluronan in BAL: association with acute rejetion in lung transplant recipients. Chest 1996; 110: 89.

307bis.Rochester C.L., Ackerman S.S., Zheng T., Elias J.A.: Eosinophil fibroblast interactions. Granule major basic protein interacts with interleukin 1 and transforming growth factor-β in the stimulation of lung fibroblast interleukin 6-type citokine production. J. Immunol. 1996; 156: 4449.

308. Rohrbach MS., Wheatley C.L., Slifman NR. Et al. Acitvation of platelets by eosinophil granule major basic proteins. J. Exp. Med. 1990; 172: 1271.

309. Roig J., Romen J., Riera C. et al.: Acute eosinophilic pneumonia due to toxocariasis with bronchoalveolar lavage findings. Chest 1992; 102: 294.

310. Rosemburg H.F., Tenen D.G., Ackerman S.J.: Molecular cloning of the human eosinophil-derived neurotoxin: a member of ribonuclease gene family. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1989; 86: 4460.

311. Rosenberg H.F., Ackerman S.J., Tenen D.G.: Human eosinophil cationic protein: molecular cloning of a cytoxin and helminthotoxin with ribonuclease activity. J. Exp. Med. 1989; 170 (1): 163.

312. Rosengart T.K., Rotterdam H., Ronson J.H.: Eosinophilic cholangitis: a self-limited cause of extrahepatic biliary obstruction. Am. J. Gastroenterol. 1990; 85: 582.

313. Rothemburg M.E., Owen W.F., Silberstein D.S. et al.: Human eosinophils have prolonged survival, enhanced functional properties and become hypodense when exposed to human-interleukin-3. J. Clin. Invest. 1988; 81: 1986.

314. Rothemburg M.E., Peterson J., Stevens R.L. et al.: IL-5-dependent conversion of normodense human eosinophils to the hypodense phenotype uses 3T3 fibroblast for enhanced viability, accelerated hypodensity and sustained antibody-dependent cytotoxicity. J. Immunol. 1989; 143: 2311.

315. Rubins J.B., Rubins H.B:. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions: a prospective study. Chest 1996; 110: 1271.

316. Ruffing K.A., Hoppes P., Blend D. et al.: Eosinophils in urine revisited. Clin. Nephrol. 1994; 41: 163.

317. Rytomaa T.: Organ distribution and histochemical properties of eosinophil granulocytes in the rat. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1960; 50 (suppl. 140): 1.

318. Sakamaki K., Tomonaga M., Tsukui K., Nagata S.: Molecular cloning and characterization of a chromosomal gene for human eosinophil peroxidase. J. Biol. Chem. 1989; 264: 16828.

319. Sako D., Chang X.J., Barone K.M. et al.: Expression cloning of a functional glycoprotein ligand for P-selectin. Cell 1993; 75: 1179.

320. Samoizuk M., Nansen L.: Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. Blood 1990; 75: 13.

321. Samuelsson B.: Leukotrienes: mediators of hipersensitivity reactions and inflammation. Science 1983; 220: 568.

322. Sanchez-Borges M., Orozco A., Di Biagio E. et al.: Eosinophilia in early-stage human immunodeficiency virus infection. J. Allergy Clin. Immunol. 1993, 92: 494.

323. Sarmiento E.U., Espiritu B.R., Gleich G.J., Thomas L.L.: IL-3, IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor potentiate basophil meditor release stimulated by eosinophil granule major basi protein. Immunol. 1995; 155: 2211.

324. Schandene L., Ferster A., Mascart-Lemone F. et al.: T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-γ in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's Syndrome). Eur J. Immunol. 1993; 23: 56.

325. Scharz Y.A., Kivsty S., Fishbein et al.: Eosinophilic lung reaction to aluminium and hard metal. Chest. 1994; 105: 1261.

326. Schleimer R.P., Sterbinsky S.A., Kaysen J. et al.: IL-4 induces adherence of human eosinophil and basophils but not neutrophils to endothelium. J. Immunol. 1992; 148: 1086.

327. Schuchter L.M., Hendricks C.B., Holland K.H. et al.: Eosinophilic miocarditis associated with high-dose interleukin-2 therapy. Am. J. Med. 1990; 88: 439.

328. Schwarze J., Cieslewicz G., Hamelmann E. et al.: IL-5 and eosinophils are essential for the development of airway hiperresponsiveness following acute respiratory syncytial virus infection. J. Immunol. 1999; 162: 2997.

329. Seebach J., Speich R., Fehr J. et al.: GM-CSF-induced acute eosinophilic pneumonia. Br. J. Haematol. 1995; 90: 963.

330. Serhan C.N., Hirsch U., Palmblad J., Samuelsson B.: Formation of lipoxin A by granulocytes from eosinophilic donors. FEBS Letts, 1987; 217 242.

331. Settipane G.A., Klein D.E.: Non allergic rhinits: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels, NER. Allergy Proc. 1985; 6: 363.

332. Shah P.K., Lakhotia M., Chittora M. et al.: Pulmonary infiltration with blood eosinophilia after scorpion sting. Chest 1989; 95: 691.

333. Shalit M., Sekhsaria S., Malech H.L.: Modulation of growth and differentiation of eosinophils from human peripheral blood CD34+ cells by IL-5 and other growth factors. Cell Immunol., 1995; 160: 50.

334. Shaw R.J., Walsh G.M., Cromwell O., Moqbel , Spry C.J.F. Kay A.B.:

Activated human eosinophils generate SRS-A leukotrienes following physiological (IgG-dependent) stimulation. Nature 1985; 326: 150.

335. Shimizu Y., Shaw S.: Mucins in the mainstream. Nature 1993; 366: 630.

336. Shute J.K., Parmar J. Holgate S.T., Hawarth P.H.: Glycosamiminoglycans in the urine of patients with acute asthma: a role for eosinophil gelatinase B. Int. Arch. Allergy Clin. Immunol. 1997; 113: 366.

337. Sifman N.R., Peterson C.G.B., Gleich G.J., Dunette S.L., Venge P.: Human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil protein X are likely the same protein. J. Immunol. 1989; 143: 2317.

338. Sigal E., Craik C.S., Highland E. et al.: Molecular cloning and primary structure of human 15-lipoxygenase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988; 157: 457.

339. Sigal E., Grunberger D., Cashman J.R., Craik C.S., Caughey G.H., Nachel J.A.: Arachidonate 15-lipoxigenase from human eosinophil enriched leukocytes: partial purification and properties. Biochem: Biophys. Res. Commun. 1988; 150: 376.

340. Sigmund D.A., Flessa HC.: Hypereosonophilc syndrome: successful allogenic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 647.

341. Silberstein D.S., David J.R.: Tumor necrosis factor enhances eosinophil toxicity to schistosoma mansoni larvae. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986; 83: 1055.

342. Sillaber C., Geissler K., Scherrer R. et al.: Type beta transforming growth factor promote interleukin-3 (IL-3) - dependent differentiation of human eosinophils. Blood 1992; 80: 634.

343. Simon H.U.: Molecular mechanisms of defective eosinophil apoptosis in deseases associated with eosinophilia. Int. Arch. Allergy immunol. 1997; 113. 206.

344. Simon H.U., Yousefi S., Dibbert B., Levi-Schaffer F., Blaser K.: Anti-apoptotic signals of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor are trasduced via Jak2 tyrosine-kinase in eosinophils. Eur. J. Immunol. 1997; 27: 3536.

345. Slifman N.R., Loegering D.A., Mc Kean D.J., Gleich G.J.: Ribonuclease activity associated with human eosinophil derived neurotoxin and eosinophil cationic protein. J. Immunol: 1986; 137: 2913.

346. Smith J.B., Kunjummen R.D., Kishimoto T.K., Anderson D.C.: Expression and regulation of L-selectine on eosinophils from adults and neonates. Ped. Res. 1992; 32: 465.

347. Snyder F.: Chemical and biochemical aspects of platelet-activating factor: a novel class of acetylated ether linked cholinephospholipids Med. Re. Rev. 1985; 5: 107.

348. Sokol R.J., Hudson G., Wales J., James N.T.: Ultrastructural morphometry of human leukocytes in health and disease. Electron. Microsc. Rev. 1991; 4: 179.

349. Sosman J.A., Bartemes K., Offord K.P. et al.: Evidence for eosinophil activation in cancer patients receiving recombinant interleukin-4: effects of interleukin-4 alone and following interleukin-2 administration. Clin. Cancer Res. 1995; 152: 1521.

350. Soussi Gounni A., Lamkhioued B., Ochiai K. et al.: High affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. Nature 1994; 367: 183.

351. Springer T.A., Lasky L.A.: Stiky sugars for selectins. Nature 1991; 349: 425.

352. Springer T.A.: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell. 1994; 76: 301.

353. Spry C.J.F.: Eosinophil. A comprehnsive review and guide to the medical literature. Oxford University Press, 1988; Oxford.

354. Stahle-Backdahl M., Inoue M., Giudice G.J., et al.: 92 KD gelatinase is produced by eosinophils al the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-KD bullous pemphigoid autoantigen. J. Clin. Invest. 1994; 93: 2022.

355. Stahle-Backdahl M., Sudbeck B.D., Elsen A.Z. et al.: Expression of 92 K Da type IV collagenase m RNA by eosinophil associated with basal cell carcinomas. J. Invest. Dermatol. 1992; 99: 497.

356. Steel C., Nutman T.B.: Regulation of IL-5 in onchocerciasis. A critical role for IL-2. J. Immunol. 1993; 150: 5511.

357. Stern M., Meagher L., Savill J., Haslett C.: Apoptosis in human eosinophils: programmed cell death in the eosinophil leads to phagocytosis by macrophages and is modulated by IL-5. J. Immunol. 1992; 148: 3543

358. Sun F.F., Czuk C.I., Taylor B.M.: Arachidonic acid metabolism in gui-

nea pig eosinophils: synthetis of thromboxane B_2 and leukotriene B_4 in response to soluble or particulate activators. J. Leuk. Biol. 1989; 46: 152.

359. Sung K.L., Li Y., Elices M., Gang J., Sriramarao P., Broide D.H.: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor regulates the functional adhesive state of very late antigen-4 expressed by eosinophils. J. Immunol. 1997; 158: 919.

360. Symon F.A., Lawrence M.B., Williamson M.L., Walsh G.M. Watson S.R., Wardlaw A.J.: Functional and structural characterization of the eosinophil P-selectin ligand. J. Immunol. 1996; 157.

361. Symon F.A., Walsh G.M., Watson S.R., Ward Law A.J.: Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is p-selectin dependent. Exp. Med. 1994; 179: 1145.

362. Tai P.C., Spry C.J.F.: The mechanisms which produce vacuolated and degranulated eosinophils. Br. J. Haematol. 1981; 49: 219.

363. Tai P.C., Spry C.J., Peterson C., Venge P., Olsson I.: Monoclonal antibodies distinguish between storage and secreted forms of eosinophil cationic protein. Nature 1984; 309: 182.

364. Takanaski S., Nonoka R., Xing S. et al.: Interleukin 10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. J. Exp. Med. 1994; 711: 1994.

365. Taniguchi N., Mita H., Saito H., Yui Y., Kajita T., Shida T.: Increased generation of leukotriene C4 from eosinophils in asthmatic patients. Allergy 1985; 40: 571.

366. Tavernier J., Devos R., Cornelis S. et al.: A human high affinity interleukin-5 receptor (IL-5R) is composed of an IL-5 specific alpha chain and a beta chain shared with the receptor for GM-CSF. Cell 1991; 66: 1175.

367. Tazi A., Bonay M., Grandsaigne M. et al.: Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. Am. Rev. Resp. Dis. 1993; 147: 1531.

368. Ten R.M., Pease L.R., Mc Kean D.J., Bell M.P., Gleich G.J.: Molecular cloning of human eosinophil peroxidase. J. Exp. Med. 1989; 169: 1757.

369. Terada N., Konno A., Terada Y., et al.: IL-4 upregulates Fcε RI α-chain messenger RNA in eosinophils J. Allergy Clin. Immunol. 1995; 96: 1161.

370. Thien F.C., Hallsworth M.P., Soh C. et al.: Effect of exogenous eicosa-

pentanoic acid on generation of leukotriene C5 by calcium ionophore-activated human eosinophils in vitro. J. Immunol. 1993; 150: 3546.

371. Tiffany H.L., Alkhatito G., Combadiere C. et al.: CC chemokine receptors 1 and 3 are differentially regulated by Il-5 during maturation of eosinophilic HL-60 cells. J. Immunol. 1998; 160: 1385.

372. Tomassini M., Tsicopoulus A., Tai P.C. et al.: Release of granule proteins by eosinophils from allergic and patients with eosinophilia on immunoglobulin-dependent activation. J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 88: 365.

373. Tominaga A., Takkaki S., Koyama N. et al.: Transgenic mice expressing a β cell growth and differentiation factor gene (interleukin-5) develop eosinophilia and autoantibody production. J. Exp. Med. 1991; 173: 429.

374. Truong MJ., Gruart V., Lin FT, Prin L., Capron A., Capron M.: IgE binding molecules (Mac-2/εBP) expressed by human eosinophils. Implication in IgE-dependent eosinophil cytotoxicity. Eur. J. Immunol. 1993; 23: 3230.

375. Tsuyukis., Bertrand C., Erarard F. et al.: Activation of the Fas receptor on lung eosinophils leads to apoptosis and the resolution of eosinophilic inflammation of the airways. Clin. Invest. 1996; 96: 2924.

376. Turk J., Maas R.L., Brassh A.R., Roberts L., Oates J.A.: Arachidonic acid and 15-lipoxygenase products from human eosinophils. J. Biol. Chem. 1982; 257: 7058.

377. Udwadia F.E.: Tropical eosinophilia a review. Respir. Med. 1993; 87: 17.

378. Uehara M., Izukuna R., Sawai T.: Blood eosinophilia in atopic dermatitis. Clin. Exp. Dermatol. 1990; 15: 264.

379. Uguccioni M., Loetscher P., Forssman U. et al.: Monocyte chemotactic protein 4 (MCP-4), a novel structural and functional analogue of MCP-3 and eotaxin. J. Exp. Med. 1996; 183: 2379.

380. Unkless J.C.: Function and heterogeneity of human Fc receptors for immunoglobulin G. J.Clin. Invest. 1989; 83: 355.

381. Valerius T., Repp R., Kalden J.R.: Platzer. Effects of IFNγ on human eosinophils in comparison with other cytokines. J. Immunol. 1990; 145: 2950.

381bis. Vanderande L.M., Wallaert B., Desreumaux P. et al.: Interleukin-5 immunoreactivity and mRNA expression in gut mucosa from patients with food allergy. Clin. Exp. Allergy 1999: 29: 652.

382. Van Haelst-Pisani C., Kovach J.S., Kita H. et al.: Administration of IL-2 results in increased plasma concentrations of IL-5 and eosinophilia in patients with cancer. Blood 1991; 78: 1538.

383. Vellenga E., Essenlink M.T., Straciten J. et al.: The supportive effects of IL-5 on eosinophils progenitors from human bone marrow cells can be blocked by anti-IL-5 antibody. J. Immunol. 1992; 149: 2992.

384. Vijayn V.K., Reetha A.M., Jawahar M.S. et al.: Pulmonary eosinophilia in pulmonary tubercolosis. Chest. 1992; 101: 1708.

385. Villalta F., Kierszenbaum F.: Role of inflammatory cells in Chagas' disease. I. Uptake and mechanism of destruction of intracellular (amastigote) forms of Trypanosoma Cruzi by human eosinophils. Immunol. 1984; 132: 2053.

386. Vosbeck S., Friedrich W., Heymer B.: Pathogenesis and histomorphology of the so-called Omenn syndrome. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1991; 75: 121.

387. Walker C., Riha A., Braun R.K. et al.: Increased expression of Cd11b and functional changes in eosinophils after migration across endothelial cell monolayers. J. Immunol. 1993; 150: 4061.

388. Walsh G.M., Hartnell A., Mermod J.J., Kay A.B., Wardlaw A.J.: Human eosinophil, but not neutrofil adherence to IL-1 Stimulated HUVEC is α4 β1 (VLA-4) dependent. J. Immunol. 1991; 146: 3419.

389. Walsh G.M., Hartnell A., Wardlaw A.J., Kurihara K., Sanderson C.J., Kay A.B.: IL-5 enhances the in vitro adhesion of human eosinophils, but not neutrophils in a leucocyte integrin (CD 11/18)-dependent manner. Immunology 1990; 71: 258.

390. Walsh G.M., Symon F.A., Wardlaw A.L.: Human eosinophils preferentially survive on tissue compared with plasma fibronectin. Clin. Exp. Allergy 1995; 25: 1128.

391. Walsh G.M., Symon F.A., Willars G., wardlaw A.J.: Cross -linking CD69 causes eosinophil apoptosis and cell death. Clin. Exp. Allergy 1996; 25: 1128.

392. Wang B. Rieger A. Kilgus O. et al.: Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via FcεRI. J. Exp. Med. 1992; 175: 1353.

393. Wardlaw A.J., Kay A.B.: The role of eosinophil in the pathogenesis of asthma. Allergy 1987; 42: 321.

394. Wardlaw A.J., Moqbel R.M., Kay A.B.: Eosinophils and allergic inflammatory response. In: Allergy and Allergic Diseases Kay A.B. Ed. Blackwell Science 1997 p. 17

395. Wasmoen T.L., Bell M.P., Loegering D.A., Gleich G.J.: Prendergast F.G., Mò Kean D.J.. BJ. Biochemical and amino acid sequence analysis of human eosinophil granule major basic protein. Biol. Chem. 1988; 263: 12559.

396. Wassom D.L., Gleich G.J.: Damage to trichinella spiralis newborn larvae by eosinophil major basic protein. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1979; 28: 860.

396bis. Wedi B., Raap U., Lewrick H., Kapp A.: IL-4-induced apoptosis in peripheral bllod eosinophils. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 102: 1013.

397. Wedi B., Raap U., Lewrick H., Kapp A.: Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: a common feature of inhalant allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 100: 536.

398. Weller F.: Eicosanoids, cytokines and other mediators elaborated by eosinophils. In: Eosinophils, biological and Clinical Aspects (eds S. Makino & T. Fukuda), 1993; CRC Press Boca Raton, pp 125-54.

399. Weller P.F., Dvorak A.M.: Arachidonic acid incorporation by cytoplasmatic lipid bodies of human eosinophils. Blood 1985; 65: 1269.

400. Weller P.F., Dvorak A.M.: Lipid bodies: intracellular sites for eicosanoid formation. J. Allergy Clin. Immunol. (suppl.), 1994; 94: 1151.

401. Weller P.F., Goetzl E. J., Austen K.F.: Identification of human eosinophils lysophospholipase as the costituent of Charcot-Leyeden crystals. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1980; 77: 7440.

402. Weller P.F., Lee C.N., Foster D.W., Corey E.J., Austen K.F., Lewis R.A.: Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils; predominant production of leukotriene C4. Proc. Nat. Acad. Sci USA 1983; 80: 7625.

403. Weller P.F., Lin L.X.: Eosinophilic meningitis. Semin. Neurol. 1993; 13: 161.

404. Weller P.F., Rand T.H., Barnett T., Elovic A. Wong D.T. Finberg R.W.: Accessory cell function of human eosinophils. HLA-DR dependent, MHC restricted antigen presentation and IL-1 alpha expression. J. Immunol. 1993; 150: 2554.

405. Weller P.F.: Eosinophils. Structure and functions. Curr. Opin. Immunol. 1944; 6: 85.

406. Weller P.F., Bubley G.J.: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1944; 83: 2759.

407. Weller P.F., Rand T.H., Golez S.E., et. al.: Human eosinophil adherence to vascular endothelium mediated by binding to vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial leukocyte adhesion molecule-1. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1991; 88: 7430.

408. Wilson DM, Salazer T.L. Farkouh M.E.: Eosinophiluria in atheroembolic renal disease. Am. J. Med. 1991; 91: 186.

409. Wilson M.E.: Eosinophilia. In: A world guide to infection: disease, distribution, diagnosis. New york 1991; Oxford Univrsity Press.

410. Winchester R.J., Koffler D., Litwin S.D.: Obsevations on eosinophilia of certain patients with rheumatoid arthritis Arthritis Rheum. 1971; 14: 650.

411. Winkel P., Statland B.E., Sanders A.M., Osborn H., Kupperman H.: Within day physiologic variation of leukocytes types in healty subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers. Am. J. Clin. Pathol. 1981; 75: 693.

412. Winter H.S., Madara J.L., Stafford R.J. et al.: Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. Gastroenterology 1982; 83: 818.

412bis. Winther L., Moseholm L., Reimert C.M., Stahl S., Kaergaard Ponsel L.: Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EXP are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1999; 54: 436.

413. Wong D.T., Elovic A., Matossion K. et al.: Eosinophil from patients with blood eosinophilia express transforming growth factor beta 1. Blood, 1991; 78: 2702.

414. Wong D.T., Weller P.F., Gralli S.J. et al.: Human eosinophils express transforming growth factor alpha. J. Exp. Med. 1990; 172: 673.

415. Yamaguchi Y., Ackerman S.J., Minegshi N., Takiguchi M., Yamamoto M., Suda T.: Mechanism of transcription in in eosinophils: GATA-1, but not GATA-2, transactivates the promoter of the eosinophil granule major basic protein gene. Blood 1998; 91: 3447.

416. Yamaguchi Y., Sucha T., Onta S. et al.: Analysis of the survival of mature human eosinophils: interleukin-5. Blood 1991; 78: 2542.

417. Yamamoto H., Sedgwick J.B., Busse W.W.: Differential regulation of

eosinophil adhesion and transmigration by pulmonary microvascular endothelial cells. J. Immunol. 1998; 161: 971.

418. Yng S., Humbert M., Barkans J. Et al.: Expression of Il-4 and IL-5 m RNA and protein product by CD4+ and CD8+, eosinophils, and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intinsic) asthmatics. J. Immunol. 1997; 158: 3539.

419. Young J.D.E., Peterson C.G.B., Venge P., Cohn Z.A.: Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. Nature 1986; 321: 613.

420. Yousefi S., Hemman S., Weber M. et al.: IL-8 is expressed by human peripheral blood eosinophils. Evidence for increased secretion in asthma. J. Immunol. 1995; 154: 5481.

421. Yumazaki K., Nakadate I, Suzuki K et al.: Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. Am. J. Gastronterol. 1996; 91: 516.

422. Zanarda P, Melillo L., Bisceyha M et al.: NERDS syndrome: an additional case report. Dermatology 1995; 191: 133.

423. Zhang K., Gharaee-Kermani M., Mc Garry, Remick D., Phan S.H.: TNF-alpha-mediated lung cytokine networking and eosinophil recruitment in pulmonary fibrosis. J. Immunol. 1997; 158: 954.

424. Zheutlin L.M., Ackerman S.J., Gleich G.J., Thomas L.L.: Stimulation of basophil and rat mast cell histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins J. Immunol. 1984; 133: 2180.

425. Zhon Z.Q., Tenen D.G., Dvorak A.M. et. al.: The gene for human eosinophil Charcot- Leyeden crystal protein directs the expression of lysophospholipase activity and crystallization in transfected COS Cells. J. Leuk. Biol. 1992; 52: 588.

Indice

Editoriale.....pag. 3
Introduzione..... » 5
Morfologia e ultrastruttura..... » 6
Aspetti morfologici durante l'attivazione e la deganulazione ..... » 6
Differenziazione e maturazione degli eosinofili ..... » 8
Ciclo vitale e cinetica..... » 9
Recettori degli eosinofili
Recettori coinvolti nell'adesione cellulare e nella migrazione ..... » 10
Adesione degli eosinofili alla matrice extracellulare ..... » 13
Recettori per le immunoglobuline
Recettori per le IgG ..... » 14
Recettori per le IgE ..... » 14
Recettori per le IgA ..... » 15
Recettori del complemento (CR) ..... » 15
Recettori per citochine e chemochine ..... » 16
Recettori per i mediatori dell'infiammazione ..... » 17
Altri recettori degli eosinofili..... » 17
Mediatori degli eosinofili ..... » 21
Proteine granulari ..... » 21
Proteina basica maggiore ..... » 21
Proteina cationica degli eosinofili (ECP) ..... » 25
Neurotossina derivata dagli eosinofili (EDN)..... » 26
Perossidasi degli eosinofili (EPO) ..... » 26
Cristallo di Charcot-Leyden (CLC) (Lisofosfolipasi) ..... » 27
Proteasi ed altri enzimi..... » 27
Mediatori lipidici..... » 28
Eicosanoidi ..... » 28
Platelet activating factor (PAF) ..... » 30
Citochine..... » 30
Densità degli eosinofili ..... » 32

Attivazione degli eosinofili e relative modificazioni fenotipiche.... » 33
Transduzione del segnale..... » 33
Eosinofili e malattie
Eosinofilia..... » 35
Eosinofilia e apoptosi ..... » 35
Malattie allergiche..... » 39
Eosinofilia associata a trattamenti farmacologici ..... » 39
Infezioni parassitarie..... » 40
Infezioni micotiche specifiche ..... » 40
Immunodeficienza acquisita e infezioni retrovirali ..... » 41
Sindrome ipereosinofilica (HES)..... » 41
Linfomi ..... » 42
Malattie con coinvolgimento specifico di organi
Malattie della pelle e tessuti sottocutanei ..... » 42
Malattie polmonari ..... » 43
Malattie dell'apparato digerente..... » 44
Malattie neurologiche ..... » 45
Malattie reumatiche..... » 45
Malattie dell'apparato urinario ..... » 45
Malattie del sistema immunitario ..... » 46
Altre patologie ..... » 46
Tecniche di laboratorio
Isolamento degli eosinofili da sangue periferico ..... » 47
Purificazione degli eosinofili (tecnica di Vadas)..... » 47
Altri metodi di valutazione della funzione degli eosinofili .....» 48
Bibliografia ..... » 49
Indice ..... » 84

LE BASI BIOLOGICHE E MOLECOLARI DELLE MALATTIE IMMUNOLOGICHE E ALLERGICHE

FOSSANO, 2 OTTOBRE 1999

Programma preliminare

ore 9,00	Opening Coffee
ore 10,00	Apertura lavori Interventi di saluto:
	Sessione del mattino LETTURE MAGISTRALI:
ore 10,30	Paradigma TH1/TH2 nelle malattie umane S. Romagnani – *Cattedra Immunologia Clinica e Allergologia – Istituto di Medicina Interna e Immunoallergologia – Università di Firenze*
ore 11,10	Sistema delle chemochine e citochine infiammatorie primarie A. Mantovani – *Dip.Scienze Biomediche e Biotecnologiche Patologia Generale - Università di Brescia*
ore 11,50	B linfociti normali, autoreattivi e neoplastici F. Caligaris Cappio – *Cattedra di Immunologia e Allergologia – Università di Torino*
ore 12,30	Modulazione neuroendocrina della flogosi allergica: ruolo dell'NGF, estrogeni e progesterone. S.Bonini – *Cattedra Allergologia e Immunologia Clinica – Università di Napoli – Istituto di Medicina Sperimentale CNR – Roma - Presidente European Academy of Allergology and Clinical Immunology*
ore 13,15	Lunch

Sessione del pomeriggio
LETTURE MAGISTRALI:

ore 14,30 Rilascio di mediatori dai basofili umani
A.Tedeschi – *Unità di Immunopatologia Respiratoria III Div. Medicina IRCCS – Osp. Policlinico di Milano*.

ore 15,10 Meccanismi Immunologici mediati da cellule NK
L. Moretta – *IST./CBA Genova – Istituto di Patologia Generale – Università di Genova - Past President Società Italiana di Immunologia e Immunologia Clinica.*

ore 16,00 Coffee Break

ore 16,30 Infiammazione allergica delle vie respiratorie
A. Miadonna – *Unità di Immunopatologia Respiratoria – III Div. Medicina IRCCS – Osp. Policlinico di Milano.*

ore 17,10 Autoimmunità organo – specifica: recenti acquisizioni
M. Bagnasco – *DIMI Allergologia e Immunologia Clinica Università di Genova*

ore 18,00 Chiusura lavori

INFORMAZIONI UTILI

L'ingresso è gratuito
A tutti i partecipanti verrà rilasciato un attestato di frequenza.

SEGRETERIA SCIENTIFICA:

Prof. Giorgio Monasterolo
Primario Laboratorio Analisi Osp. SS. Trinità – Fossano
E-mail: rugess@brainy.it
Dr. Renato E.Rossi
Responsabile Unità Territoriale di Allergologia
ASL 15
Tel. 0171/450284 – Fax 0171-450207
ASL 17
Tel. 0172/699111

Caleidoscopio
Italiano

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**

33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. : ***Infezioni oppor - tunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***In - fezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. Tavani A., La Vecchia C.: ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**

72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I).* Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I.* Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.* Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II.* Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II).* Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale.* Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C.* Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti.* Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radio - nuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici.* Gennaio 94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B.* Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).* Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo.* Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare.* Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario.* Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori.* Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica.* Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr.* Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Im - munoflogosi nell'asma bronchiale.* Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi.* Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da prin - cipi di origine vegetale.* Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani.* Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica.* Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive.* Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.* Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla.* Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.
103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin.* Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale.* Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.* Ottobre '96.

106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*****. Novembre '96.**
107. Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*****. Dicembre '96.**
108. Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*****. Gennaio '97.**
109. Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*****. Febbraio '97.**
110. Meisner M.: ***Procalcitonina*****. Marzo '97.**
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112. Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina*****. Maggio '97.**
113. Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati*****. Settembre '97.**
115. Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116. Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi*****. Novembre '97.**
117. Cairo G.: ***La Ferritina*****. Dicembre '97.**
118. Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
119. Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
120. National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122. Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123. Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124. Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili*****. Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127. Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128. Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*****. Febbraio '99.**
130. Castello G., Silvestri I.:***Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
131. AielloV., Caselli N., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.*** **Aprile '99.**
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 17, numero 133

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Letizia Cuccuru

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Giugno 1999
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano