

The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020

Hans-Uwe Simon, Shida Yousefi, Nina Germic, Isabelle C. Arnold, Angela Haczku, Alexander V. Karaulov, Dagmar Simon, Helene F. Rosenberg

Int Arch Allergy Immunol 2020 February;181:11-23

Abstract

Gli eosinofili e i loro mediatori giocano un importante ruolo nella patogenesi delle malattie infettive ed infiammatorie. Per quanto gli eosinofili siano cellule largamente conservate dal punto di vista evolutivo, le loro funzioni fisiologiche non sono tuttavia ancora ben chiarite. Data la disponibilità di nuove terapie depletive dirette verso gli eosinofili, si è acceso un rinnovato interesse verso la comprensione delle funzioni biologiche degli eosinofili in quanto queste strategie terapeutiche possono sfociare in disordini secondari quando utilizzate per lunghi periodi di tempo.

Dati recenti suggeriscono che gli eosinofili non sono solo coinvolti in funzioni immunologiche effettrici ma possono presentare funzioni protettive a livello tissutale e funzioni immunoregatorie che partecipano attivamente all'omeostasi.

La prolungata deplezione degli eosinofili può quindi dare origine allo sviluppo di disordini secondari. In questa review si prende in esame la letteratura recente intorno agli importanti ruoli degli eosinofili nel promuovere le difese immunologiche, la produzione di anticorpi, l'attivazione del tessuto adiposo, il rimodellamento tissutale e la fibrosi. Inoltre si prendono in considerazione anche i dati dei pazienti trattati nei trials clinici con trattamenti anti eosinofili

Riassunto

Gli eosinofili sono presenti in tutti i vertebrati incluso il pesce zebra (di cui si conosce il genoma e molto utilizzato in studi di rigenerazione cellulare *ndt*) e in varie specie di rettili il che suggerisce importanti funzioni fisiologiche che tuttavia sono ancora da chiarire. Una valutazione omnicomprensiva delle funzioni dell'eosinofilo si è resa particolarmente necessaria in seguito allo sviluppo delle importanti terapie depletive che sfociano in eosinopenia drammatica con la clearance degli eosinofili

tessutali ed in particolare il benralizumab (anticorpo monoclonale diretto contro la catena alfa del recettore per IL-5) che eradica completamente gli eosinofili sia a livello ematico che tessutale. Per quanto da studi iniziali non siano state rilevate conseguenze avverse, non si conoscono ancora eventuali rischi di sviluppo di disordini secondari nell'uso del trattamento depletivo per periodi prolungati. Ad esempio, IL-5 che rappresenta il mediatore critico per la differenziazione degli eosinofili dai precursori mieloidi midollari, è anche in grado di indurre un meccanismo contro-regolatorio che ne inibisce la differenziazione.

Sulle caratteristiche cellulari dell'eosinofilo c'è abbondante ed eccellente letteratura ma in questo articolo sono riassunti i nuovi dati sulle **funzioni dell'eosinofilo** con particolare interesse sulle loro capacità nel promuovere la salute e sulle loro disfunzioni negli stati patologici.

La **liberazione del contenuto dei granuli** nello spazio extracellulare da parte dell'eosinofilo attivato è chiamata "piecemeal degranulation", cioè liberazione di piccole quantità del contenuto dei granuli mentre il processo di esocitosi è meno frequente. Il contenuto dei granuli può rimanere sorprendentemente anche settimane nei tessuti senza danni importanti e soprattutto senza danni all'eosinofilo stesso. Le proteine dei granuli possono anche essere liberate dall'eosinofilo attaccate a filamenti di DNA mitocondriale senza morte cellulare. Queste strutture sono chiamate eosinophil extracellular traps (EET) e rappresentano una parte della risposta in grado di catturare ed uccidere batteri e miceti. L'attivazione dell'eosinofilo oltre una certa soglia porta alla citolisi in cui i vacuoli, il plasma e la membrana cellulare si disintegrano con rilascio di DNA come nuvola virtuale. Gli eosinofili avrebbero anche attività antivirale ancora da studiare e da chiarire.

Gli eosinofili presentano **attività immunomodulatorie** attraverso la liberazione di citochine e chemochine. IL 4 e IL 13 stimolano la differenziazione Th2 ma gli eosinofili sembrano anche in grado di produrre IFN-gamma. Queste attività immunomodulatorie si esplicano anche attraverso l'interazione con vari tipi di cellule e mediante il rilascio di mediatori solubili oltre alle citochine. Il rilascio di proteina cationica ad esempio, stimola le cellule dendritiche, i mastociti, i neutrofili e le cellule nervose e determina danno epiteliale. Gli eosinofili sarebbero anche in grado di agire come cellule presentanti l'antigene per quanto non ancora dimostrato

in vivo e si è dimostrato in vitro che mastociti ed eosinofili comunicano reciprocamente con recettori di superficie e con il rilascio di fattori solubili.

Recenti dati suggeriscono anche un ruolo degli eosinofili nel **regolare il tessuto adiposo**, che è considerato adesso un organo linfoide terziario. E' stato dimostrato che gli eosinofili sono componenti degli infiltrati di tessuto adiposo dove promuovono l'omeostasi glicidica e regolano il dispendio energetico. Sembra che la natura e la qualità degli eosinofili (non tanto la quantità) che infiltrano il tessuto adiposo siano cruciali.

Si pensa che gli eosinofili possano anche determinare la guarigione delle ferite, anche se il dato è incerto e per lo più si osserva un processo di fibrosi nelle malattie eosinofile infiammatorie croniche.

Tutte queste funzioni potrebbero essere mediate da **sottopopolazioni diverse di eosinofili**; sembra infatti dimostrato che differenti sottopopolazioni esistano in vivo. Queste osservazioni potrebbero anche avere un impatto pratico sui risultati e sull'efficacia della terapia eosinofilo-depletiva

Commento

L'articolo è molto lungo e davvero omnicomprensivo su quelle che sono le attuali conoscenze funzionali dell'eosinofilo per cui nel riassunto sono solo accennate per sommi capi e soprattutto quelle che sovvertono di più la nostra percezione di una cellula dai molti aspetti in gran parte ancora da scoprire.

L'eosinofilo è sempre stata una cellula molto studiata da quando (decenni fa!) era considerato il "pompiero" della reazione allergica e poi demonizzato come mano tossica dell'infiammazione con la scoperta delle sue potenti proteine liberate sotto stimoli allergici ed ora giudicato con qualche importante sfumatura in più nei processi di omeostasi.

Le nuove conoscenze ci mostrano come la stessa degranolazione della cellula sia un fenomeno molto sfaccettato che si presenta in diversi modi, dalla degranolazione parcellare alla citolisi con nuvola di DNA e con deposizione di granuli che rimangono a lungo nei tessuti e non sempre così tossici, alla liberazione di granuli adesi a DNA mitocondriale. In particolare nell'articolo si insiste sull'azione antibatterica/virale della cellula mediata soprattutto da EET e sulle sue capacità immunoregatorie anche mediante l'interazione con altre cellule come ad esempio l'azione sulle

plasmacellule a livello midollare e persino nella regolazione delle cellule adipose, funzioni forse regolate da sottopopolazioni diverse di eosinofili.

Anche questo articolo dimostra quanto l'immunologia proceda speditamente e come l'allergologo sia pienamente coinvolto sia nella comprensione dei meccanismi immunologici sottostanti la malattia sia dal punto di vista pratico nell'uso di farmaci quasi miracolosi per gli asmatici gravi e con un buon profilo di sicurezza, ma farmaci che vanno anche ad alterare l'omeostasi, soprattutto se usati per lunghi periodi. Gli studi continuano.