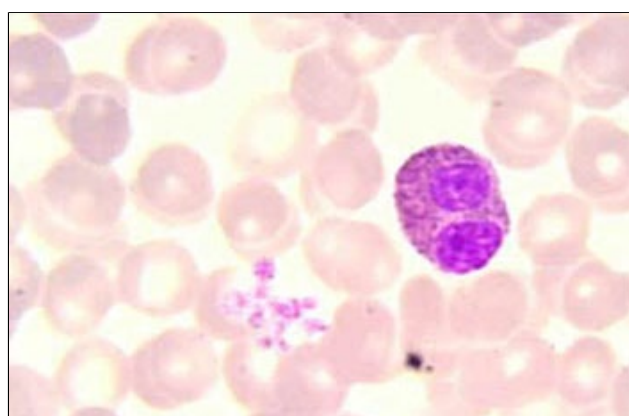


Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

EOSINÓFILOS

A eosinofilia é um marcador de asma grave e de pacientes em risco de exacerbações mais frequentes



Os eosinófilos foram observados pela primeira vez por Thomas Wharton Jones em 1846. Paul Ehrlich em 1879 publicou a técnica de coloração de células sanguíneas e seu método de contagem diferencial, utilizando corantes. Mencionava o eosinófilo que se corava intensamente pela eosina, um corante acidófilo produzido pela ação do bromo na fluoresceína, corando as proteínas básicas. Ele especulou corretamente que o conteúdo de 'alfa-grânulos' eram produtos secretores e descreveu várias causas de eosinofilia, incluindo a asma, várias doenças de pele, helmintíases e reações a medicamentos.¹

A eosinofilia sanguínea maior que 4% ou 300–400/μL suporta o diagnóstico de asma, mas a ausência desse achado não é excludente. Contagens de eosinófilos superiores a 8% podem ser observadas em pacientes com dermatite atópica concomitante. Esse achado deve levar em conta também uma pesquisa para pneumonia eosinofílica, aspergilose broncopulmonar alérgica ou síndrome de Churg-Strauss. Os eosinófilos estão presentes por apenas algumas horas no sangue,² mas podem sobreviver nos tecidos por várias semanas.³

Os eosinófilos são as células efetoras biológicas que geram a inflamação e a hiper-responsividade das vias aéreas em aproximadamente 50% dos pacientes com asma, levando a exacerbações frequentes, comprometimento da função respiratória e redução da qualidade de vida.

A célula numericamente predominante na inflamação inicial e tardia da asma é o eosinófilo (**Figura 1**). A associação entre eosinófilo e doenças alérgicas já é conhecida há longa data, embora até 1980 acreditava-se que estas células tivessem ação anti-inflamatória. Este falso conceito mudou após o reconhecimento da alta toxicidade das proteínas contidas nos grânulos dos eosinófilos, para os helmintos, células de mamíferos e para as células epiteliais do trato respiratório. Na atualidade os eosinófilos são considerados como células pró-inflamatórias que medeiam as manifestações das doenças alérgicas, incluindo-se a asma.

Os eosinófilos são granulócitos formados na medula óssea, sendo a célula precursora a mesma dos basófilos e já no início de seu desenvolvimento também expressam o antígeno CD34+. Três citocinas, IL-3, IL-5 e GM-CSF, são particularmente importantes na regulação de seu desenvolvimento.⁴⁻⁷ Essas eosinofiloetinas provavelmente fornecem sinais proliferativos e de diferenciação permissivos seguindo os sinais instrutivos especificados pelos fatores de transcrição GATA-1, PU.1 e c/EBPs. Dessas três citocinas, a IL-5 é a mais específica da linhagem de eosinófilos e a responsável por sua diferenciação seletiva.⁸ A IL-5 também estimula a liberação de eosinófilos da medula óssea para a circulação periférica.⁹ A IL-5 é importante na estimulação da eosinofiloese; regula a expressão isoforma transmembrana de seu próprio receptor; promove a diferenciação final dos precursores mielóides em eosinófilos e a sua maturação que dura aproximadamente cinco dias (**Tabela 1**).¹⁰ Após deixar a medula óssea, os eosinófilos circulam brevemente (meia-vida de 3 a 18 horas) na corrente sanguínea, e então migram para vários tecidos.

Os eosinófilos são células tradicionalmente vistas como células pró-inflamatórias participantes ativamente de cascatas inflamatórias inatas e adaptativas, por meio da produção e liberação de diversas quimiocinas, citocinas, mediadores lipídicos e outros fatores de crescimento cujos mRNAs e proteínas já foram totalmente identificados.







No entanto, eles também são cada vez mais reconhecidos como importantes moduladores de vários processos homeostáticos e imunomodulação. O estudo dos eosinófilos no tubo gastrointestinal é particularmente relevante a esse respeito. Por exemplo, no intestino delgado, que serve como o principal reservatório de eosinófilos, essas células demonstraram influenciar o conteúdo microbiótico e o desenvolvimento do muco e são necessárias para a produção de IgA secretora (SIgA), provavelmente através da produção de IL-1 β .¹¹⁻¹³

Recentemente foi descrita a existência de dois subtipos de eosinófilos: os eosinófilos residentes nos pulmões (rEos) que se desenvolvem independentemente da IL-5, com a função primária de manter a homeostase tecidual e os eosinófilos inflamatórios (iEos), que se desenvolvem de forma altamente dependente de IL-5 e estão envolvidos principalmente nas respostas imunes.¹⁴

As células rEos pulmonares representam um subgrupo de eosinófilos fenotipicamente distinto que participam de respostas imunossupressivas, apresentam núcleo redondo, estão localizados principalmente no parênquima pulmonar e são independentes da IL-5, enquanto os eosinófilos que compõem o subtipo iEos apresentam ação pró-inflamatória, são peribrônquicos e dependentes de IL-5, com núcleo segmentado.¹⁵

Januskevicius et al. efetuaram testes de provocação em pacientes com asma alérgica utilizando o alérgeno do *Dermatophagoides pteronyssinus* e observaram um aumento na proporção de iEos que era significativamente maior do que a observada em controles saudáveis ($p < 0,05$).¹⁶

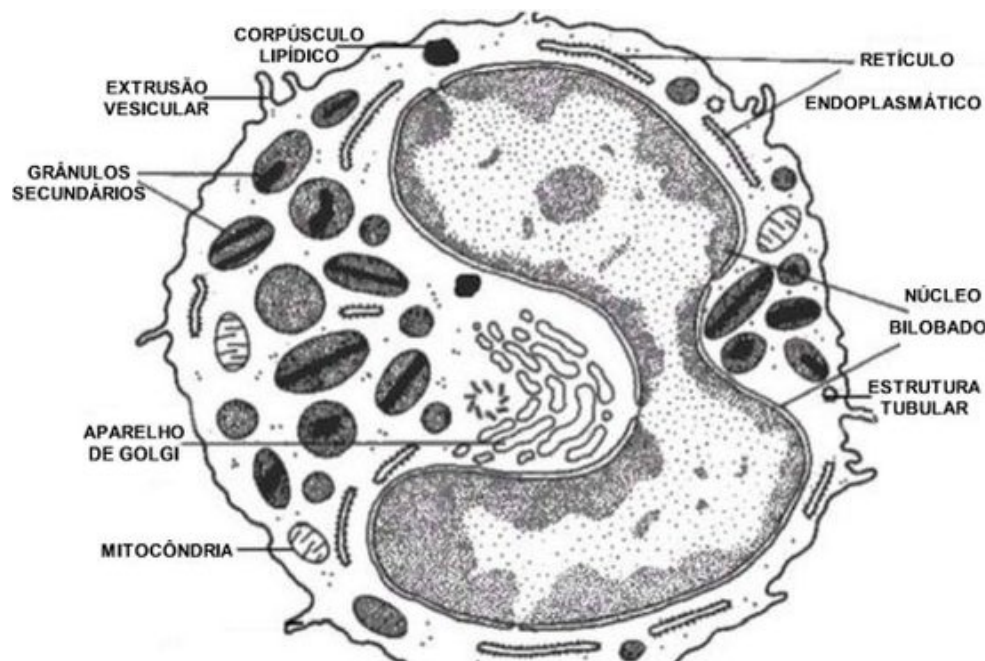
Tabela 1 — Diferenciação do Eosinófilo

Diferenciação Eosinófilo	Mieloblasto	Promielócito I	Promielócito II	Mielócito	Metamielócito	Eosinófilo Maduro
Desenvolvimento						
Tamanho (mm)	16 mm		20 mm	16-18 mm		16,5 -17 mm

O eosinófilo humano *típico* apresenta de 12 a 17 micrômetros de diâmetro, com um núcleo bilobado, sem nucléolo, ocupado parcialmente por cromatina, mitocôndrias, microtubos, corpúsculos lipídicos (principal depósito de ácido araquidônico), retículo endoplasmático, aparelho de Golgi e grânulos citoplasmáticos intactos. Estes grânulos, três ou quatro tipos, são identificados por microscopia eletrônica:

a) grandes (0,5–0,8 μm de diâmetro), densos, esféricos, também chamados de “específicos” ou “secundários”, possuem à microscopia eletrônica no núcleo uma estrutura central cristalizada disposta em camadas paralelas, circundadas por matriz mais ou menos eletrodensa. O núcleo cristalino é constituído pela proteína básica maior (MBP),¹⁷⁻¹⁹ enquanto que a matriz granular é constituída pela proteína catiônica eosinofílica (ECP), peroxidase eosinofílica (EPO), proteína X eosinofílica (EPX) e neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN).^{20,21} **(Figura 2)** Estas quatro proteínas têm afeição por corantes ácidos como a eosina, advindo daí o nome eosinófilo;

b) grandes e médios no tamanho, densos, esféricos, sem núcleo cristalino denso, também chamados de grânulos “primários”, constituem uma proteína pertencente à superfamília das galectinas que forma os chamados cristais



bipiramidais de *Charcot-Leyden*, encontrados no escarro de asmáticos;

c) grânulos pequenos e densos "pequenos grânulos";

d) o retículo endoplasmático, o aparelho de Golgi e as mitocôndrias desempenham uma função central na biossíntese de proteínas e de trifosfato de adenosina no eosinófilo;

e) os corpúsculos lipídicos têm importância na produção de eicosanoides, incluindo leucotrienos, prostaglandinas e tromboxane.²² Os corpúsculos lipídicos são importantes para a esterificação do ácido araquidônico e produção de eicosanoides em consequência de suas elevadas concentrações de importantes enzimas, tais como a 5-lipoxigenase, ciclooxigenase e leucotrieno C₄-sintase.²³

Pacientes com doenças que cursam com eosinofilia, como a asma, possuem duas populações de eosinófilos no sangue periférico que podem ser distinguidas de acordo com a sua densidade em "normodensos" e "hipodensos". Em indivíduos normais 90% dos eosinófilos são do tipo normodenso. Na asma o percentual médio de eosinófilos hipodensos varia entre 35 e 65%, enquanto que em outras síndromes hipereosinofílicas este valor pode ser superior a 80%.¹ No sangue de pacientes com asma, os eosinófilos hipodensos secretam maior quantidade de LTC₄ do que os normodensos.²⁴ O teste de provocação brônquica com antígenos aumenta o percentual de eosinófilos hipodensos no sangue periférico de pacientes com asma, tanto na resposta imediata como na tardia.²⁵

Os mecanismos de síntese e diferenciação quanto à densidade dos eosinófilos ainda não são conhecidos. Várias hipóteses para explicar a significação do eosinófilo hipodenso foram propostas: 1) células mais maduras e metabolicamente mais ativas que os normodensos, com consumo aumentado de oxigênio e capacidade aumentada de gerar ânion superóxido; 2) uma célula imatura; 3) uma linhagem distinta de eosinófilos; 4) uma combinação das três possibilidades prévias. Os dados disponíveis até o momento favorecem a primeira hipótese (conceitos das décadas 1990/2000).

Para cada eosinófilo na circulação existem de 100 a 300 eosinófilos nos tecidos. Segundo Lopez et al.²⁶ no conceito atual de subtipos, os autores especulam que p. ex. os iEos representam eosinófilos com migração mediada para sítios de inflamação por IL-5 e pela quimiocina eotaxina, enquanto os rEos podem se distribuir para outros destinos, como pele, mamas, útero e principalmente para o trato gastrointestinal (exceto esôfago) onde os eosinófilos intestinais interagem com o sistema imunológico da mucosa, o epitélio e a microbiota para promover a homeostase.

A fisiopatologia dos eosinófilos na inflamação das vias aéreas depende de interações específicas celulares com o estímulo, citocinas e agentes exógenos. O rápido avanço nos conhecimentos da estrutura celular e da biologia molecular do eosinófilo começa a elucidar as várias vias da sinalização transmembrana que transmitem informações de fora para o interior da célula através da interação agonista-receptor. Acredita-se que a participação do eosinófilo na inflamação seja regulada por múltiplos mediadores no próprio local da reação inflamatória. A participação funcional dos eosinófilos pode ser iniciada por interações entre a superfície celular com ligantes particulados e solúveis. A união destes agonistas com os receptores específicos de superfície dos eosinófilos inicia uma cascata de sinais transmembrana que resultam na ativação do eosinófilo, incluindo a exocitose dos grânulos e geração de metabólitos do oxigênio. Como os neutrófilos, os eosinófilos apresentam múltiplas vias de sinalização para sua ativação funcional. Interações ligante-receptor podem ativar as proteínas G, a adenilciclase, o metabolismo fosfolipídico, a fosforilação proteica (serina/treonina ou tirosina), os fluxos [Ca²⁺], os fatores de transcrição nuclear e as mudanças de pH nos eosinófilos. Múltiplas vias

são frequentemente ativadas por uma única interação receptor-ligante.

Os grânulos específicos secundários quando ativados liberam proteínas que são citotóxicas e importantes no mecanismo do dano tecidual. Análises por microscopia eletrônica evidenciam ruptura da membrana plasmática com extravasamento do conteúdo citoplasmático.²⁷⁻³⁰ A MBP responde por 50% das proteínas dos grânulos secundários. Em baixas doses a MBP causa esfoliação de células epiteliais e distúrbios na função ciliar por perda da ATPase axonemal e mudanças na secreção de água e cloretos.²⁷ Em altas concentrações, tem alta capacidade destrutiva do epitélio expondo a camada basal. Através da técnica de imunofluorescência constata-se a deposição de MBP nos locais de dano epitelial.²⁹ A MBP causa contração da musculatura lisa peribrônquica, aumenta a hiper-responsividade brônquica e reduz a atividade e frequência dos batimentos ciliares. Existem evidências de que seletivamente bloqueie os receptores colinérgicos subtipo M2 nas terminações nervosas das vias aéreas, diminuindo a liberação de acetilcolina. A MBP através deste bloqueio pode aumentar a broncoconstrição mediada pelo vago, contribuindo para aumentar ainda a sensibilidade colinérgica na asma.³¹ A MBP pode estimular a liberação de histamina e leucotrieno C4 de basófilos humanos e pode ativar mastócitos.

A ECP tem ação semelhante à MBP, enquanto que a EPO, em baixas concentrações, causa cilioestase e esfoliação epitelial. A ECP demonstrou ser 8 a 10 vezes mais potente do que MBP.³² Estudos têm demonstrado que MBP, ECP e EPO induzem a uma estimulação não citolítica da histamina tanto em basófilos como em mastócitos. Como dado adicional é mencionada a atividade ribonuclease que têm ECP e EDN.^{33,34}



Os cristais de Charcot-Leyden constituem uma proteína pertencente à superfamília das galectinas, com destaque para a galectina-10, uma proteína abundante no citoplasma dos eosinófilos, desempenhando uma importante participação na granulogênese. Após a ativação dos eosinófilos, essas proteínas têm a capacidade de se autocristalizar rapidamente no ambiente extracelular, dando origem aos cristais de Charcot-Leyden (CCLs) (**Figura 3**). Esses cristais são frequentemente

encontrados incorporados em acúmulos de muco nas vias aéreas superiores e inferiores.³⁵ Identificados inicialmente por Jean-Martin Charcot³⁶ e Ernst Viktor von Leyden,³⁷ os CCLs estão associados à asma persistente, desempenhando um papel significativo na indução da inflamação nas vias aéreas. Além disso, esses cristais estão implicados na ocorrência de metaplasia das células caliciformes, hiper-responsividade e na síntese exacerbada de IgE.³⁵ Destaca-se que os cristais de Charcot-Leyden estimulam as respostas imunes do tipo TH2, enquanto uma forma mutante solúvel é considerada inerte.³⁵ Essas descobertas evidenciam a complexidade e a multifuncionalidade dos CCLs no contexto das condições inflamatórias das vias respiratórias. A detecção dos cristais de Charcot-Leyden (CCLs) nas vias aéreas pode desencadear a ativação contínua de células imunológicas e células epiteliais, estabelecendo um ciclo alimentador que culmina na obstrução das vias aéreas e na instauração de um quadro crônico de inflamação do tipo 2.³⁸

O principal metabólito do ácido araquidônico nos eosinófilos é o leucotrieno LTC₄ (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-glutathionil-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenoico). O LTC₄, através de um transporte transmembrana específico,^{39,40} deixa o eosinófilo e, no espaço extracelular, serve como substrato para a glutamil transpeptidase, que fragmenta o ácido glutâmico pela metade, por clivagem em sua cadeia peptídica, para formar o LTD₄ (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-cisteinil-glicil-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenoico). O LTD₄ é processado pela remoção da metade glicina da cadeia peptídica para formar o LTE₄ (ácido 5[S]-hidroxi-6[R]-cisteinil-7,9-*trans*-11,14-*cis*-eicosatetraenoico).

Os eosinófilos produzem uma grande quantidade de LTC₄ e uma pequena de LTB₄, ao contrário dos neutrófilos, que produzem grandes quantidades de LTB₄ e pequenas quantidades de LTC₄. Várias enzimas que participam do metabolismo do ácido araquidônico estão localizadas nos chamados corpúsculos lipídicos, encontrados no citoplasma de eosinófilos ativados. Os LTs na asma participam na contração da musculatura lisa brônquica, promovem a produção de muco, a descamação do epitélio brônquico e a redução do transporte mucociliar, alteram a permeabilidade vascular favorecendo o edema e a inflamação eosinofílica, aumentam a expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular, favorecendo a marginação leucocitária e causam quimiotaxia específica (LTD₄) para os eosinófilos.

As mais diversas funções dos eosinófilos são retratadas em seu amplo conjunto de moléculas de superfície e receptores que integram os eosinófilos com o sistema imune inato e adaptativo.⁴¹

O receptor considerado mais importante é o heterodimérico para IL-5, sendo a sua subunidade beta idêntica à subunidade beta dos receptores do GM-CSF e da IL-3 (ambos também presentes nas

membranas das células eosinófilas). A subunidade α , IL-5R α , é específica para IL-5 e foi identificada como um alvo terapêutico para asma eosinofílica grave e outras condições mediadas por eosinófilos. Os eosinófilos expressam receptores para IL-4, IL-13, IL-33, para o fator de crescimento transformador- β (TGF- β) e linfopietina estromal tímica (TSLP).⁴¹

Os eosinófilos podem ampliar a cascata inflamatória produzindo agentes quimiotáticos, como CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaxina-1), CCL24 (eotaxina-2), CCL26 (eotaxina-3), CCL13 (MCP-4) e PAF, que aceleram a mobilização de novos eosinófilos e seus precursores para a circulação.⁴⁰⁻⁴⁴ Os níveis de RANTES, um produto das células T ativadas, encontram-se elevados nas vias aéreas de asmáticos atópicos e não atópicos, promovendo a infiltração de eosinófilos e células T.⁴⁵ A expressão da RANTES tem sido localizada no músculo liso brônquico, nos eosinófilos e células T da submucosa. CCR1 é um receptor-chave de quimiocina nos eosinófilos, o qual é ativado pelo ligante de citocina 3 (CCL-3) e CCL-5. A eotaxina, uma quimiocina da família CC, é descrita como um agente quimiotático específico para eosinófilos.⁴⁶ Após provocação alérgica, a expressão da eotaxina correlaciona-se com o número total de eosinófilos e de eosinófilos ativados, bem como com o nível de obstrução das vias aéreas de pacientes com asma. A CCL13 (MCP-4) é outra quimiocina que tem sido identificada nas vias aéreas, atuando em paralelo com a eotaxina em termos de recrutamento de eosinófilos.⁴⁷ O receptor 3 da quimiocina CC (CCR3) é um importante receptor acoplado à proteína G nas membranas celulares dos eosinófilos e se liga a quimiocinas como MCP-3 e MCP-4. Os eosinófilos mantêm altos níveis de éster fosfolipídico (a forma estocada precursora do PAF) e produzem o PAF através da acetilação utilizando a enzima 1-alcalil-liso-sn-glicerol-3 fosfocolina: acetil-CoA acetil transferase. Os eosinófilos possuem receptores de superfície celular para mediadores lipídicos, como leucotrienos, prostaglandinas e PAF, todos os quais demonstraram ter um papel na fisiopatologia da asma.⁴⁸⁻⁵⁰ O PAF é um dos mais potentes agentes seletivos de quimiotaxia para os eosinófilos,⁵¹ sendo mais potente que a histamina e o LTB₄. Quando liberado por eosinófilos no sítio da inflamação o PAF pode coestimular a quimiotaxia para eosinófilos e causar a liberação da enzima peroxidase eosinofílica (EPO).⁵² O Interferon-gama (IFN- γ), uma citocina tipo 1 secretada por eosinófilos, também pode ativá-los,⁵³ e se encontra elevado no soro de alguns pacientes asmáticos graves,⁵⁴ ressaltando a importância dessas vias na asma severa.

Os eosinófilos, juntamente com outras células estruturais e imunológicas, são uma fonte abundante de óxido nítrico sintase induzível (iNOS).⁵⁵ Pela oxidação da L-arginina em L-citrulina, a iNOS sintetiza óxido nítrico (NO), uma importante molécula de sinalização, neurotransmissor e regulador imunológico e de defesa do hospedeiro.⁵⁶ Altos níveis de NO derivado da iNOS estão fortemente associados à inflamação Tipo 2 alta das vias aéreas na asma. Conseqüentemente, a fração exalada de NO (> 20-25 ppb) na respiração de pacientes com asma, juntamente com a eosinofilia do sangue periférico (150-300 μ /L), é usada como um biomarcador preditivo não invasivo, identificando aqueles pacientes que se beneficiarão de tratamento com drogas anti-inflamatórias, como os corticoides por inalação,⁵⁷ e no curso da doença na eventualidade do fenótipo da asma grave, indicar tratamento com biológicos.

In vitro diversas substâncias têm sido capazes de prolongar a sobrevivência dos eosinófilos (antagonizam a apoptose) e estimular a degranulação, dentre elas a IL-3, IL-5, GM-CSF e complexos de imunoglobulinas. Recrutados na circulação, os eosinófilos maduros na presença de citocinas (IL-3, IL-5 e GM-CSF) mudam seu fenótipo para eosinófilos, os quais apresentam maior tempo de sobrevivência no tecido brônquico, retardando a apoptose por 7 a 14 dias.⁵⁸⁻⁶⁰ Estudos através de lavado broncoalveolar em pacientes com asma sintomáticos, apontam o GM-CSF como a citocina mais importante na sobrevivência do eosinófilo, retardando a apoptose. Acredita-se que o GM-CSF seja sintetizado predominantemente pelo epitélio brônquico,⁶¹ ao nível da membrana basal, penetrando na luz brônquica mais facilmente que a IL-5, que é sintetizada na lâmina própria, abaixo da membrana basal. A IL-5 pode ter influência na sobrevivência do eosinófilo principalmente na lâmina própria, enquanto que o GM-CSF atua no epitélio e luz brônquicos. O GM-CSF ativado do macrófago alveolar, obtido de pacientes com asma, é capaz de aumentar a fagocitose e a produção pelos eosinófilos de LTC₄, de superóxidos, a atividade citotóxica e a degranulação induzida por imunoglobulinas.^{62,63} Os eosinófilos participam ainda das alterações estruturais crônicas das vias aéreas (remodelamento), possivelmente através da elaboração de citocinas pró-fibróticas como TGF- β ⁶⁴ e MMP-9.⁶⁵ O TGF- β está implicado no remodelamento por meio da proliferação de fibroblastos e aumento da produção de colágeno e glicosaminoglicanos.⁶⁶⁻⁶⁷

Nas últimas décadas novas citocinas foram identificadas nos eosinófilos, como a IL-9, a IL-11 e o *leukaemia inhibitory factor* (LIF) e o já citado interferon-g.⁶⁸ A IL-9 tem sido implicada como um componente importante nas doenças atópicas, pela sua capacidade de estimular a proliferação de células T, a produção de IgE e a proliferação e diferenciação de células hematopoéticas primitivas precursoras.^{69,70} A expressão da IL-11 mRNA em eosinófilos foi obtida em biópsias brônquicas de

asmáticos atópicos e sugere um papel dos eosinófilos no remodelamento das vias aéreas.⁵⁹ Tanto os eosinófilos de asmáticos atópicos como os de não atópicos expressam o LIF que, similarmente ao *nerve growth factor* (NGF), é capaz de induzir a liberação da EPO.⁶¹ A descrição da síntese de IFN- γ mRNA e proteína pelos eosinófilos é até certo ponto intrigante e controverso, pois os eosinófilos secretam predominantemente citocinas tipo TH2.⁷² Estes autores propõem que os eosinófilos, como as células T, podem expressar citocinas tipo TH1 e TH2, embora outros pesquisadores tenham tido dificuldades em reproduzir estes resultados. Estes achados requerem novas investigações experimentais para confirmar a expressão de citocinas do tipo TH1 pelos eosinófilos e a potencial participação no contexto da inflamação alérgica. Outros mediadores dos eosinófilos importantes na patogênese da asma incluem a substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e neurocinina A (NKA).⁷³

Os eosinófilos também expressam receptores para múltiplas outras citocinas e fatores de crescimento, inclusive para IL-4, IL-13, IL-33, linfopoetina estromal tímica (TSLP) e fator de crescimento transformador- β (TGF- β). (**Figura 4**)

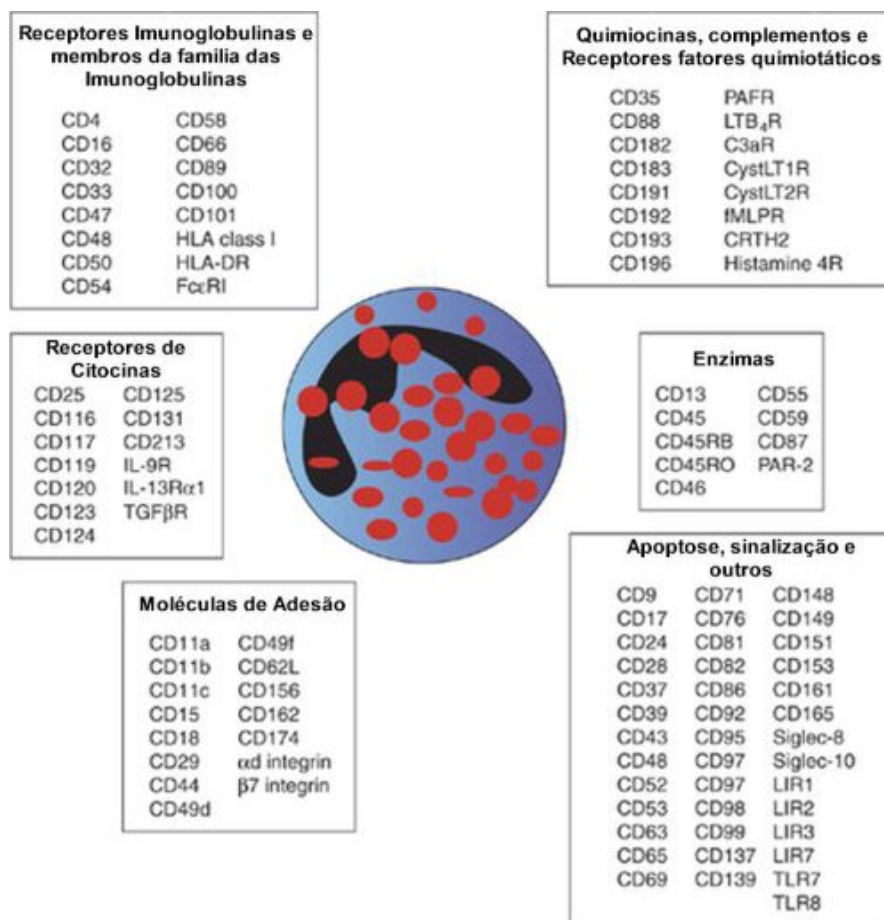


Figura 4 — Representação gráfica mostrando moléculas de superfície expressas por eosinófilos humanos. Retirado com modificações de Wiley online library. Hogan SP et al. Clin Exp Allergy. 2008 May;38(5):709-50.

Os receptores de adesão, como o próprio nome sugere, permitem que células, como o eosinófilo, adiram à matriz extracelular (MEC) e a outras células. Eles também permitem que o eosinófilo perceba seu entorno e responda de acordo. Os receptores de adesão são divididos em quatro grupos principais: integrinas, caderinas, selectinas e *immunoglobulin-like cell adhesion molecules* (Ig-CAM). Integrinas e selectinas são as principais formas de receptores de adesão expressas em membranas celulares eosinofílicas.

Os eosinófilos expressam sete tipos de integrinas, que são glicoproteínas transmembrana, consistindo de uma cadeia α e β .⁷⁴ Os exemplos incluem *very late antigen-4* (VLA-4, CD49d / CD29) e o *complement receptor CR3* (CD11b / CD18), que é também conhecido como *macrophage-1 antigen* (Mac-1), α L β 2 (CD11a/18), α X β 2 (CD11c/18), α D β 2 (CD11d / 18) e α 4 β 7 (CD49d/ β 7).⁷⁵

As selectinas são glicoproteínas transmembranas de cadeia única com múltiplos domínios. Existem três famílias: E-, L- e P-selectinas; os dois últimos são expressos por eosinófilos humanos, enquanto

que a E-selectina está presente no endotélio ativado.

A IL-25 provoca um tipo de inflamação TH2-skewed marcada por superexpressão das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, observando-se que em pacientes com asma isso leva a um aumento nos níveis séricos de IgE, eosinofilia sanguínea e alterações patológicas nos pulmões caracterizadas por aumento de produção de muco e hiperplasia de células epiteliais.^{77,78} A liberação de IL-25 pelas células epiteliais das vias aéreas contribui para muitas outras características patogênicas da asma, incluindo o recrutamento de eosinófilos e remodelação das vias aéreas. A ativação de eosinófilos pela IL-25 aumenta a expressão gênica e a liberação de várias quimiocinas, incluindo *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), proteína inflamatória do macrófago-1 α (MIP-1 α) e citocinas IL-8 e IL-6.⁷⁹ Além disso, IL-25 demonstrou aumentar significativamente a expressão de superfície da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) enquanto suprime ICAM-3 e L-selectina em eosinófilos, facilitando assim transmigração endotelial.⁸⁰

A relação entre os eosinófilos e a IL-33 é complexa, pois a IL-33 pode influenciar o recrutamento de eosinófilos, especialmente no contexto da asma. Após o dano do epitélio a IL-33 pode orquestrar o recrutamento e ativação de células responsáveis pela inflamação. A expressão de IL-33 é regulada positivamente na mucosa brônquica de pacientes asmáticos, relacionada à gravidade da doença.^{81,82} Nos brônquios, a liberação de IL-33 foi proposta como responsável pelo desencadeamento e exacerbação da hipersensibilidade das vias aéreas e asma.^{83,84}

Quando há dano tecidual ou inflamação, as células da área afetada liberam IL-33. A IL-33 então se liga ao seu receptor, conhecido como ST2, que está presente na superfície de várias células imunes, incluindo eosinófilos. Essa ligação ativa os eosinófilos, levando à liberação de moléculas pró-inflamatórias e citocinas. Evidências apontam que os eosinófilos são regulados pela IL-33 nos mecanismos de resposta inflamatória alérgica. A IL-33 pode ativar eosinófilos humanos *in vitro*.⁸⁵⁻⁸⁷ Após sua ligação aos receptores nos eosinófilos, as vias NF- κ B e MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) são ativadas,⁸⁶ promovendo a expressão na superfície celular da β 2-integrina CD11b e molécula de adesão celular intercelular-1 (ICAM-1) e produção das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8 e IL-13.⁸⁵

A IL-33 induz eosinofilia sustentada *in vivo*,⁸⁸⁻⁹⁰ e a diferenciação de eosinófilos das células precursoras da medula óssea CD117⁺ de maneira dependente de IL-5 e independente de IL-13. Segundo Stolarski et al. a IL-33 é capaz de induzir a expansão de uma subpopulação de progenitores de granulócitos / monócitos CD117⁺ que foram caracterizados por sua dependência da IL-5.^{91,92} No entanto, não está claro se isso é alcançado de maneira direta ou indireta.

Início << Resposta Tardia da Asma
Anterior << Linfócitos

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

Próximo >> Neutrófilos

Referências

- Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:575-582.
- Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol* 2012;5:157-76.
- Carlens J, Wahl B, Ballmaier M, Bulfone-Paus S, Förster R, Pabst O. Common gamma-chain-dependent signals confer selective survival of eosinophils in the murine small intestine. *J Immunol* 2009;183:5600-7.
- Lopez AF, Begley CG, Williamson DJ, Warren DJ, Vadas MA, Sanderson CJ. Murine eosinophil differentiation factor. An eosinophil-specific colony-stimulating factor with activity for human cells. *J Exp Med* 1986; 163:1085-99.
- Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med* 1988; 167:219-24.
- Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338:1592-600.
- Takatsu K, Takaki S, Hitoshi Y. Interleukin-5 and its receptor system: implications in the immune system and inflammation. *Adv Immunol* 1994; 57:145-90.

- 08.Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992; 79:3101-9.
- 09.Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995; 182:1169-74.
- 10.Kroegel C, Virchow JC, Luttmann W, Walker C, Warner JA. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part I). *Eur Respir J* 1994;7:519-43.
- 11.Jung Y, Wen T, Mingler MK, Caldwell JM, Wang YH, Chaplin DD, Lee EH, Jang MH, Woo SY, Seoh JY, Miyasaka M, Rothenberg ME. IL-1 β in eosinophil-mediated small intestinal homeostasis and IgA production. *Mucosal Immunol* 2015; 8:930-42.
- 12.Chu VT, et al. Eosinophils promote Generation and maintenance of immunoglobulin-A-expressing plasma cells and contribute to gut immune homeostasis. *Immunity* 2014; 40:582-593.
- 13.Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ, Dougan SK, Berdnikovs S, Schleich F, Matucci A, Chanez P, Prazma CM, Howarth P, Weller PF, Merkel PA. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc* 2021; 96:2694-2707.
- 14.Mesnil C., Raulier S., Paulissen G., Xiao X., Birrell M.A., Pirottin D., Janss T., Starkl P., Ramery E., Henket M. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J. Clin. Investig* 2016; 126:3279-3295.
- 15.Rothenberg ME. A hidden residential cell in the lung. *J Clin Invest* 2016; 126:3185-7.
- 16.Januskevicius A, Jurkeviciute E, Janulaityte I, Kalinauskaite-Zukauske V, Miliauskas S, Malakauskas K. Blood Eosinophils Subtypes and Their Survivability in Asthma Patients. *Cells*. 2020; 9:1248.
- 17.Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, Kay AB, Rothenberg ME. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:709-50.
- 18.Lewis DM, Lewis JC, Loegering DA, Gleich GJ. Localization of the guinea pig eosinophil major basic protein to the core of the granule. *J Cell Biol* 1978; 77:702-13.
- 19.Gleich GJ, Loegering DA, Maldonado JE. Identification of a major basic protein in guinea pig eosinophil granules. *J Exp Med* 1973; 137:1459-71.
- 20.Egesten A, Alumets J, von Mecklenburg C, Palmegren M, Olsson I. Localization of eosinophil cationic protein, major basic protein, and eosinophil peroxidase in human eosinophils by immunoelectron microscopic technique. *J Histochem Cytochem* 1986; 34:1399-403.
- 21.Peters MS, Rodriguez M, Gleich GJ. Localization of human eosinophil granule major basic protein, eosinophil cationic protein, and eosinophil-derived neurotoxin by immunoelectron microscopy. *Lab Invest* 1986; 54:656-62.
- 22.Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:9-22.
- 23.Shamri R, Xenakis JJ, Spencer LA. Eosinophils in innate immunity: an evolving story. *Cell Tissue Res* 2011;343:57-83.
- 24.Fukuda T, Dunnette SL, Reed CE, et al. Increased numbers of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:981-5.
- 25.Frick WE, Sedgwick JB, Busse WW. The appearance of hypodense eosinophils in antigen-dependent latephase asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1401-6.
- 26.Cabrera López C, Sánchez Santos A, Lemes Castellano A, Cazorla Rivero S, Breña Atienza J, González Dávila E, Celli B, Casanova Macario C. Eosinophil Subtypes in Adults with Asthma and Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208:155-162.
- 27.Kroegel C, Warner JA, Virchow JC, Matthys H. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (part II). *Eur Respir J* 1994; 7:743-60.

28. Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA, Wasson DI, Steinmuller D. Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol* 1979; 123:2925-7.
29. Gleich GJ. The role of the eosinophil. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1986; 22:62-9.
30. Naylor B. The shedding of the mucosa of the bronchial tree in asthma. *Thorax* 1962;17:69-72.
31. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:215-22.
32. Ackerman SJ, Gleich GJ, Loegering DA, Richardson BA, Butterworth AE. Comparative toxicity of purified human eosinophil granule cationic proteins for schistosomula of *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34:735-45.
33. Slifman NR, Loegering DA, McKean DJ, Gleich GJ. Ribonuclease activity associated with human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein. *J Immunol* 1986;137:2913.
34. Gleich GJ, Loegering DA, Bell MP, Checkel JL, Ackerman SJ, McKean DJ. Biochemical and functional similarities between human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: homology and ribonuclease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:3146.
35. Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, Gevaert E, Aegerter H, Percier JM, Deswarte K, Verschueren KHG, Dansercoer A, Gras D, Chanez P, Bachert C, Gonçalves A, Van Gorp H, De Haard H, Blanchetot C, Saunders M, Hammad H, Savvides SN, Lambrecht BN. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science* 2019; 364(6442):eaaw4295.
36. Charcot JM, Robin C. Observation de leucocythémie. *Mem. Soc. Biol* 1853; 5:44-50.
37. Leyden E. Zur Kenntniss des Bronchial-Asthma. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1872; 54:324-44.
38. Aegerter H, Lambrecht BN. The Pathology of Asthma: What Is Obstructing Our View? *Annu Rev Pathol* 2023; 18:387-409.
39. Lam BK, Owen WF JR, Austen KF, Soberman RJ. The identification of a distinct export step following the biosynthesis of leukotriene C₄ by human eosinophils. *J Biol Chem* 1989;264:12885-9.
40. Loe DW, Almquist KC, Deeley RG, Cole SPC. Multidrug resistance protein (MRP)-mediated transport of leukotriene C₄ and chemotherapeutic agents in membrane vesicles: demonstration of glutathione-dependent vincristine transport. *J Biol Chem* 1996;271:9675-82.
41. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of eosinophils and their role in asthma. *Front. Med* 2017; 4:93. doi: 10.3389/fmed.2017.00093.
42. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;147:24:147-74.
43. Kariyawasam HH, Robinson DS. The eosinophil: The cell and its weapons, the cytokines, the locations. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:117-27.
44. Yousefi S, Hemmann S, Weber M, Hölzer C, Hartung K, et al. IL-8 is expressed by human peripheral blood eosinophils. Evidence for increased secretion in asthma. *J Immunol* 1995; 154:5481-90.
45. Berkman N, Krishnan VL, Gilbey T et al. Expression of RANTES mRNA and protein in airways of patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care* 1996; 154:1804:1811.
46. Ying S, Robinson DS, Meng Q, Rottman J, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 mRNA and protein in atopic asthma. Association with airway hyperresponsiveness and predominant co-localization of eotaxin mRNA to bronchial epithelial and endothelial cells. *Eur J Immunol* 1997; 17:3507-16.
47. Ugucioni M, Loetscher P, Dewald B, et al. Monocyte chemoattractant protein 4 (MCP-4), a novel structural and functional analogue of MCP-3 and eotaxin. *J Exp Med* 1996; 183:2379-84.

48. Singh RK, Tandon R, Dastidar SG, Ray A. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J Asthma* 2013; 50:9:922–31.
49. Bisgaard H. Leukotrienes and prostaglandins in asthma. *Allergy* 1984; 39:413–20.
50. Palgan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28:584–9.
51. Chung KF. Platelet-activating factor in inflammation and pulmonary disorders. *Clin Sci* 1992; 83:127-138.
52. Kroegel C, Yukawa T, Dent G, Chung KF, Barnes PJ. Platelet activating factor induces eosinophil peroxidase release from human eosinophils. *Immunology* 1988; 64:559-562.
53. Valerius T, Repp R, Kalden JR, Platzer E. Effects of IFN on human eosinophils in comparison with other cytokines. A novel class of eosinophil activators with delayed onset of action. *J Immunol* 1990;145:2950–8.
54. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(4 Pt 1):970–7.
55. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1509–18.
56. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev* 2020;40:158-189.
57. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:1835–51.
58. Rothenberg ME, Owen WF Jr, Silberstein DS, Woods J, Soberman RJ, Austen KF, Stevens RL. Human eosinophils have prolonged survival, enhanced functional properties, and become hypodense when exposed to human interleukin 3. *J Clin Invest* 1988; 81:1986-9.
59. Owen WF, Rothenberg ME, Silberstein DS, et al. Regulation of human eosinophil viability, density and function by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the presence of 3T3 fibroblasts. *J Exp Med* 1987; 166:129.
60. Simon HU, Yousef S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis is a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997; 58:3902-8.
61. Sousa AR, Poston RN, Lane SJ, Nakhosteen JA, Lee TK. Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1557-61.
62. Silberstein DS, Owen WF, Gasson JC, DiPersio JF, Golde DW, Bina JC, Soberman R, Austen KF, David JR. Enhancement of human eosinophil cytotoxicity and leukotriene synthesis by biosynthetic (recombinant) pneumocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 1986; 137:3290-4.
63. Howell CJ, Pujol JL, Crea AE, Davidson R, Gearing AJ, Godard P, Lee TH. Identification of an alveolar macrophage-derived activity in bronchial asthma that enhances leukotriene C 4 generation by human eosinophils stimulated by A23187 as a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1340-7.
64. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, Hamid Q. Eosinophil-associated TGF- β mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:326-33.
65. Farhat AA, Mohamad AS, Mohamad MS, et. al. Asthma remodeling: The pathogenic role of matrix metalloproteinase-9. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014; 63:755-759.
66. Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma. *Immunol Cell Biol* 2007; 85:348–56.
67. Levi-Schaffer F, Garbuzenko E, Rubin A, Reich R, Pickholz D, Gillery P, et al. Human eosinophils regulate human lung- and skin-derived fibroblast properties in vitro: a role for

transforming growth factor beta (TGF-beta). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:9660-5.

68. Minshall E, Chakir J, Laviolette M, Molet S, Zhu Z, Olivenstein R, Elias JA, Hamid Q. IL-11 expression is increased in severe asthma: association with epithelial cells and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:232-8.

69. Shimbara A, Christodoulopoulos P, Soussi-Gounni A et al. IL-9 and its receptor in allergic and nonallergic lung disease: increased expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:108-15.

70. Gounni AS, Nutku E, Koussih L, Aris F, Louahed J, Levitt RC, Nicolaidis NC, Hamid Q. IL-9 expression by human eosinophils: regulation by IL-1a and TNF-a. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:460-6.

71. Zheng X, Knight DA, Zhou D, Weir T, Peacock C, Schellenberg RR, Bai TR. Leukaemia inhibitory factor is synthesized and released by human eosinophils and modulates activation state and chemotaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:136-44.

72. Woerly G, Roger N, Loiseau S, Dombrowicz D, Capron A, Capron M. Expression of CD28 and CD86 by human eosinophils and role in the secretion of type 1 cytokines (interleukin 2 and interferon-a): inhibition by immunoglobulin a complexes. *J Exp Med* 1999; 190:487-95.

73. Kay AB. Allergy and allergic diseases [first of two parts]. *N Engl J Med* 1998; 338:1592-600.

74. Johansson MW, Kelly EA, Busse WW, Jarjour NN, Mosher DF. Up-regulation and activation of eosinophil integrins in blood and airway after segmental lung antigen challenge . *J Immunol* (2008) 180 (11):7622-35.

75. Barthel SR, Johansson MW, McNamee DM, Mosher DF. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J Leukoc Biol* 2008;83:1-12.

76. Michail S, Mezoff E, Abernathy F. Role of selectins in the intestinal epithelial migration of eosinophils . *Pediatr Res* (2005) 58 (4):644-7.

77. Xu M, Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol Rev* 2017; 278:185-191.

78. Wang W, Li Y, Lv Z, et al. Bronchial allergen challenge of patients with atopic asthma triggers an alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) response in the airways epithelium and submucosa. *J Immunol* 2018; 201:2221-2231.

78. Wong CK, Cheung PF, Ip WK, Lam CW. Interleukin-25-induced chemokines and interleukin-6 release from eosinophils is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor-kappaB. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33: 186-94.

80. Cheung PF, Wong CK, Ip WK, Lam CW. IL-25 regulates the expression of adhesion molecules on eosinophils: mechanism of eosinophilia in allergic inflammation. *Allergy* 2006;6:878-85.

81. Bianchetti L, Marini MA, Isgrò M, Bellini A., Schmidt M, Mattoli S. IL-33 promotes the migration and proliferation of circulating fibrocytes from patients with allergen-exacerbated asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 426:116-121.

82. Li Y, Wang W, Lv Z., Li Y, Chen Y, Huang K, Corrigan CJ., Ying S Elevated Expression of IL-33 and TSLP in the Airways of Human Asthmatics In Vivo: A Potential Biomarker of Severe Refractory Disease *J Immunol* 2018; 200:2253-2262.

83. Whetstone CE, Ranjbar M, Omer H, Cusack RP, Gauvreau GM. The Role of Airway Epithelial Cell Alarmins in Asthma. *Cells* 2022 Mar 24;11(7):1105. doi: 10.3390/cells11071105. PMID: 35406669; PMCID: PMC8997824.

84. Kaur, D.; Gomez, E.; Doe, C.; Berair, R.; Woodman, L.; Saunders, R.; Hollins, F.; Rose, F.; Amrani, Y.; May, R.; et al. IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: Airway smooth muscle crosstalk. *Allergy* 2015, 70, 556-567.

85. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M: Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008;88:1245-53.

86. Chow JY, Wong CK, Cheung PF, Lam CW: Intracellular signaling mechanisms regulating the activation of human eosinophils by the novel Th2 cytokine IL-33: implications for allergic inflammation. *Cell Mol Immunol* 2010;7:26-34.

87. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA: Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009;113:1526-34.

88. Schmitz J., A. Owyang, E. Oldham, Y. Song, E. Murphy, T. K. McClanahan, G. Zurawski, M. Moshrefi, J. Qin, X. Li, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23:479-490.

89. Kurowska-Stolarska M., B. Stolarski, P. Kewin, G. Murphy, C. J. Corrigan, S. Ying, N. Pitman, A. Mirchandani, B. Rana, N. van Rooijen, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J. Immunol* 2009;183:6469-77.

90. Kondo Y., T. Yoshimoto, K. Yasuda, S. Futatsugi-Yumikura, M. Morimoto, N. Hayashi, T. Hoshino, J. Fujimoto, K. Nakanishi. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int. Immunol* 2008; 20:791-800.

91. Stolarski B, Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Xu D, Liew FY: IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation. *J Immunol* 2010;185:3472-80.

92. Iwasaki H., S. Mizuno, R. Mayfield, H. Shigematsu, Y. Arinobu, B. Seed, M. F. Gurish, K. Takatsu, K. Akashi. Identification of eosinophil lineage-committed progenitors in the murine bone marrow. *J. Exp. Med* 2005; 201:1891-1897.

Informações Médicas
Home

Início << Resposta Tardia da Asma
Anterior << Linfócitos

Design by Walter Serralheiro

Próximo >> Neutrófilos