
NUEVOS HALLAZGOS EN CUATRO CÉLULAS SUBVALORADAS DEL SISTEMA INMUNE

Diego Fernando López Zapata¹

RESUMEN

El conocimiento sobre las células de la inmunidad innata ha tenido en los últimos años una transformación increíble; estas han pasado de ser simples efectores a verdaderos reguladores de la respuesta inmune. El neutrófilo tiene dentro de sus funciones actuales la presentación de antígeno, la probable capacidad de estimular linfocitos T, la síntesis de diferentes citocinas con capacidad de alterar la respuesta inmune y la habilidad de regresar a la circulación luego de haber participado en el proceso inflamatorio tisular. La función de los eosinófilos en los fenómenos alérgicos está actualmente más clara que en épocas anteriores. Los eosinófilos igualmente poseen la capacidad de presentar antígenos y de estimular los linfocitos T; de igual manera, la generación de estos a partir de precursores de médula ósea está hoy en día mejor comprendida. Por su parte, los mastocitos y basófilos, células tan relacionadas anteriormente una con otra, tienen un proceso de formación más claro, sus funciones individuales están cada vez mejor documentadas, y abarcan desde la defensa contra enfermedades parasitarias, bacterianas, virales, hasta su papel en alergias. El estudio de estas células con una función aparentemente sencilla ha revolucionado enormemente el conocimiento acerca del sistema inmunológico.

Palabras clave: Neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, basófilos, inmunidad innata, avances recientes.

NEW FINDINGS IN FOUR UNDERVALUED CELLS OF THE IMMUNE SYSTEM

ABSTRACT

The knowledge about cells associated with the innate immunity has had an incredible transformation in the last years; they have changed from simple effectors to true regulators of the immune response. Within their current functions, the neutrophils control antigen presentation, the probable lymphocyte stimulation ability, the synthesis of different cytokines with the capacity to alter the immune response, and the ability to return to circulation after participating in the tissue inflammatory process. The eosinophil function in the allergic phenomena is currently clearer than in past years. Likewise, the eosinophils have the antigen presentation and T lymphocyte stimulation ability, as well as the eosinophil generation from bone marrow precursors is nowadays better understood. On the other hand, mast cells and basophils, cells previously related one to the other, have a clearer formation process, their individual functions are everyday better documented, and include defense against parasitic, bacterial, viral diseases to their function in allergies. The study of these cells with apparently simple functions has greatly revolutionized the knowledge on the immune system.

Key words: neutrophils, eosinophils, mast cells, innate immunity, new findings

¹ Estudiante de medicina. Interno especial. Facultad de Ciencias para la Salud. Universidad de Caldas. E.mail: diegoacantamoeba@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente las células de la inmunidad innata, a excepción de los macrófagos y de las células dendríticas, han sido vistas como simples células efectoras sin capacidad de modular directamente la respuesta inmune adquirida. El neutrófilo es concebido tradicionalmente como una célula terminal sin capacidad para sintetizar moléculas y sin capacidad de interactuar con otras células inmunitarias; el mastocito ha sido encasillado solo como una célula efectora en reacciones alérgicas; el basófilo por su parte ha sido un enigma debido a las dificultades para su estudio y se ha creído que es el equivalente a un mastocito sanguíneo; al eosinófilo solo se le ha asignado función contra helmintos y en reacciones alérgicas, razón por la cual cualquier otro papel fue hasta hace pocos años descartado de antemano. Inclusive los libros de texto encargados de la enseñanza de la inmunología han sido reacios unos y lentos otros en la adquisición de los nuevos hallazgos, que en el campo de la inmunología en general son sorprendentes, gracias en gran medida al empleo de nuevas tecnologías, de nuevos modelos de investigación y al descubrimiento de marcadores que facilitan la caracterización de las células. En los últimos años se descubrieron los receptores tipo Toll (TLR), los linfocitos T reguladores y los nuevos mecanismos de creación de memoria inmunológica, entre otras. Entonces, ¿por qué neutrófilos, basófilos, mastocitos y eosinófilos serían ajenos a estos cambios? En este artículo se revisará parte de la plétora de nuevas funciones y descubrimientos con respecto a estas cuatro células.

NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos son las primeras células en llegar al sitio de la lesión o de la infección. Tradicionalmente se las ha visto como células terminales, desprovistas de la capacidad de sintetizar proteínas. Actualmente a estas células se les está otorgando funciones cada vez más

complejas, las cuales cambian radicalmente nuestra manera de verlas. Una de dichas funciones es la capacidad de expresar moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y la ulterior presentación de antígeno a los linfocitos T (1,2,3).

Los neutrófilos pueden procesar el antígeno internamente, previa fagocitosis, o pueden hacer procesamiento externo del antígeno. Para el último caso se ha demostrado que uno de los mecanismos utilizados es la estimulación del neutrófilo con IL-8, lo cual provoca la secreción de gelatinasa B, la cual actúa sobre el colágeno tipo II, liberando así los péptidos inmunodominantes intactos para su unión a las moléculas de MHC-II de membrana presentes en el neutrófilo. La presentación de antígenos se puede hacer por medio del MHC-I o del MHC-II. Debido a la corta vida del neutrófilo, es improbable que el antígeno presentado en el contexto del MHC-I provenga de un patógeno, lo más probable es que dicha molécula sea un antígeno propio. Los neutrófilos expresan además moléculas coestimuladoras como el CD80, pero no el CD86. Curiosamente, investigaciones sobre el CD80 en neutrófilos de ratones infectados con *Candida* muestran que la interacción CD80-CD28 inhibe la activación de los linfocitos T CD4 productores de IFN γ e inducen apoptosis de los linfocitos T; por el contrario, en humanos los neutrófilos inducen la producción de IFN γ (1,3). Es posible que lo anterior sugiera la existencia de diferentes tipos de neutrófilos con la capacidad de orientar la formación de diferentes tipos de linfocitos T ayudadores (1).

Igualmente, los neutrófilos tienen la capacidad de sintetizar diferentes citocinas (tabla 1), las cuales influyen en la calidad de la respuesta inmune según la amenaza existente. Se habla entonces de diferentes tipos de neutrófilos, según la expresión de GM-CSF o de CD28 (GM-CSF⁺, GM-CSF⁻ o CD28⁺, CD28⁻). La expresión de estas moléculas favorece la secreción de citocinas (1,4). La expresión de los diversos receptores del neutrófilo también se debe a la inducción

de éstos por parte de diversos estímulos inflamatorios (4).

Al igual que en otras células del sistema inmune, como los macrófagos y NK, el IFN- γ , también actúa sobre los neutrófilos, provocando mayor síntesis de citocinas, mayor expresión de MHCII y moléculas de adhesión, entre otras respuestas. Recientes investigaciones han demostrado que esta citocina se une al neutrófilo por medio del receptor Fc γ RI y la señalización posterior se hace a través del sistema Jak-Stat1, aunque se ha descrito también una ruta alterna que utiliza Stat5 (5). IFN- γ induce la expresión de la sintetasa de óxido nítrico y la formación de óxido nítrico (NO); esta enzima se localiza en los gránulos primarios al igual que la mieloperoxidasa (3,6,7,8).

Los neutrófilos tienen la capacidad de producir especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ROS y RNS), pero también tiene la capacidad de liberar una red de histonas y DNA que forman la así llamada trampa celular de neutrófilos (NET por sus siglas en inglés) (6,7). Esta NET tiene la capacidad de degradar factores de virulencia y matar bacterias en un microambiente contenido, ya que concentra el repertorio antimicrobiano en el área de la inflamación y previene la dispersión de los microorganismos. Se debe resaltar además que las NET contienen asimismo gránulos primarios. La utilización de NET es posterior al uso de los otros mecanismos utilizados por el neutrófilo (6).

Con respecto a los ROS y RNS, investigaciones recientes han demostrado que éstos desempeñan también un papel como moléculas señalizadoras, pero el rango de concentración para actuar de esa manera es muy estrecho debido al potencial riesgo de lesión cuando se excede dicho límite. La acción señalizadora es ejercida especialmente por las moléculas de mayor vida media y menor reactividad. Las señales son causadas por los cambios del estado de oxidación de las proteínas y lípidos presentes en las células; las tirosín-cinasas son, por ejemplo, activadas por

ROS y RNS, mientras las tirosín-fosfatasa son desactivadas. ROS y RNS pueden activar MAP cinasas, proteín-cinasas y fosfolipasa A₂, lo que produce una mayor actividad en la célula al aumentar la expresión de receptores Fc, y activa el NF- κ B. Pero dichas funciones no se ejercen solo sobre neutrófilos, sino también sobre otros leucocitos y diferentes tipos de células, gracias a la permeabilidad de la membrana celular a estos radicales (7).

Por otra parte, durante un proceso inflamatorio agudo la alta demanda de neutrófilos lleva también a la aparición de formas inmaduras como promielocitos, metamielocitos, células en banda y mielocitos. Aparte del promielocito [el cual con estimulación adecuada puede convertirse en una célula similar a un monocito/macrófago o a una célula dendrítica, este proceso de conversión de células de un linaje a otro es llamado transdiferenciación (2)], las otras formas se consideran comprometidas irreversiblemente en la formación de neutrófilos. En años recientes se ha demostrado in vitro que mediante la adición de GM-CSF + IL-4 + TNF- α , los neutrófilos adquieren muchas de las características de una célula dendrítica. Dentro de dichas características está la mayor expresión de MHC-II y moléculas coestimuladoras, y la aparición de moléculas CD1 (a, b, c) y CD5. También hay cambios morfológicos, dentro de los cuales están la formación de proyecciones dendríticas y la adquisición de un núcleo de apariencia pequeña y redondeada. Estos neutrófilos transdiferenciados son 10.000 veces más eficientes como APC que los monocitos (2). Si estos hallazgos se presentan o no in vivo está por demostrarse.

Se ha demostrado recientemente la capacidad de los neutrófilos para realizar trans migración reversa (RT por sus siglas en inglés) (9), es decir, la capacidad que tienen luego de haber participado en el proceso inflamatorio de pasar la barrera endotelial nuevamente y así retornar a la circulación. Sin embargo, los neutrófilos RT poseen características especiales, verbigracia,

los neutrófilos RT tienen una capacidad de adherencia menor, no pueden realizar una nueva trans migración a través de la barrera endotelial al tejido inflamado, poseen una vida más larga (se han recuperado neutrófilos RT luego de 20 horas), realizan mayor producción de radicales libres ante estímulos menores y tienen mayor rigidez; además, sus receptores CXCR1 y CXCR2 están enormemente disminuidos y por el contrario la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 está aumentada. La expresión de esta última molécula explica el menor número de los neutrófilos RT, ya que el ICAM-1 al unirse a la integrina- β 2 de los macrófagos del sistema retículo-endotelial esplénico (encargados de la eliminación de células y moléculas), induce la fagocitosis de los neutrófilos RT por parte de los macrófagos (9).

Aunque la presencia de estos neutrófilos RT es normal en un individuo sano, con aproximadamente un 0.25% del número total de los neutrófilos de sangre periférica, estos valores aumentan en individuos con procesos inflamatorios y aún más en patologías inflamatorias crónicas, por lo que se encuentra un valor de hasta un 1-2% del total de los

neutrófilos de sangre periférica. El aumento de los neutrófilos RT se relaciona con patologías autoinmunitarias, ya que los neutrófilos RT al ser menos adherentes son barridos por el flujo sanguíneo hasta capilares pequeños, los cuales no pueden pasar debido a la mayor rigidez del neutrófilo, y una vez allí debido a la mayor reactividad de éstos se producen radicales libres que lesionan dichos capilares, pudiendo ser ésta una explicación tentativa de muchas vasculitis de origen desconocido (9).

Los neutrófilos pueden ser reclutados al sitio de la inflamación gracias a factores liberados por las células dendríticas, pero las células dendríticas y otros leucocitos también son llamados a la escena de la inflamación debido a algunas de las citocinas liberadas por los neutrófilos (1,4,5). De hecho, se ha comprobado la interacción física entre células dendríticas y neutrófilos. Dicha interacción produce como resultado la maduración de las células dendríticas y el aumento de producción de IL-12 por parte de las mismas, lo cual orienta la respuesta inmune hacia el tipo Th1. Por otra parte, los neutrófilos también se benefician de esta interacción, porque mantienen la expresión de CD13,

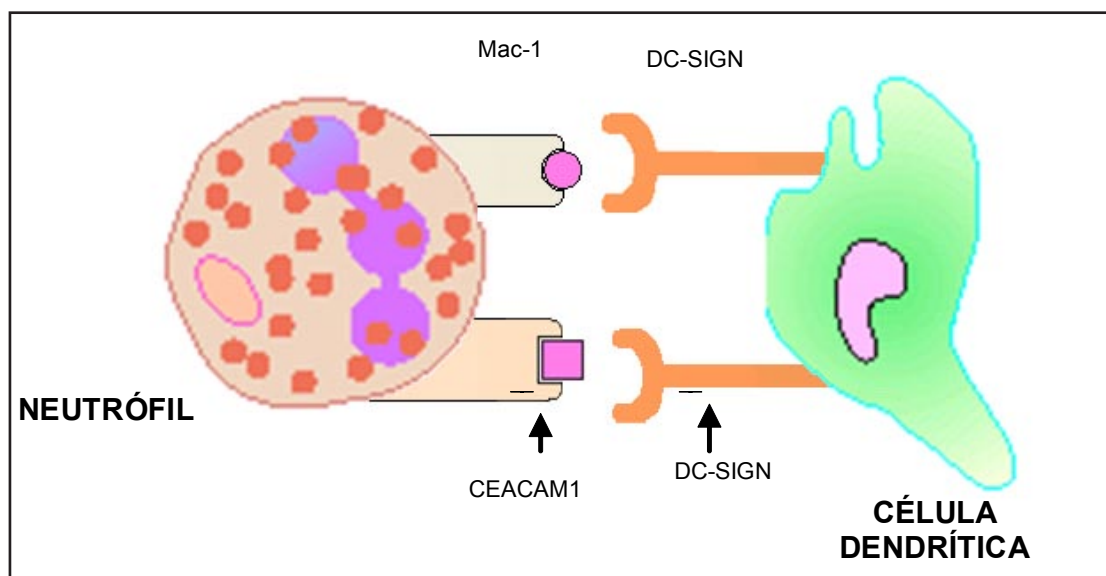


Figura 1. Sinapsis realizada por el neutrófilo y la célula dendrítica. Detalles en el texto.

CD15, CD16 y Mac-1, que son receptores de señales antiapoptóticas por medio de las cuales prolongarán su vida media.

La sinapsis neutrófilo-célula dendrítica se hace por medio de las moléculas DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-3 grabbing non-integrin) en la célula dendrítica, las cuales hacen contacto con las moléculas Mac-1 y CEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule) presentes en los neutrófilos (figura 1). Debe anotarse que DC-SIGN se une solo a Mac-1 y CEACAM1 expresados en los neutrófilos (5). Curiosamente CEACAM1 solo se une a DC-SIGN, mientras Mac-1 es una molécula de reconocimiento de patógenos que se une directamente al patógeno o a través de moléculas del complemento; además, su unión con ligandos o señales antiapoptóticas puede aumentar la vida media del neutrófilo, o, por el contrario la unión de Mac-1 con señales apoptóticas facilita la eliminación de neutrófilos (4,5). La eliminación eficaz de los neutrófilos evita lesiones hepáticas debido a la acumulación de neutrófilos en este órgano; esta eliminación se logra debido a la inducción de apoptosis gracias a la unión de L-SIGN (una molécula homóloga de DC-SIGN) de las células endoteliales de los sinusoides hepáticos con Mac-1 de los neutrófilos, pero para que exista apoptosis por este mecanismo, debe haber interacción previa del FasL de las células de Kupffer con el Fas de los neutrófilos. Sin esta interacción inicial la unión L-SIGN-Mac1 tendría un efecto antiapoptótico (5).

Como ya se mencionó, la eliminación eficiente de los neutrófilos es un mecanismo indispensable para evitar fenómenos autoinmunitarios, siendo la apoptosis el medio más eficaz para cumplir dicho objetivo. Los neutrófilos que son eliminados por apoptosis no liberan el contenido citotóxico de sus gránulos, y los cuerpos apoptóticos generados provocan la liberación de moléculas anti-inflamatorias por parte de las células que los fagocitan. Con base en lo anterior, algunas enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis

reumatoidea y la artritis por depósito de cristales, se deben a una tasa de apoptosis de neutrófilos disminuida, debido a la presencia de señales antiapoptóticas (G-CSF; líquido sinovial con adenosina, urato monosódico o pirofosfato de calcio, respectivamente). Contradictoriamente, existen enfermedades autoinmunes asociadas a una alta frecuencia de apoptosis de neutrófilos, entre ellas están: el lupus eritematoso sistémico y las vasculitis asociadas a ANCAS (anticuerpo citoplasmático antineutrófilo), en las que la muerte de neutrófilos provoca la exposición a antígenos propios. Por lo descrito, la regulación de la apoptosis de los neutrófilos es entonces pieza clave en el control de enfermedades autoinmunes como las ya nombradas, y por eso en la actualidad se están desarrollando fármacos con dichas propiedades (10).

EOSINÓFILOS

Son células muy importantes en la respuesta inmune contra patógenos extracelulares, especialmente contra helmintos. También son importantes en la fisiopatología de enfermedades alérgicas como el asma y la dermatitis atópica. Muchos de los pasos requeridos para la formación y el tráfico de eosinófilos son aún desconocidos y son objeto actual de investigación.

Para la diferenciación de eosinófilos se requieren los factores de transcripción GATA-1, GATA-2 y C/EBP α (11,12) y el "permiso" de los factores de crecimiento de eosinófilos: la IL-3, la IL-5 y el GM-CSF. Estos factores, especialmente la IL-5, son responsables, además de la maduración, de la liberación a la sangre y de la promoción de las funciones efectoras de los eosinófilos (11,13,14,15). La IL-4 y la IL-13 regulan el tráfico de eosinófilos mediante el aumento de la expresión de VCAM-1 y P-selectina por parte de las células epiteliales. Igualmente, la eotaxina-1 (CCL11), la eotaxina-2 (CCL24) y la eotaxina-3 (CCL26) liberadas por las células epiteliales bronquiales y fibroblastos ejercen un papel fundamental al aumentar la expresión

en el eosinófilo de VLA-4 (*very late antigen-4*). Por el contrario, la IL-6 y la IL-11 disminuyen la eosinofilia tisular al disminuir la expresión de VCAM-1 y la liberación de citocinas de tipo 2 (11,13). Para la activación adecuada de los eosinófilos se requiere estimulación por medio de una segunda señal generada por otra molécula proinflamatoria como el PAF, la prostaglandina D2 (PGD₂), quimioquinas como el C3a y el C5a, entre otros. Los eosinófilos también pueden ser activados por la IgG y la IgA; la activación por IgE no se ha confirmado.

Otra sustancia que activa los eosinófilos es el PAF (factor activador de plaquetas), que produce migración, polimerización de actina, incrementa la unión de IgE y la adherencia. En estudios realizados en *Schistosoma mansoni* se observa que el PAF aumenta la citotoxicidad contra este parásito y genera la liberación de los mediadores eosinofílicos. El PAF tiene dos vías de activación: una dependiente de proteínas G PTX (toxina pertussis) sensibles y otra por proteínas G PTX resistentes, las cuales se activan simultáneamente. El PAF se produce en una gran variedad de células incluyendo el propio eosinófilo, en el cual tiene un papel autocrino (16). Notablemente las vías de señalización para la adhesión, la quimiotaxis, la generación de radicales libres y la liberación de mediadores inflamatorios convergen en la utilización de proteín-kinasa C δ y ζ (17).

Es sabido que los nucleótidos funcionan como mensajeros, y es así porque las células de la economía corporal poseen receptores para ellos, que son llamados receptores P2. Se han descrito 2 subfamilias de receptores P2: P2Y y P2X. Los P2Y son siete (P2Y_{2'}, 4', 6', 11', 12', 13', 14') y son ubicuos. Los diferentes P2Y reconocen ATP, ADP, UTP, nucleótidos de uridina o UDP-glucosa. Los P2X son igualmente 7 (P2X₁-P2X₇), se encuentran en células musculares lisas, fibroblastos, linfocitos, macrófagos y células dendríticas; a diferencia de los P2Y, todos reconocen ATP (para mayor profundización en este tema revisar 11). En eosinófilos humanos se encuentran P2X₁,

P2X₄ y P2X₇ y todos los P2Y, excepto P2Y₁₃. En el eosinófilo producen elevación del Ca²⁺ intracelular y posteriormente polimerización de actina, lo que se traduce en locomoción y activación del eosinófilo. Los P2Y producen mayor quimiotaxis y mayor cantidad de ROS que los P2X. Es importante anotar también que la estimulación de los eosinófilos con ATP induce la liberación de IL-8, el cual es quimiotáctico para estos mismos. Las células endoteliales son unas de las células liberadoras de ATP, por lo cual se puede hablar de una respuesta mediada por células endoteliales (11).

Los eosinófilos liberan una plétora de citocinas (tabla 1) y leucotrienos; además, poseen almacenadas en gránulos proteínas citotóxicas (proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica de eosinófilos (EPC), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la peroxidasa de eosinófilos (EPO) (11,13). La EPO se ha asociado con el desarrollo de enfermedades alérgicas eosinofílicas (18).

Al igual que otras células del sistema inmune, los eosinófilos pueden liberar RNS y ROS, pero las citocinas que inducen la liberación de esas sustancias son distintas a las que producen el mismo efecto en otras células como macrófagos. La IL-4 induce la activación de la iNOS (sintasa de óxido nítrico inducible) en el eosinófilo, pero tiene el efecto contrario en el macrófago. Es evidente entonces la importancia de esta citocina en la fisiopatología del asma. La IL-13 comparte muchas características con IL-4, entre ellas inhibir la iNOS en macrófagos, mientras en eosinófilos no tiene efecto; finalmente, la IL-10 tiene un efecto inhibitor tanto en macrófagos como en eosinófilos (19). Es importante mencionar que la NADPH oxidasa (la productora de ROS) tiene funcionamiento óptimo a un pH cercano a 7.5 (20), e igualmente la fosfolipasa A₂ citosólica tiene un efecto regulador en la activación de la NADPH oxidasa (21).

Como ya se mencionó, los gránulos de los eosinófilos poseen importantes sustancias

microbicidas. Existen tres formas de liberar el contenido de estos gránulos, la primera forma es la *vía constitutiva*, en la cual sustancias sintetizadas *de novo* son transportadas por medio de vesículas desde los compartimientos del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi a la membrana celular y posteriormente al exterior, esta vía es poco utilizada por el eosinófilo y es típica de los linfocitos. La segunda forma es la *degranulación exocítica* en la cual las sustancias preformadas en los gránulos son liberadas totalmente al exterior sin discriminación, esta forma es poco usual en eosinófilos y común en mastocitos. Finalmente la tercera forma de degranulación en la cual las sustancias previamente formadas son liberadas de manera selectiva, es llamada *degranulación gradual* (*piecemeal degranulation* en inglés) y es la más utilizada por los eosinófilos, en ella también hay formación de pequeñas vesículas que también serán llevadas hasta la membrana celular, no se sabe si las vesículas existen previamente, se fusionan y luego se separan de los gránulos, o si son brotes directos de éstos (15).

Por estímulo con RANTES, eotaxina o IL-16, el eosinófilo libera IL-4. Así mismo, a través de la estimulación de los receptores CD9 o LIR7 (*leukocyte immunoglobulin-like receptor 7*) se libera IL-12 por degranulación gradual; curiosamente *in vitro* el calcio ionóforo A23187 induce liberación tanto de IL-4 como de IL-12 por degranulación gradual, lo que genera efectos opuestos, aunque *in vivo* no se ha observado este efecto. Las vías de señalización que llevan a degranulación gradual no han sido esclarecidas totalmente; a pesar de que en el momento se ha descrito que la liberación de IL-4 se debe por la formación de leucotrieno C₄ intracelular mediante la previa unión de RANTES, eotaxina o IL-16 al eosinófilo, dicho leucotrieno C₄ gracias a una función *intracrina* envía otra señal que desencadena así la liberación de IL-4 (15).

Al igual que en los neutrófilos, en los últimos años se ha descrito la función de los eosinófilos

como células presentadoras de antígeno (APC) (14). En la mayoría de individuos sanos, los eosinófilos no expresan MHC-II, pero cuando los eosinófilos son cultivados en presencia de IL-3, IL-4, GM-CSF e IFN- γ , sintetizan y expresan entonces HLA-DR de manera uniforme. De igual manera, la transmigración endotelial de los eosinófilos a tejidos inflamados aumenta la expresión de dicho HLA-DR. En individuos asmáticos incluso los eosinófilos sanguíneos expresan esta molécula.

Además, el eosinófilo expresa CD40 y su unión con CD40L presente en los linfocitos T produce activación y proliferación del mismo. La expresión de CD40 es mayor en individuos atópicos. Para ejercer funciones como APC, el eosinófilo expresa CD86, pero no CD80. La expresión de CD86 es también mayor en individuos con enfermedades alérgicas y es inducible por medio de IL-3. En eosinófilos murinos cultivados con GM-CSF o IL-5 transgénico se observa tanto CD86 como CD80 (14).

De la misma forma, los eosinófilos deben atraer a los linfocitos T para poder realizar la presentación del antígeno, para dicho fin se secreta IL-6, IL-4 y RANTES, los cuales se encuentran presintetizados en el eosinófilo. Estudios *in vivo* e *in vitro* confirman la capacidad como APC de los eosinófilos; se observa que son menos eficientes que macrófagos y células dendríticas al presentar antígeno y además los antígenos que requieren procesamiento son presentados con poca eficiencia. Se ha encontrado que la presentación de *rhinovirus* se hace por medio de eosinófilos presentes en las vías aéreas y que para presentar el antígeno, dichos eosinófilos viajan hasta los ganglios linfáticos locales, aunque el mecanismo de quimiotaxis desde la luz de la vía aérea al ganglio linfático no sea revelado aún; se ha relacionado con la expresión de RANTES en la parte apical del epitelio respiratorio (14).

Por medio de la secreción de IL-4, IL-5 e IL-13 los eosinófilos generan una respuesta Th2 al presentar el antígeno (14). Otro mecanismo

para generar repuesta Th2, según recientes investigaciones, se da cuando el eosinófilo al interactuar con el linfocito a través de CD28, es estimulado a producir IFN- γ , el cual tiene un efecto autocrino que estimula junto con IL-3, IL-5 y GM-CSF la producción de IDO (Indoleamina 2,3 dioxigenasa) que genera la formación de KYN (kynureninas), las cuales tienen un efecto apoptótico sobre los linfocitos Th1 y no sobre Th2 (17,22,23).

Recientemente se describió la existencia de un eje mastocito-eosinófilo, el cual tiene efectos bidireccionales en ambas células. El mastocito libera citocinas como la IL-3, la IL-5, la IL-13, el RANTES y el GM-CSF, entre otras, que activan el eosinófilo (24,25). La IL-2 que posee un efecto quimiotáctico sobre el eosinófilos es

liberada también por el mastocito; igualmente, la secreción de quimasa y triptasa (esta última posee un receptor llamado PAR2) tiene un efecto estimulador sobre el eosinófilo. El mastocito libera también IL-4, IL-1 β y TNF α , las cuales inducen activación de las células endoteliales y epiteliales y la liberación por parte de éstas de eotaxina, la cual tendrá efecto activador y quimiotáctico en el eosinófilo. Por su parte, el eosinófilo secreta SCF, el cual tiene efecto estimulador en el mastocito y produce la amplificación del eje. Existe del mismo modo un eje linfocito T-mastocito-eosinófilo (figura 2), en el cual el linfocito T a través de la secreción de IL-4 e IL-5 potencia la actividad del mastocito y como consecuencia de esto del eosinófilo. Este eje tiene implicaciones evidentes en la fisiopatología del asma (25).

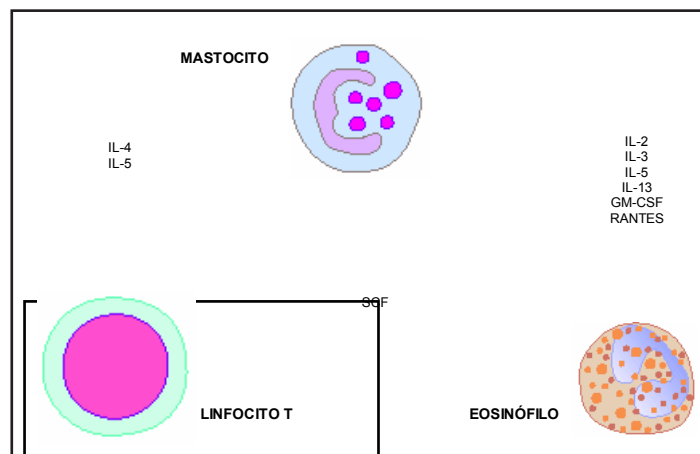


Figura 2: Eje linfocito T-mastocito-eosinófilo. Obsérvese la retroalimentación entre mastocitos y eosinófilos. El linfocito T funciona como potenciador.

En los últimos años se ha involucrado cada vez más al eosinófilo en la fisiopatología del asma, pues la liberación de citocinas tipo 2 y la orientación a una respuesta Th2 producen muchos de los síntomas característicos de dicha patología. La IL-13 se ha visto relacionada con la hiperreactividad de las vías respiratorias (23,26), mientras el VEGF, el NGF y el FGF-2 son responsables de los cambios fibróticos, del engrosamiento del músculo liso bronquial y de la angiogénesis. Igualmente, las exacerbaciones

secundarias a enfermedades virales y bacterianas también son atribuidas al eosinófilo (23,24,26).

MASTOCITOS

Los mastocitos son células que se han relacionado con enfermedades alérgicas, siendo protagonistas importantes en el asma, tanto en fases tempranas como tardías (27). Cumplen igualmente un papel importante en la defensa ante infecciones

Tabla 1. Citocinas secretadas por neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y basófilos

NEURÓFILO	EOSINÓFILO	MASTOCITO	BASÓFILO
IL-1	IL-1	IL-1	IL-4
IL-3	IL-3	IL-2	IL-13
IL -6	IL-4	IL-3	
IL-8	IL-5	IL-4	
IL-10	IL-6	IL-5	
IL-12	IL-8	IL-6	
IFN γ	IL-12	IL-8	
MIP	TNF- α	IL-10	
TNF- α	TGF- β	IL-12	
TGF- β	IFN- γ	IL-13	
GM-CSF	RANTES	IL-16	
	VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular)	VPF (factor de permeabilidad vascular)	
	FGF-2 (factor de crecimiento de fibroblastos 2)	PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	
	NGF (factor de crecimiento nervioso)	SCF (factor de células mesenquimales)	
	GM-CSF	TGF β	
		IFN γ	
		GM-CSF	
		Linfotaxina	
		VEGF	
		TNF α	
		NGF	
		RANTES	
		FGF2	
		MIP α y β	

bacterianas, parasitarias e inclusive virales, gracias a su ubicación en los sitios de entrada de alérgenos y microorganismos y al receptor de alta afinidad para la IgE, llamado Fc ϵ RI (28).

El desarrollo de los mastocitos aún no está completamente claro, se ha mencionado la existencia de diferentes precursores, entre ellos se ha descrito la célula con fenotipo Thy1^{lo}Kit^{hi}Fc ϵ RI⁽⁻⁾, que tiene capacidad de generar mastocitos funcionales. Se describe también que la célula hematopoyética pluripotencial (HSC) genera la célula Lin⁻Kit⁺Fc γ R2/III^{hi} β 7^{hi}, la cual es precursora de basófilos y mastocitos (llamada también BMCPs) y es derivada del precursor de granulocitos-macrófagos (GMP). En otros estudios, se observó el precursor de los

mastocitos con el fenotipo CD45⁺Lin⁻CD34⁺ β 7^{hi}Fc ϵ RI α ^{lo} en el intestino, y el precursor de basófilos con el fenotipo Lin⁻CD34⁺Fc ϵ RI α ^{hi}Kit en médula ósea (29).

En diversos estudios se encontró que la expresión del factor de transcripción CCAAT/enhancer-binding protein α (C/EBP α) juega un papel crítico en el destino de la célula, determinando la formación de basófilos cuando está presente, y la formación de mastocitos cuando no. Otro factor de transcripción el PU.1 tiene el efecto contrario, porque genera mastocitos cuando está presente (29,30,31). El factor de células mesenquimales (SCF, también llamado Ligando de Kit), el cual actúa a través del receptor Kit y los factores de transcripción GATA-1 y GATA-2, es crucial en

el desarrollo y proliferación del mastocito, pero dicho papel es regulado por citocinas como la IL-3, que induce la formación de mastocitos; por el contrario, GM-CSF inhibe la formación de éstos (29,31,32,33). Por otra parte, la IL-4 ofrece efectos controversiales: tiene actividad de factor estimulante de mastocitos en ratones, mientras que en humanos tiene un efecto inhibitorio de la diferenciación de los mismos; sin embargo, otros estudios muestran efectos sinérgicos con SCF en la diferenciación de mastocitos intestinales. Además, la IL-3 y la IL-4 inhiben los estadios finales de maduración del mastocito, mientras que la IL-10 más la IL-4 estimula la proliferación de mastocitos. Igualmente, la IL-5 potencia los efectos del SCF, mientras que el TGF β evita la formación de mastocitos. Citocinas de tipo 1, entre éstas el IFN γ , inhiben la diferenciación y producen apoptosis de los mastocitos, pero la IL-6 y el TNF α aumentan el desarrollo y la supervivencia del mastocito (29).

Existen dos tipos de mastocitos en ratones, los mastocitos de tejido conectivo (CTMC) y los mastocitos de mucosas (MMC). En humanos la principal diferencia es la presencia exclusiva de la proteasa llamada triptasa en MMC, mientras el CTMC contiene triptasa y quimasa. Se describe además la presencia de un tercer tipo de mastocito que resulta del cultivo de células de médula ósea de ratón en un medio con IL-3, éstos fueron llamados mastocitos derivados de médula ósea (BMMC), los cuales han sido ampliamente utilizados en el estudio de la biología celular de los mastocitos de ratón y representan más del 95% de los mastocitos inmaduros. Característicamente, los BMMC poseen altos niveles de proteasa de mastocitos murinos 5 (mMCP-5) y niveles indetectables de mMCP-1, mMCP-2 y mMCP-4; mientras que los mastocitos de mucosas tienen el fenotipo opuesto. Diversas citocinas tienen diversas funciones en la formación de dichos fenotipos: la IL-9 aumenta la viabilidad de los BMMC. La IL-9 más el SCF induce la conversión de los BMMC en mastocitos de mucosas. La IL-3 y la IL-4 independientemente suprimen los

efectos de la IL-9. La IL-10 induce acumulación de mMCP-1, mMCP-2, mMCP-4 y del SCF, por lo cual provoca la formación de mastocitos de mucosas (29,34,35).

El SCF actúa como señal quimiotáctica para los mastocitos a través del receptor Kit. La integrina $\alpha 4\beta 7$ dirige los mastocitos al intestino delgado; mientras la integrina $\alpha 4\beta 1$ permite la adhesión de éstos al endotelio, la interacción de ambas integrinas se ha relacionado con la orientación de los mastocitos a pulmones (29,31). Los mastocitos expresan diversos receptores de quimiocinas, dentro de los cuales están: el CXCR2, el CXCR3, el CXCR4, el CCR3 y el CCR5, y se encuentra que el CXCR3 es responsable de la acumulación de mastocitos en el músculo liso bronquial y el CCR3 de la acumulación en tráquea y vía aérea, generalmente en pacientes asmáticos. Se observa además que los pacientes asmáticos expresan más cantidad de CXCL10 (ligando de CXCR3) que las personas sanas (29).

Los mastocitos pueden ser activados mediante la IgE, la IgG1, receptores de complemento, TLRs y productos bacterianos (28,29,33,36). Es importante mencionar que la unión de IgE al receptor Fc ϵ RI en ausencia de antígeno produce activación y liberación de IL-3, el cual de manera autocrina potencia los efectos estimuladores (37). La activación se efectúa por medio de los factores de transcripción USF2 y MITF, los cuales son inhibidos por el factor de transcripción HINT en mastocitos inactivos y desinhibidos por LysRS (38). Los mastocitos poseen receptores que inhiben su proliferación y activación, el más importante de éstos es Fc γ RIIB, pero se describe la presencia de otros como Siglec 5, 6 y 8 (*sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin*); KLRG1 (*killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1*); SIRP α (*Signal regulatory protein a*), y LIR (39).

Al igual que otras células de la inmunidad innata, estudios recientes han demostrado la capacidad de los mastocitos para presentar antígenos exógenos y superantígenos en el contexto de MHCII, también para presentar antígenos por

medio de MHC I (32,33,40). Cumpliendo también con otros requisitos necesarios para ser APC, los mastocitos leucémicos humanos expresan MHC II, CD80, CD40 y CD40L, pero no CD86 [aunque otros estudios sí reportan esta molécula (32)]. Los mastocitos humanos normales en condiciones basales expresan MHC II y CD80. La estimulación con IFN γ , lipopolisacáridos (LPS) y en menor medida con IL-4, aumenta la expresión de esas moléculas. El IFN γ , el LPS y en menor grado la IL-4, inducen mayor expresión de HLA-DR, HLA-DQ, HLA-ABC y CD80 (32,33,40). Otra molécula, la sinaptotagmina II, una proteína reguladora del tráfico de proteínas, disminuye la expresión de MHC II en mastocitos (41).

Los mastocitos presentan la habilidad de fagocitar distintas células (entre ellas bacterias, eritrocitos, etc.), pero dicha capacidad va disminuyendo a medida que el mastocito madura. Se observa fagocitosis en el 98% de los mastocitos en la primera semana de cultivo, pero solo alrededor del 50% en la tercera semana. Durante la fagocitosis hay liberación de mediadores inflamatorios. El mastocito libera, además de histamina, triptasa, quimasa y productos lipídicos, gran número de citocinas (las cuales pueden ser secretadas por medio de *degranulación gradual*) (tabla 1), que provocan la activación y expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y la subsecuente migración de los linfocitos (28,32,33). La liberación de IL-8, IL-16 y linfotaxina inducen quimiotaxis de los linfocitos. Está descrita también la migración de mastocitos a nódulos linfáticos en búsqueda de linfocitos, gracias a diversas moléculas de adhesión (28,32,42). El mastocito tiene la capacidad de inducir maduración de linfocitos B a través del CD40L, generando el cambio de clase a IgE (32,33). El mastocito promueve igualmente la maduración y expresión de moléculas coestimuladoras en células dendríticas por medio de las diferentes citocinas u otros mediadores como la histamina, dicha estimulación provoca que la célula dendrítica genere una respuesta Th2, pero la histamina a través de los receptores H-1 presente

en los linfocitos T genera respuestas Th1. Debe aclararse que los mastocitos humanos expresan poca IL-4 e IL-13, a diferencia de los mastocitos murinos (28,33).

Como se mencionó anteriormente, los mastocitos tienen la capacidad de eliminar bacterias a través de diversos mecanismos, uno de ellos es la fagocitosis de bacterias opsonizadas por medio del complemento. Una vez fagocitadas, las bacterias son eliminadas por ROS o por acidificación del fagosoma. Otro mecanismo bactericida es la secreción de mediadores como el TNF α . Algunas bacterias han desarrollado formas de evitar la destrucción por el mastocito, inhibiendo la lisis en el fagolisosoma, evitando la liberación de mediadores inflamatorios o provocando liberación selectiva de mediadores como es el caso de *H. pylori* y *B. pertussis* (34). Los mastocitos tienen igualmente un papel importante en el control de helmintos, protozoarios intracelulares e inclusive el LTB4 es citotóxico para *T. gondii* (42,43). Gracias a la liberación de metaloproteasas y factores de crecimiento como el TGF β , los mastocitos inducen el depósito de colágeno y la formación de tejido fibrótico que favorecen la cicatrización (44).

En las neoplasias, los mastocitos han sido vistos como células que benefician o limitan el crecimiento del tumor y las metástasis, esto debido a la liberación de diversas sustancias (figura 3). Los efectos protumorales se deben a productos angiogénicos como IL-8, VEGF y VPF; a la liberación de factores de crecimiento como PDGF, NGF y SCF; y a la liberación de histamina. La histamina a través de los receptores H1 estimula la proliferación tumoral y por medio de los receptores H2 suprime la respuesta inmune. Se debe aclarar que los hallazgos con respecto al uso de antihistamínicos son confusos, ya que su utilización aumenta la supervivencia de los pacientes con melanoma y cáncer de colon, pero en pacientes con cáncer de mama su uso induce invasión de ganglios linfáticos. Otros factores que favorecen el crecimiento tumoral y

las metástasis son la destrucción de los tejidos por medio de metaloproteasas, el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la liberación de IL-6. Los mastocitos poseen paradójicamente una función antitumoral en cierto tipo de neoplasias, la cual es mediada por la secreción de sustancias como triptasa que por medio de los receptores PAR1 y PAR2 induce inflamación; además, citocinas como IL-4, al unirse a receptores ILR-4 en las células tumorales

del carcinoma de mama, provoca apoptosis de las mismas. Otras sustancias antitumorales son la protamina y el heparán-sulfato que inducen trombosis de los vasos que irrigan las células tumorales. El condritín-sulfato y el TNF α también poseen efecto tumoricida (35,45,46). Es confuso que los mastocitos tengan una función antitumoral en ciertos tipos de neoplasias y protumoral en otros tipos, por lo que actualmente se realizan diversos estudios al respecto.

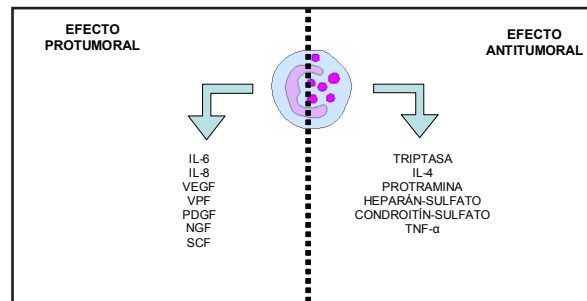


Figura 3: Efectos de las diferentes sustancias liberadas por el mastocito en las neoplasias

En piel, mucosa intestinal y duramadre, entre otros sitios, existe contacto directo entre mastocitos y neuronas, dicho contacto se hace por la molécula de adhesión SgIGSF/SynCAM presente en ambas células. Por esta razón, durante la excitación nerviosa, los neuropéptidos liberados se unen a los receptores 1 de neurocinina en los mastocitos y causan la liberación de mediadores inflamatorios. Además, la triptasa, el TNF α y el NGF del mastocito producen disminución del umbral de activación nerviosa y estimulación neuronal a través de los receptores PAR1 y 2 de las neuronas. Esta interacción se relaciona con enfermedades como la esclerosis múltiple y el síndrome de intestino irritable entre otras (47).

BASÓFILOS

A pesar de su descubrimiento hace más de 100 años, el basófilo sigue siendo una célula muy incomprendida debido a las dificultades para su estudio, entre ellas, su bajo número en

sangre (menos del 1%), la inexistencia hasta hace 5 años de marcadores exclusivos de esta célula y la imposibilidad de desarrollar hasta el momento un modelo *knock-out* exclusivo para basófilos (48).

Para la formación de basófilos *in Vitro* se requiere de IL-3, el cual es un factor antiapoptótico y un factor de maduración. Los precursores del basófilo no se conocen a cabalidad. Los hallazgos sobre un precursor común de mastocitos y basófilos ya se discutieron en la sección anterior. Existen otras observaciones sobre un precursor común basófilo/eosinófilo y uno basófilo/eosinófilo/megacariocito (49,50,51).

Los basófilos son dirigidos a los tejidos por citocinas como IL-1 β , IL-3 y la eotaxina-1 (CCL11), que se une al receptor CCR3 presente también en eosinófilos. El tromboxano B₂ y la prostaglandina D₂ liberados por los mastocitos se unen a los receptores CRTH2 en los basófilos y producen reclutamiento. El basófilo expresa también los receptores de quimiocinas CCR1,

CCR2, CXCR1, CXCR3, CXCR4 y de factores C3a y C5a del complemento; además, RANTES, MCP-8 y MCP-4 son factores quimiotácticos y en menor proporción IL-8 y MCP-1. Recientemente se describieron dos moléculas que funcionan como quimiocinas y como potenciadores de la liberación de mediadores inflamatorios dependiente de IgE, las cuales poseen función solo en basófilos, llamadas IGF-1 (*insulin-like growth factor*) e IGF-2 (49,50,52).

Los basófilos liberan las citocinas IL-4 e IL-13 (tabla 1), las cuales vuelcan la respuesta inmune a una de tipo Th2. Los basófilos pueden ser activados a través de la IgE, del TLR2, del TLR4, las lectinas, del LIR3 y del LIR7. La expresión de CD40L en basófilos permite estimular los linfocitos B y conducen al cambio de clases en la producción de anticuerpos, especialmente de IgE e IgG4. Los basófilos son la principal fuente de IL-4 poco tiempo después del contacto con un alérgeno, y tienen entonces un rol predominante en patologías alérgicas como el asma, la rinitis y la dermatitis atópica (49,50,51,52,53). A diferencia de otras células de la inmunidad innata, al basófilo no se le ha descrito función como presentadora de antígeno.

La unión de un complejo antígeno-IgE al receptor FcεRI de basófilos y mastocitos provoca la liberación de histamina y de citocinas de tipo 2, pero se ha observado que la unión de la IL-18 liberada por otras células estimuladas a los TLRs u otros receptores de los basófilos y mastocitos, provoca también la liberación de histamina y citocinas de tipo 2. La liberación de dichas sustancias por medio de FcεRI es llamada por algunos autores “respuesta alérgica adquirida”, ya que se necesita la activación previa de linfocitos B, mientras la liberación de histamina y citocinas por medio de IL-18 es llamada “respuesta alérgica innata”, ya que no se requiere de la activación previa de linfocitos B (53). Es necesario aclarar que al igual que eosinófilos y mastocitos, los basófilos también pueden liberar el contenido de sus gránulos por medio de *degranulación gradual* (54).

El basófilo comparte similitudes con el mastocito, como la activación por IgE, lo que llevó a pensar que el basófilo era un mastocito sanguíneo, pero las investigaciones de los últimos años han mostrado que son células distintas. El basófilo tiene una vida media más corta que la del mastocito; además, la formación de basófilos es inducida por la IL-1, la IL-3, la IL-5, el NGFβ y GM-CSF, los cuales son poco efectivos para la formación de mastocitos. Otra característica importante del basófilo es la menor cantidad de sustancias almacenadas en sus gránulos, a excepción de proteína básica mayor y lisofosfolipasas (51).

Es importante anotar que en los últimos años se desarrollaron anticuerpos exclusivos para la identificación de basófilos, ellos son: el Bsp-1, el 2D7, el BB-1 y el 212H6, los cuales se unen a antígenos en los gránulos secretores del basófilo, siendo esta la razón por la cual estos antígenos no se detectan después de la activación del basófilo (50,51). Actualmente se adelantan estudios sobre marcadores de activación del basófilo y medios de detección del basófilo activado; uno de los marcadores más usados es el CD63, el cual es detectado por medio de citometría de flujo (48,55,56).

Aunque en años recientes se ha involucrado el basófilo en la respuesta inmune ante bacterias y virus, es la respuesta contra parásitos, especialmente contra helmintos, una de las funciones más claras del basófilo (49,50,52,53,55). Los basófilos tienen una función única en el rechazo de ectoparásitos, como se ha visto en estudios en los que cerdos de guinea infestados con las garrapatas *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus appendiculatus* y con la mosca tsetse *Glossina morsitans*, donde los basófilos son reclutados a los sitios de alimentación de los parásitos, producen allí la degranulación y posterior rechazo del parásito (55).

CONCLUSIONES

El paradigma de la existencia de un selecto grupo de células presentadoras de antígeno (APC) queda debilitado, por no decir destruido, gracias a la evidencia existente de que células anteriormente concebidas como simples efectoras puedan realizar funciones en la inducción y regulación de la inmunidad adquirida, no solo por medio de la presentación del antígeno, sino también por la liberación de citocinas. Los diferentes estudios han mostrado, además, la capacidad los leucocitos de reconocer una gran cantidad de moléculas a través de receptores muchas veces específicos para éstas, como es el caso de los nucleótidos y sus receptores P2 (11).

Actualmente, la profundización en los estudios de estas células ha permitido dilucidar el papel de éstas en determinadas patologías autoinmunitarias, y aclarar de este modo la fisiopatología de dichas enfermedades, lo cual permitirá a su vez desarrollar estrategias

terapéuticas adecuadas. Se ha visto que las diferentes células del sistema inmune tienen un papel definido, pero redundante, lo que representa un mecanismo de refuerzo cuando cualquier noxa ha evadido uno de los obstáculos impuestos por el sistema inmune, y también un mecanismo de potenciación de la respuesta, lo cual tiene consecuencias tanto beneficiosas como perjudiciales. Si bien los basófilos todavía representan un reto, ya que muchas de sus funciones no han sido aclaradas, la gran cantidad de información recopilada a pesar de las limitaciones, indican que en un futuro cuando se superen dichos escollos en su estudio, esta célula tendrá probablemente descritas funciones todavía más sorprendentes.

Es evidente, según lo descrito, que las funciones e interacciones de cualquier célula del sistema inmune o de cualquier sistema biológico no están completamente esclarecidas, y es de esperar entonces en el futuro descubrimientos mejores sobre cualquier célula y sistema biológico.

REFERENCIAS

1. Ashtekar A, Saha B. Poly's plea: membership to the club of APCs. *Trends Immunol* 2003; 24:485-90.
2. Oehler L, Majdic O, Pickl W, Stöckl J, Riedl E, Drach J, et al. Neutrophil granulocyte-committed cells can be driven to acquire dendritic cell Characteristics. *J. Exp. Med.* 1998; 187:1019-28.
3. Ellis T, Beaman B. Interferon- γ activation of polymorphonuclear neutrophil function. *Immunology* 2004; 112:2-12.
4. Theilgaard K, Porse B, Borregaard N. Systems biology of neutrophil differentiation and immune response. *Curr Opin Immunol* 2006; 18:54-60.
5. Ludwig I, Geijtenbeek B, Van Kooyk I. Two way communication between neutrophils and dendritic cells. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:408-13.
6. Urban C, Lourido S, Zychlinsky A. How do microbes evade neutrophil killing? *Cell Microbiol* 2006; 8:1696-97.
7. Fialkow L, Wang Y, Downey G. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med.* 2007; 42:153-64.
8. Winterbourn C, Hampton M, Livesey J, Kettle A. Modeling the reactions of superoxide and myeloperoxidase in the neutrophil phagosome. *J Biol Chem* 2006; 281:39860-869.
9. Buckley C, Ross E, McGettrick H, Osborne C, Haworth O, Schmutz C, et al. Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *J Leukocyte Biol.* 2006; 79:303-11.
10. Peng S. Neutrophil apoptosis in autoimmunity. *J Mol Med.* 2006; 84:122-25.
11. Ferrari D, La Sala A, Panther E, Norgauer J, Di Virgilio F, Idzko M. Activation of human eosinophils via P2 receptors: novel findings and future perspectives. *J Leukocyte Biol.* 2006; 79:7-15.
12. McNagny K, Graf T. Making eosinophils through subtle shifts in transcription factor expression. *J. Exp. Med.* 2002; 195:F43-F47.
13. Prussin C, Metcalfe D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 117:S450-S456.
14. Shi H. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukocyte Biol.* 2004; 76:520-27.
15. Bandeira C, Weller P. Mechanisms of eosinophil cytokine release. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2005; 100:73-81.
16. Kato M, Kita H, Tachibana A, Hayashi Y, Tsuchida Y, Kimura H. Dual signaling and effector pathways mediate human eosinophil activation by platelet-activating-factor. *Intl Arch Allergy Immunol.* 2004; 134:37-43.
17. Yamaguchi T, Suzuki M, Kimura H, Kato M. Role of protein kinase C in eosinophil function. *Allergol Int.* 2006; 55:245-52.
18. Wang J, Slungaard A. Role of eosinophil peroxidase in host defense and disease pathology. *Arch Biochem Biophys* 2006; 445:256-60.
19. Paoliello A, Oliveira S, Cunha F. Interleukin 4 induces the expression of inducible nitric oxide synthase

- in eosinophils. *Cytokine* 2005; 30:116-24.
20. Morgan D, Cherny V, Murphy R, Katz B, Decoursey T. The pH dependence of NADPH oxidase in human eosinophils. *J Physiol.* 2005; 569:419-31.
 21. Levy R. The role of cytosolic phospholipase A₂-alpha in regulation of phagocytic functions. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761:1323-34.
 22. Odemuyiwa S, Ghahary A, Li Y, Puttagunta L, Lee J, Musat S, et al. Cutting edge: human eosinophils regulate T cell subset selection through indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Immunol.* 2004; 173:5909-13.
 23. Adamko D, Odemuyiwa S, Vethanayagam D, Moqbel R. The rise of the phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and disease. *Allergy* 2005; 60:13-22.
 24. Puxeddu I, Ribatti D, Crivellato E, Levi F. Mast cells and eosinophils: a novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116:531-36.
 25. Shakoory B, Fitzgerald S, Lee S, Chi D, Krishnaswamy G. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology. *J Interferon Cytokine Res* 2004; 24:271-81.
 26. Kay A. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med.* 2005; 11:148-52.
 27. Yu M, Tsai M, Tam S, Jones C, Zehnder J, Galli S. Mast cells can promote the development of multiple features of chronic asthma in mice. *J. Clin. Invest.* 2006; 116:1633-41.
 28. Dawicki W, Marshall J. New and emerging roles for mast cells in host defence. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19:31-38.
 29. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res.* 2006; 34:97-115.
 30. Kitamura Y, Ito A. Mast cell-committed progenitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102:11129-130.
 31. Gurish M, Boyce A. Mast cells: ontogeny, homing, and recruitment of a unique innate effector cell. *J Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117:1285-91.
 32. Henz B, Maurer M, Lippert U, Worm M, Babina M. Mast cells as initiators of immunity and host defense. *Exp Dermatol.* 2001; 10:1-10.
 33. Galli S, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005; 6:135-42.
 34. Féger F, Varadaradjalou S, Gao Z, Abraham S, Arock M. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens. *Trends Immunol.* 2002; 23:151-58.
 35. Theoharides T, Conti P. Mast cells: the JEKILL and HIDE of tumor growth. *Trends Immunol.* 2004; 25:235-41.
 36. Barrett K. Mechanisms for amplified mediators release from colonic mast cells: implications for intestinal inflammatory diseases. *World J Gastroenterol* 2004; 10:617-19.
 37. Kawakami T, Kitaura J. Mast cell survival and activation by IgE in the absence of antigen: a consideration of the biologic mechanisms and relevance. *J Immunol.* 2005; 175:4167-73.
 38. Yannay N, Razin E. Translation and transcription: the dual functionality of LysRS in mast cells. *Mol Cells* 2006; 22:127-32.

39. Li L, Yao Z. Mast cell and inhibitory receptors. *Cell Mol Immunol.* 2004; 1:408-15.
40. Poncet P, Arock M, David B. MHC class II-dependent activation of CD4⁺ T cell hybridomas by human mast cells through superantigen presentation. *J Leukocyte Biol.* 1999; 66:105-12.
41. Baram D, Peng Z, Medalia O, Mekori Y, Sagi R. Synaptotagmin II negatively regulates MHC class II presentation by mast cells. *Mol Immunol.* 2001; 38:1347-52.
42. Stelekati E, Orinska Z, Bulfone S. Mast cells in allergy: Innate instructors of adaptive responses. *Immunobiol.* 2007; 212:505-19.
43. Metz M, Maurer M. Mast cells—key effector cells in immune responses. *Trends Immunol.* 2007; 28:234-41.
44. Rodella L, Rezzani R, Buffoli B, Bonomini F, Tengattini S, Laffranchi L, et al. Role of mast cells in wound healing process after glass-fiber composite implant in rats. *J. Cell. Mol. Med.* 2006; 10:946-54.
45. Özdemir Ö. Immunosurveillance function of human mast cells? *World J Gastroenterol* 2005; 11:7054-56.
46. Ch'ng S, Wallis R, Yuan L, Davis P, Tan S. Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod. Pathol.* 2006; 19:149-59.
47. Ito A, Oonuma J. Direct interaction between nerves and mast cells mediated by the SgIGSF/SynCAM adhesion molecule. *J Pharmacol Sci.* 2006; 102:1-5.
48. Triggiani M, Marone G. Basophil's secrets revealed by flow cytometry. *Allergy* 2006; 61:1025-27.
49. Falcone F, Zillikens D, Gibbs B. The 21st century renaissance of the basophil? Current insights into its role in allergic responses and innate immunity. *Exp Dermatol.* 2006; 15:855-64.
50. Gibbs B. Human basophils as effectors and immunomodulators of allergic inflammation and innate immunity. *Clin. Exp. Med.* 2005; 5:43-49.
51. Arock M, Schneider E, Boissan M, Tricottet V, Dy M. Differentiation of human basophils: an overview of recent advances and pending questions. *J Leukocyte Biol.* 2002; 71:557-64.
52. Min B, Le Gros G, Paul W. Basophils: a potential liaison between innate and adaptive immunity. *Allergol Int.* 2006; 55:99-104.
53. Yoshimoto T, Nakanishi K. Roles of IL-18 in basophils and mast cells. *Allergol Int.* 2006; 55:105-13.
54. Dvorak A. Ultrastructural studies of human basophils and mast cells. *J Histochem Cytochem* 2005; 53:1043-70.
55. Falcone F, Pritchard D, Gibbs B. Do basophils play a role in immunity against parasites? *Trends Parasitol.* 2001; 17:126-29.
56. Shreffler W. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* 2006; 6:226-33.