



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



REVUE GÉNÉRALE

FOCUS SUR LE POLYNUCLÉAIRE ÉOSINOPHILE : NOUVEAUTÉS EN PHYSIOLOGIE

FOCUS ON EOSINOPHILIC POLYNUCLEAR: NEWS IN PHYSIOLOGY

Sabiha GADIRI^{a,*}, Meroua MERZOUGUI^b, Sandra BOUAFIA^a, Hacene MERICHE^a

^a Service d'Immunologie, Clinique Sainte Thérèse, CHU Annaba, 23000 Annaba, Algérie.

^b Laboratoire central, EPH Houari Boumediene Sedrata, Souk Ahrass, Algérie.

MOTS CLÉS

Polynucléaire éosinophile;
Homéostasie ;
Immunorégulation ;
Cytotoxicité

Résumé

Le polynucléaire éosinophile (PNE) est une cellule issue de la lignée myéloïde, caractérisée par l'affinité tinctoriale de ses granules spécifiques pour l'éosine, donnant à la cellule un aspect rouge-orangé caractéristique et dérive d'une cellule souche issue de la lignée myéloïde. Alors que les éosinophiles ont été considérés comme des cellules en phase terminale impliquées dans la protection de l'hôte contre les infections parasitaires et dans l'immunopathologie des maladies allergiques. Des études récentes ont changé cette perspective. Les éosinophiles sont désormais considérés comme des leucocytes multifonctionnels impliqués dans l'homéostasie tissulaire, la modulation des réponses immunitaires adaptatives et l'immunité innée contre certains microbes. Les éosinophiles sont capables de produire des cytokines immunorégulatrices et participent activement à la régulation des réponses immunitaires de type Th2. En réalité, le PNE exprime un large spectre de fonctions complexes, effectrices ou régulatrices, protectrices ou délétères intriquées avec les réponses immunitaires innée et adaptative. Cette revue abordera les nouveautés sur la physiologie de cette cellule énigmatique longtemps méconnue.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Eosinophil polynuclear;
Homeostasis;

Abstract

The polynuclear eosinophil (PNE) is a cell originating from the myeloid lineage, characterized by the dye affinity of its specific granules for eosin, giving the cell a characteristic red-orange appearance and derives from a stem cell from the myeloid lineage. While eosinophils have been considered terminally ill cells involved in the protection of the host against parasitic infections and in the immunopathology of allergic diseases. Recent studies have changed this perspective. Eosinophils are now considered multifunctional leukocytes involved in tissue homeostasis, the modulation of adaptive immune responses and innate immunity against certain

Immunoregulation;
Cytotoxicity

microbes. Eosinophils are capable of producing immunoregulatory cytokines and actively participate in the regulation of Th2-type immune responses. In reality, the PNE expresses a broad spectrum of complex, effector or regulatory, protective or deleterious functions intertwined with innate and adaptive immune responses. This review will address new developments in the physiology of this enigmatic cell that has long been overlooked.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : sabigadiri@gmail.com (S. GADIRI)

Introduction :

Les éosinophiles ont été découverts pour la première fois en 1846 par Wharton Jones. Cependant, Paul Ehrlich a donné leur nom aux éosinophiles en 1879, en raison de leur capacité à être colorées par un colorant acide l'éosine. Les éosinophiles sont des leucocytes de forme ronde d'un diamètre de 10 à 20 μm et ont généralement un noyau bilobé (Figure 01). Cette cellule, avec les neutrophiles et les basophiles, appartiennent aux granulocytes, un groupe de leucocytes caractérisés par la grande abondance de granules dans leur cytoplasme, dans lequel ils peuvent stocker des médiateurs préformés.

Leucocyte longtemps négligé, l'éosinophile a connu un regain d'intérêt, en 1975, après la découverte de ses propriétés de cellule tueuse capable de détruire, au moins in vitro, des larves d'helminthes (1). Cette cytotoxicité a introduit un regain d'intérêt sur l'origine des processus lésionnels tissulaires observés dans les syndromes hyperéosinophiliques. En réalité, le PNE exprime un large spectre de fonctions complexes, effectrices ou régulatrices, protectrices ou délétères intriquées avec les réponses immunitaires innée et adaptative. Cette revue abordera les nouveautés sur la physiologie de cette cellule énigmatique. (2) (3).

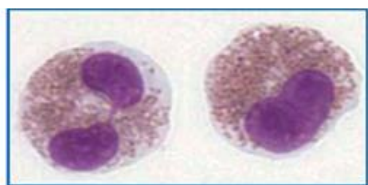


Figure 1. Polynucléaire éosinophile : morphologie caractérisée par un noyau bilobé et de nombreuses granules cytoplasmiques orangés (Coloration MGG ; obj. x 100)

LES PNE SONT PRODUITS DANS LA MOELLE OSSEUSE À PARTIR DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES MULTIPOTENTES, QUI S'AUTO-RENOUÈLENT ET QUI SE DIFFÉRENCIENT EN PROGÉNITEURS COMMUNS MYÉLOÏDE.

À partir de ce dernier, certaines cellules vont s'engager vers la lignée éosinophile et des marqueurs phénotypiques d'apparition précoce (CD34+, CD38+, CD45RA-, IL-3 R α +, IL-5 R α +) permettraient de les distinguer (4). C'est au stade de promyélocyte et de myélocyte que cet engagement se prononce grâce à l'apparition progressive de granules secondaires spécifiques riches en protéines cationique comme la protéine basique majeure (major basic protein ou MBP, par exemple.)

Des facteurs extrinsèques et intrinsèques sont impliqués dans l'engagement et le développement de la lignée éosinophile (Figure 02). Parmi les facteurs extrinsèques, nous décrirons la « niche médullaire » associée aux contacts facilités entre les cellules réticulaires du stroma et les cellules souches, baignant dans un milieu riche en facteurs de croissance, de cytokines (IL-3, le granulocyte macrophage colony stimulating facteur (GM-CSF) et surtout l'IL-5) et de chimiokines et de facteurs de transcription.

L'orientation de la différenciation vers la lignée concernée, dépend principalement de facteurs intrinsèques tels que : les facteurs de transcription « GATA-binding protein family » (surtout GATA1 et GATA2) ; les membres de « CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBP α et C/EBP ϵ) » et le PU.1 (« ETS-protein family ») (5).

La cinétique variable d'expression de chacun de ces facteurs conclut à différentes combinaisons possibles pour l'engagement vers telle ou telle lignée. Plusieurs études ont montré, une synergie d'effets entre GATA.1, PU.1 et des isoformes de C/EBP ϵ et mis en évidence un engagement précoce, au stade promyélocyte vers la lignée éosinophile (6). Des études complémentaires réalisées sur des cultures in vitro de cellules CD34+ avec différents facteurs de croissance spécifiques ont confirmé ces données (6).

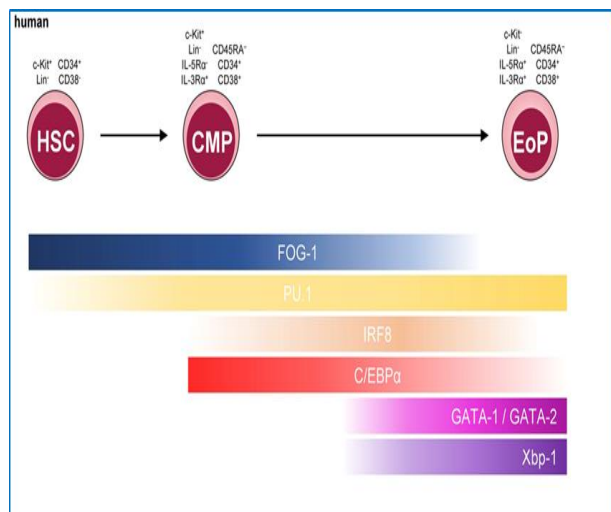


Figure 2. Représentation schématique de l'éosinopoïèse. Les éosinophiles sont générés dans la moelle osseuse sous l'influence d'un ensemble de facteurs de transcription distincts (7).

L'IL-3, le GM-CSF et l'IL-5 pilotent le processus d'éosinopoïèse et l'IL-5 semble être la cytokine critique spécifique au développement des éosinophiles (8) et agit mécaniquement pour stimuler l'expansion et la survie de l'éosinophile mature dans la moelle osseuse.

Récemment, plusieurs études ont montré que la production des PNE est régulée également par l'IL-33 puissant stimulant pour l'expansion de population de précurseurs d'éosinophiles, ainsi que dans la régulation positive du récepteur α de l'IL-5 (IL-5R α) sur cette population. Ainsi, l'IL-33 induit également fortement l'IL-5, ce qui alimente davantage le développement des précurseurs éosinophiles vers un phénotype d'éosinophiles matures (9).

Principaux récepteurs et médiateurs

La figure 03 montre les principales molécules produites par les PNE. L'IL-5, la chimiokine CCL11 (éotaxine-1) et le GM-CSF peuvent exercer plusieurs effets sur les éosinophiles eux-mêmes, régulant de nombreuses fonctions critiques comme la différenciation des éosinophiles, la survie et la chimiotaxie.

Les éosinophiles peuvent libérer des cytokines immunomodulatrices telles que l'IL-4, l'IL-13 et l'IL-25, favorisant les réponses Th2 et participant aux processus allergiques et aux réponses immunitaires contre les infestations parasitaires.

De plus, les éosinophiles peuvent produire et sécréter de l'IL 6, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de l'interféron gamma (IFN- γ), qui sont des cytokines pro-inflammatoires pouvant provoquer des lésions tissulaires.

Le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β), également produit par les éosinophiles,

améliore la prolifération et joue un rôle essentiel dans les processus fibrotiques et le remodelage tissulaire dans les maladies inflammatoires chroniques, notamment l'asthme. Enfin, les éosinophiles produisent une grande quantité de médiateurs lipidiques, tels que les prostaglandines, les leucotriènes et le facteur d'activation plaquettaire (PAF).

Par ailleurs, les principaux récepteurs exprimés par les éosinophiles comprennent l'IL-5R α , le CCR3, le récepteur PAF, les prostaglandines, les récepteurs des leucotriènes B4 (IL-4R, IL-5R, IL-33R, IFN- γ R, TGF- β R, CCR1, CCR3, CCR4). Ces cellules peuvent également exprimer des récepteurs impliqués dans l'immunité Th2, comme les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et des molécules co-stimulatrices telles que CD40, CD80 et CD86, qui sont des acteurs majeurs dans la présentation de l'antigène des éosinophiles pour stimuler la prolifération des lymphocytes T, initiant ainsi les réponses immunitaires Th2.

Le rolling, le long de l'endothélium vasculaire et la transmigration vers les tissus sont régulés par des chimiokines et des cytokines, qui augmentent l'expression des intégrines sur les éosinophiles dont l' α L β 1 et l' α L β 2, qui interagissent avec leurs ligands le CD54, la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1 (VCAM-1), la laminine, la fibronectine et la périostine situées dans d'autres cellules ou dans la matrice extracellulaire. Plusieurs études ont démontré l'implication de ces molécules d'adhésion dans l'ancrage et la transmigration des éosinophiles de la circulation sanguine vers les tissus enflammés (10).

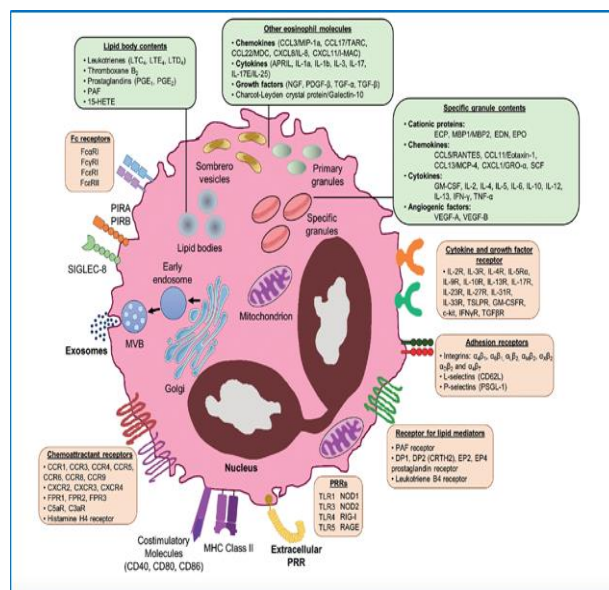


Figure 3. Principaux récepteurs et médiateurs du PNE (11)

La présence de protéines basiques dans les granules des éosinophiles est une caractéristique qui distingue les éosinophiles des autres granulocytes. Les protéines MBP, (Major basic protein), EPO (eosinophil peroxydase), ECP (eosinophil cationic protein) et EDN (eosinophil derived neurotoxin) exercent une activité cytotoxique vis-à-vis de larves parasitaires mais aussi de nombreuses autres cibles cellulaires. L'activité cytotoxique des éosinophiles est principalement attribuée à la libération de ces protéines basiques libérées très rapidement en grande quantité suite à une stimulation des éosinophiles (Tableau 1).

Tableau 1 -Principales propriétés des protéines cationiques de l'éosinophile.

	Effets bénéfiques	Effets délétères
MBP	Helminthotoxique Bactéricide Activation des mastocytes, PNN, basophiles	HRB et destruction de l'épithélium respiratoire Histamino-libératrice (activation mastocytaire) Agoniste plaquettaire
EPO	Helminthotoxique Bactéricide Tumoricide	Cytotoxique par formation d'acides hypohalogénés Agoniste plaquettaire
ECP	Helminthotoxique Bactéricide Ribonucléase Activation mastocytaire	Histamino-libératrice (activation mastocytaire) Toxicité cutanée Neurotoxine Procoagulant par neutralisation de l'héparine
EDN	Helminthotoxique Bactéricide Ribonucléase Alarmino	Histaminolibératrice Toxicité cutanée Neurotoxine
Protéine du cristal de Charcot-Leyden (CLC) (galectine -10)	Production d'IgE des cellules B Transport vésiculaire Granulogénèse	Séquestration ECP et EDN et Inflammation neutrophile Activation de l'inflammasome

Homing et Dynamique des éosinophiles dans le corps humain

Dans les conditions physiologiques, après un passage dans la circulation sanguine de moins de 24 heures, les PNE matures sont dirigés vers le tractus gastro-intestinal, les glandes mammaires, l'utérus et le thymus, les ganglions. Ce homing est principalement dû à la chimiokine CCL 11 issue d'une sécrétion assurée par les cellules épithéliales, les mastocytes, les macrophages alvéolaires, les éosinophiles eux-mêmes, l'endothélium vasculaire et les fibres musculaires lisses (12)

Les chimiokines telles que les CCL11, CCL24 et CCL26 (également connues sous le nom d'éotaxine 1, 2 et 3) favorisent finalement le recrutement des éosinophiles dans les tissus dans les 8 à 12 heures suivant leur libération de la moelle osseuse. Le récepteur de chimiokine CCR3 joue un rôle crucial à cet effet, puisqu'il se lie aux trois éotaxines ainsi qu'à d'autres stimuli inflammatoires tels que les CCL5, CCL7 et CCL13.

Plusieurs molécules d'adhésion (sélectines, intégrines) régulent la margination, la diapédèse et la localisation tissulaire des PNE. C'est la coordination entre ces différentes molécules qui déterminera la présence ou non d'une migration tissulaire ou l'éotaxie et le type de tissu.

Enfin l'IL-5, produite par les lymphocytes Th2 va jouer un rôle majeur avec une expression accrue de facteurs chimiotactiques et d'adhésines amplifiant à la fois la mobilisation des PNE et leur activation avec leurs localisation élective (dans l'asthme bronchique par exemple), c'est l'hyperéosinophilie réactionnelle.

Cette polarisation Th2 est la conséquence d'événements complexes précoces et tardifs mettant en jeu les réponses immunes innées et adaptatives. Ainsi, le recrutement d'éosinophiles médié par les lymphocytes T et les mastocytes devient plus pertinent. De plus, les ILC-2, jouent un rôle majeur dans le trafic physiologique des éosinophiles, et sont probablement également cooptés pour détourner les éosinophiles vers les sites d'inflammation dans des conditions pathologiques (13) (14).

Interactions cellulaires avec le PNE et conséquences

Les ILC-2 constituent une source majeure d'IL-5 pour les éosinophiles, qui à leur tour peuvent maintenir l'activation de l'ILC-2 grâce à la libération d'IL-4. L'ILC-2 joue également un rôle central dans les interactions entre les tissus et les cellules inflammatoires, car elles répondent rapidement à l'IL-25, à l'IL-33 et à la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP)

dérivées des tissus et favorisent les réponses Th2 en sécrétant de l'IL-4 (Figure 04).

Les lymphocytes Th2 favorisent l'activation et la survie des éosinophiles en libérant principalement l'IL-5. Les éosinophiles sont à leur tour capable de maintenir les réponses Th2 grâce à la production d'IL-25. En aval des cellules Th2, les éosinophiles contribuent à la réponse adaptative humorale en libérant des facteurs de survie des plasmocytes tels que l'IL-6.

Les mastocytes répondent à la libération de la MBP dérivée des éosinophiles et sont des déclencheurs majeurs d'inflammation aiguë dans plusieurs conditions inflammatoires. De plus, ils favorisent l'activation des éosinophiles, en libérant la prostaglandine D2 (PGD2), des chimiokines telles que la CCL5 et des leucotriènes.

Ces cellules libèrent également de la chymase, qui assurent la survie des éosinophiles en atténuant l'apoptose. Par eux-mêmes les PNE sont capables de prolonger leur durée de vie en libérant de l'IL-5 et du CCL5 de manière auto/paracrine. Les tissus enflammés favorisent le recrutement des éosinophiles en libérant des agents chimioattractifs tels que les CCL5, CCL11, CCL24, la CCL26 avec le TSLP, qui joue un rôle majeur dans le recrutement des éosinophiles dans les voies respiratoires. Les éosinophiles mettent à leur tour en danger l'intégrité des tissus en perturbant l'architecture de la matrice extracellulaire et en provoquant des dommages cellulaires directs par la libération du contenu des granules spécifiques. Sur le plan de la coagulation, les éosinophiles interagissent avec les effecteurs intravasculaires de l'immunité innée tels que les plaquettes. Les éosinophiles contribuent à l'activation des plaquettes en libérant le facteur d'activation plaquettaire (PAF) ainsi que le MBP et l'EPO, tandis que les plaquettes affectent l'activation des éosinophiles par la production de CCL5, CCL17, CXCL4 et IL-1 β et l'engagement de la P-sélectine et du CD40 avec le PSGL1 et le CD40ligand, respectivement. Les interactions réciproques entre plaquettes et éosinophiles favorisent le développement de l'inflammation et du remodelage des tissus (notamment au niveau des voies respiratoires) et sont éventuellement impliquées dans le développement de thromboses. Les éosinophiles activés expriment le facteur tissulaire (TF) et sont eux-mêmes capables de favoriser la génération de thrombine. Dans des conditions inflammatoires, les éosinophiles peuvent également former des pièges extracellulaires d'ADN mitochondrial décondensé, contribuant ainsi à l'induction et au maintien d'une inflammation chronique (15), (16), (17).

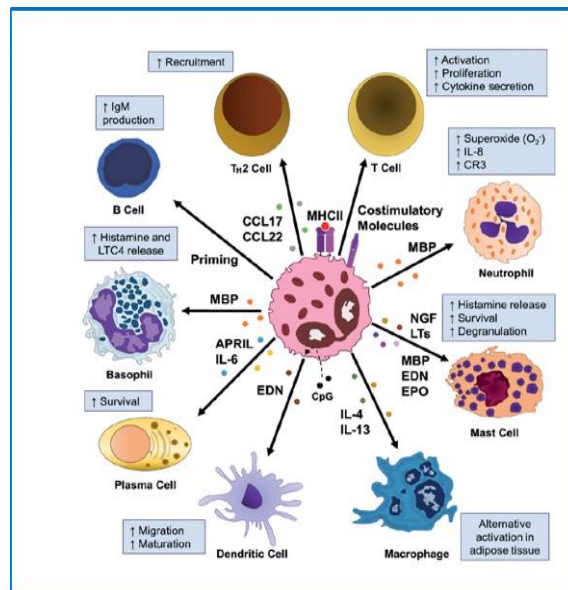


Figure 4. Interactions cellulaires avec le PNE (11)

Les fonctions du polynucléaire éosinophile

L'homéostasie tissulaire :

De nombreuses études récentes suggèrent que la fonction principale des éosinophiles semble être le remodelage, la réparation et, plus important encore, l'immunorégulation des tissus. Il a été démontré que les éosinophiles infiltrant les tissus sont des composants essentiels du microenvironnement immunitaire local, échangeant des signaux avec pratiquement toutes les cellules résidentes d'un tissu donné, y compris des activités autocrines sur les éosinophiles eux-mêmes. Les éosinophiles semblent moduler la phase aiguë et les réponses inflammatoires innées ainsi que l'immunité acquise associée à la fois à la polarisation Th1 et Th2. Ils ont également des activités liées à la suppression immunitaire en modulant la fonction des cellules T régulatrices. Ainsi, les éosinophiles sont considérés à juste titre comme des composants essentiels de l'homéostasie tissulaire (18).

L'Immunorégulation :

Trop longtemps négligé, les PNE ont acquis au cours des dernières années, un statut unanimement reconnu d'« acteurs » de la réponse immunitaire et sont considérés comme des polynucléaires ayant un rôle primordial dans l'immunorégulation (figure 05).

L'induction entretenue par différentes cellules, d'une polarisation Th2 jouerait un rôle important sur l'afflux tissulaire de ce leucocyte. Ils sont capables d'interagir directement ou indirectement

avec différentes cellules, ces interactions ayant pour conséquence une amplification du recrutement et de l'activation des PNE. D'un autre côté, grâce à leur vaste sécrétion de cytokines et d'expression de récepteurs comme les TLR, ils sont impliqués dans l'immunité innée et adaptative, et participent activement à l'amplification de la réponse inflammatoire et à la régulation de la réponse immunitaire (19) (20).

Ils sont connus également, pour produire une large gamme de cytokines : pro inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) ou régulatrices (TGF- β , IL-10) ; de polarité Th1 (IFN- γ , IL-12), Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 et IL-25), ou encore Th17 (IL-17E ou IL-25) ainsi que des chimiokines (éotaxines, CCL5 mais aussi CCL17 et CCL22,) et ils sont avec les basophiles les seuls leucocytes producteurs d'IL-25, cytokine récemment décrite pour initier et stabiliser une réponse de type Th2. Ainsi, ils modulent donc la polarisation de la réponse adaptative via la promotion de la polarité Th2 ou Th1 (21), (22), (23).

Les PNE interagissent avec les cellules dendritiques (via L' EDN et l'alarmine) et peuvent avoir des propriétés de cellules présentatrices d'antigènes non professionnelles au cours de réactions inflammatoires allergiques ou parasitaires (24), (25).

Dernièrement, il a été démontré qu'une sous population d'éosinophiles exprimant le CD16 supprimerait la réponse des lymphocytes T médiées par la CLC/Gal-10 chez l'homme (26).

Pour finir, l'activation des PNE liée à de multiples interactions pèsera sur le maintien ou non de l'intégrité de son environnement tissulaire. Si ce processus est bien contrôlé, il peut avoir des conséquences protectrices et bénéfiques (épuration, clearance à la suite de l'activation de PNE ...).

En revanche, si l'activation est inappropriée et mal contrôlée, ses effets peuvent servir à l'activation ou à l'entretien d'une réaction néfaste (favoriser une réaction inflammatoire ou altérer les processus de réparation post-inflammatoire (angiogenèse, thrombose, fibrose...)).

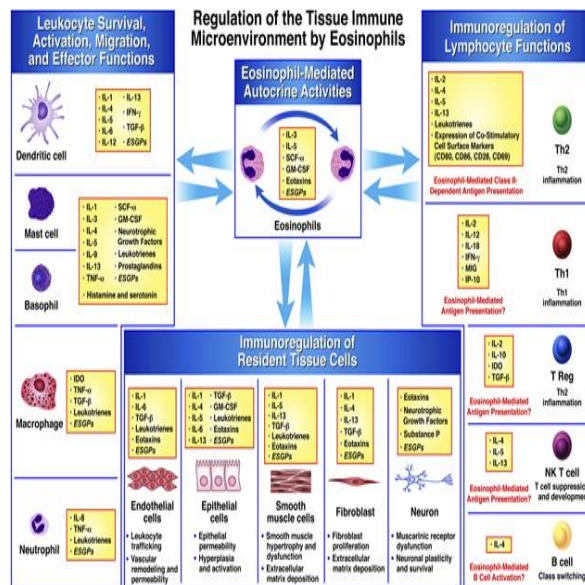


Figure 5. Fonctions immunorégulatrices des PNE (18)

La cytotoxicité :

Les PNE possèdent de nombreux médiateurs qu'ils soient préformés (protéines cationiques) contenus dans les granules ou néoformés (dérivés réactifs de l'oxygène, médiateurs lipidiques), ils lui confèrent son action cytotoxique. Ces derniers sont libérés via des mécanismes divers comme : La dégranulation, l'exocytose de granules, la libération sélective de médiateurs selon un processus dénommé « piecemeal dégranulation » et plus récemment, on a découvert l'expulsion en « catapulte » d'ADN mitochondrial et de protéines cationiques (eosinophil extracellular traps) (27), (28).

Cet effet cytotoxique peut être bénéfique et serait considéré comme un facteur de protection dans l'activité anti-virale, anti-bactérienne, anti-helminthoses ou encore anti tumorale, mais peut s'avérer néfaste dans de nombreuses autres situations : bronchoconstriction induite par la MBP invoqué lors de l'asthme, agrégation plaquettaire induite par l'EPO ou encore toxicité cutanée ou neurologique induite par l'ECP et l' EDN.

Ces effets néfastes ont permis d'expliquer la survenue d'une fibrose endomyocardique observée lors d'hyperéosinophilie massive persistante entre autres (29), (30).

La fonction effectrice cytotoxique met en lumière une probable dualité fonctionnelle du PNE capable d'exercer, à la fois des effets bénéfiques (lyse des parasites ou lyse tumorale) mais aussi des effets

délétères (pro-inflammatoire, pro-fibrosant, pro-thrombotique...) (31).

Conclusion

Cette revue de la littérature a dévoilé, l'évolution des concepts concernant le polynucléaire éosinophile, auparavant considéré uniquement comme une cellule effectrice, participant à la réponse de l'immunité adaptative au cours des parasitoses et des allergies. Elle émerge maintenant comme un acteur clé, au même titre que les différentes cellules participant à l'immunité innée et /ou adaptative. Ce sont des effecteurs cytotoxiques, qui participent à l'immunité cellulaire, mais qui sécrètent aussi de nombreuses cytokines effectrices et régulatrices. Par la libération de divers médiateurs, les éosinophiles pourraient alors contribuer à initier ou entretenir une réponse inflammatoire lors d'une infection parasitaire, allergique ou tumorale.

Références bibliographiques

1. Butterworth AE, David JR, Franks D, Mahmoud AA, David PH, Sturrock RF, et al. Antibody-dependent eosinophil-mediated damage to 51Cr-labeled schistosomula of *Schistosoma mansoni*: damage by purified eosinophils. *The Journal of experimental medicine*. 1977 Jan 1;145(1):136–50.
2. Chu VT, Fröhlich A, Steinhauser G, Scheel T, Roch T, Fillatreau S, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. *Nat Immunol*. 2011 Feb;12(2):151–9.
3. Chu VT, Berek C. Immunization induces activation of bone marrow eosinophils required for plasma cell survival. *Eur J Immunol*. 2012 Jan;42(1):130–7.
4. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *Journal of Experimental Medicine*. 2009 Jan 16;206(1):183–93.
5. Rosenbauer F, Tenen DG. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation. *Nat Rev Immunol*. 2007 Feb;7(2):105–17.
6. Du J, Stankiewicz MJ, Liu Y, Xi Q, Schmitz JE, Lekstrom-Himes JA, et al. Novel Combinatorial Interactions of GATA-1, PU.1, and C/EBP ϵ Isoforms Regulate Transcription of the Gene Encoding Eosinophil Granule Major Basic Protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2002 Nov;277(45):43481–94.
7. Gigon L, Fettelet T, Yousefi S, Simon D, Simon H. Eosinophils from A to Z. *Allergy*. 2023 Jul;78(7):1810–46.
8. Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *The Journal of Immunology*. 2016 Nov 1;197(9):3445–53.
9. Dyer KD, Percopo CM, Rosenberg HF. IL-33 promotes eosinophilia in vivo and antagonizes IL-5-dependent eosinophil hematopoiesis ex vivo. *Immunology Letters*. 2013 Feb;150(1–2):41–7.
10. Munitz A, Levi-Schaffer F. Eosinophils: 'new' roles for 'old' cells. *Allergy*. 2004 Mar;59(3):268–75.
11. Sastre B, Rodrigo-Muñoz J, Garcia-Sanchez D, Cañas J, Del Pozo V. Eosinophils: Old Players in a New Game. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Oct 22;28(5):289–304.
12. Rothenberg ME, Hogan SP. THE EOSINOPHIL. *Annu Rev Immunol*. 2006 Apr 1;24(1):147–74.
13. Staumont-Sallé D, Legrand F, Capron M, Delaporte E. Peau et éosinophilie. *EMC - Dermatologie*. 2007 Jan;2(2):1–16.
14. Decot V, Capron M. Le polynucléaire éosinophile. *La Presse Médicale*. 2006 Jan;35(1):113–24.
15. Ong S, Ligons DL, Barin JG, Wu L, Talor MV, Diny N, et al. Natural Killer Cells Limit Cardiac Inflammation and Fibrosis by Halting Eosinophil Infiltration. *The American Journal of Pathology*. 2015 Mar;185(3):847–61.
16. Bachert C, Patou J, Cauwenberge PV. The role of sinus disease in asthma. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2006 Feb;6(1):29–36.

17. Hui CCK, Yu A, Heroux D, Akhabir L, Sandford AJ, Neighbour H, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) secretion from human nasal epithelium is a function of TSLP genotype. *Mucosal Immunology*. 2015 Sep;8(5):993–9.
18. Jacobsen EA, Taranova AG, Lee NA, Lee JJ. Eosinophils: Singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jun;119(6):1313–20.
19. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *The Journal of Experimental Medicine*. 2007 Aug 6;204(8):1837–47.
20. Terrier B, Bièche I, Maisonnobe T, Laurendeau I, Rosenzweig M, Kahn JE, et al. Interleukin-25: a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg-Strauss syndrome. *Blood*. 2010 Nov 25;116(22):4523–31.
21. Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004 Jun 24;76(3):520–7.
22. Wang HB, Ghiran I, Mattheai K, Weller PF. Airway Eosinophils: Allergic Inflammation Recruited Professional Antigen-Presenting Cells. *The Journal of Immunology*. 2007 Dec 1;179(11):7585–92.
23. Spencer LA, Szela CT, Perez SAC, Kirchhoffer CL, Neves JS, Radke AL, et al. Human eosinophils constitutively express multiple Th1, Th2, and immunoregulatory cytokines that are secreted rapidly and differentially. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009 Jan 1;85(1):117–23.
24. Farhan RK, Vickers MA, Ghaemmaghami AM, Hall AM, Barker RN, Walsh GM. Effective antigen presentation to helper T cells by human eosinophils. *Immunology*. 2016 Dec;149(4):413–22.
25. Padigel UM, Hess JA, Lee JJ, Lok JB, Nolan TJ, Schad GA, et al. Eosinophils Act as Antigen-Presenting Cells to Induce Immunity to *Strongyloides stercoralis* in Mice. *J INFECT DIS*. 2007 Dec 15;196(12):1844–51.
26. Lingblom C, Andersson J, Andersson K, Wennerås C. Regulatory Eosinophils Suppress T Cells Partly through Galectin-10. *The Journal of Immunology*. 2017 Jun 15;198(12):4672–81.
27. Piecemeal degranulation in human eosinophils: a distinct secretion mechanism underlying inflammatory responses. *Histology and Histopathology*. 2010 Aug;(25):1341–54.
28. Yousefi S, Gold JA, Andina N, Lee JJ, Kelly AM, Kozłowski E, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med*. 2008 Sep;14(9):949–53.
29. Driss V, Legrand F, Hermann E, Loiseau S, Guerardel Y, Kremer L, et al. TLR2-dependent eosinophil interactions with mycobacteria: role of α -defensins. *Blood*. 2009 Apr 2;113(14):3235–44.
30. Legrand F, Driss V, Delbeke M, Loiseau S, Hermann E, Dombrowicz D, et al. Human Eosinophils Exert TNF- α and Granzyme A-Mediated Tumoricidal Activity toward Colon Carcinoma Cells. *The Journal of Immunology*. 2010 Dec 15;185(12):7443–51.
31. Gatault S, Legrand F, Delbeke M, Loiseau S, Capron M. Involvement of eosinophils in the anti-tumor response. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 Sep;61(9):1527–34.