

Atlas de Histología Vegetal y Animal

Tipos celulares **EOSINÓFILO**

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Febrero 2023)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1 Eosinófilo

1

1 Eosinófilo

Los eosinófilos son leucocitos (células blancas) que se encuentran en la sangre y en los tejidos conectivos de todos los vertebrados estudiados. P. Ehrlich los describió en 1879, aunque seguramente fueron observados mucho antes. Sus principales funciones son la defensa contra parásitos helmintos, respuestas alérgicas, inflamación de tejidos e inmunidad. Pero cada vez es más claro que participan en la homeostasis de tejidos que sufren remodelación, tanto sanos como dañados durante la transición epitelio-mesénquimia, así como en la regulación metabólica. Junto con los basófilos y los neutrófilos, forman parte del grupo de las leucocitos denominados granulocitos puesto que su citoplasma posee una gran cantidad de gránulos, los cuales tienen moléculas ácidas y se tiñen de color rosado intenso con la eosina. Precisamente, el nombre eosinófilo proviene de la apetencia de estos gránulos por la eosina. En condiciones normales los eosinófilos representan del 2 al 4 % de los leucocitos en sangre. Cuando abandonan el torrente sanguíneo se localizan en los tejidos conectivos de los órganos, donde esta proporción puede aumentar considerablemente. Curiosamente los eosinófilos se han encontrado en una gran variedad de especies de animales como crustáceos, insectos, mamíferos, peces y aves, lo que sugiere que tienen una función importante conservada evolutivamente.

1. Morfología

Los eosinófilos son células redondeadas de unos 15 μm de diámetro, más grandes que otras células de la sangre como los eritrocitos, los linfocitos o los basófilos. En humanos, a microscopía óptica se observa un núcleo bilobulado con un fino puente nuclear uniendo ambos lóbulos (Figura 1). La morfología del núcleo puede cambiar según las especies. Por ejemplo, en el caso de la rata el núcleo se presenta en forma de anillo. El citoplasma contiene gran cantidad de granos muy patentes, denominados gránulos específicos, que con los colorantes ácidos como la eosina se tiñen de color rojo anaranjado.

Cuando se observan con el microscopio electrónico los granos específicos muestran una estructura central cristalina característica dispuesta en láminas par-

alelas, rodeada por una matriz menos densa a los electrones (Figura 2). Esta estructura es muy notable en los roedores, en gatos y en la especie humana. Además, con el microscopio óptico se observa en el citoplasma una pequeña cantidad de granos azurófilos, denominados inespecíficos. Son en realidad lisosomas que contienen hidrolasas ácidas y otras enzimas hidrolíticas que contribuyen a la función de los eosinófilos. También en el citoplasma hay cuerpos lipídicos y estructuras túbulo-vesiculares denominadas EoSV (*Eosinophyl Sombbrero Vesicles*).

Hay evidencias de que existen muchos tipos morfológico y funcionales de eosinófilos. Los fenotipos de los eosinófilos dependen de factores como los estados de diferenciación y funcionales dependiendo del órgano y del contexto en el que se encuentre ese órgano.

2. Origen y distribución

La cantidad de eosinófilos residentes en los tejidos normales es muy baja o prácticamente nula. Pero su número aumenta cuando son reclutados por los tejidos sanos, en desarrollo y patológicos, bajo la influencia del sistema inmune o sin ella. Así, el número aumenta enormemente cuando los tejidos cambian durante determinadas situaciones. 1) Tejidos sanos con alta tasa de renovación epitelial o actividad proliferativa de las células madre adultas (por ejemplo: intestino delgado, capa endometrial que delimita el útero, médula ósea y timo); 2) donde hay desarrollo y morfogénesis como en la diferenciación de los conductos de las glándulas mamarias y en la formación de la placas de Peyer; 3) en el desarrollo postnatal de los pulmones; 4) en la formación de la grasa beige; 5) en los procesos de reparación normal de los tejidos dañados; 6) en aquellas zonas donde hay una intensa remodelación de los tejidos como en infecciones por helmintos, daño agudo de los pulmones, fibrosis, cáncer, enfermedades alérgicas del intestino, de la piel, y de las vías aéreas; 7) en las endocrinopatías.

Un número elevado de eosinófilos en sangre es indicativo de una actividad infecciosa. Normalmente el número de eosinófilos generados en la médula ósea es bajo, y por tanto hay pocas células circulantes. El número de eosinófilos en sangre aumenta (más de 700 eosinófilos/ mm^3) en las helmintiasis, en muchas reacciones alérgicas (como el asma bronquial, eccemas,

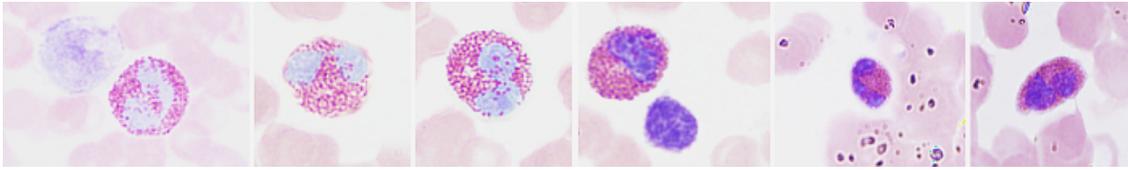


Figura 1: Diversas imágenes de eosinófilos. En la primera de la izquierda también aparece un monocito, mientras que en la cuarta aparece también un linfocito.

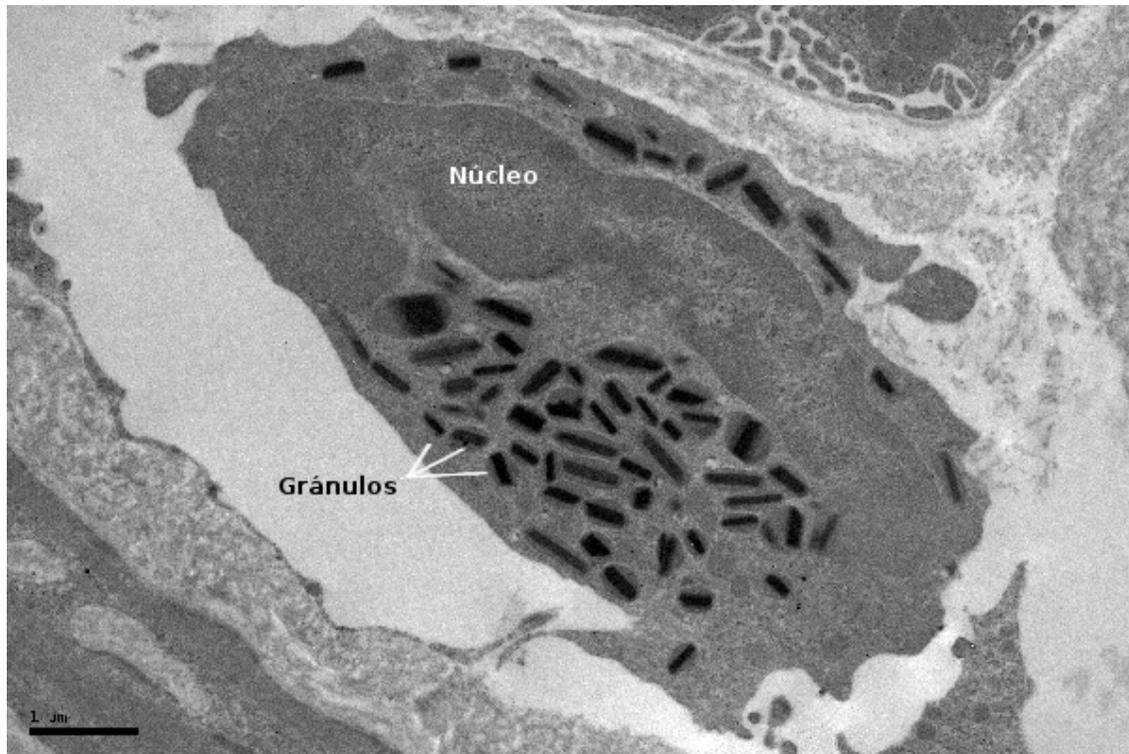


Figura 2: Imagen tomada con un microscopio electrónico de transmisión de un eosinófilo donde se puede observar el aspecto de los gránulos específicos.

alergias por medicamentos) y en otras enfermedades. También puede ocurrir que aumente su número en tejidos pero que no se detecte en sangre, como en el asma bronquial grave, donde aparecen eosinófilos hasta en el esputo.

Sin embargo, parece evidente que los eosinófilos no sólo se localizan en los tejidos que han sufrido una infección o inflamación, sino que también son parte del conjunto de células que forman diferentes órganos bajo ciertas condiciones fisiológicas. Lo que hay en común en todos estos tejidos sanos donde están presentes los eosinófilos es: morfogénesis, regeneración, actividad de células madre, y cambios en

la tasa metabólica. Así, los eosinófilos son frecuentemente encontrados en el colon o el intestino delgado, donde hay una tasa alta de renovación epitelial, y menos frecuentes en el pulmón, donde la tasa de renovación epitelial es menor. Los fibroblastos parecen ser células importantes en el reclutamiento de eosinófilos, puesto que liberan sustancias quimioatrayentes como quimiocinas, factores de crecimiento y proteoglicanos de la matriz extracelular

Durante los procesos asmáticos, la atracción de eosinófilos se correlaciona con ciertos componentes de la matriz extracelular. Los eosinófilos desarrollan moléculas de adhesión (integrinas) que se adhieren a

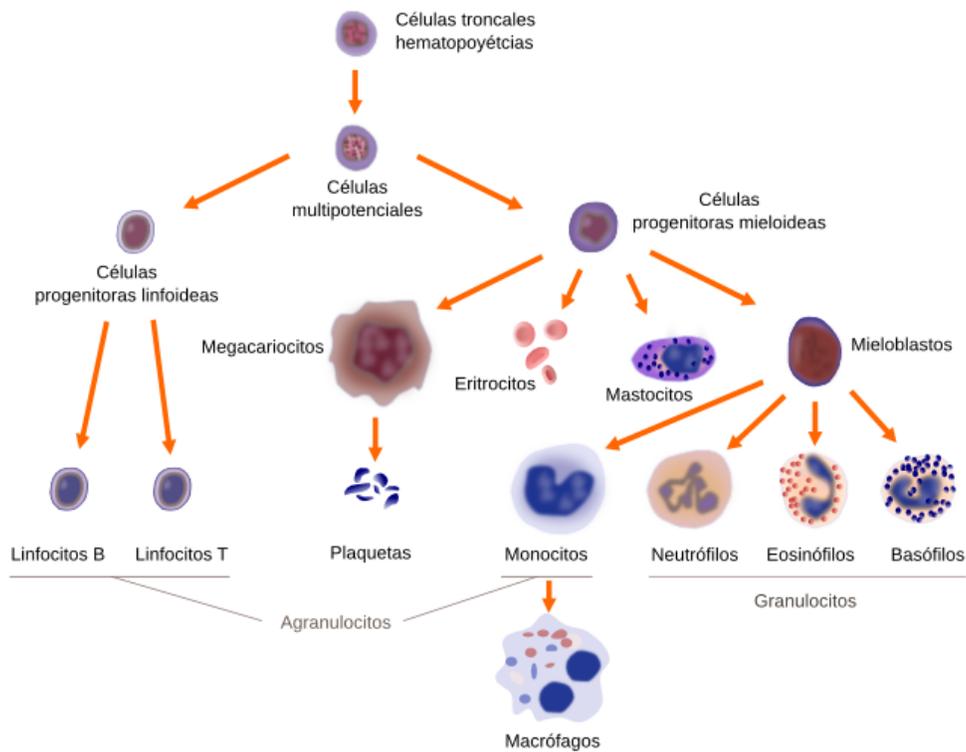


Figura 3: Esquema básico con los linajes de los diferentes tipos celulares que se pueden observar en la sangre. Las células progenitoras se encuentran en la médula ósea y los macrófagos se encuentran en los tejidos conectivos.

la matriz extracelular en remodelación, es un fenotipo muy adhesivo.

La mucosa del intestino, tanto lámina propia como el epitelio, liberan numerosas citoquinas que atraen a los eosinófilos en situaciones de homeostasis y de enfermedad.

3. Función

Las función de los eosinófilos no es tan precisa como la de otros leucocitos (Figura 5), incluso parecen ser células prescindibles para el organismos puesto que su ausencia no provoca ningún efecto deletéreo aparente en el animal adulto. Se propone que la función de los eosinófilos sería similar en condiciones normales y patológicas: restaurar la homeostasis del tejido.

Activación

La activación de los eosinófilos se produce por una efecto combinado de las células presentadoras de antígenos, mastocitos, linfocitos T y B, junto con todas las citocinas liberadas. Tres mecanismos difer-

entes se han descrito para explicar la liberación del contenido de los granos específicos. 1. Por exocitosis ocurre generalmente cuando el eosinófilo interactúa con una diana grande del tipo de los parásitos helmintos. 2. Mecanismo denominado PMD (piece-meal degranulation), en el cual el contenido de los granos es movilizado en los cuerpos EoSV, que se forman en la membrana de los granos y se fusionan con la membrana plasmática. La formación de los cuerpos EoSV se estimula cuando se activa el eosinófilo, y la demanda de membrana se cubre con las estructuras membranosas tubulares que se encuentran en el interior de los gránulos. 3. Por degranulación, proceso que está asociado a la lisis celular. Este tercer mecanismo parece ser el más común y explicaría la presencia de gran cantidad de granos (eosinofilia) encontrados en los tejidos afectados por una reacción inflamatoria por helmintos o una reacción alérgica.

Acción

Las funciones de los eosinófilos vienen determi-

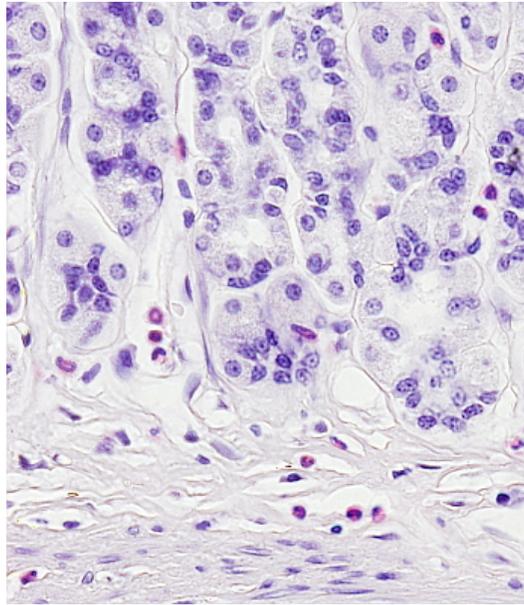


Figura 4: Eosinófilos, células con el citoplasma rosado y el núcleo arrañonado-circular, en la mucosa del estómago de un ratón.

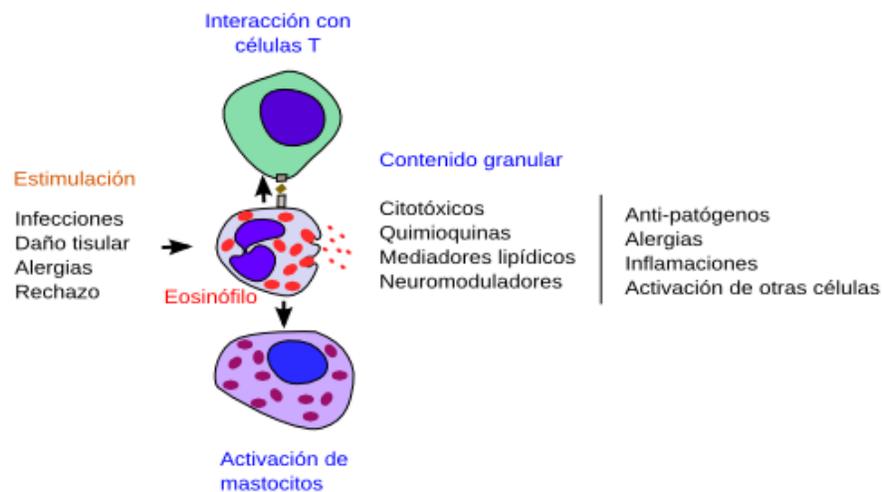


Figura 5: Esquema donde se representan las principales funciones de los eosinófilos (modificado de Rothenberg y Hogan, 2006).

nadas en gran parte por la composición química de sus granos citoplasmáticos, denominados gránulos cristaloides por su núcleo granular cristalizado. Contienen cuatro proteínas principales: una rica en arginina denominada proteína básica mayor o principal (MBP) que le confiere acidofilia al grano y se localiza en la estructura cristalina, la proteína catiónica eosinófila (ECP), la peroxidasa del eosinófilo (EPO) y la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN).

Aunque algunas no son enteramente específicas de los eosinófilos ya que MBP y EPO también aparecen en los basófilos y los neutrófilos producen EDN y ECP. El almacén de éstas y otras sustancias en los gránulos hace que los eosinófilos tengan una capacidad de respuestas muy rápida (menos de una hora).

Todas estas sustancias son agentes eficaces para combatir a los patógenos ya que tienen efecto citotóxico y contribuyen de una u otra manera a su

destrucción. Por ejemplo, al igual que los linfocitos asesinos, los eosinófilos son capaces de unirse a células patógenas y matarlas gracias a la proteínas catiónicas secretadas, las cuales forman poros en las membranas de la célula patógena y dejan paso a otros agentes para su destrucción total. Pero estas proteínas también tienen otras funciones no tóxicas, ya que participan en procesos de inmunidad innata y adaptativa que incluyen interacciones con células T y mastocitos.

Los granos específicos contienen también enzimas como histaminasas y arilsulfatasas que intervienen en los procesos inflamatorios derivados de las reacciones alérgicas, contribuyendo a neutralizar los efectos de la histamina secretada por los mastocitos y de los leucotrienos secretados por los basófilos, respectivamente.

Hay un aumento de la concentración de eosinófilos en procesos asmáticos, y este aumento puede estar relacionado con el incremento de procesos inflamatorios en esta enfermedad, por lo que los eosinófilos podrían ser causantes del agravamiento de la enfermedad. El efecto en la respuesta inflamatoria se debe a que liberan una gran diversidad de citocinas capaces de promover la proliferación de linfocitos T y la actividad de los mastocitos. En conjunto los eosinófilos son capaces de liberar más de 35 citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, de los cuales al menos 10 se almacenan preformados en los gránulos, principalmente rodeando al cristaloiide. Otras moléculas, sin embargo, se almacenan en pequeñas vesículas. La capacidad de los eosinófilos para sintetizar y liberar una gran variedad de moléculas activas lleva a pensar que están implicados en una gran variedad de funciones. Los eosinófilos están bien equipados para remodelar su medio ambiente. Por ejemplo, son importantes en el proceso de fibrosis mediante la liberación de TGF-beta ("transforming growth factor"), que favorece la proliferación de fibroblastos. En las vías aéreas activan a los miofibroblastos mediante la liberación de factores tróficos. Además, los eosinófilos pueden realizar diversas funciones inmunes tales como la presentación de antígenos y el incremento de la respuesta inflamatoria.

Otras funciones relacionadas con estas células parecen estar implicadas en el funcionamiento normal

de ciertos órganos. Así, la presencia de eosinófilos en el endometrio en oleadas acopladas con los ciclos hormonales hace pensar en una actividad pro-reproductora. También son abundantes en las glándulas mamarias durante el periodo postnatal y se cree que participan en su desarrollo. En el timo se dan dos oleadas postnatales de eosinófilos que parecen ser importantes en la eliminación de timocitos por apoptosis.

Se está abriendo paso la visión de que los eosinófilos no son realmente células que luchan contra los patógenos sino que su misión es ayudar a restaurar el estado normal del tejido, o participar en procesos normales de remodelación y proliferación celular en los tejidos.

En relación con esto se ha visto que los eosinófilos pueden responder a desregulaciones metabólicas favoreciendo la homeostasis de los tejidos, puesto que poseen receptores para factores tróficos. Por ejemplo, en ratones con dietas que les producen obesidad, los eosinófilos promueven la sensibilidad a la insulina y están asociados a mejores respuestas a la glucosa. Además, los eosinófilos expresan receptores que responden a una variedad de hormonas, estableciéndose un vínculo de su función con el sistema endocrino. También tienen receptores para el ácido retinoico, para prostaglandinas, y parecen ser sensores de los niveles de nutrientes. Por último, favorecen la diferenciación epitelial.

Bibliografía

Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, Jacobsen EA, Bochner BS, Lee JJ, Berdnikovs S. 2018. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *Journal of leukocyte biology.* 2018:1-14. DOI: 10.1002/JLB.1MR1117-442RR.

Davoine F, Lacy P. 2014. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Frontiers in immunology* 10. doi:10.3389/fimmu.2014.00570.

Muniz VS, Weller PF, Neves JS. 2012. Eosinophil crystalloid granules: structure, function, and beyond. *J Leukoc Biol.* 92:281-288.

Padigel UM, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D. 2006. Eosinophils can function as antigen-presenting cells to induce primary and secondary immune responses to *Strongyloides stercoralis*. *Infection and immunity*. 74(6): 3232–3238.

Rothenberg ME, Hogan SP. 2006. The eosinophil. *Annual review of immunology*. 6. 24:147-174.