

Eosinophiles, parasites et allergie : de la biologie à la clinique

par Monique Capron & David Dombrowicz

U547 Inserm, Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Professeur Calmette, BP 245, Lille, France.
e-mail : monique.capron@pasteur-lille.fr

(Reçu le 28 novembre 2001)

RÉSUMÉ

Les éosinophiles ont été longtemps considérés comme des cellules secondaires, attirées passivement par des facteurs chimiotactiques et recrutées de la périphérie vers les lieux de l'infection ou de l'inflammation. Des études récentes ont démontré que leurs fonctions n'étaient pas limitées à la libération de médiateurs cytotoxiques, bénéfiques contre les parasites ou néfastes dans l'allergie, mais qu'ils pouvaient

participer également à la régulation de la réponse immunitaire, en libérant des cytokines, notamment de type 1 et de type 2. Tout en présentant certaines limites, les modèles animaux révèlent plutôt un rôle protecteur dans les helminthiases mais sont associés à la pathologie dans l'allergie. Différents essais cliniques, visant à augmenter ou à réduire leurs effets, respectivement seront discutés.

SUMMARY Eosinophils, parasites and allergy: from biology to clinical trials

Eosinophils have been considered for a long time as secondary cells, only able to be attracted by chemotactic factors and recruited from blood to tissues, at the site of inflammation. More recent studies have shown that their functions are not limited to the release of cytotoxic mediators, effector against parasitic targets but deleterious for tissues in allergy, but

they can also participate in the regulation of immune response by producing type 1 and type 2 cytokines. Although questionable, animal models indicate a rather beneficial role of eosinophils in parasitic infections but a detrimental one in allergy. The results of clinical trials aiming at increasing or decreasing respectively their effects are discussed.

Traditionnellement associés aux infections parasitaires et aux manifestations allergiques, les éosinophiles ont été longtemps considérés comme des cellules secondaires, attirées passivement par des facteurs chimiotactiques et recrutées de la périphérie vers les lieux de l'infection ou de l'inflammation. Des études entreprises il y a plus de 25 ans dans le domaine des infections parasitaires, et plus particulièrement dans la schistosomose, ont certainement permis d'élucider certaines des fonctions de cette population cellulaire pour le moins fascinante. Le potentiel cytotoxique des éosinophiles contre des cibles parasitaires, en présence d'anticorps spécifiques, selon le mécanisme décrit comme ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity), a permis la caractérisation des molécules hautement cytotoxiques localisées dans les granules spécifiques, mais aussi la

description des récepteurs Fc de membrane impliqués. Il fut également démontré que ces molécules à propriétés basiques appelées Major Basic Protein (MBP), Eosinophil Cationic Protein (ECP), Eosinophil Peroxydase (EPO), et Eosinophil - Derived Neurotoxin (EDN), exerçaient de nombreuses propriétés biologiques, non seulement impliquées dans la défense antiparasitaire, mais aussi dans les lésions tissulaires au cours de manifestations aiguës et chroniques de l'inflammation. L'ensemble de ces résultats a conduit au concept général de la « dualité fonctionnelle » des éosinophiles.

Cependant, diverses observations, accumulées lors des dernières années, devaient imposer quelques modifications à ces concepts classiques. En effet, la démonstration que les éosinophiles eux-mêmes expriment des récepteurs pour le Fc des IgE, incluant le récepteur de

forte affinité FcεRI, ou pour les IgA, dont un récepteur pour le composant sécrétoire, indiquent que les éosinophiles peuvent être activés directement par les anticorps IgE ou IgA, renforçant leur rôle dans la réponse immune locale. De plus, des études récentes ont montré que les éosinophiles n'étaient pas seulement la cible mais aussi la source de nombreuses cytokines et de chimiokines, ce qui leur confère de nouvelles fonctions dans la réponse immunitaire, que l'on pourrait donc considérer comme une troisième facette à mettre à leur profit (Capron et Goldman, 2001).

Dans cette revue, nous analyserons les données les plus récentes concernant les fonctions de l'éosinophile dans les infections parasitaires et au cours des allergies en insistant plus particulièrement sur le rôle des cytokines (Dombrowicz et Capron, 2001).

ÉOSINOPHILOPOÏÈSE ET ÉOSINOPHILIE TISSULAIRE

Les principaux facteurs impliqués dans la maturation, le recrutement et le chimiotactisme des éosinophiles sont l'IL-5 et les éotaxines 1, 2 et 3, toutes trois ligands de CCR3 (respectivement CCL 11, CCL 24 et CCL 26). L'IL-5 augmente le pool médullaire d'éosinophiles et induit leur maturation, tout en influant sur l'éosinophilie sanguine, en réponse à un allergène. Cette action de l'IL-5 est dépendante de Stat 5a et 5b. Il a été récemment démontré que la synténine était un messenger privilégié du récepteur à l'IL-5, spécifique de la chaîne α de l'IL-5R et faisant intervenir Sox-4 comme activateur transcriptionnel, confirmant ainsi que la chaîne α de certains récepteurs de cytokines n'avaient pas seulement un rôle de liaison au ligand mais pouvait être aussi impliquée dans la transmission d'un signal (Geijsen *et al.*, 2001 ; Schilham *et al.*, 1996).

Cependant, l'IL-5 n'est que faiblement impliquée dans le chimiotactisme vers les tissus, tandis que les éotaxines, seules ou en synergie avec l'IL-5, agissent surtout sur la migration transendothéliale et le recrutement tissulaire comme cela a été démontré par exemple dans le tube digestif. (Broide and Sriramarao, 2001 ; Kweon *et al.*, 2000 ; Rothenberg *et al.*, 2001).

Outre l'IL-5 et les éotaxines, la production d'autres cytokines de type 2, comme l'IL-4, l'IL-13, et l'IL-9 (Richard *et al.*, 2000), par les cellules dendritiques myéloïdes (Lambrecht *et al.*, 2000) ou par les cellules NK (Korsgren *et al.*, 1999), entre autres, peut aussi entraîner une éosinophilie. Ces cytokines régulent la production locale d'IL-5 ou la synthèse d'éotaxine par les cellules épithéliales et stimulent l'expression de molécules d'adhérence comme VCAM-1 et PSGL-1, favorisant ainsi la transmigration et le recrutement tissulaire (Woltmann *et al.*, 2000). Au contraire, l'IL-6 (Wang *et al.*, 2000a) et l'IL-11 (Wang *et al.*, 2000b) semblent inhiber l'éosinophilie, l'expression de VCAM-1 et la production de cytokines de type 2 (Wang *et al.*, 2001).

Parmi les autres chimiokines, SDF-1 (Nagase *et al.*, 2000), IP-10 et Mig (Jinquan *et al.*, 2000), sont capables d'induire le chimiotactisme des éosinophiles, suite à l'expression de leurs récepteurs respectifs, CXCR4 (SDF-1) et CXCR3 (IP-10 et Mig). L'ablation de CCR8, exprimée par une sous-population de cellules Th2, conduit à une réduction drastique de l'éosinophilie dans les tissus, (Chensue *et al.*, 2001) cependant qu'à l'inverse, l'inactivation de CCR2 s'accompagne de nombres élevés d'éosinophiles en réponse à une stimulation antigénique (Blease *et al.*, 2000).

Les éosinophiles expriment les intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ ainsi que PSGL-1, ce qui leur permet d'adhérer aux cellules endothéliales exprimant la P-sélectine (Edwards *et al.*, 2000), VCAM-1 ou MadCAM-1, et de migrer vers les tissus, notamment lors de réactions inflammatoires.

Outre les cytokines et les chimiokines, des molécules telles que les leucotriènes et les prostaglandines, en particulier le LTB4 et la PGD2 sont également impliquées dans le chimiotactisme des éosinophiles, via l'expression de récepteurs spécifiques (BLTR pour LTB4 (Tager *et al.*, 2000) et CRTH2 pour la PGD2) (Hirai *et al.*, 2001).

ACTIVATION DES ÉOSINOPHILES

L'expression par les éosinophiles de nombreux récepteurs de membrane pour les immunoglobulines, le complément, les cytokines, les chimiokines et d'autres facteurs chimiotactiques, les rend très réceptifs à toutes ces molécules et conduit à la libération de nombreux médiateurs incluant les protéines cytotoxiques, des médiateurs de l'inflammation mais aussi des cytokines immunorégulatrices. De manière intéressante et différant en cela des autres cellules, il a été démontré par plusieurs équipes que la plupart de ces médiateurs étaient préformés et contenus dans les granules spécifiques de l'éosinophile. (Lacy & Moqbel, 2000). Il n'est donc pas surprenant que les stimuli les plus efficaces pour l'induction de la dégranulation comme les complexes IgA ou la ligation des récepteurs IgE conduisent également à la libération de cytokines comme l'IL-5 ou plus récemment l'IL-10, contenues dans les granules (Kayaba *et al.*, 2001). Par contre, ce qui était inattendu fut la mise en évidence d'un processus de libération sélective de médiateurs, en fonction du stimulus d'activation. Après engagement des récepteurs IgE, les éosinophiles libèrent de l'EPO mais pas d'ECP qui est, elle, libérée après activation dépendante de complexes IgG (Capron & Goldman 2000). Le même processus est retrouvé dans le cas de la libération de cytokines : l'activation par des immunocomplexes IgA ou par des anticorps anti-récepteurs IgE induit la libération d'IL-5 ou d'IL-10 mais pas d'IL-2 ou d'IFN γ . A l'opposé, ces cytokines (IFN γ et IL-2) sont uniquement libérées après activation via la molécule de co-stimulation CD28. Il existe de plus une inhibition croisée entre ces deux voies d'activation, ce

qui nous a conduit à émettre l'hypothèse, actuellement en cours de validation, de sous-populations distinctes d'éosinophiles, dénommées Eo1 et Eo2, à l'instar d'autres populations cellulaires (Mosmann, 2000). En tout état de cause, ce concept de libération sélective des médiateurs contenus dans les granules de l'éosinophile en fonction du stimulus d'activation, pourrait avoir des conséquences sur leur potentiel pathologique dans les différents tissus et suppose également l'utilisation de voies de signalisation variables. L'éotaxine 1 induit la libération d'ECP, après activation de la voie ERK2 et P38, cependant que, sous l'effet de l'IL-5, l'activation d'ERK1 et ERK2 conduit à la libération de LTC4 (Bates *et al.*, 2000). L'IL-5 seule semble capable d'induire la libération d'EDN, grâce à l'activation à la fois de la voie P38 et ERK1/2, celle-ci étant moins efficace. (Adachi *et al.*, 2000). L'éotaxine et RANTES stimulent la libération d'IL-4 préformée, suivant le mécanisme « appelé piece-meal degranulation », utilisant un mode de transport par des vésicules intracytoplasmiques, qui semble être la voie la plus fréquente de libération des protéines préformées contenues dans les granules de l'éosinophile.

LES LIMITES DES MODELES ANIMAUX

En dépit de leur intérêt pour la dissection de la physiologie des éosinophiles *in vivo*, les modèles murins diffèrent de la situation humaine en différents points. Les éosinophiles de Souris contiennent apparemment moins de granules que les éosinophiles de Rat ou humains. De plus, aucune évidence de dégranulation n'est obtenue dans le cas d'éosinophiles de souris après sensibilisation antigénique *in vivo* ni *in vitro*. (Malm-Erjefalt *et al.*, 2001). Finalement, des souris déficientes en EPO ou en MBP répondent comme les souris de type sauvage à la stimulation par la méthacholine (Denzler *et al.*, 2001).

Une des raisons de cette différence de réponse est l'absence de récepteurs de forte affinité pour l'IgE (FcεRI) sur les éosinophiles de Souris, une espèce animale qui n'exprime pas non plus le récepteur pour l'IgA (FcαR/CD89), résultats contrastant avec les éosinophiles humains qui expriment ces deux récepteurs. Afin de prouver cette hypothèse, nous avons construit des souris double-transgéniques en croisant des souris transgéniques pour le gène de l'IL-5 avec des souris transgéniques pour la chaîne α du FcεRI, exprimant un FcεRI humanisé, ayant une distribution cellulaire similaire à celle de l'Homme. Les éosinophiles de ces souris répondent à l'IgE comme le font les éosinophiles humains, en surexprimant le récepteur membranaire et en libérant de l'IL-10 (Kayaba *et al.*, 2001).

Les évidences en faveur du rôle, protecteur ou néfaste, des éosinophiles contre les infections parasitaires ou dans les pathologies allergiques, respectivement, ont le plus souvent été acquises dans des modèles expérimentaux de souris génétiquement modifiées surexprimant ou au contraire déficientes pour l'IL-5, ce qui conduit à une

augmentation ou une diminution très importante du nombre d'éosinophiles. Cependant, les fonctions respectives de l'IL-5 ou des éosinophiles indépendamment l'un de l'autre ne peuvent pas être différenciés dans ces modèles.

FONCTIONS DES ÉOSINOPHILES *IN VIVO*

Dans les infections parasitaires

Outre le problème posé par les modèles de souris génétiquement modifiées, abordé plus haut, de nombreux parasites n'utilisent pas la souris comme hôte naturel et cette limitation ne permet pas toujours de disposer de réponse claire concernant le rôle précis des éosinophiles dans les infections parasitaires et peut même conduire à des résultats contradictoires.

Des effets néfastes sont montrés dans le modèle d'éosinophilie pulmonaire tropicale causée par le parasite *Brugia malayi*, où IL-5 et éosinophilie apparaissent essentielles dans le développement de l'hyperactivité bronchique (Hall *et al.*, 1998). Dans l'infection par *Toxoplasma gondii*, où la réponse de type 1 est protectrice, les mêmes facteurs (IL-5 et éosinophilie) apparaissent délétères (Nickdel *et al.*, 2001).

Cependant, la plupart des études penchent plutôt en faveur d'un rôle protecteur de l'éosinophile au cours des infections parasitaires. Par exemple, chez les souris déficientes en β7 intégrine ou en IL-5, une réduction de l'éosinophilie est associée à une diminution de la protection dans l'infection par *Trichinella spiralis*. (Artis *et al.*, 2000; Vallance *et al.*, 2000) le traitement de souris par anticorps anti-IL-9 avant infection par *Trichuris muris*, diminue l'éosinophilie tout en empêchant le rejet des parasites (Richard *et al.*, 2000). Lors de l'infection par *Strongyloides*, éosinophiles et IL-5 sont impliqués dans la destruction des larves lors de l'infection primaire mais ne semblent pas jouer un rôle majeur lors de la réinfection (Herbert *et al.*, 2000). Des souris transgéniques pour l'IL-5 sont protégées efficacement contre l'infection par la filaire *Litosomoides*, par rapport à des souris de type sauvage (Martin *et al.*, 2000). Dans ce modèle, les larves sont recouvertes d'éosinophiles et de macrophages, un phénomène ressemblant au mécanisme d'ADCC, observé autour de larves de *Schistosoma mansoni*, en présence d'éosinophiles ou de macrophages et d'anticorps IgE. C'est également dans ce modèle qu'il a été démontré que les éosinophiles présents dans le granulome produisaient différentes cytokines, dont l'IL-2, l'IL-4, l'IL-5 et l'IFNγ, (Rumbley *et al.*, 1999) confirmant ainsi les observations réalisées chez l'Homme (Woerly *et al.*, 1999).

Les éosinophiles sont également capables de répondre à la stimulation par des bactéries. Ils expriment des récepteurs liant le LPS comme CD14 et ses structures associées comme TLR2 et TLR 4 (Plotz *et al.*, 2001).

Rôle dans l'allergie

De nombreuses études ont essayé de déterminer quels étaient le type cellulaire, le récepteur ou le médiateur-clé dans l'allergie. En raison de la variété des modèles expérimentaux utilisés (souches de souris, protocoles), des résultats souvent contradictoires ont été obtenus. La plupart des modèles se proposent de reproduire l'asthme, comme le montrent les résultats récemment publiés.

Dans certains cas, l'hyperréactivité bronchique (AHR) et la dégranulation des éosinophiles sont strictement dépendantes des LcT CD4, l'IL-5 semblant réguler l'éosinophilie sanguine et pulmonaire, tout en amplifiant les propriétés chimiotactiques de l'éotaxine (Mould *et al.*, 2000). Dans un protocole de transfert de LcT suivi par une stimulation antigénique, à la fois les LcTh1 et Th2 sont nécessaires pour l'induction d'une réponse immunitaire et pour le recrutement d'éosinophiles, tandis que le transfert de Lc Th2 seul ne conduit qu'à une inflammation minimale (Randolph *et al.*, 1999). Une étude récente a déterminé que l'IL-5 et les éosinophiles étaient nécessaires pour la phase retardée mais pas pour la phase précoce de la réaction (Cieslewicz *et al.*, 1999). Grâce à l'emploi de souris déficientes en IL-10, il a pu être montré que cette cytokine, l'IL-10, d'une part contrôlait l'AHR, mais affectait marginalement l'inflammation pulmonaire, incluant l'éosinophilie (Makela *et al.*, 2000), et d'autre part régulait la production d'IL-5, et l'éosinophilie, sans affecter la production d'IL-4 et d'IgE (Yang *et al.*, 2000).

Parmi les nombreux facteurs capables de réguler les réactions « asthmatiformes », un mécanisme d'inhibition de la phospholipase A2 des éosinophiles, enzyme clé de la conversion des phospholipides membranaires, et un régulateur puissant de l'adhérence dépendante des intégrines, bloque l'AHR et l'infiltration des éosinophiles (Myou *et al.*, 2001). Le rôle des produits de dégranulation de l'éosinophile a été également étudié dans les modèles murins. L'utilisation de souris déficientes pour la MBP ou pour l'EPO, révèle que, en tout cas dans cette espèce animale, l'AHR est normale par comparaison avec des souris de type sauvage (Denzler *et al.*, 2001; Denzler *et al.*, 2000).

Outre l'asthme allergique, la dermatite atopique semble clairement associée à la présence d'IgE et de cytokines de type 2. Cette vision réductionniste a été récemment précisée en utilisant un modèle de sensibilisation percutanée, avec un antigène protéique (Spergel *et al.*, 1999). Dans ce modèle, l'éosinophilie est contrôlée par l'IL-5 mais aussi par l'IL-4, cependant que l'épaississement dermique et épidermique, caractéristiques de la dermatite atopique, sont régulés positivement par l'IL-5 et l'IFN γ .

Plus récemment, des études sur le rôle des éosinophiles et plus généralement des réponses de type 2 ont été entreprises dans le cadre des pathologies gastro-intestinales. Chez des souris stimulées par l'administration d'antigène utilisant des billes recouvertes d'antigène par voie orale, c'est l'éotaxine plutôt que l'IL-5, qui régule l'accumulation d'éosinophiles dans le tractus gastro-

intestinal. Dans ce modèle, les éosinophiles sont supposés induire la gastromégalie et la cachexie (Hogan *et al.*, 2001).

DE LA BIOLOGIE A LA CLINIQUE

Différents essais cliniques ont été entrepris, soit dans le but de stimuler une réponse immune protectrice vis à vis d'une infection parasitaire, soit au contraire visant à réduire une réponse néfaste chez les patients allergiques.

Dans le premier cas, l'exemple le plus démonstratif est celui des essais cliniques d'un candidat vaccinal contre la schistosomiase, la GST de *Schistosomose* (P28 GST), basé sur des études extensives des mécanismes effecteurs de l'immunité dans cette infection qui touche 200 millions d'individus essentiellement dans les pays en développement (Capron *et al.*, 2001).

Afin de traiter les patients allergiques, différentes approches thérapeutiques, basées sur l'utilisation de cytokines ou d'anti-cytokines, ont été envisagées récemment. Cependant, 2 essais cliniques ont démontré que ces approches réductionnistes, faisant appel à une monothérapie, étaient relativement inadéquates pour traiter une pathologie aussi multifactorielle que l'allergie. La première de ces études révèle que l'administration d'IL-12, une cytokine de type 1 typique, était capable de réduire l'éosinophilie du sang périphérique et des crachats mais pas l'AHR (Bryan *et al.*, 2000). Des résultats similaires furent obtenus dans un essai clinique avec de l'anticorps anti IL-5. (Leckie *et al.*, 2000) Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec précaution, en raison du faible nombre de patients traités, du biais de sélection de patients corticorésistants et de la faible dose d'anticorps utilisée, par rapport aux expériences réalisées dans les modèles animaux. (O'Byrne *et al.*, 2001)

BIBLIOGRAPHIE

- Adachi T., Choudhury B. K., Stafford S., Sur S. & Alam R., The differential role of extracellular signal-regulated kinases and p38 mitogen-activated protein kinase in eosinophil functions. *J. Immunol.*, 2000, 165, 2198-2204.
- Artis D., Humphreys N. E., Potten C. S., Wagner N., Muller, W., McDermott J. R., Grecis R. K. & Else K. J., Beta7 integrin-deficient mice: delayed leukocyte recruitment and attenuated protective immunity in the small intestine during enteric helminth infection. *Eur. J. Immunol.*, 2000, 30, 1656-1664.
- Bates M. E., Green V. L. & Bertics P. J., ERK1 and ERK2 activation by chemotactic factors in human eosinophils is interleukin 5-dependent and contributes to leukotriene C(4) biosynthesis. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 10968-10975.
- Blease K., Mehrad B., Standiford T. J., Lukacs N. W., Gosling J., Boring L., Charo I. F., Kunkel S. L. & Hogaboam C. M., Enhanced pulmonary allergic responses to *Aspergillus* in CCR2^{-/-} mice. *J. Immunol.*, 2000, 165, 2603-2611.
- Broide D. H. & Sriramarao P., Eosinophil trafficking to sites of allergic inflammation. *Immunol. reviews*, 2001, 179, 163-172.

- Bryan S. A., O'Connor B. J., Matti S., Leekie M. J., Kanabar V., Khan J., Warrington S. J., Renzetti L., Rames A. and Bock J. A. *et al.*, Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000, 356, 2149-2153.
- Capron A., Capron M., Dombrowicz D. & Riveau G., Vaccine Strategies against Schistosomiasis: From Concepts to Clinical Trials. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2001, 124, 9-15.
- Capron M. & Goldman G., The eosinophil: a cell with multiple facets. *Thérapie*, 2001, 56, 371-375.
- Chensue S. W., Lukacs N. W., Yang T. Y., Shang X., Frait K. A., Kunkel S. L., Kung T., Wickowski M. T., Hedrick J. A., Cook D. N., *et al.*, Aberrant *in vivo* T helper type 2 cell response and impaired eosinophil recruitment in CC chemokine Receptor 8 knockout mice. *J. Exp. Med.*, 2001, 193, 573-584.
- Cieslewicz G., Tomkinson A., Adler A., Duez C., Schwarze J., Takeda K., Larson K. A., Lee J. J., Irvin C. G. & Gelfand E. W., The late, but not early, asthmatic response is dependent on IL-5 and correlates with eosinophil infiltration. *J. Clin. Invest.*, 1999, 104, 301-308.
- Denzler K. L., Borchers M. T., Crosby J. R., Cieslewicz G., Hines E. M., Justice J. P., Cormier S. A., Lindenberger K. A., Song W., Wu W. *et al.*, Extensive eosinophil degranulation and peroxidase-mediated oxidation of airway proteins do not occur in a mouse ovalbumin-challenge model of pulmonary inflammation. *J. Immunol.*, 2001, 167, 1672-1682.
- Dombrowicz D. and Capron M., Eosinophils, allergy and parasites. *Curr. Op. Immunol.*, 2001, 13, 716-720.
- Denzler K. L., Farmer S. C., Crosby J. R., Borchers M., Cieslewicz G., Larson K. A., Cormier-Regard S., Lee N. A. & Lee J. J., Eosinophil major basic protein-1 does not contribute to allergen-induced airway pathologies in mouse models of asthma. *J. Immunol.*, 2000, 165, 5509-5517.
- Edwards B. S., Curry M. S., Tsuji H., Brown D., Larson R. S. & Sklar L. A., Expression of P-selectin at low site density promotes selective attachment of eosinophils over neutrophils. *J. Immunol.*, 2000, 165, 404-410.
- Geijsen N., Uings I. J., Pals C., Armstrong J., McKinnon M., Raaijmakers J. A., Lammers J. W., Koenderman L. & Coffey P. J., Cytokine-specific transcriptional regulation through an IL-5/Ralpha interacting protein. *Science*, 2001, 293, 1136-1138.
- Hall L. R., Mehlotra R. K., Higgins A. W., Haxhiu M. A. & Pearlman E., An essential role for interleukin-5 and eosinophils in helminth-induced airway hyperresponsiveness. *Infect. Immun.*, 1998, 66, 4425-4430.
- Herbert D. R., Lee J. J., Lee N. A., Nolan T. J., Schad G. A. & Abraham D., Role of IL-5 in innate and adaptive immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J. Immunol.*, 2000, 165, 4544-4551.
- Hirai H., Tanaka K., Yoshie O., Ogawa K., Kenmotsu K., Takamori Y., Ichimasa M., Sugamura K., Nakamura M., Takano S. & Nagata K., Prostaglandin D2 Selectively Induces Chemotaxis in T Helper Type 2 Cells, Eosinophils, and Basophils via Seven-Transmembrane Receptor CRTH2. *J. Exp. Med.*, 2001, 193, 255-262.
- Hogan S. P., Mishra A., Brandt E. B., Royalty M. P., Pope S. M., Zimmermann N., Foster P. S. & Rothenberg M. E., A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation. *Nat. Immunol.*, 2001, 2, 353-360.
- Jinquan T., Jing C., Jacobi H. H., Reimert C. M., Millner A., Quan S., Hansen J. B., Dissing S., Malling H. J., Skov P. S. & Poulsen L. K., CXCR3 expression and activation of eosinophils: role of IFN-gamma-inducible protein-10 and monokine induced by IFN-gamma. *J. Immunol.*, 2000, 165, 1548-1556.
- Kayaba H., Dombrowicz D., Woerly G., Papin J.-P., Loiseau S. & Capron M., High affinity IgE receptor-mediated IL-10 release by human and transgenic mouse eosinophils. 2001, submitted.
- Korsgren M., Persson C. G., Sundler F., Bjerke T., Hansson T., Chambers B. J., Hong S., Van Kaer L., Ljunggren H. G. & Korsgren O., Natural killer cells determine development of allergen-induced eosinophilic airway inflammation in mice. *J. Exp. Med.*, 1999, 189, 553-562.
- Kweon M. N., Yamamoto M., Kajiki M., Takahashi I. & Kiyono H., Systemically derived large intestinal CD4(+) Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea. *J. Clin. Invest.*, 2000, 106, 199-206.
- Lacy P. & Moqbel R., Eosinophil cytokines. *Chem. Immunol.*, 2000, 76, 134-155.
- Lambrecht B. N., De Veerman M., Coyle A. J., Gutierrez-Ramos J. C., Thielemans K. & Pauwels R. A., Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation. *J. Clin. Invest.*, 2000, 106, 551-559.
- Leekie M. J., Ten Brinke A., Khan J., Diamant Z., O'Connor B. J., Walls C. M., Mathur A. K., Cowley H. C., Chung K. F. & Djukanovic R. *et al.*, Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000, 356, 2144-2148.
- Makela M. J., Kanehiro A., Borish L., Dakhama A., Loader J., Joetham A., Xing Z., Jordana M., Larsen G. L. & Gelfand E. W., IL-10 is necessary for the expression of airway hyperresponsiveness but not pulmonary inflammation after allergic sensitization. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2000, 97, 6007-6012.
- Malm-Erfjelt M., Persson C. G. & Erfjelt J. S., Degranulation status of airway tissue eosinophils in mouse models of allergic airway inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2001, 24, 352-359.
- Martin C., Le Goff L., Ungeheuer M. N., Vuong P. N. & Bain O., Drastic reduction of a filarial infection in eosinophilic interleukin-5 transgenic mice. *Infect. Immun.*, 2000, 68, 3651-3656.
- Mosmann T., Complexity or coherence? Cytokine secretion by B cells. *Nat. Immunol.*, 2000, 1, 465-466.
- Mould A. W., Ramsay A. J., Matthaci K. I., Young I. G., Rothenberg M. E. & Foster P. S., The effect of IL-5 and eotaxin expression in the lung on eosinophil trafficking and degranulation and the induction of bronchial hyperreactivity. *J. Immunol.*, 2000, 164, 2142-2150.
- Myou S., Sano H., Fujimura M., Zhu X., Kurashima K., Kita T., Nakao S., Nonomura A., Shioya T., Kim K. P. *et al.*, Blockade of eosinophil migration and airway hyperresponsiveness by cPLA2-inhibition. *Nat. Immunol.*, 2001, 2, 145-149.
- Nagase H., Miyamasu M., Yamaguchi M., Fujisawa T., Ohta K., Yamamoto K., Morita Y. & Hirai K., Expression of CXCR4 in eosinophils: functional analyses and cytokine-mediated regulation. *J. Immunol.*, 2000, 164, 5935-5943.
- Nickdel M. B., Roberts F., Brombacher F., Alexander J. & Roberts C. W., Counter-protective role for interleukin-5 during acute *Toxoplasma gondii* infection. *Infect. Immun.*, 2001, 69, 1044-1052.
- O'Byrne P. M., Inman M. D. & Parameswaran K., The trials and tribulations of IL-5, eosinophils, and allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 108, 503-508.
- Plotz S. G., Lentschat A., Behrendt H., Plotz W., Hamann L., Ring J., Rietschel E. T., Flad H. D. & Ulmer A. J., The interaction of human peripheral blood eosinophils with bacterial lipopolysaccharide is CD14 dependent. *Blood*, 2001, 97, 235-241.

- Randolph D. A., Stephens R., Carruthers C. J. & Chaplin D. D., Cooperation between Th1 and Th2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation. *J. Clin. Invest.*, 1999, *104*, 1021-1029.
- Richard M., Grecis R. K., Humphreys N. E., Renaud J. C. & Van Snick J., Anti-IL-9 vaccination prevents worm expulsion and blood eosinophilia in *Trichuris muris*-infected mice. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*, 2000, *97*, 767-772.
- Rothenberg M. E., Mishra A., Brandt E. B. & Hogan S. P., Gastrointestinal eosinophils. *Immunol. reviews*, 2001, *179*, 139-155.
- Rumbley C. A., Sugaya H., Zekavat S. A., El Refaie M., Perrin P. J. & Phillips, S. M., (Activated eosinophils are the major source of Th2-associated cytokines in the schistosome granuloma. *J. Immunol.*, 1999, *162*, 1003-1009.
- Schilham M. W., Oosterwegel M. A., Moerer P., Ya J., De Boer P. A., Van de Wetering M., Verbeek S., Lamers W. H., Kruisbeek A. M., Cumano A. & Clevers H., Defects in cardiac outflow tract formation and pro-B-lymphocyte expansion in mice lacking Sox-4. *Nature*, 1996, *380*, 711-714.
- Spergel J. M., Mizoguchi E., Oettgen H., Bhan A. K. & Geha R. S., Roles of TH1 and TH2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis. *J. Clin. Invest.*, 1999, *103*, 1103-1111.
- Tager A. M., Dufour J. H., Goodarzi K., Bercury S. D., Von Andrian U. H. & Luster A. D., BLTR mediates leukotriene B(4)-induced chemotaxis and adhesion and plays a dominant role in eosinophil accumulation in a murine model of peritonitis. *J. Exp. Med.*, 2000, *192*, 439-446.
- Vallance B. A., Matthaei K. I., Sanovic S., Young I. G. & Collins S. M., Interleukin-5 deficient mice exhibit impaired host defence against challenge *Trichinella spiralis* infections. *Parasite Immunol.*, 2000, *22*, 487-492.
- Wang J., Homer R. J., Chen Q. & Elias J. A., Endogenous and exogenous IL-6 inhibit aeroallergen-induced Th2 inflammation. *J. Immunol.*, 2000a, *165*, 4051-4061.
- Wang J., Homer R. J., Hong L., Cohn L., Lee C. G., Jung S. & Elias J. A., IL-11 selectively inhibits aeroallergen-induced pulmonary eosinophilia and Th2 cytokine production. *J. Immunol.*, 2000b, *165*, 2222-2231.
- Wang S., Fan Y., Han X., Yang J., Bilenki L. & Yang X., IL-12-Dependent Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression Contributes to Airway Eosinophilic Inflammation in a Mouse Model of Asthma-Like Reaction. *J. Immunol.*, 2001, *166*, 2741-2749.
- Wocrlly G., Roger N., Loiseau S., Dombrowicz D., Capron A. & Capron M., Expression of CD28 and CD86 by human eosinophils and role in the secretion of type 1 cytokines (interleukin 2 and interferon gamma): inhibition by immunoglobulin a complexes. *J. Exp. Med.*, 1999, *190*, 487-495.
- Woltmann G., McNulty C. A., Dewson G., Symon F. A. & Wardlaw A. J., Interleukin-13 induces PSGL-1/P-selectin-dependent adhesion of eosinophils, but not neutrophils, to human umbilical vein endothelial cells under flow. *Blood*, 2000, *95*, 3146-3152.
- Yang X., Wang S., Fan Y. & Han X., IL-10 deficiency prevents IL-5 overproduction and eosinophilic inflammation in a murine model of asthma-like reaction. *Eur. J. Immunol.*, 2000, *30*, 382-391.