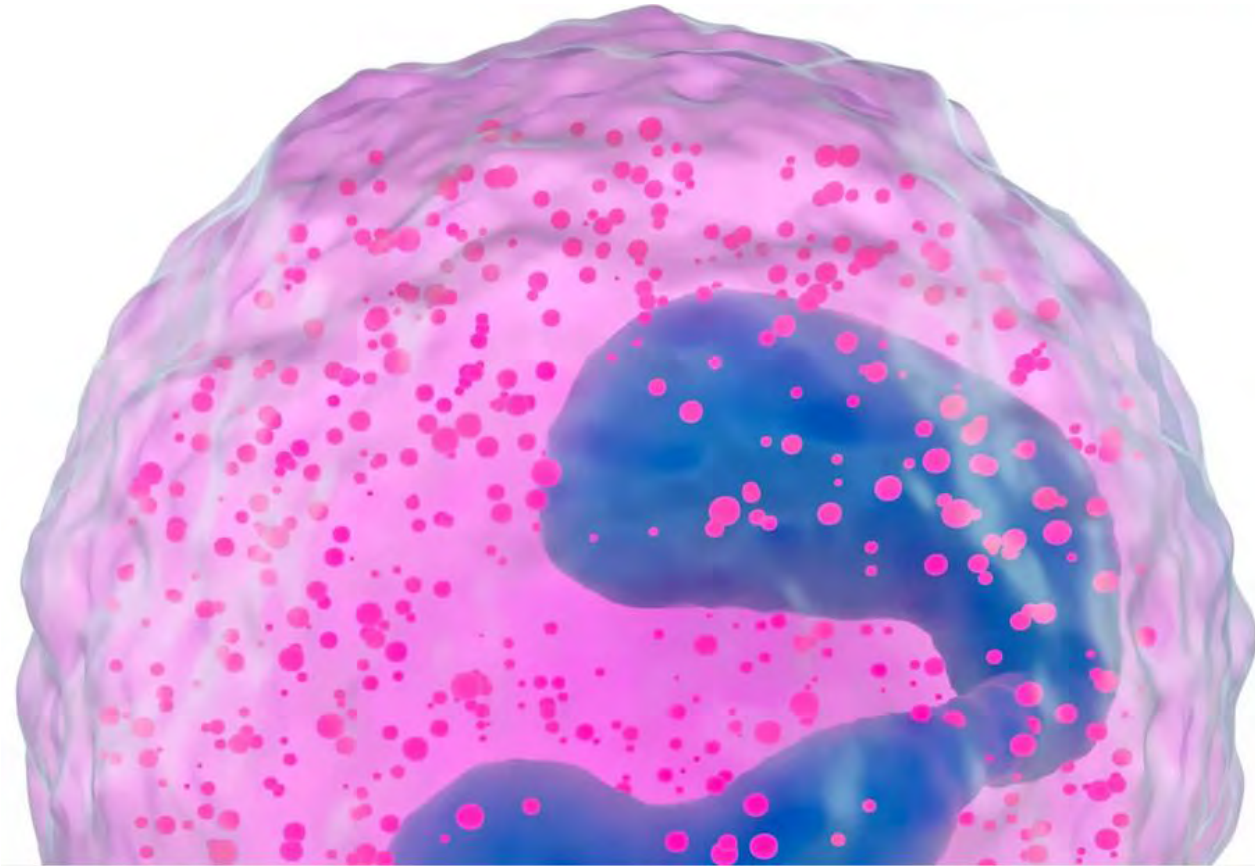


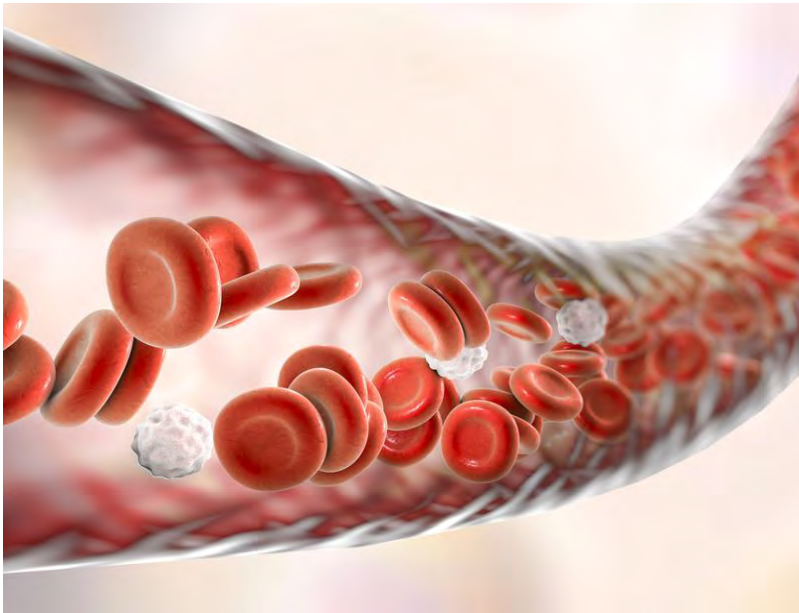
# Az eozinofil sejtek fiziológiás és patológiás szerepköre



**Dr. Bácsi Attila**

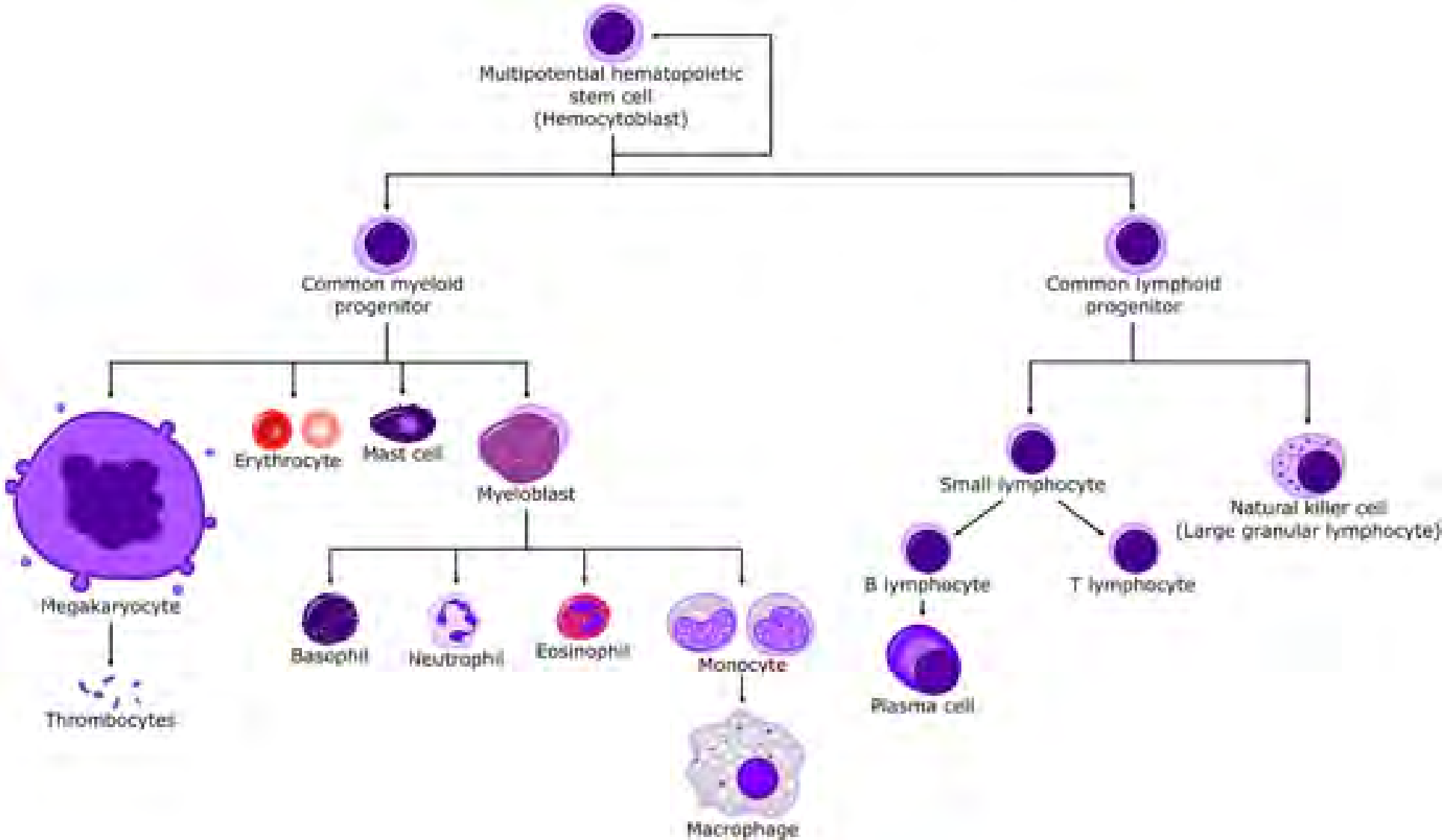
**Debreceni Egyetem, ÁOK Immunológiai Intézet**

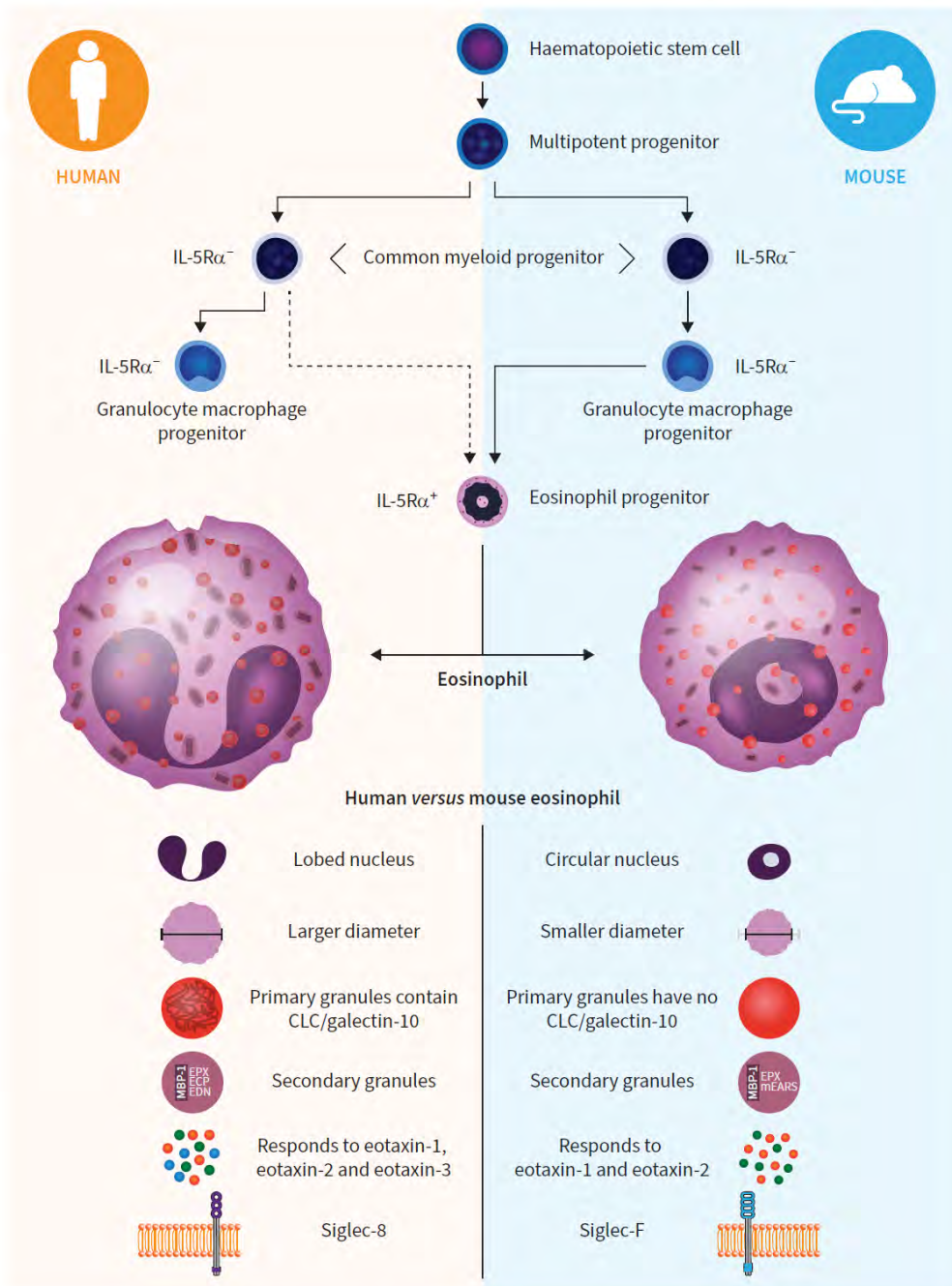
**2026. április 29.**



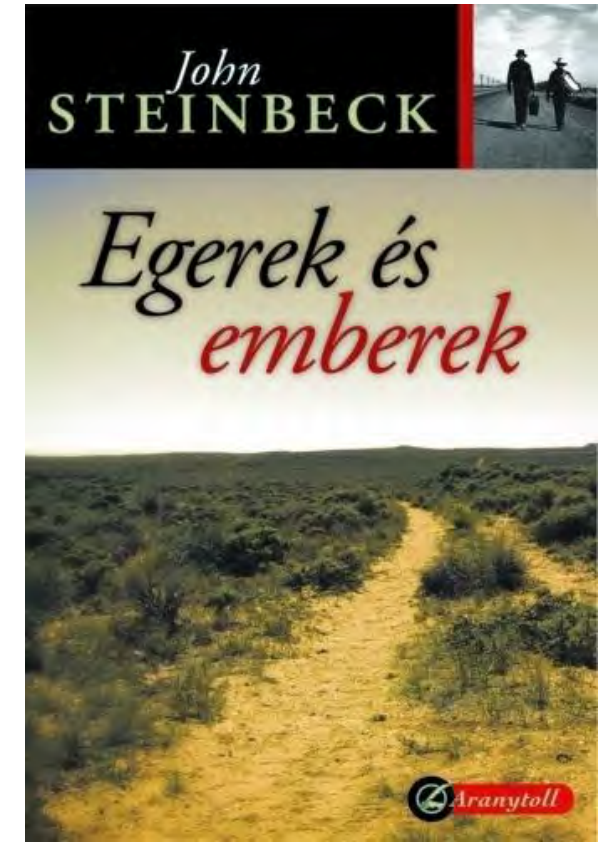
	Százalék (%)	Sejtszám G/L	Sejtszám sejt/ $\mu$ l
<b>FEHÉRVÉRSEJTEK leukociták</b>		<b>4,20 – 10,80</b>	<b>4 200 – 10 800</b>
neutrofil granulociták	40,0 – 74,0	1,68 – 8,00	1 680 – 8 000
limfociták	19,0 – 39,0	0,84 – 4,32	840 – 4 320
monociták	3,0 – 10,0	0,12 – 1,08	120 – 1 080
<b>eozinofil granulociták</b>	<b>0,1 – 4,0</b>	<b>0,04 – 0,45</b>	<b>40 – 450</b>
bazofil granulociták	0,1 – 2,0	0,04 – 0,21	40 – 210

# Az eozinofil sejtek „családfája”

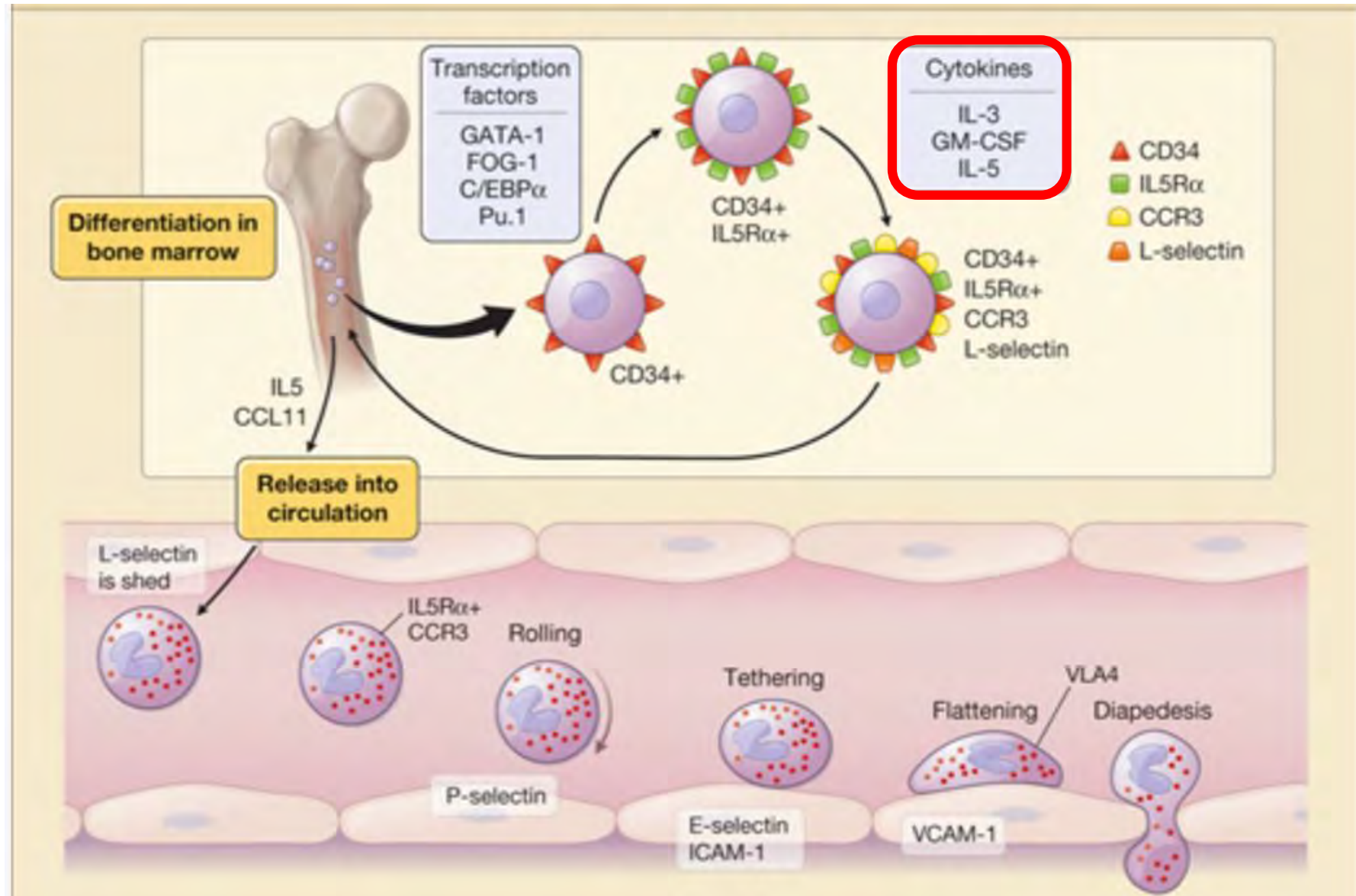




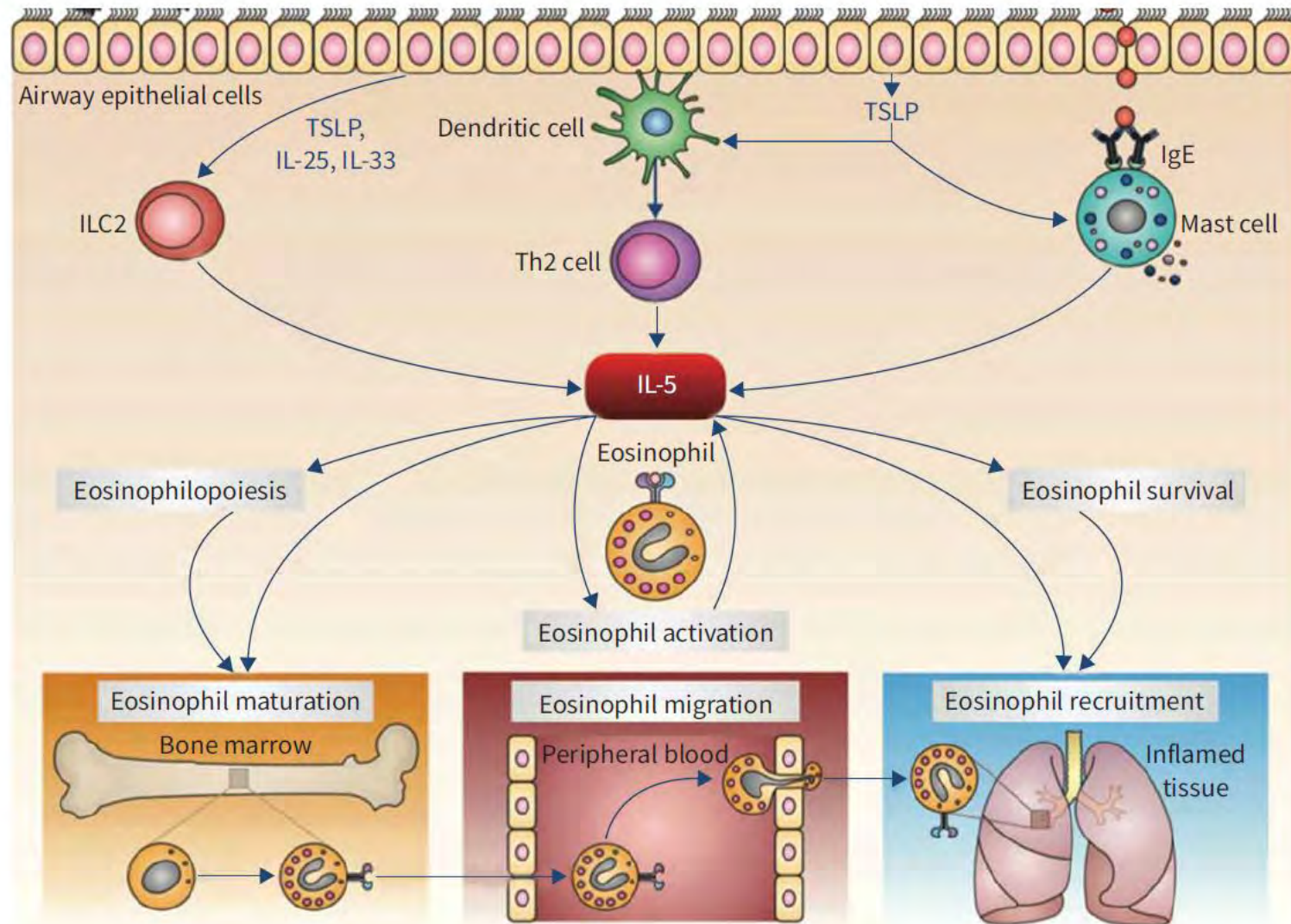
# Az eozinofil sejtek differenciálódásában az IL-5 meghatározó szerepet játszik



# Az eozinofilek fejlődése a csontvelőben



# Az IL-5 fontos szerepet játszik az eozinofil sejtek toborzásában, túlélésében és aktivációjában is



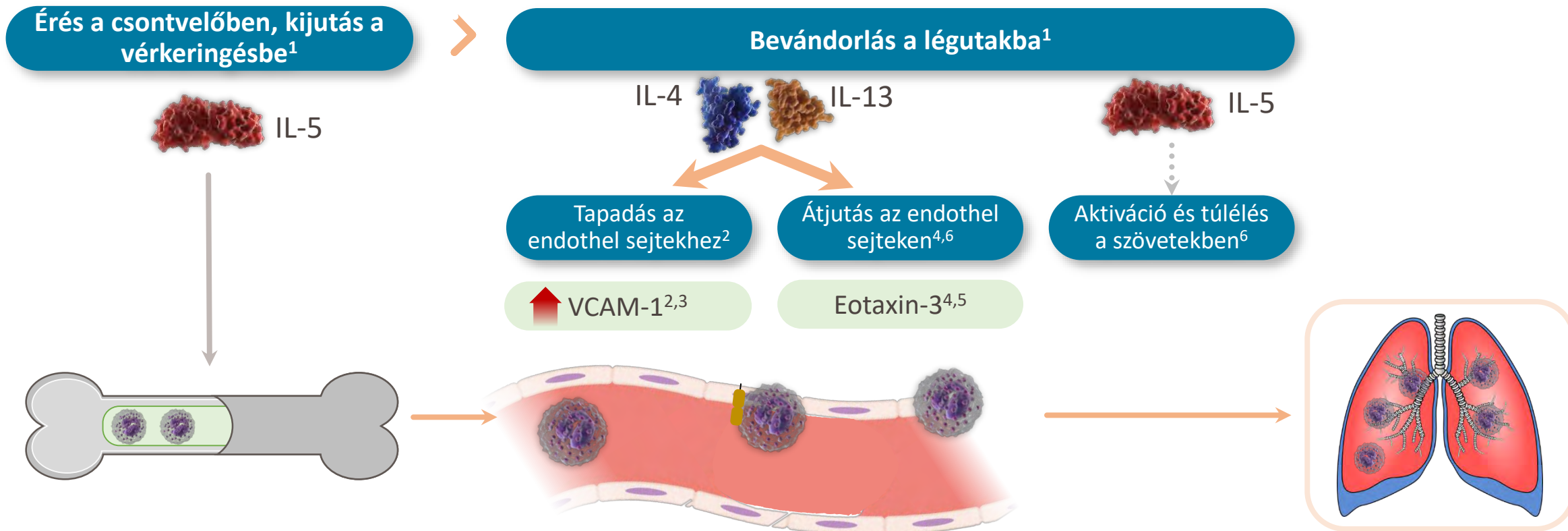
Apoptózis gátlása

CCR3 ↑  
(Eotaxin-1/CCL11)

Integrinek (VLA-4) aktiválása

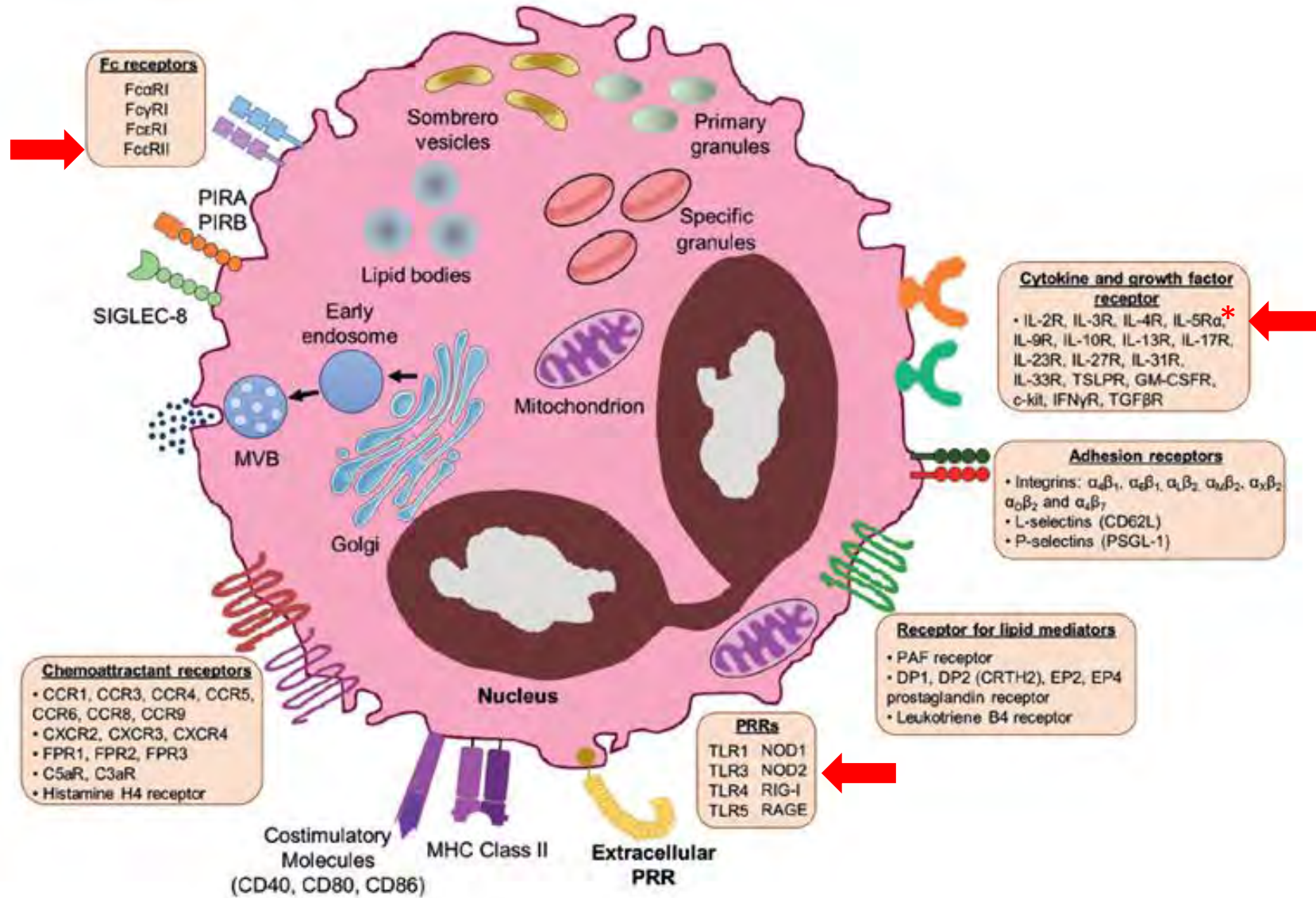
Eur Respir Rev 2022; 31: 210150

# Az IL-5 mellett az IL-4 és IL-13 is fontos az eozinofil sejtek migrációjában

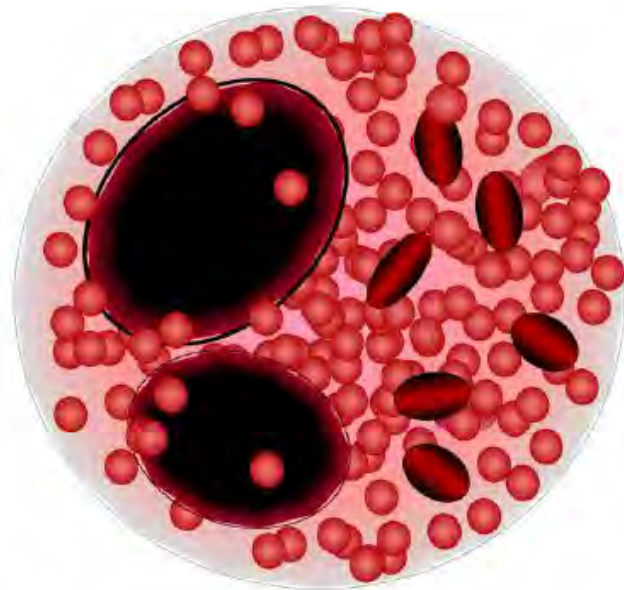


1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. 2. De Vries IJ, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(3):461-468. 3. Boyce JA, et al. *Blood* 2002;99(8):2820-2896. 4. Shinkai A, et al. *J Immunol.* 1999;163(3):1602-1610. 5. Borchers MT, et al. *J Leukoc Biol.* 2002;71(6):1033-1041. 6. Rosenburg HR, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1303-1310.

# Az eozinofil sejtek receptorai



# Az eozinofilek által termelt mediátorok



## **Cytokines:**

IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, **IL-31**  
IFN $\gamma$ , GM-CSF, TGF $\alpha,\beta$ , TNF $\alpha$

## **Chemokines:**

CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11,  
CCL13, CXCL1, CXCL10, CXCL12

## **Lipid mediators:**

LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, TXB<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>,  
15-HETE, PAF

## **Growth factors:**

NGF, PDGF, SCF, VEGF, EGF, APRIL

## **Granule proteins:**

MBP, ECP, EDN, EPO

## **Oxidative metabolite:** ROS

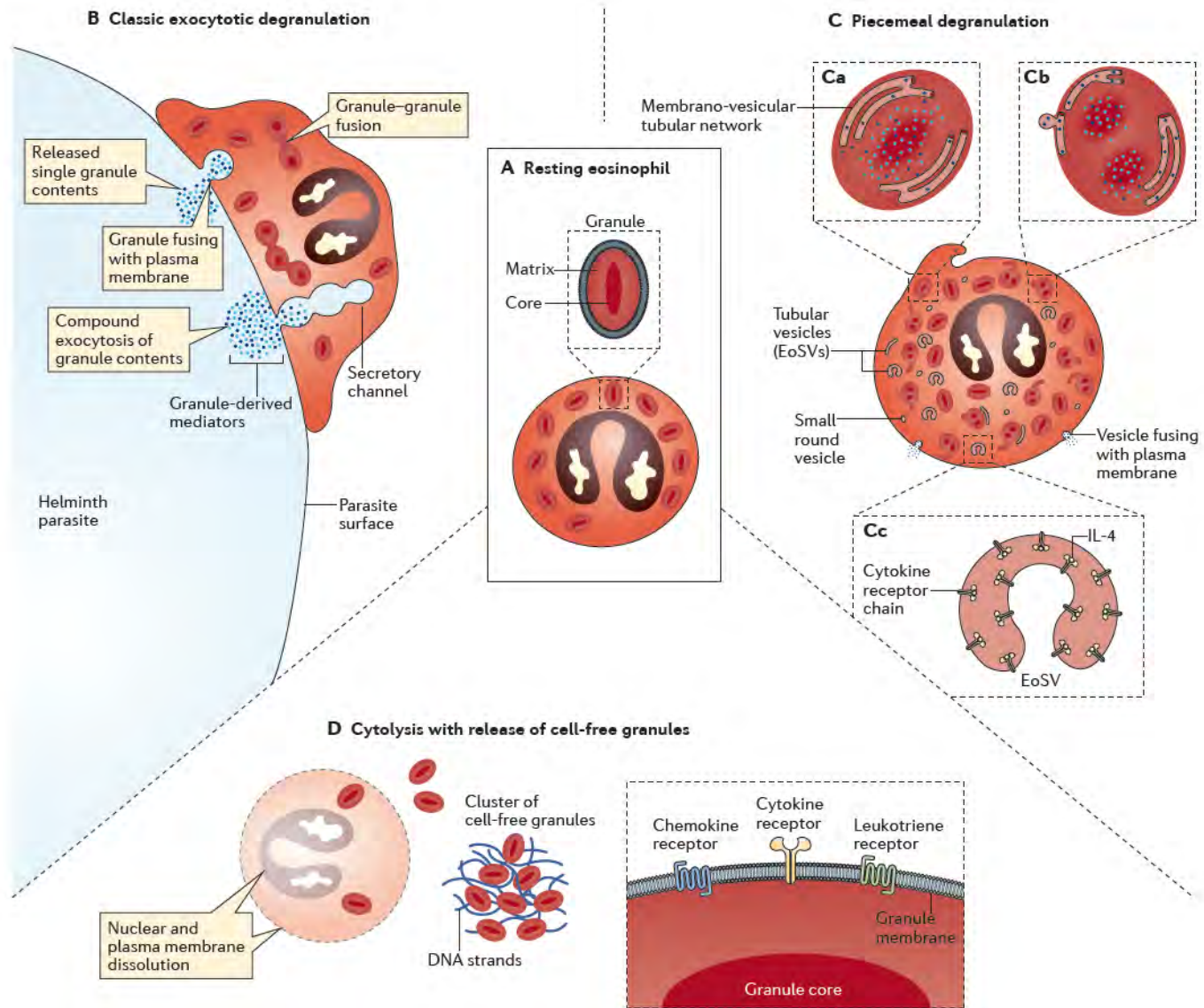
## **Neuro mediators:**

NGF, VIP, substance P

## **Enzymes:**

Acid phosphatase, collagenase, **MMP-9**  
arylsulphatase B, histaminase,  
phospholipase D, catalase, nonspecific,  
esterases, IDO, KYN

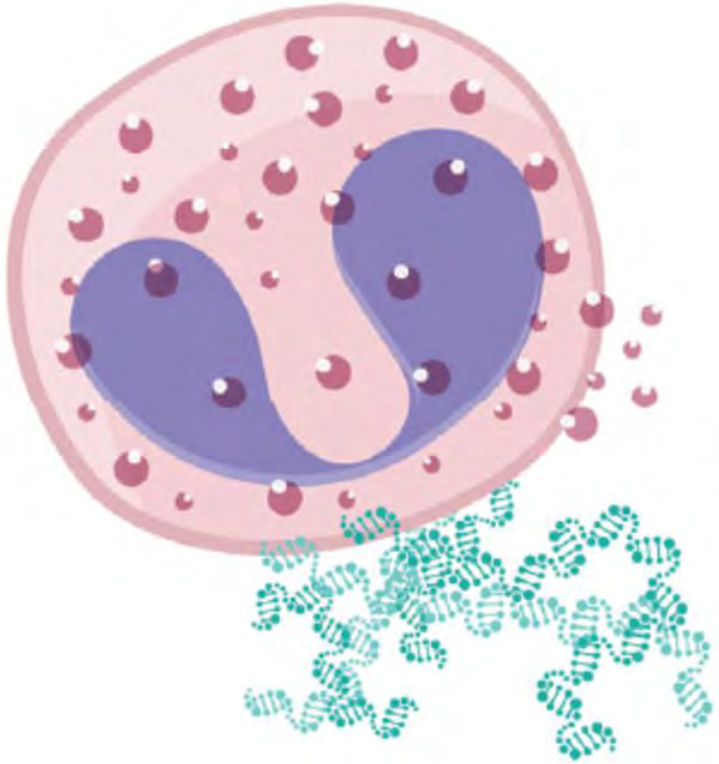
# Az eozinofilek általi szekréció formái



# Fertőzések elleni védelem



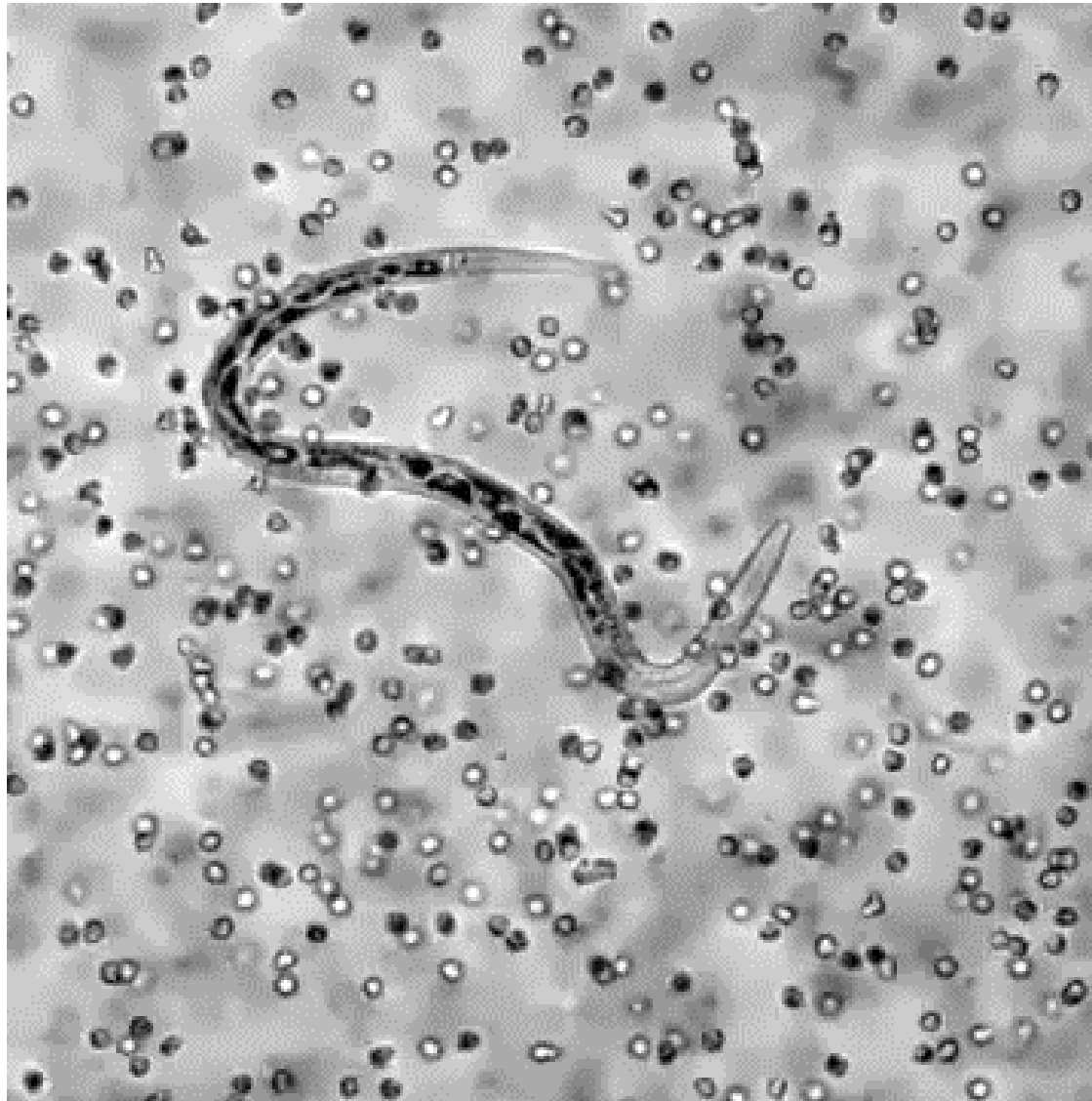
# Az eozinofilek a kórokozók különböző típusai ellen is hatásosak lehetnek (1)



		Helminth toxicity	Antibacterial	Antiviral
EPX		✓	—	—
MBP		✓	✓	—
ECP		✓	✓	✓
EDN		—	—	✓
CLC/gal-10		—	—	—
EET		—	✓	—

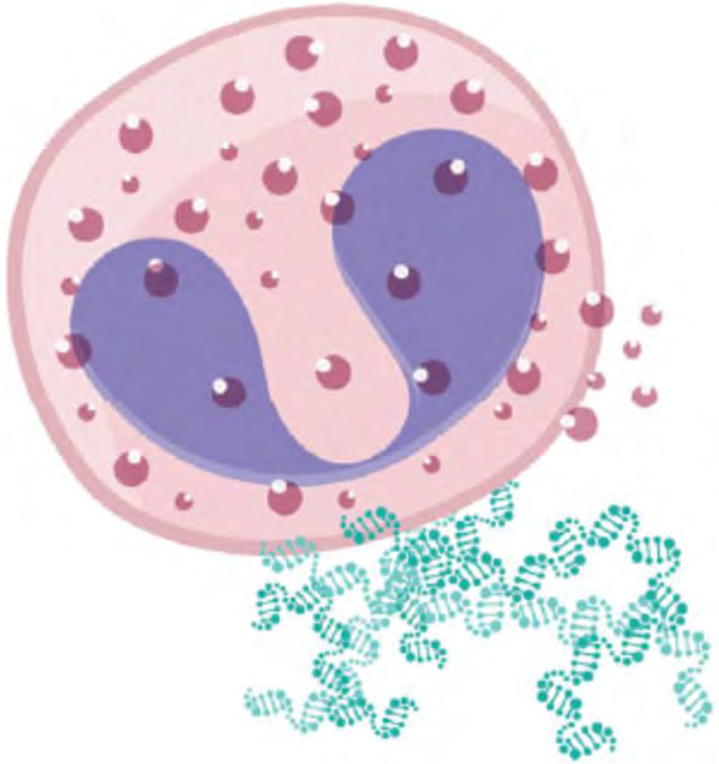
Mayo Clin Proc. 2021;96(10):2694-2707


















- fő bázikus protein /MBP/
- eozinofil peroxidáz /EPO, EPX/
- eozinofil kationos protein /ECP/



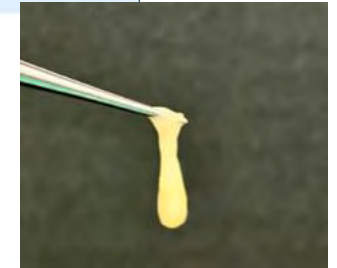
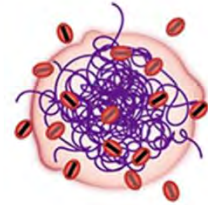
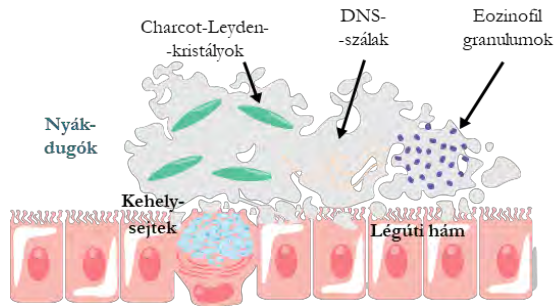
Medical Laboratory Vlog

# Az eozinofilek a kórokozók különböző típusai ellen is hatásosak lehetnek (2)

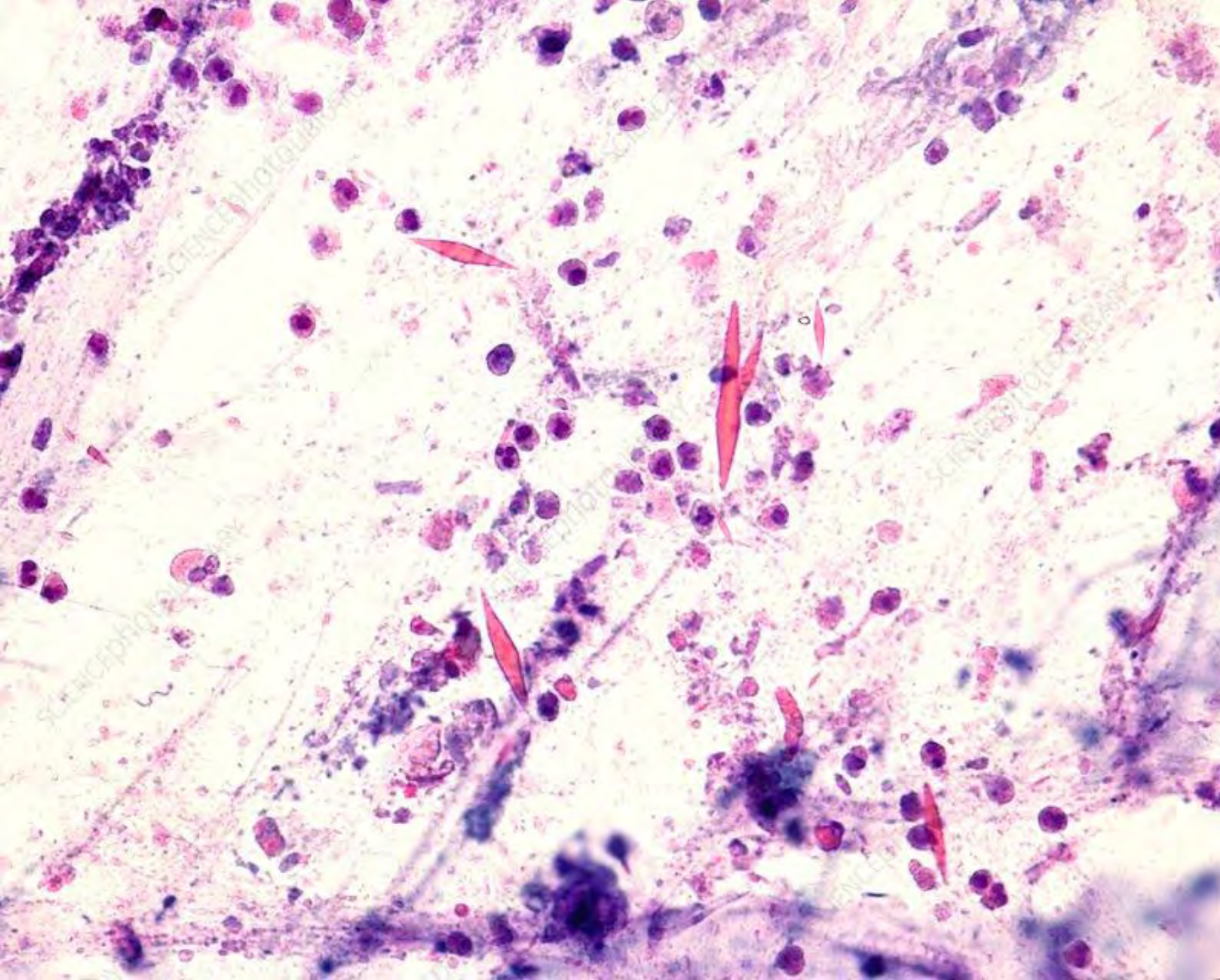


		 Helminth toxicity	 Antibacterial	 Antiviral
	EPX		—	—
	MBP			—
	ECP			
	EDN	—	—	
	CLC/gal-10	—	—	—
	EET	—		—

Mayo Clin Proc. 2021;96(10):2694-2707

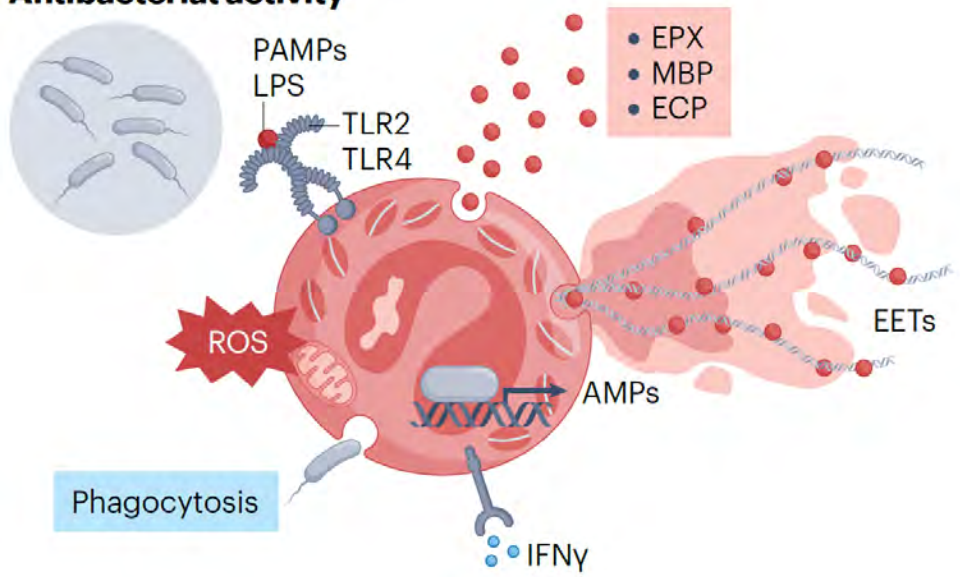


	<b>EETs</b>	<b>NETs</b>
<b>Major structure</b>	<b>Chromatin fiber</b>	<b>Protease-modified chromatin fiber</b>
<b>Size (diameter)</b>	<b>30 nm</b>	<b>10 nm with globular domain</b>
<b>Granule proteins</b>	<b>Retain in intact granules</b>	<b>Associate with NETs</b>
<b>Water affinity</b>	<b>Hydrophobic</b>	<b>Hydrophilic</b>
<b>Viscosity</b>	<b>High</b>	<b>Low</b>
<b>Stability</b>	<b>High</b>	<b>Low</b>
<b>Spreadability</b>	<b>Hard</b>	<b>Ease</b>

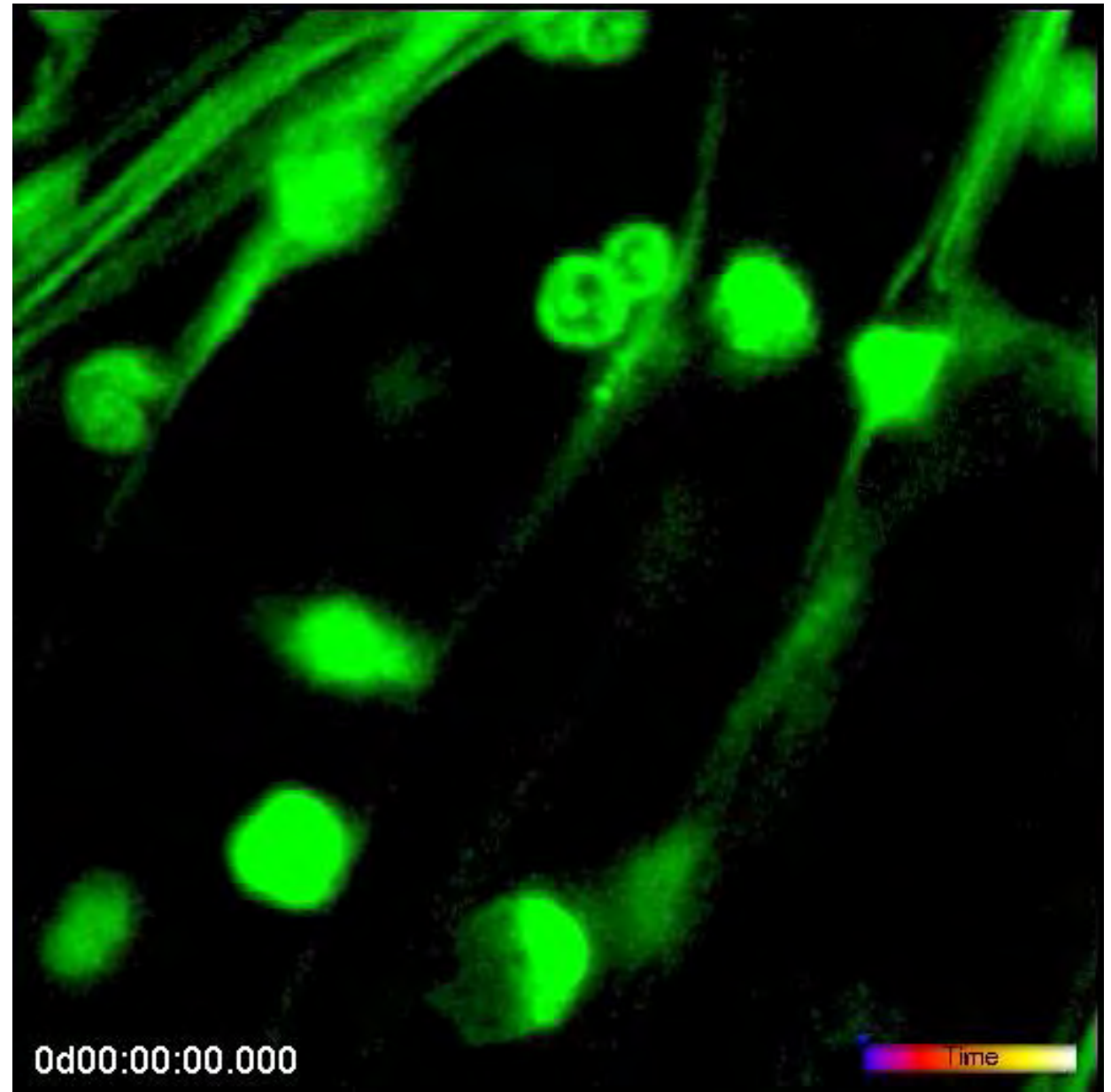


## Charcot-Leyden kristályok

### Antibacterial activity

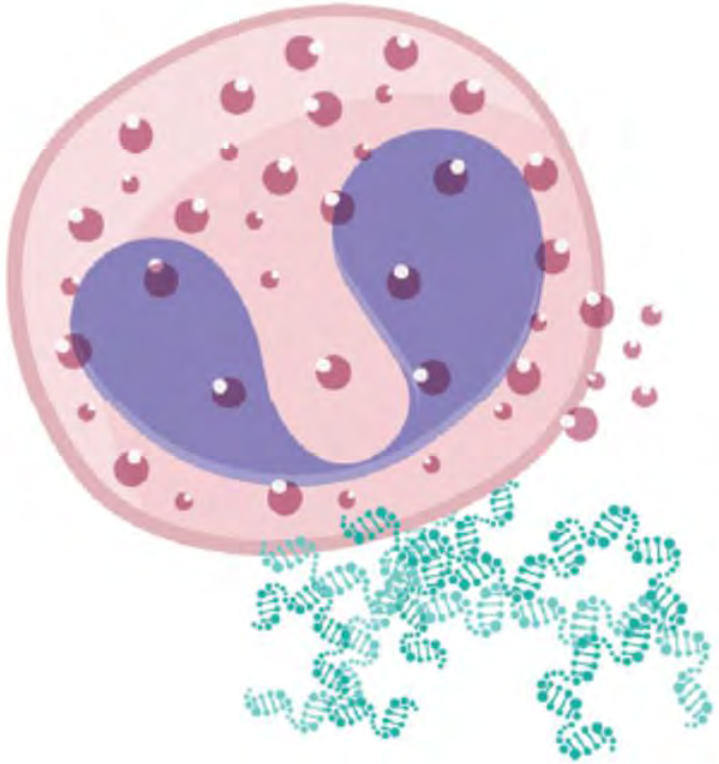


Nat Rev Immunol. 2024 Dec;24(12):858-877.



Nat Med 2008;14(9):949-953

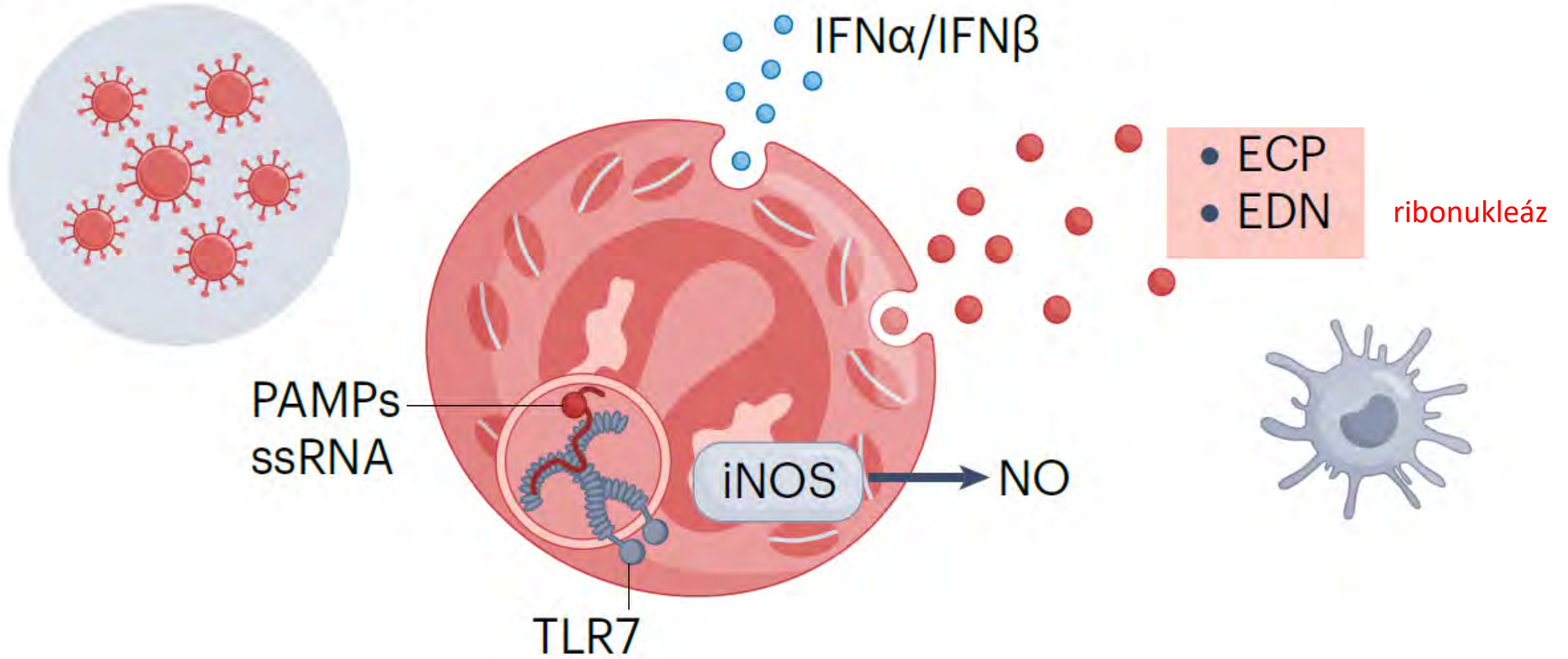
# Az eozinofilek a kórokozók különböző típusai ellen is hatásosak lehetnek (3)



		Helminth toxicity	Antibacterial	Antiviral
	EPX	✓	—	—
	MBP	✓	✓	—
	ECP	✓	✓	✓
	EDN	—	—	✓
	CLC/gal-10	—	—	—
	EET	—	✓	—

Mayo Clin Proc. 2021;96(10):2694-2707

# Antiviral activity

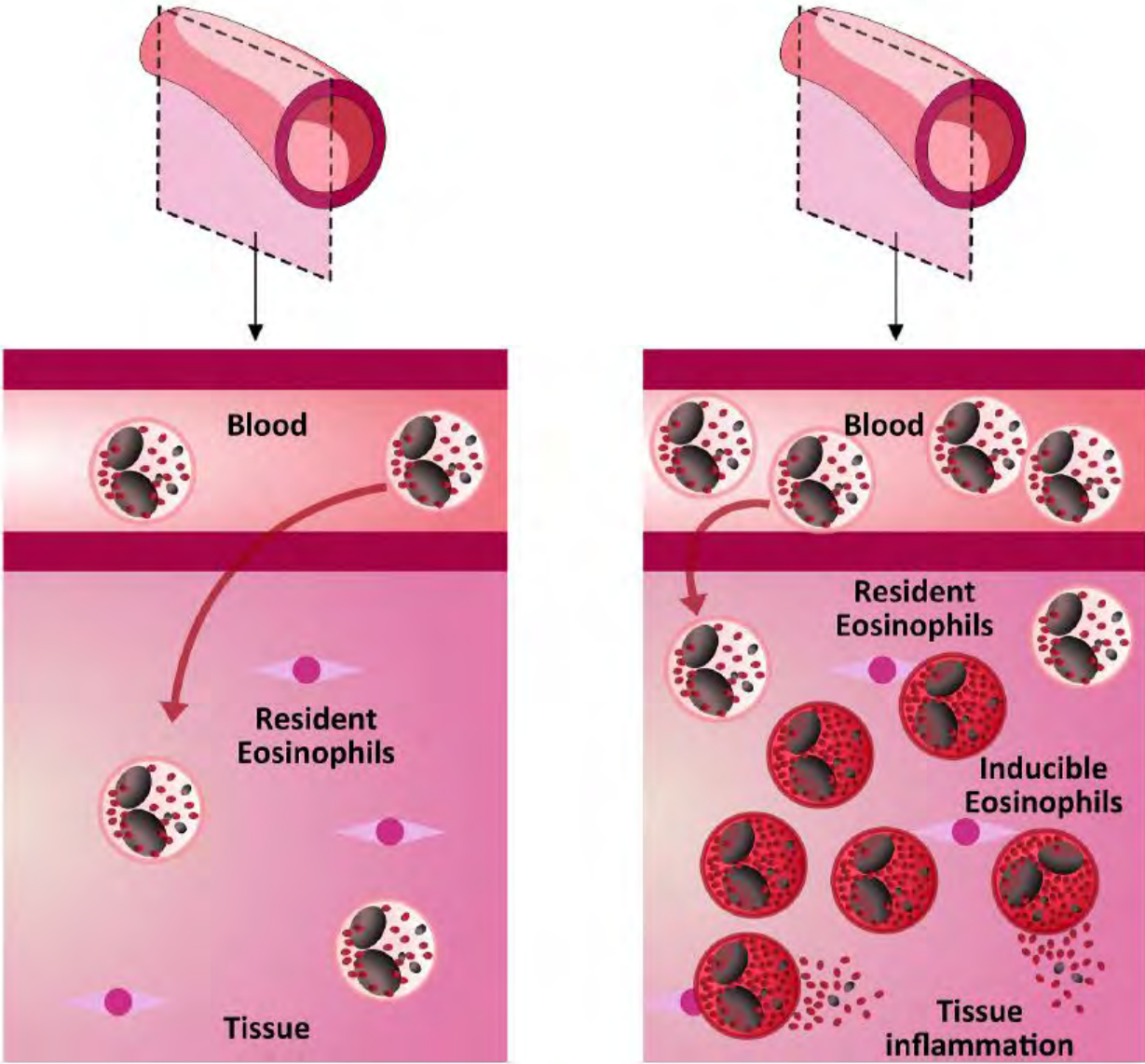


Nat Rev Immunol. 2024 Dec;24(12):858-877.

# Homeosztatikus funkció



# Eozinofil sejt altípusok



# A szöveti rezidens/homeosztatikus eozinofil sejtek

**T cells selection**  
Clearance of apoptotic cells  
*Half-life: 6 days*



Thymus

**Branching elaboration**  
Growing terminal end buds formation  
Ductal growth during pregnancy  
*Half-life: N/A*



Mammary gland

**Plasma cells maintenance**  
IgA secretion  
Th17 generation  
T reg differentiation  
Altered gut microbiota composition  
Development of Peyer's patches  
Intestinal mucus production  
Oral tolerance induction  
*Half-life: 6 days*



Intestine

**Maintenance of alternatively activated macrophages**  
Sensitivity to insulin  
Glucose tolerance  
Protection against obesity  
Thermogenic energy expenditure  
*Half-life: N/A*



Adipose tissue

**Lung immune homeostasis**  
Wound healing  
Epithelial remodeling  
*Half-life: 36 hours*



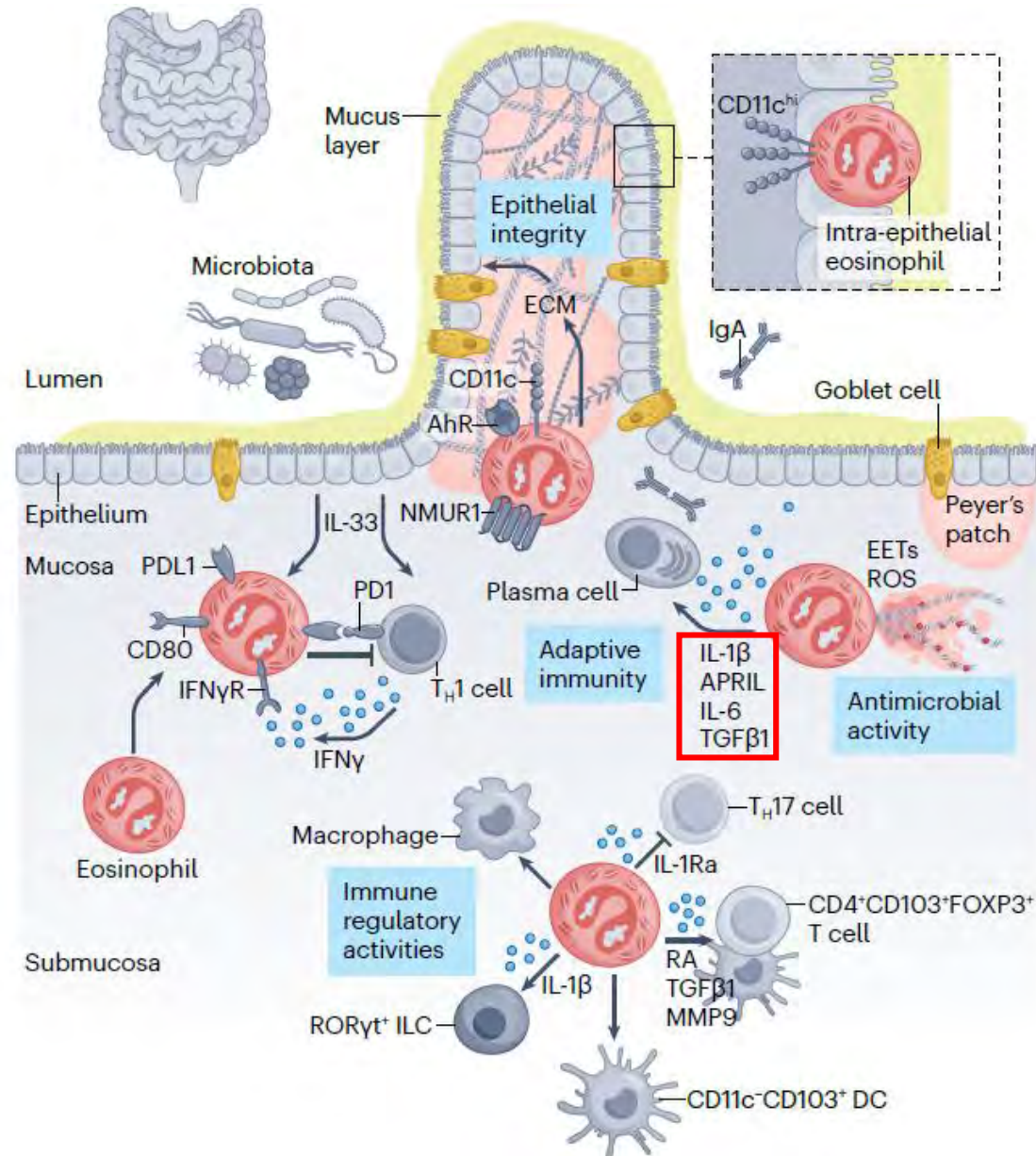
Lung

**Endometrial maintenance**  
(also during infection)  
Uterine repair and remodeling  
*Half-life: 6 days*



Uterus

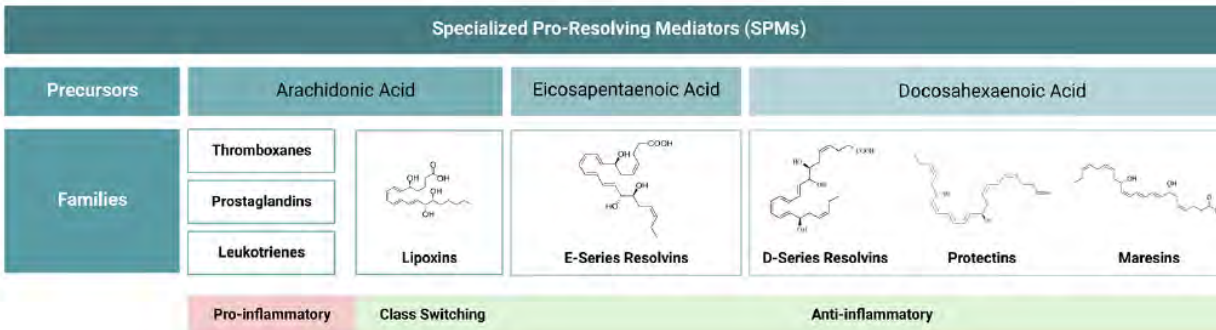
# Szöveti rezidens eozinofil sejtek a gasztrointestinális traktusban



Nat Rev Immunol. 2024 Dec;24(12):858-877.

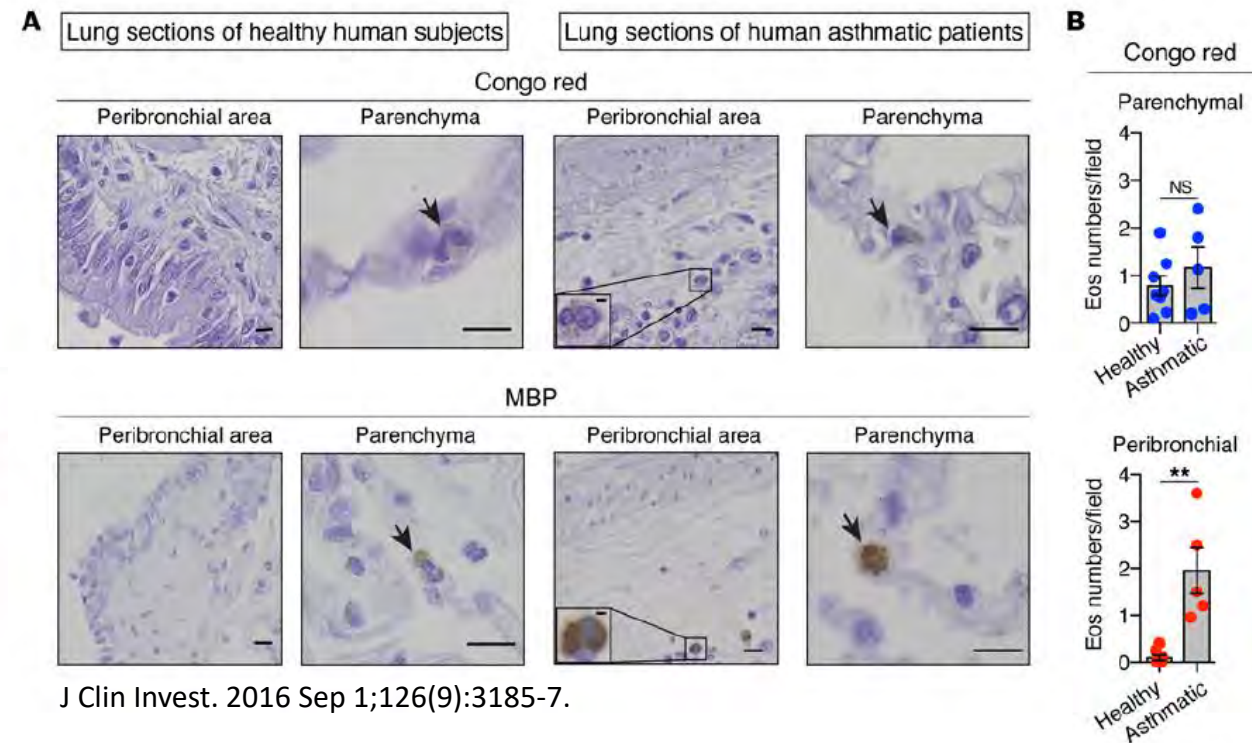
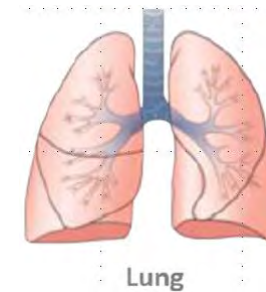
# A tüdő-rezidens eozinofil sejtek legfontosabb tulajdonságai

Tulajdonság	iEos	rEos
Lokalizáció	Peribronchiális	Parenchyma
Allergén expozíció fokozza-e számukat a tüdőben?	Igen	Nem
Kifejeznek-e IL-5R $\alpha$ -t?	Igen	Igen
Aktivációjuk IL-5 függő-e?	Igen	Nem
Immunológiai szerep	Th2 $\uparrow$	Th2 $\downarrow$



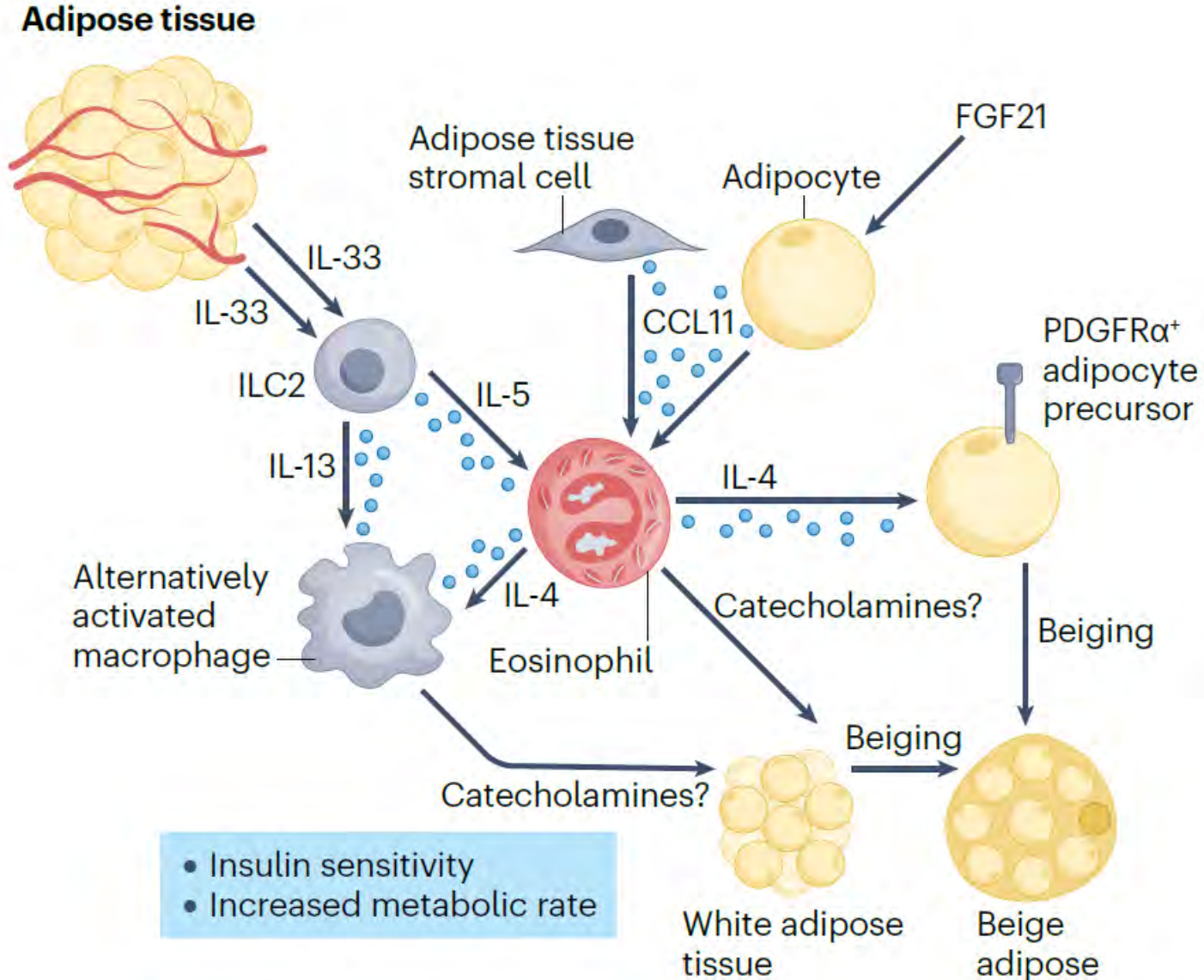
protectin D1

Eur. Respir. J. 2020; 56,1902354.



J Clin Invest. 2016 Sep 1;126(9):3185-7.

# Eozinofil sejtek a zsírszövetben



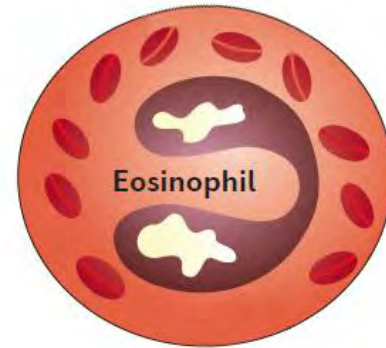
- Insulin sensitivity
- Increased metabolic rate

Nat Rev Immunol. 2024 Dec;24(12):858-877.

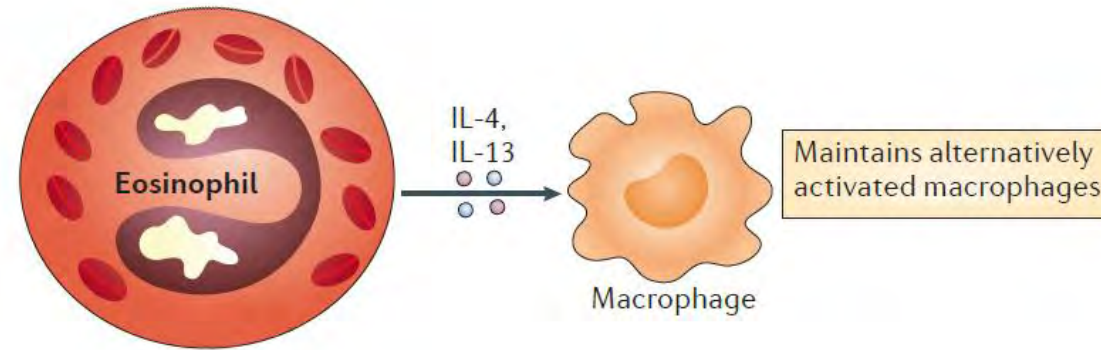
# Immunreguláló funkció



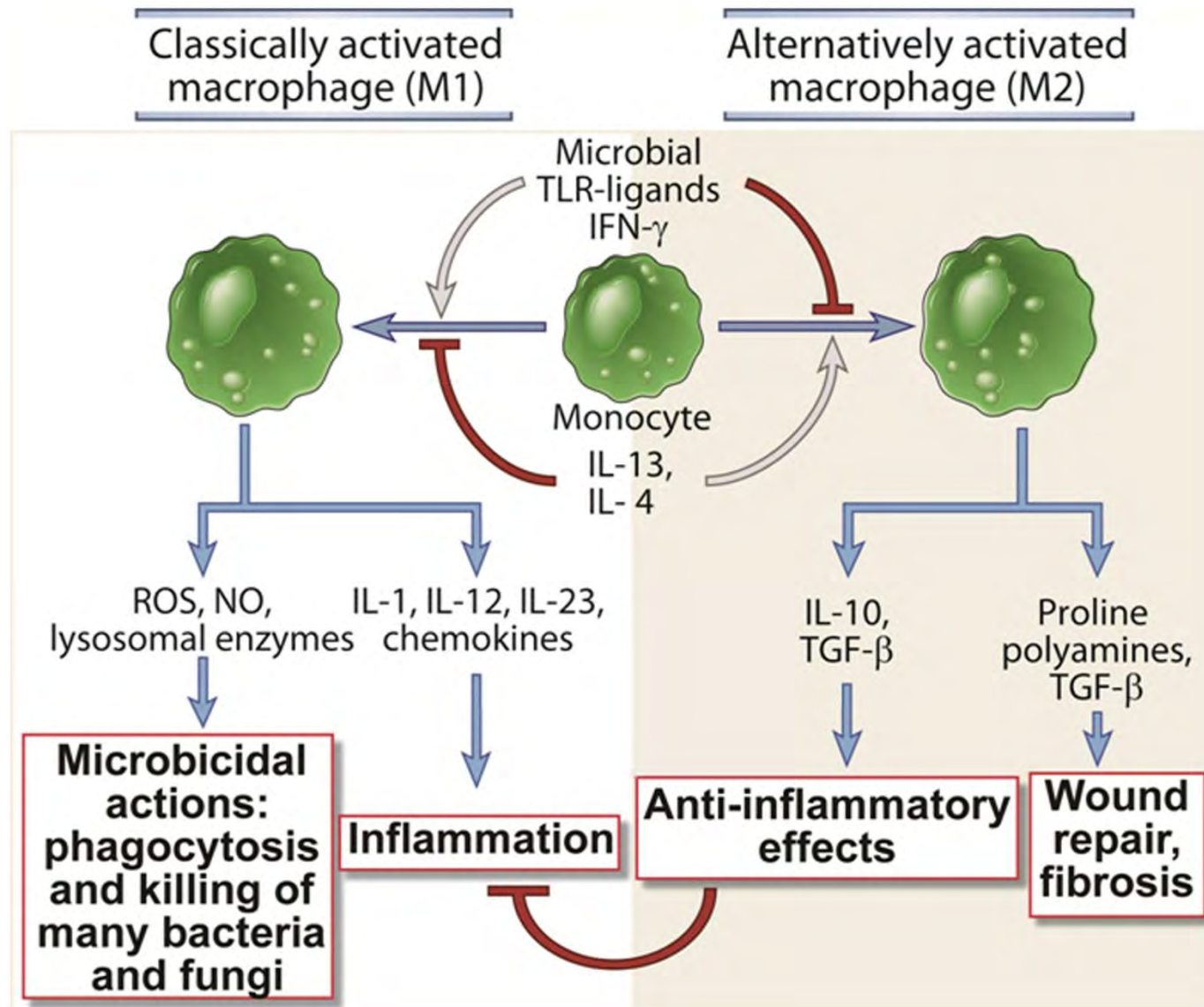
# Az eozinofilek befolyásolják más immunsejtek működését (1)



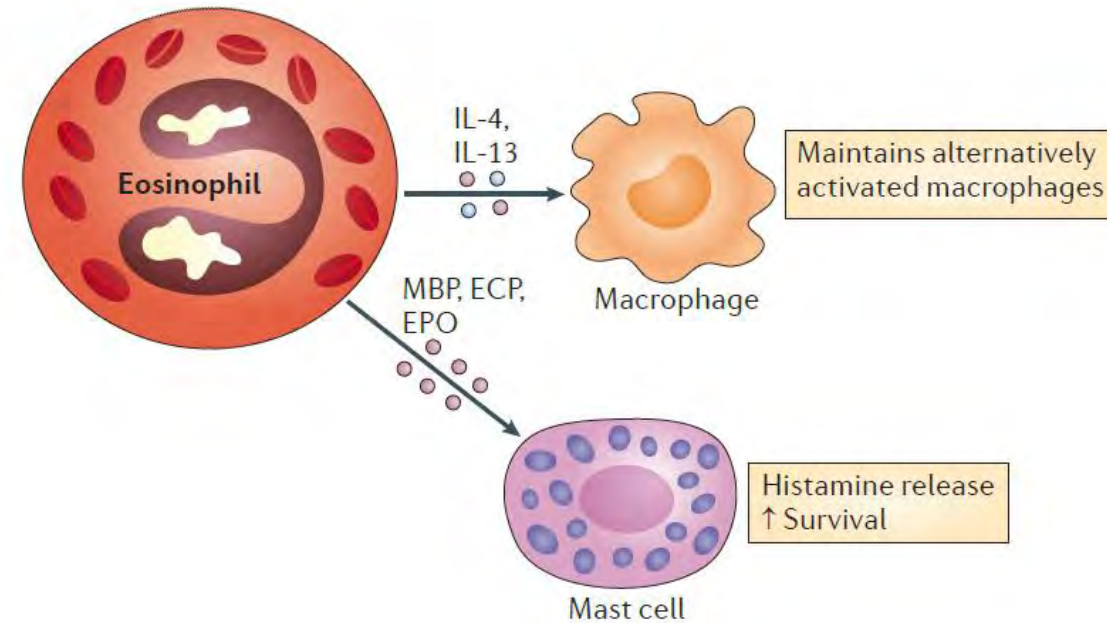
# Az eozinofilek befolyásolják más immunsejtek működését (1)



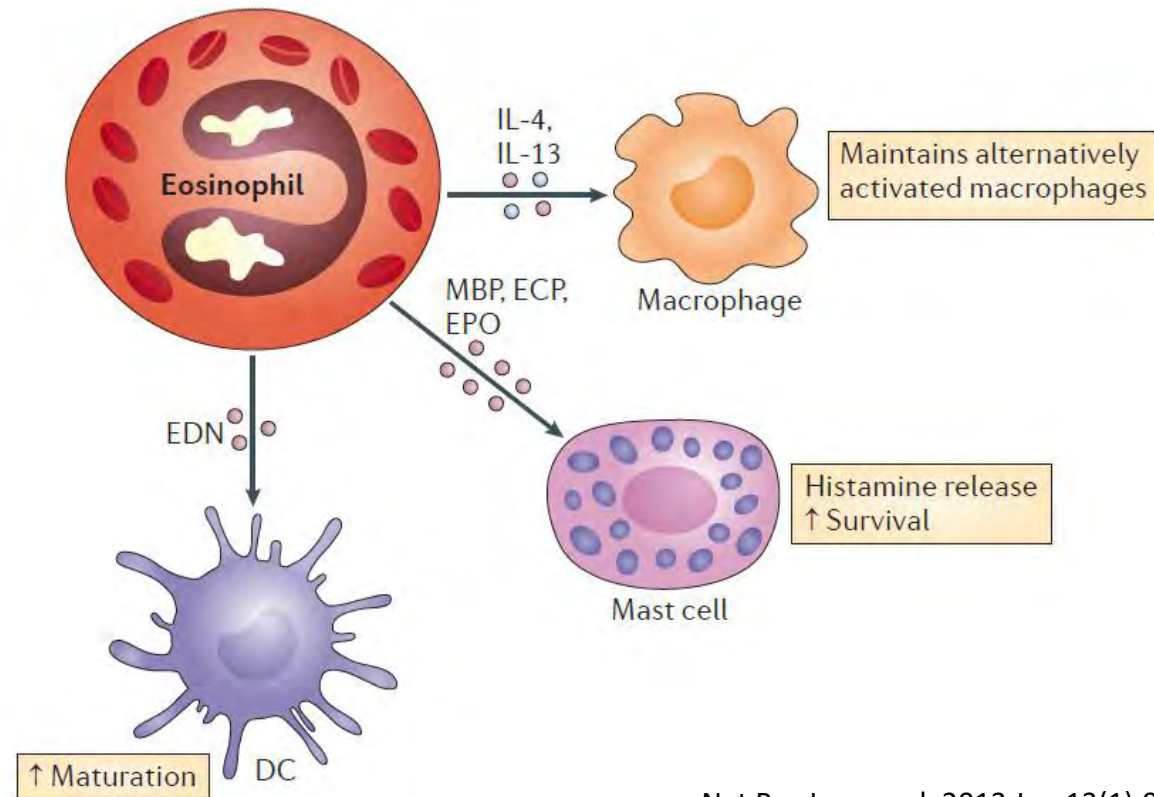
# Klasszikus és alternatív makrofág aktiváció



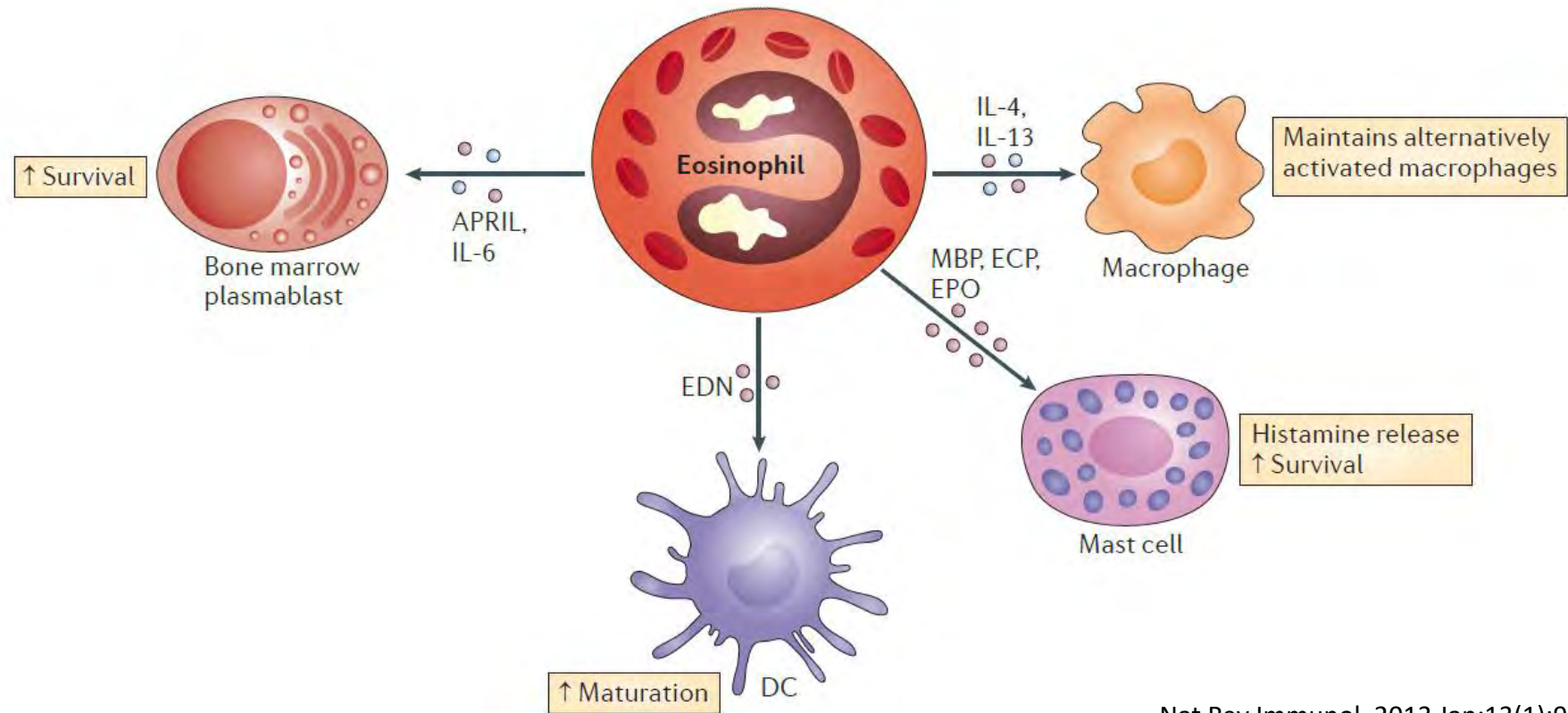
## Az eozinofilek befolyásolják más immunsejtek működését (2)



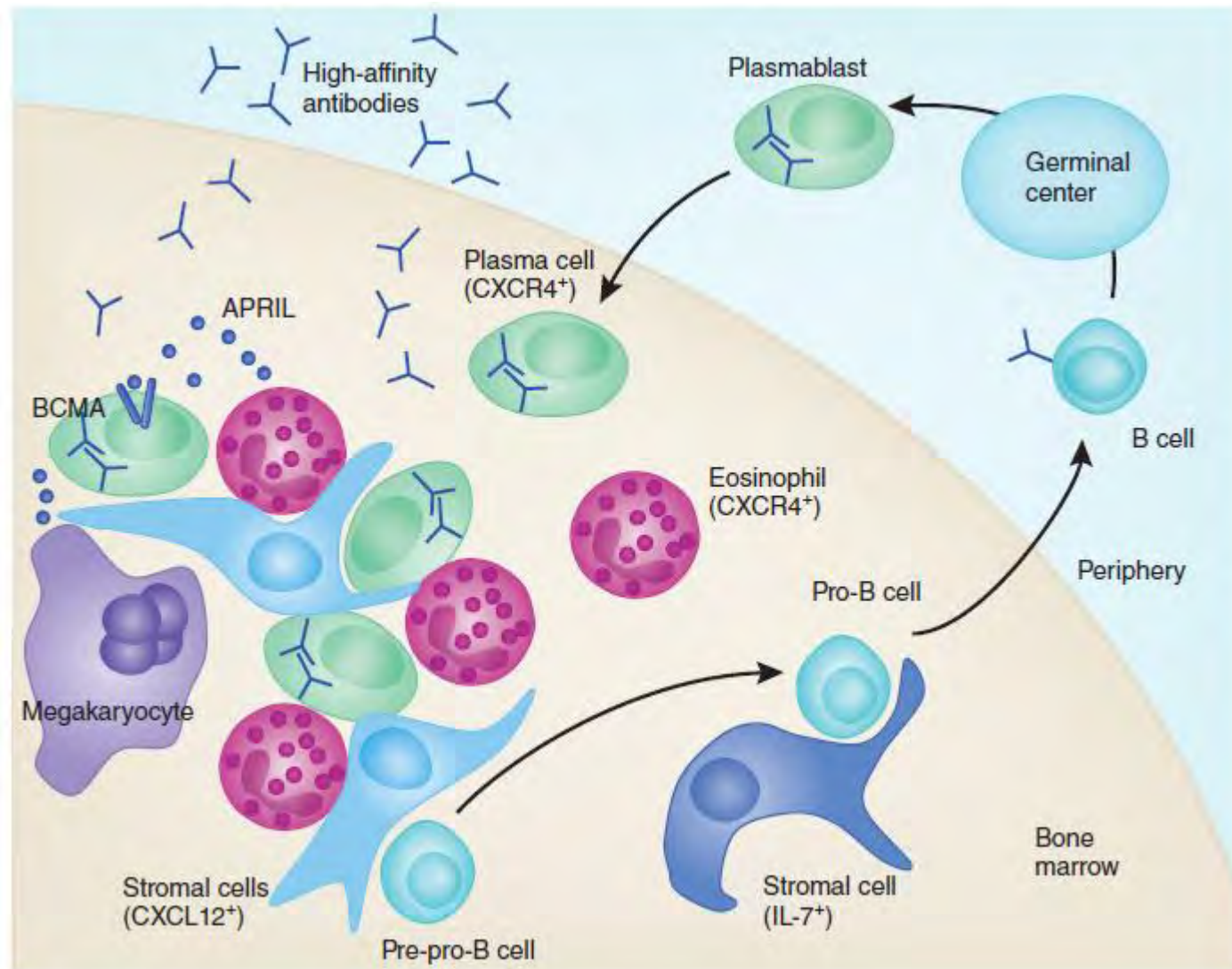
# Az eozinofilek befolyásolják más immunsejtek működését (3)



# Az eozinofilek befolyásolják más immunsejtek működését (4)

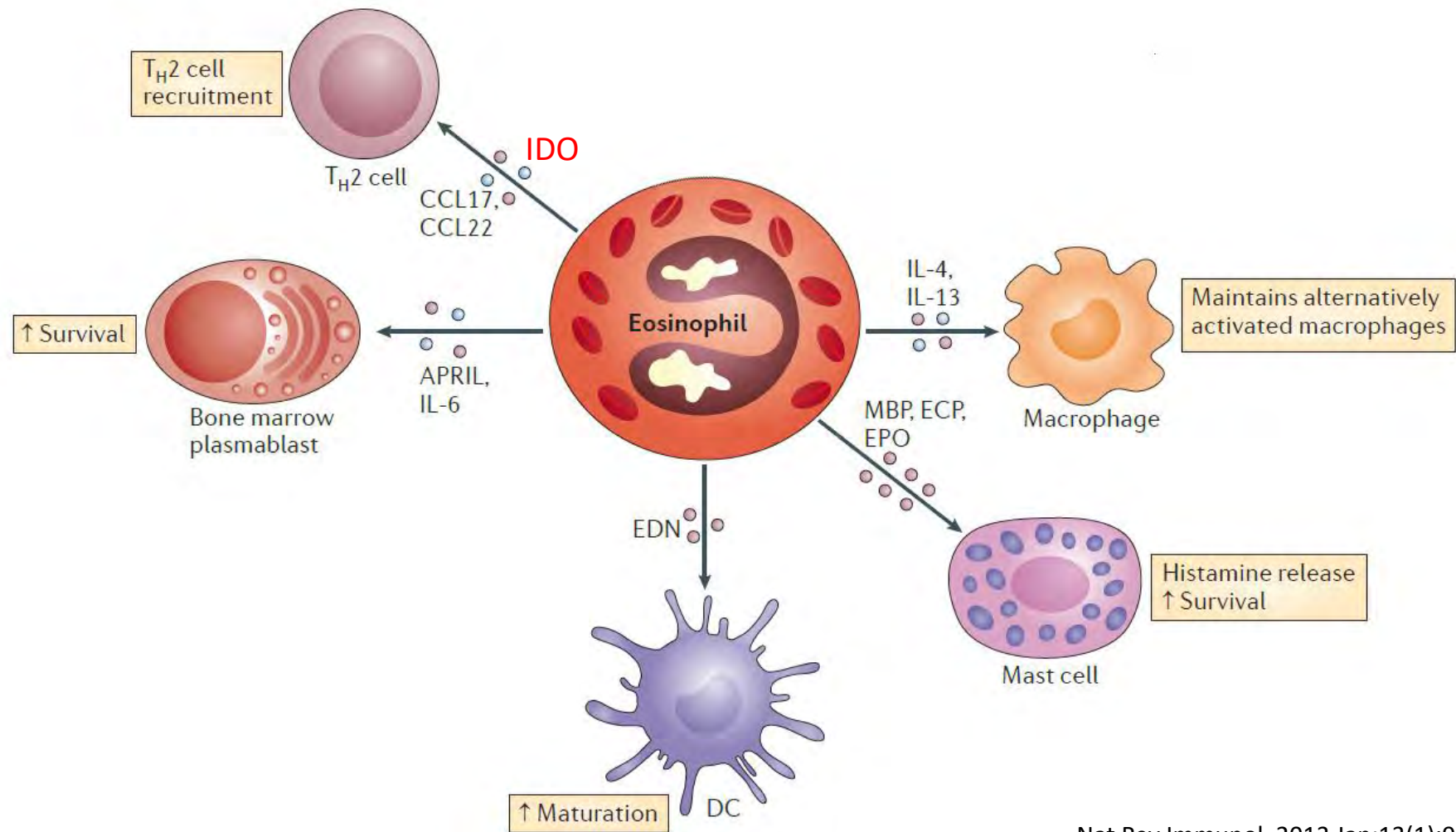


# Hosszú életidejű plazmasejtek működésének támogatása

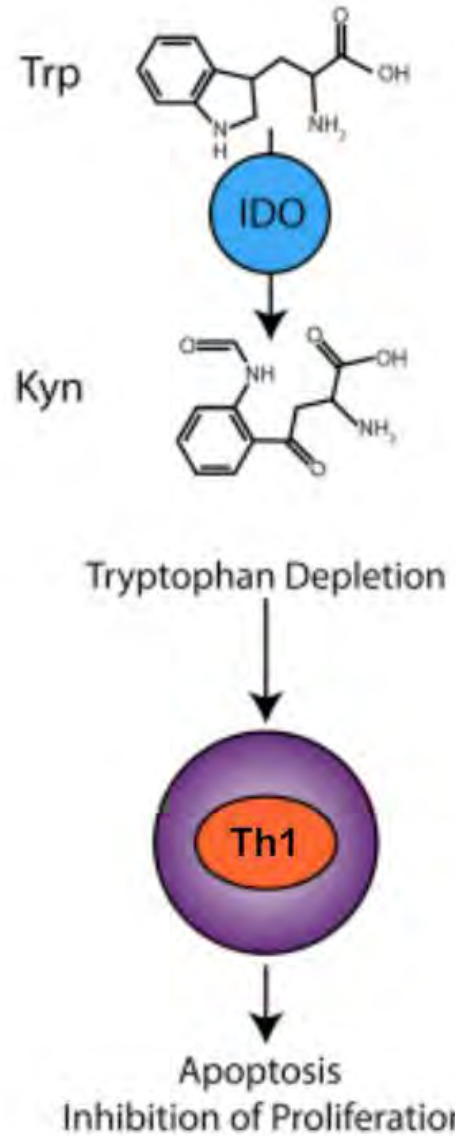


Nat Immunol. 2011 Feb;12(2):115-7

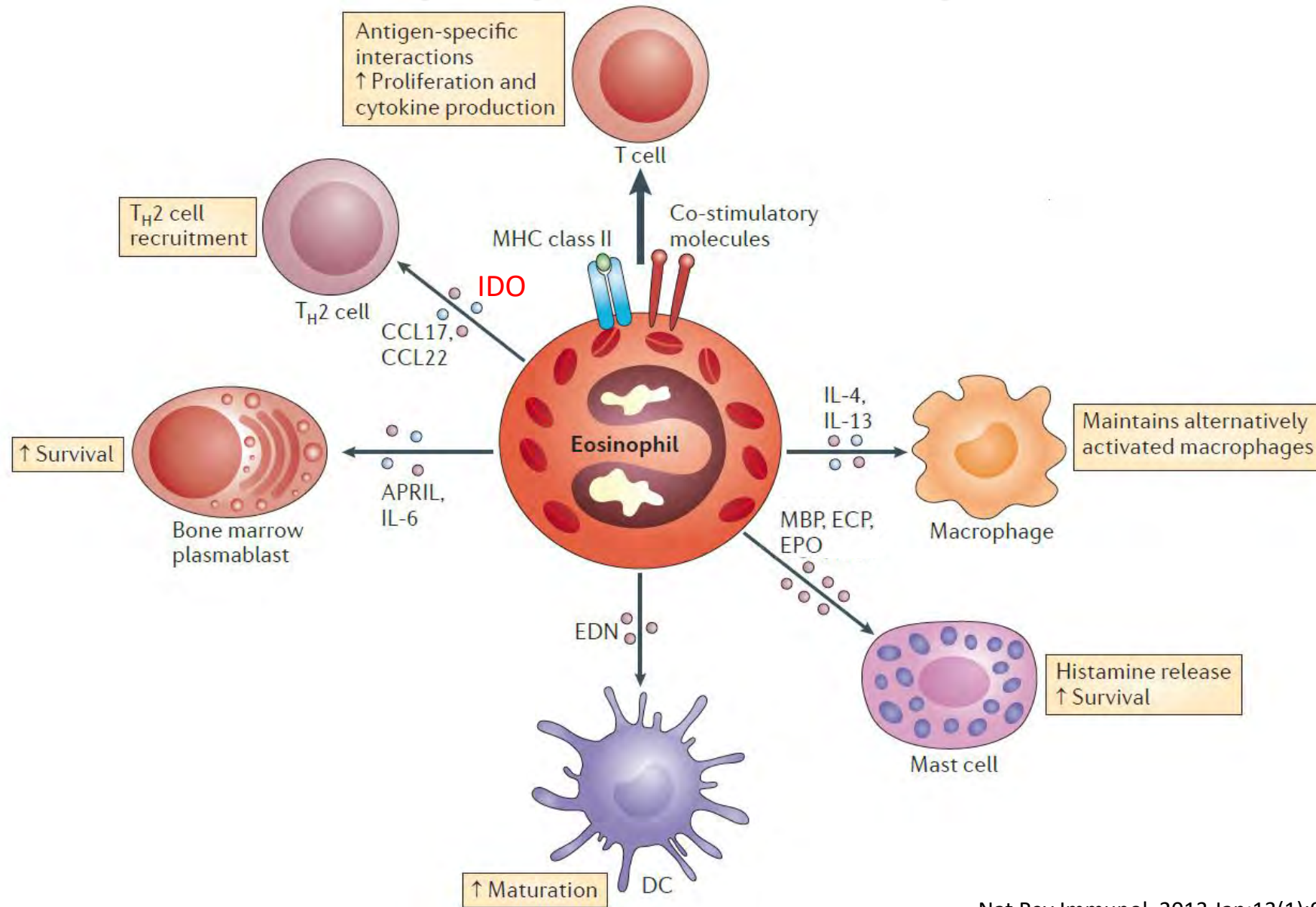
# Az eozinofilek befolyásolják más immunsejtek működését (5)



# IDO: indolamin-2,3-dioxigenáz















# Az eozinofilek befolyásolják más immunsejtek működését (6)



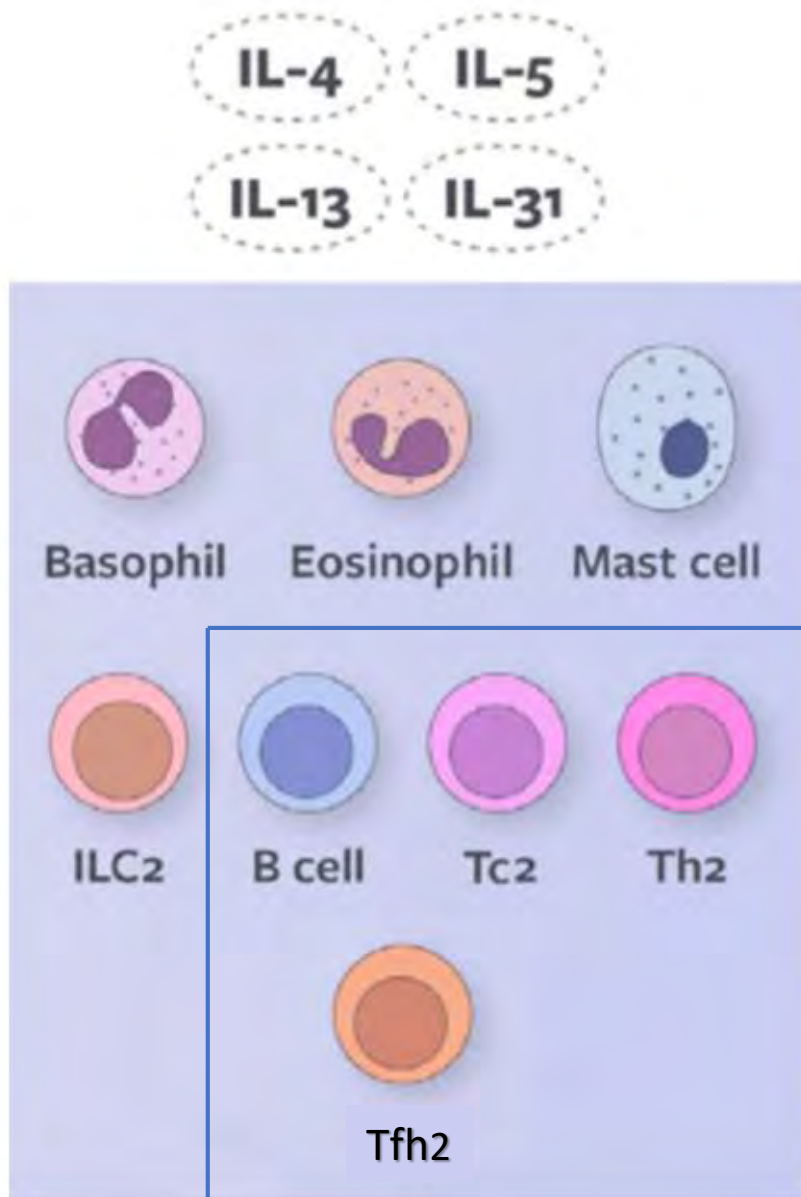
# Patofiziológiás funkció



# A mechanizmusuk alapján az immunválaszok 3 fő típusba oszthatók

INFLAMMATORY PATHWAY	TYPE 1	TYPE 2	TYPE 3
Primary immune cells	 Macrophage  Th1  ILC1  NK	 Th2  ILC2  Mast cell  Basophil  Eosinophil	 Neutrophil  Th17  ILC3
Key cytokines	<div style="display: flex; flex-wrap: wrap; gap: 5px;"> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IFN<math>\gamma</math></div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">TNF</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-6</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-12</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-18</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-2</div> </div>	<div style="display: flex; flex-wrap: wrap; gap: 5px;"> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-4</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-5</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-13</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-31</div> </div>	<div style="display: flex; flex-wrap: wrap; gap: 5px;"> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-17</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-6</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-22</div> <div style="background-color: #ccc; padding: 2px;">IL-23</div> </div>
Function	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antitumor activity</li> <li>• Cellular immunity: antiviral/antibacterial</li> <li>• Suppression of type 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humoral immunity: antiparasitic helminths</li> <li>• Neutralizes toxins</li> <li>• Regulates wound repair and regeneration</li> <li>• Suppression of type 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regulation of intestinal epithelial barrier</li> <li>• Responses to extracellular bacteria and fungi</li> </ul>

## A 2-es típusú gyulladás meghatározó citokinjei és sejtjei

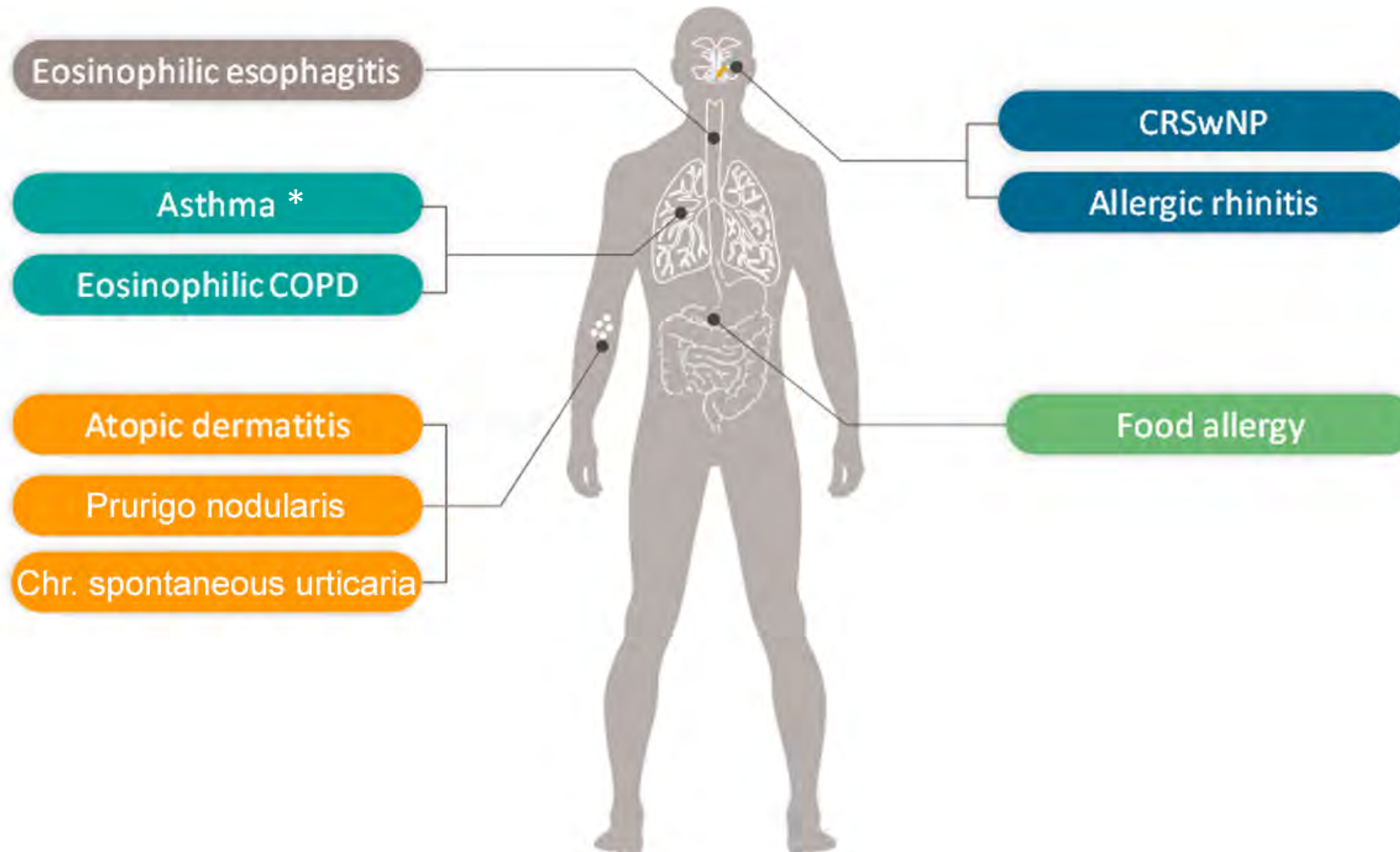


**ILC2:** a 2. csoportba tartozó veleszületett limfoid sejt

**Tc2:** 2-es típusú CD8<sup>+</sup> citotoxikus T sejt

**Tfh2:** 2-es típusú follikuláris helper T sejt

# A 2-es típusú gyulladás domináns szerepével jellemezhető betegségek



# Ezek a betegségek a közös patomechanizmus miatt gyakran komorbiditásként jelentkeznek

Asthma

CRSwNP

Atopic dermatitis

~50% of patients with CRSwNP have severe asthma

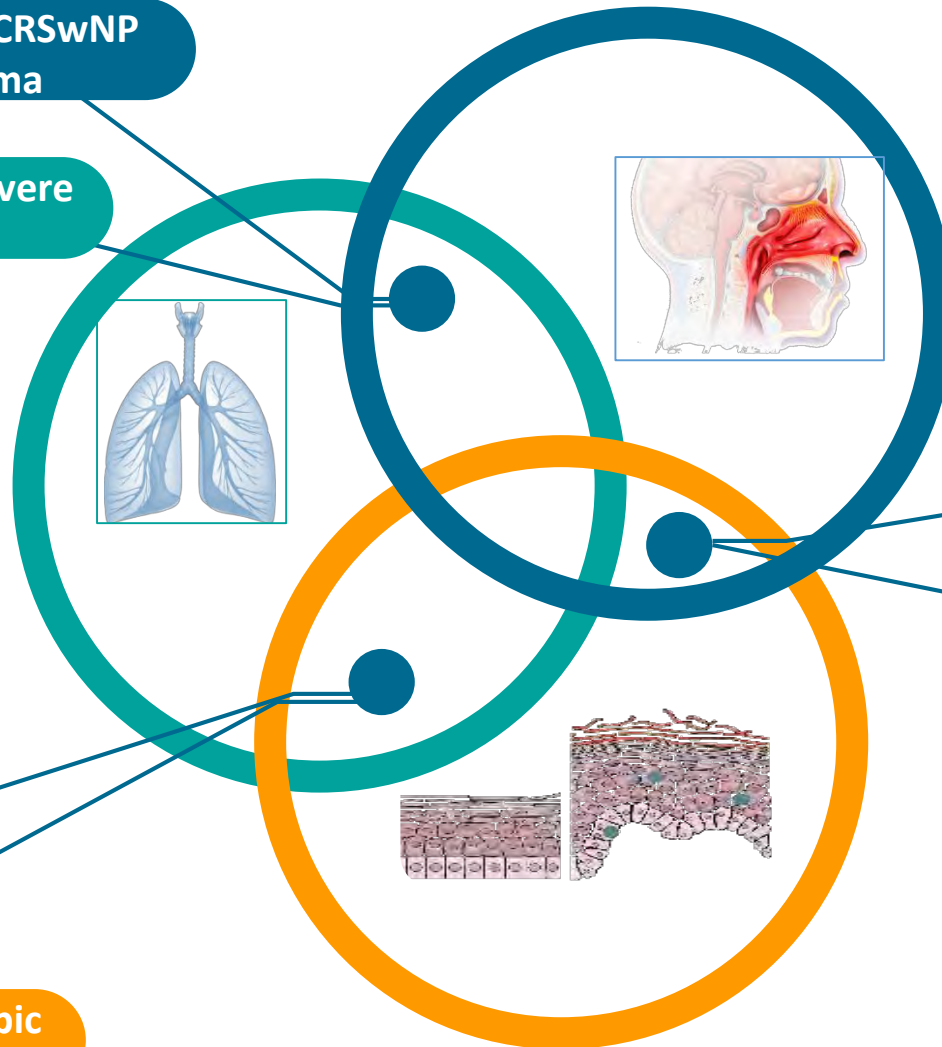
~30–45% of patients with severe asthma have CRSwNP

~17% of patients with CRSwNP have atopic dermatitis

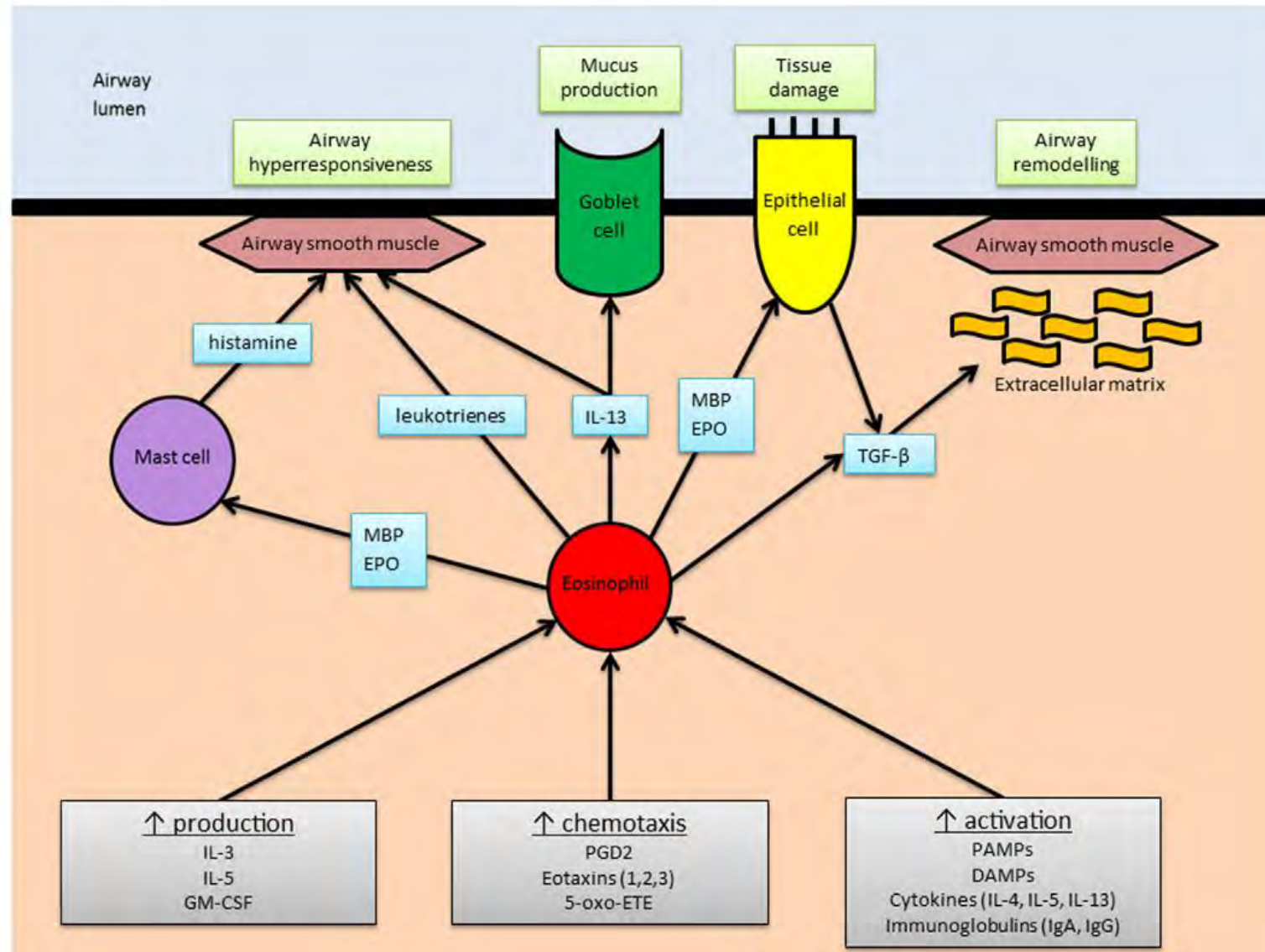
~13% of patients with atopic dermatitis have CRSwNP

~10–35% of patients with severe asthma have atopic dermatitis

~40–50% of patients with atopic dermatitis have asthma



# Eozinofil sejtek szerepe asztmában



# Az IL-4 és az IL-13 hozzájárulnak a hámsejtek barrier funkciójának további károsodásához

## Alsó légutak

Az IL-4 és az IL-13 csökkenti a bronchiális epitheliális sejtek közötti szoros kapcsolatok fehérjéinek expresszióját

In vitro tenyésztett humán sejtek<sup>1</sup>

In vivo egér model<sup>2</sup>

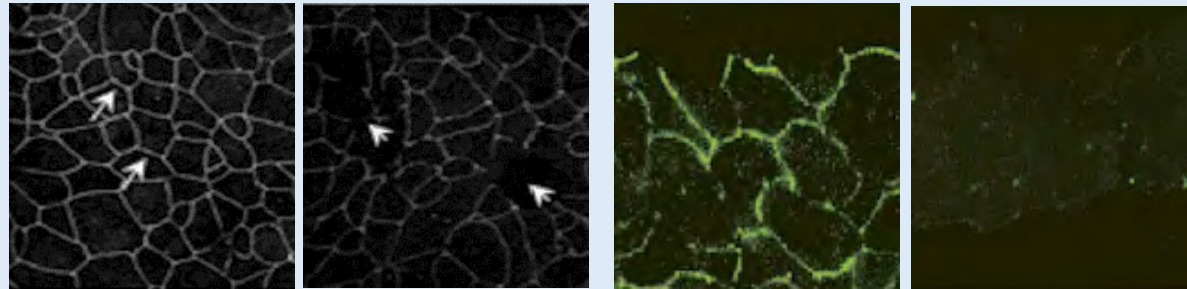
Kontroll

IL-4

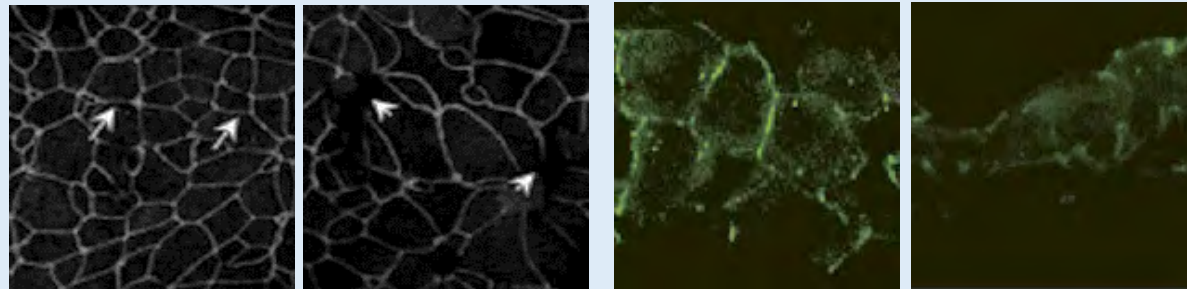
Kontroll

IL-13

Occludin



ZO-1



## Felső légutak

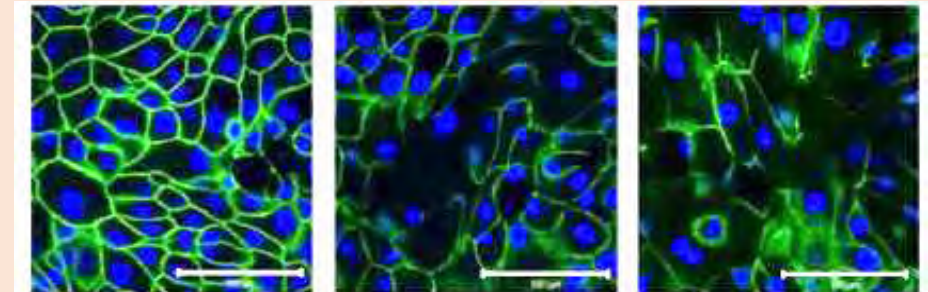
Az IL-4 és az IL-13 csökkenti a szoros kapcsolatok fehérjéinek expresszióját *in vitro* tenyésztett humán szinonazális hámsejt kultúrákban<sup>3,4</sup>

Kontroll

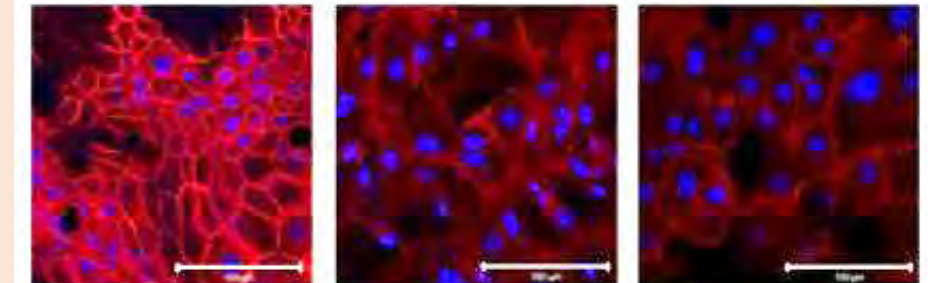
IL-4

IL-13

JAM-A



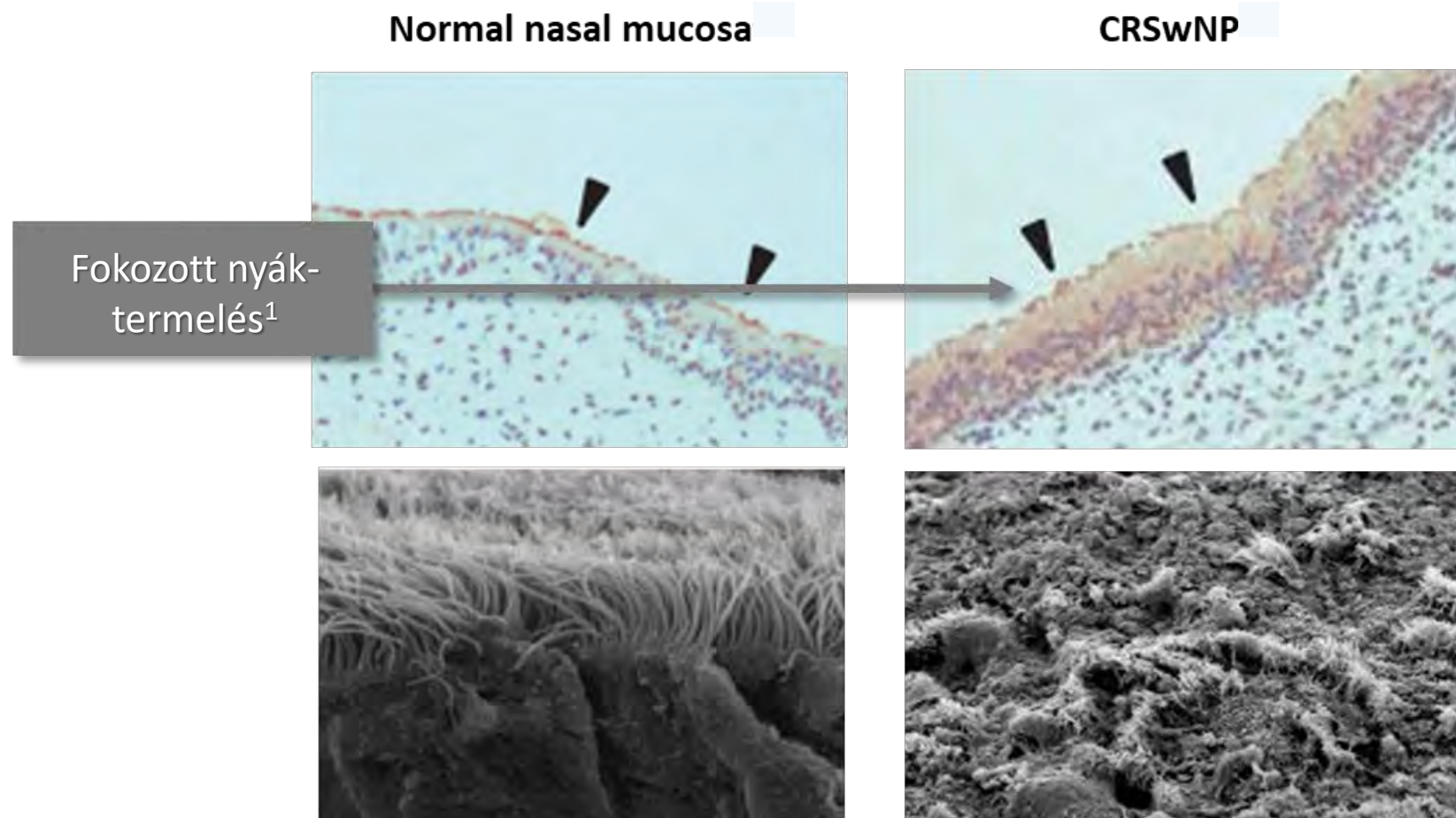
E-cadherin



JAM-A = junctional adhesion molecule-A; ZO-1 = zonula occludens-1

1. Saatian B, et al. *Tissue Barriers*. 2013;1:e24333; 2. Sugita K, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:300–310;
3. Wise SK, et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:361–370; 4. Georas SN, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:509–520;

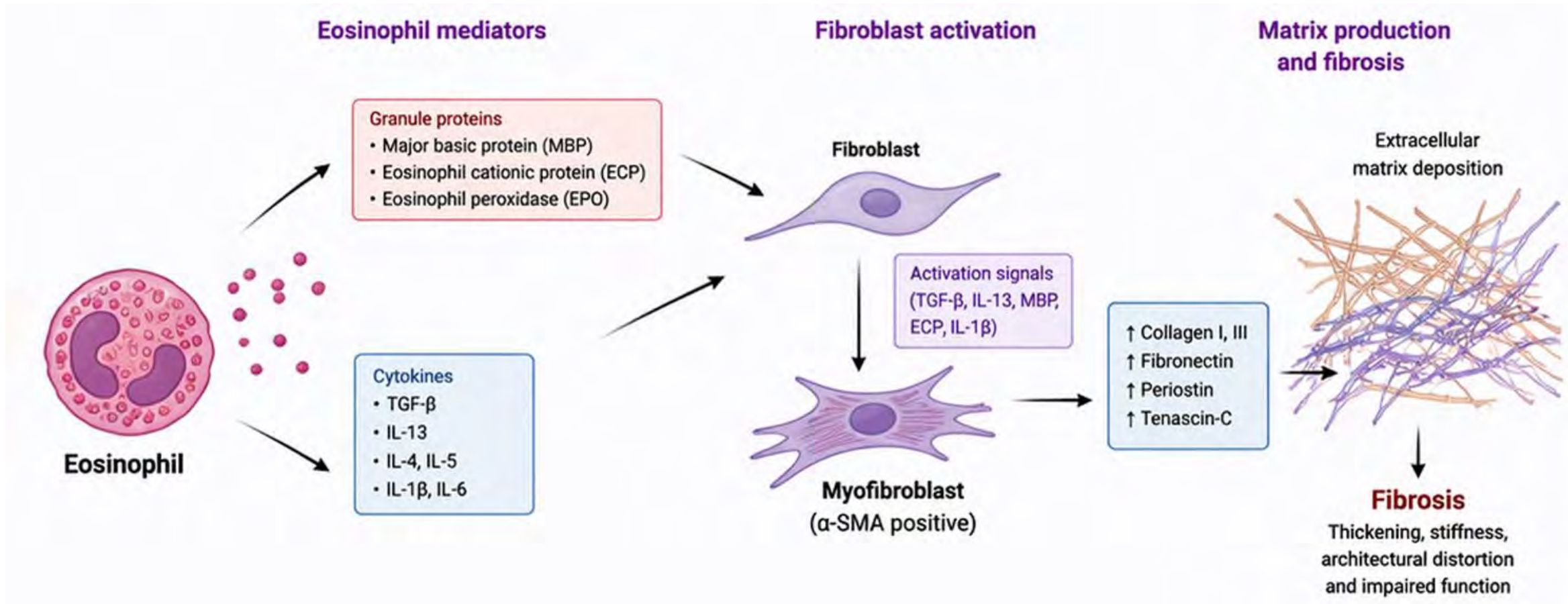
# Az IL-13 kehelysejt hiperpláziát, fokozott nyákképződést vált ki, és gátolja a csillósörös hámsejtek differenciálódását



CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyp

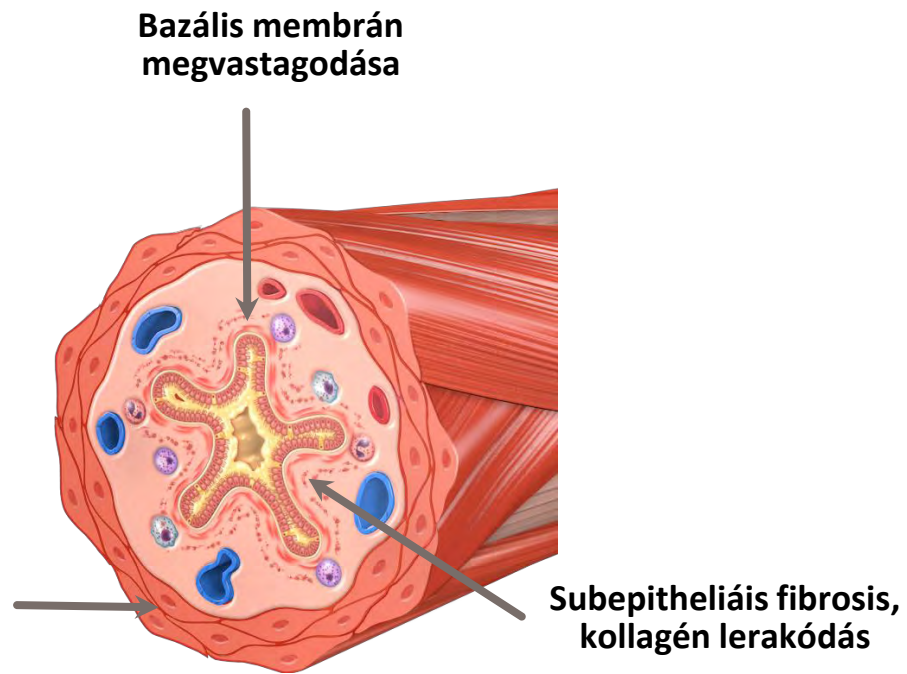
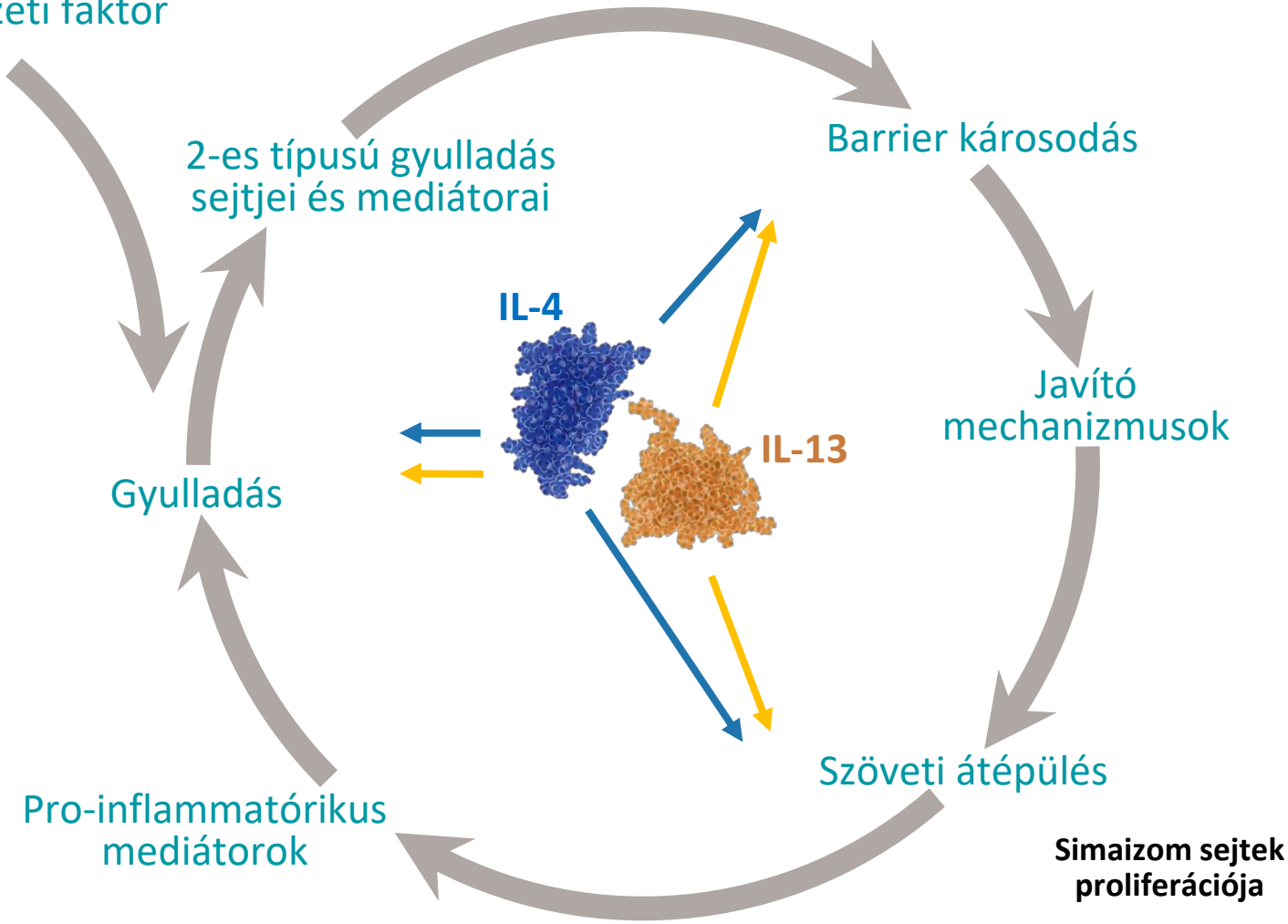
1. Ishida A, et al. *Allergol Int.* 2012;61:589–595; 2. Gudis D, et al. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:1–6

# Szöveti átépülés és fibrosis



# Az IL-4 és az IL-13 központi szerepet töltenek be a szöveti átépülésben asztmában

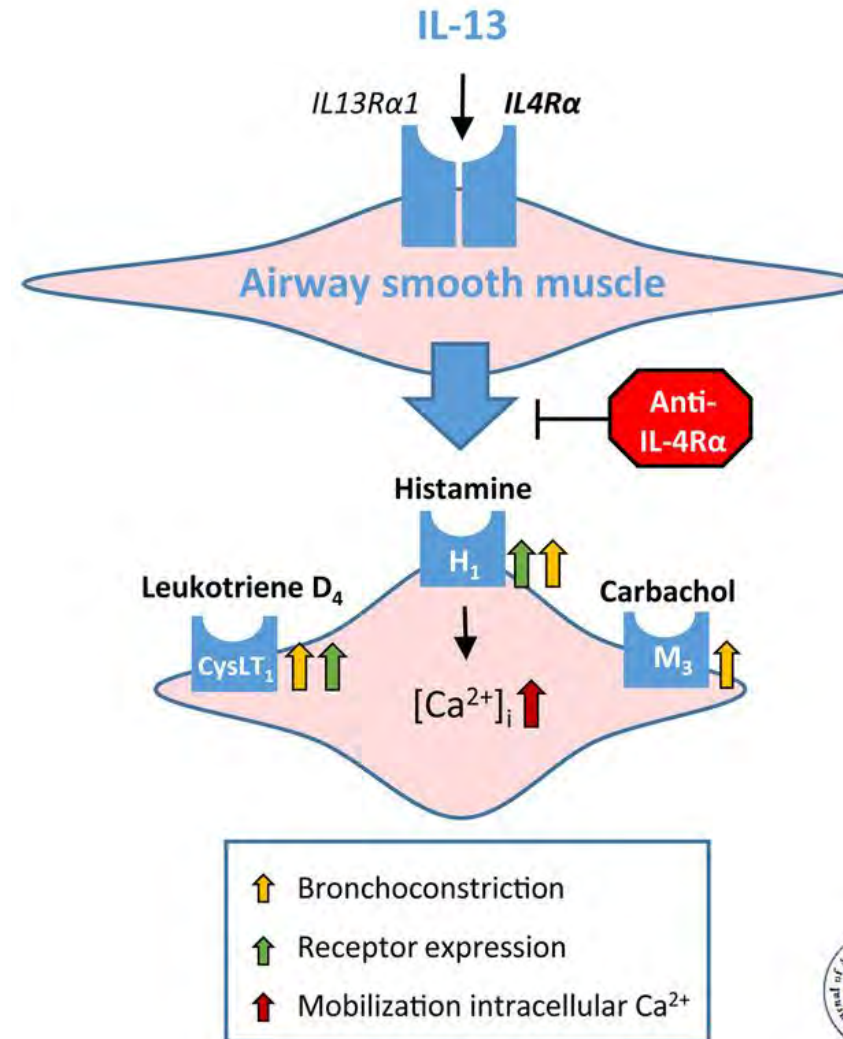
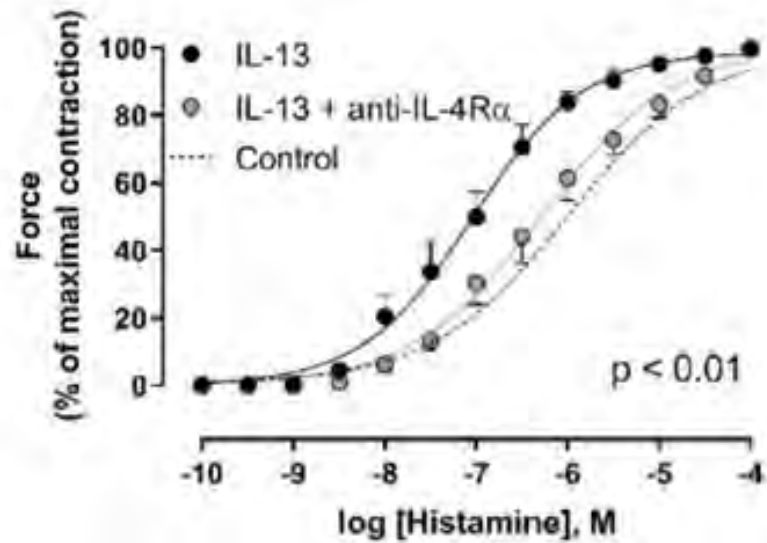
Környezeti faktor



IL= interleukin, 1. Holgate ST, Polosa R. *Lancet*. 2006;368(9537):780-793. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50.  
3. Schleimer RP, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1752-1761. 4. Fahy JV. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65.  
5. Fehrenbach H, et al. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):551-569.

# Az IL-13 fokozza a simaizomsejtek kontraktilitását

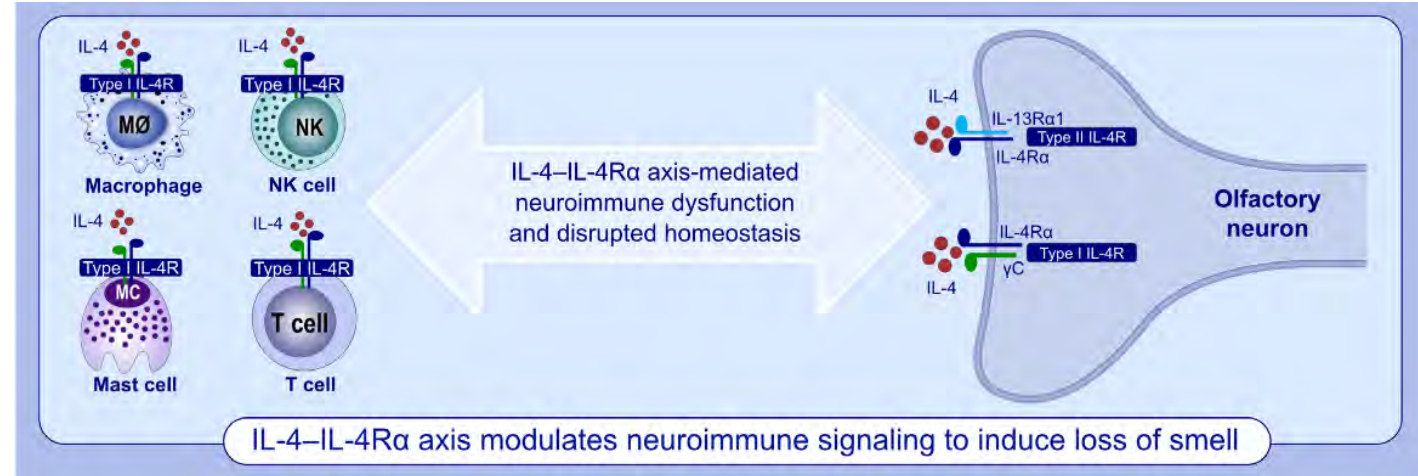
Airway smooth muscle contraction



# A 2-es típusú gyulladás citokinjeinek hatása a szaglás elvesztésére

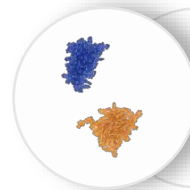


Severe CRSwNP

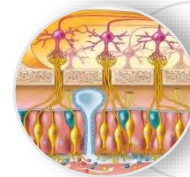


**IL-4**

**IL-13**

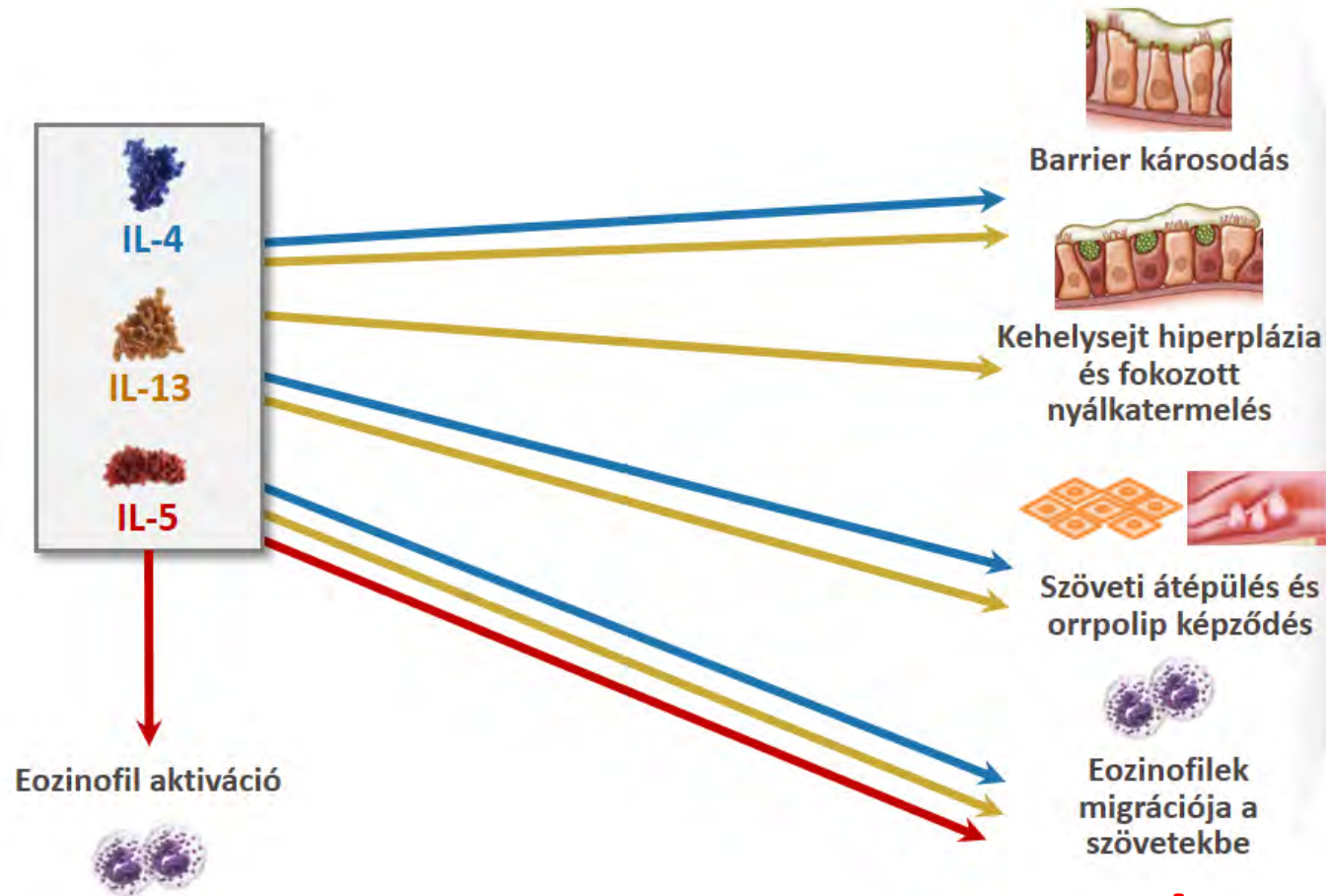


A gyulladásos citokinek által kiváltott  
szaglóreceptor diszfunkció



Csökcent regenerációs képesség

# Az IL-4, az IL-5 és IL-13 kulcs citokinek a tünetek kialakulásában



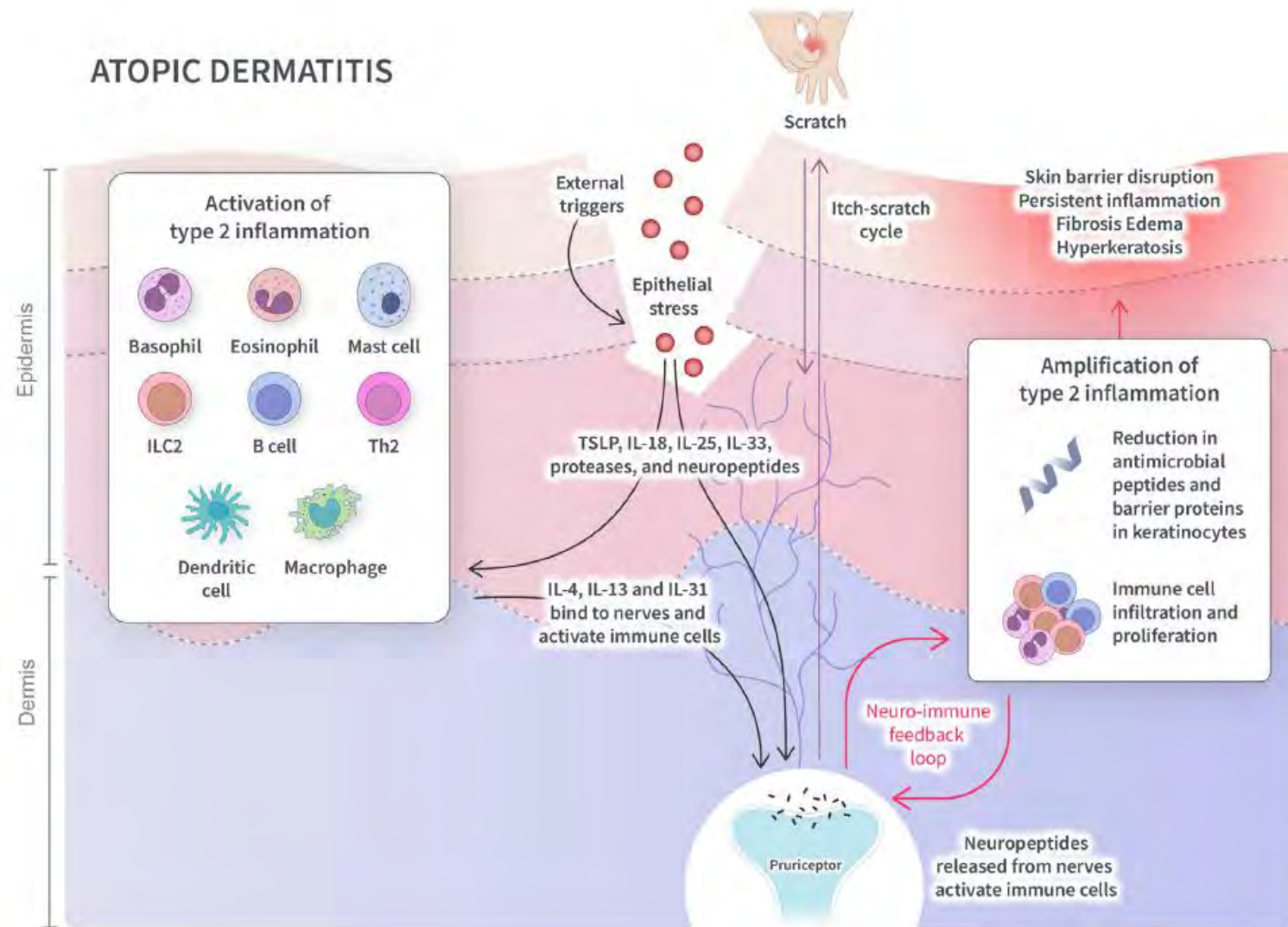
## Asthma

- Exacerbációk
- Bronchusok beszűkülése
- Károsodott tüdőfunkció
- Tünetek (zihálás, légszomj, mellkasi szorító érzés, köhögés)

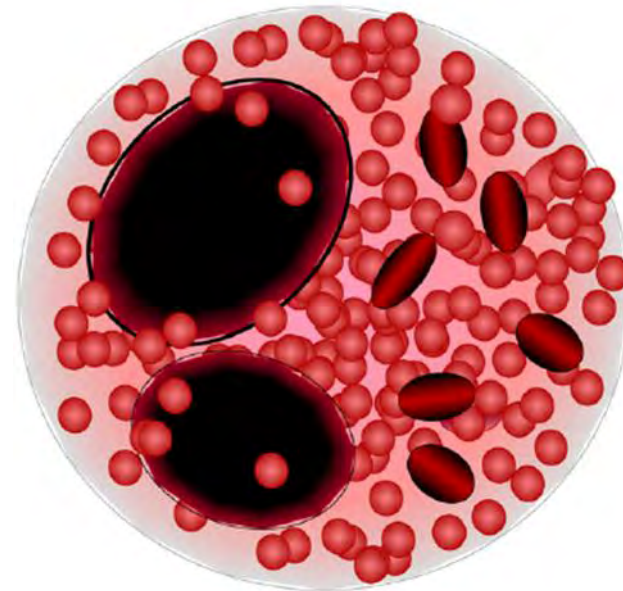
## CRSwNP

- Szaglás elvesztése
- Orrpolip kialakulása
- Gátolt orrlégzés
- Tünetek (orrdugulás, orrfolyás)

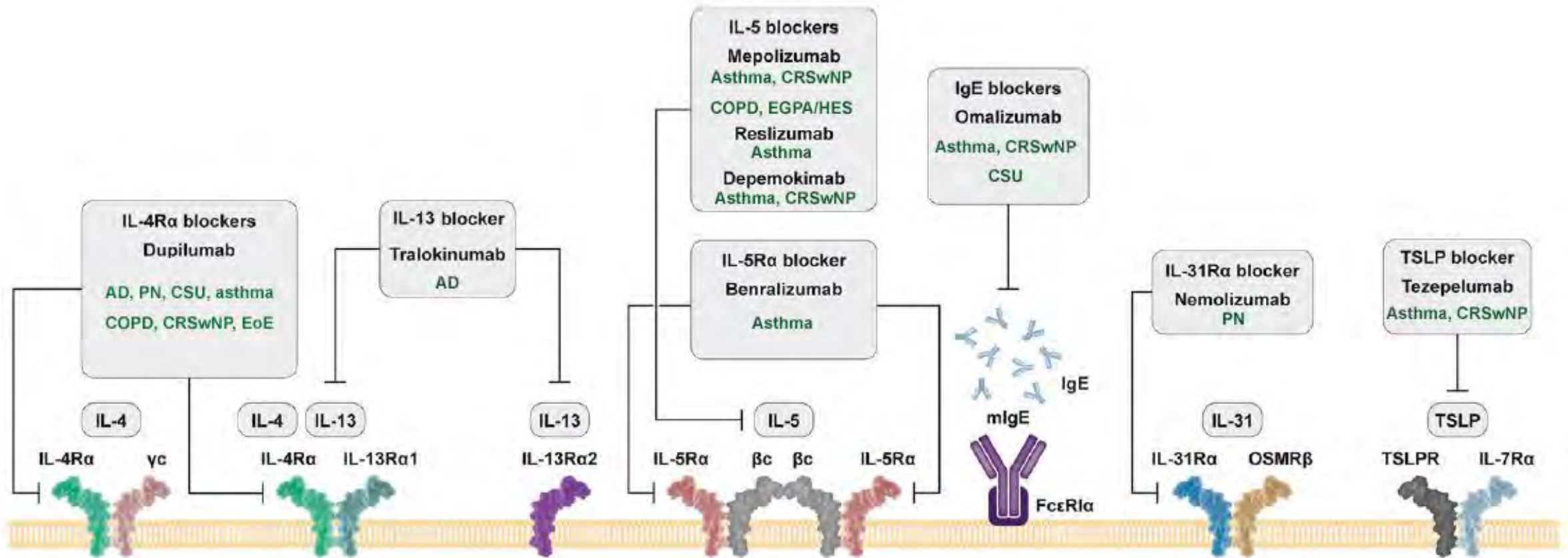
# Az IL-31 közvetlenül aktiválja, míg az IL-4 és IL-13 érzékenyíti a szenzoros neuronokat



# A jelenleg elérhető biológiai terápiák a 2-es típusú gyulladás kezelésére



# EMA által engedélyezett biológikumok 2-es típusú gyulladás kezelésére



Adapted from *Front. Immunol.* 2024; 15:1356298.

# Összefoglalás

- **Az elmúlt években kiderült, hogy az eozinofilek nem csupán effektor sejtek, hanem részt vesznek számos homeosztatisz folyamat szabályozásában, valamint képesek az immunválaszok modulálására is**
- **Krónikus aktivációjuk számos betegség patomechanizmusában szerepet játszik**

