

Hypereosinophilia-associated Diseases and the Therapeutic Agents in Development

Il Yup Chung

Division of Molecular and Life Sciences, College of Science and Technology, Hanyang University

Eosinophil is one of the most enigmatic leukocytes that plays pleiotropic roles in initiation and propagation of inflammatory conditions, modulation of innate and adaptive immune responses, homeostasis, and remodeling and repair of diverse tissues in health and disease. Eosinophils arise from CD34⁺ hematopoietic cells in the bone marrow under the influence of transcription factors (C/EBP α and GATA-1) and hematopoietic cytokines (IL-5, IL-3, and GM-CSF). The unusually high numbers of eosinophils in blood and/or tissues, so-called hypereosinophilia, are often critically involved in pathophysiology of a wide variety of inflammatory diseases in many organs, including many allergic diseases (asthma, rhinitis, conjunctivitis, atopic dermatitis), gastrointestinal diseases (eosinophilic esophagitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, Duchenne's muscular dystrophy, idiopathic myositis), cancers (pancreas, bladder, liver, kidney, breast, melanoma, colon, glioblastoma, gastric, uterine, oral/nasal, lung), infectious diseases (helminth, bacteria, virus, fungi), transplantation rejection (lung, cardiac, corneal, skin, liver, and renal), reproduction, and autoimmune diseases. A dozen of therapeutic agents, notably including humanized anti-IL-5 monoclonal antibodies, that directly and indirectly target eosinophils have been developed and are studied extensively under clinical and preclinical trials. Some agents have been shown to have promising perspectives to hypereosinophilic diseases, especially against asthma exacerbations and hypereosinophilic syndromes. Further studies are required for discovery of the specific mechanisms of actions of the different eosinophil-targeted therapies, dosing strategies and treatment options with identification of biomarkers that can monitor and predict the responses.

Key Words: Asthma; Eosinophils; Interleukin-5; Hypereosinophilic Syndrome

서론

호산구(eosinophils)는 말초혈액의 백혈구 중에서 1-3%, 골수의 조혈모세포 중 약 7%를 차지한다. 호산구는 직경이 12-15 μm 이고, 핵은 2엽편으로 되어 있으며(bilobed nucleus), 세포질은 과립(granules)으로 채워져 있는 과립구(granulocytes)이다. 과립은 산성염

료인 eosin에 의해서 염색될 때 과립 내에 존재하는 염기성 단백질(basic proteins)로 인하여 밝은 심홍색을 띠며, 이렇게 잘 발달된 과립으로 인하여 유세포분석기(flow cytometry)로 분석할 때 호산구는 'side scatter^{high} cells'로 나타나기 때문에 여러 백혈구와 확연하게 구별된다. 호산구는 4종의 주요 과립단백질을 보유하고 있다. major basic protein (MBP), eosinophil peroxidase (EPX), eosino-

Correspondence to: Il Yup Chung
우426-791, 경기도 안산시 상록구
한양대학교 55, 한양대학교 과학기술대학
분자생명과학부
Division of Molecular and Life Sciences,
College of Science and Technology, Han-
yang University, 55 Hanyangdaehak-ro,
Sangnok-gu, Asan 426-791, Korea
Tel: +82-31-400-5514
Fax: +82-31-419-1760
E-mail: iychu@hanyang.ac.kr

Received 13 November 2012
Revised 4 January 2013
Accepted 11 January 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

phil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN) 이 이에 속하며 이들은 호산구를 다른 세포와 구별하게 하는 대표적인 표지자이기도 하다. 호산구는 다형의 핵(polymorphonuclear cells)과 과립 정도에서 유사한 세포인 호중구(neutrophils)와는 다르게, CD14와 CD16을 매우 적게 발현하기 때문에(즉, CD14^{lo}/CD-16^{lo} cells), 자석에 입혀진 anti-CD16과의 결합을 이용하는 방법인 magnetic activated cell sorter (MACS)로 호산구는 호중구로부터 분리가 가능하다(Fig. 1). 이와 같이 형태학적으로 뚜렷하게 식별될 수 있는 호산구는 현존하는 모든 척추동물에 존재하며 심지어 일부 무척추동물에서도 호산구성 세포(eosinophilic cells)가 존재할 정도로 진화적으로 보존된 세포이다[1]. 포유동물 내에서 종특이적으로 호산구의 형태적·기능적 차이가 분명하게 존재함에도 불구하고, 대부분의 경우 종간에도 호산구의 공통적 특성을 공유하고 있기 때문에, 건강한 상태에서 그리고 질병상태에서 호산구의 역할과 기능을 이해하는데 실험동물로부터의 결과가 적극적으로 반영되고 있다[2]. 호산구는 또한 세포 표면에 IL-5R α 를 발현하고 있으나 혈구세포의 계통 마커(lineage markers)인 CD4, CD8, B220, CD19 등은 발현하지 않는다. IL-5R α 이외에 호산구를 식별하는 대표적 마커로 CCR3, Siglec-8, EMR1, CD11b 등이 있다. 이 중에서 IL-5R α 와 CCR3는 혈구세포 중에서 호산구에서 선택적으로 발현하거나 호산구에서 상대적으로 훨씬 풍부하게 발현되기 때문에, 이들 두 분자를 표적화하여(molecular targets) 호산구 관련 질환

에서 호산구 자체를 제거하거나 기능을 제어하기 위한 약물이 개발되어 임상시험 중이다.

호산구는 천식과 같은 유병률이 높은 질환과 희귀 질환의 병태생리에 직·간접적으로 관련되어 있기 때문에 지난 20년 동안 집중적으로 연구되어 왔는데, 질환과의 관련성에 대한 다음의 세 가지 주된 임상적 증상과 징후에 근거하고 있다. 첫째, 호산구는 다양한 조직과 세포에 대해 무차별적으로 파괴적이며 세포독성적이다. 둘째, 호산구는 알레르기 천식 환자의 폐에 거의 항상 침윤되는 혈구 세포 유래의 대표적 염증세포로 인식되어 있다. 셋째, 호산구는 장 내기생충(helminthic parasites)의 감염에 대항하는 숙주방어를 구성하는 주된 세포로서 진화된 것으로 인식되고 있다[3,4]. 이러한 질병과의 연관성 이외에도 호산구는 건강한 사람의 위장관 계통의 조직, 흉선, 난소, 자궁내막 등의 조직에도 존재하며, 이러한 조직과 기관의 항상성을 유지 및 조절하는데 기여할 것으로 추정하고 있다. 알레르기 질환이 발생할 경우 많은 수의 호산구는 폐, 피부, 비강 등으로 침윤된다. 정상 상태에서 혹은 질병 상태에서이든 조직에 분포하는 호산구를 “조직 호산구(tissue eosinophils)”라 하며 이는 혈중에 존재하는 호산구(blood eosinophils)의 형태와 생화학적 특성이 거의 유사하나 일부 기능적으로 다른 면을 지닐 수 있다[5]. 그동안 여러 질환의 병태생리에서 호산구는 조직을 파괴하는 마지막 단계의 효과세포(end-stage effector cells), 즉, “나쁜 세포(bad cells)”로서 인식하는 보편적인 시각에서 가장 최근에는 “조직

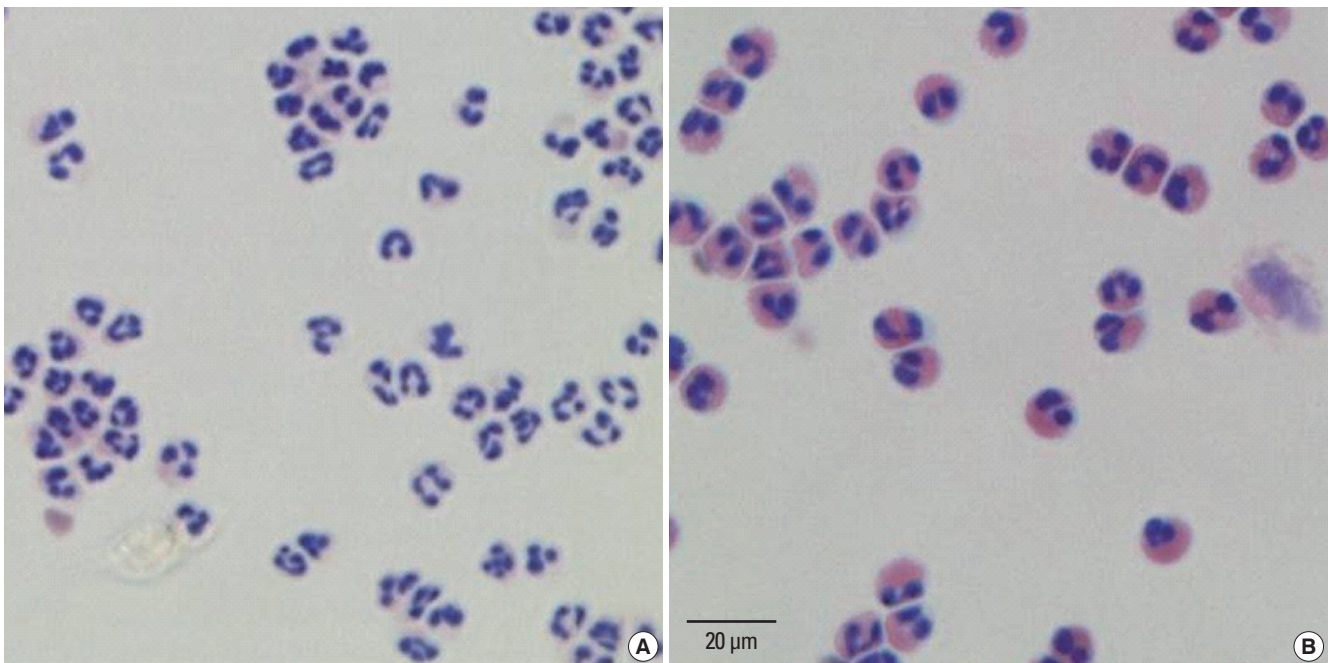


Fig. 1. Purified neutrophils and eosinophils from human peripheral blood. After RBC had been precipitated in 6% dextran-dextrose in 0.1 M EDTA (pH 7.4), the leukocyte-rich cell suspension was layered on a Percoll solution (1.070 g/mL) and centrifuged at 3,500× rpm for 30 min at 4°C. The enriched polymorphonuclear fraction were incubated with anti-CD16 monoclonal antibody-conjugated microbeads (Miltenyi Biotec), and neutrophils (A) and eosinophils (B) were isolated through positively and negative selection, respectively, using a MACS (BD PharMingen).

의 개형과 수선(tissue remodeling·repair)”이란 역할을 수행하는 세포로 재정립하는 증거가 드러나기 시작하고 있다[6]. 그럼에도 불구하고 호산구는 만성적 증증 염증을 동반하는 난치성 질환의 병태·생리 과정에서 여전히 중요한 역할을 수행하며, 실제로 호산구를 제거하거나 호산구의 활성을 차단하는 약물이 상당한 치료효과를 보이고 있다. 지난 10여 년간 호산구만을 선택적으로 제거한 mouse lines와 호산구에서 선택적으로 발현하는 분자를 제거한 여러 종류의 knock out (KO) mice가 제작되어 호산구의 역할을 이해하려는 연구가 진행되어 왔다. 이들 유전적으로 변형된 mice를 호산구 관련 질환의 모델로 이용하고 또한 사람의 호산구의 기능을 차단하는 약물의 개발과 임상·전임상 실험 결과로부터 호산구 관련 질환에서 호산구의 역할을 이해하는데 기여하고 있다. 본 총설에서는 호산구가 직·간접적으로 유발하거나 관여하는 인간의 질환을 소개하고, 이 중에서 현재 임상시험 중이거나 대기 중인 항-호산구 약물과 이들의 임상적 효과를 기술하고자 한다.

본 론

1. 호산구의 발생과 분화

호산구는 다른 혈구세포의 발생과 마찬가지로 골수에서 hematopoietic CD34⁺ stem cells로부터 발생·분화한다. 호산구의 운명을 결정하는데 핵심적인 전사인자는 CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBPs)와 GATA-1이다. C/EBPs는 leucine-zipper domain을 지닌 전사인자인데, 조혈모세포에 발현시킬 경우, 호산구 마커의 발현과 더불어 호산구의 생성과 분화가 유도된다[7]. 이와 일치하여 C/EBPα-KO mice는 호산구가 생성되지 못하였기 때문에[8], C/EBPα가 호산구 계통으로 운명 결정에 핵심 역할을 한다고 간주된다. GATA-1은 두 개의 zinc finger domains를 지니며 이들을 통해 DNA에 결합하여 표적 유전자를 활성화하는 전사인자로서, 적혈구, 골수거대세포(megakaryocytes), 호산구, 비만세포(mast cells)에서 발현된다[9]. GATA-1을 조혈모세포나 제대혈 유래 CD34⁺ cells에 발현시키면 전적으로 호산구로 분화가 유도되며[10], 결정적으로 GATA1 promoter에 존재하는 high affinity GATA-binding sites를 제거하였을 때 혈구세포 중에서 유일하게 호산구만이 제거된 mice (ΔdblGATA mice)가 만들어졌다[11]. 이러한 증거는 GATA-1이 호산구의 운명 결정에 중심적인 역할을 수행하는 것을 의미한다. 일단 호산구로 운명이 결정되어 호산구 전구세포인 eosinophil progenitor (EoP)가 되면 hematopoietic cytokines인 IL-5, IL-3, GM-CSF가 EoP를 증식하고 분화를 촉진한다[12]. 이 중에서 가장 중요한 cytokines은 IL-5인데 IL-5는 호산구의 분화, 이동, 활성화, 생존을 도모하는 호산구 전담 cytokine으로 작용한다. 이러한 이유로 두 개의 humanized anti-IL-5 monoclonal antibodies로 개발된 “mepolizumab”와 “reslizumab”는 호산구 관련 다양한

질환에 치료제로서 적용되어 임상시험 중이다[13]. 한가지 주목할 점은 호산구 운명결정의 master regulators인 C/EBPα와 GATA-1은 major basic protein (MBP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN), CCR3 등의 호산구-특이 유전자 전사를 활성화함에도 불구하고[14,15], 이들 두 개의 master regulators가 호산구의 핵심적이며 가장 최초의 분화 마커라고 간주되는 IL-5Rα 유전자의 발현에 관여한다는 결정적인 증거가 분자적 수준에서 아직 밝혀지지 않고 있다. 예를 들어 C/EBPα가 IL-5Rα promoter를 in vitro에서 활성화하지만, IL-5Rα promoter 내에 C/EBPα에 의한 전사활성을 책임지는 functional sequence motif(s)가 아직 동정되지 않은 상태에 있다. 따라서 두 개의 master regulators에 의한 호산구 운명결정의 분자적 기전은 여전히 오리무중이다.

2. 과다호산구증가증 관련 질환(hypereosinophilia-associated diseases)

혈액이나 조직 혹은 모두에서 발생하는 과다호산구증가증(blood eosinophilia/tissue eosinophilia)은 다양한 질환의 병태·생리 과정에 직·간접적인 관련하고 있다. 비록 과다호산구를 발생하게 하는 병인이 다양하지만 궁극적으로는 골수에서 조혈모생성과정을 통해서 호산구의 발생분화(eosinophilopoiesis)가 증가하고 이에 비례하여 혈액과 조직으로 이동이 증가하기 때문에 과다호산구증가증(hypereosinophilia)이 발생한다. 그러나 일부 호산구성 염증질환의 경우, 호산구의 전구세포인 CD34⁺IL-5Rα⁺ cells이 염증 부위로 이동하여 그곳에서 조성된 미세환경에서 분화가 촉진될 수도 있다. 아래의 내용은 호산구 관련 질환을 사람을 위주로 기술한 것이다. 많은 연구에서 중복적으로 관련 사실을 규명한 관계로 본 총설의 여백상 대표적인 참고문헌만을 참조하여 기술하고자 한다.

1) 염증성 과민증(inflammatory hypersensitivity)

염증성 과민증을 지닌 환자와 정상인과 비교할 때 염증 부위에 존재하지 않았던 호산구가 유입되어 현격하게 증가하는 공통된 특징을 나타낸다.

(1) 천식(asthma)

전통적으로 알레르기 천식 환자의 폐는 호산구성 염증이 주도한다는 보편적인 인식에도 불구하고 호산구와 천식의 가장 중요한 증상인 기도과민성과의 인과관계는 상반된 결과가 도출되고 있다[16]. 그러나 가쁜 숨, 기침, 무호흡의 정도가 지속적이고 심각하게 재발하는 천식발작(asthma exacerbations) 환자인 경우, 항-호산구 치료는 상당한 개선 효과가 나타났다는[17,18]. 이는 호산구성 기도염증이 최소한 특정한 소그룹의 천식과 병인관계를 맺고 있다는 증거로서 제시된다. 천식은 더 이상 단일 질환이 아니라 다양한 증상, 원인, 병태·생리적 특성을 나타내는 매우 이질적인 질환(heteroge-

neous diseases)임을 고려할 때, 설득력이 있다.

(2) 비염(rhinitis)

알레르기 비염 환자의 비강 상피조직에 호산구와 호산구의 산물인 MBP가 축적되어 있고, 비강 조직의 점막에 손상을 입히는 것으로 밝혀졌다. 이는 호산구가 효과세포로서 작용한다는 것을 암시하고 있다[19].

(3) 아토피 피부염(atopic dermatitis)

아토피 피부염을 지닌 환자의 진피에 MBP가 과량으로 존재하며 이는 호산구의 탈과립(degranulation)이 조직손상에 적극적인 역할을 한다는 것을 의미한다[20]. 그러나 mepolizumab를 구강 투여하였을 때 말초혈액에 호산구의 수는 감소하였으나 치료 개선 효과는 없었기 때문에[21], 과다호산구가 이 질환의 병인으로 작용할 것 같지는 않다.

(4) 결막염(conjunctivitis)

각결막염을 지닌 환자의 결막조직에 증가된 호산구가 비정상적으로 분포되어 있으며 호산구의 과립단백질인 ECP가 염증 부위에 증가되었고 혈청 내에 호산구의 또 다른 과립단백질인 EDN의 양이 증가되어 있어 알레르기성 안질환에 호산구의 역할 평가가 이루어져야 한다[22].

2) 기타 염증성 질환

위장관 조직에 호산구의 유입과 축적은 이 질환의 공통된 특징이다. 호산구성 위장관 염증 질환은 혈중 과다호산구(blood eosinophilia)와는 무관하며, 호산구의 수를 조절하는 독립적인 기전이 있을 것으로 예측된다. 특히 호산구가 관련 장기로 유입되는 과정에서 CCR3의 리간드인 eotaxin이 주된 역할을 한다.

(1) 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis)

호산구성 식도염은 식도의 염증반응이다. 호산구와 IL-5, immunoglobulin E (IgE)에 의해서 매개되는 것으로 보아 이 질환의 병태·생리에 호산구가 주된 역할을 할 것으로 제시되었다. 호산구성 식도염은 아토피, 연하곤란(dysphagia) 및 주로 남자에서 식도염 등을 보이며 유병률이 호산구성 위식도역류(gastroesophageal reflux)보다 상대적으로 높다는 점에서 호산구성 위식도역류와 구별된다. Humanized anti-IL-5 치료법으로 식도의 호산구 수를 줄이는데 효과가 있다[23].

(2) 궤양성 대장염(ulcerative colitis)

호산구는 정상인의 소장 및 대장의 점막에 항상 존재하며 오히려 그 수가 혈액과 골수에서 보다 더 많이 분포한다. IL-5R⁺ cells이

궤양성 대장염 환자의 점막에 매우 증가되어 있고 특히 호산구에서 분비된 과립 단백질이 많은 양으로 검출되었다[24].

(3) 크론병(Crohn's disease, CD)

크론병은 입에서 항문에 이르기까지 위장관계에 손상을 일으키는 만성적인 염증질환이며 다양한 증상을 유발한다. 정상적인 사람의 소장의 점막에도 많은 수의 호산구가 존재하지만 크론병 환자인 경우 크게 증가되어 있다. 최근에 동물모델에서 호산구를 유입을 차단하는 anti-CCR3 monoclonal antibody (mAb)를 처리하였을 때, 호산구의 유입이 차단되고 주상세포(goblet cells)로의 분화가 억제되면서 치료효과를 나타낸 보고가 있다[25].

(4) 근위축증(Duchenne's muscular dystrophy, DMD)

만성염증은 일부 근위축증의 특징 중에 하나인데 호산구의 존재는 calpain에 의해서 유발되는 “limb-girdle muscular dystrophy 1A (LGMD1A)”의 특징이다. 이러한 유형의 염증부위에 거의 호산구가 전적으로 유입되어 있음이 관찰된다[26].

(5) 특발성 근염(idiopathic myositis)

특발성 근염은 골격근에 호산구의 유입과 염증을 지닌 병리적 특성을 지니는데 종종 기생충 감염과 전신질환, 약물 복용과 관련되어 나타난다. 진단은 염증 부위에 호산구의 유입 유무로 판단한다[27].

3) 장기이식거부반응(transplant rejection)

폐, 심장, 각막, 피부, 간, 신장 등의 장기를 이식할 때와 특히 이들 장기에 대한 거부반응이 나타날 때 말초혈액과 장기 주변의 체액에 호산구의 유입과 호산구의 활성화가 관찰된다[13,28]. 이러한 이유는 이식된 장기의 조직에서 호산구를 유입하는 eotaxin 등의 신호분자를 분비하기 때문일 것이라고 추정한다. 주요 관심은 장기이식거부 반응에 호산구의 활성화가 어떻게 작용하느냐 하는 것이다. 호산구가 이식 초기에 면역억제적인 개형·수선 등의 역할을 할 것이냐, 아니면 거부 반응을 책임지는 alloreactive T effector cells를 유입하고 활성화하는데에 기여할 것인가라는 사실 관계 규명이 필요하다.

4) 암(cancer)

오래 전부터 호산구는 혈액암과 고형암 조직에 과다호산구증상이 관찰되었다. 이렇게 악성종양조직에 호산구의 침윤을 “tumor-associated tissue eosinophilia (TATE)”라 하는데, 좋은 혹은 나쁜 예후를 모두 지니는 것으로 알려져 있으나 그 관련 기전은 거의 미지의 세계이다[29]. TATE는 암의 유형에 따라 호산구의 유입 여부가 달라지는데 일반적으로 췌장, 방광, 간, 신장, 유방, 피부에서 발생한 암 조직은 과다 호산구의 유입이 거의 항상 관찰된다. 반면에 대장, 뇌, 위, 구강, 비강, 자궁, 자궁경부, 폐에 암이 발생하면 호

산구가 줄어들거나 사라진다[13]. 전자나 후자 모두 호산구가 항암 작용과 암 생성 진행을 촉진할 수 있다. 그러나 호산구는 과립단백질과 기타 면역조절물질을 세포내 과립에 다량 함유하고 있기 때문에 호산구의 파괴적인 ‘end-stage effector’ 기능을 통해서 암세포를 파괴하거나 성장을 제한하는 항암적인 효과를 지닐 수 있다. 반면에 암세포를 표적으로 하는 Th1 반응을 막거나, 종양에 의해 매개되는 Th2 반응을 증가시키거나, T regulatory cells (Tregs)의 팽창과 활성화, T effector cell anergy를 통해서 종양을 표적으로 발생하는 면역반응을 억제함으로써 종양 증식을 촉진하는 결과를 초래할 수도 있다. 따라서 호산구와 종양세포 사이의 분자적인 상호작용이 규명되어야만 호산구를 표적으로 하는 새로운 치료법을 기대할 수 있을 것이다[13,29].

5) 과다호산구증가증(hypereosinophilia)

과다호산구증가증은 혈액이나 조직 혹은 모두에서 알레르기 발생, 기생충 감염 등의 알려진 원인이 아닌 이유로 인하여 호산구가 병리과정에서 일차적인 역할을 수행하는 것으로 생각되는 증상이며, 상당히 다양하고 이질적인 유형의 질환으로서 심장, 위장관, 중추신경계 등에 기능장애가 발생한다[30]. 혈중 호산구의 수치가 $1,500 / \text{mm}^3$ 이상으로 6개월 동안 나타난다.

(1) 만성 호산구성 백혈병(chronic eosinophilic leukemia, CEL)

이 질환은 “t(1;4) (q44;q12)” 형태의 염색체 상호전좌(reciprocal chromosomal translocation)가 발생함으로써 *FIPIL1*과 *PDG-FRA*의 유전자가 융합되고 이로 인하여 protein tyrosine kinase (PTK)가 활성화되기 때문인 것으로 밝혀졌다[31].

(2) 과호산구성증후군(hypereosinophilic syndrome, HES)

알레르기 질환, 약물과민증, 기생충 감염, HIV 감염, 혈액암 등의 원인이 아닌 이유로 과혈중호산구증($>1,500 / \text{mm}^3$)을 지니며 이것이 주된 이유로 다양한 장기에 장애가 나타나는 질환이다. 이 증후군은 호산구의 수를 감소시키는 약물에 의해서 상당한 개선 효과를 보인다.

6) 감염(infection)

호산구는 전통적으로 기생충 감염뿐만 아니라, 바이러스, 박테리아, 균류에 의한 감염에 반응하여 관련 조직과 혈중에 그 수가 증가한다. 호산구는 toll-like receptors (TLRs)의 발현을 통해서 이들 병원균을 인지하고 죽이며 청소할 수 있는 능력을 지닌다[32].

(1) 장내기생충 감염(helminth infection)

흡충에 속하는 십이지장충인 *Necator americanus*를 자원자에게 감염시킬 경우, 혈중 호산구 수치가 7-9주에 정점에 도달하며 이

러한 호산구 증가는 거의 모든 기생충의 감염 시 나타난다[33]. 그리고 호산구가 보유하고 있는 세포독성적 과립단백질은 *in vitro*에서 기생충을 죽이기 활성을 지니는 이유로 호산구의 신체에서의 주된 역할이 기생충 감염으로부터 보호해 주는 기능을 지니는 것으로 오랫동안 인식되어 왔음에도 불구하고, 이러한 역할이 *in vivo*에서도 일어날 것이라는 사실을 뒷받침하는 결정적인 증거는 없다. 오히려 최근에 선충류(nematodes) 계통인 *Trichinella spiralis*를 감염시킨 동물모델에서 호산구는 Th2 immunity를 증진하고 반면에 대식세포(macrophage)와 호중구의 역할을 제한함으로써 선충류 기생충의 성장과 생존을 증진한다는 보고도 있다[34]. 따라서 기생충에 대한 신체 방어기전으로서 호산구가 다른 백혈구와 비교하여 진화적으로 늦게 생성되었다는 개념은 재정립이 필요한 시점에 와 있다.

(2) 바이러스 감염(viral infection)

RNA virus인 respiratory syncytial virus (RSV)는 영아와 아동의 하부기도에 가장 흔하게 감염하는 바이러스로서 RSV의 감염 시 호산구의 폐로 유입이 두드러지고 cysteinyl leukotrienes (CysLTs)와 ECP와 같은 알레르기 염증과 관련되어 있는데 이러한 분자는 주로 호산구에서 유래되는 것으로 알려졌다[35]. 또한 호산구의 과립단백질 중 EDN은 RNase 활성을 지니고 있어 직접 RNA genome을 분해하는 능력을 지닌다[36]. Rhinovirus는 천식의 중증도와 발작에 지대한 영향을 미치는 일반 감기 바이러스로서 호산구는 기도상피조직과 대식세포와 더불어 가장 중요한 면역 반응을 일으키는 세포이다.

(3) 박테리아 감염(bacterial infection)

호산구의 과립단백질인 MBP와 ECP는 항-박테리아 강력한 활성을 지닌다. 또한 호산구는 식세포작용(phagocytosis)을 하지 못하거나 이러한 능력이 매우 제한되어 있기 때문에, 호산구의 미토콘드리아와 MBP, ECP로 구성된 그물망인 소위 “eosinophil extracellular traps (EETs)”라는 방식으로 항-박테리아 활성을 나타내는 것으로 알려졌다[37].

(4) 진균 감염(fungal infection)

진균성 부비강염(fungal sinusitis)을 앓고 있는 환자의 기도과 혈청에 호산구의 수와 호산구 과립단백질인 ECP의 생성이 현격하게 증가되어 있는 것으로 보아 호산구가 진균의 호흡기 감염에 대한 면역반응의 상당부분을 차지한다고 추정된다[38].

7) 생식(reproduction)

(1) 조기진통(pre-term labor)

양수에 많은 수의 호산구를 지니면서 조기진통을 겪는 임신부

는 적은 수의 호산구를 지닌 환자보다 조기분만의 위험성이 높다는 보고가 있다[39]. 이러한 사실에 근거하여 호산구가 양수의 존재하는 주요 백혈구일 경우, 호산구와 조기진통/조기분만의 인과관계가 추적되고 있다.

(2) 자궁내막증(endometriosis)

자궁내막증은 자궁강(uterine cavity) 밖에서 양성 종양 성격의 자궁내막샘과 중간엽조직이 발생하는 것을 특징으로 하고 있다. 호산구는 정상적인 자궁내막에 생리 전과 생리 동안에 그 수가 증가하고 또한 자궁내막증의 조직에서 특히 EPX를 탈과립 중인 호산구(degranulating eosinophils)가 증가되어 있다. 연구에 따르면 호산구는 자궁내막증에서 조직을 파괴하는 역할이 아니라 관련 조직의 개형·수선에 주로 참여하는 것으로 알려졌다[40]. 이러한 사실은 앞서 호산구가 Lee 등이 제시하였던 “조직의 개형과 수선(tissue remodeling·repair)”의 역할을 수행하는 세포로서 자리매김을 하는데 일조하고 있다[2,6].

8) 자가면역 질환(autoimmune diseases)

(1) 자가면역 췌장염(autoimmune pancreatitis)

호산구성 췌장염은 지금까지 10건 미만으로 보고된 매우 드문 질환이다. 이 경우 호산구성 염증이 췌장 내 여러 조직내에서 관찰되며 매우 다양한 병인을 지닌다. 호산구성 췌장염을 앓고 있는 환자는 말초혈액의 과다호산구증가증, 증가된 혈청 IgE, 특히 위장관계를 비롯한 다른 장기에 호산구의 침윤 등의 징후를 보인다[41]. 그러나 최근 보고에 따르면 만성 췌장염에서 과다호산구증의 발생은 특이한 경우가 아니며 자가면역 췌장염에서 과다호산구증의 발생빈도는 비-자가면역 췌장염의 그것보다 의미 있게 높게 나타나는 것으로 보아 자가면역기전 혹은 췌장염과 섬유화의 진행과 관련 있을 것으로 추론된다[42].

(2) 시속신경수염(neuromyelitis optica)

시속신경수염 환자의 조직병리 연구를 통해서 호산구가 염증조직의 혈관주위에 집중적으로 분포하고 있었는데 이 환자의 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)을 보았더니 호산구를 유인하는 chemokines인 eotaxin-2, eotaxin-3, 호산구 과립단백질인 ECP의 양이 건강한 사람, 재발성다발성경화증 환자, 2차 진행 중인 다발성경화증 환자보다 훨씬 높게 나타나서 CSF에는 호산구를 선별적으로 활성화하는 메커니즘이 존재할 것이라고 암시하고 있다[43].

(3) 피부경화증(scleroderma)

호산구성 근막염(eosinophilic fasciitis, EF)라 알려진 피부경화증은 염증 부위에 호산구가 과도하게 침윤되어 있는 임상적 징후를 보인다[44].

3. 호산구 질환의 표적화된 치료법

호산구는 핵의 모양 및 특징적인 과립의 염색 등 형태학적으로 독특한 특색을 지니는 것 이외에 다른 과립구와 확연하게 구별되는 독특한 마커 단백질을 세포표면에 발현한다. 이러한 세포표면에 존재하는 호산구-특이적인 마커를 치료표적으로 하여 현재 호산구 관련 질환이나 호산구성 염증 치료를 위한 다양한 약물이 개발되고 임상시험 중에 있다. 대표적인 마커로서 IL-5Rα (CD125), CCR3 (CD193), Siglec-8, EMR1, C3a receptor, cysteinyl leukotriene type 1 receptor, platelet-activating factor receptor, CRTH2 (type2 prostaglandin D₂ receptor) 등이 있다. 이들 마커 단백질의 기능을 억제할 때, 호산구의 생성과 증식, 이동, 활성화, 생존 등을 제어할 수 있다. 우선 임상시험 중인 항-호산구(anti-eosinophils) 약물을 Table 1에 소개하고, 임상시험을 기다리고 있는 후보 약물을 기술하였다. 다만 본 종설의 제한된 여백으로 인하여 약물의 양, 시기, 기간 등의 ‘administration regime’은 생략한다.

IL-5는 호산구의 증식, 분화, 이동, 활성화, 생존 등 호산구가 생성되면서 죽을 때까지 전과정을 책임지는 유일한 cytokine이다. 따라서 IL-5는 호산구 관련 질환과 염증을 치료하는데 첫 번째 고려대상이 된 물질이다. 현재 두 종류의 humanized anti-IL-5 antibodies가 개발되어 있다.

1) Mepolizumab

Mepolizumab는 mouse complementarity-determining region (CDR)과 human immunoglobulin heavy/light chain이 연결된 humanized mAb (IgG₁)이다. 임상적 지표에 따른 소그룹으로 나누지 않은 천식 환자를 대상으로 진행되었던 초기 임상시험에서 이 약물은 천식의 가장 중요한 임상적 지표인 기도과민성을 완화하지 못하였다[16]. 그러나 호산구성 기도염증을 앓고 있는 난치성 천식 환자를 대상으로 무작위배정 비교임상시험(double-blind, placebo-controlled clinical trial) 방식으로 투여했을 경우 천식 발작(asthma exacerbations)을 상당히 완화하였고[18], 최근에 대규모로 유지한 호산구성 염증/난치성 환자를 대상으로 다중시설에서 진행한 임상시험에서도 유사한 효과를 보여 호산구성 난치성 천식치료제로서의 전망을 밝게 하였다[17]. Mepolizumab를 F1P1L1-PDG-FRA-negative HESs를 지닌 환자를 대상으로 무작위배정 비교임상시험 방식으로 투여하였을 때 코르티코스테로이드를 덜 사용하는 효과를 지닌 약물(corticosteroid-sparing agent)로 평가되었다[45]. 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis, EoE)을 지닌 소규모의 환자를 대상으로 특별한 치료제가 없는 경우에 이용하는 동정적 사용(compassionate use) 시험에서 염증조직의 호산구의 수치가 감소되었으며 연하곤란과 구토 증세가 상당히 완화되었다. HESs에 포함되는 Churg-Strauss syndrome (CSS)을 지닌 환자를 대상으로 시행한 동정적 사용시험에서 mepolizumab는 CSS 발작을 줄

Table 1. Anti-eosinophil agents under clinical trials

Drug in clinical trials	Target	Company	Disease of clinical trials	Reference
Mepolizumab ^①	Humanized anti-IL-5 mAb	GlaxoSmithKline	Asthma	16-18
			F1P1L1-PDGFR α -negative HESs	45
			Eosinophilic esophagitis	13
			Churg-Strauss syndrome (CSS)	46
			Nasal polyposis	13
			Atopic dermatitis	13
Reslizumab	Humanized anti-IL-5 mAb	Teva Pharmaceuticals	Asthma	48
			Nasal polyposis	49
			Eosinophilic esophagitis	13
			HESs	50
Benralizumab	Humanized anti-IL-5R α mAb	MedImmune	Asthma	52
Alemtuzumab	Anti-CD52	Bayer	Eosinophilia HES	53 13
Alefacept	Fusion protein of CD58 and human IgG1 Fc	Astellas Pharma	Atopic eczema	54
Omalizumab	Anti-IgE mAb	Novartis/Genentech	Asthma	55
Pitrakintra	IL-4/IL-13 receptor antagonist	Aerovance	Asthma	56
TPI ASM8	Antisense CCR3 and common β chain	Pharmaxis	Asthma	57
Imatinib	Inhibitor of BCR-ABL protein tyrosine kinase	Novartis	F1P1L1-PDGFR α -positive HESs	31

이고 corticosteroid-sparing 효과를 나타내었다[46]. Mepolizumab는 비용종증(nasal polyposis, NP)인 경우도 비용종을 감소시키는 등 난치성 호산구성 비염의 치료제로서 가치가 있는 것으로 평가되었다. 그러나 아토피성피부염에는 증상을 완화하는 효과가 없는 결과가 발표되었다[47].

2) Reslizumab

Reslizumab는 다중시설에서 진행된 무작위배정 비교임상시험에서 스테로이드 약물이 투여되는 중증 천식환자의 폐기능을 상당히 호전시켰으며[48], 비염을 지닌 환자인 경우 단 한번의 투여로 비용종을 감소시켰다[49]. HESs를 지닌 소수의 환자를 대상으로 동정적 사용 시험에서 과다호산구증가증과 임상적 증상을 완화시켰다[50]. 또한 호산구성 식도염을 지닌 어린이를 대상으로 reslizumab의 투여는 식도의 호산구를 감소와 더불어 증상을 호전시켰다[13].

3) Benralizumab

Benralizumab는 humanized anti-human IL-5R α mAb로서 IL-5R을 통한 신호전달과 IL-5의 결합을 억제하는 효과를 지니며 이 항체에 fucose가 없는 nonfucosylated Ab인 관계로 human Fc γ IIIa에 결합하여 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)를 도모하는 활성을 지닌 것으로 알려졌다[51]. 임상1기 시험에서 benralizumab는 혈중 호산구와 혈청 ECP의 양을 감소시켰으나 백혈구의 감소, 인후염의 발생, creatine phosphokinase (CPK)의 혈중농도가 증가하는 부작용이 발생함이 보고되었다[52]. Ben-

ralizumab는 현재 천식에 한정하여 임상시험 중이지만 곧 HES 환자를 대상으로 확대될 것으로 기대하고 있다.

4) Alemtuzumab

Alemtuzumab는 호산구를 비롯하여 T cells, B cells, 단구(monocytes), 대식세포, natural killer (NK) cells에 존재하는 CD52에 대한 항체이다. 이 약물은 현재 B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL)의 치료제로서 승인을 받기는 했지만 미국 FDA로부터 심각한 혈구세포감소증(cytopenia)을 유발한다는 경고를 받은 상태이다. HES를 소수의 환자를 대상으로 한 몇 차례의 증례보고(case report)가 있는데, 호산구를 감소시키는 효과가 있었다[53].

5) Alefacept

Alefacepts는 CD58의 첫번째 extracellular domain (ECD)과 human IgG $_1$ Fc와의 fusion protein이다. T cells의 CD2와 Fc γ R에 결합함으로써 T cells의 활성화와 세포사를 유도한다. 아토피 피부염 환자에게 투여되었을 때 혈중 T cells의 수와 활성화를 감소시켰으며 동시에 피부 염증 부위에 IL-5, IL-13의 양도 감소되었고 동시에 호산구의 유입도 감소되었다. Alefacept가 호산구에 직접 작용했다기 보다 T cells의 작용의 억제로 인한 2차 효과인 것으로 간주된다[54].

6) Omalizumab

Omalizumab는 IgE에 대한 항체로 알레르기 천식을 치료하기

위해 승인된 약물이다. 비만세포, 호염세포(basophil), 그리고 수지상 세포의 FcεR1에 작용을 억제하는 것으로 알려졌지만 호산구에 대한 효과는 거의 알려져 있지 않다. Omalizumab는 혈중, 객담, 폐조직에서 호산구 수치의 감소에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다[55].

7) Pitrakintra

Pitrakintra는 두 개의 점돌연변이를 지닌 IL-4 variant로서 IL-4/IL-13 receptor의 antagonist로 작용한다. 천식환자를 대상으로 무작위배정 비교임상시험 결과 폐기능의 호전은 있었으나 혈중, 객담, 폐조직에서 호산구 수치를 떨어뜨리지는 못한 것으로 보고되었다[56].

8) TPI ASM8

TPI ASM8는 CCR3 mRNA와 IL-3, IL-5, GM-CSF receptor의 common β chain (βc) mRNAs에 대한 두 종의 phosphorothionate antisense oligonucleotides이다. 경증의 천식환자를 대상으로 투여하였을 때 초기 및 후기 천식 반응이 현저히 감소되었고 또한 CCR3 및 βc의 발현 감소와 더불어 혈중, 객담, 폐조직에서 호산구 수치가 감소되었다[57]. 더구나 별다른 부작용이 없었기 때문에 현재 추가적인 임상연구가 진행 중이다.

9) Imatinib

Imatinib는 Gleevec 혹은 Glivec (Novartis Inc., Switzerland)의 상품명으로 잘 알려진 만성골수성백혈병의 치료제이다. 이 약물은 염색체9와 염색체22 사이에 상호 맞교환으로 발생한 소위 Philadelphia chromosome (Ph)에서 BCR-ABL fusion gene의 protein tyrosine kinase (PTK)의 rational drug design 방식으로 개발된 저해제로 1991년 FDA에서 승인되었다. Imatinib는 차후에 다른 질환의 치료제로서도 FDA 승인 받았는데, FIP1L1-PDGFR fusion gene을 지닌 신생물 질환도 이에 포함된다. 동시에 Imatinib는 FDA가 승인한 최초의 HES의 치료제이기도 하다. 이 fusion gene을 지닌 HES 환자 11명 중 10명이 Imatinib에 의해서 완전히 치유되었다고 보고되었다[31].

10) 전임상단계의 후보 약물

Anti-Siglec-8은 호산구의 세포사를 유도하는 능력을 지니는데, 호산구가 특히 위장관 계통과 같은 조직에 축적되면서 과다호산구증가증의 병인으로서 작용하기 때문에 호산구의 세포사는 중요한 의미를 지닌다. CCR3는 리간드인 eotaxin (CCL11)에 반응하여 호산구의 이동과 관련하여 가장 중요한 G protein-coupled receptor (GPCR)인데 현재 몇 개의 CCR3의 antagonists가 개발되었고[58], CCR3-eotaxin 관계를 끊는 항체와 소분자 약물이 임상시험 중이

다. Very late antigen 4 (VLA-4)는 호산구가 조직으로 침윤하는 과정에서 내피세포에 접착을 책임지는 호산구 막단백질인데 VLA-4의 기능을 차단하면 호산구의 침윤이 차단되는 전임상결과가 있다[59]. VLA-4에 대한 mAb인 Natalizumab (Biogen Idec Co)를 다발성경화증(multiple sclerosis, MS) 환자에게 투여 시 부작용이 나타났기 때문에 과다호산구증가증의 치료에 적용하는 연구가 지연되고 있다[60]. 마지막으로 prostaglandin D₂ (PGD₂)의 수용체인 CRTH2도 역시 골수 밖으로 호산구의 이동과 호산구의 활성화에 관여한다. 현재 CRTH2에 대한 다수의 저해제가 개발 중이고[61] 일부는 호산구 관련 질환의 치료를 위한 임상시험을 기다리고 있다[62].

결론

호산구성 염증은 종종 장기간의 치료를 필요로 하는 만성 질환과 관련되어 있으며 사망률이 높으며 현재의 치료법은 그 효과가 제한적이다. 이러한 만성질환에서 호산구 역할의 이해가 증대와 더불어 호산구의 표적화를 타당화하는 연구가 병행되어야 할 것이다. 한편으로 호산구의 생성, 기능, 이동을 주관하는 분자들이 속속 밝혀지면서 항-호산구 활성을 지닌 유망한 새로운 치료 약물이 개발되고 있다. 대표적으로 anti-IL-5와 CCR3 antagonist가 있으며 이들은 다양한 호산구성 질환의 치료를 위해 시험 중이며, 이들 약물은 높은 유병률을 보이는 천식의 일부 소그룹과 과다호산구증가증에 대하여 매우 높은 치료 효과를 보이고 있다. 그러나 드문 질환인 경우 대규모로 환자를 유치하고 또한 약물 도스와 처리 방식에 따라서 일관성 있는 결과를 도출하는데 어려움을 겪고 있다. 앞으로 이러한 점을 개선하고 동시에 새로운 표적 혹은 약물에 대한 반응을 모니터링하고 예측할 수 있는 마커의 발굴이 필요하다.

ACKNOWLEDGEMENTS

본 연구는 National Research Foundation (2011-0014580)에서 지원을 받아 수행하였다. 사진을 제공한 한양대학교 분자생명과학부 엄태기 학생과 편집을 도와준 강진현 박사, 그리고 호산구 분리를 위한 혈액을 공급한 순천향대학교 호흡기내과 김도진 교수에게 감사의 표시를 전한다.

REFERENCES

1. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP, Lee NA. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:563-75.
2. Lee JJ, Jacobsen EA, Ochkur SI, McGarry MP, Condjella RM, Doyle AD, et al. Human versus mouse eosinophils: "that which we call an eosino-

- phil, by any other name would stain as red". *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:572-84.
3. Meeusen EN, Balic A. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites?. *Parasitol Today* 2000;16:95-101.
 4. Gleich GJ. The eosinophil and bronchial asthma: current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:422-36.
 5. Liu LY, Sedgwick JB, Bates ME, Vrtis RF, Gern JE, Kita H, et al. Decreased expression of membrane IL-5 receptor alpha on human eosinophils: I. Loss of membrane IL-5 receptor alpha on airway eosinophils and increased soluble IL-5 receptor alpha in the airway after allergen challenge. *J Immunol* 2002;169:6452-8.
 6. Jacobsen EA, Helmers RA, Lee JJ, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood* 2012;120:3882-90.
 7. Muller C, Kowenz-Leutz E, Grieser-Ade S, Graf T, Leutz A. NF-M (chicken C/EBP beta) induces eosinophilic differentiation and apoptosis in a hematopoietic progenitor cell line. *EMBO J* 1995;14:6127-35.
 8. Zhang DE, Zhang P, Wang ND, Hetherington CJ, Darlington GJ, Tenen DG. Absence of granulocyte colony-stimulating factor signaling and neutrophil development in CCAAT enhancer binding protein alpha-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:569-74.
 9. Tsai FY, Orkin SH. Transcription factor GATA-2 is required for proliferation/survival of early hematopoietic cells and mast cell formation, but not for erythroid and myeloid terminal differentiation. *Blood* 1997;89:3636-43.
 10. Hirasawa R, Shimizu R, Takahashi S, Osawa M, Takayanagi S, Kato Y, et al. Essential and instructive roles of GATA factors in eosinophil development. *J Exp Med* 2002;195:1379-86.
 11. Yu C, Cantor AB, Yang H, Browne C, Wells RA, Fujiwara Y, et al. Targeted deletion of a high-affinity GATA-binding site in the GATA-1 promoter leads to selective loss of the eosinophil lineage in vivo. *J Exp Med* 2002; 195:1387-95.
 12. Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF. *Blood* 1989;73:1504-12.
 13. Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, Gauvreau GM, Gleich GJ, Henkel T, et al. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:563-71.
 14. Yamaguchi Y, Zon LI, Ackerman SJ, Yamamoto M, Suda T. Forced GATA-1 expression in the murine myeloid cell line M1: induction of c-Mpl expression and megakaryocytic/erythroid differentiation. *Blood* 1998;91: 450-7.
 15. Uhm TG, Kim BS, Chung IY. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:68-79.
 16. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8.
 17. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
 18. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
 19. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:867-75.
 20. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venencie PY, Gleich GJ. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985; 313:282-5.
 21. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:693-6.
 22. Bonini S, Magrini L, Rotiroti G, Lambiase A, Tomassini M, Rumi C, et al. The eosinophil and the eye. *Allergy* 1997;52:44-7.
 23. Forbes E, Smart VE, D'Aprile A, Henry P, Yang M, Matthaei KI, et al. T helper-2 immunity regulates bronchial hyperresponsiveness in eosinophil-associated gastrointestinal disease in mice. *Gastroenterology* 2004; 127:105-18.
 24. Carvalho AT, Elia CC, de Souza HS, Elias PR, Pontes EL, Lukashok HP, et al. Immunohistochemical study of intestinal eosinophils in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:120-5.
 25. Masterson JC, McNamee EN, Jedlicka P, Fillon S, Ruybal J, Hosford L, et al. CCR3 Blockade Attenuates Eosinophilic Ileitis and Associated Remodeling. *Am J Pathol* 2011;179:2302-14.
 26. Sewry CA. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis. *Acta Neuropathol* 2010;120:343-58.
 27. Krahn M, Lopez de Munain A, Streichenberger N, Bernard R, Pêcheux C, Testard H, et al. CAPN3 mutations in patients with idiopathic eosinophilic myositis. *Ann Neurol* 2006;59:905-11.
 28. Riise GC, Scherstén H, Nilsson F, Ryd W, Andersson BA. Activation of eosinophils and fibroblasts assessed by eosinophil cationic protein and hyaluronan in BAL. Association with acute rejection in lung transplant recipients. *Chest* 1996;110:89-96.
 29. Gatault S, Legrand F, Delbeke M, Loiseau S, Capron M. Involvement of eosinophils in the anti-tumor response. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:1527-34.
 30. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:45-9.
 31. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
 32. Wong CK, Cheung PF, Ip WK, Lam CW. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:85-96.
 33. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:30-7.
 34. Gebreselassie NG, Moorhead AR, Fabre V, Gagliardo LF, Lee NA, Lee JJ, et al. Eosinophils preserve parasitic nematode larvae by regulating local immunity. *J Immunol* 2012;188:417-25.
 35. Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, Brooker RJ, Helms PJ. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:555-8.
 36. Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol* 2001;70:691-8.
 37. Yousefi S, Gold JA, Andina N, Lee JJ, Kelly AM, Kozlowski E, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med* 2008;14:949-53.
 38. Feger TA, Rupp NT, Kuhn FA, Ford JL, Dolen WK. Local and systemic eosinophil activation in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:221-5.
 39. Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Lamont R, Bytautiene E, Garfield RE, et al. The Clinical significance of eosinophils in the amniotic fluid in

- preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:320-9.
40. Blumenthal RD, Samoszuk M, Taylor AP, Brown G, Alisaukas R, Goldenberg DM. Degranulating eosinophils in human endometriosis. *Am J Pathol* 2000;156:1581-8.
 41. Abraham SC, Leach S, Yeo CJ, Cameron JL, Murakata LA, Boitnott JK, et al. Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2003;27:334-42.
 42. Wang Q, Lu CM, Guo T, Qian JM. Eosinophilia associated with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2009;38:149-53.
 43. Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neutromyelitis optica. *Neurology* 2004;63:2363-70.
 44. Jarratt M, Bybee JD, Ramsdell W. Eosinophilic fasciitis: an early variant of scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:221-6.
 45. Rothenberg ME, Klion AD, Roufousse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215-28.
 46. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1336-43.
 47. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Bihari IC, Katzer K, Laifaoui J, et al. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:290-4.
 48. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1655-9.
 49. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammerberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1133-41.
 50. Klion AD, Law MA, Noel P, Kim YJ, Haverty TP, Nutman TB. Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:2939-41.
 51. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1344-1353.
 52. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1237-1244.
 53. Sefcick A, Sowter D, DasGupta E, Russell NH, Byrne JL. Alemtuzumab therapy for refractory idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2004;124:558-9.
 54. Simon D, Wittwer J, Kostylina G, Buettiker U, Simon HU, Yawalkar N. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:423-4.
 55. van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 2009;64:72-80.
 56. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422-31.
 57. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Baatjes A, Cote J, Deschesnes F, et al. Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:952-8.
 58. Blanchard C, Wang N, Stringer KE, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-47.
 59. Okigami H, Takeshita K, Tajimi M, Komura H, Albers M, Lehmann TE, et al. Inhibition of eosinophilia in vivo by a small molecule inhibitor of very late antigen (VLA)-4. *Eur J Pharmacol* 2007;559:202-9.
 60. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-80.
 61. Sugimoto H, Shichijo M, Iino T, Manabe Y, Watanabe A, Shimazaki M, et al. An orally bioavailable small molecule antagonist of CRTH2, ramatroban (BAY u3405), inhibits prostaglandin D2-induced eosinophil migration in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:347-52.
 62. Schuligoi R, Sturm E, Luschnig P, Konya V, Philipose S, Sedej M, et al. CRTH2 and D-type prostanoid receptor antagonists as novel therapeutic agents for inflammatory diseases. *Pharmacology* 2010;85:372-82.