Potencjalnie ochronna rola eozynofilów w zakażeniach wirusami oddechowymi

Potentially protective role of eosinophils in respiratory virus infections

JONATAN RATAJ[1], MACIEJ CHAŁUBIŃSKI[1], MATEUSZ GAWRYSIAK[1*]

[1] Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź
* Autor korespondencyjny

Streszczenie

Eozynofile, jedne z kluczowych granulocytów układu odpornościowego, są zazwyczaj kojarzone z reakcjami na infekcje pasożytnicze oraz z chorobami alergicznymi, takimi jak astma. W ostatnich badaniach zwrócono uwagę na ich rolę w odpowiedzi na wirusy oddechowe, które często wywołują zaostrzenia astmy. Eozynofile produkują i wydzielają różnorodne cząsteczki o działaniu przeciwwirusowym, takie jak RNazy oraz reaktywne formy azotu i tlenu. Ich zdolność do infiltracji tkanek w odpowiedzi na stany zapalne, wspomagana przez cytokiny i chemokiny, prawdopodobnie czyni je ważnym elementem w ochronie przed wirusami takimi jak wirus syncytialny, rinowirus, wirus grypy i paragrypy. W kontekście COVID-19, badania sugerują, że eozynofile mogą pełnić funkcję biomarkerów, z eozynopenią wskazującą na cięższy przebieg choroby, a ich zwiększona liczba wiąże się z korzystniejszym rokowaniem. W artykule tym omawiamy różnorodne funkcje eozynofilów w infekcjach wirusowych oraz ich potencjalną rolę jako biomarkerów prognostycznych w kontekście chorób wirusowych i alergicznych.

Słowa kluczowe: eozynofile, zakażenie wirusem oddechowym, wirus oddechowy, syncytialny wirus oddechowy, rinowirus, wirus grypy, wirus paragrypy, COVID-19, astma alergiczna, biomarkery

Summary

Eosinophils, one of the key granulocytes of the immune system, are typically associated with responses to parasitic infections and allergic diseases such as asthma. Recent studies have highlighted their role in responding to respiratory viruses, which often trigger asthma exacerbations. Eosinophils produce and secrete a variety of antiviral molecules, including RNases and reactive nitrogen and oxygen species. Their ability to infiltrate tissues in response to inflammatory conditions, supported by cytokines and chemokines, makes them an important element in protecting against viruses such as respiratory syncytial virus, rhinovirus, influenza and parainfluenza. In the context of COVID-19, studies suggest that eosinophils may serve as biomarkers, with eosinopenia indicating a more severe disease course, while an increased eosinophil count is associated with better prognosis. This article discusses the diverse functions of eosinophils in viral infections and their potential role as prognostic biomarkers in the context of viral and allergic diseases.

Key words: eosinophils, respiratory virus infection, respiratory virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, influenza virus, parainfluenza virus, COVID-19, allergic asthma, biomarkers

© Alergia Astma Immunologia 2024, 29(4) 148-160

www.alergia-astma-immunologia.pl

OPEN ACCESS

CC BY NC

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Mateusz Gawrysiak

Klinika immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
e-mail: mateusz.gawrysiak@umed.lodz.pl

Wykaz skrótów

ACE-2 – konwertaza angiotensyny 2 (*ang. angiotensin-converting enzyme 2*)

AEC – bezwzględna liczba eozynofili (*ang. absolute eosinophil count*)

APC – komórki prezentujące antygen (*ang. antigen presenting cells*)

APS-1 – autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruczołowej typu 1 (*ang. autoimmune polyendocrine syndrome*)

ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej (*ang. acute respiratory distress syndrome*)

BAL – badania popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (*ang. bronchoalveolar lavage*)

CCL11 – chemokina CCL11 (*ang. chemokine CCL11*)

CCL24 – chemokina CCL24 (*ang. chemokine CCL24*)

CCL5 – RANTES (*ang. Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*)

CoV – koronawirus (*ang. coronavirus*)

COVID-19 – choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (*ang. coronavirus disease 2019*)

DC – komórki dendrytyczne (*ang. dendritic cells*)

ECP – kationowe białko eozynofilów (*ang. eosinophil cationic protein*)

EDN – neurotoksyna pochodząca z eozynofilów (*ang. eosinophil-derived neurotoxin*)

EPO – peroksydaza eozynofilowa (*ang. eosinophil peroxidase*)

ET – zewnątrzkomórkowe pułapki (*ang. extracellular traps*)

GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

HDM – roztocza kurzu domowego (*ang. house dust mite*)

HMGB1 – białko HMGB1 (*ang. High Mobility Group Box 1*)

ICAM-1 – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1 (*ang. intercellular adhesion molecule 1*)

IFN – interferon (*ang. interferon*)

IL – interleukiny (*ang. interleukins*)

IP10 – białko indukowane interferonem gamma-10 (*ang. Interferon gamma-induced protein 10*)

IAV – wirus grypy A (*ang. influenza A virus*)

IRF3 – czynnik regulatorowy IFN 3 (*ang. interferon regulatory factor 3*)

IRF7 – czynnik regulacyjny IFN 7 (*ang. interferon regulatory factor 7*)

MBP – główne białko zasadowe (*ang. major basic protein*)

MDA5 – receptor rozpoznający wirusowe RNA (*ang. melanoma differentiation-associated protein 5*)

MHCI i CD86 – receptory prezentujące antygen (*ang. antigen presenting receptors*)

MIP-1α – białko zapalne makrofagów (*ang. macrophage inflammatory protein-1α*)

mRNA – informacyjny kwas rybonukleinowy (*ang. messenger RNA*)

MyD88 – białko wrodzonej odpowiedzi immunologicznej związane z MyD88 (*ang. myeloid differentiation primary response gene 88*)

NOS-2 – syntaza tlenku azotu 2 (*ang. nitric oxide synthase 2*)

NPS – wydzielina z jamy nosowej u niemowląt (*ang. nasal secretions in infants*)

PARIS score – prawdopodobieństwo wstępnego zakażenia SARS-CoV-2 oparte na ocenie punktowej (*ang. Pre-test probability for SARS-CoV-2 Infection based on Scoring*)

PVM – wirus zapalenia płuc myszy (*ang. pneumonia virus of mice*)

PRR – receptory rozpoznające wzorzec (*ang. pattern recognition receptors*)

RAGE – specyficzny receptor RAGE (*ang. receptor for advanced glycation end products*)

rEos – resztkowe eozynofile (*ang. residual eosinophils*)

RIG-I – gen indukowalny kwasem retinowym I (*ang. retinoic acid-inducible gene I*)

RLR – receptor podobny do RIG-I (*ang. RIG-I-like receptor*)

RNA – kwas rybonukleinowy (*ang. ribonucleic acid*)

RSV – syncytialny wirus oddechowy (*ang. respiratory syncytial virus*)

RV – ludzki rinowirus (*ang. human rhinovirus*)

SARS – zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (*ang. severe acute respiratory syndrome*)

STAT-1 – czynnik transkrypcyjny 1 (*ang. signal transducer and activator of transcription 1*)

TGF-β – czynnik wzrostu transformujący beta (*ang. transforming growth factor beta*)

TLR – receptor Toll-podobny (*ang. Toll-like receptor*)

TNF-α – czynnik martwicy nowotworów alfa (*ang. tumor necrosis factor alpha*)

Ogólna charakterystyka eozynofilów

Eozynofile zaliczane są do granulocytów. Pochodzą z komórek progenitorowych $CD34^+$, które wywodzą się ze szpiku. Dojrzewają dzięki czynnikom: GM-CSF, interleukinie 3 (IL-3) i interleukinie 5 (IL-5), z których IL-5 jest najbardziej swoistym regulatorem wzrostu tych komórek [1–3]. Dojrzałe eozynofile wędrują do krwioobiegu, gdzie stanowią od 3% do 6% leukocytów, a ich średni czas przeżycia wynosi od 8 do 18 godzin. Ich liczba w krwioobiegu wzrasta podczas zakażeń pasożytniczych, w przebiegu alergii oraz astmy [4, 5]. Komórki te migrują do tkanek, między innymi do tkanki tłuszczowej, grasicy, płuc, macicy, gruczołów sutkowych i przewodu pokarmowego, gdzie na stałe jest ich znacznie więcej niż we krwi i gdzie biorą czynny udział w utrzymaniu miejscowej homeostazy [6–8].

W odpowiedzi na sygnały zapalne, eozynofile przemieszczają się w kierunku tkanek nim objętych lub miejsc infekcji pod wpływem chemokin takich jak CCL11 (eotaksyna-1), CCL24 (eotaksyna-2) i CCL5 (RANTES), co dodatkowo wydłuża ich przeżycie na tych obszarach [9, 10].

Cechą charakterystyczną eozynofilów jest występowanie ziarnistości zawierających białka kationowe, które są odpowiedzialne za ich reakcję na barwnik o charakterze kwasowym - eozynę. Białka te, to między innymi główne białka zasadowe (MBP-1 lub MBP-1, *ang. major basic protein*), eozynofilowe białko kationowe (ECP, *ang. eosinophil cationic protein*), peroksydaza eozynofilowa (EOP, *ang. eosinophil peroxidase*) oraz neurotoksyna pochodzenia eozynofilowego (EDN, *ang. eosinophil-derived neurotoxin*), które wykazują działanie cytotoksyczne, przeciwpasożytnicze i przeciwbakteryjne. Eozynofile mogą również uwalniać szereg mediatorów, w tym cytokiny, chemokiny, enzymy oraz mediatory lipidowe, które są rozpuszczalne w cytoplazmie lub przechowywane w pęcherzykach, takich jak egzosomy, i są uwalniane do przestrzeni zewnątrzkomórkowej w odpowiedzi na różne bodźce [11]. Eozynofile krążące we krwi nie uwalniają cytokin wyłącznie związanych z odpowiedzią T2, lecz wytwarzają cytokiny o zróżnicowanych funkcjach, obejmujących właściwości typowe dla odpowiedzi T1, T2 i właściwości regulacyjne, w tym takie jak IL-4, IL-13, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-γ oraz TNF-α, oraz wykazują ekspresję mRNA dla TLR-3, TLR-7 i TLR-9 [12, 13].

Przez wiele lat panowało przekonanie, że dominującą rolą eozynofilów jest zwalczanie infestacji pasożytniczych. Dogmat ten wzmacniany był przez fakt, że mysie i ludzkie eozynofile lub ich ziarnistości były w stanie zabić larwy robaków pasożytniczych w testach *in vitro* [14–16]. Jednak z czasem, gdy zaczęto wykorzystywać do badań myszy z niedoborem eozynofilów, okazało się, że w przypadku niektórych pasożytów, takich jak *Strongyloides stercoralis* i *Schistosoma mansoni*, eozynofile nie są niezbędne do zapewnienia ochrony gospodarzowi [17, 18]. W pewnych warunkach mogą one nawet pełnić funkcję ochronną dla pasożyta, jak na przykład dla *Trichinella spiralis* [19, 20].

Aktualnie coraz więcej dowodów wskazuje, że funkcjonalna plastyczność eozynofilów może wynikać z różnych ich podtypów, co wspiera teorię, że mikrośrodowisko może wpływać na modulację aktywności eozynofilów [21]. Na podstawie fenotypu, morfologii, funkcji, reakcji na IL-5 oraz umiejscowienia w narządach zidentyfikowano dwa główne podtypy eozynofilów: eozynofile rezydujące w tkankach (rEos, *ang. residual eosinophils*), które pełnią funkcje homeostatyczne, oraz eozynofile zapalne (iEos, *ang. inflammatory eosinophils*). W zdrowych płucach myszy obserwuje się obecność rEos z pierścieniowym jądrem, które są niezależne od IL-5 i charakteryzują się miąższową lokalizacją oraz markerami Siglec-F^{int}CD62L^{+}CD101^{lo}. W przypadku zapalenia w drogach oddechowych wywołanego alergenami roztoczy kurzu domowego (HDM) w płucach myszy obecne były zarówno rEos, jak i rekrutowane eozynofile zapalne (iEos) [22]. Te ostatnie są zależne od IL-5 i lokalizują się wokół oskrzeli, a ich cechy obejmują markery Siglec-F^{hi}CD62L^{-}CD101^{hi} oraz segmentowane jądro. rEos wykazują zwykle ekspresję CCR3, Siglec-F i CD125, podczas gdy iEos charakteryzują się wysoką ekspresją CD11b, F4/80, CD69 i CD44. W związku z tym różnorodność eozynofilów pod względem fenotypu i funkcji zależy od ich dojrzewania, lokalizacji i wpływu mikrośrodowiska tkankowego [21, 22]. Podobne różnice fenotypowe zaobserwowano u ludzi – rEos w płucach osób zdrowych niechorujących na astmę (komórki Siglec-8^{+}CD62L^{+}IL-3R^{lo}) różniły się od iEos wyizolowanych z plwociny pacjentów z astmą eozynofilową (komórki Siglec-8^{+}CD62L^{lo}IL-3R^{hi}) [23].

Mechanizmy przeciwwirusowe eozynofilów

Eozynofile wykazują szereg mechanizmów przeciwwirusowych. Mogą one rozpoznawać materiał genetyczny wirusa, reagować na niego, a nawet koordynować odpowiedź przeciwko niemu, biorąc udział w tej walce zarówno w sposób pośredni, jak i bezpośredni. Eozynofile posiadają możliwość rozpoznawania cząsteczek wirusa za pomocą receptorów PRR (*ang. pattern recognition receptors*). Między innymi są to receptory TLR (*ang. toll-like receptors*), jak TLR-3 rozpoznające dsRNA (*ang. double-stranded RNA*), oraz TLR-7 i TLR-8 rozpoznające ssRNA (*ang. single-stranded RNA*) [24–26]. W szczególności wiele dowodów wskazuje na istotną rolę TLR-7, którego ekspresja jest większa niż w neutrofilach. Wykazano, że R-848, ligand TLR-7 i TLR-8, może regulować ekspresję cząsteczek adhezyjnych (CD11b i selektyny L), przedłużać przeżycie eozynofilów i indukować wytwarzanie w nich tlenku azotu. Dodatkowo stymulacja eozynofilów przez R-848 prowadziła do aktywacji kinazy białkowej aktywowanej mitogenem p38 [25]. O ile ekspresja TLR-8 jest znikoma w eozynofilach nie stymulowanych, to pod wpływem IFN-γ dochodzi do zwiększenia ich ekspresji [27].

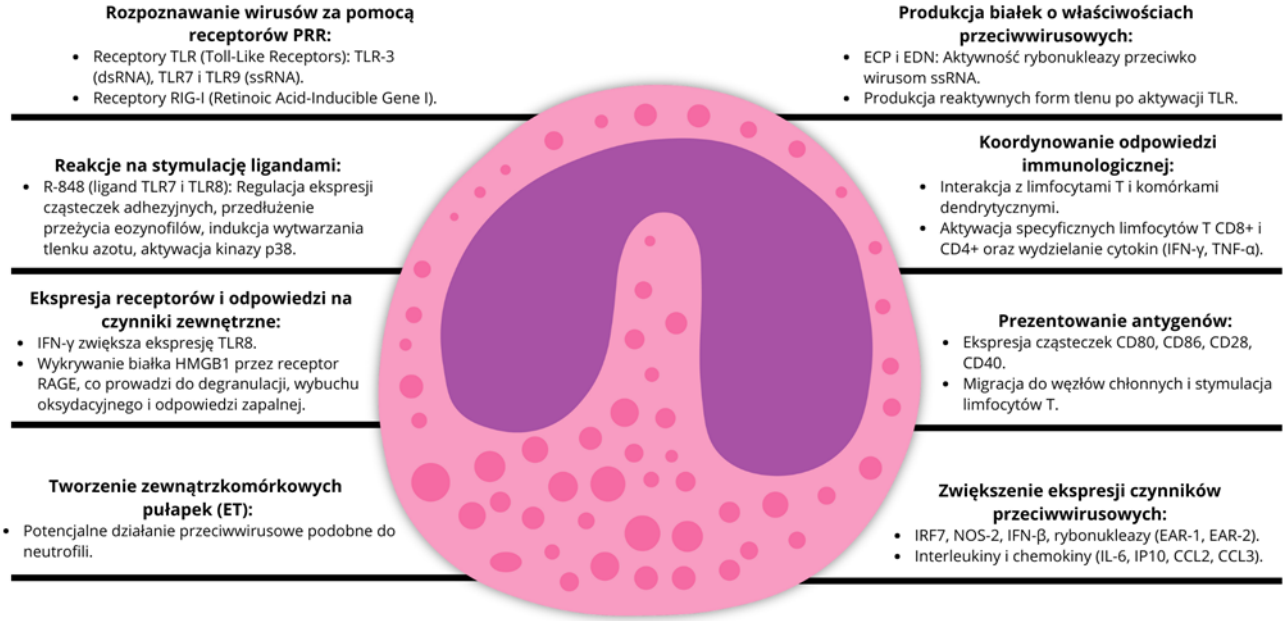
Ponadto eozynofile wykazują ekspresję receptorów RIG-I (*ang. retinoic acid-inducible gene I*) oraz mogą wykrywać produkty komórkowej martwicy, takie jak białko HMGB1 (*ang. High Mobility Group Box 1*), za pośrednictwem swojego specyficznego receptora RAGE, co prowadzi do ich degranulacji, aktywacji wybuchu oksydacyjnego i nasilenia odpowiedzi zapalnej [28–30].

Eozynofile posiadają zdolność zwiększenia ekspresji czynników takich jak IRF7 (czynnik regulacyjny IFN 7), NOS-2, IFN-β, rybonukleazy (takie jak EAR-1 i EAR-2), a także różnych cytokin i chemokin, takich jak IL-6, IP10, CCL2 i CCL3. Wszystkie te białka mają zróżnicowane działanie na eliminację wirusów [24, 31, 32]. Na przykład, ECP ma nie tylko właściwości przeciwbakteryjne i przeciwpasożytnicze, ale także należy do rodziny rybonukleaz typu A, podobnie jak EDN. Udowodniono, że oba te białka wykazują aktywność rybonukleazy, więc potencjalnie mogą brać udział w zwalczaniu wirusów ssRNA [33–35].

Eozynofile potrafią również wytwarzać reaktywne formy tlenu za pośrednictwem EPO oraz produkować NO po aktywacji ścieżek zależnych od TLR. Cząsteczka ta hamuje replikację wirusów na różne sposoby i wykazuje skuteczność wobec wielu z nich [36]. Podobnie jak neutrofile, eozynofile mają zdolność tworzenia zewnątrzkomórkowych pułapek (ET, *ang. extracellular traps*). Chociaż wykazano, że pułapki zewnątrzkomórkowe neutrofili mają działanie przeciwwirusowe, nie jest jeszcze jasne, czy to samo dotyczy tych wytwarzanych przez eozynofile [37, 38].

W odpowiedzi na różne antygeny, w tym wirusowe, eozynofile mogą pełnić rolę komórek prezentujących antygen (APC, *ang. antigen-presenting cell*), wykazują

bowiem ekspresję takich cząstek, jak CD80, CD86, CD28 i CD40 [39–41]. Mogą także pełnić funkcję koordynującą odpowiedź immunologiczną. Migrują do węzłów chłonnych, gdzie stymulują odpowiedź limfocytów T [41–43]. Dodatkowo eozynofile eksponowane na peptydy wirusa grypy potrafią aktywować specyficzne dla antygenu limfocyty T $CD8^+$, co prowadzi do wydzielania IFN-γ i TNF-α. Zaobserwowano również, że eozynofile zakażone wirusem paragrypy nie wspierały produkcji zakaźnych cząstek wirusa, Komórki te umożliwiają proliferację cząstek wirusowych, natomiast cząstki te nie są w stanie atakować już innych komórek (*ang. abortive infection*) [43]. Poniżej opisano indywidualne reakcje eozynofilów na poszczególne wirusy [Rycina 1].



Rycina 1. Mechanizmy, które potencjalnie mogą pomagać eozynofilom w walce z zakażeniem wirusowym.

Interakcje pomiędzy poszczególnymi wirusami układu oddechowego a eozynofilami

Syncytialny wirus oddechowy (RSV)

Syncytialny wirus oddechowy (RSV) jest wirusem otoczkowym zbudowanym z jednoniciowego RNA. Jest główną przyczyną infekcji dolnych dróg oddechowych w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym na całym świecie. Ludzki wirus RSV należy do podrodziny pneumowirusów z rodziny *Paramyxoviridae*. Odpowiada za około 50% wszystkich przypadków zapalenia płuc i do 90% zgłoszonych przypadków zapalenia oskrzelików u niemowląt. Dwie trzecie niemowląt zostaje zakażonych wirusem RSV w pierwszym roku życia; u jednej trzeciej zakażonych rozwija się choroba dolnych dróg oddechowych, 2,5% z nich jest hospitalizowanych (ponad 90 000 dzieci w Stanach Zjednoczonych każdego roku), a u 0,1% stwierdza się zgon z tego powodu [44]. Z kolei u dorosłych roczna częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych o etiologii RSV wynosi średnio 5,5% [45].

Jedno z pierwszych badań in vitro wykazało, że RSV stymuluje eozynofile do produkcji nadtlenków oraz zwiększonego uwalniania leukotrienów po kolejnej prowokacji jonoforem wapnia [46]. Ponadto, w kompleksowych badaniach odnotowano, że w odpowiedzi na zakażenie komórek nabłonka wirusem RSV, eozynofile uwalniają znaczne ilości ECP, a prawdopodobnie krytyczną rolę w tym procesie odgrywa integryna CD18, gdyż przeciwciało anty-CD18 znacząco hamuje uwalnianie ECP [47]. Zakażenie eozynofilów wirusem RSV skutkowało uwolnieniem chemoatraktantu dla eozynofilów RANTES [48, 49]. Korelacja między stężeniami MIP-1α, a ECP sugeruje istotną rolę produktów degranulacji eozynofilów w patogenezie zapalenia oskrzeli wywołanego przez RSV. MIP-1α, produkowane przez komórki nabłonka oddechowego w odpowiedzi na zakażenie RSV, jest powiązane z obecnością biologicznie aktywnych produktów degranulacji eozynofilów, takich jak EDN i ECP. To wskazuje na rolę MIP-1α jako chemoatraktantu eozynofilów oraz induktora ich degranulacji [50]. Inne badania sugerują, że EDN i ECP ma bezpośrednie działanie przeciwwirusowe na RSV [51, 52]. Badania in vivo na myszach wykazały, że eozynofile płucne charakteryzowały się wysoką ekspresją TLR-7, który po aktywacji prowadził do wzrostu ekspresji CD11b. Niedobór MyD88 w eozynofilach skutkował obniżeniem ekspresji CD11b i spowolnieniem klirensu RSV. U myszy z hipereozynofilią zakażonych RSV odnotowano wzrost ekspresji IRF-7, IFN-α, IFN-β, NOS-2 oraz produkcji tlenku azotu. Badania podkreślały kluczową rolę NO w odpowiedzi przeciwwirusowej przeciwko RSV [24].

Wykazano również, że o ile myszy bez ekspresji genów eotaksyny i IL-5 miały zmniejszony stan zapalny po szczepionce RSV, to obecność eozynofilów w drogach oddechowych wiązała się z niższym mianem

wirusa w płucach i wyższymi poziomami ekspresji mRNA Ear1 i Ear2 w porównaniu z grupą kontrolną. Opisywane geny związane są z eozynofilami i astmą alergiczną oraz odgrywają rolę w odpowiedzi gospodarza na wirusowe patogeny układu oddechowego [53, 54].

W celu zbadania roli eozynofilów w obronie przeciwwirusowej przeprowadzono infekcję PVM u różnych grup myszy modyfikowanych genetycznie, w tym zarówno u tych z niedoborem eozynofilów w drogach oddechowych, jak i u tych z ich obecnością (PVM, *ang. pneumonia virus of mice*), służył jako modelowy odpowiednik wirusa RSV u myszy, jest wirusem oddechowym atakującym gryzonie). Dokonano transferu eozynofilów, pozyskując je metodą BAL (badania popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, *ang. bronchoalveolar lavage*) z dróg oddechowych myszy zmodyfikowanych genetycznie, posiadających liczne eozynofile i wprowadzono je myszom z ich niedoborem do dróg oddechowych. W kolejnym etapie inokulowano do płuc myszy aktywnego wirusa PVM. Dostrzeżono, że niedobór eozynofilów w drogach oddechowych myszy wiązał się ze zwiększonym mianem wirusa. Co więcej myszy będące biorcami eozynofilów były całkowicie chronione przed śmiercią z powodu zakażenia wirusem PVM, w przeciwieństwie do myszy z niedoborem eozynofilów w oskrzelach [55]. Dodatkowo w badaniach *in vitro*, replikacja wirusa PVM w hodowanych eozynofilach szpiku kostnego skutkowała uwalnianiem mediatorów zapalnych, takich jak IL-6, IP10, CCL2 i CCL3 [31]. Kolejnym przykładem są badania, które wykazały, że infekcja RSV tuż po urodzeniu myszy zaostrzyła stan zapalny i akumulację eozynofili płucnych po stymulacji alergenowej w późniejszym okresie ich życia [56]. Zaobserwowano również zdolności eozynofilów do szybkiego wychwytywania i inaktywacji wirusów. Eozynofile pacjentów z ciężką astmą wykazywały upośledzenie tej funkcji, co mogło potencjalnie prowadzić do zwiększonego obciążenia wirusem w drogach oddechowych [57].

W badaniach *in vivo*, wykazano obecność ECP w wydzielinach oddechowych niemowląt z zakażeniem RSV. Była ona silnie skorelowana z wystąpieniem świstów nad polami płucnymi, a w mniejszym stopniu ze stopniem niedotlenienia u pacjentów z zapaleniem oskrzelików [58]. Dodatkowo zaobserwowano, że poziom ECP w wydzielinie z jamy nosowej (NPS) u niemowląt z zakażeniem RSV był znacznie wyższy niż u niemowląt bez zakażenia RSV i w grupie kontrolnej. Zauważono, że poziomy RANTES i eotaksyny u niemowląt z zapaleniem oskrzelików były istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej, ale nie obserwowano istotnej różnicy między grupą z RSV a grupą bez tego wirusa [59]. Wnioski z tych prac kontrastują jednak z badaniami, gdzie liczba eozynofilów obwodowych we krwi była niższa u niemowląt hospitalizowanych z powodu zapalenia oskrzelików o etiologii RSV, niż związanych z jakąkolwiek inną etiologią. Ponadto wykazano, że poziom eozynofilów podczas zapalenia oskrzelików w okresie niemowlęcym był ujemnie skorelowany z parametrami funkcji płuc u młodych dorosłych po 11 latach obserwacji [60]. W badaniach popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) od niemowląt, które miały zapalenie oskrzelików spowodowane infekcją RSV, eozynofile stanowiły jedynie mniej niż 1% wszystkich komórek wyizolowanych z popłuczyn oskrzelowych [61]. Jak widać wnioski nie są jednoznaczne w przypadku interakcji eozynofilów z RSV [Tabela 1].

Tabela 1. Rola eozynofilów w zakażeniach wirusami oddechowymi.

Wirus	Obserwacje	Opis	Odniesienia
RSV	Produkcja nadtlenków i leukotrienów oraz Uwalnianie białka ECP	*In vitro:* Produkcja nadtlenków, uwalnianie leukotrienów i ECP w odpowiedzi na zakażenie RSV, krytyczna rola integryny CD18.	[46], [47]
	Chemoatraktant RANTES oraz Produkty degranulacji	*In vitro:* Uwalnianie chemoatraktanta RANTES i związanych z degranulacją eozynofilów MIP-1α, EDN i ECP w odpowiedzi na zakażenie RSV.	[48], [49], [50], [51], [52]
	Ekspresja TLR-7 i CD11b oraz Rola tlenku azotu (NO)	*In vivo:* Wysoka ekspresja TLR-7, wzrost ekspresji CD11b po aktywacji, kluczowa rola NO w odpowiedzi przeciwwirusowej, wzrost ekspresji IRF-7, IFN-α, IFN-β oraz NOS-2.	[24]
	Niskie miano wirusa dzięki eozynofilom oraz szybkie wychwytywanie i inaktywacja wirusów (abortive infection)	*In vivo:* Obecność eozynofilów wiązała się z niższym mianem wirusa w płucach, szybkie wychwytywanie i inaktywacja wirusów przez eozynofile.	[53], [54], [57]
	Obecność ECP w wydzielinach oddechowych oraz Poziomy RANTES i eotaksyny	*In vivo*: ECP w wydzielinach oddechowych niemowląt z zakażeniem RSV, korelacja z rozwojem świszczącego oddechu, wysokie poziomy RANTES i eotaksyny u niemowląt z zapaleniem oskrzelików.	[58], [59]
RV	Ekspresja ICAM-1	*In vivo:* Wynaczynione eozynofile w płucach wykazują ekspresję ICAM-1, receptora wejścia dla RV.	[64], [65]
	Stymulacja migracji komórek odpornościowych	*In vitro:* Ekspozycja na RV-A16 powoduje aktywację eozynofilów, zwiększa ekspresję CD69 i CD11b oraz inicjuje wydzielanie IL-8.	[57]
	Mniejsza liczba eozynofilów wiązała się z wyższym mianem wirusa	*In vivo:* Pacjenci z mniejszą liczbą eozynofilów (otrzymujący mepolizumab) mają zwiększone miano wirusa w wymazach z nosa.	[66]
IAV	Zwiększona liczba eozynofilów i szybsze usuwanie wirusa	*In vivo:* Większa liczba eozynofilów w drogach oddechowych oraz szybsze usuwanie wirusa u myszy	[69], [74], [75]
	Transfer eozynofilów poprawia funkcję płuc	*In vivo*: Transfer eozynofilów z płuc myszy z alergią do płuc myszy zakażonych wirusem grypy zmniejsza ciężkość choroby i poprawia funkcje płuc	[76], [77]
	Zmiany adaptacyjne i odpowiedź przeciwwirusowa	*In vitro*: Ekspozycja na wirusa grypy indukuje w eozynofilach zwiększoną ekspresję receptorów rozpoznających patogeny (RIG-I, TLR3, MDA5) oraz modyfikacje profilu transkryptomicznego.	[79]
	Synergistyczne działanie RNaz 2 i 3	*In vitro*: RNazy 2 i 3 obecne w eozynofilach wykazują synergistyczne działanie hamujące infekcję wirusem grypy	[80]
	Zwiększenie liczby komórek CD8+ T i ochrona nabłonka	*In vivo*: Większa liczba komórek CD8+ T oraz mniejsze uszkodzenia nabłonka u myszy z astmą po zakażeniu wirusem grypy.	[69]
	Współpraca z komórkami nabłonka	Współpracują z komórkami nabłonka dróg oddechowych, obniżając ekspresję genów związanych z zapaleniem typu I oraz zwiększając ekspresję IL-33.	[80]
PIV	Zmniejszone miano wirusa przy zwiększonej liczbie eozynofilów	*In vivo*: Zwiększona liczba eozynofilów u uczulonych myszy zakażonych wirusem paragrypy była związana ze zmniejszonym mianem wirusa, natomiast deplecja eozynofilów za pomocą przeciwciała przeciw IL-5 wiązała się ze zwiększonym mianem wirusa.	[83]
	Zwiększona liczba eozynofilów przy nadprodukcji IL-5	*In vivo*: Myszy zmodyfikowane genetycznie, które produkowały nadmierne ilości interleukiny-5, wykazywały mniejsze ilości materiału genetycznego wirusa po infekcji.	[84]
	Indukcja produkcji tlenku azotu i zwiększenie ekspresji TLR7	*In vivo*: Eozynofile indukowały produkcję tlenku azotu oraz zwiększały ekspresję TLR7, co było nasilane przez IFN-γ.	[85]
	"Ślepy zaułek" dla wirusa paragrypy	*In vivo*: Eozynofile mogą stanowić swoisty „ślepy zaułek" dla wirusa paragrypy, gdyż pomimo obecności materiału genetycznego wirusa w komórce, nie dochodzi do produkcji nowych, zakaźnych cząstek wirusowych.	[85]
SARS-CoV-2	Spadek liczby eozynofilów (eozynopenia) związany z gorszym rokowaniem	*In vivo:* Znaczący spadek liczby eozynofilów w COVID-19, związany z gorszym rokowaniem i cięższym przebiegiem choroby.	[87], [88], [89], [90]
	Podwyższony poziom eozynofilów (eozynofilia) związany z łagodniejszym przebiegiem choroby	*In vivo*: Eozynofilia związana z łagodniejszym przebiegiem COVID-19, lepszymi wynikami klinicznymi i mniejszymi zmianami w badaniu obrazowym płuc.	[91], [92]
	Analiza zmian fenotypowych eozynofilów u pacjentów z COVID-19	*In vivo*: Identyfikacja podgrupy eozynofilów charakteryzujących się ekspresją cząsteczki CD62L, której liczba zwiększała się w 2 do 6 dobie po przyjęciu do szpitala, związana z podwyższonym poziomem IFN-γ.	[101]

Ludzki rinowirus (RV)

Wirusy RV, należące do rodziny *Picornaviridae* i rodzaju *Enterovirus*, są jednoniciowymi wirusami RNA. Są one związane z infekcjami górnych dróg oddechowych, zapaleniem ucha środkowego i zapaleniem zatok. W ostatnich latach zauważono również, że ludzki rinowirus jest patogenem wywołującym infekcje dolnych dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów z astmą, niemowląt oraz pacjentów w podeszłym wieku i osób z obniżoną odpornością [62]. Infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych odpowiadają za 80-85% zaostrzeń astmy u dzieci w wieku szkolnym, a Pikornawirusy (głównie rinowirusy) stanowią dwie trzecie tych zakażeń [63]. Wiadomo, że eozynofile obecne w płucach wykazywały ekspresję ICAM-I (*ang. Intercellular Adhesion Molecule 1*), czyli receptora wejścia dla RV, co sugeruje możliwość infekowania eozynofilów przez tego wirusa [64, 65]. Ekspozycja na RV-A16 powodowała aktywację eozynofilów, zwiększała ekspresję CD69 i CD11b oraz inicjowała wydzielanie IL-8 [57]. Nie zaobserwowano jednak, żeby RV-A16 indukował uwalnianie nadtlenków (O^{2-}) z eozynofilów w odróżnieniu do obserwacji poczynionych na modelu RSV [65].

W celu ustalenia czy zmniejszona liczba eozynofilów (konsekwencja przyjmowania mepolizumabu) wiązała się z osłabioną odpowiedzią przeciwwirusową, oceniono miano RV-A16 w wymazach z nosa po zakażeniu i porównano je z liczbą eozynofilów popłuczyn oskrzelowych po narażeniu na RV-A16. Okazało się, że pacjenci otrzymujący mepolizumab (deplecja eozynofilów) w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo mieli znacznie zwiększone miano wirusa w wymazach z nosa [66].

Istnieją również badania in vitro z obecnością wirusa RV-A16 wykazały, że eozynofile, uwalniając TGF-β i inne mediatory, hamują odpowiedź interferonową (skierowaną przeciwko wirusowi) w komórkach nabłonka oddechowego [67].

Zasadnym wnioskiem jest zatem połączenie opisów ujawniających negatywny wpływ eozynofili na uszkodzenia tkanek, skurcz oskrzeli i dysfunkcje układu oddechowego poprzez degranulację ich kationowych białek wydzielniczych i enzymów, z pozytywnymi opisami aktywności przeciwwirusowej zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* koncepcją miecza obosiecznego [68].

Wirus grypy (IAV)

Wirus grypy, charakteryzuje się segmentowanym genomem i ujemną polarnością RNA, jest patogenem odpowiedzialnym za szeroki zakres chorób układu oddechowego, od łagodnych infekcji po ciężkie przypadki prowadzące do zgonu [69]. W badaniu, w którym charakteryzowano pacjentów z zakażeniem wirusem pH1N1 hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii opisano czynniki, które wiązały się z ciężkimi powikłaniami, w tym ARDS (*ang. acute respiratory distress syndrome*) i zgonem. Okazało się, że chorzy na astmę wcale nie byli bardziej narażeni na rozwój ARDS lub zgon, pomimo faktu, iż astmę uważa się za jeden z czynników ryzyka dla wystąpienia powikłań wynikających z zakażenia wirusem grypy [70]. Większość opisywanych w literaturze hospitalizowanych osób z astmą i infekcją pH1N1 cechowała się niepowikłanym przebiegiem choroby z mniejszą liczbą zapaleń płuc przy przyjęciu, rzadszą potrzebą wentylacji mechanicznej i mniejszą liczbą zgonów w tej grupie w porównaniu z osobami bez astmy [71–73].

W przeprowadzonych przez Samarasinghe i wsp. badaniach na myszach w fazie świeżo wyindukowanej astmy i równoczesną infekcją wirusa grypy typu A zaobserwowano zwiększoną liczbę eozynofilów w drogach oddechowych oraz szybsze usuwanie wirusa w porównaniu z myszami chorującymi na astmę od dłuższego czasu, z cechami remodelingu w oskrzelach. Co więcej, u myszy z zaostrzeniem astmy stwierdzono również podwyższony poziom komórek $CD8^+$ T oraz mniejsze uszkodzenia nabłonka, co sugeruje, że eozynofile mogą odgrywać istotną rolę w ochronie dróg oddechowych przed uszkodzeniami wywołanymi wirusem grypy typu A [69]. Do podobnych wniosków doszli Ishikawa i wsp., myszy u których wyindukowano astmę alergiczną w drogach oddechowych były bardziej odporne na wirusa niż myszy w grupie kontrolnej i notowały lepsze wyniki pod względem wskaźnika przeżywalności, remisji, utraty masy ciała i obciążenia wirusem. Poza tym aktywność swoistych antygenowo komórek T $CD8^+$ u myszy z astmą była znacznie zwiększona po zakażeniu w porównaniu do myszy kontrolnych [74, 75].

Wykazano, że transfer eozynofilów pochodzących z płuc myszy stymulowanych wcześniej alergenem *Aspergillus fumigatus* do myszy biorców nieeksponowanych na alergen, ale zakażonych wirusem grypy (w postaci wstrzyknięcia do dróg oddechowych) przyczynił się do zmniejszenia zarówno ciężkości zakażenia, jak i liczby kopii wirusa w drogach oddechowych, poprawy funkcji płuc oraz zwiększenia liczby swoistych wobec wirusa grypy komórek $CD8^+$ T w drogach oddechowych. Eksperymenty *in vitro* potwierdziły podatność eozynofilów na infekcję wirusem grypy oraz ich zdolność do aktywacji, degranulacji i zwiększenia ekspresji receptorów prezentujących antygen (MHCI i CD86). Eozynofile wystawione na działanie wirusa lub jego peptydów były w stanie stymulować proliferację, aktywację i funkcje efektorowe komórek $CD8^+$ T. Co więcej zdolność wirusa grypy A do replikacji w eozynofilach jest ograniczona, co sugeruje, że infekcja tym wirusem może być zatrzymana na poziomie eozynofili, analogicznie do mechanizmów obserwowanych w profesjonalnych komórkach prezentujących antygen (APC), takich jak komórki dendrytyczne (DC) i makrofagi. Eozynofile, podobnie jak APC, mogą wykorzystać infekcję do ograniczenia rozprzestrzeniania się wirusa poprzez spełnianie roli swoistego "ślepego zaułka", oraz do pozyskania peptydów wirusowych niezbędnych do prezentacji antygenów [76, 77]. W badaniu przeprowadzonym na myszach zmniejszenie liczby eozynofilów za pośrednictwem przeciwciał anty-IL-5 w znacznym stopniu wpłynęło na rekrutację neutrofili, komórek dendrytycznych (DC) i limfocytów $CD4^+$ i $CD8^+$ oraz z drugiej strony zwiększoną produkcję amfireguliny i zwiększone miano wirusa grypy (zwiększoną wiremię) w popłuczynach oskrzelowych. [78].

Ekspozycja na wirusa grypy indukuje w eozynofilach szereg zmian adaptacyjnych, takich jak zwiększona ekspresja receptorów rozpoznających wzorce (np. RIG-I, TLR-3, MDA5) oraz modyfikacja profilu transkryptomicznego. Zmiany te umożliwiają eozynofilom nie tylko przetrwanie infekcji, ale także aktywny udział w odpowiedzi przeciwwirusowej [79]. Zauważono, że kombinacja RNaz 2 i 3 obecnych w eozynofilach ma działanie synergistycznie i jest

skuteczna w hamowaniu infekcji wirusem grypy. Pojedynczo natomiast, rybonukleazy nie wykazywały takiego działania. Eozynofile posiadają dużą elastyczność w odpowiedzi na infekcję wirusem grypy. Po zakażeniu, szybko nabywają zdolność do migracji do węzłów chłonnych, gdzie mogą efektywniej uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej. Ponadto, eozynofile wykazują bezpośrednie działanie przeciwwirusowe, neutralizując wirusa i współpracując z komórkami nabłonka dróg oddechowych poprzez obniżenie ekspresji genów związanych z zapaleniem typu I, takich jak CCL2, CCL22, CXCL1 i CXCL10 oraz zwiększenie ekspresji IL-33. Ta współpraca prowadzi do wzmocnienia barier ochronnych i ograniczenia uszkodzeń wywołanych przez wirusa. [80]. Badania Chang i wsp. sugerują, że eozynofile odgrywają istotną rolę w infekcji wirusem grypy u zaszczepionych myszy, które charakteryzowały się wyindukowaną sztucznie eozynofilią płuc. Co ciekawe była ona związana raczej z funkcją ochroną niż patologią. Napływ eozynofilów korelował dodatnio z usunięciem wirusa, ochroną ogólnoustrojową i funkcjonalną odpowiedzią serologiczną bez powodowania zwiększonej zachorowalności lub nadmiernej reakcji zapalnej [81].

Wirus paragrypy (PIV)

Ludzki wirus paragrypy jest otoczkowym wirusem o pojedynczej nici RNA. Należy do rodziny *Paramyxoviridae*. Jego aktywność wiąże się z zakażeniami dolnych dróg oddechowych głównie u dzieci, osób starszych, oraz osób z upośledzoną odpornością. Wirusy te przyczyniają się także do zaostrzeń astmy u dzieci [63, 82].

W badaniu, w którym myszy prowokowano alergenem, indukując napływ eozynofilów do płuc, a następnie infekowano wirusem paragrypy, zauważono, że zwiększona liczba eozynofilów u uczulonych zwierząt zakażonych wirusem była związana z mniejszym mianem wirusa, natomiast deplecja eozynofilów za pomocą przeciwciała przeciw IL-5 wiązała się ze zwiększonym mianem wirusa [83]. Myszy zmodyfikowane genetycznie, które produkowały nadmierne ilości interleukiny-5 i w konsekwencji charakteryzowały się zwiększoną liczbą eozynofilów w oskrzelach, wykazywały mniejszą ilość materiału genetycznego wirusa po infekcji [84].

Eozynofile przyczyniły się do odpowiedzi przeciwwirusowej poprzez indukcję produkcji tlenku azotu oraz zwiększenie ekspresji TLR-7, co było nasilane przez IFN-γ. Co ciekawe, mechanizmy oparte na uwalnianiu peroksydazy eozynofilowej czy degradacji RNA przez RNazy nie okazały się istotne w kontekście bezpośredniej inaktywacji wirusa paragrypy. Wyniki badań wskazują na to, że eozynofile mogą stanowić swoisty „ślepy zaułek" dla wirusa paragrypy, gdyż pomimo obecności materiału genetycznego wirusa w komórce, nie dochodzi do produkcji nowych, zakaźnych cząstek wirusowych. W badaniu to potwierdzającym eozynofile zakażono wirusem paragrypy, a następnie po odpłukaniu wirusa hodowano je przez 72 godziny na świeżym medium. W qRT-PCR wykazano wzrost liczby kopii wirusa, co wskazywało na zakażenie i produkcję transkryptów wirusa w eozynofilach. Jednakże testy hemadsorpcji wykazały niewykrywalne miano wirusa, sugerując, że wirusy uwolnione z eozynofilów nie posiadają zdolności do zakażania innych komórek (*ang. abortive infection*) [85].

Wirus SARS-CoV-2

Od czasu odkrycia choroby wywoływanej przez wirusa SARS-CoV-2 pojawiło się wiele pytań dotyczących potencjalnego związku między liczbą eozynofili, a przebiegiem klinicznym i ciężkością choroby [86]. Pacjenci charakteryzują się bardzo różnorodnym obrazem klinicznym, od objawów grypopodobnych do ciężkiej niewydolności oddechowej i śmierci. W związku z tym kluczowe wydaje się odnalezienie biomarkerów takich jak komórkowe i molekularne mediatory odpowiedzi immunologicznej mogących nam pomóc w oszacowaniu ciężkości przebiegu i w dostosowaniu terapii. Takie wzorce w COVID-19 obejmują limfopenię, aktywację i dysfunkcję limfocytów, zwiększoną produkcję cytokin (zwłaszcza IL-1b, IL-6 i IL-10), podwyższony poziom przeciwciał IgG i wysoki poziom białka C-reaktywnego (CRP). Ponadto zaobserwowano, że eozynopenia koreluje z biomarkerami wskazującymi na zaburzenia krzepnięcia i uszkodzenia tkanek w nerkach, wątrobie i innych narządach [12]. Na podstawie licznych przypadków pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 odnotowano znaczny spadek liczby eozynofilów i bazofilów we krwi obwodowej w przebiegu choroby [87–90]. Czynnik ten jest związany z gorszym rokowaniem, a podwyższona liczba eozynofilów (eozynofilia) wiąże się z łagodniejszym przebiegiem choroby. Pacjenci z eozynofilią rzadziej wymagali intensywnej terapii, wentylacji mechanicznej i podaży tlenu, a także charakteryzowali się niższym poziomem białka C-reaktywnego, mocznika, parametrów wątrobowych, amyloidu A, oraz mniej nasilonymi zmianami w badaniach obrazowych płuc [91, 92].

Wieloośrodkowa analiza 551 hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 wykazała, że znaczne obniżenie liczby eozynofilów jest niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, wymagającym intensywnej terapii oraz zwiększającym śmiertelność [93]. Potwierdzają to również wyniki badania 294 włoskich pacjentów, u których mediana liczby eozynofilów wynosiła jedynie 0,01x10⁹/L. U 83,7% tych pacjentów zaobserwowano spadek liczby eozynofilów, korelujący dodatnio z paleniem tytoniu, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz parametrami morfologii krwi, takimi jak poziom hemoglobiny, liczba leukocytów i płytek [93]. Jest to zgodne z wnioskami z badań w Wuhan, gdzie znaczna eozynopenia była obserwowana u większości pacjentów zmarłych z powodu COVID-19, a rzadziej u pacjentów, którzy przeżyli, zarówno w średnio-ciężkim, jak i ciężkim przebiegu choroby [94, 95].

W innych pracach zauważono, że poziom eozynofilów we krwi pacjentów poprawiał się tuż przed wypisaniem ze szpitala, wzmacniając tezę, że wzrost liczby tych komórek może świadczyć o poprawie stanu zdrowia i służyć jako biomarker [95, 96].

Wyniki tych badań jeszcze bardziej skłoniły do rozważenia eozynopenii jako wskaźnika diagnostycznego. Porównywano odsetek eozynofilów krążących we krwi u pacjentów z zapaleniem płuc o etiologii SARS-CoV-2 do ich odsetka u pacjentów z zapaleniem płuc o innej etiologii. Wykazano, że eozynopenia była częstsza u pacjentów z COVID-19 w porównaniu z zapaleniami płuc o innej etiologii. Sugeruje to, że eozynopenia może być potencjalnym markerem diagnostycznym w przypadku podejrzenia zakażenia SARS-CoV-2 [86, 97].

Powyższe prace zaowocowały uwzględnieniem eozynofilów w różnych algorytmach przewidujących szansę na infekcję wirusem SARS-CoV-2 u pacjentów. Takim narzędziem jest PARIS score (*ang. Pre-test probability for SARS-CoV-2 Infection based on Scoring*), gdzie liczba eozynofili <60/μL była jednym z kilku parametrów hematologicznych wykorzystywanych do przewidywania prawdopodobieństwa rozpoznania SARS-CoV-2 [98, 99]. Opracowano również model przesiewowy COVID-19-REAL, który bierze pod uwagę liczbę eozynofili jako istotny czynnik prognostyczny. Model ten łączy wiek, obraz radiologiczny i dwa funkcjonalnie powiązane wskaźniki hematologiczne (tj. leukocyty i eozynofile), został on stworzony w celu stratyfikacji i rozróżnienia między populacjami wysokiego i niskiego ryzyka podejrzanymi o zakażenie SARS-CoV-2 [100].

Kolejnym krokiem badawczym była analiza zmian fenotypowych eozynofilów u pacjentów z COVID-19. Wykorzystując zaawansowane techniki analizy danych pojedynczych komórek, zidentyfikowano podgrupę eozynofilów charakteryzującą się ekspresją cząsteczki CD62L, której liczba zwiększała się w 2-6 dobie po przyjęciu do szpitala. Związek między wzrostem liczby tych konkretnych eozynofilów a podwyższonym poziomem cytokiny IFN-γ, która wyraźnie mocno wzrasta podczas przebiegu infekcji SARS-CoV-2 sugeruje, że komórki te mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie COVID-19. Biorąc pod uwagę, że eozynofile CD62L są podobne do komórek rezydujących w płucach, można przypuszczać, że ich aktywacja wiąże się z rozwojem ciężkiego zapalenia płuc [101].

Eozynofile, astma i COVID-19

W przebiegu astmy zdolność cytokin Th2 oraz TGF-β do tłumienia wirusowo indukowanej produkcji IFN jest jednym z mechanizmów prowadzących do niedoboru wrodzonej odpowiedzi interferonowej. Dodatkowo, wiadomo, że infekcje mogą zaostrzać objawy astmy i prowadzić do jej pogorszenia. W związku z tym, spodziewano się, że pacjenci z astmą będą bardziej narażeni na zakażenie SARS-CoV-2 i astma będzie negatywnym czynnikiem rokowniczym [102, 103]. Okazało się natomiast, że astma nie tylko nie jest istotnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ale również wiąże się z pewnym stopniem ochrony i mniejszym ryzykiem hospitalizacji w przypadku astmy alergicznej [103, 104]. Pacjenci z astmą, u których wcześniej stwierdzono eozynofilię (AEC, *ang. absolute eosinophil count* ≥150 komórek/μL), mieli mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19. Dodatkowo, osoby z astmą i eozynofilią podczas hospitalizacji z powodu COVID-19 charakteryzowały się niższą śmiertelnością w porównaniu z pacjentami, u których AEC pozostawało poniżej 150 komórek/μL [105], co może wskazywać na potencjalnie ochronną rolę eozynofilów w przebiegu COVID-19.

Sugeruje się, że przewlekłe przyjmowanie wziewnych glikokortykosteroidów może zapewniać pewną ochronę przed zakażeniem SARS-CoV-2 i ciężkim przebiegiem choroby poprzez redukcję ekspresji błonowej cząsteczki ACE-2 (konwertaza angiotensyny 2), który jest receptorem wejścia dla wirusa, na komórkach nabłonka oddechowego oraz przezbłonowej proteazy serynowej w płucach. Warto nadmienić, iż stosowanie leków biologicznych takich jak: mepolizumab, benralizumab, reslizumab i dupilumab nie prowadziło do zwiększenia częstości występowania poważnych zdarzeń, w tym zgonów w porównaniu do tych pacjentów, którzy ich nie stosowali [92, 106, 107].

U pacjentów z astmą aktywacja eozynofili podczas wirusowych infekcji dróg oddechowych może działać jak miecz obosieczny (*ang. double-edged sword concept*), przyczyniając się zarówno do zaostrzeń astmy, jak i zapewniając ochronę przed ciężkimi skutkami infekcji wirusowych, w tym SARS-CoV-2 [92].

Podsumowanie

Eozynofile, kluczowe komórki układu odpornościowego, mogą odgrywać istotną rolę w infekcjach wirusowych, szczególnie w kontekście chorób układu oddechowego, takich jak astma. Ostatnie badania wskazują na istnienie nowej populacji eozynofilów rezydujących - rEos w płucach, które różnią się od tradycyjnych eozynofilów pod względem fenotypu i funkcji. Te komórki mają zdolność hamowania odpowiedzi T2 wobec alergenów wziewnych, ale ich rola w odpowiedzi przeciwwirusowej nie jest w pełni zrozumiała.

Istnieją liczne badania potwierdzające możliwości eozynofilów do zwalczania wirusów. Zauważamy, że są one w stanie degranulować w odpowiedzi na wirusa RSV i grypy. Wydzielają białka RNaz w odpowiedzi na wirusa RSV. Reagują w zróżnicowany i specyficzny sposób na poszczególne czynniki etiologiczne, najwyraźniej dobierając mechanizmy przeciwwirusowe pod dany patogen. Ten aspekt i wiele innych były badane jedynie na niewielkiej liczbie wirusów i w przyszłości pomocne byłoby zgłębienie i poszerzenie wiedzy na ten temat.

W kontekście SARS-CoV-2, eozynopenia jest często obserwowana u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, co sugeruje potencjalną rolę eozynofilów jako biomarkerów diagnostycznych i prognostycznych. Mimo to, mechanizmy związane z udziałem eozynofilów w tej chorobie nie zostały jeszcze w pełni poznane. Warto również zauważyć, że pacjenci z astmą lub chorobami alergicznymi nie są bardziej narażeni na ciężkie powikłania COVID-19, a ich standardowe leczenie powinno być kontynuowane. Badania nad relacją między eozynofilami a infekcjami wirusowymi, szczególnie w kontekście astmy, są nadal potrzebne, aby lepiej zrozumieć ich rolę w patogenezie oraz potencjalne zastosowanie jako biomarkerów w zarządzaniu chorobami układu oddechowego.

Bibliografia:

1. Metcalf D, Burgess AW, Johnson GR, et al (1986) In vitro actions on hemopoietic cells of recombinant murine GM-CSF purified after production in Escherichia coli: comparison with purified native GM-CSF. J Cell Physiol 128:421–431. https://doi.org/10.1002/jcp.1041280311
2. Campbell HD, Tucker WQ, Hort Y, et al (1987) Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of the gene encoding human eosinophil differentiation factor (interleukin 5). Proc Natl Acad Sci U S A 84:6629–6633
3. Sanderson CJ (1992) Interleukin-5, eosinophils, and disease. Blood 79:3101–3109
4. Kovalszki A, Weller PF (2016) Eosinophilia. Prim Care 43:607–617. https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.010
5. Steinbach KH, Schick P, Trepel F, et al (1979) Estimation of kinetic parameters of neutrophilic, eosinophilic, and basophilic granulocytes in human

blood. Blut 39:27–38. https://doi.org/10.1007/BF01008072
6. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, et al (2010) Eosinophils In Health and Disease: The LIAR Hypothesis. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 40:563–575. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03484.x
7. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, et al (1999) Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest 103:1719–1727
8. Weller PF, Spencer LA (2017) Functions of tissue-resident eosinophils. Nat Rev Immunol 17:746–760. https://doi.org/10.1038/nri.2017.95
9. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, et al (2008) Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. In: Allergy and Allergic Diseases. John Wiley & Sons, Ltd, pp 258–294
10. Rosenberg HF (2016) Eosinophils. Encycl Immunobiol 334–344. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.03007-1
11. Sastre B, Rodrigo-Muñoz J, Garcia-Sanchez D, et al (2018) Eosinophils: Old Players in a New Game. J Investig Allergol Clin Immunol 28:289–304. https://doi.org/10.18176/jiaci.0295
12. Macchia I, La Sorsa V, Urbani F, et al (2023) Eosinophils as potential biomarkers in respiratory viral infections. Front Immunol 14:1170035. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1170035
13. Spencer LA, Szela CT, Perez SAC, et al (2009) Human eosinophils constitutively express multiple Th1, Th2, and immunoregulatory cytokines that are secreted rapidly and differentially. J Leukoc Biol 85:117–123. https://doi.org/10.1189/jlb.0108058
14. Buys J, Wever R, van Stigt R, Ruitenberg EJ (1981) The killing of newborn larvae of Trichinella spiralis by eosinophil peroxidase in vitro. Eur J Immunol 11:843–845. https://doi.org/10.1002/eji.1830111018
15. Capron M, Torpier G, Capron A (1979) In vitro killing of S. mansoni schistosomula by eosinophils from infected rats: role of cytophilic antibodies. J Immunol Baltim Md 1950 123:2220–2230
16. Venturiello SM, Giambartolomei GH, Costantino SN (1995) Immune cytotoxic activity of human eosinophils against Trichinella spiralis newborn larvae. Parasite Immunol 17:555–559. https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.1995.tb00998.x
17. O'Connell AE, Hess JA, Santiago GA, et al (2011) Major basic protein from eosinophils and myeloperoxidase from neutrophils are required for protective immunity to Strongyloides stercoralis in mice. Infect Immun 79:2770–2778. https://doi.org/10.1128/IAI.00931-10
18. Swartz JM, Dyer KD, Cheever AW, et al (2006) Schistosoma mansoni infection in eosinophil lineage–ablated mice. Blood 108:2420–2427. https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-015933
19. Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, et al (2009) Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. J Immunol Baltim Md 1950 182:1577–1583. https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.3.1577
20. Gebreselassie NG, Moorhead AR, Fabre V, et al (2012) Eosinophils preserve parasitic nematode larvae by regulating local immunity. J Immunol Baltim Md 1950 188:417–425. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101980
21. Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, et al (2018) Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. J Leukoc Biol 104:95–108. https://doi.org/10.1002/JLB.1MR1117-442RR
22. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, et al (2016) Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. J Clin Invest 126:3279–3295. https://doi.org/10.1172/JCI85664
23. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS (2013) Eosinophils: changing perspectives in health and disease. Nat Rev Immunol 13:9–22. https://doi.org/10.1038/nri3341
24. Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, et al (2007) Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. Blood 110:1578–1586. https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-071340
25. Nagase H, Okugawa S, Ota Y, et al (2003) Expression and Function of Toll-Like Receptors in Eosinophils: Activation by Toll-Like Receptor 7 Ligand 1. J Immunol 171:3977–3982. https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.8.3977
26. Månsson A, Fransson M, Adner M, et al (2009) TLR3 in Human Eosinophils: Functional Effects and Decreased Expression during Allergic Rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 151:118–128. https://doi.org/10.1159/000236001
27. Wong CK, Cheung PFY, Ip WK, Lam CWK (2007) Intracellular Signaling Mechanisms Regulating Toll-Like Receptor–Mediated Activation of Eosinophils. Am J Respir Cell Mol Biol 37:85–96. https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0457OC
28. Kvarnhammar AM, Petterson T, Cardell L-O (2011) NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in human eosinophils: activation by NOD1 and NOD2 agonists. Immunology 134:314–325. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03492.x
29. Arikkatt J, Ullah MA, Short KR, et al (2017) RAGE deficiency predisposes mice to virus-induced paucigranulocytic asthma. eLife 6:e21199. https://doi.org/10.7554/eLife.21199
30. Lotfi R, Herzog GI, DeMarco RA, et al (2009) Eosinophils Oxidize Damage-Associated Molecular Pattern Molecules Derived from Stressed Cells1. J Immunol 183:5023–5031. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900504
31. Dyer KD, Percopo CM, Fischer ER, et al (2009) Pneumoviruses infect eosinophils and elicit MyD88-dependent release of chemoattractant cytokines and interleukin-6. Blood 114:2649–2656. https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-199497
32. Rimmelzwaan GF, Baars MMJW, de Lijster P, et al (1999) Inhibition of Influenza Virus Replication by Nitric Oxide. J Virol 73:8880–8883. https://doi.org/10.1128/jvi.73.10.8880-8883.1999
33. Gleich GJ, Loegering DA, Bell MP, et al (1986) Biochemical and functional similarities between human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: homology with ribonuclease. Proc Natl Acad Sci 83:3146–3150. https://doi.org/10.1073/pnas.83.10.3146
34. Rosenberg HF, Domachowske JB (1999) Eosinophils, ribonucleases and host defense: Solving the puzzle. Immunol Res 20:261–274. https://doi.org/10.1007/BF02790409
35. Slifman NR, Loegering DA, McKean DJ, Gleich GJ (1986) Ribonuclease activity associated with human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein. J Immunol 137:2913–2917. https://doi.org/10.4049/jimmunol.137.9.2913
36. Abdul-Cader MS, Amarasinghe A, Abdul-Careem MF (2016) Activation of toll-like receptor signaling

pathways leading to nitric oxide-mediated antiviral responses. Arch Virol 161:2075–2086. https://doi.org/10.1007/s00705-016-2904-x
37. Schönrich G, Raftery MJ (2016) Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. Front Immunol 7:. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00366
38. Yousefi S, Gold JA, Andina N, et al (2008) Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. Nat Med 14:949–953. https://doi.org/10.1038/nm.1855
39. Ohkawara Y, Lim KG, Xing Z, et al (1996) CD40 expression by human peripheral blood eosinophils. J Clin Invest 97:1761–1766. https://doi.org/10.1172/JCI118603
40. Wang H-B, Ghiran I, Matthaei K, Weller PF (2007) Airway Eosinophils: Allergic Inflammation Recruited Professional Antigen-Presenting Cells1. J Immunol 179:7585–7592. https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7585
41. Woerly G, Roger N, Loiseau S, et al (1999) Expression of Cd28 and Cd86 by Human Eosinophils and Role in the Secretion of Type 1 Cytokines (Interleukin 2 and Interferon γ): Inhibition by Immunoglobulin a Complexes. J Exp Med 190:487–496. https://doi.org/10.1084/jem.190.4.487
42. Long H, Liao W, Wang L, Lu Q (2016) A Player and Coordinator: The Versatile Roles of Eosinophils in the Immune System. Transfus Med Hemotherapy 43:96–108. https://doi.org/10.1159/000445215
43. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG (2019) Eosinophils and Respiratory Viruses. Viral Immunol 32:198–207. https://doi.org/10.1089/vim.2018.0150
44. Throsby M, Herbelin A, Pléau J-M, Dardenne M (2000) CD11c+ Eosinophils in the Murine Thymus: Developmental Regulation and Recruitment upon MHC Class I-Restricted Thymocyte Deletion. J Immunol 165:1965–1975. https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.4.1965
45. Syeda MZ, Hong T, Zhang C, et al (2023) Eosinophils: A Friend or Foe in Human Health and Diseases. Kidney Dis Basel Switz 9:26–38. https://doi.org/10.1159/000528156
46. Kimpen JL, Garofalo R, Welliver RC, Ogra PL (1992) Activation of human eosinophils in vitro by respiratory syncytial virus. Pediatr Res 32:160–164. https://doi.org/10.1203/00006450-199208000-00007
47. Olszewska-Pazdrak B, Pazdrak K, Ogra PL, Garofalo RP (1998) Respiratory Syncytial Virus-Infected Pulmonary Epithelial Cells Induce Eosinophil Degranulation by a CD18-Mediated Mechanism1. J Immunol 160:4889–4895. https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.10.4889
48. Alam R, Stafford S, Forsythe P, et al (1993) RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. J Immunol Baltim Md 1950 150:3442–3448
49. Becker S, Reed W, Henderson FW, Noah TL (1997) RSV infection of human airway epithelial cells causes production of the beta-chemokine RANTES. Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol 272:L512–L520. https://doi.org/10.1152/ajplung.1997.272.3.L512
50. Harrison AM, Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowske JB (1999) Respiratory Syncytical Virus–induced Chemokine Expression in the Lower Airways. Am J Respir Crit Care Med 159:1918–1924. https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.6.9805083
51. Domachowske JB, Dyer KD, Bonville CA, Rosenberg HF (1998) Recombinant human eosinophil-derived neurotoxin/RNase 2 functions as an effective antiviral agent against respiratory syncytial virus. J Infect Dis 177:1458–1464. https://doi.org/10.1086/515322
52. Domachowske JB, Dyer KD, Adams AG, et al (1998) Eosinophil cationic protein/RNase 3 is another RNase A-family ribonuclease with direct antiviral activity. Nucleic Acids Res 26:3358–3363. https://doi.org/10.1093/nar/26.14.3358
53 Sur S, Glitz DG, Kita H, et al (1998) Localization of eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein in neutrophilic leukocytes. J Leukoc Biol 63:715–722. https://doi.org/10.1002/jlb.63.6.715
54. Pennings JLA, Schuurhof A, Hodemaekers HM, et al (2011) Systemic Signature of the Lung Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. PLOS ONE 6:e21461. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021461
55. Percopo CM, Dyer KD, Ochkur SI, et al (2014) Activated mouse eosinophils protect against lethal respiratory virus infection. Blood 123:743–752. https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-502443
56. Zhang D, Yang J, Zhao Y, et al (2022) RSV Infection in Neonatal Mice Induces Pulmonary Eosinophilia Responsible for Asthmatic Reaction. Front Immunol 13:. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817113
57. Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, et al (2019) Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. Allergy 74:1898–1909. https://doi.org/10.1111/all.13802
58. Garofalo R, Kimpen JLL, Welliver RC, Ogra PL (1992) Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired respiratory syncytial virus infection. J Pediatr 120:28–32. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80592-X
59. Kim HH, Lee MH, Lee JS (2007) Eosinophil Cationic Protein and Chemokines in Nasopharyngeal Secretions of Infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV) Bronchiolitis and Non-RSV Bronchiolitis. J Korean Med Sci 22:37–42. https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.1.37
60. Sørensen KG, Øymar K, Dalen I, et al (2023) Blood eosinophils during bronchiolitis: Associations with atopy, asthma and lung function in young adults. Acta Paediatr 112:820–829. https://doi.org/10.1111/apa.16666
61. McNamara P, Ritson P, Selby A, et al (2003) Bronchoalveolar lavage cellularity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Arch Dis Child 88:922–926. https://doi.org/10.1136/adc.88.10.922
62. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ (2013) Human rhinoviruses. Clin Microbiol Rev 26:135–162. https://doi.org/10.1128/CMR.00077-12
63. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al (1995) Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. BMJ 310:1225–1229
64. Mengelers HJ, Maikoe T, Brinkman L, et al (1994) Immunophenotyping of eosinophils recovered from blood and BAL of allergic asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 149:345–351. https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.8306028
65. Handzel ZT, Busse WW, Sedgwick JB, et al (1998) Eosinophils Bind Rhinovirus and Activate Virus-Specific T Cells1. J Immunol 160:1279–1284. https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.3.1279
66. Sabogal Piñeros YS, Bal SM, van de Pol MA, et al (2019) Anti-IL-5 in Mild Asthma Alters Rhinovirus-induced Macrophage, B-Cell, and Neutrophil Responses (MATERIAL). A Placebo-controlled, Double-Blind Study. Am J Respir Crit Care Med

199:508–517. https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0461OC
67. Mathur SK, Fichtinger PS, Kelly JT, et al (2013) Interaction between allergy and innate immunity: model for eosinophil regulation of epithelial cell interferon expression. Ann Allergy Asthma Immunol 111:25-31.e1. https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.05.010
68. Rosenberg HF, Dyer KD, Domachowske JB (2009) Respiratory viruses and eosinophils: exploring the connections. Antiviral Res 83:1–9. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.04.005
69. Samarasinghe AE, Woolard SN, Boyd KL, et al (2014) The immune profile associated with acute allergic asthma accelerates clearance of influenza virus. Immunol Cell Biol 92:449–459. https://doi.org/10.1038/icb.2013.113
70. Bramley AM, Dasgupta S, Skarbinski J, et al (2012) Intensive care unit patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1pdm09) virus infection – United States, 2009. Influenza Other Respir Viruses 6:e134–e142. https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2012.00385.x
71. Eriksson CO, Graham DA, Uyeki TM, Randolph AG (2012) Risk Factors for Mechanical Ventilation in U.S. Children Hospitalized with Seasonal Influenza and 2009 Pandemic Influenza A (H1N1). Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc 13:625–631. https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318260114e
72. Myles P, Nguyen-Van-Tam JS, Semple MG, et al (2013) Differences between asthmatics and nonasthmatics hospitalised with influenza A infection. Eur Respir J 41:824–831. https://doi.org/10.1183/09031936.00015512
73. McKenna JJ, Bramley AM, Skarbinski J, et al (2013) Asthma in patients hospitalized with pandemic influenza A(H1N1)pdm09 virus infection-United States, 2009. BMC Infect Dis 13:57. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-57
74. Ishikawa H, Sasaki H, Fukui T, et al (2012) Mice with Asthma Are More Resistant to Influenza Virus Infection and NK Cells Activated by the Induction of Asthma Have Potentially Protective Effects. J Clin Immunol 32:256–267. https://doi.org/10.1007/s10875-011-9619-2
75. Taubenberger JK, Kash JC (2010) Influenza Virus Evolution, Host Adaptation and Pandemic Formation. Cell Host Microbe 7:440–451. https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.009
76. Samarasinghe AE, Melo RCN, Duan S, et al (2017) Eosinophils Promote Antiviral Immunity in Mice Infected with Influenza A Virus. J Immunol 198:3214–3226. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600787
77. Rodrigo-Muñoz J, Sastre B, Cañas J, et al (2021) Eosinophil Response Against Classical and Emerging Respiratory Viruses: COVID-19. J Investig Allergol Clin Immunol 31:94–107. https://doi.org/10.18176/jiaci.0624
78. Ravanetti L, Dijkhuis A, Sabogal Pineros YS, et al (2017) An early innate response underlies severe influenza-induced exacerbations of asthma in a novel steroid-insensitive and anti-IL-5-responsive mouse model. Allergy 72:737–753. https://doi.org/10.1111/all.13057
79. LeMessurier KS, Rooney R, Ghoneim HE, et al (2020) Influenza A virus directly modulates mouse eosinophil responses. J Leukoc Biol 108:151–168. https://doi.org/10.1002/JLB.4MA0320-343R
80. Tiwary M, Rooney RJ, Liedmann S, et al (2021) Eosinophil Responses at the Airway Epithelial Barrier during the Early Phase of Influenza a Virus Infection in C57BL/6 Mice. Cells 10:509. https://doi.org/10.3390/cells10030509
81. Chang LA, Choi A, Rathnasinghe R, et al (2023) Influenza breakthrough infection in vaccinated mice is characterized by non-pathological lung eosinophilia. Front Immunol 14:1217181. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1217181
82. Henrickson KJ (2003) Parainfluenza Viruses. Clin Microbiol Rev 16:242–264. https://doi.org/10.1128/cmr.16.2.242-264.2003
83. Adamko DJ, Yost BL, Gleich GJ, et al (1999) Ovalbumin sensitization changes the inflammatory response to subsequent parainfluenza infection. Eosinophils mediate airway hyperresponsiveness, m(2) muscarinic receptor dysfunction, and antiviral effects. J Exp Med 190:1465–1478. https://doi.org/10.1084/jem.190.10.1465
84. Lee JJ, McGarry MP, Farmer SC, et al (1997) Interleukin-5 Expression in the Lung Epithelium of Transgenic Mice Leads to Pulmonary Changes Pathognomonic of Asthma. J Exp Med 185:2143–2156. https://doi.org/10.1084/jem.185.12.2143
85. Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, et al (2016) Human and Mouse Eosinophils Have Antiviral Activity against Parainfluenza Virus. Am J Respir Cell Mol Biol 55:387–394. https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0405OC
86. Huang R, Xie L, He J, et al (2021) Association between the peripheral blood eosinophil counts and COVID-19: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 100:e26047. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000026047
87. Man MA, Rajnoveanu R-M, Motoc NS, et al (2021) Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelets-to-lymphocyte ratio, and eosinophils correlation with high-resolution computer tomography severity score in COVID-19 patients. PLOS ONE 16:e0252599. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252599
88. Karakonstantis S, Gryllou N, Papazoglou G, Lydakis C (2019) Eosinophil count (EC) as a diagnostic and prognostic marker for infection in the internal medicine department setting. Rom J Intern Med 57:166–174. https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0039
89. Lombardi C, Bagnasco D, Passalacqua G (2022) COVID-19, Eosinophils, and Biologicals for Severe Asthma. Front Allergy 3:. https://doi.org/10.3389/falgy.2022.859376
90. Yan B, Yang J, Xie Y, Tang X (2021) Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. World Allergy Organ J 14:100521. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100521
91. Nair AP, Soliman A, Masalamani MAA, et al (2020) Clinical Outcome of Eosinophilia in Patients with COVID-19: A Controlled Study : Eosinophilia and COVID -19. Acta Biomed Atenei Parm 91:e2020165–e2020165. https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10564
92. Gao Y, Agache I, Akdis M, et al (2022) The effect of allergy and asthma as a comorbidity on the susceptibility and outcomes of COVID-19. Int Immunol 34:177–188. https://doi.org/10.1093/intimm/dxab107
93. Cauchois R, Pietri L, Dalmas J-B, et al (2022) Eosinopenia as Predictor of Poor Outcome in Hospitalized COVID-19 Adult Patients from Waves 1 and 2 of 2020 Pandemic. Microorganisms 10:2423. https://doi.org/10.3390/microorganisms10122423

94. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al (2020) Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 75:1730–1741. https://doi.org/10.1111/all.14238
95. Du Y, Tu L, Zhu P, et al (2020) Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med 201:1372–1379. https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC
96. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al (2020) Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. Int J Infect Dis 95:183–191. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013
97. Xie G, Ding F, Han L, et al (2021) The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. Allergy 76:471–482. https://doi.org/10.1111/all.14465
98. Rosenberg HF, Foster PS (2021) Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. Semin Immunopathol 43:383–392. https://doi.org/10.1007/s00281-021-00850-3
99. Tordjman M, Mekki A, Mali RD, et al (2020) Pre-test probability for SARS-Cov-2-related infection score: The PARIS score. PLOS ONE 15:e0243342. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243342
100. Ma J, Shi X, Xu W, et al (2020) Development and validation of a risk stratification model for screening suspected cases of COVID-19 in China. Aging 12:13882–13894. https://doi.org/10.18632/aging.103694
101. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, et al (2020) Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. Cell Rep Med 1:100078. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100078
102. Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM, et al (2020) Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) – anatomic pathology perspective on current knowledge. Diagn Pathol 15:103. https://doi.org/10.1186/s13000-020-01017-8
103. Ramakrishnan RK, Al Heialy S, Hamid Q (2021) Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol 320:L880–L891. https://doi.org/10.1152/ajplung.00547.2020
104. Eggert LE, He Z, Collins W, et al (2022) Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. Allergy 77:173–185. https://doi.org/10.1111/all.14972
105. Ferastraoaru D, Hudes G, Jerschow E, et al (2021) Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. J Allergy Clin Immunol Pract 9:1152-1162.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.045
106. Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M (2021) Asthma and COVID-19: an update. Eur Respir Rev 30:. https://doi.org/10.1183/16000617.0152-2021
107. Lombardi C, Berti A, Cottini M (2022) The emerging roles of eosinophils: Implications for the targeted treatment of eosinophilic-associated inflammatory conditions. Curr Res Immunol 3:42–53. https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2022.03.002