

Depleción de eosinófilos: muchas implicaciones en modelos murinos, pocas estudiadas en humanos

Eosinophil depletion: many implications in murine models, few studied in humans

Gloria María Gil¹ , Ricardo Cardona² 

Resumen. El eosinófilo constituye una célula del sistema inmune, con un arsenal de sustancias que pueden alterar el equilibrio relativo que existe en los diferentes órganos que se encuentren. Con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales, la preocupación por su depleción se ha convertido en un punto de inflexión importante a la hora de realizar su formulación. Por esta razón, es de vital importancia investigar las consecuencias de la acción de los biológicos, a corto y a largo plazo. Esta revisión intenta mostrar el papel de los eosinófilos tanto en la homeostasis como en las enfermedades, y la relación e interacción de estos con los medicamentos monoclonales en enfermedades centradas en el perfil Th2. Se espera que este artículo sea útil a la hora de tomar la decisión de iniciar el manejo con monoclonales, específicamente anti interleuquina-5 o contra su receptor.

Palabras clave: eosinófilos, homeostasis, depleción, medicamentos biológicos, corticoides.

Abstract. The eosinophil is a cell of the immune system, with an arsenal of substances that can alter the balance that exists in the different organs where they are found. With the advent of monoclonal antibodies, concern about their depletion has become an important turning point in their formulation. For this reason, it is of vital importance to investigate the consequences of the mechanism of action of biological agents, in the short and long term. This review tries to show the role of eosinophils in both homeostasis and disease, and their relationship and interaction with monoclonal drugs in diseases focused on the Th2 profile. It is expected that this article can be useful when making the decision to start treatment with monoclonals, specifically anti-interleukin-5 or against its receptor.

¹ Médica, Especialista en Alergología Clínica. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Universidad de Antioquia. AlergoSalud IPS. Medellín, Colombia.

² Médico, Especialista en Alergología Clínica, MSc en Inmunología. Investigador, Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Universidad de Antioquia. Investigador, ALLERGYTECH S.A.S. Medellín, Colombia. E-mail: rvc2016udea@gmail.com.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:141-157. <https://doi.org/10.36384/01232576.573>.

Recibido el 10 de febrero de 2022; aceptado el 28 de marzo de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022®.

Keywords: eosinophils, homeostasis, depletion, biological drugs, corticosteroids.

Introducción

Los eosinófilos se consideraron inicialmente como células en etapa terminal involucradas en la protección contra parásitos. Sin embargo, actualmente numerosas líneas de evidencia han cambiado esta perspectiva al mostrar que los eosinófilos son leucocitos multifuncionales que participan en la iniciación y propagación de diversas respuestas inflamatorias, así como de modulación de la inmunidad innata y adaptativa [1]. Los estudios recientes han demostrado que los eosinófilos pueden tener un papel tanto en la salud como en la enfermedad; la reacción inflamatoria causada por los eosinófilos puede conducir a enfermedades severas en varios órganos, como sucede en el tracto gastrointestinal, en las vías aéreas y en la piel [2]. No obstante, su papel en la homeostasis del sistema inmune es indiscutible, ya que controlan las respuestas de los linfocitos T a antígenos ambientales a nivel de mucosas en pulmones y tracto gastrointestinal, y además previenen las reacciones inflamatorias inducidas por infecciones, como sucede con la bacteria *Helicobacter pylori*. Adicionalmente, participan en la protección a largo plazo del sistema inmune, en el desarrollo del tejido adiposo durante la pubertad, y en el rechazo a tumores y trasplantes [2].

Los eosinófilos se han asociado en particular con la inmunidad tipo 2 que se desarrolla como respuesta a las infecciones parasitarias y a las enfermedades atópicas [3]. En la última década, se han descubierto otras funciones que demuestran una dinámica

permanente entre los eosinófilos y la inmunidad tipo 2, la cual se caracteriza por la participación de TGF- β e IL-10, además de otras citocinas como IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25 e IL-33, y por la acción de células como eosinófilos, mastocitos, basófilos y linfocitos T2 ayudadores (Th2), entre otras [4,5]. Sin embargo, varias de las células asociadas con la respuesta inmune tipo 2, como son los linfocitos Th2, eosinófilos, mastocitos y basófilos, también participan en la reparación de tejidos luego de daño tisular, y si esos procesos de reparación se vuelven crónicos y desregulados, pueden contribuir al desarrollo de fibrosis patológica en muchos órganos. Es así como la inmunidad tipo 2 puede tener un papel protector o patogénico dependiendo del contexto [3-5].

En la era de los medicamentos biológicos, la depleción de los eosinófilos hace parte de los blancos terapéuticos para el manejo de diferentes patologías alérgicas en las que están implícitos los mecanismos de respuesta inmune relacionados con la inflamación tipo 2. Es por esta razón que se ha despertado un profundo interés en el estudio de las consecuencias de la depleción de los eosinófilos, en los sitios donde definitivamente no constituyen el blanco terapéutico para el tratamiento de estas patologías determinadas y sus efectos a lo largo del tiempo.

A continuación, se hará una breve descripción de la literatura relacionada con las funciones de los eosinófilos en su papel homeostático o en relación con el desarrollo de enfermedad. Posteriormente, se analizarán los hallazgos

que hasta el momento se han descrito en los diferentes estudios en modelos murinos y algunos en humanos, donde se han utilizado medicamentos biológicos para reducir el número de eosinófilos, en el contexto de enfermedades respiratorias de predominio eosinofílico.

Eosinófilos y su papel en la homeostasis

Clásicamente los eosinófilos se han conocido por su papel para combatir las infecciones parasitarias y para inducir daño tisular en las enfermedades alérgicas. Modelos murinos sugieren que la defensa de los eosinófilos va más allá de los parásitos y que podrían actuar contra otro tipo de microorganismos, adicionalmente, parece que ayudan con la homeostasis de la microbiota intestinal y del sistema inmune, entre otras funciones [3].

Tejidos

La acumulación de eosinófilos en diferentes tejidos no está exclusivamente relacionada con la defensa innata del huésped o modificación inmunológica, ocurre para mantener la homeostasis tisular tanto en estados sanos como patológicos [6]. En ausencia de citocinas agonistas de eosinófilos, factores de crecimiento y factores de supervivencia, los eosinófilos reclutados en tejido simplemente se recambian o siguen su desarrollo normal [7]. En un entorno inmunológico en equilibrio, la acumulación de eosinófilos no inhibe ni exagera la respuesta inmune, sino que se convierte en parte de respuestas inmunitarias específicas del sitio en evolución [8]. En la médula ósea, específicamente, las funciones efectoras de los eosinófilos al

parecer, contribuyen a la homeostasis mediante actividades de remodelación y reparación [9].

Tracto gastrointestinal

Los eosinófilos contribuyen al mantenimiento de la permeabilidad de la barrera epitelial, respuesta inmune innata y mantenimiento de la homeostasis inmunitaria gastrointestinal [10]. Son necesarios para el desarrollo y mantenimiento de las células plasmáticas productoras de inmunoglobulina [11]. Así mismo, promueven el cambio de isotipo hacia la IgA secretora, involucrada en la neutralización y regulación de los microorganismos intestinales [12]. El déficit de eosinófilos se ha asociado con una composición alterada de la microbiota intestinal, un desarrollo alterado de las placas de Peyer y una menor producción de moco en el intestino delgado; además, de un mayor número de células Th17 y una disminución del número de células T reguladoras y células dendríticas en tejidos asociados al intestino [11]. Igualmente, en el intestino delgado suprimen la diferenciación de células Th17 y la producción de IL-17 derivada de células T intestinales, mediante la secreción de grandes cantidades de antagonista del receptor de la IL-1 [13].

Tejido perivascular

Los eosinófilos están presentes en el tejido adiposo perivascular [14], donde inducen liberación de adiponectina y óxido nítrico que son fundamentales para la relajación del músculo liso vascular. Los ratones deficientes en eosinófilos tienen hemorragias prolongadas después de una lesión venosa inducida, y no logran formar un trombo intravascular suficiente. Además de las interac-

ciones plaquetas-eosinófilos, los lípidos derivados de eosinófilos son necesarios para promover la activación del factor tisular y generar trombina y fibrinógeno en los vasos sanguíneos [15].

Timo

Modulan la selectividad del receptor de las células T y la activación de las células T, posiblemente proporcionando a los timocitos citocinas, quimiocinas específicas y factores de supervivencia y maduración, desempeñando un papel en la determinación inmunológica [16].

Tejido adiposo

Los eosinófilos activados alternativamente por las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) en el tejido adiposo, se han implicado en la inducción de un fenotipo de adipocito marrón, un proceso conocido como pardeamiento. Estos adipocitos *beige*, debido a la expresión de la proteína desacoplante UCP1, aumentan el gasto energético y la termogénesis, y reducen el tejido adiposo, por lo que se ha implicado la presencia de eosinófilos en el tejido adiposo con un menor peso, al menos, en modelos de ratón [17]. En respuesta al frío o al ejercicio, las células grasas marrones también emergen en el tejido adiposo, lo que conduce a una mejor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, y a una disminución del tamaño de la grasa blanca; estos cambios metabólicos están mediados por la infiltración de eosinófilos, señalización de citocinas de tipo 2 y polarización de macrófagos M2 en los depósitos de grasa blanca subcutánea de animales con microbiota reducida. El fenotipo metabólico y el pardeamiento de la

grasa subcutánea se ven afectados por la supresión de la señalización de las citocinas de tipo 2, y se revierte por la recolonización de los ratones tratados con antibióticos [18].

Glándula mamaria y útero

En ratones con déficit de eotaxina, hay pérdida del reclutamiento y ausencia de eosinófilos en la glándula mamaria, lo que resulta en un número reducido de ramas del árbol ductal mamario y de precursores de alvéolos terminales [19]. En cuanto al útero, Gouon-Evans y Pollard examinaron animales con deficiencia de eotaxina, en los que el reclutamiento de eosinófilos se vio afectado, y encontraron un retraso en el establecimiento del primer ciclo estrogénico junto con la primera edad de parto en esos animales, en comparación con los controles de tipo salvaje, pero hasta ahora no se han informado problemas de fertilidad en ratones deficientes de eosinófilos [20,21].

Pulmón

Los eosinófilos están presentes en los pulmones de ratones y humanos. Estudios recientes sugieren que los eosinófilos residentes en los pulmones son CD101-, y que están ausentes en ratones deficientes en eosinófilos. Mesnil y colaboradores demostraron que los eosinófilos reguladores CD62L+ CD101- inhiben las respuestas de tipo 2 a alérgenos mediante la supresión de la activación de las células dendríticas, lo que inhibe la activación de linfocitos Th2 en respuesta a los alérgenos [22]. En otro estudio donde se evaluó lesión pulmonar aguda, se descubrió que una población de eosinófilos CD62L- CD101- produce niveles elevados de protectina D1, un lípido que ayuda a

promover la captación de neutrófilos por macrófagos, suprimiendo la inflamación neutrofílica en el pulmón de ratones [23].

Tumores y cáncer

En relación a tumores, los eosinófilos liberan mediadores como proteínas granulares, enzimas, factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), además de metaloproteasas que remodelan la matriz extracelular para promover o inhibir el crecimiento tumoral. Además, los eosinófilos son reclutados en regiones necróticas y vivas de los tumores, según el tumor, incluidas las porciones estromales y no estromales tanto en humanos como en ratones [24]. Los eosinófilos infiltrantes de tumores se degranulan y son esenciales para el rechazo de tumores de colon, independientemente de las células T CD8+, y mediante un efecto antitumoral ligado al interferón gama (IFN- γ) [25].

Otros hallazgos estudiados en carcinoma hepatocelular y cáncer de mama en modelos murinos, están relacionados con la participación de los eosinófilos en la destrucción del tumor después de la activación de la IL-33, y la inhibición de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) por la sitagliptina. La administración de este inhibidor dio como resultado concentraciones más altas de la quimiocina CCL11 y una mayor migración de eosinófilos a tumores sólidos, mejorando las respuestas antitumorales. El incremento en el control tumoral se conservó en ratones que carecían de linfocitos, pero desapareció después de la reducción de los eosinófilos o del tratamiento con inhibidores de la desgranulación, además, se demostró

que la expresión de IL-33 en las células tumorales, fue necesaria para las respuestas antitumorales mediadas por eosinófilos [26].

Respuesta contra parásitos

Los eosinófilos contribuyen a la neutralización de los parásitos sin provocar una respuesta inflamatoria exagerada que genere daño en los tejidos adyacentes [27,28]. Los quimioatrayentes derivados de parásitos estimulan receptores y señales de segundos mensajeros para inducir la quimiotaxis de eosinófilos. El extracto de parásito estimula múltiples receptores en la superficie de los eosinófilos, lo que asegura una sólida respuesta inmune innata al parásito [28]. A su vez, los eosinófilos acumulados en los sitios donde se ubican los parásitos (estudios en ratones), provocan una supresión localizada de las respuestas inmunes/inflamatorias inducidas por el parásito invasor [27].

Remodelación y reparación tisular

La proteína básica mayor de eosinófilos (MBP) induce la proliferación de células endoteliales y mejora el efecto pro-mitogénico del VEGF en modelos de ratón [29]. En otro modelo murino, la lesión muscular condujo al reclutamiento de eosinófilos que secretan IL-4, para apoyar la proliferación de fibroblastos y la miogénesis, y facilitar la eliminación de los desechos necróticos [30]. Otro estudio publicado en 2010 que evaluó la expresión de osteopontina (OPN), una molécula de glicoproteína que exhibe propiedades pro-fibrogénicas y pro-angiogénicas, mostró que la OPN se expresa en eosinófilos de sangre periférica de humanos atópicos, y su expresión aumentó

tras la activación del factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) e IL-5, demostrando que la OPN derivada de eosinófilos contribuye a la angiogénesis inducida por eosinófilos [31].

Virus

En un modelo de ratón con inflamación asmática impulsada por citocinas Th2 e infección aguda por neumovirus de roedor, se estableció que los eosinófilos son mediadores eficientes de la defensa antiviral del huésped. Los eosinófilos son reclutados en las vías respiratorias de los ratones, se activan y degranulan, específicamente en respuesta a la infección por neumovirus [32]. En otro modelo mórdo donde se utilizaron ensayos *in vitro* con eosinófilos derivados de la médula ósea para determinar las respuestas de los eosinófilos a una cepa del virus de la influenza, los eosinófilos fueron susceptibles a la infección por virus de la influenza y respondieron mediante activación, degranulación gradual y regulación positiva de los marcadores de presentación de antígenos. Los eosinófilos expuestos a virus o péptidos virales indujeron la proliferación, activación y funciones efectoras de células T CD8+, concluyendo que los eosinófilos promueven la inmunidad celular del huésped para reducir la replicación del virus de la influenza [33].

Eosinófilos y su papel en las enfermedades

En un microambiente polarizado a Th2, las funciones inmunomoduladoras de los eosinófilos tienen un efecto potencializador sobre las respuestas inmunes a través de la activación de las células T o aumento de citocinas y quimiocinas

Th2, asociado a la atenuación de respuestas Th1 [34-36], mientras que en un entorno polarizado Th1/Th17, se ha sugerido que los eosinófilos suprimen estas respuestas, cambiando el equilibrio Th1/Th17 hacia un entorno dominado por Th2 [37,38].

Tumores y cáncer

Si hablamos de cáncer en modelos mórdo, los eosinófilos cumplen actividades algo específicas y, en algunos tipos, la presencia focal de muchos eosinófilos puede proporcionar señales inflamatorias que agravan el crecimiento tumoral, mientras que en otros, las actividades de los eosinófilos pueden disuadir el crecimiento del cáncer de acuerdo a los hallazgos en la literatura [39,40]. Un estudio realizado por Zaynagetdinov y colaboradores, mostró que la pérdida de IL-5 impedía la metástasis tumoral al pulmón en varios modelos tumorales trasplantables, esto se revirtió parcialmente con la administración de eosinófilos derivados de la médula ósea. La producción de CCL22 inducida por eosinófilos en este modelo, fue necesaria para el reclutamiento de células T reguladoras que establecieron un microambiente adecuado para la metástasis tumoral, lo que indica que los tumores pueden aprovechar la actividad de los eosinófilos para promover la metástasis [41]. En algunos modelos de cáncer, los eosinófilos promueven el reclutamiento inducido por IFN- γ y la activación de las células T CD8+ que median la destrucción de tumores [42].

Prurito

Los eosinófilos también pueden desempeñar un papel en el prurito inducido por contactantes. Se ha encontrado que en ausencia de eosinófilos, la

infiltración de células inflamatorias, la remodelación tisular, el aumento de la inervación de la piel y el prurito se redujeron [43]. Adicionalmente, se ha reportado que los eosinófilos pueden estimular las células nerviosas y contribuir con el desarrollo de prurito al liberar citocinas y otras sustancias, como IL-4, IL-31 y sustancia P, entre otras [44].

Parásitos

Appleton y colaboradores mostraron que en modelos de ratón infectados por *T. spiralis*, los eosinófilos fueron prominentes en los infiltrados que rodeaban las células musculares infectadas; sin embargo, en ausencia de eosinófilos, las larvas de *T. spiralis* murieron en gran número. La muerte del parásito se correlacionó con un aumento de IFN- γ y una disminución de la producción de IL-4. La supervivencia de las larvas mejoró cuando se trató a los ratones con inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducible, lo que implica la vía del óxido nítrico en la eliminación del parásito. Los autores concluyeron que el paradigma de la toxicidad por eosinófilos en la infección por nemátodos requiere una reevaluación, ya que en sus resultados los eosinófilos pueden influir en la respuesta inmune de una manera que sostendría la infección crónica y aseguraría la supervivencia del parásito en la población huésped [27]. También se ha observado una función diferente de los eosinófilos entre las infecciones primarias y las secundarias, y entre las intestinales y extraintestinales, en donde los eosinófilos tienen un efecto protector para el parásito en las infecciones primarias extraintestinales, contribuyendo al transporte de recursos necesarios para el crecimiento de las larvas y previniendo una respuesta inmune tóxica que las destruya [45,46].

Eosinofilia

La eosinofilia se define como un recuento de eosinófilos en sangre periférica ≥ 500 células/ μL , y puede ser causada por muchas condiciones como enfermedades alérgicas, infecciosas, inflamatorias y neoplásicas. Clásicamente se asocia con enfermedades parasitarias como la infección por helmintos. En pacientes con VIH sin tratamiento previo, el 10% cursa con eosinofilia. Entre otras causas, pueden mencionarse patologías autoinmunes, dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma, así como algunas neoplasias ocultas [47].

Otro punto importante en relación a la elevación de los niveles de los eosinófilos, es el relacionado con las reacciones a medicamentos, situación en la que el desarrollo de eosinofilia se asocia con un mayor riesgo de presentar lesiones cutáneas y anomalías en la función renal, y son los principales predictores de gravedad a la hora de evaluar las reacciones a medicamentos, principalmente su aparición temprana y un mayor grado de elevación [48].

Síndrome hipereosinofílico

Los síndromes hipereosinofílicos se definen por hipereosinofilia persistente, con recuentos de eosinófilos ≥ 1.500 células/ μL , junto con afectación de órganos relacionada con la presencia de eosinófilos que de otra manera no sería atribuible a ningún otro diagnóstico, y que constituye otra forma no benéfica de la presencia de eosinófilos en nuestro organismo [49].

Al referirnos a los trastornos gastrointestinales eosinofílicos debemos citar el estudio de Doherty y colaboradores,

donde demostraron la presencia de ILC2 en el esófago humano, las cuales aumentaron significativamente en el tejido de pacientes con esofagitis eosinofílica (EoE) activa, frente a la EoE inactiva. Los niveles de ILC2 en biopsias se correlacionaron con el número de eosinófilos detectados, lo que apoya el papel de las ILC2 en la patogénesis activa de la EoE, dada su capacidad para aumentar la producción de IL-5 e IL-13, llevando a reclutamiento de eosinófilos con su consecuente degranulación y daño tisular [50]. Del mismo modo, se ha informado de la función de los eosinófilos en la remodelación esofágica mediada por alérgenos, y la fibrosis [51]. En un modelo de ratón de gastroenteritis eosinofílica, los anticuerpos dirigidos a los eosinófilos que expresan Siglec-8 humanos, agotaron los eosinófilos y redujeron los niveles de mediadores inflamatorios, mostrando el posible papel de los eosinófilos en estas entidades gastrointestinales [52].

Coronavirus

Yang y colaboradores realizaron un estudio en el que inscribieron 190 pacientes diagnosticados con COVID-19 moderado, grave o severo en el momento del ingreso hospitalario. Al realizar la revisión de registros médicos como historias clínicas, síntomas, imágenes de tórax o de tomografía computarizada, exámenes de laboratorio y resultados, encontraron que los niveles de eosinófilos fueron significativamente más bajos en pacientes con COVID-19 con enfermedad severa, en comparación con aquellos con enfermedades moderadas y graves. Igualmente mostraron que una disminución progresiva de los niveles de eosinófilos, se asoció con mortalidad entre los pacientes con COVID-19 [53].

Rinosinusitis

En la rinosinusitis crónica (CRS), Jia y colaboradores exploraron la presencia de ligandos de glucano para el receptor proapoptótico Siglec-8 en eosinófilos, en muestras de tejido de las vías respiratorias superiores normales y con CRS, y mostraron que los ligandos específicos de alto peso molecular que contienen ácido siálico, eran abundantes en las glándulas submucosas y estaban aumentados en la CRS, por lo que concluyeron que la expresión de ligandos de sialoglicano de Siglec en células y tejidos inflamados, puede contribuir al control de la inflamación de las vías respiratorias, al inhibir la respuesta inflamatoria mediada por eosinófilos [54]. Otro punto a destacar, es que existe una fuerte asociación entre los niveles de peroxidasa de eosinófilos, tanto nasales como faríngeos y el porcentaje de eosinófilos en esputo inducido en pacientes con asma no controlada [55].

Asma

En relación al asma se ha planteado que una vez que la inflamación respiratoria alérgica alcanza un nivel umbral de eosinófilos en los diversos compartimentos pulmonares, estos generan múltiples respuestas inflamatorias en cascada; pero si la acumulación de eosinófilos en el pulmón no alcanza un nivel umbral, las respuestas inmunitarias se atenúan [56,57]. Se ha asumido que la degranulación de los eosinófilos juega un papel en la hiperreactividad de las vías respiratorias y en la remodelación tisular observada en el asma.

Estudios en modelos de ratón de inflamación pulmonar Th2 crónica, muestran que las células T periféricas expresan constitutivamente IL-5, y el epitelio de las vías respiratorias cen-

trales expresa eotaxina-2 humana para impulsar el reclutamiento de eosinófilos. También se observa que la IL-13 derivada de eosinófilos está vinculada con la infiltración de células inflamatorias, el depósito de colágeno, la destrucción de vías respiratorias y la producción de moco e hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por metacolina [58-60]. Los eosinófilos también modulan la acumulación y activación de ILC2 en las vías respiratorias en respuesta a IL-33 o alérgenos [61]. Es por esta razón que muchos de los medicamentos biológicos utilizados para el tratamiento del asma, buscan inhibir la presencia de eosinófilos para evitar los daños que estos causan en la vía aérea, pero ¿qué tan bueno o malo podría ser esto a largo plazo? Aún no lo sabemos debido a que los estudios no han reportado mayores efectos adversos en los humanos en relación a la depleción de eosinófilos por parte de dichos productos.

Fármacos biológicos contra los eosinófilos

Los primeros biológicos contra los eosinófilos fueron los anticuerpos monoclonales mepolizumab y reslizumab, ambos dirigidos contra la IL-5, la citocina necesaria para la formación, activación y supervivencia de los eosinófilos, lo cual conduce a la disminución de los eosinófilos circulantes y a la inhibición de su maduración a nivel de médula ósea. Por su parte, el benralizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena alfa del receptor de la IL-5 (IL-5RA) que se expresa en los eosinófilos, basófilos y mastocitos. Una vez unido al receptor induce la destrucción de los eosinófilos por parte de las células NK (*natural killers*) y macrófagos, y está destinado para tratar pacientes con asma grave no controlada asocia-

da a inflamación eosinofílica [62]. En la **figura 1** se observa el mecanismo de acción de los medicamentos biológicos utilizados para el tratamiento del asma.

Entre los hallazgos que hasta el momento se han descrito en los diferentes estudios más relevantes, donde se han utilizado medicamentos biológicos para reducir el número de eosinófilos, en el contexto de enfermedades respiratorias de predominio eosinofílico, está el subestudio del *Oxford Airways Study*, en donde el tiempo medio para que el nivel de eosinófilos en sangre disminuyera un 50% con respecto al valor inicial fue de 25,8 horas con mepolizumab ($p=0,874$), 1,7 horas con benralizumab ($p<0,001$) y 2,5 horas con prednisolona ($p<0,001$). El recuento de eosinófilos en sangre en el brazo de mepolizumab fue significativamente más alto que en el brazo de benralizumab a las 2 horas, 4 horas y 30 días ($p=0,045$, $p<0,001$ y $p=0,002$, respectivamente), y más alto que en el brazo de prednisolona a las 4 horas ($p<0,001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de prednisolona y benralizumab en ninguno de los puntos temporales. La media de los recuentos de eosinófilos en sangre a 30 días después de benralizumab y mepolizumab fueron 2,8 y 1,7 células/ μL , respectivamente ($p=0,002$) [64].

Nair y colaboradores mostraron que la mediana del recuento de eosinófilos en sangre en la semana 28 fue de 0 células/ μL (rango 0-560) para pacientes tratados con benralizumab cada 4 semanas, 0 células/ μL (rango 0-440) para pacientes tratados con benralizumab cada 8 semanas, y 340 células/ μL (rango 0-2.960) para pacientes que recibieron placebo, con valor de $p<0,001$. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis en el 17% de los pacientes, empeora-

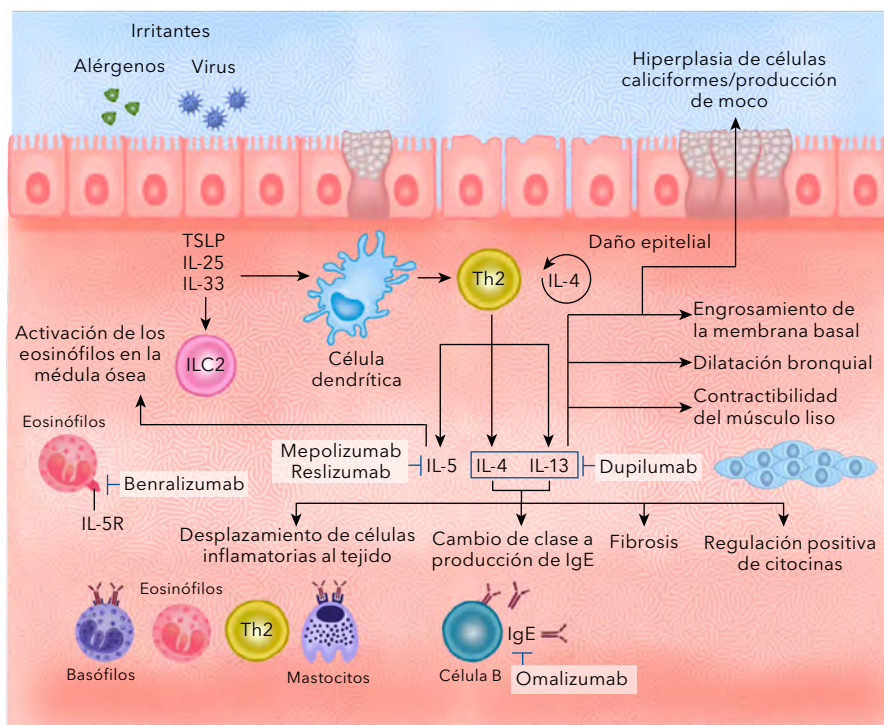


Figura 1. Mecanismos de acción de los productos biológicos utilizados actualmente para el tratamiento del asma. Mepolizumab y reslizumab son anticuerpos anti-IL-5. Benralizumab se une a la cadena alfa del receptor alfa de la IL-5. Omalizumab es un anticuerpo contra IgE. Dupilumab se une a la subunidad alfa del receptor de IL-4 que comparte con la IL-13. TSLP: linfopoyetina estromal tímica. Tomado y adaptado [63].

miento del asma en el 13% y bronquitis en el 10%; los anticuerpos contra el principio activo fueron positivos en el 8% de los pacientes [65].

En el estudio SIROCCO de fase 3, se evaluó la seguridad y eficacia de benralizumab en pacientes con asma severa y eosinofilia, en 17 países. Los pacientes se estratificaron en grupos de acuerdo al recuento de eosinófilos (menos de 300 células/ μ L y más de 300 células/ μ L), y se asignaron aleatoriamente para recibir benralizumab: 30 mg cada 4 semanas (Q4W), 30 mg cada 8 semanas (Q8W) o placebo durante 48 semanas. En el grupo con más de 300 células/ μ L, para ambos grupos

con benralizumab, la mediana del recuento de eosinófilos a la semana 4 era de 0 células/ μ L, en tanto que el grupo placebo no mostró diferencias en sus valores basales y en la semana 4; valores que continuaron así durante las 48 semanas. Los eventos adversos durante el período de tratamiento se informaron en porcentajes similares en los pacientes que recibieron benralizumab (72%) o placebo (76%). Los porcentajes de pacientes que experimentaron eventos adversos también fueron similares entre los grupos de tratamiento, independientemente de los recuentos de eosinófilos iniciales. Los eventos adversos más comunes en pacientes tratados con benralizumab, fueron em-

peoramiento del asma (13%), nasofaringitis (12%) e infección del tracto respiratorio superior (10%), y reacciones en el lugar de la inyección (3%) [66].

Por su parte, Busse y colaboradores notificaron los eventos adversos graves del estudio BORA, en pacientes que hubieran completado previamente el estudio SIROCCO o CALIMA, y que permanecieran bajo tratamiento con benralizumab Q8W al finalizar el estudio. Los 654 pacientes que habían recibido placebo en SIROCCO o CALIMA, fueron reasignados al azar para recibir benralizumab Q4W (n=320) o Q8W (n=334) en BORA. Se analizaron un total de 1.576 pacientes, incluidos 783 que recibieron benralizumab Q4W (265 recién asignados) y 793 que recibieron benralizumab Q8W (281 recién asignados). Los efectos adversos graves más frecuentes fueron empeoramiento del asma (3% a 4%), neumonía (<1% a 1%) y neumonía bacteriana (0% a 1%). El porcentaje de pacientes que tuvo algún evento adverso durante el tratamiento, un evento adverso grave o cualquier evento adverso que llevara a la interrupción del tratamiento durante BORA, fue similar entre los pacientes originalmente asignados a benralizumab y aquellos originalmente asignados al placebo, y entre los regímenes de tratamiento con benralizumab. El porcentaje de pacientes que tuvo cualquier evento adverso fue similar entre SIROCCO o CALIMA (71% a 75%; solo en el grupo de benralizumab) y BORA (65% a 71%), así como el porcentaje de pacientes que tuvo un evento adverso que causó la suspensión del tratamiento (2% en SIROCCO o CALIMA versus 2% a 3% en BORA) [67].

Los análisis integrados en la seguridad de benralizumab en los ensayos de fase 3 SIROCCO y CALIMA, y el posterior ensayo de extensión de BORA

para pacientes con asma, además de los ensayos de fase 3 GALATHEA y TERRANOVA para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demostraron ocurrencias comparables de neoplasias malignas entre benralizumab y placebo, sin cambios aparentes en el riesgo durante un segundo año de exposición para pacientes con asma [68]. Una gran cantidad de pacientes han recibido benralizumab tras la inscripción en ensayos prospectivos de fase 3 en asma; estos muestran frecuencias generales de eventos adversos similares a los del placebo. La evidencia de malignidad fue evaluada por un comité de adjudicación de eventos de seguridad independiente, a lo largo del programa de asma de fase 3 de benralizumab, mostrando que las tasas de incidencia de malignidad en los brazos de tratamiento con benralizumab en los ensayos controlados con placebo de un año y en el período de extensión de 56 semanas, fueron de 4/1.663 (0,2%) y 12/1.576 (0,8%), respectivamente [67,69,70]. Es importante aclarar que los sujetos reclutados para los estudios de EPOC tenían un riesgo intrínsecamente mayor de malignidad, ya que ambos incluían poblaciones con edad media de 65 años en comparación con 49 años en los estudios de asma, y tenían antecedentes de tabaquismo importantes. Un tercio de los sujetos eran fumadores activos en el momento del reclutamiento, mientras que menos del 1% de los sujetos con asma eran fumadores actuales.

En el estudio COLUMBA de mepolizumab, los datos posteriores a la comercialización incluyen 17 casos de neoplasias malignas espontáneas en todo el mundo, para más de 35.000 pacientes-año exposición desde el lanzamiento, que hasta el momento no se han relacionado directamente con el medicamento [68,71].

En cuanto a la disminución de la defensa antihelmíntica con anticuerpos monoclonales anti-IL-5 o anti-IL-5R, CALIMA/SIROCCO incluyeron aproximadamente 500 pacientes de América del Sur, como Argentina (n=269), Brasil (n=36), Chile (n=31) y Perú (n=97), además de Filipinas (n=61), Vietnam (n=15) y Sudáfrica (n=26), con prevalencia importante de infección helmíntica. En estos ensayos clínicos no se notificaron infecciones por helmintos en los estudios de fase 3 y de extensión [69,70].

Conclusiones

En resumen, se han estudiado muchos efectos adversos y otros efectos favorables de los eosinófilos a nivel múdo. En los humanos aún el conocimiento es muy limitado con relación a la depleción de los eosinófilos en diversas patologías (**tabla 1**). En los modelos múridos, en particular, se observan más efectos nocivos por parte de los eosinófilos que los que evidenciamos actualmente en humanos. Hasta el mo-

Tabla 1. Resumen general de las intervenciones positivas y las intervenciones que generan alteración de la homeostasis, relacionadas con la presencia de eosinófilos. Es importante tener en cuenta que la mayoría han sido demostradas en modelos de ratón

Intervenciones positivas	Intervenciones que llevan a alteración de la homeostasis
Homeostasis tisular tanto en estados sanos como patológicos, incluyendo médula ósea, tracto gastrointestinal, útero, timo, glándula mamaria, pulmón, cicatrización de heridas (modelos múridos)	En un microambiente polarizado Th2, las funciones inmunomoduladoras de los eosinófilos tienen un efecto exacerbante sobre las respuestas inmunes a través de la activación de las células T (modelos múridos)
Neutralización de parásitos sin provocar una respuesta inflamatoria exagerada (modelos múridos)	En un entorno polarizado Th1/Th17, suprimen las respuestas inmunitarias, cambiando el equilibrio Th1/Th17 hacia un entorno Th2 o promoviendo la supresión inmunitaria (modelos múridos)
Los rEos (eosinófilos residentes en pulmón) parecen poseer propiedades reguladoras, como inhibir la maduración de las células dendríticas cargadas con alérgenos sesgados de tipo 2, que los iEos (eosinófilos inflamatorios reclutados) no poseen (modelos múridos)	La presencia focal de eosinófilos en algunos tumores puede proporcionar señales inflamatorias que agravan el crecimiento tumoral, mientras que en otros, las actividades de los eosinófilos pueden disuadir el crecimiento del cáncer (modelos múridos)
La pérdida de IL-5 impide la metástasis tumoral al pulmón en algunos modelos tumorales (modelos múridos)	Actúan en la infiltración de células inflamatorias, la remodelación tisular, el aumento de la inervación de la piel y el prurito (modelos múridos)
Los eosinófilos en el tejido adiposo se han implicado en la inducción de un fenotipo de adipocito marrón, estos adipocitos aumentan el gasto energético y la termogénesis, y reducen el tejido adiposo (modelos múridos)	En inflamación pulmonar Th2 crónica, las células T periféricas expresan constitutivamente IL-5, y el epitelio de las vías respiratorias centrales expresa eotaxina-2 humana para impulsar el reclutamiento de eosinófilos (modelos múridos)
En modelos de enfermedad articular, la sobreexpresión sistémica de IL-5 reduce la gravedad de la enfermedad, en asociación con un influjo aumentado de eosinófilos en las articulaciones afectadas (modelos múridos)	Implicados en el desarrollo de diferentes patologías como rinosinusitis crónica con poliposis nasal, asma alérgica eosinofílica, trastornos gastrointestinales eosinofílicos, urticaria, dermatitis, síndrome hipereosinofílico, alergia a medicamentos, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (modelos humanos)

mento, con los estudios realizados sobre el influjo de los biológicos sobre los eosinófilos en humanos, no se han reportado enfermedades importantes relacionadas con este efecto. Si bien es cierto la importancia que tiene el eosinófilo como mecanismo de defensa, su depleción parece no implicar una desventaja biológica. Se requieren más estudios en humanos que confirmen los hallazgos en los modelos animales.

Referencias

1. **Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil.** *Annu Rev Immunol* 2006;24:147-174. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720>.
2. **Renz H, Bachert C, Berek C, Hamelmann E, Levi-Schaffer F, Raap U, et al.** Physiology and pathology of eosinophils: Recent developments: Summary of the Focus Workshop Organized by DGAKI. *Scand J Immunol* 2021;93:e13032. <https://doi.org/10.1111/sji.13032>.
3. **Jackson DJ, Akuthota P, Roufosse F.** Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease. *Eur Respir Rev* 2022;31:210150. <https://doi.org/10.1183/16000617.0150-2021>.
4. **Yamaguchi T, Takizawa F, Fischer U, Dijkstra JM.** Along the axis between type 1 and type 2 immunity; principles conserved in evolution from fish to mammals. *Biology* 2015;4:814-859. <https://doi.org/10.3390/biology4040814>.
5. **Gieseck RL, Wilson MS, Wynn TA.** Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol* 2018;18:62-76. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.90>.
6. **Lotfi R, Lee JJ, Lotze MT.** Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs): role in the inflammatory response within tumors. *J Immunother* 2007;30:16-28. <https://doi.org/10.1097/01.cji.0000211324.53396.f6>.
7. **Elsas PX, Elsas MI.** Eosinophilopoiesis at the cross-roads of research on development, immunity and drug discovery. *Curr Med Chem* 2007;14:1925-1939. <https://doi.org/10.2174/092986707781368487>.
8. **Liu LY, Bates ME, Jarjour NN, Busse WW, Bertics PJ, Kelly EA.** Generation of Th1 and Th2 chemokines by human eosinophils: evidence for a critical role of TNF-alpha. *J Immunol* 2007;179:4840-4848. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.7.4840>.
9. **Butterfield JH, Ackerman SJ, Scott RE, Pierre RV, Gleich GJ.** Evidence for secretion of human eosinophil granule major basic protein and Charcot-Leyden crystal protein during eosinophil maturation. *Exp Hematol* 1984;12:163-170.
10. **Furuta GT, Nieuwenhuis EE, Karhausen J, Gleich G, Blumberg RS, Lee JJ, et al.** Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G890-897. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00015.2005>.
11. **Jung Y, Wen T, Mingler MK, Caldwell JM, Wang YH, Chaplin DD, et al.** IL-1β in eosinophil-mediated small intestinal homeostasis and IgA production. *Mucosal Immunol* 2015;8:930-942. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.123>.
12. **Chu VT, Beller A, Rausch S, Strandmark J, Zänker M, Arbach O, et al.** Eosinophils promote generation and maintenance of immunoglobulin-A-expressing plasma cells and contribute to gut immune homeostasis. *Immunity* 2014;40:582-593. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.014>.
13. **Sugawara R, Lee EJ, Jang MS, Jeun EJ, Hong CP, Kim JH, et al.** Small intestinal eosinophils regulate Th17 cells by producing IL-1 receptor antagonist. *J Exp Med* 2016;213:555-567. <https://doi.org/10.1084/jem.20141388>.
14. **Withers SB, Forman R, Meza-Perez S, Sorobetea D, Sitnik K, Hopwood T, et al.** Eosinophils are key regulators of perivascular adipose tissue and vascular functionality. *Sci Rep* 2017;7:44571. <https://doi.org/10.1038/srep44571>.
15. **Uderhardt S, Ackermann JA, Fillep T, Hammond VJ, Willeit J, Santer P, et al.** Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease. *J Exp Med* 2017;214:2121-2138. <https://doi.org/10.1084/jem.20161070>.
16. **Throsby M, Herbelin A, Pléau JM, Dardenne M.** CD11c+ eosinophils in the murine thymus:

- developmental regulation and recruitment upon MHC class I-restricted thymocyte deletion. *J Immunol* 2000;165:1965-1975. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.4.1965>.
17. **Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al.** Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015;519:242-246. <https://doi.org/10.1038/nature14115>.
 18. **Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Stevanović A, et al.** Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med* 2015;21:1497-1501. <https://doi.org/10.1038/nm.3994>.
 19. **Gouon-Evans V, Rothenberg ME, Pollard JW.** Postnatal mammary gland development requires macrophages and eosinophils. *Development* 2000;127:2269-2282. <https://doi.org/10.1242/dev.127.11.2269>.
 20. **Gouon-Evans V, Pollard JW.** Eotaxin is required for eosinophil homing into the stroma of the pubertal and cycling uterus. *Endocrinology* 2001;142:4515-4521. <https://doi.org/10.1210/endo.142.10.8459>.
 21. **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;195:1387-1395. <https://doi.org/10.1084/jem.20020656>.
 22. **Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirotton D, et al.** Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest* 2016;126:3279-3295. <https://doi.org/10.1172/jci85664>.
 23. **Zhu C, Weng QY, Zhou LR, Cao C, Li F, Wu YF, et al.** Homeostatic and early-recruited CD101(-) eosinophils suppress endotoxin-induced acute lung injury. *Eur Respir J* 2020;56. <https://doi.org/10.1183/13993003.02354-2019>.
 24. **Jacobsen EA, Jackson DJ, Heffler E, Mathur SK, Bredenoord AJ, Pavord ID, et al.** Eosinophil knockout humans: Uncovering the role of eosinophils through eosinophil-directed biological therapies. *Annu Rev Immunol* 2021;39:719-757. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-093019-125918>.
 25. **Reichman H, Itan M, Rozenberg P, Yarmolovski T, Brazowski E, Varol C, et al.** Activated eosinophils exert antitumorigenic activities in colorectal cancer. *Cancer Immunol Res* 2019;7:388-400. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.Cir-18-0494>.
 26. **Hollande C, Boussier J, Ziai J, Nozawa T, Bondet V, Phung W, et al.** Inhibition of the dipeptidyl peptidase DPP4 (CD26) reveals IL-33-dependent eosinophil-mediated control of tumor growth. *Nat Immunol* 2019;20:257-264. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0321-5>.
 27. **Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, Gebreselasie NG, Gagliardo LF, Lee NA, et al.** Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol* 2009;182:1577-1583. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.3.1577>.
 28. **Stein LH, Redding KM, Lee JJ, Nolan TJ, Schad GA, Lok JB, et al.** Eosinophils utilize multiple chemokine receptors for chemotaxis to the parasitic nematode *Strongyloides stercoralis*. *J Innate Immun* 2009;1:618-630. <https://doi.org/10.1159/000233235>.
 29. **Puxeddu I, Berkman N, Nissim Ben Efraim AH, Davies DE, Ribatti D, Gleich GJ, et al.** The role of eosinophil major basic protein in angiogenesis. *Allergy* 2009;64:368-374. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01822.x>.
 30. **Heredia JE, Mukundan L, Chen FM, Mueller AA, Deo RC, Locksley RM, et al.** Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration. *Cell* 2013;153:376-388. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.053>.
 31. **Puxeddu I, Berkman N, Ribatti D, Bader R, Haitchi HM, Davies DE, et al.** Osteopontin is expressed and functional in human eosinophils. *Allergy* 2010;65:168-174. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02148.x>.
 32. **Percopo CM, Dyer KD, Ochkur SI, Luo JL, Fischer ER, Lee JJ, et al.** Activated mouse eosinophils protect against lethal respiratory virus infection. *Blood* 2014;123:743-752. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-502443>.
 33. **Samarasinghe AE, Melo RC, Duan S, LeMessurier KS, Liedmann S, Surman SL, et al.** Eosinophils promote antiviral immunity in mice infected with influenza A virus. *J Immunol*

- 2017;198:3214-3226. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600787>.
34. **Wehling-Henricks M, Sokolow S, Lee JJ, Myung KH, Villalta SA, Tidball JG.** Major basic protein-1 promotes fibrosis of dystrophic muscle and attenuates the cellular immune response in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2008;17:2280-2292. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn129>.
 35. **Padigel UM, Hess JA, Lee JJ, Lok JB, Nolan TJ, Schad GA, et al.** Eosinophils act as antigen-presenting cells to induce immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis* 2007;196:1844-1851. <https://doi.org/10.1086/522968>.
 36. **Mattes J, Yang M, Mahalingam S, Kuehr J, Webb DC, Simson L, et al.** Intrinsic defect in T cell production of interleukin (IL)-13 in the absence of both IL-5 and eotaxin precludes the development of eosinophilia and airways hyperreactivity in experimental asthma. *J Exp Med* 2002;195:1433-1444. <https://doi.org/10.1084/jem.20020009>.
 37. **Spencer LA, Szela CT, Perez SAC, Kirchoffner CL, Neves JS, Radke AL, et al.** Human eosinophils constitutively express multiple Th1, Th2, and immunoregulatory cytokines that are secreted rapidly and differentially. *J Leukoc Biol* 2009;85:117-123. <https://doi.org/10.1189/jlb.0108058>.
 38. **Odemuyiwa SO, Ghahary A, Li Y, Puttagunta L, Lee JE, Musat-Marcu S, et al.** Cutting edge: human eosinophils regulate T cell subset selection through indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Immunol* 2004;173:5909-5913. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.10.5909>.
 39. **Wong DT, Bowen SM, Elovic A, Gallagher GT, Weller PF.** Eosinophil ablation and tumor development. *Oral Oncol* 1999;35:496-501. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(99\)00023-8](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00023-8).
 40. **Simson L, Ellyard JI, Dent LA, Matthaei KI, Rothenberg ME, Foster PS, et al.** Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance. *J Immunol* 2007;178:4222-4229. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4222>.
 41. **Zaynagetdinov R, Sherrill TP, Gleaves LA, McLoed AG, Saxon JA, Habermann AC, et al.** Interleukin-5 facilitates lung metastasis by modulating the immune microenvironment. *Cancer Res* 2015;75:1624-1634. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-14-2379>.
 42. **Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, Salgado OC, Beckhove P, Hämmerling GJ.** Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells. *Nat Immunol* 2015;16:609-617. <https://doi.org/10.1038/ni.3159>.
 43. **Lee JJ, Protheroe CA, Luo H, Ochkur SI, Scott GD, Zellner KR, et al.** Eosinophil-dependent skin innervation and itching following contact toxicant exposure in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:477-487. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.003>.
 44. **Radonjic-Hoesli S, Brügggen MC, Feldmeyer L, Simon HU, Simon D.** Eosinophils in skin diseases. *Semin Immunopathol* 2021;43:393-409. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00868-7>.
 45. **Huang L, Appleton JA.** Eosinophils in helminth infection: Defenders and dupes. *Trends Parasitol* 2016;32:798-807. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.05.004>.
 46. **Yasuda K, Kuroda E.** Role of eosinophils in protective immunity against secondary nematode infections. *Immunol Med* 2019;42:148-155. <https://doi.org/10.1080/25785826.2019.1697135>.
 47. **Kuang FL.** Approach to patients with eosinophilia. *Med Clin North Am* 2020;104:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.005>.
 48. **Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, Parker RA, Manning KS, Walensky RP, et al.** Peripheral blood eosinophilia and hypersensitivity reactions among patients receiving outpatient parenteral antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1288-1294. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.005>.
 49. **Klion AD.** Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:92-97. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.192>.
 50. **Doherty TA, Baum R, Newbury RO, Yang T, Dohil R, Aquino M, et al.** Group 2 innate lymphocytes (ILC2) are enriched in active eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:792-794. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.048>.

- 51. Mishra A, Rothenberg ME.** Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003;125:1419-1427. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.07.007>.
- 52. Youngblood BA, Brock EC, Leung J, Falahati R, Bochner BS, Rasmussen HS, et al.** Siglec-8 antibody reduces eosinophils and mast cells in a transgenic mouse model of eosinophilic gastroenteritis. *JCI Insight* 2019;4:e126219. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126219>.
- 53. Yan B, Yang J, Xie Y, Tang X.** Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organ J* 2021;14:100521. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100521>.
- 54. Jia Y, Yu H, Fernandes SM, Wei Y, Gonzalez-Gil A, Motari MG, et al.** Expression of ligands for Siglec-8 and Siglec-9 in human airways and airway cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:799-810. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.004>.
- 55. Rank MA, Ochkur SI, Lewis JC, Teaford HG, 3rd, Wesselius LJ, Helmers RA, et al.** Nasal and pharyngeal eosinophil peroxidase levels in adults with poorly controlled asthma correlate with sputum eosinophilia. *Allergy* 2016;71:567-570. <https://doi.org/10.1111/all.12817>.
- 56. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP, Lee NA.** Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:563-575. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03484.x>.
- 57. Shen HH, Ochkur SI, McGarry MP, Crosby JR, Hines EM, Borchers MT, et al.** A causative relationship exists between eosinophils and the development of allergic pulmonary pathologies in the mouse. *J Immunol* 2003;170:3296-3305. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.6.3296>.
- 58. Jacobsen EA, Ochkur SI, Doyle AD, LeSuer WE, Li W, Protheroe CA, et al.** Lung pathologies in a chronic inflammation mouse model are independent of eosinophil degranulation. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1321-1332. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1129OC>.
- 59. Doyle AD, Mukherjee M, LeSuer WE, Bittner TB, Pasha SM, Frere JJ, et al.** Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema. *Eur Respir J* 2019;53:1801291. <https://doi.org/10.1183/13993003.01291-2018>.
- 60. Bou-Ghanem EN.** mSphere of influence: Adenosine in host defense against bacterial pneumonia-friend or foe? *mSphere* 2019;4:e00326-00319. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00326-19>.
- 61. Jacobsen EA, LeSuer WE, Nazaroff CD, Ochkur SI, Doyle AD, Wright BL, et al.** Eosinophils induce recruitment and activation of ILC2s. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;143:AB289. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.885>.
- 62. Kuang FL, Bochner BS.** Lessons learned from targeting eosinophils in human disease. *Semin Immunopathol* 2021;43:459-475. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00849-w>.
- 63. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E, et al.** Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* 2020;75:1582-1605. <https://doi.org/10.1111/all.14318>.
- 64. Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, Connolly CM, Couillard S, Mwasuku CM, et al.** Blood eosinophil depletion with mepolizumab, benralizumab, and prednisolone in eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1314-1316. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0729LE>.
- 65. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugo-go NL, Kuna P, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>.
- 66. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β (2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-2127. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31324-1).
- 67. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al.** Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:46-59. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30406-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30406-5).
- 68. Jackson DJ, Korn S, Mathur SK, Barker P, Meka VG, Martin UJ, et al.** Safety of eosino-

phil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: Focus on benralizumab. *Drug Saf* 2020;43:409-425. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00926-3>.

- 69. Har D, Bird JA.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Pediatrics* 2017;140:S224-S225. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2475LLLL>.
- 70. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal

antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-2141. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31322-8).

- 71. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al.** Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1742-1751. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.033>.