

II型固有淋巴细胞及其在变应性哮喘中的作用

刘超波 孙俊 潘秀和 蒋雯雯 李燕 李明才*

(宁波大学医学院免疫学研究室, 宁波 315211)

摘要 变应性哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病, 与白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-5和IL-13等II型辅助性T细胞(type 2 T helper cell, Th2)分泌的细胞因子有关。II型固有淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cells, ILC2s)是在转录因子维甲酸相关孤核受体 α (retinoic acid receptor related orphan receptor α , ROR α)和GATA结合因子3(GATA-binding factor 3, GATA3)控制下由骨髓中的淋巴样祖细胞发育而来。ILC2s能分泌Th2型细胞因子如IL-5和IL-13, 有助于启动和维持II型免疫反应。近期研究表明, ILC2s在变应性哮喘中发挥着不可替代的作用。研究ILC2s对于了解变应性哮喘的发病机制具有重要意义。该文将主要综述ILC2s的发现、发育、分布与功能及其与变应性哮喘关系的最新进展。

关键词 变应性哮喘; II型免疫反应; II型固有淋巴细胞

Type 2 Innate Lymphoid Cells and Their Role in Allergic Asthma

Liu Chaobo, Sun Jun, Pan Xiuhe, Jiang Wenwen, Li Yan, Li Mingcai*

(Department of Immunology, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China)

Abstract Allergic asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation and airway hyperreactivity, in which type 2 T helper cell (Th2) cytokines interleukin (IL)-4, IL-5, and IL-13 are closely associated with the symptoms. Type 2 innate lymphoid cells (ILC2s) arise, under the control of the transcription factors retinoic acid receptor related orphan receptor α (ROR α) and GATA-binding factor 3 (GATA3), from lymphoid progenitors in the bone marrow, to secrete Th2 cytokines including IL-5 and IL-13. ILC2s contribute to the initiation as well as to the maintenance of the adaptive type 2 immune response. Recent researches demonstrate that ILC2s play a key role in allergic asthma. The study of ILC2s has great significance to understand the pathogenesis of allergic asthma. This review will describe the recent progress on identification, development, distribution and function of ILC2s, and its relationship with allergic asthma.

Keywords allergic asthma; type 2 immune response; type 2 innate lymphoid cells

支气管哮喘(简称哮喘)是一种由遗传因素和环境因素综合作用引起的, 由肥大细胞、T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和气道上皮细胞等炎症性细胞参与的炎症性疾病。其特点是气道高反应性、

可逆的气流受限和气道炎症, 症状往往以反复性的咳嗽、胸闷、喘息及气急为主^[1], 多在夜间和清晨发作和加剧。目前, 全球至少有3亿人患哮喘, 而我国约有3 000万哮喘患者, 并且哮喘的发病率和死亡率

收稿日期: 2016-03-29 接受日期: 2016-10-31

浙江省自然科学基金(批准号: LY17H010001)、浙江省公益技术应用研究项目(批准号: 2016C37139)、宁波市科技惠民项目(批准号: 2015C50018)和宁波市自然科学基金(批准号: 2016A610088)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87609893, E-mail: mingcaili@126.com

Received: March 29, 2016 Accepted: October 31, 2016

This work was supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No. LY17H010001), Public Welfare Technology Application Project of Zhejiang Province (Grant No. 2016C37139), Science Technology "Huimin" Project of Ningbo (Grant No. 2015C50018) and Natural Science Foundation of Ningbo (Grant No. 2016A610088)

*Corresponding author. Tel: +86-574-87609893, E-mail: mingcaili@126.com

网络出版时间: 2016-12-29 15:26:44

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20161229.1526.010.html>

一直呈现上升趋势^[2]。

根据发病诱因一般将哮喘分为变应性哮喘和非变应性哮喘。变应性哮喘是由变应原诱导,表现为嗜酸性粒细胞增多、肥大细胞和II型辅助性T细胞(type 2 T helper cell, Th2)激活、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和IL-13等细胞因子大量分泌、免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)水平升高。非变应性哮喘一般主要由大气污染物(如粉尘颗粒、汽车尾气等)、细菌或病毒感染及肥胖等环境因素刺激诱发,与变应原的有无没有直接关系,主要与中性粒细胞有关,气道炎症细胞因子主要是IL-8, Th2细胞不是其发生、发展的依赖性因素。

II型固有淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cells, ILC2s)起源于骨髓共同淋巴样细胞前体(common lymphoid progenitor, CLP),受转录因子GATA结合因子3(GATA-binding factor 3, GATA3)和维甲酸相关孤儿核受体 α (retinoic acid receptor related orphan receptor α , ROR α)的调控,在IL-25、IL-33、胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等因子的刺激下能够分泌Th2型细胞因子,如IL-5和IL-13参与II型免疫反应。哮喘发病时,II型免疫反应异常增强。已有研究表明,ILC2s可分泌大量的IL-5和IL-13等Th2型细胞因子,促进II型免疫反应的进行^[3],此外,在哮喘患者外周血中发现ILC2s的水平升高^[4],表明ILC2s在变应性哮喘的发病机制中扮演重要角色。本文通过对ILC2s的发现与分布、发育、功能及其与变应性哮喘的关系进行综述,为临床上将ILC2s作为治疗变应性哮喘的靶点提供理论基础。

1 ILC2s的发现与分布

2001年, Fort等^[5]从IL-25刺激体外培养的重组活化基因(recombinant active gene, Rag)敲除小鼠的脾脏细胞(已分选T细胞与B细胞)中发现了能分泌IgE、IgA、IL-5、IL-13但不分泌IL-4的一种新型细胞,该细胞表型为主要组织相容性复合体II类分子(major histocompatibility complex class II molecules, MHCII)^{high}CD11c^{dull}F4/80^{low}CD4⁺CD8 α ⁻,后被证实为ILC2s。随后, Fallon等^[6]进一步研究证实,在蠕虫感染期间对IL-25应答的是NTNB(non-T and non-B)、c-kit⁺、Fc ϵ R1⁻细胞,在IL-25作用下可以产生IL-5、IL-13等Th2型细胞因子,可诱导杯状细胞增生并参与抗寄生虫免疫反应。2010年, Moro等^[7]在小鼠类

淋巴组织脂肪相关淋巴簇(fat associated lymphoid cluster, FALC)中发现了一种表型为Lin⁻c-kit⁺Sca-1⁺IL-7R⁺T1/ST2⁺、不表达MHCII类分子的固有淋巴细胞,命名为自然辅助细胞。该细胞在IL-2刺激下能够大量增殖,并且它们能够促进B1细胞增殖及IgA的分泌,在IL-33刺激下能够分泌大量的IL-5和IL-13,在抗蠕虫感染时通过分泌IL-13能够诱导杯状细胞大量增生。同年, Neill等^[8]和Price等^[9]在小鼠的脾、肝、肠系膜淋巴结等中分别独立发现了一类在IL-25或IL-33作用下分泌IL-5和IL-13的细胞群,分别命名为nuocytes和固有II型辅助细胞,它们都在蠕虫感染中发挥重要的抵御作用。nuocytes表型为Lin⁻T1/ST2⁺IL-17BR⁺,可表达MHCII类分子。固有II型辅助细胞表型为呈Lin⁻c-kit⁺Sca-1⁻。

自然辅助细胞、nuocytes和固有II型辅助细胞表型和功能都很相似,都依赖转录因子GATA3和ROR α ,在IL-25和IL-33的刺激下能产生IL-5和IL-13等Th2型细胞因子,一般统称为ILC2s^[10-12]。此外,II型多能祖细胞(multi-potent progenitor type 2, MPP type2)在外源IL-25刺激也能够产生Th2型细胞因子,能够表达Sca-1和c-kit^{int},但是不表达T1/ST2和IL-7R α ,并且具有独特的转录因子和特异性的全基因组转录模式,保留着细胞多能性,因此严格意义上来说,MPP type2细胞不属于ILC2s^[13-14]。

ILC2s广泛分布于血液、脾、FALC、肝、肠系淋巴结、肠道、肺和皮肤等全身多个部位,尤其在肺黏膜组织存在较多,参与肺部炎症反应,是免疫应答中Th2型细胞因子的早期主要来源。

2 ILC2s的发育

同B细胞和T细胞一样,ILC2s也起源于骨髓中的共同淋巴样祖细胞^[15],发育过程中受多种因素的影响(图1)。DNA结合抑制因子2(inhibitor of DNA binding 2, Id2)能够抑制CLP细胞分化为B细胞和T细胞,Id2调控的E蛋白决定其能否发育为ILC2s的前体细胞^[16]。小鼠体外实验表明,Notch信号转导时间和持续时间是CLP细胞发育为ILC2s的关键;Notch信号通路对于人的ILC2s发育同样重要,构建Notch1胞内结构域显示^[17],低水平的Notch信号转导促进T细胞发育,而高水平导致向ILC2s分化。然而体内Notch信号对于ILC2s发育的研究却鲜有报道。

研究证实,在ROR α 自然突变(ROR α ^{sg/sg})的小鼠

中, ILC2s的发育严重受损, 而其他的固有淋巴细胞亚群不受影响, 表明ROR α 在ILC2s发育分化中扮演重要角色^[18], 但在ROR $\alpha^{sg/sg}$ 小鼠中产生的部分ILC2s仍可应答IL-33的刺激产生细胞因子, 而抵御寄生虫感染的的能力明显下降。对于ROR α 在ILC2s发育中的影响尚处于初步研究, 具体调控机制还需进一步的实验证明。

GATA3是Th2细胞的主要调控因子, 近年研究表明, GATA3在ILC2s的发育中也发挥作用。当GATA3缺失时, ROR α 或Id2不表达, CLP细胞不能发育成为ILC2s, 并且检测不到IL-5和IL-13^[10]。当GATA3的表达量减少时, 会降低ILC2s对于IL-33和TSLP的反应^[19]。独立生长因子1(growth factor independence 1, GFi1)可调控GATA3参与的发育, 缺乏GFi1会使GATA3表达受损影响ILC2s^[20]。有研究证实, 白介素3介导核因子(nuclear factor interleukin 3, Nfil3), 也被称为E4启动子结合蛋白4(E4-binding protein 4, E4BP4), 调节ILCs的发育^[21], 可能是在CLP细胞向ILCs前体细胞发育过程中发挥作用, 对ILC2s的发育至关重要, 主要参与肺和肠道的免疫反应。

T细胞因子-1(T cell factor-1, TCF-1)被证明与ILC2s的功能发育相关。在TCF-1缺陷的小鼠模型中, 缺乏ILC2s, 研究人员证实, TCF-1可通过依赖GATA3及调控IL-2R、IL-7R、IL-17BR等受体的表达两条途径促进ILC2s的发育^[22]。最新研究表明, B细胞白血病/淋巴瘤11B基因(B-cell lymphoma/leukaemia 11B, *BCL11B*)在ILC2s发育中发挥独特作用^[23], 而对于其他ILCs亚群没有影响。体内外实验表明, 在ILCs前体细胞发育早期表达*BCL11B*, 只发育为ILC2s。

可诱导共刺激分子配体(inducible co-stimulate ligand, ICOSL)是功能未知的T细胞共刺激分子。研究证明, 只有ILC2s能同时表达ICOSL和ICOS, 二者相互作用可促进ILC2s生存及细胞因子的分泌; 当阻断ILOS与ICOSL相互作用时, 可显著减轻气道高反应性和肺部炎症^[24]。这也为将ILC2s作为治疗哮喘的靶细胞提供了理论依据。近期研究发现, IL-12-IL-12R通路可影响ILC2s的功能可塑性^[25], 并在ILC2s的增殖和活化过程中发挥作用。此外, 还有研究表明, 在ILC2s的发育过程中, IL-7^[7]和IL-9^[26]等同样发挥关键作用。

利用I型干扰素(interferon, IFN)调控ILC2s, 可限制II型免疫反应的进行, IFN- γ 和IL-27能抑制肺中ILC2s的增殖, 减轻嗜酸性粒细胞浸润、黏液大量分泌和气道高反应性等哮喘的炎症反应^[27]。另有研究证实, IL-27在体内能直接影响ILC2s从而抑制II型免疫反应, 这揭示了一种新的II型免疫反应负调控机制^[28]。

ILC2s的发育分化过程需要多种转录因子和细胞因子的参与(图1), 大部分因素与B、T细胞的发育分化有关。这提示其他调控B、T细胞发育的因子可能也影响着ILC2s的发育, 而ILC2s具体发育分化过程并未完全阐明, 其调控因子是如何相互作用及其调控机制还需进一步的研究。通过对ILC2s发育的研究, 利用其调控因子影响功能, 对于治疗与ILC2s相关疾病具有重要的意义。

3 ILC2s的生物学功能

3.1 ILC2s与炎症反应和免疫自稳

在肠道寄生虫感染时, ILC2s可通过分泌大量的

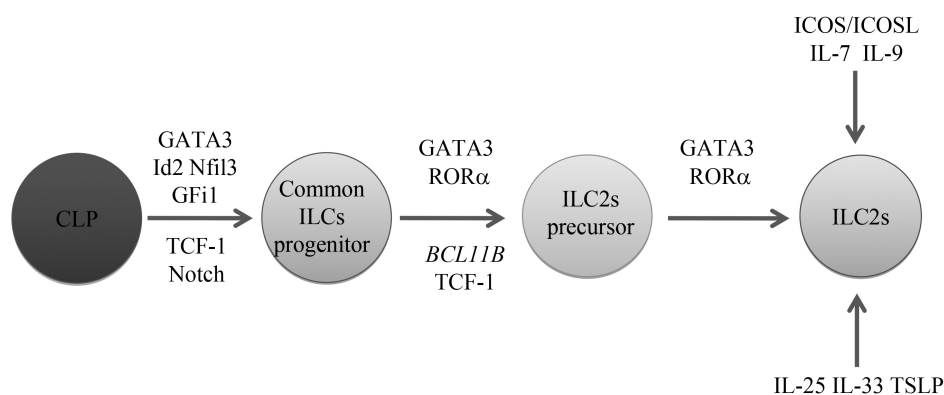


图1 ILC2s发育的调控因子(根据参考文献[16]修改)

Fig.1 Regulatory factors of ILC2s development (modified from reference [16])

IL-13使杯状细胞增生和平滑肌收缩,从而抵御寄生虫感染^[6]。最新研究证实,在维生素A缺乏的小鼠中ILC2s能大量增殖,这对保护机体免受寄生虫感染具有重要意义^[29]。通过构建恶唑酮诱导的结肠炎模型发现,ILC2s能够应答IL-25的刺激,产生IL-13等Th2型细胞因子,促进肠道炎症反应的进行^[30]。目前,对ILC2s在炎症性肠道疾病中的作用还处于初步研究阶段。

有研究报道,在木瓜蛋白酶介导的气道炎症模型中,ILC2s可分泌IL-5和IL-13等细胞因子,导致肺嗜酸性粒细胞增多、黏液分泌增加等炎症反应^[31]。在特应性皮炎患者^[32]和屋尘螨导致的变应性鼻炎患者^[33]中,均发现ILC2s异常增多,表明ILC2s在变应性疾病中扮演着重要角色。此外,ILC2s还可以在IL-33刺激下通过IL-13-IL-4R-STAT6途径激活肝星形细胞,导致肝纤维化疾病的发生,表明ILC2s在慢性肝病中发挥关键作用^[34]。

ILC2s除了介导炎症反应外,还具有组织修复和维持免疫稳态的功能。在流感病毒感染后,ILC2s可通过分泌双调蛋白(amphiregulin, AREG),激活上皮细胞表面的表皮生长因子受体修复受损的气道上皮细胞,从而维持气道的完整^[35]。在皮肤损伤后,ILC2s对IL-33的应答增强,可中止皮肤继续损伤,促进伤口高效愈合,保持皮肤的完整性^[36],这是皮肤上皮细胞维持免疫稳态的重要环节。

此外,ILC2s在机体代谢中也发挥作用。在摄取营养时,ILC2s接收神经细胞发出的激素血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)信号,分泌IL-5和IL-13导致嗜酸性粒细胞在肠道中聚集^[37]。随着营养的不断摄取,这种效应会增强,表明ILC2s通过调节嗜酸性粒细胞的生长和聚集参与机体代谢。白色脂肪组织中的米色脂肪在预防肥胖症中起着重要作用,而ILC2s能够调节米色脂肪的生成^[38],表明免疫系统和代谢之间存在着某种关系,然而其具体机制尚有待于研究。

随着对ILC2s的不断研究,其在抵御寄生虫感染、变应性疾病、组织损伤修复及机体代谢等方面扮演的角色逐渐被人们所熟知。在反复发作的慢性疾病中,ILC2s具有分泌炎症因子、促进炎症反应等致病作用。在变应性疾病中,ILC2s具有触发II型免疫反应的作用。在寄生虫感染、代谢失衡和组织急性受损的情况下,ILC2s起着维持稳态,促进组织修

复等保护作用。

3.2 ILC2s与变应性哮喘

变应性哮喘一般认为与I型变态反应有关。当机体接触变应原时,嗜酸性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞被激活, Th2细胞增多, IL-4、IL-5及IL-13等细胞因子大量分泌,继而激活B细胞,产生大量的IgE。IgE能够与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合,引起肥大细胞脱颗粒,从而分泌大量的组胺、白三烯(leukotriene, LT)、前列腺素D₂(prostaglandin D₂, PGD₂)等炎症介质,导致气道平滑肌收缩、血管扩张通透性增加、黏液分泌增加,从而使气道变窄引起哮喘发作。气道中炎症细胞的浸润和聚集导致气道炎症的发生,炎症的反复出现导致气道上皮细胞不断受损凋亡,使气道对于外界的敏感性增强,从而使气道易于过早或过强的收缩,发生气道痉挛,出现气道高反应性,表现为可逆的气流受限。

近年来的研究表明,ILC2s在变应性哮喘的发病机制中发挥作用,ILC2s与变应性哮喘的关系见图2。当气道接触变应原时,气道上皮细胞可分泌IL-25、IL-33和TSLP等细胞因子,这些细胞因子可激活ILC2s。此外,IL-4、PGD₂^[39]、LTD₄^[40]及肿瘤坏死因子样配体1A(tumor necrosis factor-like ligand 1A, TL1A)也可活化ILC2s^[41]。ILC2s活化后可产生大量的IL-9、IL-4、IL-5及IL-13等细胞因子。IL-5、IL-13可促进嗜酸性粒细胞的生存和活化。IL-13可活化巨噬细胞,募集嗜酸性粒细胞和促进树突状细胞向淋巴结的迁移,与IL-9一起可使气道上皮细胞分泌大量黏液,IL-9对于肥大细胞的发育和功能起着重要作用。IL-4参与Th2细胞的活化^[42],激活B细胞产生IgE。ILC2s可分泌AREG修复受损的气道上皮,对于气道重塑具有重要作用。ILC2s还可通过ICOSL、IL-4参与B细胞分化。综上所述,ILC2s主要通过分泌Th2型细胞因子参与II型免疫反应,从而在变应性哮喘中发挥作用,因此,在理论上将ILC2s作为变应性哮喘的靶细胞是可行的。已有研究表明,IL-27、PGI₂^[43]、脂氧素A4(lipoxin A4, LXA4)^[44]可以抑制ILC2s的增殖和活化,从而减少炎症细胞因子的分泌,这对于治疗变应性哮喘具有重要意义(图2)。

对卵清蛋白诱导的变应性哮喘小鼠研究发现,当给予IL-33或IL-25刺激,ILC2s在肺、支气管肺泡灌洗液中明显增多,产生大量的IL-13,参与气道高反应性。而Halim等^[45]通过构建木瓜蛋白酶或屋尘

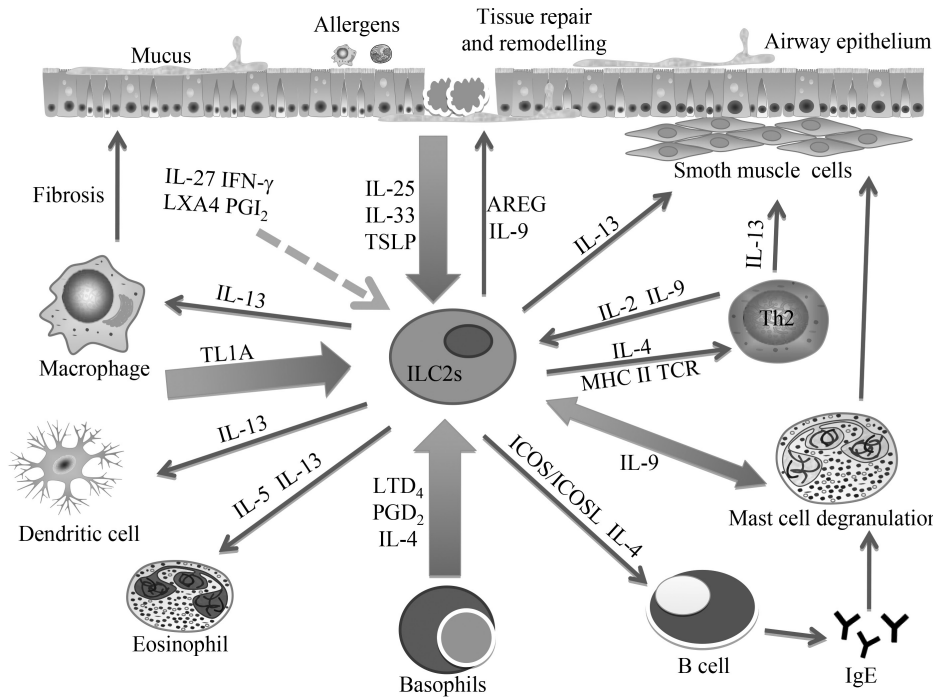


图2 ILC2s与变应性哮喘的关系(根据参考文献[16,42]修改)

Fig.2 The relationship between ILC2s and allergic asthma (modified from references [16,42])

螨诱导的变应性哮喘小鼠模型, 证实气道上皮细胞受损后能分泌IL-33激活ILC2s, 引起IL-5和IL-13的大量产生、嗜酸性粒细胞增多和黏液分泌增加。用免疫抑制剂CD₂₅单克隆抗体处理Rag缺陷小鼠, 抑制ILC2s的产生, 可显著减轻木瓜蛋白酶引起的肺部炎症。以上研究表明, 在蛋白酶诱导的变应性哮喘模型中ILC2s是IL-5和IL-13的主要来源。

另有研究发现, 抑制IL-9在木瓜蛋白酶诱导的变应性哮喘中的表达, 会使IL-5与IL-13的分泌显著减少, ILC2s可能先分泌IL-9, 然后在IL-9的作用下分泌IL-5和IL-13^[46]。此外, 通过构建三种由IL-25与IL-33、屋尘螨及卵清蛋白诱导的小鼠变应性哮喘模型, 均发现ILC2s与Th2细胞分泌IL-5和IL-13的数量基本相等。与Th2细胞相同, ILC2s是分泌IL-5和IL-13等Th2型细胞因子的重要细胞, 在II型免疫反应中发挥重要作用, 对变应性哮喘中的发病起着关键作用^[47]。在真菌诱导的变应性哮喘小鼠模型中, ILC2s同样能分泌IL-5与IL-13, 而在ST2缺陷的小鼠中则不能分泌, 表明在真菌诱导的变应性哮喘中ILC2s依赖ST2-IL-33途径分泌IL-5和IL-13^[48]。

早期研究发现, 一种非T非B的CD34⁺细胞, 在体外TSLP和IL-33的刺激下, 能够快速分泌IL-5和IL-13等Th2型细胞因子, 这种细胞只存在于变应性

哮喘患者的痰液中, 并且在吸入特定变应原时其数量会增加^[49], 表明在变应性哮喘患者中存在类似ILC2s的细胞, 然而其是否属于ILC2s当时并未进一步研究。

已有研究证明, ILC2s在IL-25、IL-33和TSLP刺激下, 生成大量的Th2型细胞因子参与免疫反应。对变应性哮喘患者、变应性鼻炎患者和健康者三者的外周血进行研究发现, 变应性哮喘组血液中的ILC2s数量较变应性鼻炎组及健康对照组多, II型免疫应答增强, 进一步确立了ILC2s在变应性哮喘发病中的地位^[4]。

目前, 对于变应性哮喘的治疗主要依靠大剂量的糖皮质激素, 但无法阻断IL-33的产生, 从而导致炎症的发生和哮喘的反复发作。而在激素抵抗型患者中发现, ILC2s比轻度变应性哮喘患者和正常人明显增多, 尽管存在CD4⁺ T细胞, 但ILC2s仍是IL-5和IL-13的主要来源^[50]。这也提示, 在变应性哮喘的发病机制中ILC2s扮演着重要角色, 可将ILC2s作为潜在的治疗变应性哮喘的靶标。

4 展望

综上所述, 变应性哮喘是一种复杂的、以II型免疫为主、多种细胞参与的异质性炎症疾病, 其具

体发病机制尚未完全阐明。现有研究表明, ILC2s 依赖于IL-33-ST2-IL-13途径, 分泌与变应性哮喘有关的Th2型细胞因子, 在气道重塑和组织修复方面发挥作用, 证明ILC2s在变应性哮喘的发病机制中具有不可替代的地位, 然而在变应性哮喘的发病机制中发挥的具体作用还需进一步研究。ILC2s被激活后在人体内既能参与炎症反应又可参与抗寄生虫免疫及组织修复等保护作用, 这可能由某种调节机制所决定, 也有可能是ILC2s的不同亚群发挥着不同的功能, 还有可能是人体免疫网络的调节作用, 决定着ILC2s在不同的组织器官中发挥独特作用。了解ILC2s的发育分化过程及其影响因素, 对认识和调控其功能具有重要意义。ILC2s的发现使我们对固有免疫系统有了更深入的了解。研究ILC2s对于变应性疾病具有重要的临床意义, 为深入了解变应性疾病的发病机制及开发治疗变应性疾病的临床药物指明了方向。

参考文献 (References)

- Li BW, Hendriks RW. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology* 2013; 140(3): 281-7.
- Bañ N, Annesi-Maesano I. Is the asthma epidemic still ascending? *Clin Chest Med* 2012; 33(3): 419-29.
- Doherty TA. At the bench: Understanding group 2 innate lymphoid cells in disease. *J Leukoc Biol* 2015; 97(3): 455-67.
- Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(3): 671-8.
- Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, *et al.* IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies *in vivo*. *Immunity* 2001; 15(6): 985-95.
- Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, Barlow JL, Dasvarma A, Hewett DR, *et al.* Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* 2006; 203(4): 1105-16.
- Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, *et al.* Innate production of Th2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit⁺Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 2010; 463(7280): 540-4.
- Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, *et al.* Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010; 464(7293): 1367-70.
- Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eislely CJ, Erle DJ, *et al.* Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(25): 11489-94.
- Klein Wolterink RG, Serafini N, van Nimwegen M, Vossheerich CA, de Bruijn MJ, Fonseca Pereira D, *et al.* Essential, dose-dependent role for the transcription factor GATA3 in the development of IL-5⁺ and IL-13⁺ type 2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(25): 10240-5.
- Furusawa J, Moro K, Motomura Y, Okamoto K, Zhu J, Takayanagi H, *et al.* Critical role of p38 and GATA3 in natural helper cell function. *J Immunol* 2013; 191(4): 1818-26.
- Wong SH, Walker JA, Jolin HE, Drynan LF, Hams E, Camelo A, *et al.* Transcription factor ROR is critical for nuocyte development. *Nat Immunol* 2012; 13(3): 229-36.
- Cortez VS, Robinette ML, Colonna M. Innate lymphoid cells: New insights into function and development. *Curr Opin Immunol* 2015; 32: 71-7.
- Saenz SA, Siracusa MC, Monticelli LA, Ziegler CG, Kim BS, Brestoff JR, *et al.* IL-25 simultaneously elicits distinct populations of innate lymphoid cells and multipotent progenitor type 2 (MPP^{type2}) cells. *J Exp Med* 2013; 210(9): 1823-37.
- Diefenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity* 2014; 41(3): 354-65.
- McKenzie AN. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11 Suppl 5: S263-70.
- Gentek R, Munneke JM, Helbig C, Blom B, Hazenberg MD, Spits H, *et al.* Modulation of signal strength switches notch from an inducer of T cells to an inducer of ILC2. *Front Immunol* 2013; 4: 334.
- Halim TY, MacLaren A, Romanish MT, Gold MJ, McNagny KM, Takei F. Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor alpha is required for natural helper cell development and allergic inflammation. *Immunity* 2012; 37(3): 463-74.
- Mjosberg J, Bernink J, Golebski K, Karrich JJ, Peters CP, Blom B, *et al.* The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012; 37(4): 649-59.
- Spooner CJ, Lesch J, Yan D, Khan AA, Abbas A, Ramirez-Carrozzi V, *et al.* Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1. *Nat Immunol* 2013; 14(12): 1229-36.
- Seillet C, Rankin LC, Groom JR, Mielke LA, Tellier J, Chopin M, *et al.* Nfil3 is required for the development of all innate lymphoid cell subsets. *J Exp Med* 2014; 211(9): 1733-40.
- Yang Q, Monticelli LA, Saenz SA, Chi AW, Sonnenberg GF, Tang J, *et al.* T cell factor 1 is required for group 2 innate lymphoid cell generation. *Immunity* 2013; 38(4): 694-704.
- Yu Y, Wang C, Clare S, Wang J, Lee SC, Brandt C, *et al.* The transcription factor Bcl11b is specifically expressed in group 2 innate lymphoid cells and is essential for their development. *J Exp Med* 2015; 212(6): 865-74.
- Maazi H, Patel N, Sankaranarayanan I, Suzuki Y, Rigas D, Soroosh P, *et al.* ICOS: ICOS-ligand interaction is required for type 2 innate lymphoid cell function, homeostasis, and induction of airway hyperreactivity. *Immunity* 2015; 42(3): 538-51.
- Lim AI, Menegatti S, Bustamante J, Le Bourhis L, Allez M, Rogge L, *et al.* IL-12 drives functional plasticity of human group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2016; 213(4): 569-83.
- Turner JE, Morrison PJ, Wilhelm C, Wilson M, Ahlfors H, Renaud JC, *et al.* IL-9-mediated survival of type 2 innate lymphoid cells promotes damage control in helminth-induced lung inflammation. *J Exp Med* 2013; 210(13): 2951-65.
- Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki

- M, *et al.* Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol* 2016; 17(1): 76-86.
- 28 McHedlidze T, Kindermann M, Neves AT, Voehringer D, Neurath MF, Wirtz S. IL-27 suppresses type 2 immune responses *in vivo* via direct effects on group 2 innate lymphoid cells. *Mucosal Immunol* 2016; 9(6):1384-1394.
- 29 Spencer SP, Wilhelm C, Yang Q, Hall JA, Bouladoux N, Boyd A, *et al.* Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity. *Science* 2014; 343(6169): 432-7.
- 30 Camelo A, Barlow JL, Drynan LF, Neill DR, Ballantyne SJ, Wong SH, *et al.* Blocking IL-25 signalling protects against gut inflammation in a type-2 model of colitis by suppressing nuocyte and NKT derived IL-13. *J Gastroenterol* 2012; 47(11): 1198-211.
- 31 Halim TY, Steer CA, Matha L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, *et al.* Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* 2014; 40(3): 425-35.
- 32 Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, Noti M, Monticelli LA, Sonnenberg GF, *et al.* TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med* 2013; 5(170): 170ra16.
- 33 Fan D, Wang X, Wang M, Wang Y, Zhang L, Li Y, *et al.* Allergen-dependent differences in ILC2s frequencies in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8(3): 216-22.
- 34 McHedlidze T, Waldner M, Zopf S, Walker J, Rankin Andrew L, Schuchmann M, *et al.* Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity* 2013; 39(2): 357-71.
- 35 Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CG, Doering TA, *et al.* Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011; 12(11): 1045-54.
- 36 Rak GD, Osborne LC, Siracusa MC, Kim BS, Wang K, Bayat A, *et al.* IL-33-dependent group 2 innate lymphoid cells promote cutaneous wound healing. *J Invest Dermatol* 2016; 136(2): 487-96.
- 37 Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, Cheng LE, Mohapatra A, Molofsky AB, *et al.* Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature* 2013; 502(7470): 245-48.
- 38 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(7542): 242-6.
- 39 Xue L, Salimi M, Panse I, Mjösberg JM, McKenzie AN, Spits H, *et al.* Prostaglandin D₂ activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T_H2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(4): 1184-94.
- 40 Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates Th2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1): 205-13.
- 41 Yu X, Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Ota N, Caplazi P, Zhang J, *et al.* TNF superfamily member TL1A elicits type 2 innate lymphoid cells at mucosal barriers. *Mucosal Immunol* 2014; 7(3): 730-40.
- 42 Van Rijt L, Von Richthofen H, Van Ree R. Type 2 innate lymphoid cells: At the cross-roads in allergic asthma. *Semin Immunopathol* 2016; 38(4): 483-96.
- 43 Saglani S, Lloyd CM. Prostacyclin as a potential novel means to manipulate type 2 innate lymphoid cell function. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 193(1): 2-4.
- 44 Barnig C, Cernadas M, Dutile S, Liu X, Perrella MA, Kazani S, *et al.* Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013; 5(174): 174ra26.
- 45 Halim TY, Krauss RH, Sun AC, Takei F. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity* 2012; 36(3): 451-63.
- 46 Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van Snick J, Tolaini M, Lahl K, *et al.* An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nat Immunol* 2011; 12(11): 1071-7.
- 47 Klein Wolterink RG, Kleinjan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levani Y, *et al.* Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol* 2012; 42(5): 1106-16.
- 48 Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage CD25⁺CD44^{hi} lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol* 2012; 188(3): 1503-13.
- 49 Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, *et al.* CD34⁺ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(2): 472-8.
- 50 Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria J-P, O'Byrne PM, *et al.* Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(1): 75-86.