

ILC 细胞的生物学功能与免疫调节作用 *

渠 源 王 硕** 范祖森**

(中国科学院生物物理研究所, 中科院感染与免疫重点实验室, 北京 100101)

摘要 ILC 细胞即固有淋巴样细胞(innate lymphoid cells), 是近年来新发现的一群参与固有免疫的淋巴细胞, 根据其表达的转录因子、接受和分泌的细胞因子的不同可以将其分为不同类群. ILC 细胞来源于骨髓中的共同淋巴祖细胞(CLP), 并可能由淋巴样祖细胞(α LP)、早期淋巴样前体细胞(EILP)、共同辅助淋巴样前体细胞(CHILP)、ILC 前体细胞(ILCP)等发育分化为成熟的 ILC 细胞类群. ILC 细胞能够通过与周围环境中的神经细胞、上皮细胞、基质细胞、适应性免疫细胞、髓系细胞、共生菌群等相互作用, 协调环境中的信号并广泛参与抗病原体感染、炎症疾病发生、器官形成及组织修复、癌症发生、代谢及生物节律等生物学过程. ILC 细胞可能作为新的治疗靶点和治疗手段, 对相关疾病进行干预治疗. 本文拟就 ILC 细胞的分类、发育分化、免疫调节、生物学功能、疾病干预策略及研究展望等方面的研究进展进行综述.

关键词 ILC 细胞, 发育分化, 免疫调节, 生物学功能, 治疗干预

学科分类号 Q2, R392

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0188

ILC 细胞即固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell), 是近年来新发现及定义的一类参与固有免疫的淋巴细胞, 其中早年发现的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和淋巴组织诱导细胞(lymphoid-tissue-inducer cell, LTi)也被纳入这一新的细胞类群当中. NK 细胞发现于 1975 年, 其具有细胞杀伤的功能, 在肿瘤免疫监视、杀伤病毒感染细胞等多方面有着重要作用^[1-3]. LTi 细胞发现于 1992 年, 其对淋巴器官的发育非常关键^[4]. 在 2008 年和 2009 年有 12 个课题组先后发现了一大类不同于 T、B 淋巴细胞的天然免疫淋巴细胞, 即称为固有淋巴样细胞(ILC)^[5], 由此开启了 ILC 细胞研究的全新领域, 并逐步对 ILC 细胞的分类、发育分化、免疫调节作用、生物学功能等方面有了更全面的认识, 本文拟将从这几个方面来综述 ILC 的研究进展.

1 ILC 细胞的分类

ILC 细胞在固有免疫中发挥着非常重要的作

用, 其具有淋巴细胞的形态, 但不依赖于 RAG (recombination activating gene)的抗原受体重排过程, 也不表达其他免疫细胞谱系的标志, 并表达白介素 2 受体 α (CD25)和白介素 7 受体 α (CD127)^[6]. ILC 细胞在表达的转录因子、接受的细胞因子刺激、分泌的细胞因子、参与的生物学过程方面与 T 细胞具有很多相似之处. 因此, 目前对于 ILC 的分类主要参考 T 细胞的分类方法将其分为 ILC1、2、3 和 ILCreg 细胞, 其中 ILC1 中的 NK 细胞类似于杀伤性 T 细胞, 而其他类型的 ILC 类似于辅助性 T 细胞, 根据它们分泌的特征性细胞因子, 分别介导不同的免疫反应, 参与不同的生理和病理过程(图 1).

* 中国科学院先导项目(XDB19030203)资助.

** 通讯联系人. Tel: 010-64888457

王 硕. E-mail: wangshuo@moon.ibp.ac.cn

范祖森. E-mail: fanz@moon.ibp.ac.cn

收稿日期: 2018-07-09, 接受日期: 2018-08-03

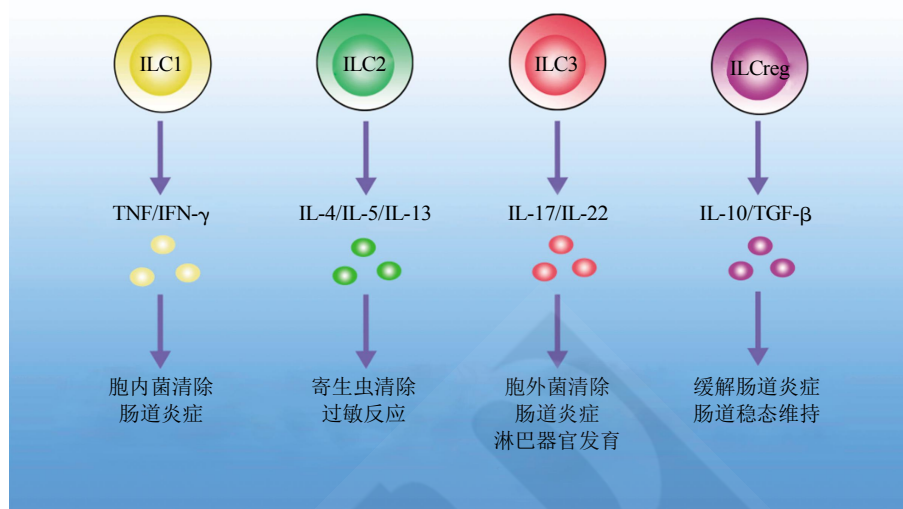


Fig. 1 Subsets and functions of innate lymphoid cells (ILCs)

图1 ILC 细胞的分类和生物学功能

根据 ILC 细胞分泌的特征性细胞因子的不同可以将其分为 4 类, 不同的 ILC 细胞参与不同的生理和病理过程。

1.1 NK 及 ILC1 细胞

NK 细胞是第一类 ILC 的原型细胞, 在人体中 NK 细胞可以通过 CD3⁺CD56⁺(或者 NKp46⁺)表面标志进行分离, 小鼠中的 NK 细胞可以用 CD3⁺NK1.1⁺(CD49b⁺ 或者 NKp46⁺)来鉴定^[7]。在人的外周血中 NK 细胞可以根据 CD56 和 CD16 的表达情况分为两类, CD56^{lo}CD16⁺ NK 细胞具有更高的细胞杀伤活性, 而 CD56^{hi}CD16⁻ NK 细胞对于炎症细胞因子的响应更强, 并能快速获得细胞杀伤功能^[8-10]。小鼠中的 NK 细胞也可以根据 CD27 和 CD11b 的表达情况进一步区分, 一般 CD27 表达在成熟程度低的 NK 细胞上, 而成熟的 NK 细胞会开始表达 CD11b^[11-12]。

NK 细胞表达特异的转录因子 EOMES, 同时表达 ILC1 和一部分 ILC3 表达的转录因子 T-bet^[13-14]。成熟的 NK 细胞不表达 CD127, 但在 NK 细胞前体中有表达^[15], 这说明 NK 细胞在成熟过程中丢失了 CD127 的表达。

对 ILC1 细胞最早的报道来源于对胸腺中 NK 细胞的研究, 人们发现胸腺中的一群 NK 细胞表达 CD127 和 GATA-3, 并能够产生 IFN- γ ^[16]。随着近些年的研究, 目前可以将小鼠中的 ILC1 根据发现的位置及表达的细胞标志的不同分为 4 类: 第一类

ILC1 由 ILC3 转分化而来, ILC3 丢失 ROR γ t 的表达, 同时开始表达 T-bet、NK1.1 和 NKp46, 分泌 IFN- γ , 逐步获得 ILC1 的特征, 这一类 ILC1 又称为 ex-ILC3^[17-18]; 第二类 ILC1 存在于小肠固有层、肝脏及脂肪组织中, 表达 NK1.1、NKp46、CD49a, 不表达 CD49b 和 EOMES, 能够产生大量的 IFN- γ ^[19-20]; 第三类 ILC1 存在于唾液腺中, 其不仅表达 NK1.1、NKp46、CD49a, 还表达 CD49b 和 EOMES, 同时具有 ILC1 和 NK 细胞的特征, 但是仅产生少量的 IFN- γ ^[21]; 第四类 ILC1 存在于肠道上皮中, 其不仅表达 NK1.1、NKp46, 同时也表达 CD103、CD160、CD101 这些在上皮中定居的细胞所特有的标志^[22]。

人体中的 ILC1 也可以根据其分布的位置及表达标志的不同分为 3 类: 第一类人的 ILC1 存在于肠道固有层中, 表达 CD127、CD161 和 T-bet, 不表达 CD56、CD94、EOMES、颗粒酶和穿孔素^[23]; 第二类 ILC1 存在于肠道上皮和扁桃体中, 表达 CD56、CD103、EOMES、穿孔素, 具有很多 NK 细胞的特征^[22]; 第三类 ILC1 存在于肝脏中, 表达 CD56、CD49a、T-bet, 但缺乏 CD127 的表达, 能够产生穿孔素, 同时具有 NK 细胞和 ILC 的特征^[24]。

ILC1 和 NK 细胞具有很多相似之处, 例如

ILC1 和 NK 细胞均表达转录因子 T-bet、能够在 IL-12 和 IL-18 的刺激下分泌 TNF 和 IFN- γ 、能够参与抗胞内细菌感染的过程。随着研究的深入, 许多之前仅表达在 NK 细胞上的标志在 ILC1 中也发现有表达, 因此目前还没有非常准确的区分这 2 个类群细胞的方法^[25], 今后还需要结合更全面的研究手段对这两类细胞进行鉴定。

1.2 ILC2 细胞

ILC2 最早发现于 2001、2002 年, 研究者发现, 用 IL-25 刺激 *Rag2*^{-/-} 小鼠, 小鼠体内仍能产生 IL-5 和 IL-13^[26-27], 并且随后的研究证明这群细胞对于抵抗巴西钩虫(*Nippostrongylus brasiliensis*)的感染非常重要^[28], 这表明体内存在能够参与 Th2 型免疫反应的固有免疫细胞。

2010 年, 有三个课题组对这一类能够产生 Th2 型免疫相关细胞因子的细胞进行了报道, 并发现 IL-33 对 ILC2 也有很强的刺激作用。其中 Koyasu 课题组^[29]在脂肪相关的淋巴组织中发现了一群 Lin⁻c-Kit⁺Sca-1⁺ 的淋巴细胞, 并将其命名为 natural helper cells。McKenzie 课题组^[30]利用 *Il13-eGFP* 报告小鼠在肠系膜淋巴结、脾脏、小肠中发现了一群产生 IL-13, 依赖于 IL-25 和 IL-33, 并能够清除寄生虫感染的固有免疫细胞, 并将其命名为 nuocytes。Locksley 课题组^[31]利用 *Il-4-eGFP* 报告小鼠也发现了一群依赖于 IL25 和 IL-33, 并能够抵抗寄生虫感染的固有免疫细胞, 并将其命名为 Ih2 细胞。一般来说 ILC2 能够更强地响应 IL-33 的刺激, 但是在 2015 年有文章报道了肺脏中存在一群炎症性的 ILC2(inflammatory type 2 innate lymphoid cell, iILC2), 它们能够更迅速地响应 IL-25 的刺激, 并能发育成为 nILC2(natural ILC2), 同时获得产生 IL-17 的能力, 表现出 ILC3 的特征^[32]。

人体中的 ILC2 最早发现于成体和胚胎的肠道组织当中, 可以通过 Lin⁻IL-7R α ⁺CD45^{hi} 来区分, 这群细胞表达 IL-13、IL-17RB(IL-25 受体的一个组分)、ST2(IL-33 受体的一个组分), 同时还表达 CRTH2 和 CD161, 在病理情况下患者体内的 ILC2 会增加^[33]。随着研究的深入, 人肺脏、血液中的 ILC2 也逐步被发现^[34]。

ILC2 与 Th2 细胞具有很多相似之处, 它们都能够在 IL-33、IL-25、TSLP 的刺激下分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 等 Th2 型细胞因子, 主要参与抗寄生虫感染, 也与过敏反应的发生密切相关^[6, 35]。

1.3 LTi 及 ILC3 细胞

LTi 细胞是 ILC3 的原型细胞, 最初发现于胚胎和新生小鼠的淋巴结中, 能够通过 CD3⁺CD4⁺ 来区分^[36-37]。LTi 细胞表达 LT β 、IL-2R γ 、ROR γ t, 其对胚胎时期淋巴器官的发生以及出生后淋巴组织的正常形成非常重要^[38-40]。此外, LTi 细胞还能够产生 IL-17A 和 IL-22, 在肠道免疫中也发挥着作用^[41-42]。人体中的 LTi 细胞最早发现于胚胎肠系膜淋巴结中, 其可以通过 Lin⁻IL-7R α ^{hi}CD45^{int}ROR γ t⁺ 来区分, 但是人体中的 LTi 细胞不表达小鼠中 LTi 细胞表达的 CD4, 同时人体中的 LTi 细胞除了表达 NKp46 以外, 还会表达 NKp44、NKp30 等 NK 细胞受体^[43]。人体中的 LTi 细胞也会产生 IL-17A 和 IL-22, 能够参与相应的免疫过程^[44]。

ILC3 最早发现于 2008、2009 年, 有三个课题组先后在肠道中发现了一群表达 NKp46, 但是不同于 NK 细胞的新的细胞类型^[45-47]。这一类群的细胞依赖于 ROR γ t, 但是不表达颗粒酶和穿孔素, 不产生 IFN- γ 和 TNF, 但是能够产生 IL-22, 目前这群细胞统称为 NCR⁺ILC3。此外在对结肠炎的研究中, 有研究者发现了一群不表达 NKp46 的细胞, 这群细胞不仅能够产生 IL-22, 还能够产生 IFN- γ 和 IL-17A, 其与结肠炎的发生相关, 这群细胞被称为 NCR⁻ILC3^[48]。

LTi 细胞与 ILC3 具有很多相似之处, 例如均依赖于 ROR γ t, 都能够在 IL-1 β 和 IL-23 的刺激下分泌 IL-22、IL-17A 等细胞因子, 能够参与肠道免疫过程。但是正因为这些相似之处的存在, 在今后的研究中还需要更加细致的区分各个类群的作用。

1.4 ILCreg 细胞

在正常的生理情况下生物体处于稳态, 体内的各个细胞之间通过相互制衡维持平衡以保证生命活动的正常进行。在 T 细胞中存在着调节性 T 细胞(Treg), 其能够发挥免疫抑制的作用, 以平衡其他 T 细胞的效应。2017 年, 范祖森课题组^[49]在小鼠和人的肠道中发现了一群 Lin⁻CD45⁺CD127⁺IL-10⁺ 的 ILC 细胞, 并将其命名为调节性的 ILC(regulatory innate lymphoid cell, ILCreg)。ILCreg 细胞高表达 CD127、CD25、CD132、Sca-1 等 ILC 特征性的基因以及 ID2、ID3、SOX4 等转录因子, 但是不表达 T-bet、GATA-3、ROR γ t、FoxP3 等其他类型 ILC 及 Treg 特异性的转录因子。当在 *Rag1*^{-/-} 小鼠中诱导肠道炎症时, ILCreg 细胞的数量会增加并在诱

导第8天时达到最高,在 *Rag1*^{-/-} 小鼠中进一步敲除 IL-10, 肠道炎症会更加严重, 这说明 ILCreg 细胞能够通过分泌 IL-10 来抑制肠道炎症的发生. 此外, ILCreg 细胞能够通过分泌 IL-10 抑制 ILC1 和 ILC3 的活化, 进而抑制这两类细胞的促炎作用, 在肠道炎症的转归中发挥重要作用. 在炎症过程中, ILCreg 细胞能够分泌 TGF- β , 并表达 TGF- β R I (type I TGF- β receptor) 和 TGF- β R II (type II TGF- β receptor) 受体, 因此, ILCreg 细胞能够通过自分泌 TGF- β 维持其自身的增殖, 促使其更好地发挥肠道保护的作用^[49].

随着 RNA-seq、ChIP-seq、ATAC-seq、droplet-based scRNA-seq 等新技术的开发和应用, 研究者对 ILC 的认识也更加的完整和全面^[50-55], 通过对这些大规模数据的分析获得了更多 ILC 的分类、特征、发育过程等信息, 未来还需要对这些细胞类群更加细致地分类研究, 发现更多的新细胞类群, 阐明其生物学功能和免疫调节作用.

2 ILC 细胞的发育分化调控

ILC 细胞同 T、B 细胞一样都来自于骨髓中的共同淋巴祖细胞 CLP (common lymphoid progenitor cell), CLP 经由一系列转录调控过程发育分化为下游的 ILC 前体细胞, 进而分化为成熟的 ILC 类群. 近年来, 一系列 ILC 的前体细胞逐步被发现, 人们对 ILC 发育分化过程的认识也逐步深入, 下面我们将从 ILC 的前体细胞、前体细胞发育分化过程以及调控等方面对 ILC 细胞的发育分化过程进行阐释.

2.1 ILC 的前体细胞

在 ILC 从 CLP 发育分化为成熟细胞类群的过程中, 需要经过几个 ILC 前体细胞阶段. 第一阶段有两种前体细胞, 它们能够形成包括 NK 细胞在内的所有 ILC 类群, 其中一类细胞被称为淋巴祖细胞 α LP (α -lymphoid progenitors), 其表达 $\alpha_4\beta_7$ 和 CXCR6, 但不表达 FLT3, CLP 发育分化为 α LP 需要表达 NFIL3, 而 NFIL3 会进一步调控下游 TOX 和 ID2 的表达^[56-57]; 另一类细胞被称为早期固有淋巴样祖细胞 EILP (early innate lymphoid progenitor), EILP 表达 TCF-1、NFIL3、ID2, 但是其发育不依赖于 ID2^[58].

α LP 和 EILP 继续向下游分化会逐步丢失向 NK 和 LTi 细胞方向分化的能力. 首先 α LP 和 EILP 会分化形成共同辅助 ILC 祖细胞 CHILP

(common helper ILC progenitor), CHILP 能够分化形成除 NK 细胞以外的所有 ILC 类群, CHILP 表达 ID2 和 CD127, 但是不表达 FLT3 和 CD25, 也不表达成熟 ILC 类群所需要的转录因子^[59]. CHILP 具有异质性, 其中有 50% 的细胞还会表达 PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger), 这群细胞被称为 ILC 前体细胞 ILCP (helper ILC progenitor)^[60]. ILCP 能够分化为除 NK 细胞、LTi 细胞、ILCreg 以外的所有 ILC 类群, 表达成熟 ILC 类群所需要的关键转录因子^[60], 同时能够表达 PD-1^[61]. PLZF 是区分 ILCP 的标志性蛋白质, 但是 PLZF 对于 ILCP 的产生以及向下游的分化没有作用.

ILCP 向下游会分化形成分化方向更加专一的 ILC 前体细胞. α LP 和 EILP 分化形成成熟的 NK 细胞首先会经过 NK 前体细胞 NKP (NK cell lineage restricted progenitor) 阶段, NKP 表达 CD122 和 CD127, 不表达 NK1.1、CD49b、FLT3^[11, 62]. NKP 向下游分化会形成 iNK (immature NK cell), iNK 表达 NK1.1, 但不表达 CD49b, 这一阶段对于启动 NK 细胞表达 Ly49 受体非常的关键, iNK 会进一步在转录因子及细胞因子信号的调控下分化成成熟的 NK 细胞^[11, 62]. ILCP 向下游分化促使形成 ILC1、ILC2、ILC3 的前体细胞. 在对 PLZF^{GFPcre} 小鼠的研究中发现, 在胎肝中存在一群 ROR γ t⁺PLZF⁻ 的细胞, 其高表达 TOX, 但不表达 GATA-3, 这一群细胞可能代表 LTi 细胞的前体^[60]. 骨髓当中未成熟的 ILC1 的发现来源于对 EOMES^{GFP}ROR γ t^{flm} 小鼠的研究, 先前文献报道的 iNK 可以根据是否表达 EOMES 分为两群, 其中 NKp46⁺NK1.1⁺EOMES⁺CD49a⁺IL-7R α ⁺ 的一群代表真正的 iNK, 而 NKp46⁺NK1.1⁺EOMES⁺CD49a⁺IL-7R α ⁺ 的一群代表未成熟的 ILC1, 其在体内和体外分化的情况下均能够形成成熟的 ILC1^[59]. ILC2 前体细胞的发现源于对 *Id2*^{GFP+} 小鼠的研究, 研究者通过寻找 lineage 阴性, 表达 ID2 和 GATA-3 的特征细胞, 在骨髓中发现了一群 LinSca1^{hi}ID2^{hi}GATA-3^{hi}(LSIG) 的细胞, 其能够在体内和体外特异性地分化形成 ILC2, 这群细胞又被称为 ILC2 特有前体 ILC2P (lineage-specified precursor to ILC2)^[63]. 目前还没有关于 ILC3 和 ILCreg 前体细胞的描述和定义, 未来还需要进一步对其进行研究.

2.2 ILC 细胞的发育分化过程及调控

CLP 是 T、B、ILC 细胞共有的前体细胞, CLP 向下游分化为 ILC 还是 T、B 细胞依赖于系

列转录因子的表达, 它们通过激活或者抑制基因的表达, 进而改变 CLP 向下游的分化方向. 对于 CLP 向 ILC 方向的分化, 转录因子 ID2、NFIL3、GATA-3 发挥着重要的作用^[56-57, 64-69]. 其中 ID2 发挥转录抑制的作用, 它能够通过抑制 E-box 家族转录因子的表达, 进而抑制 T、B 细胞方向的分化, 从而促进 CLP 向 ILC 方向的分化^[65, 70]. GATA-3 能够抑制 CLP 向 B 细胞方向的分化, 进而促进 T、ILC 细胞方向的分化^[68-69, 71]. NFIL3 能够通过调控 ID2、ROR γ t、EOMES、TOX 等转录因子的表达来进一步促进 CLP 分化为 ILC 细胞(图 2)^[56-57, 66-67].

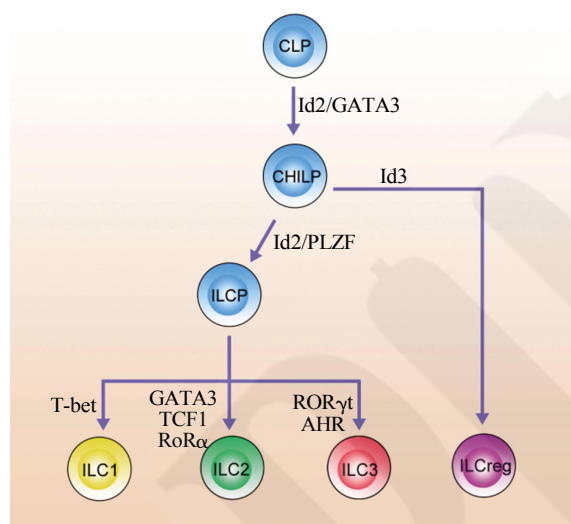


Fig. 2 Development and differentiation of ILCs

图 2 ILC 细胞的发育分化过程

CLP 细胞发育分化为 CHILP 细胞和 ILCP 细胞, 最后形成成熟的 ILC 细胞, 该发育分化过程是由不同的转录因子介导.

α LP 和 EILP 向下游分化形成 NKP 和 CHILP, 其中 α LP 和 EILP 分化为 NKP 需要表达 NFIL3、EOMES、ID2、ETS1、TOX, ID2 是 NKP 分化为成熟的 NK 细胞所必需的转录因子^[65, 70], NFIL3、ETS1 能够调控 ID2 的表达^[72-75], 此外 EOMES 与 T-bet 之间存在相互制衡的关系, 二者的计量关系影响着前体细胞向 NK 细胞和 ILC1 的分化, 当 T-bet 表达为主导时, 前体细胞会分化形成 ILC1 细胞^[76].

CHILP 分化形成成熟的 ILC2 需要 Notch 信号通路的活化, Notch 信号的存在会促进前体细胞更多的分化为 ILC2 细胞^[77-79]. 此外, ILC2 方向的分化还需要表达 GATA-3、ROR α 、TCF-1、BCL-11B、ETS1、ID2 等转录因子. GATA-3 能够调控 ILC2 许多关键基因的表达, GATA-3 的缺失

会导致 ILC2 不能分泌 IL-5 和 IL-13^[63, 68, 80]. ETS1 对于 ILC2P 以及肠系膜淋巴结中 ILC2 的形成非常关键, 但是肺中 ILC2 的形成并不依赖于 ETS1^[81]. BCL-11B 是 ILC2 中表达的一个较为特异的转录因子, 它能够通过调控转录因子 GFI1 的表达, 进而影响 GATA-3 的表达^[82-85]. 此外, BCL-11B 还会抑制许多 ILC3 相关的基因表达, 其对于 ILC2 细胞发育分化起着重要的调节作用^[82, 85].

CHILP 分化形成成熟的 ILC3 需要表达 ROR γ t、ID2、RUNX3、GATA-3 等转录因子. ROR γ t 影响 CHILP 向 ILC3 的分化^[86], 而 ID2 能够通过影响芳香烃受体 AHR (aryl hydrocarbon receptor) 通路影响成熟 ILC3 的功能^[70, 87]. RUNX3 对于前体细胞向 ILC1 和 ILC3 方向的分化非常关键, 它能够直接结合 *Rorc*, 进而影响前体细胞的分化方向^[88]. 同样 GATA-3 也会影响前体细胞向 ILC3 方向的分化, 同时 GATA-3 能够通过影响 CD127 的表达进而影响成熟 ILC3 的功能^[68-69, 89]. 此外, 视黄酸(retinoic acid, RA)能够通过作用于视黄酸应答受体影响 ROR γ t 的表达, 进而影响 ILC3 方向的分化^[90-93].

CHILP 分化形成成熟的 ILCreg 需要表达 ID2、ID3 等转录因子. 其中 ID3 是 ILCreg 表达的一种较为特异的转录因子, 其对 ILCreg 的命运决定以及维持非常关键. 当在小鼠中特异性敲除 ID3, ILCreg 不能正常产生, 而其他类型 ILC 的分化不受影响, ID3 敲除后小鼠会发生更为严重的结肠炎, ILC1 和 ILC3 的活化程度也更高. 当在 ID3 敲除的小鼠中回补 ILCreg, 小鼠的结肠炎会得到缓解, ILC1 和 ILC3 的活化会被抑制^[49].

ILC 从前体细胞逐步分化为成熟的 ILC 类群的过程中, 除了需要表达特定的转录因子、信号通路相关蛋白质外, 表观遗传调控也在 ILC 发育分化过程中发挥重要的作用. 例如, Zaph 课题组^[94]报道了 H3K9me2 甲基转移酶 G9a(Ehmt2 或 Kmt1c)能够通过使 ILC3 相关基因发生 H3K9me2 修饰, 抑制基因的表达, 同时促进 ILC2 方向的分化. Henao-Mejia 课题组^[95]发现了一条长链非编码 RNA *Rroid*, *Rroid* 能够在 IL-15 的刺激下, 结合在其邻近基因 *Id2* 的启动子区域, 顺式调控染色质的开放程度及 STAT5 的沉积, 最终影响 ILC1 的功能. 范祖森课题组^[96]报道了长链非编码 RNA *lncKdm2b* 能够通过招募 Satb1 和 NURF (nuclear remodeling factor) 染色质重塑复合物到转录因子 *Zfp292* 的启动

子区域启动基因的表达, 促进 ILC3 的扩增, 进而影响 ILC3 的维持和抗感染作用. 范祖森课题组^[97]还发现, WASH 蛋白能够与 Arid1a 蛋白结合调控 NCR⁺ILC3 细胞的维持和功能.

成熟的 ILC 类群之间存在着潜在的可塑性, 不同类群的 ILC 细胞能够在环境信号的刺激下相互转化, 进而发挥相应的功能. 对 ILC 可塑性的研究最早来源于对分泌不同细胞因子的 ILC3 类群之间的分析. IL-7 能够促进 ILC3 分泌 IL-22, 但是 IL-2 会促进 ILC3 分泌 IFN- γ , 获得更多 ILC1 的功能^[98-100]. IL-23 和 IL-1 β 会促进 ILC1 转分化为 ILC3, 而 IL-12 和 IL-18 会促进 ILC3 转分化为 ILC1^[101]. ILC1 和 ILC3 之间的转分化除了会受到细胞因子的影响外, 其根本上还与转录因子 T-bet 的表达相关, NKp46⁺ILC3 转分化为 NKp46⁺ILC3 再进一步转分化为 NKp46⁺ROR γ ^{tex}-ILC3 的过程中 T-bet 的表达量逐步升高^[102-103]. ILC2 和 ILC1 之间同样存在着转分化过程, IL-1 β 和 IL-4 能够促进 ILC1 转分化为 ILC2, 而 IL-12 和 IFN- γ 会促进 ILC2 转分化为 ILC1^[104-107].

3 ILC 细胞的免疫调节作用

生物体是多种细胞组成的有机体, 各种细胞之间或直接接触, 或通过远距离传递信号组成一个紧密联系的整体共同维持生物体的稳态. ILC 作为固有免疫的重要组成成分, 其发挥作用也与多种类型细胞相互协调, 下面我们将从 ILC 与神经细胞、上皮细胞、基质细胞、适应性免疫细胞、髓系细胞、共生菌群的相互作用等方面展开介绍.

3.1 ILC 与神经细胞的相互作用

近年来, 很多研究报道了神经细胞能够与免疫细胞相互作用, 组成一个神经免疫细胞单元(neuroimmune cell unit, NICU)共同发挥调控作用, 其中 ILC 与神经细胞间的关系也有研究报道^[108-110]. 譬如, Locksley 课题组^[111]报道了饮食及生物节律能够调节血管活性肠肽的分泌, 血管活性肠肽能够作用于 ILC2 表面的 VPAC2 受体促进 ILC2 分泌 IL-5, 而 IL-5 会促进炎症和感染情况下嗜酸性粒细胞的积累, 从而促进炎症和感染的清除. Veiga-Fernandes 课题组^[112]研究发现 ILC3 表达神经调节受体 RET, 而 ILC3 邻近的神经胶质细胞能够分泌神经趋化因子作用于 RET, 从而调节 ILC3 维持肠道稳态的能力. 2017 年时有三个课题组同时报道了 ILC2 与胆碱能神经有共定位的特征, 胆碱

能神经元能够通过分泌神经肽 NMU 作用于 ILC2 上的 NMU 受体(NMUR1)进而影响 ILC2 正常功能的发挥^[55, 113-114]. 除了神经细胞对 ILC 的正向调控作用外, Artis 课题组^[115]报道了 ILC2 表面表达 β_2 肾上腺素能受体(β_2 AR), 肾上腺素能神经元与 ILC2 共定位并对 ILC2 正常功能的行使发挥负向调控作用.

目前神经细胞对 ILC 的调控方式基本上都是神经细胞与 ILC 通过共定位、蛋白质与受体结合发挥调控作用, 未来还需要进一步探索神经细胞的调节方式, 完善对 ILC-神经细胞单元的认识^[110].

3.2 ILC 与上皮细胞的相互作用

早期研究认为上皮细胞维持器官稳态、干细胞分化、上皮修复是上皮细胞内源性的作用, 近年来不断有研究表明 ILC 能够与上皮细胞相互作用来共同维持上皮的稳态^[116]. 上皮细胞中研究较多的是肠道上皮细胞, 肠道上皮细胞由分布在肠道隐窝底部的肠道干细胞分化而来, 形成肠内分泌细胞(enteroendocrine cell)、杯状细胞(goblet cell)、肠细胞(enterocyte)、Tuft cell 等多种细胞类型^[117]. 有研究报道 IL-33 能够促进 ILC2 分泌双调蛋白(amphiregulin, AREG), AREG 能够作用于上皮上的表皮生长因子受体 EGFR, 进而发挥调控作用, 维持肠道上皮的稳态^[118]. 同时肠道上皮也能够调控 ILC 的功能, 例如 Artis 课题组^[119]报道了肠道上皮内源性表达的 IKK α 能够影响肠道上皮产生胸腺基质淋巴生成素 TSLP(thymic stromal lymphopoietin), TSLP 能够影响 ILC3 分泌 IL-22 的能力, 进而影响 ILC3 的功能. 此外, Locksley 课题组^[120-121]报道了 Tuft 细胞能够通过分泌 IL-25 促进 ILC2 的激活并分泌 IL-13, IL-13 作用于肠道上皮前体细胞, 促进前体细胞更多地分化为 Tuft 细胞和杯状细胞, Tuft 细胞、ILC2、肠道上皮前体细胞所组成的环路共同发挥抗寄生虫感染的作用. 此外, 肺部的上皮细胞能够分泌 TGF- β 1, TGF- β 1 会招募 TGF- β RII⁺ILC2 到肺部, 导致哮喘等过敏反应的发生^[122].

ILC 细胞除了与多种肠道上皮细胞相互作用外, ILC 还会与肠道隐窝处的肠道干细胞相互作用, 调节肠道干细胞的分化及功能. 例如, Hanash 课题组^[123]报道 ILC3 来源的 IL-22 能够促进肠道干细胞的增殖, 促进异体移植之后肠道上皮的重建. Cupedo 课题组^[124]报道了 ILC3 分泌的 IL-22 能够通过作用于肠道干细胞上的 IL-22R, 促进肠道干细胞中 STAT3 的磷酸化, 从而抑制肠道干细胞的凋

亡, 同时 IL-22 能够促进肠道干细胞增殖, 进而缓解化疗对肠道干细胞的损伤。

3.3 ILC 与基质细胞的相互作用

ILC 与基质细胞相互作用的最早发现开始于对 LT α i 细胞调控淋巴器官生成过程的研究, 在胚胎 12.5 天间充质细胞能够分泌趋化因子 CXCL13 招募 LT α i 细胞。LT α i 细胞表达的 LT α 1 β 2 能够与间充质细胞上的 LT β R 结合, 进而促进趋化因子 CXCL13、CCL19、CCL21 的分泌以及黏附分子的表达, 最终招募更多的 T、B 细胞到间充质细胞区域, 促进淋巴器官的生成^[125]。2016 年时 Ludewig 课题组^[126]报道了成纤维网状细胞能够通过分泌 IL-15 促进 ILC1 的维持。

ILC 与基质细胞的相互作用对于淋巴器官的形成以及组织稳态的维持非常的重要, ILC 发挥其功能所需要的细胞因子有很多来源于基质细胞, 因此, 未来更多 ILC 与基质细胞相互作用的研究将为我们提供更多关于 ILC 维持、功能调控、可塑性方面的认识^[116]。

3.4 ILC 与适应性免疫细胞的相互作用

ILC 细胞除了在感染损伤的早期发挥调控作用外, 还可以调控适应性免疫细胞的功能, 影响适应性免疫过程。ILC 调控适应性免疫过程主要通过两种方式: 一种是通过表达 MHC-II 分子直接与适应性免疫细胞结合发挥调控作用; 另一种是通过调控巨噬细胞(macrophage)、树突状细胞(dendritic cell, DC)的功能间接调控适应性免疫细胞的功能^[127]。

目前的研究报道 ILC2、ILC3 表面均有 MHC-II 类分子的表达, 但是 MHC-II⁺ILC3 和 MHC-II⁺ILC2 均不能促进 T 细胞的增殖^[128]。MHC-II⁺ILC3 能够抑制共生菌特异性的 CD4⁺T 细胞的作用和结肠炎的发生, MHC-II⁺ILC3 的异常会促进炎症性肠道疾病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生^[129]。MHC-II⁺ILC2 会促进 T 细胞产生 IL-2, 而 IL-2 的产生会反过来进一步促进 ILC2 的活化^[130]。此外, 适应性免疫细胞也能够调节 ILC 的功能。例如自身免疫 Th17 细胞能够促进关节滑膜液基质细胞和 ILC 分泌 GM-CSF, 基质细胞分泌的 GM-CSF 能够促进关节炎的起始, 而 ILC 分泌的 GM-CSF 能够进一步加重炎症反应^[131]。

在间接调控方面, NK 细胞能够分泌 IFN- γ 促进 DC 产生 IL-12、IL-15 和 IL-18, 进而促进 Th1 细胞的分化^[132]; ILC2 能够通过分泌 IL-13 促进 DC 活化及其向引流淋巴结中的迁移, 促进初始 T

(naive T)细胞向 Th2 细胞的分化^[133]; ILC3 能够通过分泌 GM-CSF 促进巨噬细胞和 DC 分泌 TGF- β 和 IL-10, 促进调节性 T 细胞的增殖^[134]。

3.5 ILC 与髓系细胞的相互作用

ILC 与髓系细胞相互作用除了调节适应性免疫细胞功能外, 还能够直接影响髓系细胞的功能。例如, Pamer 课题组^[135]报道在清除克雷伯氏肺炎链球菌感染的过程中, ILC 和单核细胞的相互作用能够降低链球菌引起的肺炎的发生。链球菌的感染会促进单核细胞的招募及 TNF 的分泌, TNF 会促进 ILC 分泌 IL-17A, IL-17A 会进一步增强单核细胞吞噬杀伤细菌的能力, 二者所组成的正反馈环路会更有效的清除链球菌的感染。Lynch 课题组^[136]报道了脂肪组织中的 ILC1 具有分泌穿孔素及杀伤细胞的能力, ILC1 可以杀伤脂肪组织中促炎的巨噬细胞, 从而抑制炎症的发生。

3.6 ILC 细胞与共生菌群的相互作用

ILC 除了发挥抗菌作用外, 还能够通过与造血系和非造血系细胞的相互作用, 调控共生菌群与机体的相互关系, 既防止共生菌群的扩散, 同时抑制机体对共生菌群的免疫反应^[137-139]。目前 ILC3 与共生菌群相互作用的研究较多^[140]。

ILC3 能够通过分泌 IL-22 维持共生菌群空间位置的相对稳定及其与机体的共生状态, ILC3 及 IL-22 的清除会促进共生菌的扩散并引起相应的炎症反应^[140]。此外, ILC3 还可以通过分泌淋巴毒素促进 B 细胞分泌 IgA, IgA 会抑制共生菌的扩散, 维持共生菌空间位置的稳定^[141]。

ILC3 能够表达 MHC-II 分子, MHC-II⁺ILC3 能够与共生菌特异性的 T 细胞结合, 促进 T 细胞对共生菌的耐受^[129]。此外 ILC3 能够通过分泌 GM-CSF 调节 DC 及 Treg 的功能, 进而维持共生菌的状态^[142]。ILC3 还能够调节 B 细胞的增殖来进一步调节共生菌与机体的稳态^[143]。

4 ILC 细胞的生物学功能

随着人们对 ILC 基本特征的逐步认识, ILC 的生物学功能也不断被揭示, 其能够广泛参与到抗病原体感染、炎症性疾病发生、器官形成及组织修复、癌症发生、代谢、生物节律等生物学过程当中。下面我们将逐一阐释 ILC 参与的生物学过程。

4.1 ILC 参与抗病原体感染过程

ILC1 能够通过分泌 IFN- γ 和 TNF 作用于病原体, 抵抗弓形虫(*Toxoplasma gondii*)^[59]、艰难梭状芽

孢杆菌(*Clostridium difficile*)的感染^[144], 同时 ex-ILC3 细胞也能够抵抗沙门氏菌(*Salmonella enterica*)的感染^[103].

ILC2 对于清除巴西钩虫(*Nippostrongylus brasiliensis*)非常重要, 其在清除寄生虫感染的过程中发挥着独特的作用^[29-30, 63]. 此外, ILC2 对委内瑞拉类圆线虫(*Strongyloides venezuelensis*)和鼠鞭虫(*Trichuris muris*)也有清除作用^[145-146]. IL-25 和 IL-33 对于 ILC2 的活化和寄生虫的清除非常重要, 在 IL-25 和 IL-33 的刺激下 ILC2 分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 及 AREG^[6]. IL-13 能够作用于 Tuft 细胞, 促进 Tuft 细胞的增殖, 促进杯状细胞分泌黏液多糖, 同时招募更多的巨噬细胞到寄生虫感染部位^[120-121, 147-148]. IL-9 能够自分泌作用于 ILC2, 调节 ILC2 自身的功能^[149]. IL-5 能够调节嗜酸性粒细胞的功能, 而 AREG 会促进上皮细胞的修复和重建^[6]. ILC2 分泌的这些细胞因子协同作用共同抵抗寄生虫感染, 发挥维持机体稳态的作用.

ILC3 发挥其抗感染的作用主要通过分泌 IL-22, IL-22 能够作用于上皮细胞上的 IL-22 受体, 促进上皮细胞的增殖、抗菌肽的表达以及岩藻糖化的发生^[150-152]. IL-22 刺激引起的上皮细胞变化对于抵抗沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)的感染非常关键^[153]. 此外, ILC3 也能够抵抗轮状病毒(rotaviruses)的感染, 轮状病毒感染会刺激上皮细胞分泌 IL-1 α , IL-1 α 会进一步刺激 ILC3 分泌 IL-22 发挥抗感染作用^[154-155]. 抵抗大肠杆菌属的柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)的感染也依赖于 IL-22 的产生^[150]. ILC3 会在柠檬酸杆菌感染初期通过分泌 IL-22 发挥重要的抗感染作用, 随着感染过程的延续, T、B 细胞逐渐发挥主要作用^[156]. ILC3 有很多种类型, 有研究表明 ILC3 中发挥主要抗柠檬酸杆菌感染的细胞是 CD4⁺ILC3, 而 NKp46⁺ILC3 并不发挥关键作用^[42, 157-158].

目前关于 ILC 抗病原体感染的研究主要局限在对小鼠模型的研究, 人体中 ILC 抗病原体感染的研究较少, 而且结论并不明确, 未来还需要对人體中 ILC 抗病原体感染的作用进行进一步的阐释.

4.2 ILC 细胞与炎症性疾病

ILC 细胞能够维持组织稳态, 对机体发挥保护作用, 但是当机体接受持续慢性的刺激时, ILC 细胞的活化也可能导致炎症性疾病的发生.

目前研究较多的有关 ILC 细胞参与的疾病主要是炎症性肠道疾病(IBD)^[159], 在小鼠模型中主要

表现为结肠炎, 而在人中主要为克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 小鼠模型中的结肠炎能够通过肝原螺旋杆菌(*Helicobacter hepaticus*)、鼠伤寒沙门氏菌(*S. typhimurium*)、CD40 抗体(anti-CD40)、DSS(dextran sulfate sodium)等诱导产生^[156]. IFN- γ ⁺ILC1、IFN- γ ⁺ILC3、IL-17A⁺ILC3 会通过分泌细胞因子促进炎症的发生, 而 IL-22⁺ILC3 能在一定程度上减缓炎症^[48, 160-161]. *Tbx21*^{-/-}*Rag2*^{-/-}小鼠发生结肠炎的概率会升高, 这说明 ILC1 和 NK 细胞也会在在一定程度上防止结肠炎的发生^[162]. ILCreg 细胞能够通过分泌 IL-10 抑制 ILC1 和 ILC3, 缓解肠道炎症^[49]. 在患有克罗恩病的患者中 ILC3 分泌的 IL-17A 会增多, 同时一部分 ILC3 可能会转分化为 ILC1, 导致 ILC1 的比例增高^[160-161, 163], 此外 MHC II⁺ILC3 会减少, Th17 细胞会增多, 这些细胞数量的变化最终会导致肠道炎症的发生^[164].

除了炎症性肠道疾病外, 肺部和皮肤的炎症性疾病研究也较多, ILC2 细胞与这些疾病的发生发展密切相关. 小鼠模型中肺部炎症可由木瓜蛋白酶、尘螨等诱导产生, 人中的炎症性疾病主要表现为哮喘、特应性皮炎、慢性鼻窦炎等^[156]. ILC2 细胞引发炎症反应主要是通过接受 IL-25 和 IL-33 刺激, 分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 而引起的, 此外 ILC2 细胞还能够通过与粒细胞、巨噬细胞、T 细胞相互作用, 影响这些细胞的正常作用, 进而导致炎症发生^[156].

尽管 ILC2 细胞在肺部炎症的发生中起着非常重要的作用, 但是在高脂饮食引起的肺部炎症中 ILC3 起着关键作用. 在肥胖相关的炎症反应中, Nlrp3 炎症小体能够通过分泌 IL-1 β 作用于 ILC3, ILC3 分泌的 IL-17A 会引起呼吸道高敏反应^[165]. 此外, 在药物诱导的皮肤炎症和患者的牛皮癣病灶中均有 ILC3 的分布^[166-168], 这说明 ILC3 细胞也可能参与皮肤炎症的发生过程.

4.3 ILC 细胞与器官形成及组织修复

LTi 细胞对于淋巴器官的起始及形成非常关键, LTi 细胞通过与间充质细胞相互作用, 招募 T、B 细胞到淋巴器官起始区域, 促进淋巴器官的形成, 缺失 LTi 细胞会导致淋巴结、派氏结(Peyer's patch)及隐窝结节无法形成^[125].

此外 CCR6⁺ILC3 细胞具有一定的抵抗辐照损伤的能力, 在辐照引起肠道或胸腺上皮损伤之后, ILC3 分泌的 IL-22 会作用于上皮细胞的 IL-22 受体,

促进上皮损伤的修复^[169-170]。正常情况下 IL-22 的分泌会促进上皮稳态的维持, 防止共生菌结构紊乱及慢性炎症的发生^[140]。此外, ILC3 还能够接收环境中前列腺素 E2 的信号, 分泌 IL-22, 促进上皮稳态的维持^[171]。

除了 ILC3 细胞参与组织修复之外, ILC2 细胞也广泛地参与到呼吸道、肺、肠道、皮肤等组织的修复过程中。例如, ILC2 能够在流感病毒引起的肺上皮损伤或 DSS 引起的肠上皮损伤过程中通过分泌 AREG, 促进上皮的损伤修复^[34, 118, 172]。此外, ILC2 对组织的过度修复会造成更加严重的疾病, 譬如, 在药物损害引起的肝损伤中, ILC2 会通过分泌 IL-13 作用于肝脏星形细胞, 引起肝纤维化的发生^[173]。

ILC 细胞进行组织修复及引起炎症性疾病均是通过分泌细胞因子产生的, 因此未来还需要进一步研究 ILC 细胞调控不同生物学过程的具体机制, 阐释其致病的病理机制。

4.4 ILC 细胞与癌症发生

ILC 细胞与癌症发生方面最早及最多的研究集中于 NK 细胞, NK 细胞能够通过分泌颗粒酶和穿孔素杀伤肿瘤细胞, 发挥肿瘤免疫监视的作用^[174]。

ILC1 也具有清除肿瘤细胞的作用, 有研究报道在 IL-12 存在的条件下, ILC1 能够清除皮下注射的黑色素瘤细胞, 进一步研究发现这群 ILC1 依赖于 ROR γ t, 可能是在 IL-12 存在的条件下由 ILC3 转分化而来^[175]。

ILC3 在肿瘤发生方面的作用并不一致, 其既可以促进肿瘤的发生及生长, 同时也可以抑制肿瘤的形成。正常情况下 ILC3 分泌的 IL-22 能够促进上皮的损伤修复, 但是在肿瘤发生过程当中, IL-23 会高表达, 同时 IL-22 的受体表达会受限, 因而造成 IL-22 过度产生及作用, 引起癌症发生^[176-178]。此外在肿瘤组织中, IL-22 会进一步促进肿瘤的生长^[179]。但是也有研究报道在肿瘤中注射 ILC3 会抑制肿瘤的生长, 并能够促进保护性淋巴器官的形成^[175, 180]。

目前关于 ILC 细胞与癌症发生关系的研究还较少, 而且 ILC 细胞影响癌症形成的具体机制目前还没有详细的阐述, 未来还需要对这一领域进一步探索。

4.5 ILC 细胞与代谢调节

在体内白色脂肪组织是存在比例最多, 储存体内多余脂肪的组织, 在肥胖情况下, 白色脂肪组织

会积累, 组织内发生慢性炎症, 同时会伴有代谢紊乱。Th2 型免疫反应能够促进白色脂肪组织向棕色脂肪组织转化, 进而调节肥胖引起的炎症及代谢紊乱^[156]。ILC2 在这一过程中发挥重要作用, 其能够分泌 IL-5 和 IL-13 刺激嗜酸性粒细胞分泌 IL-4, 同时招募更多的巨噬细胞。嗜酸性粒细胞能够促进棕色脂肪细胞的分化, 而巨噬细胞能够分泌肾上腺素和儿茶酚胺, 促进脂肪细胞对能量的消耗, 嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的共同作用会缓解肥胖所引起的代谢紊乱^[181-184]。此外, 存在于脂肪组织中的 ILC1 能够通过分泌 IFN- γ , 作用于巨噬细胞, 导致肥胖相关的胰岛素抵抗, 造成代谢失衡和肥胖发生^[20]。

除了 ILC 细胞调节代谢过程之外, 机体的代谢状况也会影响 ILC 细胞的功能。例如, 在缺乏维生素 A 的营养不良小鼠中, ILC3 抗细菌感染的能力会受到影响, 而 ILC2 抗寄生虫感染的能力得到提高^[185]。

4.6 ILC 细胞与生物节律

ILC 细胞与生物节律的关系是近年来新出现的研究方向, 目前的研究报道较少。Locksley 课题组^[111]报道节律相关的血管活性肠肽能够刺激 ILC2 分泌 IL-5 和 IL-13, 二者能够进一步调节嗜酸性粒细胞的功能以及周期节律, 而 ILC2 分泌 IL-5 和 IL-13 还会受到能量摄入的调控, 因而能量摄入、生物节律、细胞功能组成了一个调节环路, 共同影响嗜酸性粒细胞的稳态。Hooper 课题组^[186]首次报道了 ILC、共生菌群、生物节律之间的关系。研究者发现共生菌群能够通过 TLR(Toll like receptor)受体作用于 DC, 促进其分泌 IL-23, IL-23 作用于 ILC3, 刺激 ILC3 分泌 IL-22, IL-22 会促进上皮细胞内 STAT3 发生磷酸化, STAT3 的磷酸化会抑制昼夜节律相关的转录抑制子 REV-ERB α 的转录, REV-ERB α 的抑制作用无法发挥则会促进 NFIL3 的转录, 进而调节一系列代谢相关基因的表达, 最终实现生物节律对代谢过程的调控。

昼夜节律是生物体的基本规律, 它影响着生物体各项生命活动的有序完成, ILC 细胞参与生物节律相关过程的调控能够与其他细胞协调起来, 共同维持机体的稳态。

5 ILC 细胞相关的免疫治疗策略

在正常状态下, 人体中的 ILC 细胞发挥怎样的作用目前还研究较少。Vivier 课题组^[187]通过对重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency,

SCID)患者骨髓移植后细胞重建的情况进行分析发现,骨髓移植后的患者体内并不能检测到 ILC 的重建,但是经过骨髓移植的患者具有正常的生存能力,这说明在正常生理状况及 T、B 细胞均完整的情况下,ILC 所发挥的作用可以忽略不计,或者说明在正常情况下 ILC 维持机体免疫稳态只需要极少的数量,这提示我们在进行免疫治疗时可以选择 ILC 作为治疗的靶点,这样既不影响重要的 T、B 细胞的功能,同时能够达到免疫治疗的目的。

ILC 细胞既能够抵抗病原体的感染,对机体产生保护作用,同时 ILC 细胞可以引发慢性炎症疾病,因而 ILC 相关的免疫治疗可以分为激活 ILC 和抑制 ILC 两种干预方式。以下我们将从 ILC 免疫治疗靶点及免疫治疗方式两方面进行介绍。

5.1 ILC 细胞免疫治疗靶点

ILC 细胞发挥其功能需要表达关键的转录因子,需要在相应细胞因子的刺激下分泌特定的细胞因子发挥其功能,同时 ILC 细胞内发生着一系列代谢过程,而细胞外受到环境中许多因素的影响,因此在治疗靶点的选择上能够影响 ILC 功能的转录因子、细胞因子、代谢物及微生物成分均能够作为可选的治疗靶点。

在转录因子方面, $ROR\gamma t$ 的抑制剂能够阻断 Th17 细胞的促炎作用,同时也能够限制 ILC3 的促炎作用^[188-189], $ROR\alpha$ 是一种核激素受体,以 $ROR\alpha$ 为作用靶点能够影响 ILC2 的功能^[127], T-bet 是 NK 和 ILC1 的关键转录因子,以 T-bet 为作用靶点理论上也能够调节 NK 和 ILC1 的功能^[127]。

在细胞因子方面, IL-2、IL-12 和 IL-18 对于 ILC1, IL-25 和 IL-33 对于 ILC2, IL-1 β 和 IL-23 对于 ILC3 的发育和激活非常重要,以这些细胞因子和其受体为靶点也能够调控 ILC 的功能。例如 CD25(IL-2R α)的抗体 Daclizumab 作用于多发性硬化的患者,能够导致 $ROR\gamma t^+$ ILC 的减少以及 NK 细胞的增多,进而发挥药物的药效^[190]。Ustekinumab 能够作用于 IL-12 和 IL-23 的亚基 p40,对牛皮癣有一定的治疗效果^[191]。IL-25 和 IL-33 的抗体能够缓解呼吸道过敏反应,减缓肺部炎症的发生^[192-193]。IL-5 的抗体 Mepolizumab 和 IL-13 的抗体 Lebrikizumab 能够阻断哮喘的发生,维持肺部的功能^[194-195]。

在代谢物方面,花生四烯酸代谢产物白三烯 D4 和前列腺素 D2 能够作用于 ILC2 的受体 CysLT1R(cysteinyl leukotriene receptor 1)和 CRTH2

(chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells),促进 ILC2 的活化和功能的发挥^[196],而花生四烯酸的其他两种代谢物脂氧素 A4 和 maresin-1 会抑制 ILC2 的活化^[197],因此可以直接利用这些代谢物或者以这些代谢物为调控的靶点调节 ILC 的功能。

在微生物成分方面,共生菌、病原菌、寄生虫、病毒的结构成分均能够激活或者抑制 ILC 的功能^[127]。例如肠道寄生线虫 (*Heligmosomoides polygyrus*)的排泄物或分泌物能够抑制 ILC2 的正常工作,减弱其对呼吸道炎症的促进作用^[198]。

虽然对上述的治疗靶点进行干预均能够影响 ILC 细胞的功能,发挥一定的治疗作用,但是由于 ILC 与 T 细胞存在着很多相似之处,一些代谢过程也并非 ILC 所特有,因而目前的这些治疗靶点特异性并不高,未来还需要寻找更多特异的 ILC 细胞干预手段。

5.2 ILC 细胞免疫治疗方式

针对 ILC 细胞免疫治疗的靶点,我们可以采用几种治疗方式来对 ILC 细胞的功能进行干预。

首先我们可以利用抗体进行治疗。针对细胞因子和其受体、代谢物及微生物成分我们均可以设计和制备相应的抗体,通过抗原抗体结合阻断 ILC 细胞的作用^[199]。

其次我们可以开发小分子药物进行治疗^[6]。例如白三烯 D₄ 和前列腺素 D₂ 受体 CysLT1R 和 CRTH2 的抑制剂能够通过阻断白三烯 D₄ 和前列腺素 D₂ 的作用,抑制 ILC2 的活化^[196-197, 200]。 $ROR\gamma t$ 的小分子抑制剂能够阻断 ILC3 的功能,治疗 ILC3 引起的炎症疾病^[189]。

此外,我们还可以开发相应的疫苗,疫苗中不仅可以带有相应的抗原,还可以带有特定的 ILC 细胞,这样可以直接利用 ILC 进行免疫治疗,调节适应性免疫反应,促进病原体的有效清除^[199]。未来还需要寻找更特异及有效的治疗手段,拓展 ILC 细胞在免疫治疗中的应用。

6 展 望

经过近 10 年科学家们对 ILC 细胞的研究,目前我们对 ILC 的分类、细胞功能、发育分化过程、生物学功能等方面有了更为深入的了解,ILC 细胞也能够像其他免疫细胞一样作为治疗的靶点,用于治疗人类疾病,为人类疾病的治疗提供新的靶点和策略。

但是由于研究时间较短, 目前 ILC 细胞领域还有许多问题亟待解决, 主要集中在以下几个方面:

a. 目前已知的 ILC 类群分为 4 大类, ILC1、ILC2、ILC3、ILCreg, 但是根据已有的转录组测序结果, ILC 能够分成 15 类^[51], 因而 ILC 细胞中还有很多类群没有被发现, 其功能也没有定义, 所以 ILC 新类群的发现将是今后重要的研究领域. 此外, 由于 ILC 存在很大的异质性, 而且目前对 ILC 类群的划分并不明确. 例如, NK 细胞和 ILC1 目前并没有非常准确的标志进行区分, 因此未来还需要寻找各个 ILC 类群特异性的标志对它们进行区分^[25]. 另外在 ILC 细胞发育分化过程中, 虽然目前发现了许多 ILC 的前体细胞, 我们对 ILC 细胞的发育分化路径有了较为清晰的认识, 但是可能存在的其他 ILC 前体细胞以及成熟 ILC 类群的特有前体细胞还没有完全被发现, 因此今后还需要结合高通量测序技术及分析手段进一步完善 ILC 细胞的发育分化路径, 建立更为清晰的 ILC 细胞发育分化图谱^[201].

b. 目前我们关于 ILC 细胞的很多认识都来源于对小鼠模型的研究, 但是对于人体中 ILC 的研究较少, 因而未来还需要针对人体中的 ILC 细胞展开更多的研究, 对于人体中 ILC 细胞的研究能够为我们提供更为直接的有关治疗的新靶点和治疗手段.

c. 关于 ILC 细胞是否能够循环, 以及组织中定居的 ILC 细胞来源于外周循环的 ILC 前体还是外周组织定居的前体细胞, 还是来源于 ILC 细胞自我更新是一直以来 ILC 领域没有解决的问题. 有研究者利用联体生活鼠研究发现在 4~6 w 的研究时间内除了 NK 细胞能够实现两只小鼠之间的循环外, 其他类型的 ILC 细胞均只能在组织中定居, 不能沿着循环系统循环至另一只小鼠体内^[202]. 而有研究报道 ILC 的前体细胞在早期造血器官中已经存在, 这提示我们可能在组织中定居的 ILC 细胞来源于胚胎发育早期前体细胞的发育分化过程^[201]. 研究者利用 *Arg1^{YFP+}* 小鼠进行研究发现, 在小鼠 E13.5 天的胎肝中存在 *Arg1^{YFP+}* 的 ILC 前体细胞, 其能够分化形成所有成熟的 ILC 类群, 而在 E15.5 天就已经存在能够形成特定 ILC 的前体细胞类群, 这也说明成体小鼠当中定居的 ILC 细胞来源于造血细胞早期分化阶段^[203]. 但是近来有研究发现, 在人的外周血以及胚胎和成体的组织中均存在一群

Lin⁻CD127⁺CD7⁺Kit⁺CRTH2⁻ 的 ILC 前体细胞, 其在体内及体外均能够分化为成熟的 ILC 类群, 这说明在成体小鼠外周循环的和组织中定居的 ILC 前体均能够补充早期建立的在组织中定居的 ILC 细胞^[204]. 但是这群前体细胞的存在不能很好地解释联体生活鼠的实验结果, 所以今后还需要进一步对这一问题进行更深入地研究.

d. 目前的研究显示 ILC 细胞在人体中处于冗余的状态, ILC 细胞的缺失并不影响机体的正常功能, 因而 ILC 细胞能够作为潜在的治疗靶点, 而且目前也有很多以 ILC 细胞为靶点进行治疗研究的例子. 但是由于 ILC 细胞自身细胞特征的限制, 例如, ILC 与 T 细胞在表达的转录因子、分泌的细胞因子、发挥的功能方面有很多相似之处, ILC 细胞既能够发挥抗感染作用, 同时还有促进炎症作用, 以及 ILC 细胞之间的异质性和细胞间的相互调节, 这些细胞自身的限制导致目前能够采用的治疗策略都缺乏特异性, 不能排除对其他细胞的影响, 因而未来需要对 ILC 细胞的特征进行更为细致的研究, 找到 ILC 细胞特异性的标志, 并以这些特异性的标志为靶点进行干预, 达到治疗疾病的目的^[199].

e. ILC 与 T 细胞功能存在一定程度的冗余, 从进化的角度讲这可能是由于 ILC 在进化早期出现, 随着生物进化的不断进行, 适应性免疫细胞具有更多的选择优势从而其在进化后期的生物中发挥更为主要的作用. 此外, 功能上的冗余可能会保证适应性免疫不会过度的激活从而降低免疫疾病的发生机率. 但是目前 ILC 与 T 细胞在进化上的准确关系还没有被揭示, 未来还需要对低等动物中的 ILC 细胞进行研究, 以揭示 ILC 的进化过程^[205]. 另外, 因为 ILC 与 T 细胞在功能上存在冗余, 目前还没有有效的手段研究在 T 细胞完整的情况下 ILC 的功能, 今后还需要进一步研究 ILC 细胞独特的特征, 以期建立更为特异的研究手段^[206].

总体而言, 过去 10 年的研究让我们开启了固有免疫的一个新的领域, 我们对 ILC 细胞有了一定的了解, 期待未来 ILC 细胞研究领域的新发现, 期待 ILC 细胞更快地更有效地应用于临床疾病的治疗.

参 考 文 献

- [1] Kiessling R, Klein E, Pross H, *et al.* "Natural" killer cells in the mouse. II. cytotoxic cells with specificity for mouse moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *European Journal*

- of Immunology, 1975, **5**(2): 117–121
- [2] Herberman R B, Nunn M E, Holden H T, *et al.* Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells. International Journal of Cancer, 1975, **16**(2): 230–239
 - [3] Vivier E, Raulet D H, Moretta A, *et al.* Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science, 2011, **331**(6013): 44–49
 - [4] Mebius R E, Rennert P, Weissman I L. Developing lymph nodes collect CD4+CD3- LTbeta+ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. Immunity, 1997, **7**(4): 493–504
 - [5] Vivier E, Van De Pavert S A, Cooper M D, *et al.* The evolution of innate lymphoid cells. Nat Immunol, 2016, **17**(7): 790–794
 - [6] Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. Nature, 2015, **517**(7534): 293–301
 - [7] Lanier L L, Phillips J H, Hackett J, Jr, *et al.* Natural killer cells: definition of a cell type rather than a function. J Immunol, 1986, **137**(9): 2735–2739
 - [8] Lanier L L, Le A M, Civin C I, *et al.* The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. J Immunol, 1986, **136**(12): 4480–4486
 - [9] Nagler A, Lanier L L, Cwirla S, *et al.* Comparative studies of human FcRIII-positive and negative natural killer cells. J Immunol, 1989, **143**(10): 3183–3191
 - [10] Cooper M A, Fehniger T A, Turner S C, *et al.* Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56(bright) subset. Blood, 2001, **97**(10): 3146–3151
 - [11] Kim S, Iizuka K, Kang H S, *et al.* *In vivo* developmental stages in murine natural killer cell maturation. Nat Immunol, 2002, **3**(6): 523–528
 - [12] Chiossone L, Chaix J, Fuseri N, *et al.* Maturation of mouse NK cells is a 4-stage developmental program. Blood, 2009, **113**(22): 5488–5496
 - [13] Daussy C, Faure F, Mayol K, *et al.* T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow. J Exp Med, 2014, **211**(3): 563–577
 - [14] Gordon S M, Chaix J, Rupp L J, *et al.* The transcription factors T-bet and Eomes control key checkpoints of natural killer cell maturation. Immunity, 2012, **36**(1): 55–67
 - [15] Fathman J W, Bhattacharya D, Inlay M A, *et al.* Identification of the earliest natural killer cell-committed progenitor in murine bone marrow. Blood, 2011, **118**(20): 5439–5447
 - [16] Voshchenrich C A, Garcia-Ojeda M E, Samson-Villegier S I, *et al.* A thymic pathway of mouse natural killer cell development characterized by expression of GATA-3 and CD127. Nat Immunol, 2006, **7**(11): 1217–1224
 - [17] Vonarbourg C, Mortha A, Bui V L, *et al.* Regulated expression of nuclear receptor RORgammat confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing RORgammat(+) innate lymphocytes. Immunity, 2010, **33**(5): 736–751
 - [18] Klose C S, Kiss E A, Schwierzeck V, *et al.* A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-RORgammat+ innate lymphoid cells. Nature, 2013, **494**(7436): 261–265
 - [19] Klose C S N, Flach M, Mohle L, *et al.* Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. Cell, 2014, **157**(2): 340–356
 - [20] Sullivan T E O, Rapp M, Fan X, *et al.* Adipose-resident group 1 innate lymphoid cells promote obesity-associated insulin resistance. Immunity, 2016, **45**(2): 428–441
 - [21] Cortez V S, Fuchs A, Cella M, *et al.* Cutting edge: Salivary gland NK cells develop independently of Nfil3 in steady-state. J Immunol, 2014, **192**(10): 4487–4491
 - [22] Fuchs A, Vermi W, Lee J S, *et al.* Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN-gamma-producing cells. Immunity, 2013, **38**(4): 769–781
 - [23] Bernink J H, Krabbendam L, Germar K, *et al.* Interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127(+) group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria. Immunity, 2015, **43**(1): 146–160
 - [24] Marquardt N, Beziat V, Nystrom S, *et al.* Cutting edge: identification and characterization of human intrahepatic CD49a+ NK cells. J Immunol, 2015, **194**(6): 2467–2471
 - [25] Spits H, Bernink J H, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense. Nat Immunol, 2016, **17**(7): 758–764
 - [26] Fort M M, Cheung J, Yen D, *et al.* IL-25 Induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies *in vivo*. Immunity, 2001, **15**(6): 985–995
 - [27] Hurst S D, Muchamuel T, Gorman D M, *et al.* New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: *in vivo* function of the novel cytokine IL-25. Journal of Immunology, 2002, **169**(1): 443–453
 - [28] Fallon P G, Ballantyne S J, Mangan N E, *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): 1105–1116
 - [29] Moro K, Yamada T, Tanabe M, *et al.* Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit+Sca-1+ lymphoid cells. Nature, 2010, **463**(7280): 540–544
 - [30] Neill D R, Wong S H, Bellosi A, *et al.* Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. Nature, 2010, **464**(7293): 1367–1370
 - [31] Price A E, Liang H, Sullivan B M, *et al.* Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, **107**(25): 11489–11494
 - [32] Huang Y, Guo L, Qiu J, *et al.* IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1hi cells are multipotential “inflammatory” type 2 innate lymphoid cells. Nature Immunology, 2014, **16**(2): 161–169
 - [33] Mjosberg J, Trifari S, Crellin N K, *et al.* Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. Nature Immunology, 2011, **12**(11): 1055–1062

- [34] Monticelli L A, Sonnenberg G F, Abt M C, *et al.* Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nature Immunology*, 2011, **12**(11): 1045–1054
- [35] Kim B S, Wojno E D, Artis D. Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Curr Opin Immunol*, 2013, **25**(6): 738–744
- [36] Mebius R E, Rennert P D, Weissman I L. Developing lymph nodes collect CD4⁺CD3⁻ LTβ⁺ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity*, 1997, **7**(4): 493–504
- [37] Mebius R E, Streeter P R, Michie S A, *et al.* A developmental switch in lymphocyte homing receptor and endothelial vascular addressin expression regulates lymphocyte homing and permits CD4⁺ CD3⁻ cells to colonize lymph nodes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(20): 11019–11024
- [38] Yoshida H, Honda K, Shinkura R, *et al.* IL-7 receptor alpha⁺ CD3⁻ cells in the embryonic intestine induces the organizing center of Peyer's patches. *Int Immunol*, 1999, **11**(5): 643–655
- [39] Eberl G, Marmon S, Sunshine M J, *et al.* An essential function for the nuclear receptor RORγ^t in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol*, 2004, **5**(1): 64–73
- [40] Eberl G, Littman D R. Thymic origin of intestinal αβ T cells revealed by fate mapping of RORγ^t⁺ cells. *Science*, 2004, **305**(5681): 248–251
- [41] Takatori H, Kanno Y, Watford W T, *et al.* Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *Journal of Experimental Medicine*, 2009, **206**(1): 35–41
- [42] Sonnenberg G F, Monticelli L A, Elloso M M, *et al.* CD4⁺ lymphoid tissue-inducer cells promote innate immunity in the gut. *Immunity*, 2011, **34**(1): 122–134
- [43] Cupedo T, Crellin N K, Papazian N, *et al.* Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC⁺ CD127⁺ natural killer-like cells. *Nat Immunol*, 2009, **10**(1): 66–74
- [44] Hoorweg K, Peters C P, Cornelissen F, *et al.* Functional differences between Human NKp44⁻ and NKp44⁺ RORC⁺ innate lymphoid cells. *Frontiers in Immunology*, 2012, **3**: 72–72
- [45] Satohtakayama N, Vosshenrich C A J, Lesjeanpottier S, *et al.* Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46⁺ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity*, 2008, **29**(6): 958–970
- [46] Luci C, Reynnders A, Ivanov I, *et al.* Influence of the transcription factor RORγ^t on the development of NKp46⁺ cell populations in gut and skin. *Nat Immunol*, 2009, **10**(1): 75–82
- [47] Sanos S L, Bui V L, Mortha A, *et al.* RORγ^t and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46⁺ cells. *Nature Immunology*, 2009, **10**(1): 83–91
- [48] Buonocore S, Ahern P P, Uhlig H H, *et al.* Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*, 2010, **464**(7293): 1371–1375
- [49] Wang S, Xia P, Chen Y, *et al.* Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. *Cell*, 2017, **171**(1): 201–216 e218
- [50] Robinette M L, Fuchs A, Cortez V S, *et al.* Transcriptional programs define molecular characteristics of innate lymphoid cell classes and subsets. *Nature Immunology*, 2015, **16**(3): 306–317
- [51] Gurybenari M, Thaiss C A, Serafini N, *et al.* The spectrum and regulatory landscape of intestinal innate lymphoid cells are shaped by the microbiome. *Cell*, 2016, **166**(5): 1231–1246
- [52] Ishizuka I E, Chea S, Gudjonson H, *et al.* Single-cell analysis defines the divergence between the innate lymphoid cell lineage and lymphoid tissue-inducer cell lineage. *Nature Immunology*, 2016, **17**(3): 269–276
- [53] Shih H, Sciume G, Mikami Y, *et al.* Developmental acquisition of regulomes underlies innate lymphoid cell functionality. *Cell*, 2016, **165**(5): 1120–1133
- [54] Koues O I, Collins P L, Cella M, *et al.* Distinct gene regulatory pathways for human innate versus adaptive lymphoid cells. *Cell*, 2016, **165**(5): 1134–1146
- [55] Wallrapp A, Riesenfeld S J, Burkett P R, *et al.* The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation. *Nature*, 2017, **549**(7672): 351–356
- [56] Yu X, Wang Y, Deng M, *et al.* The basic leucine zipper transcription factor NFIL3 directs the development of a common innate lymphoid cell precursor. *ELife*, 2014, **3**. doi:10.7554/eLife.04406
- [57] Xu W, Domingues R G, Fonsecapereira D, *et al.* NFIL3 orchestrates the emergence of common helper innate lymphoid cell precursors. *Cell Reports*, 2015, **10**(12): 2043–2054
- [58] Yang Q, Li F, Harly C, *et al.* TCF-1 upregulation identifies early innate lymphoid progenitors in the bone marrow. *Nature Immunology*, 2015, **16**(10): 1044–1050
- [59] Klose C S N, Flach M, Mohle L, *et al.* Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell*, 2014, **157**(2): 340–356
- [60] Constantinides M G, McDonald B D, Verhoef P A, *et al.* A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature*, 2014, **508**(7496): 397–401
- [61] Yu Y, Tsang J C H, Wang C, *et al.* Single-cell RNA-seq identifies a PD-1^{hi} ILC progenitor and defines its development pathway. *Nature*, 2016, **539**(7627): 102–106
- [62] Rosmaraki E, Douagi I, Roth C, *et al.* Identification of committed NK cell progenitors in adult murine bone marrow. *European Journal of Immunology*, 2001, **31**(6): 1900–1909
- [63] Hoyler T, Klose C S N, Souabni A, *et al.* The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity*, 2012, **37**(4): 634–648
- [64] Cherrier M, Sawa S, Eberl G. Notch, Id2, and RORγ^t sequentially orchestrate the fetal development of lymphoid tissue inducer cells. *Journal of Experimental Medicine*, 2012, **209**(4): 729–740
- [65] Yokota Y, Mansouri A, Mori S, *et al.* Development of peripheral lymphoid organs and natural killer cells depends on the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nature*, 1999, **397**(6721): 702–706
- [66] Seillet C, Rankin L C, Groom J R, *et al.* Nfil3 is required for the

- development of all innate lymphoid cell subsets. *Journal of Experimental Medicine*, 2014, **211**(9): 1733–1740
- [67] Geiger T L, Abt M C, Gasteiger G, *et al.* Nfil3 is crucial for development of innate lymphoid cells and host protection against intestinal pathogens. *Journal of Experimental Medicine*, 2014, **211**(9): 1723–1731
- [68] Yagi R, Zhong C, Northrup D, *et al.* The transcription factor GATA3 is critical for the development of all IL-7R α -expressing innate lymphoid cells. *Immunity*, 2014, **40**(3): 378–388
- [69] Serafini N, Wolterink R G J K, Satohtakayama N, *et al.* Gata3 drives development of ROR γ t⁺ group 3 innate lymphoid cells. *Journal of Experimental Medicine*, 2014, **211**(2): 199–208
- [70] Boos M D, Yokota Y, Eberl G, *et al.* Mature natural killer cell and lymphoid tissue-inducing cell development requires Id2-mediated suppression of E protein activity. *Journal of Experimental Medicine*, 2007, **204**(5): 1119–1130
- [71] Garcia M, Wolterink R K, Lemâitre F, *et al.* GATA-3 promotes T-cell specification by repressing B-cell potential in pro-T cells in mice. *Blood*, 2013, **121**(10): 1749–1759
- [72] Ramirez K, Chandler K J, Spaulding C, *et al.* Gene deregulation and chronic activation in natural killer cells deficient in the transcription factor ETS1. *Immunity*, 2012, **36**(6): 921–932
- [73] Male V, Nisoli I, Kostrzewski T, *et al.* The transcription factor E4bp4/Nfil3 controls commitment to the NK lineage and directly regulates Eomes and Id2 expression. *Journal of Experimental Medicine*, 2014, **211**(4): 635–642
- [74] Gascoyne D M, Long E, Veigafernandes H, *et al.* The basic leucine zipper transcription factor E4BP4 is essential for natural killer cell development. *Nature Immunology*, 2009, **10**(10): 1118–1124
- [75] Aliahmad P, La Torre B D, Kaye J. Shared dependence on the DNA-binding factor TOX for the development of lymphoid tissue-inducer cell and NK cell lineages. *Nature Immunology*, 2010, **11**(10): 945–952
- [76] Pikovskaya O, Chaix J, Rothman N J, *et al.* Cutting edge: eomesodermin is sufficient to direct type 1 innate lymphocyte development into the conventional NK lineage. *Journal of Immunology*, 2016, **196**(4): 1449–1454
- [77] Wong S H, Walker J A, Jolin H E, *et al.* Transcription factor ROR [alpha] is critical for nuocyte development. *Nature Immunology*, 2012, **13**(3): 229–236
- [78] Chea S, Schmutz S, Berthault C, *et al.* Single-cell gene expression analyses reveal heterogeneous responsiveness of fetal innate lymphoid progenitors to notch signaling. *Cell Reports*, 2016, **14**(6): 1500–1516
- [79] Gentek R, Munneke J M, Helbig C, *et al.* Modulation of signal strength switches notch from an inducer of T cells to an inducer of ILC2. *Frontiers in Immunology*, 2013, **4**: 334–334
- [80] Wolterink R K, Serafini N, Van Nimwegen M, *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): 10240–10245
- [81] Zook E C, Ramirez K, Guo X, *et al.* The ETS1 transcription factor is required for the development and cytokine-induced expansion of ILC2. *Journal of Experimental Medicine*, 2016, **213**(5): 687–696
- [82] Califano D, Cho J J, Uddin M N, *et al.* Transcription factor Bcl11b controls identity and function of mature type 2 innate lymphoid cells. *Immunity*, 2015, **43**(2): 354–368
- [83] Yu Y, Wang C, Clare S, *et al.* The transcription factor Bcl11b is specifically expressed in group 2 innate lymphoid cells and is essential for their development. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, **212**(6): 865–874
- [84] Walker J A, Oliphant C J, Englezakis A, *et al.* Bcl11b is essential for group 2 innate lymphoid cell development. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, **212**(6): 875–882
- [85] Spooner C J, Lesch J, Yan D, *et al.* Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1. *Nat Immunol*, 2013, **14**(12): 1229–1236
- [86] Cording S, Medvedovic J, Cherrier M, *et al.* Development and regulation of ROR γ t⁺ innate lymphoid cells. *FEBS Letters*, 2014, **588**(22): 4176–4181
- [87] Guo X, Liang Y, Zhang Y, *et al.* Innate lymphoid cells control early colonization resistance against intestinal pathogens through ID2-dependent regulation of the microbiota. *Immunity*, 2015, **42**(4): 731–743
- [88] Ebihara T, Song C, Ryu S H, *et al.* Runx3 specifies lineage commitment of innate lymphoid cells. *Nature Immunology*, 2015, **16**(11): 1124–1133
- [89] Zhong C, Cui K, Wilhelm C, *et al.* Group 3 innate lymphoid cells continuously require the transcription factor GATA-3 after commitment. *Nature Immunology*, 2016, **17**(2): 169–178
- [90] De Pavert S a V, Ferreira M, Domingues R G, *et al.* Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity. *Nature*, 2014, **508**(7494): 123–127
- [91] Kim M H, Taparowsky E J, Kim C H. Retinoic acid differentially regulates the migration of innate lymphoid cell subsets to the gut. *Immunity*, 2015, **43**(1): 107–119
- [92] Qiu J, Zhou L. Aryl hydrocarbon receptor promotes ROR γ t⁺ group 3 ILCs and controls intestinal immunity and inflammation. *Seminars in Immunopathology*, 2013, **35**(6): 657–670
- [93] Qiu J, Heller J J, Guo X, *et al.* The aryl hydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells. *Immunity*, 2012, **36**(1): 92–104
- [94] Antignano F, Braam M J S, Hughes M R, *et al.* G9a regulates group 2 innate lymphoid cell development by repressing the group 3 innate lymphoid cell program. *Journal of Experimental Medicine*, 2016, **213**(7): 1153–1162
- [95] Mowel W K, Mccright S J, Kotzin J J, *et al.* Group 1 innate lymphoid cell lineage identity is determined by a cis-regulatory element marked by a long non-coding RNA. *Immunity*, 2017, **47**(3): 435–449.e8
- [96] Liu B, Ye B, Yang L, *et al.* Long noncoding RNA IncKdm2b is required for ILC3 maintenance by initiation of Zfp292 expression. *Nature Immunology*, 2017, **18**(5): 499–508
- [97] Xia P, Liu J, Wang S, *et al.* WASH maintains NKp46⁺ ILC3 cells

- by promoting AHR expression. *Nature Communications*, 2017, **8**: 15685
- [98] Crellin N K, Trifari S, Kaplan C D, *et al.* Regulation of cytokine secretion in human CD127(+) LTi-like innate lymphoid cells by Toll-like receptor 2. *Immunity*, 2010, **33**(5): 752–764
- [99] Crellin N K, Trifari S, Kaplan C D, *et al.* Human NKp44+IL-22+ cells and LTi-like cells constitute a stable RORC+ lineage distinct from conventional natural killer cells. *Journal of Experimental Medicine*, 2010, **207**(2): 281–290
- [100] Cella M, Otero K, Colonna M. Expansion of human NK-22 cells with IL-7, IL-2, and IL-1 β reveals intrinsic functional plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(24): 10961–10966
- [101] Bernink J H, Krabbendam L, Germar K, *et al.* Interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127+ group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria. *Immunity*, 2015, **43**(1): 146–160
- [102] Vonarbourg C, Mortha A, Bui V L, *et al.* Regulated expression of nuclear receptor ROR γ t confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing ROR γ t+ innate lymphocytes. *Immunity*, 2010, **33**(5): 736–751
- [103] Klose C S N, Kiss E A, Schwierzeck V, *et al.* A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6- ROR γ t + innate lymphoid cells. *Nature*, 2013, **494**(7436): 261–265
- [104] Silver J S, Kearley J, Copenhaver A M, *et al.* Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs. *Nature Immunology*, 2016, **17**(6): 626–635
- [105] Ohne Y, Silver J S, Thompsonsnipes L A, *et al.* IL-1 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function and plasticity. *Nature Immunology*, 2016, **17**(6): 646–655
- [106] Lim A I, Menegatti S, Bustamante J, *et al.* IL-12 drives functional plasticity of human group 2 innate lymphoid cells. *Journal of Experimental Medicine*, 2016, **213**(4): 569–583
- [107] Bal S M, Bernink J H, Nagasawa M, *et al.* IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. *Nat Immunol*, 2016, **17**(6): 636–645
- [108] Veigafernanandes H, Mucida D. Neuro-immune interactions at barrier surfaces. *Cell*, 2016, **165**(4): 801–811
- [109] Veigafernanandes H, Pachnis V. Neuroimmune regulation during intestinal development and homeostasis. *Nature Immunology*, 2017, **18**(2): 116–122
- [110] Veigafernanandes H, Artis D. Neuronal-immune system cross-talk in homeostasis. *Science*, 2018, **359**(6383): 1465–1466
- [111] Nussbaum J C, Van Dyken S J, Von Moltke J, *et al.* Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature*, 2013, **502**(7470): 245–248
- [112] Ibiza S, Garcaciassani B, Ribeiro H, *et al.* Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence. *Nature*, 2016, **535**(7612): 440–443
- [113] Cardoso V, Chesne J, Ribeiro H, *et al.* Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells *via* neuromedin U. *Nature*, 2017, **549**(7671): 277–281
- [114] Klose C S N, Mahlakoiv T, Moeller J B, *et al.* The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation. *Nature*, 2017, **549**(7671): 282–286
- [115] Moriyama S, Brestoff J R, Flamar A, *et al.* β 2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science*, 2018, **359**(6379): 1056–1061
- [116] Diefenbach A, Colonna M, Romagnani C. The ILC world revisited. *Immunity*, 2017, **46**(3): 327–332
- [117] Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, **15**(1): 19–33
- [118] Monticelli L A, Osborne L C, Noti M, *et al.* IL-33 promotes an innate immune pathway of intestinal tissue protection dependent on amphiregulin-EGFR interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(34): 10762–10767
- [119] Giacomini P R, Moy R H, Noti M, *et al.* Epithelial-intrinsic IKK α expression regulates group 3 innate lymphoid cell responses and antibacterial immunity. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, **212**(10): 1513–1528
- [120] Von Moltke J, Ji M, Liang H, *et al.* Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit. *Nature*, 2016, **529**(7585): 221–225
- [121] Schneider C, O'leary C E, Von Moltke J, *et al.* A metabolite-triggered Tuft cell-ILC2 circuit drives small intestinal remodeling. *Cell*, 2018,
- [122] Denney L, Byrne A J, Shea T J, *et al.* Pulmonary epithelial cell-derived cytokine TGF- β 1 is a critical cofactor for enhanced innate lymphoid cell function. *Immunity*, 2015, **43**(5): 945–958
- [123] Lindemans C A, Calafiore M, Mertelsmann A, *et al.* Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature*, 2015, **528**(7583): 560–564
- [124] Apariciodomingo P, Romerahernandez M, Karrich J J, *et al.* Type 3 innate lymphoid cells maintain intestinal epithelial stem cells after tissue damage. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, **212**(11): 1783–1791
- [125] De Pavert S a V, Mebius R E. New insights into the development of lymphoid tissues. *Nature Reviews Immunology*, 2010, **10**(9): 664–674
- [126] Gilcruz C, Perezshibayama C, Onder L, *et al.* Fibroblastic reticular cells regulate intestinal inflammation *via* IL-15-mediated control of group 1 ILCs. *Nature Immunology*, 2016, **17**(12): 1388–1396
- [127] Eberl G, Colonna M, Santo J P D, *et al.* Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science*, 2015, **348**(6237):
- [128] Robinette M L, Colonna M. Innate lymphoid cells and the MHC. *HLA*, 2016, **87**(1): 5–11
- [129] Hepworth M R, Monticelli L A, Fung T C, *et al.* Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*, 2013, **498**(7452): 113–117
- [130] Oliphant C J, Hwang Y Y, Walker J A, *et al.* MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4+ T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity*, 2014, **41**(2): 283–295

- [131]Hirota K, Hashimoto M, Ito Y, *et al.* Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis. *Immunity*, 2018, **48**(6): 1220–1232.e5
- [132]Jiao L, Gao X, Joyee A G, *et al.* NK cells promote type 1 T cell immunity through modulating the function of dendritic cells during intracellular bacterial infection. *Journal of Immunology*, 2011, **187**(1): 401–411
- [133]Halim T Y F, Steer C, Matha L, *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): 425–435
- [134]Tumanov A V, Koroleva E P, Guo X L, *et al.* Lymphotoxin controls the IL-22 protection pathway in gut innate lymphoid cells during mucosal pathogen challenge. *Cell Host & Microbe*, 2011, **10**(1): 44–53
- [135]Xiong H, Keith J W, Samilo D W, *et al.* Innate lymphocyte/Ly6Chi monocyte crosstalk promotes klebsiella pneumoniae clearance. *Cell*, 2016, **165**(3): 679–689
- [136]Boulououar S, Michelet X, Duquette D, *et al.* Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity. *Immunity*, 2017, **46**(2): 273–286
- [137]Spits H, Artis D, Colonna M, *et al.* Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nature Reviews Immunology*, 2013, **13**(2): 145–149
- [138]Spits H, Santo J P D. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nature Immunology*, 2011, **12**(1): 21–27
- [139]Eberl G. Development and evolution of ROR γ t⁺ cells in a microbe's world. *Immunological Reviews*, 2012, **245**(1): 177–188
- [140]Sonnenberg G F, Monticelli L A, Alenghat T, *et al.* Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science*, 2012, **336**(6086): 1321–1325
- [141]Kruglov A A, Grivennikov S I, Kuprash D V, *et al.* Nonredundant function of soluble LT α 3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis. *Science*, 2013, **342**(6163): 1243–1246
- [142]Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, *et al.* Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*, 2014, **343**(6178): 1249288–1249288
- [143]Magri G, Miyajima M, Bascones S, *et al.* Innate lymphoid cells integrate stromal and immunological signals to enhance antibody production by splenic marginal zone B cells. *Nature Immunology*, 2014, **15**(4): 354–364
- [144]Abt M C, Lewis B B, Caballero S, *et al.* Innate immune defenses mediated by two ILC subsets are critical for protection against acute clostridium difficile Infection. *Cell Host & Microbe*, 2015, **18**(1): 27–37
- [145]Zaiss D M W, Yang L, Shah P R, *et al.* Amphiregulin, a TH2 cytokine enhancing resistance to nematodes. *Science*, 2006, **314**(5806): 1746–1746
- [146]Yasuda K, Muto T, Kawagoe T, *et al.* Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(9): 3451–3456
- [147]Howitt M R, Lavoie S, Michaud M, *et al.* Tuft cells, taste-chemosensory cells, orchestrate parasite type 2 immunity in the gut. *Science*, 2016, **351**(6279): 1329–1333
- [148]Gerbe F, Sidot E, Smyth D J, *et al.* Intestinal epithelial tuft cells initiate type 2 mucosal immunity to helminth parasites. *Nature*, 2016, **529**(7585): 226–230
- [149]Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, *et al.* An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nature Immunology*, 2011, **12**(11): 1071–1077
- [150]Zheng Y, Valdez P, Danilenko D M, *et al.* Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nature Medicine*, 2008, **14**(3): 282–289
- [151]Zenewicz L A, Yancopoulos G D, Valenzuela D M, *et al.* Innate and adaptive interleukin-22 protects mice from inflammatory bowel disease. *Immunity*, 2008, **29**(6): 947–957
- [152]Wolk K, Kunz S, Witte E, *et al.* IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*, 2004, **21**(2): 241–254
- [153]Goto Y, Obata T, Kunisawa J, *et al.* Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science*, 2014, **345**(6202): 1254009–1254009
- [154]Hernandez P P, Mahlakoiv T, Yang I, *et al.* Interferon- λ and interleukin 22 act synergistically for the induction of interferon-stimulated genes and control of rotavirus infection. *Nature Immunology*, 2015, **16**(7): 698–707
- [155]Zhang B, Chassaing B, Shi Z, *et al.* Prevention and cure of rotavirus infection via TLR5/NLRC4-mediated production of IL-22 and IL-18. *Science*, 2014, **346**(6211): 861–865
- [156]Klose C S N, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nature Immunology*, 2016, **17**(7): 765–774
- [157]Song C, Lee J S, Gilfillan S, *et al.* Unique and redundant functions of Nkp46+ ILC3s in models of intestinal inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, **212**(11): 1869–1882
- [158]Rankin L C, Girardmadoux M J H, Seillet C, *et al.* Complementarity and redundancy of IL-22-producing innate lymphoid cells. *Nature Immunology*, 2015, **17**(2): 179–186
- [159]Peters C P, Mjosberg J, Bernink J H, *et al.* Innate lymphoid cells in inflammatory bowel diseases. *Immunology Letters*, 2016, **172**: 124–131
- [160]Bernink J H, Peters C P, Munneke M, *et al.* Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nature Immunology*, 2013, **14**(3): 221–229
- [161]Fuchs A, Vermi W, Lee J S, *et al.* Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN- γ -producing cells. *Immunity*, 2013, **38**(4): 769–781
- [162]Powell N, Walker A W, Stolarczyk E, *et al.* The transcription factor T-bet regulates intestinal inflammation mediated by interleukin-7 receptor(+) innate lymphoid cells. *Immunity*, 2012, **37**(4): 674–684

- [163]Geremia A, Arancibia-Carcamo C V, Fleming M P P, *et al.* IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *Journal of Experimental Medicine*, 2011, **208**(6): 1127–1133
- [164]Hepworth M R, Fung T C, Masur S, *et al.* Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4⁺ T cells. *Science*, 2015, **348**(6238): 1031–1035
- [165]Kim H Y, Lee H, Chang Y, *et al.* Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nature Medicine*, 2014, **20**(1): 54–61
- [166]Teunissen M B M, Munneke J M, Bernink J H, *et al.* Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR+ ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014, **134**(9): 2351–2360
- [167]Villanova F, Flutter B, Tosi I, *et al.* Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014, **134**(4): 984–991
- [168]Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, *et al.* Ror γ t⁺ innate lymphocytes and $\gamma\delta$ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, **122**(6): 2252–2256
- [169]Dudakov J A, Hanash A M, Jenq R R, *et al.* Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice. *Science*, 2012, **336**(6077): 91–95
- [170]Hanash A M, Dudakov J A, Hua G, *et al.* Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity*, 2012, **37**(2): 339–350
- [171]Duffin R, O'Connor R A, Crittenden S, *et al.* Prostaglandin E2 constrains systemic inflammation through an innate lymphoid cell-IL-22 axis. *Science*, 2016, **351**(6279): 1333–1338
- [172]Rak G D, Osborne L C, Siracusa M C, *et al.* IL-33-dependent group 2 innate lymphoid cells promote cutaneous wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*, 2016, **136**(2): 487–496
- [173]Mchedlidze T, Waldner M J, Zopf S, *et al.* Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity*, 2013, **39**(2): 357–371
- [174]Morvan M, Lanier L L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nature Reviews Cancer*, 2016, **16**(1): 7–19
- [175]Eisenring M, Berg J V, Kristiansen G, *et al.* IL-12 initiates tumor rejection *via* lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46. *Nature Immunology*, 2010, **11**(11): 1030–1038
- [176]Langowski J L, Zhang X, Wu L, *et al.* IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*, 2006, **442**(7101): 461–465
- [177]Chan I H, Jain R K, Tessmer M S, *et al.* Interleukin-23 is sufficient to induce rapid *de novo* gut tumorigenesis, independent of carcinogens, through activation of innate lymphoid cells. *Mucosal Immunology*, 2014, **7**(4): 842–856
- [178]Huber S, Gagliani N, Zenewicz L A, *et al.* IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. *Nature*, 2012, **491**(7423): 259–263
- [179]Kirchberger S, Royston D J, Boulard O, *et al.* Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *Journal of Experimental Medicine*, 2013, **210**(5): 917–931
- [180]Carrega P, Loiacono F, Carlo E D, *et al.* NCR + ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures. *Nature Communications*, 2015, **6**(1): 8280–8280
- [181]Brestoff J R, Kim B S, Saenz S A, *et al.* Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature*, 2015, **519**(7542): 242–246
- [182]Molofsky A B, Nussbaum J C, Liang H, *et al.* Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *Journal of Experimental Medicine*, 2013, **210**(3): 535–549
- [183]Hams E, Locksley R M, McKenzie A N J, *et al.* Cutting edge: IL-25 elicits innate lymphoid type 2 and type II NKT cells that regulate obesity in mice. *Journal of Immunology*, 2013, **191**(11): 5349–5353
- [184]Lee M, Odegaard J I, Mukundan L, *et al.* Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell*, 2015, **160**(1): 74–87
- [185]Spencer S P, Wilhelm C, Yang Q, *et al.* Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity. *Science*, 2014, **343**(6169): 432–437
- [186]Wang Y, Kuang Z, Yu X, *et al.* The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science*, 2017, **357**(6354): 912–916
- [187]Vely F, Barlogis V, Vallentin B, *et al.* Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. *Nature Immunology*, 2016, **17**(11): 1291–1299
- [188]Huh J R, Leung M W L, Huang P, *et al.* Digoxin and its derivatives suppress TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t activity. *Nature*, 2011, **472**(7344): 486–490
- [189]Solt L A, Kumar P N, Nuhant P, *et al.* Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand. *Nature*, 2011, **472**(7344): 491–494
- [190]Perry J S A, Han S, Xu Q, *et al.* Inhibition of LT α cell development by CD25 blockade is associated with decreased intrathecal inflammation in multiple sclerosis. *Science Translational Medicine*, 2012, **4**(145): 145ra106
- [191]Bartlett B L, Tying S K. Ustekinumab for chronic plaque psoriasis. *The Lancet*, 2008, **371**(9625): 1639–1640
- [192]Ballantyne S J, Barlow J L, Jolin H E, *et al.* Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, **120**(6): 1324–1331
- [193]Coyle A J, Lloyd C M, Tian J, *et al.* Crucial role of the interleukin 1 receptor family member T1/ST2 in T helper cell type 2-mediated lung mucosal immune responses. *Journal of Experimental Medicine*, 1999, **190**(7): 895–902
- [194]Corren J, Lemanske R F, Hanania N A, *et al.* Lebrikizumab

- treatment in adults with asthma. The New England Journal of Medicine, 2011, **365**(12): 1088–1098
- [195] Pavord I D, Korn S, Howarth P H, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, 2012, **380**(9842): 651–659
- [196] Xue L, Salimi M, Panse I, *et al.* Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014, **133**(4): 1184–1194
- [197] Barnig C, Cernadas M, Dutile S, *et al.* Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. Science Translational Medicine, 2013, **5**(174): 174ra26
- [198] Mcsorley H J, Blair N F, Smith K A, *et al.* Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. Mucosal Immunology, 2014, **7**(5): 1068–1078
- [199] Cording S, Medvedovic J, Aychek T, *et al.* Innate lymphoid cells in defense, immunopathology and immunotherapy. Nature Immunology, 2016, **17**(7): 755–757
- [200] Doherty T A, Khorram N, Lund S, *et al.* Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2013, **132**(1): 205–213
- [201] Zook E C, Kee B L. Development of innate lymphoid cells. Nature Immunology, 2016, **17**(7): 775–782
- [202] Gasteiger G, Fan X, Dikiy S, *et al.* Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs. Science, 2015, **350**(6263): 981–985
- [203] Bando J K, Liang H, Locksley R M. Identification and distribution of developing innate lymphoid cells in the fetal mouse intestine. Nature Immunology, 2014, **16**(2): 153–160
- [204] Lim A I, Li Y, Lopezlastra S, *et al.* Systemic human ILC precursors provide a substrate for tissue ILC differentiation. Cell, 2017, **168**(6): 1086–1100
- [205] Vivier E, De Pavert S a V, Cooper M D, *et al.* The evolution of innate lymphoid cells. Nature Immunology, 2016, **17**(7): 790–794
- [206] Bando J K, Colonna M. Innate lymphoid cell function in the context of adaptive immunity. Nature Immunology, 2016, **17**(7): 783–789

Research Progress on The Biological Functions and Immunoregulatory Effects of Innate Lymphoid Cells*

QU Yuan, WANG Shuo**, FAN Zu-Sen**

(CAS Key Laboratory of Infection and Immunity, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract ILCs (innate lymphoid cells), new members of innate immunity, have been discovered over last ten years. According to transcription factors they express and cytokines they secret, ILCs can be divided into different groups. Common lymphoid progenitor cells (CLPs) in bone marrow can differentiate into α -lymphoid progenitors (α LP), early innate lymphoid progenitor (EILP), common helper ILC progenitor (CHILP), helper ILC progenitor (ILCP) gradually and finally generate mature ILCs. ILCs receive signal from environment through interacting with nerve cells, epithelial cells, stromal cells, adaptive immune cells, myeloid cells, microbiota and can participate in a lot of biological processes such as pathogen infection, chronic inflammation disease, organogenesis, tissue repair, cancer, metabolism and circadian rhythm. In some cases, ILCs play a redundant role which tell us ILCs may be selected as new therapeutic targets. In this review, we summarize recent research progress on innate lymphoid cells including their classification, development and differentiation, interaction with other cells, biological processes, therapeutic strategy and future prospects.

Key words innate lymphoid cells, development and differentiation, immune regulation, biological functions, immune pathology

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0188

* This work was supported by a grant from Strategic Priority Research Programs of the Chinese Academy of Sciences(XDB19030203).

**Corresponding author. Tel: 86-10-64888457

WANG Shuo. E-mail: wangshuo@moon.ibp.ac.cn

FAN Zu-Sen. E-mail: fanz@moon.ibp.ac.cn

Received: July 9, 2018 Accepted: August 3, 2018