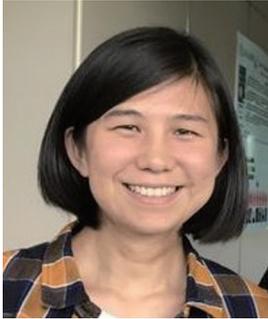


DOI: 10.13376/j.cbbs/2017116

文章编号: 1004-0374(2017)09-0864-09



邱菊, 中国科学院上海生命科学研究院研究员, 中组部“青年千人计划”获得者, 国家“973”重大科学研究计划青年项目首席科学家。

主要从事肠道免疫以及系统性自身免疫病的发病机制的研究。发现了配体依赖的核转录因子 Ahr 对 ILC3 的发育和功能有重要调节作用。并进一步从细胞个体发生学的角度发现 Ahr 可通过抑制 ILC3 凋亡来维持成体 ILC3 的存活, 而对胚胎 ILC3 无此调节功能 (*Immunity*.2012); 发现 Ahr 敲除小鼠缺失 ILC3, 缺失 ILC3 的小鼠死于 *C. Rodentium* 造成的肠道感染 (*Immunity*.2012); 且缺乏 ILC3 的小鼠肠道发生益生菌群失调, 具有致病性作用的 SFB 增生从而激活肠道致病性 T 细胞 Th17 炎症反应, 最终使得小鼠易感自身免疫病 (*Immunity*.2013); 发现 STAT3 信号通路在调控 ILC3 分泌 IL-22 中至关重要, 其分子机制主要是通过 STAT3 直接结合于 IL-22 基因位点而促进基因转录 (*Immunity*.2014); 在自身免疫病的研究方面, 以多发性硬化症的小鼠模型 EAE 为手段, 发现了中草药化合物 Berbamine 可以通过抑制 STAT4 信号通路而抑制 IFN- γ 的分泌, 从而缓解自身免疫性炎症 (*J Immunol*.2008); 发现了中草药化合物青蒿素的衍生物 SM933 可以通过抑制 NF- κ B 炎症信号通路的活性对自身免疫性疾病的小鼠模型有缓解作用 (*J Immunol*.2007)。多篇论文被国际权威杂志 *Immunity* 重点报道, 两篇文章被 Faculty 1000 重点推荐。多次应邀为国际期刊 *PLoS One* 审稿。在国际顶尖免疫学杂志, 如 *Immunity*、*Nature Immunology*、*J Immunol* 上发表 SCI 学术论文 9 篇, 其中 4 篇为第一作者, 被广泛引用 300 多次。

天然淋巴细胞在免疫细胞治疗中的应用前景

蔡 婷, 邱金馨, 邱 菊*

(中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所, 上海 200031)

摘 要: 天然淋巴细胞 (innate lymphoid cell, ILC) 是固有免疫细胞的亚群, 在炎症的引发、进展及缓解中起关键作用。ILC 被发现存在于人外周血、人和动物的实质器官及黏膜组织中, 并与多种免疫细胞 (包括 T 细胞、B 细胞、抗原提呈细胞) 及非免疫细胞存在交互对话; 在感染性疾病、肿瘤及自身免疫病中发挥重要作用。主要综述 ILC 中各亚群的发育、功能、与疾病的关系, 及基于 ILC 已有的细胞治疗进展, 旨在探讨 ILC 作为新的细胞治疗手段的可行性、技术方法及临床价值。

关键词: 天然免疫; 天然淋巴细胞; 细胞治疗; 细胞可塑性

中图分类号: R392

文献标志码: A

Prospect of applying innate lymphoid cells for immune cell therapy

CAI Ting, QIU Jin-Xin, QIU Ju*

(Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Shanghai 200031, China)

收稿日期: 2017-05-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(91542102, 31570887); 科技部重大科学研究计划青年项目(2015CB943400)

*通信作者: E-mail: qiuju@sibs.ac.cn

Abstract: Innate lymphoid cells (ILC), subsets of the innate immune cells, play important roles in initiation, development and resolution of inflammation. ILCs are found to exist in human peripheral blood, as well as organs and mucosal tissues of humans and mice. ILCs also have intensive crosstalk with immune (T cell, B cell and antigen presenting cells) and non-immune cells and play fundamental roles in infectious diseases, tumor and autoimmune diseases. Here, we summarize recent findings on the development, function of ILCs and the impact of ILC on diseases. We also discuss the prospect, techniques and clinical significance of cell therapies based on ILCs at present and in the future.

Key words: innate immunity; innate lymphoid cells; cell therapy; cell plasticity

天然淋巴细胞 (innate lymphoid cell, ILC) 缺乏 T、B 细胞抗原受体, 属于天然免疫系统的细胞亚群^[1]。天然淋巴细胞被发现广泛存在于实质器官和黏膜组织, 对炎症应答有重要调节作用, 引起领域的关注, 成为近期研究的热点^[2]。随着生物研究的进展及转化医学的发展, 细胞治疗被积极应用于临床疾病治疗, 在免疫缺陷疾病、肿瘤及自身免疫病等方面有极大的应用价值。本文总结近年来调控 ILC 发育和功能的分子机制及其在疾病中的影响, 探讨 ILC 作为细胞治疗新手段的前景。

1 天然淋巴细胞及其亚群

ILC 是一群缺乏 T、B 细胞抗原受体, 谱系阴性的淋巴细胞亚群^[3]。与 T 细胞类似, ILC 也被分为杀伤性天然淋巴细胞 (cytotoxic innate lymphoid cells) 和辅助性天然淋巴细胞 (helper-like innate lymphoid cells)^[4]。杀伤性天然淋巴细胞主要指 NK 细胞。辅助性天然淋巴细胞根据其表达的转录因子及细胞因子不同可分为 3 群, 即 1 型天然淋巴细胞 (group 1 innate lymphoid cells, ILC1)、2 型天然淋巴细胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2) 及 3 型天然淋巴细胞 (group 3 innate lymphoid cells, ILC3)^[4]。ILC 与 CD4⁺ 辅助性 T 细胞存在镜像关系, 它们表达的转录因子与细胞因子极其相似: ILC1 与 Th1 都表达 T-bet, 分泌 IFN- γ ; ILC2 与 Th2 都表达 GATA3, 分泌 IL-5 和 IL-13; ILC3 和 Th17 都表达 ROR γ t, 分泌细胞因子 IL-17 和 IL-22^[4]。

3 种 ILC 本身存在异质性并被进一步分为不同细胞亚群。单细胞测序结果显示, ILC1 与 ILC2 的异质性较低^[5]。而 ILC3 的亚群有较高的异质性, 可根据其表面分子表达分为 3 群, 分别为 Lti (lymphoid tissue inducer cells, Lin⁻ROR γ t⁺NKp46⁻CD4⁺)、NCR⁺ILC3 (Lin⁻ROR γ t⁺NKp46⁺) 及 NCR⁻ILC3 (Lin⁻ROR γ t⁺NKp46⁻)^[6]。最早研究发现, Lti 可以调控二级淋巴器官生成^[7]。NCR⁺ILC3 表达 NK 细胞受体

NKp46、转录因子 T-bet, 并分泌一定量的 IFN- γ ^[8]。NCR⁺ILC3 与 Lti 表达趋化因子受体 CCR6, 以分泌 IL-22 为主^[8]。

ILC 大量存在于实质器官与黏膜组织^[9]。人与小鼠中 ILC 的分布并不完全一致。在小鼠中, ILC3 主要存在于肠黏膜固有层 (lamina propria)。ILC2 则除肠道外还广泛分布于肺、皮肤、胰腺及肝脏等多种组织^[10-13]。在人体中, ILC3 分布于肠黏膜固有层、肺、母胎免疫界面及扁桃体等组织^[14-17]。而 ILC2 在成年人肠道较少, 主要存在于胎儿及幼儿肠道^[16]、成年人肺及皮肤等组织^[12,18]。ILC1 存在人肠道中, 并在炎症性肠病中发挥重要作用^[16]。最近研究发现, 人外周血中存在天然淋巴细胞的祖细胞, 在体外可以分化为 3 种成熟的 ILC^[19-20]。

综上所述, ILC 广泛存在于多种组织器官, 对人体免疫稳态及炎症有关键调控作用, 可能在将来应用于疾病的细胞治疗。

2 天然淋巴细胞的发育

基于小鼠细胞的实验研究表明, 天然淋巴细胞发育起始于 CLP (common lymphoid progenitor), 之后发育为 α LP 或 EILP (early innate lymphoid progenitor)^[11]。 α LP 与 EILP 都可发育为成熟的辅助性 ILC。其区别是: α LP 为 Lin⁻ $\alpha_4\beta_7$ ⁺CD127⁺, 而 EILP 不表达, 或被认为在发育过程中暂时下调 CD127^[11]。 α LP 在关键转录因子 NFIL3 的作用下上调表达 Tox 及 Id2^[21], 后者是除 NK 细胞外 ILC 发育的关键转录因子^[22-23], 而 NK 细胞的发育并不依赖于 Id2^[24]。Lin⁻CD127⁺ $\alpha_4\beta_7$ ⁺Id2⁺ 的细胞可发育为所有成熟辅助性 ILC, 这群细胞被称为 CHILP (common helper ILC progenitor)^[24]。一部分 CHILP 表达转录因子 PLZF, PLZF⁺ 的 CHILP 可发育为除 Lti 外的其他成熟辅助性 ILC, PLZF⁺ 的 CHILP 被称为 ILCP (helper ILC progenitor)^[25]。利用单细胞测序技术发现骨髓中的 Lin⁻ $\alpha_4\beta_7$ ⁺CD127^{low} 细胞中, 包含有 α LP、EILP、

ILCP 及可能分化为 ILC1、ILC2 及 ILC3 的祖细胞等细胞亚类^[26]。

在人 ILC 发育的研究中, 仍未证实是否有与小鼠共有的调控发育的关键分子或信号通路。近期研究表明, 在外周血及扁桃腺中, 存在 $\text{Lin}^- \text{CD7}^+ \text{CD127}^+ \text{c-kit}^+$ 的细胞, 该群细胞表达 $\text{ROR}\gamma\text{t}$, 并可在体外细胞因子的刺激下分化为成熟的辅助性 ILC, 被认为是人 ILC 的干细胞^[19-20]。人 ILCP 在 IL-2、IL-7、IL-1 β 的刺激下可得到有效扩增; 同时加入 IL-23 可诱导分化为 ILC3; 加入 IL-25 与 IL-33 可分化为 ILC2; 加入 IL-18、IL-12 可分化为 ILC1^[20]。

研究 ILC 干细胞来源及发育、分化的信号通路, 将为 ILC 缺陷的血液性疾病及其他 ILC 功能缺失性疾病提供细胞治疗的理论依据和技术支持。

3 ILC与疾病

3.1 ILC与感染性疾病

免疫防御功能是 ILC 的重要功能之一。ILC 的细胞因子表达谱显示 ILC 与辅助性 T 细胞功能类似^[27]。与 Th 细胞不同的是, ILC 不需要抗原致敏, 且在稳态非炎症条件下即具有分泌细胞因子的能力。ILC 单细胞水平表达的转录因子远远高于 Th 细胞, 因此与 Th 细胞相比, ILC 表达功能性细胞因子的能力更强^[28-29], 尤其是在感染初期发挥重要免疫防御作用^[28]。

NK 细胞与 ILC1 在基因表达谱及功能上有极大的相似性。NK 细胞被认为是最传统的天然淋巴细胞, 可通过分泌 IFN- γ 、颗粒酶、穿孔素及通过 ADCC 途径对靶细胞进行杀伤^[30]。NK 与 ILC1 都表达转录因子 T-bet^[24]。与 ILC1 不同的是, NK 细胞表达特征性转录因子 Eomes^[24]。从细胞因子表达谱上, ILC1 可表达 IFN- γ 与 TNF- α , 而 NK 细胞以表达 IFN- γ 为主^[24]。由于 NK 细胞与 ILC1 在表面标记及功能上的相似性, 目前难以通过实验手段特异性去除其中一种细胞而研究 NK 或 ILC1 独特的功能。通常情况下, NK 与 ILC1 在病原感染过程中执行免疫防御功能, 如清除刚地弓形虫 (*Toxoplasma gondii*) 及艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 引起的感染^[31]。

ILC2 与 Th2 类似, 主要表达 IL-5 及 IL-13。后者主要通过对嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞及肥大细胞的招募, 对寄生虫感染发挥免疫防御作用^[32]。

ILC3 与 Th17 相似, 主要表达 IL-17 及 IL-22^[33]; 在某些特殊条件下, ILC3 也可分泌 IFN- γ 和 TNF- α ,

具有致炎作用^[8,34]。在稳态条件下, ILC3 分泌大量的 IL-22, 其受体表达在上皮组织, 尤其是肠道上皮干细胞上^[35]。IL-22 通过刺激上皮细胞分泌抗菌肽 (antimicrobial peptides), 如 RegIII- β 、RegIII- γ 、 β -defensin 等, 对细菌有中和及清除作用^[36]。此外, 肠道中 ILC3 分泌的 IL-22 与 IFN- λ 有协同作用, 可刺激肠道上皮细胞分泌干扰素, 从而发挥抗病毒感染的作用^[37]。

3.2 ILC与代谢性疾病

ILC2 与 NK 细胞对脂肪代谢有重要影响。褐色脂肪组织 (beige fat) 被认为是比白色脂肪组织 (white adipose tissue) 更有利于代谢和健康的脂肪形态。促进白色脂肪组织向褐色脂肪组织转变是治疗肥胖 (obesity) 的重要策略。研究表明 ILC2 可通过分泌 IL-4、IL-13 等细胞因子促进脂肪干细胞发育及白色脂肪向褐色脂肪的转化^[38]。ILC2 可能在抵抗肥胖方面有应用价值。此外, 研究发现内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue) 中的 NK 细胞分泌的 IFN- γ 可促进脂肪原位巨噬细胞的致炎性, 这可能是肥胖诱导胰岛素抵抗的致病机制。因此, 在脂肪组织中促进 ILC2 介导的免疫应答并抑制 NK 细胞或 ILC1 介导的应答可能对肥胖有治疗作用^[39]。

3.3 ILC与肿瘤

3.3.1 NK细胞对肿瘤的杀伤作用

作为经典的 ILC 细胞亚群, NK 细胞为最早被用于细胞治疗的类型。早期临床及动物研究表明, NK 细胞缺乏的个体易发肿瘤, 证明 NK 细胞对肿瘤有免疫监视作用^[40-41]。NK 细胞表达多种抑制性及激活性受体, 分别具有 ITIM (immune-receptor tyrosine based inhibitory motif) 及 ITAM (immuno-receptor tyrosine-based activation motif) 的胞内段, 因此, NK 细胞的杀伤及失活的特性处于不断的平衡中^[42]。经典 NK 细胞激活性受体包括 KIR2DS、NKG2C, 抑制性受体包括 KIR2DL、NKG2A。这些抑制或激活性受体识别相应的 MHC 分子^[42]。NK 细胞的抑制性受体与肿瘤表面 MHC 分子结合后可抑制其杀伤功能, 因此, 肿瘤表面 MHC 与 NK 细胞抑制性受体不匹配是增强 NK 细胞杀伤活性的有效手段^[43]。

利用 NK 细胞进行肿瘤治疗始于 20 世纪 80 年代, Rosenberg 等^[44] 利用注射 IL-2 的方式活化并扩增 NK 细胞, 称为 LAK (lymphokine-activated killer cells)。后续研究发现, 通过注射 IL-2 的方案扩增 NK 细胞从而杀伤肿瘤的方案有较多不足, 主要包括 IL-2 同时扩增了具有免疫抑制功能的 Treg, 即

NK 细胞自身表达的抑制性受体。后续研究证明通过 CAR (chimeric antigen receptors) 基因克隆手段可使 NK 细胞表达肿瘤抗原,如 CD19、CD20 用于 B 细胞血液肿瘤治疗^[45],体外和体内动物实验皆证明有较好的疗效。NK 细胞独有的天然杀伤特性,辅以基因工程技术,使得 NK 细胞在肿瘤细胞治疗方面有良好的应用前景。

3.3.2 ILC2 在不同肿瘤中的作用

ILC2 也与肿瘤的发生进展存在相关性。ILC2 介导的 2 型免疫应答可通过招募嗜酸性粒细胞抑制肿瘤转移。在利用 IL-2 或肿瘤疫苗增强免疫应答进行肿瘤治疗的同时也发现嗜酸性粒细胞增多,提示嗜酸性粒细胞可能对肿瘤发展有抑制作用。而另一项研究发现,ILC2 分泌的 Amphiregulin 可以促进胆管细胞再生,从而促进胆管癌的发生发展。

3.3.3 ILC3 对肿瘤的影响

目前研究显示 ILC3 可能在肿瘤中具有致病性。ILC3 分泌的功能性细胞因子 IL-22,其受体表达在肠道上皮干细胞、肝脏及胰腺细胞上,有促进上皮细胞再生的作用^[46],而过量的 IL-22 则会导致肿瘤。动物实验证明 ILC3 分泌的 IL-22 可促进肠癌的发生^[47]。

此外,ILC3 可能与乳腺癌的淋巴结转移相关^[48]。人乳腺癌样本中发现有 ILC3 浸润并表达 ILC3 相关的趋化因子与趋化因子受体^[48]。乳腺癌组织 ILC3 的浸润程度与肿瘤侵袭及淋巴结转移呈正相关关系^[48]。肿瘤组织局部表达 CXCL13 及 CCL21 来招募 ILC3,并促进 ILC3 与间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)相互作用;同时 CXCL13 与 CCL21 协同 ILC3 可招募肿瘤细胞到淋巴结原位,实现肿瘤细胞淋巴结转移^[48]。

但 ILC3 的免疫防御作用也可能在肿瘤中起到保护作用。非小细胞肺癌患者体内会形成具有抗肿瘤免疫应答的三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS),这些结构中含有较多 NCR⁺ILC3,可能在肿瘤中执行免疫防御功能^[17]。

综上所述,ILC 在肿瘤中可能因局部微环境、种类等因素对肿瘤有促进或抑制作用;需根据组织微环境及肿瘤类型,选择增强或抑制 ILC 的方法对肿瘤免疫进行调节。在利用其他免疫细胞施行治疗方案时,需考虑到 ILC 相关的促进或抑制肿瘤的因素。

3.4 ILC 相关的免疫缺陷性疾病

与 T、B 细胞相同,ILC 与 T、B 细胞的发育

需要共同细胞因子受体 γ 链(γ_c)^[49]。由于 γ_c 突变导致的造血发育缺陷性疾病除 T、B 细胞减少外,同时存在 ILC 的减少。在 γ_c 或 JAK3 突变导致的重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)患者的外周血及组织原位,ILC 显著减少^[50]。这些患者进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗后,外周血 T、B 细胞的缺陷得到恢复,但 ILC 仍然处于极低水平^[50]。疾病关联性研究显示,较低水平的 ILC 并不会导致 SCID 易感性疾病发生几率增高^[50]。这提示 ILC 的缺失并不会造成较严重的免疫缺陷症状,但可能需要更深入的地域性、样本量与疾病种类相关研究进一步明确 ILC 缺陷的潜在危险性。

HIV 感染急性期患者发生 ILC3 急剧减少^[51-52]。机制研究表明,HIV 感染期间 pDC (plasmacytoid DC) 活化导致 I 型干扰素分泌增多,后者可刺激 ILC3 发生凋亡^[51]。外周血 ILC3 的转录组测序显示 HIV 患者中支持 ILC3 存活的基因表达降低,与细胞凋亡途径相关的 FAS 等分子表达上调,这些提示 ILC3 在 HIV 发生时因凋亡而减少^[52]。伴随适应性免疫应答下降的 ILC 降低可能使宿主更易于感染,增加疾病的风险。早期病毒治疗可防止 ILC3 的减少^[52]。过继转移 ILC,重建 ILC 固有免疫应答,可与针对适应性免疫系统缺陷的治疗联合,从而全面恢复机体的免疫功能。

3.5 ILC 的致炎性

适度的免疫应答是免疫防御的重要前提,过度的免疫系统激活可能会造成自身组织损伤而引起炎症性疾病。如 ILC3 可能加重炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 的发生发展^[16],ILC2 的过度应答可能使肌体易发过敏反应^[53]。

3.5.1 ILC2 与过敏性疾病

临床研究发现哮喘患者外周血中 ILC2 数量增加^[54];此外,ILC2 可能与哮喘病情加重有关。人胚胎、肺组织及肺泡灌洗液中均有 ILC2 存在^[55-56]。哮喘患者可能对 IL-33 诱导的 2 型细胞因子反应高度敏感,ILC2 也可能加重病毒感染导致的过敏反应^[57]。过敏性鼻炎、鼻窦炎以及鼻窦炎-鼻息肉也与 ILC2 激活密切相关。当过敏发生时,鼻黏膜 IL-33 表达升高^[58],鼻息肉中的 ILC2 受 IL-33、IL-25 刺激高表达 2 型炎症因子^[59],证明 ILC2 可能参与疾病的发展。浅表性皮炎(atopic dermatitis, AD)患者中 ILC2 相关基因 *Il1rl1*、*Areg*、*Il17rb*、*Tslpr* 及 *Rora* 表达显著上升^[12],且病变原位的 ILC2 较健康

人显著上升^[12,60-61],提示 ILC2 在 AD 中有致病性。

3.5.2 ILC3与IBD

ILC3 分泌的 IL-17 可能使个体易发肠道炎症性疾病^[34]。在人体中,认为存在 NKp44⁺ILC 及 NKp46⁺ILC^[62]。前者以分泌 IL-22 为主,而后者以分泌 IFN- γ 为主^[62]。在克隆氏病 (Crohn's disease, CD) 中, NKp44⁺的 ILC3 显著降低,而 NKp46⁺ILC3 显著升高,被认为与 CD 的发病显著相关^[62]。此外,ILC3 还被报道具有可塑性。CD 患者中 NKp44⁺ILC3 显著减少可能是由于部分发生命运转化,成为表达 IFN- γ 的 ILC1,该转变可能导致 CD 病情加重^[16]。

3.6 ILC2在GVHD中的治疗作用

多项研究显示,ILC2 在自体造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 中有保护作用。HSCT 后患者外周血 ILC 高表达细胞活化相关分子及趋化因子受体,且外周血中 ILC 的比例与黏膜炎症损伤及急性移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 反应呈负相关^[63]。与 ILC3 不同,ILC2 在体内扩增程度较高,因此受放射性治疗敏感,放疗后肠道 ILC2 急剧减少且不宜恢复^[64]。给移植小鼠输入体外扩增后的 ILC2 可重建肠道内的 ILC2 细胞群并有效抑制 GVHD^[64]。机制研究表明,ILC2 介导的 2 型免疫反应可有效抑制对 GVHD 有加重作用的 Th1 及 Th17 应答,从而使得 GVHD 肠道损伤缓解并增强 allo-HSCT 的疗效^[64]。因此,ILC2 细胞治疗可能在预防 allo-HSCT 的 GVHD 及增强 HSCT 疗效中有临床应用价值。

4 ILC与T、B细胞的交互对话

肝脏、肺、皮肤及肠道等器官与黏膜组织有多种免疫细胞浸润,不同组织赋予免疫细胞以组织特异性的特征,ILC 与多种免疫细胞 (如 T、B 淋巴细胞及抗原呈递细胞) 存在交互对话。阐明 ILC 与 T、B 细胞的相互作用,有望为建立利用 ILC 调控适应性免疫应答的治疗方案 (如 T 细胞应答、抗体生成等过程) 提供理论依据。

4.1 ILC与B细胞的交互对话

研究表明,ILC3 对非胸腺依赖 (T cell independent, TI) 的抗体产生至关重要^[65-66]。研究发现人脾脏中的边缘区 (marginal zone) 存在 ILC3^[66]。ILC3 表达的淋巴毒素 (lymphotoxin, LT) 与 TNF- α 作用于边缘区的边缘网状细胞 (marginal reticular cells), 还可通过 Notch 配体 DLL1、BAFF 以及 CD40L 与 B 细胞

表面相应受体结合,从而促进非胸腺依赖的抗体生成过程^[66]。动物实验证明,利用抗体清除 ILC 显著削弱 B 细胞非胸腺依赖的抗体生成^[66]。

小鼠肠道中存在着由 ILC3、DC 以及 B 细胞构成的淋巴滤泡样结构,称为孤立淋巴滤泡 (isolated lymphoid follicles, ILFs)。这些区域是肠道非胸腺依赖抗体应答的中心。ILC3 通过分泌 LT 激活基质细胞,同时基质细胞受肠道菌群中的 TLR 刺激招募 DC 与 B 细胞形成 ILF^[65]。ILF 产生的 IgA 是通过非 T 细胞依赖途径^[65]。缺失 ILC3 的小鼠非胸腺依赖 IgA 分泌下降^[65]。肠道内 IgA 的水平与肠道微生物稳态平衡密切相关,因此,ILC3 的缺失可能导致生态失调 (dysbiosis),从而诱发肠道炎症或感染^[67]。

基于 ILC3 对 B 细胞应答的增强作用,可能通过 ILC 相关的细胞免疫治疗来增强黏膜 IgA 分泌,增强黏膜免疫防御功能。

4.2 ILC与T细胞的相互作用模式

从发育和功能看来,ILC 与淋巴细胞更为相似。但 ILC 可以表达多种抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 表达的共刺激分子,为 ILC 与 T 细胞之间的相互作用提供了可能性^[68-70]。如 ILC2 和 ILC3 都可以表达 MHCII,但对 T 细胞应答的作用却相反。ILC2 与 Th2 有相互促进和支持作用,ILC2 表达的 MHCII、CD80 及 CD86 与 Th2 相互作用可激活 Th2 应答^[69]。而 Th2 分泌的 IL-2 可作用于 ILC2 使其扩增,从而形成正反馈作用模式^[69]。ILC3 表面表达的 MHCII 对 T 细胞应答则有抑制作用^[68,70]。在 ILC3 特异性敲除 MHCII 分子可促进自身反应性 T 细胞应答,从而诱发全身自身免疫性疾病^[70]。

最新研究发现,骨髓中的 ILCP 可表达共刺激分子 PD-1^[26]。长期以来 PD-1 被认为是调节肿瘤免疫的关键靶点^[71]。研究发现,成熟 ILC2 组成性表达 PD-1^[26]。PD-1 如何介导 ILC2 与 T 细胞或其他免疫细胞的相互作用仍不清楚。除 ILC2 外,根据基因表达谱显示,PD-1 在 ILC3 也有一定表达。PD-1 可能对 ILC2、ILC3 功能本身有调控作用。使用抗 PD-1 抗体治疗肿瘤时,可能同时会阻断 PD-1 介导的 ILC 的功能^[71]。

除效应性 T 细胞外,ILC 与调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 之间也存在交互对话。Treg 在临床自身免疫病的细胞治疗中取得了一定疗效^[72]。研究发现,Treg 与 ILC3、ILC2 皆存在交互对话。ILC3 可通过分泌 GM-CSF 招募 APC,后者

可分泌 TGF- β 等细胞因子从而促进效应性 T 细胞向 Treg 转化^[73], ILC3 可能通过这种机制抑制过强的自身免疫应答。研究发现, ILC2 可通过表面表达的 ICOSL 与 Treg 表面 ICOS 发生相互作用, 促进 Treg 的存活^[74]。阻断 ILC2 表面的 ICOSL 使 Treg 存活减少、数量不能维持^[74]。因此, ILC2 对 Treg 也有支持作用。利用 ILC 对 Treg 维持、功能的支持作用建立 ILC 相关的细胞治疗方案, 可能应用于对自身免疫性疾病的临床治疗。

5 ILC的可塑性

近年来的研究发现, ILC 与 Th 细胞类似, 具有一定的可塑性^[75]。目前研究显示, ILC1 特性较稳定。ILC3 的三个亚群中, Lti 与 NCR⁺ILC3 可能会上调表达 NKp46 转变为 NCR⁺ILC3。而 NCR⁺ILC3 在某些细胞因子存在时(如 IL-12、IL-18 等)可能向 ILC1 转变^[76]。临床研究表明, IBD 发病过程中存在 ILC3 向 ILC1 的转变, 可能推进 IBD 的发生进展^[16]。目前尚缺乏 ILC3 向 ILC2 转变的报道。

ILC2 本身的两种类型 nILC2 (natural ILC2)、iILC2 (inflammatory ILC2) 可能在某些条件下可以发生相互转化^[77-78]。ILC2 表达细胞因子 IL-25 与 IL-33 的受体, 并在 IL-25、IL-33 作用下活化及扩增。IL-25 与 IL-33 扩增得到两种特性不同的 ILC2, 分别称为 iILC2 (KLRG1^{hi}ST2^{IL-17RB}) 及 nILC2 (KLRG1^{int}IL-17RB^{ST2})^[78]。nILC2 主要分泌 2 型细胞因子 IL-5 及 IL-13; iILC2 除分泌 2 型细胞因子 IL-5、IL-13 外, 还可分泌 IL-17^[78]。Notch 信号在 iILC2 的维持中有重要作用。Notch 信号通路的激活可将 nILC2 转化为 iILC2 且维持 iILC2 的特性^[77]。ILC2 的这种异质性在为利用 ILC2 进行细胞治疗时提供选择性, 可能针对不同类型的疾病制定相应的治疗策略。

在缺失某些基因的前提下, ILC2 可能具有一些类似 ILC3 的特征。这些特性提示 ILC2 向 ILC3 转化的可能性。如缺失 Bcl11b 的 ILC2 表达 ROR γ t 并具备分泌 IL-17 及 IL-22 的能力^[79]。缺乏赖氨酸甲基转移酶 G9a 的 ILC2 在发育过程中上调 ILC3 特征性基因, 表现出 ILC3 的某些特性^[80]。以上证据皆表明 ILC2 在发育和维持过程中可能向 ILC3 转化。临床研究尚缺乏 ILC3 向 ILC2 转化的证据。

人 ILC2 可在某种条件下转化为 ILC1。促进 ILC2 增殖和扩增的细胞因子 IL-33 和 TSLP 在激活 ILC2 的同时使得 ILC2 上调表达 IL-12 与 IL-18 的

受体, 并促进 ILC2 分泌 IFN- γ ^[81]。IL-1 β 信号可大大增加 ILC2 的可塑性, 上调 ILC2 表面 IL-12 受体表达; IL-12 可促使 ILC2 向 ILC1 转分化^[81]。

以上证据表明, ILC 在组织微环境作用下具有可塑性。利用 ILC 进行细胞治疗, 需考虑到 ILC 可塑性、维持 ILC 表型的稳定性, 以达到预期的治疗效果。

6 体外扩增取得天然淋巴细胞的手段

ILC 的以上特点为开展针对免疫缺陷疾病、肿瘤及自身免疫病的治疗提供了多种思路。进行细胞免疫治疗的关键技术是可以体外大量扩增得到具有功能且性质稳定的供体细胞。根据目前的研究, ILC 可通过造血干细胞分化或成熟细胞体外扩增两种途径获得。

6.1 通过干细胞分化技术得到ILC

动物实验证明, 将 α LP、CHILP 或 ILCP 通过体外分化, 在干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 及 IL-7 的作用下可分化为成熟的辅助性 ILC 亚群^[25]。将 α LP、CHILP 或 ILCP 输入 ILC 缺陷小鼠 *Rag2*^{-/-}*Il2r γ* ^{-/-} 中, 在体内也可以重建成熟的辅助性 ILC 亚群^[25]。人外周血及扁桃体中存在 ILCP (Lin⁻CD34⁺ROR γ t⁺CD127⁺c-kit⁺), 可在 IL-2、IL-7 及 IL-1 β 的作用下扩增, 同时在 IL-23 的作用下分化为 ILC3; 在 IL-25、IL-33 刺激下分化为 ILC2; 在 IL-12、IL-18 作用下分化为 ILC1^[20]。

6.2 通过成熟细胞体外扩增方法得到ILC

动物实验常采用 *Rag2*^{-/-}*Il2r γ* ^{-/-} 小鼠作为受体鼠进行功能实验, 该小鼠体内因缺失 *Rag2* 及 γ c 基因而缺乏 T、B 细胞及 ILC。通过分选得到的成熟 ILC3 及 ILC2 通过过继转移后在 *Rag2*^{-/-}*Il2r γ* ^{-/-} 小鼠体内皆可重建成熟 ILC 细胞群, 并维持一定数量^[73, 82]。这些实验提示在免疫缺陷的患者中, 过继转移成熟 ILC 可能会重建成熟 ILC 细胞群。

成熟的 ILC1 与 ILC3 在体外扩增能力有限, 而 ILC2 具有较强的体外扩增能力。动物实验证明, ILC2 可在体外存活并扩增至半年时间^[83]。扩增过程中, IL-2、IL-7 为 ILC2 提供存活信号。IL-25、IL-33 及 TSLP 协同促进 ILC2 的增殖与活化。该技术预示, 在体外可能得到大量性质稳定的 ILC2, 对细胞治疗过程中实行质量控制极为有利。

7 总结

ILC 作为新兴的研究领域近年来备受关注。随

着组织器官区域免疫领域的研究进展, 更多研究认为针对组织、器官局部免疫特征的策略可更有效地治疗疾病。ILC 广泛分布于器官与黏膜组织, 具有区域免疫的特性。

辅助性 ILC 与辅助性 T 细胞一一对应, 有相似的功能, 存在镜像关系。作为天然免疫系统的细胞亚群, ILC 活化不需抗原致敏, 在稳态条件下及炎症早期即分泌功能性细胞因子, 对炎症的起始、进展、缓解起调控作用。大量动物实验和临床研究表明, ILC 在感染、肿瘤、代谢性疾病、血液系统疾病、过敏性疾病及自身免疫病中发挥重要作用。ILC 具有显著抗感染活性, 可抑制 allo-HSCT 的 GVHD 反应, 某些 ILC 细胞亚群有抗肿瘤活性, ILC 对脂肪代谢有重要调节作用, 并可调节 T、B 细胞介导的适应性免疫应答。ILC 在疾病中的重要功能为研究 ILC 的细胞治疗提供了理论基础。但 ILC 的致炎作用、对某些肿瘤的加重作用及 ILC 在微环境中的可塑性导致其特性的不稳定, 提醒我们在设计利用 ILC 进行细胞治疗的策略时需要避免其不利影响。通过干细胞移植及体外扩增, 有望获得大量性质均一的 ILC; 尤其 ILC2 的长寿命及可扩增性, 有利于细胞治疗中的质量监控, 可使 ILC 的细胞治疗在临床得到更广泛的应用。

[参 考 文 献]

- [1] Zook EC, Kee BL. Development of innate lymphoid cells. *Nat Immunol*, 2016, 17: 775-82
- [2] Cording S, Medvedovic J, Aychek T, et al. Innate lymphoid cells in defense, immunopathology and immunotherapy. *Nat Immunol*, 2016, 17: 755-7
- [3] Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol*, 2016, 17: 765-74
- [4] Diefenbach A, Colonna M, Romagnani C. The ILC world revisited. *Immunity*, 2017, 46: 327-32
- [5] Gury-BenAri M, Thaïss CA, Serafini N, et al. The spectrum and regulatory landscape of intestinal innate lymphoid cells are shaped by the microbiome. *Cell*, 2016, 166: 1231-46. e13
- [6] Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 145-9
- [7] Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, et al. An essential function for the nuclear receptor ROR γ (t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol*, 2004, 5: 64-73
- [8] Klose CS, Kiss EA, Schwierzeck V, et al. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-ROR γ ⁺ innate lymphoid cells. *Nature*, 2013, 494: 261-5
- [9] Simoni Y, Fehlings M, Kloverpris HN, et al. Human innate lymphoid cell subsets possess tissue-type based heterogeneity in phenotype and frequency. *Immunity*, 2017, 46: 148-61
- [10] Liang Y, Jie Z, Hou L, et al. IL-33 induces nuocytes and modulates liver injury in viral hepatitis. *J Immunol*, 2013, 190: 5666-75
- [11] Van Gool F, Molofsky AB, Morar MM, et al. Interleukin-5-producing group 2 innate lymphoid cells control eosinophilia induced by interleukin-2 therapy. *Blood*, 2014, 124: 3572-6
- [12] Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*, 2013, 210: 2939-50
- [13] Hoyler T, Klose CS, Souabni A, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity*, 2012, 37: 634-48
- [14] Malmberg KJ, Ljunggren HG. Spotlight on IL-22-producing NK cell receptor-expressing mucosal lymphocytes. *Nat Immunol*, 2009, 10: 11-2
- [15] Vacca P, Montaldo E, Croxatto D, et al. Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 254-64
- [16] Bernink JH, 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: 146-60
- [17] Carrega P, Loiacono F, Di Carlo E, et al. NCR(+)ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures. *Nat Commun*, 2015, 6: 8280
- [18] Wojno ED, Monticelli LA, Tran SV, et al. The prostaglandin D(2) receptor CRTH2 regulates accumulation of group 2 innate lymphoid cells in the inflamed lung. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 1313-23
- [19] Scoville SD, Mundy-Bosse BL, Zhang MH, et al. A progenitor cell expressing transcription factor ROR γ generates all human innate lymphoid cell subsets. *Immunity*, 2016, 44: 1140-50
- [20] Lim AI, Li Y, Lopez-Lastra S, et al. Systemic human ILC precursors provide a substrate for tissue ILC differentiation. *Cell*, 2017, 168: 1086-100. e10
- [21] Xu W, Domingues RG, Fonseca-Pereira D, et al. NFIL3 orchestrates the emergence of common helper innate lymphoid cell precursors. *Cell Rep*, 2015, 10: 2043-54
- [22] Seehus CR, Aliahmad P, de la Torre B, et al. The development of innate lymphoid cells requires TOX-dependent generation of a common innate lymphoid cell progenitor. *Nat Immunol*, 2015, 16: 599-608
- [23] Seillet C, Mielke LA, Amann-Zalcenstein DB, et al. Deciphering the innate lymphoid cell transcriptional program. *Cell Rep*, 2016, 17: 436-47
- [24] Klose CS, 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: 340-56
- [25] Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, et al. A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature*,

- 2014, 508: 397-401
- [26] Yu Y, Tsang JC, Wang C, et al. Single-cell RNA-seq identifies a PD-1hi ILC progenitor and defines its development pathway. *Nature*, 2016, 539: 102-6
- [27] Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, et al. Innate lymphoid cells. *Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology*. *Science*, 2015, 348: aaa6566
- [28] Sonnenberg GF, Monticelli LA, Elloso MM, et al. CD4(+) lymphoid tissue-inducer cells promote innate immunity in the gut. *Immunity*, 2011, 34: 122-34
- [29] Qiu J, Heller JJ, Guo X, et al. The arylhydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells. *Immunity*, 2012, 36: 92-104
- [30] Shevtsov M, Multhoff G. Immunological and translational aspects of NK cell-based antitumor immunotherapies. *Front Immunol*, 2016, 7: 492
- [31] Spits H, Bernink JH, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: partners in host defense. *Nat Immunol*, 2016, 17: 758-64
- [32] Kim BS, Artis D. Group 2 innate lymphoid cells in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: pii: a016337
- [33] Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, et al. ROR γ^+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol*, 2011, 12: 320-6
- [34] Powell N, Walker AW, Stolarczyk E, et al. The transcription factor T-bet regulates intestinal inflammation mediated by interleukin-7 receptor⁺ innate lymphoid cells. *Immunity*, 2012, 37: 674-84
- [35] Aparicio-Domingo P, Romera-Hernandez M, Karrich JJ, et al. Type 3 innate lymphoid cells maintain intestinal epithelial stem cells after tissue damage. *J Exp Med*, 2015, 212: 1783-91
- [36] Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med*, 2008, 14: 282-9
- [37] Hernandez PP, 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. *Nat Immunol*, 2015, 16: 698-707
- [38] Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*, 2014, 157: 1292-308
- [39] Wensveen FM, Jelencic V, Valentic S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol*, 2015, 16: 376-85
- [40] Roder JC, Haliotis T, Klein M, et al. A new immunodeficiency disorder in humans involving NK cells. *Nature*, 1980, 284: 553-5
- [41] Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE, et al. Deficient natural killer cell activity in x-linked lymphoproliferative syndrome. *Science*, 1980, 210: 543-5
- [42] Lanier LL. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol*, 2008, 9: 495-502
- [43] Miller JS, Soignier Y, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Successful adoptive transfer and *in vivo* expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood*, 2005, 105: 3051-7
- [44] Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*, 1985, 313: 1485-92
- [45] Boissel L, Betancur-Boissel M, Lu W, et al. Retargeting NK-92 cells by means of CD19- and CD20-specific chimeric antigen receptors compares favorably with antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Oncoimmunology*, 2013, 2: e26527
- [46] Huber S, Gagliani N, Zenewicz LA, et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. *Nature*, 2012, 491: 259-63
- [47] Kirchberger S, Royston DJ, Boulard O, et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *J Exp Med*, 2013, 210: 917-31
- [48] Irshad S, Flores-Borja F, Lawler K, et al. ROR γ^+ innate lymphoid cells promote lymph node metastasis of breast cancers. *Cancer Res*, 2017, 77: 1083-96
- [49] Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ. New insights into the regulation of T cells by $\gamma(c)$ family cytokines. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 480-90
- [50] Vely F, Barlogis V, Vallentin B, et al. Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. *Nat Immunol*, 2016, 17: 1291-9
- [51] Zhang Z, Cheng L, Zhao J, et al. Plasmacytoid dendritic cells promote HIV-1-induced group 3 innate lymphoid cell depletion. *J Clin Invest*, 2015, 125: 3692-703
- [52] Kloverpris HN, Kazer SW, Mjosberg J, et al. Innate lymphoid cells are depleted irreversibly during acute HIV-1 infection in the absence of viral suppression. *Immunity*, 2016, 44: 391-405
- [53] Bernink JH, Germar K, Spits H. The role of ILC2 in pathology of type 2 inflammatory diseases. *Curr Opin Immunol*, 2014, 31: 115-20
- [54] Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134: 671-8 e4
- [55] Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol*, 2011, 12: 1045-54
- [56] Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol*, 2011, 12: 1055-62
- [57] Hong JY, Bentley JK, Chung Y, et al. Neonatal rhinovirus induces mucous metaplasia and airways hyperresponsiveness through IL-25 and type 2 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134: 429-39
- [58] Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit*

- Care Med, 2013, 188: 432-9
- [59] Mjosberg J, Bernink J, Golebski K, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity*, 2012, 37: 649-59
- [60] Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, et al. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 170ra16
- [61] Roediger B, Kyle R, Yip KH, et al. Cutaneous immunosurveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*, 2013, 14: 564-73
- [62] Takayama T, Kamada N, Chinen H, et al. Imbalance of NKp44(+)NKp46(-) and NKp44(-)NKp46(+) natural killer cells in the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2010, 139: 882-92
- [63] Munneke JM, Bjorklund AT, Mjosberg JM, et al. Activated innate lymphoid cells are associated with a reduced susceptibility to graft-versus-host disease. *Blood*, 2014, 124: 812-21
- [64] Bruce DW, Stefanski HE, Vincent BG, et al. Type 2 innate lymphoid cells treat and prevent acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *J Clin Invest*, 2017, 127: 1813-25
- [65] Tsuji M, Suzuki K, Kitamura H, et al. Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*, 2008, 29: 261-71
- [66] 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. *Nat Immunol*, 2014, 15: 354-64
- [67] Brandtzaeg P. Secretory IgA: designed for anti-microbial defense. *Front Immunol*, 2013, 4: 222
- [68] Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4(+) T cells. *Science*, 2015, 348: 1031-5
- [69] Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, 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: 283-95
- [70] Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4⁺ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*, 2013, 498: 113-7
- [71] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*, 2017, 541: 321-30
- [72] Spence A, Klementowicz JE, Bluestone JA, et al. Targeting Treg signaling for the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*, 2015, 37: 11-20
- [73] Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, et al. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*, 2014, 343: 1249288
- [74] Molofsky AB, Van Gool F, Liang HE, et al. Interleukin-33 and interferon- γ counter-regulate group 2 innate lymphoid cell activation during immune perturbation. *Immunity*, 2015, 43: 161-74
- [75] Lim AI, Verrier T, Vosshenrich CA, et al. Developmental options and functional plasticity of innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol*, 2017, 44: 61-8
- [76] Vonarbourg C, Mortha A, Bui VL, et al. Regulated expression of nuclear receptor ROR γ confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing ROR γ (+) innate lymphocytes. *Immunity*, 2010, 33: 736-51
- [77] Zhang K, Xu X, Pasha MA, et al. Notch signaling promotes the plasticity of group-2 innate lymphoid cells. *J Immunol*, 2017, 198: 1798-803
- [78] Huang Y, Guo L, Qiu J, et al. IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1(hi) cells are multipotential 'inflammatory' type 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*, 2015, 16: 161-9
- [79] Califano D, Cho JJ, Uddin MN, et al. Transcription factor *Bcl11b* controls identity and function of mature type 2 innate lymphoid cells. *Immunity*, 2015, 43: 354-68
- [80] Antignano F, Braam M, Hughes MR, et al. G9a regulates group 2 innate lymphoid cell development by repressing the group 3 innate lymphoid cell program. *J Exp Med*, 2016, 213: 1153-62
- [81] Ohne Y, Silver JS, Thompson-Snipes L, et al. IL-1 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function and plasticity. *Nat Immunol*, 2016, 17: 646-55
- [82] Duerr CU, McCarthy CD, Mindt BC, et al. Type I interferon restricts type 2 immunopathology through the regulation of group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*, 2016, 17: 65-75
- [83] Moro K, Kabata H, Tanabe 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: 76-86