

Rola komórek ILC2 w rozwoju zapalenia alergicznego

The role of innate lymphoid cells 2 in the allergic inflammation

MATEUSZ GAWRYSIAK, ROBERT SZEWCZYK, MAREK L. KOWALSKI, MACIEJ CHAŁUBIŃSKI

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Komórki ILC2 są częścią wrodzonego układu odpornościowego. Fizjologicznie biorą udział w obronie organizmu przed infekcjami pasożytniczymi. W warunkach patologicznych stanowią jedno z ogniw zapalenia alergicznego. Aktywowane alarminami pochodzenia tkankowego, takimi jak IL-33, IL25 i TSLP, uwalniają IL-4 i IL-5, oddziałując na efektorowe komórki immunologiczne i potęgując reakcje T2-zależne.

Słowa kluczowe: ILC2, zapalenie alergiczne, alergja, odpowiedź typu T2

Summary

ILC2s are a very important element of the innate immunity. Physiologically, they take part in the defense of the host against helminth infections. In pathological conditions, they become a link in the series of immune events of allergic inflammatory response. ILC2s activated by tissue-derived alarmins, such as IL-33, IL-25 and TSLP, release IL-4 and IL-5 affecting immune effector cells, thus enhancing T2-dependent immune responses.

Keywords: ILC2, allergic inflammation, allergy, T2-type immune response

© Alergia Astma Immunologia 2020, 25 (2): 64-69

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. n. med. Maciej Chałubiński

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. 42 675 73 09

Wykaz skrótów:

Wykaz skrótów:

AZS – atopowe zapalenie skóry

CD – (ang. *cluster of differentiation*) antygen różnicowania komórkowego

ChILP – (ang. *common helper-like ILC progenitor*) limfoidalny progenitor $\alpha 4\beta 7^+$

CLP – (ang. *common lymphoid progenitor*) wspólna progenitorowa komórka limfopojezy

ICAM-1 – (ang. *Intercellular Adhesion Molecule 1*) cząstka adhezyjna

IFN – interferon

IL – interleukina

ILC – (ang. *innate lymphoid cells*) naturalne komórki limfoidalne

OVA – owalbumina

RAG – (ang. *recombination-activating gene*) gen odpowiedzialny za rekombinację receptorów limfocytów T

TCR – (ang. *T cell receptor*) receptor limfocytów T

Th – (ang. *T helper cell*) komórka T pomocnicza

Treg – komórka T regulacyjna

TSLP – (ang. *thymic stromal lymphopoietin*) limfopoetyna z rzębu grasicy

Naturalne komórki limfoidalne (ang. *Innate Lymphoid Cells*, ILC), początkowo zwane „nuocytami”, to komórki odporności wrodzonej zaangażowane w obronę organizmu przed czynnikami zakaźnymi [1, 2]. Są ważnym elementem odpowiedzi zapalnej, regulują naprawę uszkodzonych tkanek. Rozwijają się ze wspólnej progenitorowej komórki limfopojezy (ang. *common lymphoid progenitor*, CLP) poprzez limfoidalny progenitor $\alpha 4\beta 7^+$ ChILP (ang. *common helper-like ILC progenitor*) gotowy do uzyskania pełnej dojrzałości [3]. Komórki ILC charakteryzuje klasyczna limfoidalna morfologia, brak ekspresji genu RAG (ang. *recombination-activating gene*) odpowiedzialnego za rekombinację genów kodujących receptory limfocytów T (TCR) i wynikający z niego brak powierzchniowej ekspresji TCR, oraz brak markerów fenotypowych komórek szpikowych i dendry-

tycznych [4]. Nie wykazują też ekspresji innych markerów typowych dla limfocytów T i B, makrofagów, komórek dendrytycznych i granulocytów. Na powierzchni komórek ILC znajdują się zaś receptory dla IL-2 (CD25) oraz IL-7 (CD127) niezbędne do różnicowania i podstawowej aktywności [4].

Ze względu na ekspresję odrębnych czynników transkrypcyjnych oraz uwalnianie różnych zestawów cytokin determinujących poszczególne funkcje wyróżnia się trzy subpopulacje komórek ILC: ILC1, ILC2 oraz ILC3 [1, 4]. Komórki ILC1 wykazują ekspresję czynnika transkrypcyjnego T-bet i syntetyzują głównie IFN- γ . ILC2 uwalniają przede wszystkim IL-4, IL-5 i IL-13, a ich rozwój i funkcje zależą od ekspresji GATA3 i ROR α . Zaś do grupy ILC3 zaliczane są komórki wydzielające IL-17 i IL-22, do polaryzacji których potrzebny jest czynnik ROR γ t u myszy i RORC u ludzi [4].

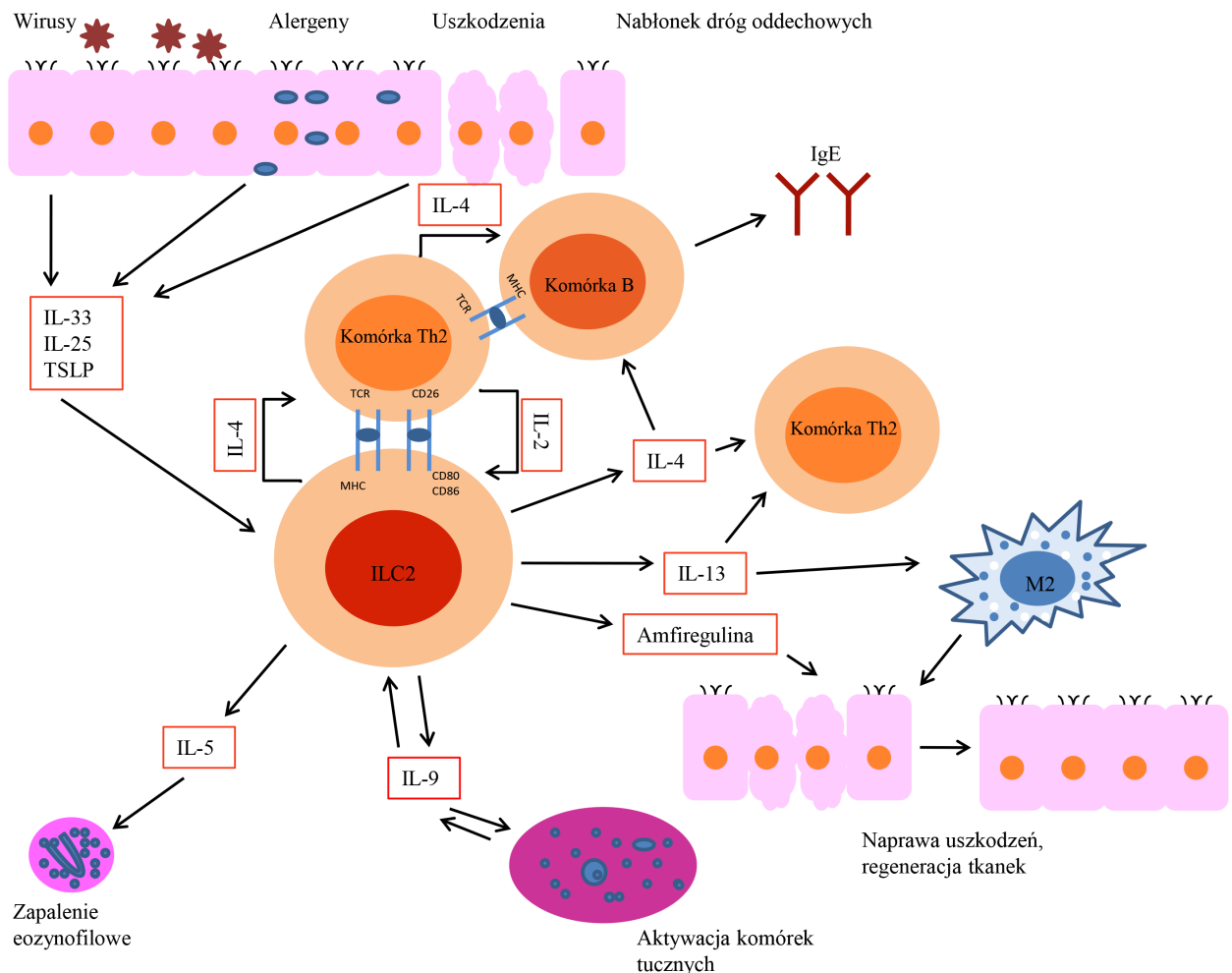
Fizjologiczna rola komórek ILC2 w obronie przed pasożytami

Komórki ILC2 zostały zidentyfikowane w odpowiedzi przeciwko zakażeniu nicieniem *Nippostrongylus brasiliensis*. Wydzielane przez nie cytokiny typu T2 są odpowiedzialne za skuteczne usuwanie pasożytów z organizmu oraz naprawę uszkodzonych tkanek[5-7]. Konieczna do rozwoju ekspresja czynnika transkrypcyjnego GATA-3 sugeruje, że są one podobne funkcjonalnie do limfocytów Th2. GATA3 determinuje bowiem uwalnianie cytokin typu T2 zarówno przez komórki Th2, jak i ILC2 [8, 9]. Dodatkowo do rozwoju, dojrzewania i polaryzacji komórek ILC2 niezbędne jest oddziaływanie IL-2, IL-7 i IL-9 oraz ekspresja czynników transkrypcyjnych TCF1 (ang. *T cell factor 1*) i ROR α (ang. *RAR-related orphan receptor alpha*)[10, 11]. Niewielka liczba komórek ILC2 we krwi obwodowej, a dominująca obecność w płucach, jelitach, krezkowych węzłach chłonnych, w szpiku kostnym, śledzionie, wątrobie, nerce i tkance tłuszczowej, a także możliwość odbioru sygnałów, której wyrazem jest powierzchniowa ekspresja receptorów dla IL-25 (IL-17RB), IL-33 (T1/ST2 lub IL1RL1) i limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP), świadczą o wrażliwości tych komórek na sygnały cytokinowe pochodzące z uszkodzonych tkanek[12]. Co więcej, możliwość produkcji charakterystycznych cytokin, a przez to zdolność do oddziaływania na szereg innych komórek immunologicznych, wskazuje na potencjał do wywierania wpływu na inne elementy układu odpornościowego.

Komórki ILC2 jako pomost między nabłonkiem, a komórkami efektorowymi zapalenia alergicznego

Najnowsze wyniki badań wykazują, że komórki ILC2 biorą aktywny udział w rozwoju i regulacji zapalenia alergicznego (Rycina 1).

Stanowią niejako ogniwo między uszkodzonym nabłonkiem, a komórkami efektorowymi zaangażowanymi w odpornościowe reakcje alergiczne. Obecność odpowiednich receptorów na komórkach ILC2 pozwala im na szybką reakcję na IL-33, IL-25 i TSLP - cytokiny alarmowe uwalniane przez uszkodzony przez alergen nabłonek oddechowy, pokarmowy czy skórny[8, 10]. W odpowiedzi na powyższe „alarminy”, komórki ILC2 obecne w tkankach uwalniają IL-5 odpowiedzialną za dojrzewanie eozynofiliów w szpiku kostnym, ich rekrutację do dróg oddechowych, pokarmowych czy skóry i finalnie ich aktywację. IL-9, uwalniana przez komórki ILC2 szczególnie w odpowiedzi na TSLP, reguluje aktywność komórek tucznych oraz produkcję śluzu[13, 14]. Natomiast IL-4 i IL-13, wydzielane przez komórki ILC2, są krytyczne dla syntezy immunoglobulin IgE przez limfocyty B oraz produkcji śluzu przez komórki kubkowe nabłonka [15-17]. IL-13 dodatkowo wspomaga komórki dendrytyczne w migracji z tkanek obwodowych do regionalnych węzłów chłonnych, sprzyjając tym samym prezentacji antygeny dziewczym limfocytom Th (ang. *naive Th cells*).



Ryc. 1. Miejsce komórek ILC2 w zapaleniu alergicznym

Wyniki badań prowadzonych na mysich modelach zapalenia alergicznego wykazały zwiększoną liczbę komórek ILC2 w płucach, będącą wynikiem nasilonej rekrutacji ze szpiku kostnego w odpowiedzi na alergen oraz aktywnego procesu polaryzacji determinowanego przez wyżej wymienione cytokiny [18]. W popłuczynach oskrzelowo-pęcherykowych pobranych od chorych na astmę oskrzelową wykazano wyższe stężenie IL-33 oraz większą liczbę komórek ILC2 w porównaniu z materiałem pobranym od osób zdrowych, nie chorujących na astmę [19-21]. Podwyższoną liczbę komórek ILC2 odnotowano również u chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS) oraz alergiczny nieżyt nosa [22,23].

Istnienie możliwości bezpośredniego oddziaływania komórek ILC2 na komórki efektorowe zapalenia alergicznego, z pominięciem limfocytów Th2, udowodniły wyniki badań na myszach genetycznie pozbawionych (poprzez wyciszenie genu RAG) zdolności do generowania komórek T i B [24]. U myszy tych poddanych ekspozycji na papainę, uszkadzającą nabłonek oddechowy i indukującą w ten sposób uwalnianie IL-33, IL-25 i TSLP, odnotowano zwiększone stężenie IL-5 i IL-13 mimo braku komórek T, a tym samym komórek Th2 uznawanych za główne źródło cytokin typu T2. W materiale tkankowym zwierząt zaobserwowano zwiększoną liczbę eozynofiliów w płucach oraz nadprodukcję śluzu – wskaźniki zapalenia alergicznego. Zaś komórki ILC2 indukowane *in vitro* cytokinami: IL-25 i IL-33 wytwarzały większe ilości IL-5 i IL-13 [19]. Rozwój zapalenia alergicznego po ekspozycji na alergen może zatem zachodzić mimo braku w organizmie komórek Th2. Fakt ten świadczy o tym, że za generacją zapalenia alergicznego stoją również komórki ILC2, reagujące na bodźce z uszkodzonego przez alergen nabłonka i przekazujące sygnały cytokinowe bezpośrednio do komórek efektorowych. Przebieg reakcji zapalnej opisany powyżej sugeruje, że generowanie zapalenia alergicznego może odbywać się jeszcze przed rozpoznaniem alergenu, bądź w ogóle bez zajścia tego procesu.

Rola komórek ILC2 w regulacji aktywności limfocytów Th i limfocytów B w zapaleniu alergicznym

Komórki ILC2 mogą regulować aktywność komórek efektorowych biorąc udział w zapaleniu alergicznym również drogą pośrednią poprzez oddziaływanie na limfocyty Th2. Po pierwsze, uwalniając IL-4, IL-5, IL-9, i IL-13 do tkanek, tworzą mikrośrodowisko sprzyjające rozwojowi, przeżyciu i funkcjonowaniu limfocytów Th2; te zaś - co zostało wielokrotnie dowiedzione - bezpośrednio aktywują granulocyty kwasochłonne, komórki tuczne i syntezę IgE drogą tych samych cytokin. Co więcej, wykazano, że komórki ILC2 mogą wchodzić z komórkami Th w interakcje bezpośrednie. Pierwszą z nich jest możliwość aktywowania limfocytów Th poprzez prezentację im antygenów. Na powierzchni komórek ILC2 odnotowano bowiem ekspresję cząstek MHC II, co świadczy o tym, że ILC2 mogą przetwarzać pochłonięte antygeny i prezentować je limfocytom Th, posiadającym receptory TCR [25]. Zaobserwowano, że komórki ILC2 poddane ekspozycji na owalbuminę (OVA) mogą indukować proliferację OVA-swoistych limfocytów Th2 poprzez prezentację im antygeny w restrykcji MHC klasy II [26]. Wykazano, że bezpośrednia interakcja między komórkami ILC2 i Th prowadzi do polaryzacji dziewiczych komórek Th w kierunku Th2 i uwalniania IL-5 i IL-13. Dzieje się to prawdopodobnie w wyniku oddziaływania między

cząstkami kostymulującymi: CD28 obecnymi na powierzchni limfocytu Th oraz CD80 i CD86 umiejscowionymi w błonie komórek ILC2. Ligacja cząstki CD28 zapoczątkowuje bowiem zależną od ścieżki sygnałowej STAT5a polaryzację dziewiczych limfocytów Th w kierunku komórek Th2 [25]. Warto zaznaczyć, że IL-33 nasila ekspresję MHC klasy II na komórkach ILC2, zwiększając tym samym ich potencjał do prezentacji antygenów [27]. ILC2 mogą wchodzić w interakcje również z limfocytami B i indukować ich proliferację [11].

Rola komórek ILC2 w regeneracji i przebudowie tkanek w zapaleniu alergicznym

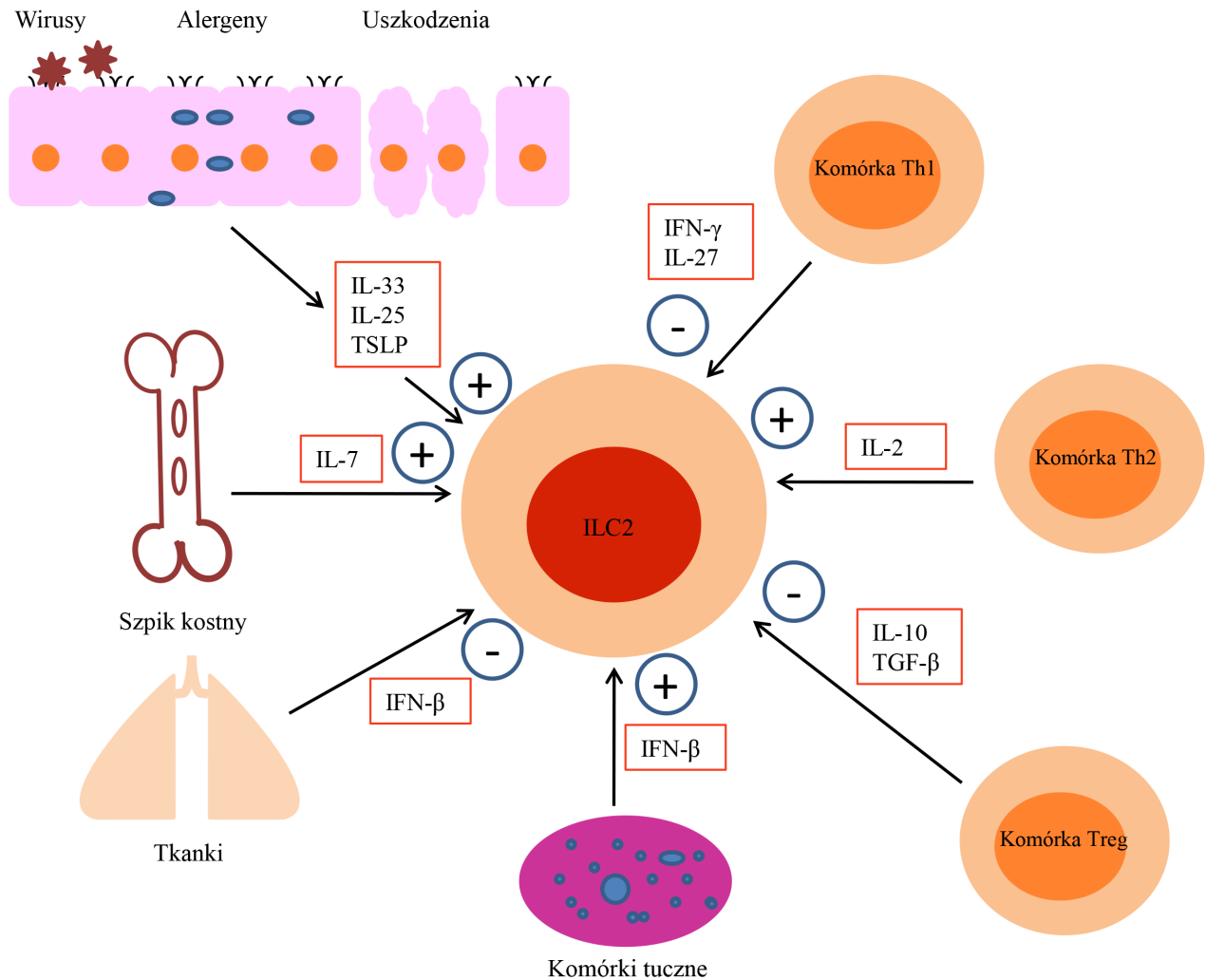
IL-4 i IL-13 uwalniane przez komórki ILC2 nie tylko oddziałują na komórki efektorowe oraz limfocyty Th2. Wraz z amfireguliną, intensywnie uwalnianą przez komórki ILC2, biorą również udział w naprawie uszkodzeń i w regeneracji tkanek. Należy pamiętać, że poprzez IL-13 oraz amfiregulinę komórki ILC2 indukują u chorych na astmę oskrzelową hiperplazję komórek kubkowych (ang. *goblet cells*) oraz zwiększają produkcję śluzu, a także zaburzają połączenia ścisłe komórek nabłonka (ang. *tight junctions*) odpowiedzialne za utrzymywanie bariery nabłonkowej dróg oddechowych [28]. Amfiregulina powoduje również metaplazję komórek kubkowych, nadmierną proliferację fibroblastów i produkcję kolagenu, prowadzącą do zwłóknienia podnabłonkowego, innymi słowy pogrubienia błony podstawnej w obrębie błony śluzowej oskrzeli, obserwowanego u pacjentów z długotrwałą astmą [29]. Na powyższe właściwości komórek ILC2 wskazują wyniki badań. U myszy pozbawionych komórek ILC2 stwierdzono niski poziom amfiregulin, któremu towarzyszyła zaburzona regeneracja tkanek. Zaś zwierzęta, którym podano rekombinowaną amfiregulinę, odzyskały zdolność do przywracania integralności nabłonka oddechowego i naprawy uszkodzonych tkanek [30,31], co sugeruje, że warunkach fizjologicznych białko to odgrywa pozytywną rolę w odtworzeniu homeostazy tkankowej. W przewlekłym zapaleniu alergicznym może mieć jednak znaczenie negatywne, bowiem ciągła synteza amfiregulin przez komórki ILC2 i jej obecność w tkankach może wraz z IL-33 stymulować ciągłe procesy naprawcze prowadzące do zwłóknienia i utrwalonej przebudowy organu [32, 33].

Wykazano również, że komórki ILC2, wytwarzając IL-5 i IL-13, sprzyjają polaryzacji makrofagów w kierunku M2. Są one - z jednej strony - odpowiedzialne za rezolucję zapalenia, wydzielając m.in. IL-10, z drugiej zaś poprzez amfiregulinę i TGF- β odpowiadają za procesy regeneracji tkanek oraz ich zwłóknienie, które w nadmiarze prowadzi do trwałej przebudowy oskrzeli u chorych na astmę oskrzelową [34].

Pozytywna i negatywna regulacja aktywności komórek ILC2 w zapaleniu alergicznym

Oprócz IL-33, IL-25 i TSLP uwalnianych przez komórki nabłonka, a krytycznych dla polaryzacji i utrzymania aktywności komórek ILC2, ważną rolę regulacyjną w ich funkcjonowaniu odgrywają inne cytokiny i komórki. IL-2, która jest cytokiną kluczową dla aktywności limfocytów Th2, również odpowiada za proliferację, rozwój, przeżycie oraz aktywację komórek ILC2 [25] (Rycina 2).

W zapaleniu typu T2 IL-2 może pochodzić zarówno z limfocytów Th2 jako wynik bezpośredniej interakcji z komórkami ILC2, jak również z komórek tucznych indukowa-



Ryc. 2. Pozytywna i negatywna regulacja komórek ILC2 w zapaleniu alergicznym

nych IL-9 [35-37]. Co ciekawe, już sama IL-9 produkowana przez komórki ILC2 może autokrynnie aktywować wewnętrzkomórkowe mechanizmy zapewniające tym komórkom przeżycie. Należy zwrócić uwagę na istotną rolę, jaką dla rozwoju całej linii komórek ILC, w tym również ILC2, odgrywa IL-7 produkowana w szpiku kostnym [38]. Zaobserwowano, że współobecność IL-2 i/lub IL-7 z IL-33 lub IL-25 w środowisku tkankowym jest niezbędna do aktywacji komórek ILC2 [39].

Rozwojowi komórek ILC2 sprzyja interakcja między cząstką adhezyjną ICAM-1 obecną na powierzchni form progenitorowych i dojrzałych z jej ligandem LFA-1 [40]. U myszy nie posiadających ICAM-1 odnotowano znacznie mniejszą liczbę komórek ILC2 zarówno w szpiku kostnym, jak i w tkankach obwodowych; towarzyszyła jej obniżona ekspresja czynnika transkrypcyjnego GATA3, odpowiedzialnego m.in. za polaryzację komórek ILC2 [8, 40]. Mechanizm rozwoju i aktywacji komórek ILC2 zależny od ICAM-1 może odgrywać ważną rolę w przebiegu zapalenia alergicznego, w którym to obserwuje się znacznie podwyższone stężenie IL-33. IL-33 nasila bowiem powierzchniową ekspresję ICAM-1 na komórkach ILC2, zwiększając ich potencjał do rozwoju i działania [40].

Aktywność komórek ILC2 podlega również regulacji negatywnej. Otóż wykazano, że - podobnie jak w przypadku

limfocytów Th2 - IFN- γ , pochodzący z limfocytów Th1, czy IFN- β , wydzielany głównie przez tkanki, mogą tłumić aktywność komórek ILC2, a przez to hamować syntezę IL-4, IL-13 i IL-5 [41, 42]. Podobną rolę pełni IL-27 [43]. Kolejnym czynnikiem ograniczającym aktywność komórek ILC2 są komórki T regulatorowe (Treg). Oddziałując poprzez bezpośredni kontakt drogą interakcji między białkami powierzchniowymi ICOSL - ICOS oraz pośrednio przez IL-10 i TGF- β , hamują uwalnianie IL-5 i IL-13 przez komórki ILC2, co - jak wykazano w badaniach nad mysim modelem zapalenia alergicznego dróg oddechowych - przekłada się na zahamowanie procesu zapalnego i zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli u zwierząt doświadczalnych [44].

Umiejscowienie komórek ILC2 w alergicznym procesie zapalnym

Powierzchniowa ekspresja receptorów dla IL-25, IL-33 i TSLP oraz zdolność do produkcji IL-5, IL-9, IL-4 i IL-13 umiejscawiają komórki ILC2 jako element złożonego i dynamicznego łańcucha zdarzeń. Odbierają one sygnały alarmowe dochodzące z uszkodzonego przez pasożyt lub alergen nabłonka oddechowego, pokarmowego czy naskórka i przekazują na komórki efektorowe zapalenia alergicznego, takie jak eozynofile, mastocyty, limfocyty B wydzielające przeciwciała IgE i makrofagi typu M2 odpowiedzialne za

mechanizmy regeneracyjne. Równolegle aktywują komórki Th2. Można zatem pojmować komórki ILC2, będące - ze względu na niemożność rozpoznania antygeny - elementem odporności wrodzonej, jako dodatkowe, o ile nie równie istotne, ogniwo komunikacji między uszkodzoną tkanką, a komórkami efektorowymi układu odpornościowego w fizjologicznej reakcji na pasożyt, a w patologicznej na alergen. Są zatem komórki ILC2 czynnikiem uruchamiającym szybką odpowiedź T2-zależną, niezbędną do walki z antygenem, przed tym jeszcze, jak zostanie on rozpoznany przez komórki Th - elementy odporności swoistej. Włączenie bowiem precyzyjnych mechanizmów swoistych zależnych od limfocytów Th2 - przedstawicieli odporności nabytej - zajmuje więcej czasu. Co więcej, komórki ILC2, wydzielając cytokiny typu T2, tworzą mikrośrodowisko

tkankowe sprzyjające rozwojowi i aktywności komórek Th2, a zatem wspierają generowanie mechanizmów odporności nabytej.

Komórki ILC2 można więc określić jako „wzmocniacz” (*amplifier*) pełnowartościowej T2-zależnej odpowiedzi efektorowej. W immunopatologii zapalenia alergicznego odgrywają rolę negatywną. Uwalniane przez ciągle uszkodzany alergenem nabłonek „alarminy” wprawiają komórki ILC2 w stan gotowości i aktywują do działania; te zaś w odpowiedzi napędzają zapalenie T2-zależne i przyczyniają się do ciągłej regeneracji tkanek, prowadzącej do trwałej ich przebudowy. Pełne zrozumienie roli komórek ILC2 w zapaleniu alergicznym może przyczynić się do opracowania nowych terapii astmy i alergii.

Piśmiennictwo

- Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015; 517:293-301.
- Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010; 464:1367-70.
- Klose CSN, Flach M, Mohle L, Rogell L, Hoyler T, Ebert K, et al. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell* 2014; 157:340-56.
- Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:145-9.
- Bouchery T, Kyle R, Camberis M, Shepherd A, Filbey K, Smith A, et al. ILC2s and T cells cooperate to ensure maintenance of M2 macrophages for lung immunity against hookworms. *Nat Commun* 2015; 6:6970.
- Turner JE, Morrison PJ, Wilhelm C, Wilson M, Ahlfors H, Renaud JC, et al. IL-9-mediated survival of type 2 innate lymphoid cells promotes damage control in helminth-induced lung inflammation. *J Exp Med* 2014; 210:2951-65.
- Allen JE, Sutherland TE. Host protective roles of type 2 immunity: parasite killing and tissue repair, flip sides of the same coin. *Semin Immunol* 2014; 26:329-40.
- Hoyler T, Klose CS, Souabni A, Turqueti-Neves A, Pfeifer D, Rawlins EL, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2013; 37:634-48.
- Klein Wolterink RG, Serafini N, van Nimwegen M, Vosshenrich CA, de Bruijn MJ, Fonseca Pereira D, et al. Essential, dose-dependent role for the transcription factor Gata3 in the development of IL-5+ and IL-13+ type 2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:10240-5.
- Serafini N, Vosshenrich CA, Di Santo JP. Transcriptional regulation of innate lymphoid cell fate. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:415-28.
- Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van Snick J, Tolaini M, Lahl K, et al. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nat Immunol* 2011; 12:1071-7.
- Herbert DR, Douglas B, Zullo K. Group 2 Innate Lymphoid Cells (ILC2): Type 2 Immunity and Helminth Immunity. *Int J Mol Sci* 2019; 20.
- Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Glosston-Byers NL, Akhtar N, Zhou B, et al. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 136:433-40 e1.
- Verma M, Liu S, Michalec L, Sripada A, Gorska MM, Alam R. Experimental asthma persists in IL-33 receptor knockout mice because of the emergence of thymic stromal lymphopoietin-driven IL-9(+) and IL-13(+) type 2 innate lymphoid cell subpopulations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:793-803 e8.
- Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16:45-56.
- Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, Drynan LF, Wong SH, Cruickshank JP, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:191-8 e1-4.
- Halim TY. Group 2 innate lymphoid cells in disease. *Int Immunol* 2016; 28:13-22.
- Klein Wolterink RG, Kleinjan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levani Y, et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol* 2012; 42:1106-16.
- Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 134:671-8 e4.
- Chen R, Smith SG, Salter B, El-Gammal A, Oliveria JP, Obminski C, et al. Allergen-induced Increases in Sputum Levels of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Subjects with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:700-12.
- Winkler C, Hochdorfer T, Israelsson E, Hasselberg A, Cavallin A, Thorn K, et al. Activation of group 2 innate lymphoid cells after allergen challenge in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144:61-9 e7.
- Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, 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.
- Rafei-Shamsabadi DA, Klose CSN, Halim TYF, Tanriver Y, Jakob T. Context Dependent Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Skin Inflammation. *Front Immunol* 2019; 10:2591.
- Halim TY, Krauss RH, Sun AC, Takei F. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity* 2012; 36:451-63.
- Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, 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.
- Mirchandani AS, Besnard AG, Yip E, Scott C, Bain CC, Cerovic V, et al. Type 2 innate lymphoid cells drive CD4+ Th2 cell responses. *J Immunol* 2014; 192:2442-8.
- Mindt BC, Fritz JH, Duerr CU. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Pulmonary Immunity and Tissue Homeostasis. *Front Immunol* 2018; 9:840.
- Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 141:300-10 e11.
- Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res* 2017; 367:551-69.

30. Enomoto Y, Orihara K, Takamasu T, Matsuda A, Gon Y, Saito H, et al. Tissue remodeling induced by hypersecreted epidermal growth factor and amphiregulin in the airway after an acute asthma attack. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:913-20 e1-7.
31. Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CG, Doering TA, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011; 12:1045-54.
32. McHedlidze T, Waldner M, Zopf S, Walker J, Rankin AL, Schuchmann M, et al. Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity* 2013; 39:357-71.
33. Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell GA, Sherburn RT, Mathie SA, et al. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132:676-85 e13.
34. Saradna A, Do DC, Kumar S, Fu QL, Gao P. Macrophage polarization and allergic asthma. *Transl Res* 2018; 191:1-14.
35. Helfrich S, Mindt BC, Fritz JH, Duerr CU. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Respiratory Allergic Inflammation. *Front Immunol* 2019; 10:930.
36. Moretti S, Renga G, Oikonomou V, Galosi C, Pariano M, Iannitti RG, et al. A mast cell-ILC2-Th9 pathway promotes lung inflammation in cystic fibrosis. *Nat Commun* 2017; 8:14017.
37. Turner JE, Morrison PJ, Wilhelm C, Wilson M, Ahlfors H, Renauld JC, et al. IL-9-mediated survival of type 2 innate lymphoid cells promotes damage control in helminth-induced lung inflammation. *J Exp Med* 2013; 210:2951-65.
38. Sheikh A, Abraham N. Interleukin-7 Receptor Alpha in Innate Lymphoid Cells: More Than a Marker. *Front Immunol* 2019; 10:2897.
39. van Rijt L, von Richthofen H, van Ree R. Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma. *Semin Immunopathol* 2016; 38:483-96.
40. Lei AH, Xiao Q, Liu GY, Shi K, Yang Q, Li X, et al. ICAM-1 controls development and function of ILC2. *J Exp Med* 2018; 215:2157-74.
41. Maazi H, Banie H, Aleman Muench GR, Patel N, Wang B, Sankaranarayanan I, et al. Activated plasmacytoid dendritic cells regulate type 2 innate lymphoid cell-mediated airway hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:893-905 e6.
42. Duerr CU, McCarthy CD, Mindt BC, Rubio M, Meli AP, Pothlichet J, et al. Type I interferon restricts type 2 immunopathology through the regulation of group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2015; 17:65-75.
43. Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, et al. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol* 2015; 17:76-86.
44. Rigas D, Lewis G, Aron JL, Wang B, Banie H, Sankaranarayanan I, et al. Type 2 innate lymphoid cell suppression by regulatory T cells attenuates airway hyperreactivity and requires inducible T-cell costimulator-inducible T-cell costimulator ligand interaction. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1468-77 e2.