

Received: 2013.06.27
Accepted: 2014.02.06
Published: 2014.12.12

Charakterystyka naturalnych komórek limfoidalnych (ILC)

Characteristic of innate lymphoid cells (ILC)

Mateusz Adamiak¹, Beata Tokarz-Deptuła¹, Wiesław Deptuła²

¹Katedra Immunologii i ²Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

Naturalne komórki limfoidalne (innate lymphoid cells, ILC) to nowo opisana rodzina komórek układu odpornościowego, które stanowią element naturalnej odporności, ważnej nie tylko w infekcjach spowodowanych drobnoustrojami, ale także w formowaniu tkanki limfoidalnej, w przemodelowaniu tkanki po uszkodzeniach wynikających z urazów oraz w homeostazie komórek podścieliska tkankowego. Rodzinę komórek ILC tworzą komórki NK (natural killer) oraz komórki T indukujące tkankę limfoidalną (lymphoid tissue inducer cells, LTi), które mimo że pełnią różne funkcje są powiązane ewolucyjnie. Komórki NK głównie produkują IFN- γ , natomiast komórki LTi podobnie jak NKR⁺ LTi podobne, IL-17 i/lub IL-22, co sugeruje, że ostatnie dwie komórki mogą reprezentować także wrodzoną wersję subpopulacji komórek T pomocniczych - T_H17 i T_H22. Trzecią populację ILC tworzą komórki o cechach zarówno komórek NK, jak i LTi (ILC22), które nazywano komórkami NK22, komórkami receptora 22 cytotoksyczności naturalnej (komórki NCR22) lub komórkami LTi pozytywnego receptora NK (komórki NKR⁺LTi). Czwartą populację ILC stanowią komórki ILC17 - wytwarzające IL-17, z kolei piątą tworzą naturalne limfocyty T pomocnicze 2 (nT_H2), nuocyty (nuocyte), wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (I_H2), a także wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (MPP^{LyPe2}). Komórki z ostatniej populacji syntetyzują IL-5 i IL-13.

Przyjmuje się, że nadzwyczajna funkcjonalna różnorodność komórek rodziny ILC przypomina pod tym względem limfocyty T, bo prawdopodobnie także są one pod kontrolą analogicznych czynników transkrypcyjnych - jako czynników bezpośredniej regulacji, jak rodzina limfocytów T.

Słowa kluczowe:

ILC • odporność naturalna

Summary

Innate lymphoid cells (ILC) is a newly described family of immune cells that are part of the natural immunity which is important not only during infections caused by microorganisms, but also in the formation of lymphoid tissue, tissue remodeling after damage due to injury and homeostasis tissue stromal cells. Family ILC cells form NK cells (natural killer) and lymphoid tissue inducer T cells (LTi), which, although they have different functions, are evolutionarily related. NK cells are producing mainly IFN- γ , whereas LTi cells as NKR⁺LTi like, IL-17 and/or IL-22, which suggests that the last two cells, can also represent the innate versions of helper T cell - TH17 and TH22. Third population of ILC is formed by cells with characteristics such as NK cells and LTi (ILC22) - which are named NK22 cells, natural cytotoxicity receptor 22 (NCR22) cells or NK receptor-positive (LTi NKR⁺) LTi cells. Fourth population of ILC cells are ILC17 - producing IL-17, while the fifth is formed by natural helper type 2 T cells (nTH2),

	nuocyte, innate type 2 helper cells (IH2) and multi-potent progenitor type 2 cells (MPPtype2). Cells of the last population synthesize IL-5 and IL-13. It is assumed that an extraordinary functional diversity of ILC family, resembles T cells, probably because they are under the control of the corresponding transcription factors - as direct regulation factors, such as the family of lymphocytes T.
Key words:	ILC • natural immunity
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1131700
Word count:	3009
Tables:	1
Figures:	–
References:	61

Adres autorki: prof. US, dr hab. Beata Tokarz-Deptuła, Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kuki001@interia.pl

Wykaz skrótów: **AAM** – aktywowany makrofag (alternatively activated *macrophages*); **CCL** – ligand chemokin posiadających motyw C-C (C-C motif chemokine ligand); **CD** – receptory różnicowania (cluster of differentiation); **CXCL** – ligand chemokin posiadający motyw C-X-C (chemokine (C-X-C motif) ligand); **DC** – komórka dendrytyczna (dendritic cell); **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor); **FALC** – skupiska limfoidalne, związane z tkanką tłuszczową (fat-associated lymphoid clusters); **FasL** – ligand receptora Fas (Fas ligand); **GALT** – tkanka limfoidalna związana z jelitami (gut-associated lymphoid tissue); **GM-CSF** – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); **ICAM-1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule-1); **Id2** – inhibitory czynników transkrypcyjnych typu bHLH (inhibitors of DNA binding 2/inhibitors of differentiation); **IFN-γ** – interferon gamma (interferon gamma); **IL** – interleukina (interleukin); **ILC** – naturalne komórki limfoidalne (innate lymphoid cells); **Lin-** – markery liniowe (lineage surface antigen); **CD56^{lo}** – niska ekspresja (low); **CD56^{hi}** – wysoka ekspresja (high); **LT-α i LT-β** – limfotoksyna-α i β (lymphotoxin-α and β); **LTI** – komórki T indukujące tkankę limfoidalną (lymphoid tissue inducer cells); **MAdCAM-1** – cząsteczka adhezji komórkowej będąca adresyną *blon śluzowych* (mucosal addressin cell adhesion molecule-1); **MPP^{type2}** – wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (multipotent progenitor type-2 cells); **NCR** – receptor naturalnej cytotoxiczności (natural cytotoxicity receptor); **NH** – naturalne komórki pomocnicze (natural helper cells); **NK** – komórki NK (natural killer); **NKR⁺ LTI** – komórki LTI podobne pozytywnego receptora NK (NK receptor positive *LTI*-like cells); **nTh** – naturalne komórki pomocnicze T (natural T helper lymphocytes); **RANK** – aktywator receptora jądrowego czynnika κβ (receptor activator of nuclear-κβ); **SCF** – czynnik wzrostu komórek macierzystych (stem cell factor); **T_H17 i T_H22** – subpopulacje komórek T pomocniczych (T helper 17/22 cells); **TNF** – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor); **TRAIL** – ligand TNF indukujący apoptozę (TNF-related apoptosis inducing ligand); **TSLP** – limfopoetyna zrębu grasicy (thymic stromal lymphopoietin); **VAT** – trzewna tkanka tłuszczowa (visceral adipose tissue); **VCAM-1** – cząsteczka adhezji komórek śródbłonna (vascular cell adhesion molecule-1)

WPROWADZENIE

Naturalne komórki limfoidalne - ILC (innate lymphoid cells) to rodzina komórek stanowiących element naturalnej odporności, które stosunkowo niedawno zostały opisane. Ze względu na różnorodność ich funkcji przypominają limfocyty T i przypuszcza się, że są one pod kontrolą analogicznych czynników transkrypcyjnych jak komórki T. Biorą udział w zakażeniach, w formowaniu tkanki limfoidalnej, w przemodelowaniu tkanki po uszkodzeniach

wynikających z urazów oraz w homeostazie komórek podścieliska tkankowego [49,50].

Według Spits i Cupedo komórki te ze względu na funkcje podzielono na trzy grupy [49]:

- Komórki NK, które opierają swój rozwój o IL-15, a ich funkcja jest określana poprzez ich zdolność do niszczenia komórek docelowych i syntezę IFN-γ.
- Komórki ILC RORγt+, które wykazują ekspresję i wymagają receptora RORγt (RAR-related orphan receptor

gamma) kodowanego przez gen Rorc. Związane są z tworzeniem tkanki limfoidalnej i syntezą IL-17 i IL-22, a ich rozwój oraz istnienie głównie jest uzależnione od IL-7. Do tej grupy komórek zalicza się komórki LTi, LTi-podobne, NK22, NCR22, LTi NKR+, ILC22 i ILC17.

- Komórki ILC typu 2 (ILC2), które są niezależne od ROR γ t, a zależne od IL-7. Ich funkcje związane są z aktywnością produkcji IL-5 i IL-13.

W 2013 r. Spits i wsp. oraz Walker i wsp. podzielili komórki ILC ze względu na ich zdolność do produkcji cytokin i wyodrębniło wśród nich trzy grupy [48,57]:

- Grupę I tworzą komórki NK wytwarzające cytokiny komórek typu 1 (Th₁), w szczególności IFN- γ i TNF, które rozdzielają się na zależne od IL-7, czyli grasicze NK i zależne od IL-15 konwencjonalne komórki NK. Zaliczono do nich komórki ILC1, które syntetyzują IFN- γ i wykazują niską cytotoxycywność i jak się przyjmuje, powstały z komórek ILC3.
- Grupa II to komórki ILC charakteryzujące się syntezą cytokin komórek typu 2 (Th₂) i tworzą ją komórki zależne od IL-7, IL-33, IL-25 i TSLP (thymic stromal lymphopoietin). Wśród nich wymienia się komórki nTh₂, nuocyty i wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (I_H2).
- Grupa III to komórki zależne od IL-7 i IL-23, są to limfocyty syntetyzujące IL-17 i IL-22 oraz komórki LTi syntetyzujące limfotoksyny. Zaliczono także do tej grupy komórki NCR⁺ ILC3, które syntetyzują IL-22, a do których zalicza się także komórki NK22, NCR22, LTi NKR oraz komórki ILC17 syntetyzujące IL-17 oraz IFN- γ określane jako NCR⁺ ILC3.

Reasumując te dane, przyjmuje się, że rodzinę komórek ILC tworzą następujące populacje: komórki NK (ILC1), komórki LTi, komórki ILC22, ILC17 i ILC2, wśród których wyodrębnią się komórki nTh2, nuocyty, wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (I_H2) oraz wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (MPP^{type2}) (Tab.1).

KOMÓRKI NK (ILC1)

Komórki NK to pierwsza populacja komórek ILC, funkcjonalnie zróżnicowana i występująca w różnych tkankach oraz mająca receptory CD56, CD16, CD2 [1,3,13,35,49,50,57]. Wykazano, że ludzie i myszy z dysfunkcją komórek NK lub ich niedoborem są bardzo wrażliwi na infekcje wirusowe, w szczególności na zakażenia herpeswirusowe. Wskazuje to, że komórki NK pełnią ważną rolę w hamowaniu rozwoju tych wirusów [1,3,35]. Chronią także organizm przed zakażeniami bakteryjnymi i pasożytniczymi, w chorobach autoimmunologicznych i nowotworach, a także w stanach fizjologicznych, np. podczas ciąży [35]. Komórki NK mogą rozpoznawać indukowane patogenem ligandy poprzez użycie swoistych receptorów i eliminować zainfekowane lub „zestresowane” komórki docelowe, stosując różne sposoby, m.in. przez działanie perforyn, granzymów, FasL, TRAIL, IFN- γ czy TNF [52]. Komórki te wydzielają IL-2, IL-3, IL-10 oraz cytokiny, takie jak: GM-CSF, G-CSF, CSF oraz chemokiny – CCL4, CCL5, CXCL1 [35]. Na podstawie ekspresji znacznika CD56 u ludzi wyróżnia się dwie popula-

cje komórek NK [25,35]. Wśród tych komórek występują CD56^{lo} (wykazujący niską ekspresję znacznika CD56), które charakteryzują się ekspresją znacznika CD16 (receptor o niskim powinowactwie immunoglobuliny G, Fc γ RIII) i dlatego są określane jako komórki CD56^{lo}CD16⁺. Po działaniu odpowiednich bodźców komórki te zwiększają swoją aktywność do zabijania przez syntezę cytokin [16]. Komórki CD56^{hi} natomiast (z wysoką ekspresją cząsteczki CD56) są CD16⁺ i określono je jako komórki CD56^{hi}CD16⁺, które wydzielają duże ilości IFN- γ , GM-CSF i TNF [9]. Wśród niektórych ludzkich komórek CD56^{hi}CD16⁺ występuje ekspresja CD127, co upodobnia je do grasiczych komórek NK u myszy, które są niezależne od Notch (rodzina transbłonowych białek z powtarzającymi się zewnątrzkomórkowymi domenami EGF i domenami Notch lub DSL) i które charakteryzują się ekspresją czynnika transkrypcji GATA-3 oraz CD127 (łańcuch α receptora dla IL-7), a także wykazują bardzo wzmożoną produkcję cytokin, charakterystycznych dla limfocytów T_H1, co spowodowało, że komórki te określono jako ILC1, czyli populację komórek NK syntetyzujących obficie IFN- γ , ale w większości nie wykazujących cytotoxycywności [21,39,49,56]. Przypuszcza się także, że subpopulacje komórek NK mogą reprezentować różne „stany” komórkowej aktywacji lub dojrzewania, kierowane przez specyficzne tkankowo sygnały środowiskowe, szczególnie przez IL-15 i jej receptor IL-15 α , a także przez prozapalne cytokiny IL-1 β , IL-12 i IL-18 [2]. Natomiast wśród czynników jądrowych, które są zaangażowane w kontrolę różnych etapów rozwoju komórek NK, wymienia się czynnik represorowy Id2 i czynniki transkrypcyjne E47, TOX, ETS-1, Nfil3, T-bet i GATA3, które uczestniczą w rozwoju, funkcji i migracji komórek NK [55]. W niektórych narządach (macica i trzustka) te zróżnicowane komórki NK wydają się pełnić rolę niepowiązaną z obroną przeciw patogenom, bo głównie biorą udział i warunkują przebudowę naczyń lub są odpowiedzialne za tkankowo swoiste stany patologiczne [2,18].

KOMÓRKI LTi

Komórki LTi to druga populacja komórek ILC wykazująca cechy indukujące, poprzez grupowanie zrębowych komórek LTi i formowanie podczas embriogenezy węzłów chłonnych [28,54]. U myszy komórki te są pozbawione markerów swoistych dla komórek T, B i komórek szpikowych, ale posiadają receptory CD4, CD127, CD117 lub c-Kit dla chemokin (CXCR5 i CCR7) oraz znacznik dla limfotoksyny- α (LT- α) i LT- β oraz ligandy receptorowego aktywatora RANK [28,29,49]. W rozwijających się węzłach chłonnych zbierające się komórki CD4⁺CD3⁺LT α ⁺LT- β ⁺ mogą różnicować się w komórki prezentujące antygen lub komórki NK podobne [28,29]. Zarejestrowano, że wiązanie się receptora dla LT- β na organizujących się komórkach zrębu do LT- α ₁ i LT- β ₂ do komórek LTi wiąże się z ekspresją cząstek adhezyjnych VCAM-1, ICAM-1 i MAdCAM-1, co aktywuje sekrecję wielu chemokin, w tym CXCL13, CCL19 i CCL21. W konsekwencji tych działań elementy układu odpornościowego, takie jak komórki T, B, DC, są werbowane także do formowania węzłów chłonnych [28,54]. U myszy komórki LTi są zależne od transkrypcyj-

Tabela 1. Charakterystyka populacji naturalnych komórek limfoidalnych (innate lymphoid cells, ILC)

L.p.	Populacja komórek ILC	Komórki w obrębie populacji komórek ILC	Wybrane – swoiste znaczniki na komórkach ILC	Wybrane substancje wytwarzane przez komórki ILC	Wybrane funkcje – udział komórek ILC	
1	Komórki NK (ILC1)	CD56lo CD56hi	CD16 CD56 - niska ekspresja CD56 - wysoka ekspresja	CD2	FN- γ TNF L-2 IL-3 IL-10 GM-CSF G-CSF CSF CCL4 CCL5 CXCL1	zakażenia wirusowe, bakteryjne i pasożytnicze, choroby autoimmunologiczne i nowotworowe, a także stany fizjologiczne, np. ciąża, przebudowa naczyń oraz tkankowo- swoiste stany patologiczne
2	Komórki LTi	brak podziału	CD4 CD127 CD117 CXCR5 CCR7 LT- α LT- β RANK	VCAM-1 ICAM-1 MAdCAM-1 CXCL13 CCL19 CCL21. IL-17 i/lub IL-22	przebudowywanie tkanek i tworzenie izolowanych grudek chłonnych w jelitach, formowanie centrów rozrodczych w śledzionie, werbowanie komórek T, B, DC do formowania węzłów chłonnych, regulacja odpowiedzi immunologicznej i aktywacja neutrofilii, wspieranie niezależnego od komórek T wytwarzania IgA, wzmacnianie aktywności komórek T pamięci CD4+, aktywacja wytwarzania cytokin i antymikrobiotycznych substancji przez komórki nabłonkowe, wpływ na homeostazę komórek nabłonka poprzez ich stymulację, pobudzanie keratynocytów skóry i wytwarzanie β -defensyny, zwiększanie ekspresji genów zaangażowanych w komórkowe różnicowanie i przetrwanie, udział w angiogenezie	
3	Komórki ILC22	NK22, NCR22, NKR+LTi, LTi-podobne komórki NK	CD127 CD117 NKp44 CD56 NKp46	IL-22 IL-2 IL-5 IL-8 IL-13 TNF	regulacja wytwarzania przeciwciał, niezależnej od komórek T, udział we wrodzonej wczesnej odpowiedzi immunologicznej przy infekcji powodującego zapalenie jelita grubego na tle <i>Citrobacter rodentium</i> , rekrutacja regulatorowych i/lub efektorowych komórek T w błonach śluzowych, indukowanie ekspresji ICAM-1 i VCAM-1 na mezenchymalnych komórkach zrębu	
4	Komórki ILC17	brak podziału	CD117 CD127	IL-17	udział w stanach zapalnych jelit	
5	Komórki ILC2	nT _H 2 (NH) nuocyty komórki pomocnicze typu 2 (I _H 2) wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (MPP ^{type2})	IL-33R (T1/ST2) IL-17RB	CD25 CD90 CD44 CD122 CD117 CD127 Sca-1 (Ly6a) ICOS IL-7Ra	udział w powstawaniu i proliferacji komórek T, samoodnawianiu komórek B1 i wytwarzaniu IgA udział w zwiększeniu liczby eozynofili przeciw mikroorganizmom, w tym powodujących zapalenie płuc, w mysich modelach astmy alergicznej i grypie oraz w zarażeniach pasożytami	

nego regulatora Id2 (inhibitor of DNA binding 2), a także transkrypcyjnego czynnika ROR γ t i IL-7 [14,49,51,60]. W przypadku ludzkich komórek LTi w płodowych węzłach chłonnych wykazano, że posiadają one ekspresję, podobnie jak u myszy, regulatora transkrypcyjnego Id2, ROR γ t i receptora CD127 i CD117, choć tylko mysie komórki LTi receptora CD4 [12]. U ludzi i myszy po narodzeniu występują bardzo podobne komórki do LTi płodowych [12,47]. Wykazano, że poporodowe komórki LTi są ważne w tworzeniu izolowanych grudek chłonnych w jelitach, chociaż wykazano i to, że komórki te u myszy dorosłych są również związane z naprawianiem uszkodzeń węzłów chłonnych [5,19,46]. Analiza funkcji komórek LTi wykaza-

ła, że wytwarzają one IL-17 i/lub IL-22, są zaangażowane w przebudowę tkanek i biorą udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej [36]. Mysie komórki LTi izolowane z płodowych węzłów krezkowych wykazują ekspresję głównie IL-17 i CD4⁺, a z poporodowej śledziony IL-22 i IL-17. Ta ostatnia prozapalna IL promuje napływ neutrofilii oraz aktywuje wytwarzanie cytokin i antymikrobiotycznych substancji przez komórki nabłonkowe, odgrywa też rolę w angiogenezie, a także formowaniu centrów rozrodczych w śledzionie [4,20]. Natomiast IL-22 – członek rodziny IL-10, działa na jelitowe komórki nabłonkowe i keratynocyty skóry, powodując wzmożone wydzielanie β -defensyny, a także zwiększoną ekspresję genów zaangażo-

zowanych w komórkowe różnicowanie i przetrwanie [59]. IL-22 jest także zaangażowana w homeostazę komórek nabłonka oraz we wczesną obronę gospodarza przeciwko patogenom [59]. Dane dotyczące roli i wytwarzania IL-17 i IL-22 przez komórki LTi sugerują, że biorą one udział w odporności miejscowej. Nadto wykazano, że komórki LTi u myszy komunikują się nie tylko z komórkami zrębowymi szpiku, ale również z innymi komórkami odpowiedzi immunologicznej. W jelitach tych zwierząt komórki LTi wspierają niezależne od komórek T wytwarzanie IgA [53]. Wykazano również, że komórki LTi są ważne w utrzymaniu aktywności komórek T pamięci CD4⁺ pomimo interakcji pomiędzy molekułami OX40 na komórkach T pamięci i ligandem OX40L limfocytów, który wydaje się ekspresjonowany na komórkach LTi, co może dowodzić, że funkcje komórek LTi są regulowane w czasie rozwoju [24].

KOMÓRKI ILC22

Trzecią populacją komórek ILC są ILC22, u których zidentyfikowano wspólne cechy z komórkami LTi i NK, występujące głównie u ludzi i myszy w błonach śluzowych w blaszce właściwej jelita, kępkach Peyera oraz węzłach krezkowych i migdałkach [7,27,41,44,47]. U ludzi komórki te charakteryzują się wysoką ekspresją znaczników CD56 i NKp44 i niską ekspresją NKp46, a u myszy wykazują wysoką ekspresję NKp46 i niską lub brak ekspresji NK1.1 [7,12,27,41,44]. Podobnie jak w okresie poporodowym komórki LTi u myszy i ludzi, również komórki NKp46⁺, wykazują ekspresję, *in situ*, transkryptów IL-22. Z powodu ekspresji na nich markerów komórek NK i ich zdolności do wytwarzania dużej ilości IL-22, są nazywane komórkami NK22 lub komórkami NCR22 [4,43]. Jednak komórki te różnią się od konwencjonalnych komórek NK, bo nie są cytotoksyczne i nie zawierają inhibitorowych receptorów zabijania (u ludzi) i Ly49 (u myszy) oraz wytwarzają znikomą, jeżeli w ogóle, ilość IFN- γ . ILC22 to rodzaj komórek odporności naturalnej wytwarzających IL-22, w obrębie których są komórki NK22, NCR22, NKR⁺LTi i LTi-podobne komórki NK. Ludzkie komórki ILC22 wykazują ekspresję CD127, CD117 i NKp44, choć wiele z nich cechuje się ekspresją także CD56, istnieją również komórki ILC22 z receptorem CD56⁻ [10]. Komórki ILC22, podobnie jak komórki LTi, są zdolne *in vivo* do indukowania ekspresji ICAM-1 i VCAM-1 na mezenchymalnych komórkach zrębu, co jest uważane za dobrą cechę do oznaczenia aktywności komórek LTi, choć nadal brak formalnego dowodu na to, że komórki ILC22 posiadają aktywność komórek LTi [10,12]. Badania wykazały, że występowanie komórek ILC22 w mysich jelitach jest stymulowane przez jelitowe drobnoustroje komensaliczne, choć nie poznano, który gatunek mikroorganizmów warunkuje rozwój i homeostazę jelitowych komórek ILC22 [41,42]. Udowodniono natomiast i to, że mikroorganizmy nie są niezbędne do rozwoju komórek ILC22, gdyż znaleziono je w jelitach myszy wolnych od drobnoustrojów [45]. Zaobserwowano, że wytwarzające IL-22 komórki w jelitach pośredniczą we wrodzonej wczesnej odpowiedzi immunologicznej przy infekcji powodującego zapalenie jelita grubego *Citrobacter rodentium* [42,61]. Stwierdzono u myszy i ludzi,

że rozpuszczalne czynniki, w tym IL-23, mogą regulować wytwarzanie IL-22 przez komórki ILC22 [7,27,41,42]. Wykazano także, że IL-2, IL-7 i IL-15 mogą również aktywować proliferację i cytokinową produkcję ludzkich komórek ILC22 [7,11]. Połączenie IL-12 i IL-18 może również zwiększyć wytwarzanie IL-22 w mysich komórkach ILC22 w przeciwieństwie do krzyżowego łączenia receptorów na powierzchni mysich komórek ILC22 (NKp46, 2B4, NK1.1), które przeszkadzają m.in. w sekrecji IL-22, IL-17 lub INF- γ [43]. U ludzi wykazano, że komórki ILC22 izolowane z migdałków wydzielają wiele cytokin, w tym IL-2, IL-5, IL-8, IL-13 i TNF, co może sugerować, że są to komórki, które rekrutują regulatorowe i/lub efektorowe komórki T w błonach śluzowych [11]. Udokumentowano, że ludzkie komórki ILC22 wydzielają również duże ilości czynników aktywujących komórki B, co może odgrywać rolę w regulacji wytwarzania przeciwciał, niezależnego od komórek T [8].

KOMÓRKI ILC17

Czwartą populacją komórek ILC są ILC17 produkujące IL-17, opisane u myszy, głównie w przewodzie pokarmowym (w szczególności w okrężnicy), które dla rozwoju i funkcji wymagają i posiadają ekspresję genu *Rorc* (*RAR-related orphan receptor C*) [6,49]. Stwierdzono, że w dużych ilościach występują w stanach zapalnych jelit, a ich produkcja jest regulowana przez IL-23 [6]. U ludzi, płodowe komórki LTi (CD127⁺CD117⁺) syntetyzują także IL-17, a komórki LTi w poporodowych migdałkach produkują IL-22 oraz bardzo mało IL-17 [12]. Jedną z teorii mówi, że występuje rozwojowa regulacja produkcji IL-17 kontra produkcja IL-22, ale również jest możliwe, że wyodrębniła się subpopulacja komórek ILC produkujących IL-17 i IL-22. Ostatnie dane pokazują, że *in vivo* ILC, cechujące się ekspresją IL-17, różnią się fenotypowo od wykazujących ekspresję IL-22. Ponadto analiza klonów linowo-negatywnych (Lin⁻) komórek CD117⁺CD127⁺, tj. LTi z migdałków wykazała obecność komórek produkujących IL-17, ale nie wykazała komórek produkujących IL-22, co tłumaczy małą ekspresję IL-17 w całości komórek Lin⁻CD127⁺ w migdałkach, choć subpopulacje produkujące IL-17 i IL-22 mogą również tam być izolowane [10].

Reasumując, należy stwierdzić, że subpopulacje ILC syntetyzujące IL-17 i IL-22 istnieją, choć są rejestrowane również ILC IL-17⁺IL-22⁺ przypominające komórki T_H17. Analiza ludzkich komórek płodowych ILC sugeruje, że komórki LTi i ILC17 to pokrywające się subpopulacje, co wskazuje, że badania winny być ukierunkowane na wyjaśnienie wspólnych relacji i funkcji komórek produkujących IL-17 i IL-22 oraz ILC ROR γ t⁺.

KOMÓRKI ILC2

Ostatnią, piątą populacją ILC stanowią komórki ILC2 posiadające receptory CD117, CD90, CD44 i CD122 (receptor łańcucha β IL-2) i wykazujące wrażliwość na IL-25 i IL-33 [38,49]. Według Walker i McKenzie ILC2 to limfoidalne komórki, które wykazują zdolność do wytwarzania cyto-

kin typu 2, tj. IL-5, 9 i 13, a także IL-4, 6, 10 i GM-CSF, a fenotypowo cechują się ekspresją ICOS, Sca-1, IL-7R α , CD25, wspomnianych receptorów dla IL-25 (IL17RB) i IL-33R (T1/ST2) oraz nie mają markerów typowych dla limfocytów B, T i komórek mieloidalnych [58]. Autorzy ci wykazali, że rozwój i działanie komórek ILC2 są regulowane przez czynnik transkrypcyjny GATA3, znany jako główny czynnik transkrypcyjny dla komórek Th2, który wyznacza podobieństwo populacji ILC i Th2 pod względem ich funkcjonalności i rozwoju [58]. Komórki te są szczególnie rozpowszechnione w krezkowych węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie [38,49]. Ta subpopulacja komórek została wykryta i zidentyfikowana w limfoidalnych skupiskach związanych z tkanką tłuszczową (FAT-associated lymphoid clusters, FALC) w jamie otrzewnej u myszy i ludzi [33]. Charakteryzuje się ekspresją receptora CD117, Sca-1 (Ly6a) i CD127. Wśród komórek ILC2 wyróżnia się komórki nT_H2, które występują w FALC, produkują duże ilości IL-5, IL-13 i były wcześniej określane, jako komórki NH – naturalne komórki pomocnicze [30,31]. Komórki nT_H2 (NH) w odróżnieniu od komórek LTi i ILC22, jako że są ROR γ t *in vitro* nie wykazują aktywności LTi i syntezy IL-22 [23,33,57]. Większość tych komórek jest umiejscowiona wzdłuż naczyń krwionośnych w krecze otrzewnej ssaków, a także w tkance tłuszczowej wokół nerek i narządów płciowych. W przypadku infekcji organizmu przez mikroorganizmy oraz pasożyty są aktywowane przez IL-33 [30,31]. U myszy mających reporterowy insert białka zielonej fluorescencji lokus Il13 opisano je jako nuocyty [34,57]. Komórki te są głównym źródłem interleukiny 13, choć także produkują IL-5 i IL-4 [30]. Wykazano *in vivo*, że IL-25 i IL-33 indukują rozprzestrzenianie się nuocytów, z czego tylko IL-33 uczestniczy w proliferacji tych komórek, natomiast IL-25 bierze udział w zasiedlaniu przez te komórki limfoidalnych tkanek obwodowych [31]. Wraz z wykazaniem występowania komórek NH (obecnie nT_H2) w FALC stwierdzono obecność nuocytów w węzłach krezkowych, ale w bardzo małych ilościach. Chociaż nie jest poznany szczegółowy fenotyp nuocytów, zaobserwowano u nich ekspresję CD127 oraz intensywną sekrecję IL-5 i IL-13, co sugeruje, że te dwie komórki pełnią analogiczne funkcje. Jest to dodatkowo poparte obserwacjami, że komórki NH (nT_H2) i nuocyty wykazują ekspresję IL-33R i IL-17RB, które są receptorami odpowiednio dla IL-33 i IL-25, a które to IL stymulują komórki NH i nuocyty do proliferacji i do produkcji IL-5 i IL-13 [23,40]. Ze względu na właściwości i zdolność do syntezy IL-13 i IL-5, a także wrażliwość na IL-25 i IL-33, do grupy komórek ILC2 zakwalifikowano także wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (I_H2) [30]. Komórki te stwierdzono w krezkowych węzłach chłonnych, śledzionie oraz wątrobie i wykazano, że wpływają na zwiększenie liczby eozynofili w organizmie – ważnego elementu w odporności przeciw pasożytniczej [30]. Wykazano także, że populacje komórek ILC2 tworzą wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 (MPP^{type2}), które są zależne od IL-25 i syntetyzują IL-13, IL-4 i IL-5 oraz posiadają znacznik Sca-1 i c-Kit [30]. Występują one w krezkowych węzłach chłonnych, a także w tkance limfatycznej związanej z błonami śluzowymi przewodu pokarmowego (gut-associated lym-

phoid tissue, GALT) [30]. Mają ponadto zdolność do różnicowania się w wyniku stymulacji SCF oraz IL-3 w makrofagi, bazoofile oraz komórki tuczne [30]. Wykazano także, że komórki ILC2 są wrażliwe na IL-25 i w węzłach krezkowych mogą być prekursorami komórek ILC produkujących cytokiny – jak limfocyty T_H2, bazoofile – mastocyty, co sugeruje ich bliski związek z komórkami NH, nuocytami, I_H2 i komórkami szpikowymi zaangażowanymi w odpowiedź odpornościową typu 2 [22,33,34,40]. Wykazano, że IL-25 wspiera odpowiedź immunologiczną typu T_H2 i stąd myszy z niedoborem tej interleukiny mają osłabioną odpowiedź T typu 2 na infekcje pasożytnicze *Nippostrongylus brasiliensis* i *Trichuris muris*, co powoduje dużą podatnością na te zakażenia [15,17,37]. IL-25 bierze udział również w indukowanej antygenem odpowiedzi T_H2 w płucach. Wykazano, że komórki NH (nT_H2), I_H2 i nuocyty pośredniczą w niszczeniu *N.brasiliensis* poprzez indukcję przerostu komórek kielichowych (gruczołowe proste komórki nabłonkowe, których zadaniem jest wydzielanie mucyny) [33,34]. Efekt ten jest jednak zależny od IL-13, ponieważ nuocyty pozbawione IL-13 nie są w stanie indukować niszczenia pasożytów [34]. Nuocyty uczestniczą także w krzyżowej reakcji komórek T, jako że promują powstawanie i rozrost populacji tych produkujących IL-13 komórek, natomiast niepoznany jest dotąd mechanizm warunkujący liczbę nuocytów [34]. Wykazano, że komórki NH (nT_H2) promują samoodnawianie komórek B1 i produkcję IgA, przypuszczalnie na drodze IL-5 zależnej [33]. W porównaniu do ILC2 myszy ludzkie komórki ILC2 nie zostały jeszcze dokładnie zdefiniowane. Możliwym kandydatem tej grupy limfoidalnych komórek jest populacja komórek Lin⁻CD161⁺CD56⁻, która rozwinęła się z rdzenia pierwotnych komórek krwi CD34⁺ w obecności IL-2, ponieważ wytwarza ona IL-13, ale nie IFN- γ i zawiera subpopulację komórek IL-5⁺ [26]. Komórki Lin⁻CD127⁺CD117⁺ u ludzi są w stanie produkować IL-5 i IL-13 po stymulacji ligandem receptora 2 Toll-podobnego i IL-2. W porównaniu do mysich komórek ILC2 syntetyzują one IL-13 oraz wykazują ekspresję ROR γ t i IL-22. Analiza klonów tych komórek pokazała, że u większości z nich stwierdzono współekspresję IL-22 i IL-13, mimo to część klonów wykazała produkcję IL-13 i IL-5. Klony IL-5⁺IL-13⁻IL-22⁻ wykazują ekspresję transkryptu genu kodującego ROR γ t (RORC), co sugeruje, że komórki te nie są ludzkim odpowiednikiem komórek ILC2 u myszy, u których brak ekspresji ROR γ t [11,50]. Najnowsze badania wykazały ponadto, że obecność komórek ILC2 w tkance tłuszczowej utrzymuje w niej prawidłowy poziom IL-5, gdyż interleukina ta wpływa na zawartość eozynofili w trzewnej tkance tłuszczowej (VAT), które są zaangażowane w homeostazę gospodarza i utrzymanie alternatywnie aktywowanych makrofagów (AAM). Zarejestrowano, że brak eozynofili może prowadzić do otyłości i ogólnoustrojowej insulinooporności u zwierząt doświadczalnych [32]. Badania wykazały, że niedobór IL-5, w następstwie braku ILC2, prowadzi do dużych zaburzeń w akumulacji eozynofili w VAT, co powoduje znaczne zmniejszenie liczby eozynofili w VAT i AAM i prowadzi do upośledzenia rozwoju eozynofili w VAT po zakażeniu m.in. *N. brasiliensis* [32]. Dowiedzio-

no, na różnych modelach mysich, że ILC2 pełnią ważną rolę w zapaleniu płuc, w szczególności w modelach astmy alergicznej i grypie [58].

PODSUMOWANIE

Zaprezentowana rodzina naturalnych komórek limfoidalnych (ILC) przybliży nowe populacje w obrębie komórek

układu odpornościowego, które są ważne w szczególności w odporności naturalnej – fundamentalnej odporności w infekcjach. Komórki te przez swoje funkcje wzbogacają także „arsenał obronny” makroorganizmu w zakresie regulacji zjawisk immunologicznych w sytuacjach naruszenia homeostazy, dlatego ważne jest, aby je bliżej poznać zarówno w zakresie funkcji, jak i budowy poszczególnych przedstawicieli tej rodziny komórek

PIŚMIENICTWO

- [1] Arase H., Lanier L.L.: Virus-driven evolution of natural killer cell receptors. *Microbes Infect.*, 2002; 4: 1505-1512
- [2] Ashkar A.A., Di Santo J.P., Croy B.A.: Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J. Exp. Med.*, 2000; 192: 259-270
- [3] Biron C.A., Nguyen K.B., Pien G.C., Cousens L.P., Salazar-Mather T.P.: Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu. Rev. Immunol.*, 1999; 17: 189-220
- [4] Blaho V.A., Buczynski M.W., Dennis E.A., Brown C.R.: Cyclooxygenase-1 orchestrates germinal center formation and antibody class-switch via regulation of IL-17. *J. Immunol.*, 2009; 183: 5644-5653
- [5] Bouskra D., Brézillon C., Bérard M., Werts C., Varona R., Boneca I.G., Eberl G.: Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*, 2008; 456: 507-510
- [6] Buonocore S., Ahern P.P., Uhlig H.H., Ivanov I.I., Littman D.R., Maloy K.J., Powrie F.: Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*, 2010; 464: 1371-1375
- [7] Cella M., Fuchs A., Vermi W., Facchetti F., Otero K., Lennerz J.K., Doherty J.M., Mills J.C., Colonna M.: A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature*, 2009; 457: 722-725
- [8] 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: 10961-10966
- [9] Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A.: The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol.*, 2001; 22: 633-640
- [10] Crellin N.K., Trifari S., Kaplan C.D., Cupedo T., Spits H.: Human NKp44+IL-22+ cells and LTI-like cells constitute a stable RORC+ lineage distinct from conventional natural killer cells. *J. Exp. Med.*, 2010; 207: 281-290
- [11] Crellin N.K., Trifari S., Kaplan C.D., Satoh-Takayama N., Di Santo J.P., Spits H.: Regulation of cytokine secretion in human CD127+ LTI-like innate lymphoid cells by Toll like receptor 2. *Immunity*, 2010; 33: 752-764
- [12] Cupedo T., Crellin N.K., Papazian N., Rombouts E.J., Weijer K., Grogan J.L., Fibbe W.E., Cornelissen J.J., Spits H.: Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+CD127+ natural killer-like cells. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 66-74
- [13] Di Santo J.P.: Natural killer cells: diversity in search of a niche. *Nat. Immunol.*, 2008; 9: 473-475
- [14] Eberl G., Eberl G., Marmon S., Sunshine M.J., Rennert P.D., Choi Y., Littman D.R.: 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
- [15] Fallon P.G., Ballantyne S.J., Mangan N.E., Barlow J.L., Dasvarma A., Hewett D.R., McIlgorm A., Jolin H.E., McKenzie A.N.: 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: 1105-1116
- [16] Fauriat C., Long E.O., Ljunggren H.G., Bryceson Y.T.: Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. *Blood*, 2010; 115: 2167-2176
- [17] Fort M.M., Cheung J., Yen D., Li J., Zurawski S.M., Lo S., Menon S., Clifford T., Hunte B., Lesley R., Muchamuel T., Hurst S.D., Zurawski G., Leach M.W., Gorman D.M.: IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*, 2001; 15: 985-995
- [18] Gur C., Porgador A., Elboim M., Gazit R., Mizrahi S., Stern-Ginossar N., Achdout H., Ghadially H., Dor Y., Nir T., Doviner V., Hershkovitz O., Mendelson M., Naparstek Y., Mandelboim O.: The activating receptor NKp46 is essential for the development of type 1 diabetes. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 121-128
- [19] Hamada H., Hiroi T., Nishiyama Y., Takahashi H., Masunaga Y., Hachimura S., Kaminogawa S., Takahashi-Iwanaga H., Iwanaga T., Kiyono H., Yamamoto H., Ishikawa H.: Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J. Immunol.*, 2002; 168: 57-64
- [20] Hsu H.C., Yang P.A., Wang J., Wu Q., Myers R., Chen J., Yi J., Guentert T., Tousson A., Stanus A.L., Le T.L., Lorenz R.G., Xu H., Kolls J.K., Carter R.H.: Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat. Immunol.*, 2008; 9: 166-175
- [21] Huntington N.D., Vosshenrich C.A., Di Santo J.P.: Developmental pathways that generate natural-killer-cell diversity in mice and humans. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007; 7: 703-714
- [22] Hurst S.D., Muchamuel T., Gorman D.M., Gilbert J.M., Clifford T., Kwan S., Menon S., Seymour B., Jackson C., Kung T.T., Brieland J.K., Zurawski S.M., Chapman R.W., Zurawski G., Coffman R.L.: New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J. Immunol.*, 2002; 169: 443-453
- [23] Koyasu S., Moro K.: Natural «helper» cells in the lung: good or bad help? *Immunity*, 2012; 36: 317-319
- [24] Lane P., Kim M.Y., Withers D., Gaspal F., Bekiaris V., Desanti G., Khan M., McConnell F., Anderson G.: Lymphoid tissue inducer cells in adaptive CD4 T cell dependent responses. *Semin. Immunol.*, 2008; 20: 159-163
- [25] Lanier L.L., Le A.M., Civin C.I., Loken M.R., Phillips J.H.: 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: 4480-4486
- [26] Loza M.J., Zamai L., Azzoni L., Rosati E., Perussia B.: Expression of type 1 (interferon γ) and type 2 (interleukin-13, interleukin-5) cytokines at distinct stages of natural killer cell differentiation from progenitor cells. *Blood*, 2002; 99: 1273-1281
- [27] Luci C., Reynders A., Ivanov I.I., Cognet C., Chiche L., Chasson L., Hardwigsen J., Anguiano E., Banchereau J., Chaussabel D., Dalod M., Littman D.R., Vivier E., Tomasello E.: Influence of the transcription factor

- RORyt on the development of NKp46+ cell populations in gut and skin. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 75-82
- [28] Mebius R.E.: Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003; 3: 292-303
- [29] Mebius R.E., Rennert P., 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: 493-504
- [30] Mękal A., Trzeciak-Ryczek A., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Natural Th2 (nTh2) cells, interleukin 36 and interleukin 37 – new elements of innate immunity. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2011; 36: 113-116
- [31] Mękal A., Trzeciak-Ryczek A., Tokarz-Deptuła B., Działo J., Deptuła W.: Nowe elementy odporności wrodzonej. *Postępy Biol. Kom.*, 2011; 38: 349-357
- [32] Molofsky A.B., Nussbaum J.C., Liang H.E., Van Dyken S.J., Cheng L.E., Mohapatra A., Chawla A., Locksley R.M.: Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J. Exp. Med.*, 2013; 210: 535-549
- [33] Moro K., Yamada T., Tanabe M., Takeuchi T., Ikawa T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Fujii H., Koyasu S.: Innate production of T_H2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit⁺Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature*, 2010; 463: 540-544
- [34] Neill D.R., Wong S.H., Bellosi A., Flynn R.J., Daly M., Langford T.K., Bucks C., Kane C.M., Fallon P.G., Pannell R., Jolin H.E., McKenzie A.N.: Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*, 2010; 464: 1367-1370
- [35] Niedźwiedzka-Rystwej P., Herberg M., Deptuła W.: Biology and role of NK cells – selected data. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2012; 37: 399-404
- [36] Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y.: The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 2008; 28: 454-467
- [37] Owyang A.M., Zaph C., Wilson E.H., Guild K.J., McClanahan T., Miller H.R., Cua D.J., Goldschmidt M., Hunter C.A., Kastelein R.A., Artis D.: Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 843-849
- [38] Price A.E., Liang H.E., Sullivan B.M., Reinhardt R.L., Eisle C.J., Erle D.J., Locksley R.M.: Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 11489-11494
- [39] Ribeiro V.S., Hasan M., Wilson A., Boucontet L., Pereira P., Lesjean-Pottier S., Satoh-Takayama N., Di Santo J.P., Vosshenrich C.A.: Thymic NK Cells develop independently from T cell precursors. *J. Immunol.*, 2010; 185: 4993-4997
- [40] Saenz S.A., Siracusa M. C., Perrigoue J.G., Spencer S.P., Urban J.F. Jr., Tocker J.E., Budelsky A. L., Kleinschek M.A., Kastelein R.A., Kamabayashi T., Bhandoola A., Artis D.: IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes TH2 cytokine responses. *Nature*, 2010; 464: 1362-1366
- [41] Sanos S.L., Bui V.L., Mortha A., Oberle K., Heners C., Johner C., Dieffenbach A.: RORyt and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46+ cells. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 83-91
- [42] Satoh-Takayama N., Dumoutier L., Lesjean-Pottier S., Ribeiro V.S., Mandelboim O., Renaud J.C., Vosshenrich C.A., Di Santo J.P.: The natural cytotoxicity receptor NKp46 is dispensable for IL-22-mediated innate intestinal immune defense against *Citrobacter rodentium*. *J. Immunol.*, 2009; 183: 6579-6587
- [43] Satoh-Takayama N., Lesjean-Pottier S., Vieira P., Sawa S., Eberl G., Vosshenrich C.A.J., Di Santo J.P.: IL-7 and IL-15 independently program the differentiation of intestinal CD3-NKp46+ cell subsets from Id2-dependent precursors. *J. Exp. Med.*, 2010; 207: 273-280
- [44] Satoh-Takayama N., Vosshenrich C.A., Lesjean-Pottier S., Sawa S., Lochner M., Rattis F., Mention J.J., Thiam K., Cerf-Bensussan N., Mandelboim O., Eberl G., Di Santo J.P.: Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity*, 2008; 29: 958-970
- [45] Sawa S., Cherrier M., Lochner M., Satoh-Takayama N., Jörg Fehling H., Langa F., Di Santo J.P., Eberl G.: Lineage relationship analysis of RORyt+ innate lymphoid cells. *Science*, 2010; 330: 665-669
- [46] Scandella E., Bolinger B., Lattmann E., Miller S., Favre S., Littman D.R., Finke D., Luther S.A., Junt T., Ludewig B.: Restoration of lymphoid organ integrity through the interaction of lymphoid tissue-inducer cells with stroma of the T cell zone. *Nat. Immunol.*, 2008; 9: 667-675
- [47] Schmutz S., Bosco N., Chappaz S., Boyman O., Acha-Orbea H., Ceredig R., Rolink A.G., Finke D.: Cutting edge: IL-7 regulates the peripheral pool of adult RORyt+ lymphoid tissue inducer cells. *J. Immunol.*, 2009; 183: 2217-2221
- [48] Spits H., Artis D., Colonna M., Dieffenbach A., Di Santo J.P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N., Mebius R.E., Powrie F., Vivier E.: Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013; 13: 145-149
- [49] Spits H., Cupedo T.: Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships and function. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012; 30: 647-675
- [50] Spits H., Santo J.P.: The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nature Immunol.*, 2011; 11: 21-27
- [51] Sun Z., Unutmaz D., Zou R.U., Sunshine M.J., Pierani A., Brenner-Morton S., Mebius R.E., Littman D.R.: Requirement for RORyt in thymocyte survival and lymphoid organ development. *Science*, 2000; 288: 2369-2373
- [52] Trinchieri G.: Biology of natural killer cells. *Adv. Immunol.*, 1989; 47: 187-376
- [53] Tsuji M., Suzuki K., Kitamura H., Maruya M., Kinoshita K., Ivanov I.I., Itoh K., Littman D.R., Fagarasan S.: Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*, 2008; 29: 261-271
- [54] van de Pavert S.A., Mebius R.E.: New insights into the development of lymphoid tissues. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 664-674
- [55] Vosshenrich C.A., Di Santo J.P.: Developmental programming of natural killer and innate lymphoid cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013; 25: 130-138
- [56] Vosshenrich C.A., García-Ojeda M.E., Samson-Villéger S.I., Pasqualeto V., Enault L., Richard-Le Goff O., Corcuff E., Guy-Grand D., Rocha B., Cumano A., Rogge L., Ezine S., Di Santo J.P.: A thymic pathway of mouse natural killer cell development characterized by expression of GATA-3 and CD127. *Nat. Immunol.*, 2006; 7: 1217-1224
- [57] Walker J.A., Barlow J.L., McKenzie A.N.: Innate lymphoid cells – how did we miss them?. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013; 13: 75-87
- [58] Walker J.A., McKenzie A.N.: Development and function of group 2 innate lymphoid cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013; 25: 148-155
- [59] Wolk K., Witte E., Witte K., Warszawska K., Sabat R.: Biology of interleukin-22. *Semin. Immunopathol.*, 2010; 32: 17-31
- [60] Yokota Y., Mansouri A., Mori S., Sugawara S., Adachi S., Nishikawa S., Gruss P.: Development of peripheral lymphoid organs and natural killer cells depends on the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nature*, 1999; 397: 702-706
- [61] Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M., Hu Y., Sa S.M., Gong Q., Abbas A.R., Modrusan Z., Ghilardi N., de Sauvage F.J., Ouyang W.: Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat. Med.*, 2008; 14: 282-289

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.