

Células linfoides innatas: actualización de avances en inmunología

Yadel Centeno-Ureña¹ y Alejandro Ulloa-Morales²

¹Hospital San Francisco de Asís, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica

²Instituto Max Planck para Fisiología Molecular, Dortmund, Alemania

Correspondencia: yadecentenou@gmail.com

Recibido: 25/08/2020; aceptado para publicación: 02/03/2021

Resumen

Las células linfoides innatas (CLIs) son un nuevo grupo de células inmunes definidas por la falta de receptores antígeno-específicos y la ausencia de selección clonal al ser estimuladas. Como respuesta a señales tisulares, las CLIs producen citoquinas que dirigen la respuesta inmune adaptativa de forma específica al tipo de lesión. Actualmente, las CLIs son clasificadas en tres grupos según su fenotipo y funciones. A pesar de que aún no se conocen claramente las interacciones entre el microambiente tisular y el papel que desempeñan las CLIs en la regulación de los tejidos grasos y la termogénesis, el conocimiento generado por su estudio puede resultar en nuevas opciones terapéuticas para la regulación y optimización de las respuestas inmunes.

Palabras clave

Células linfoides innatas, citoquinas, respuesta innata, respuesta adaptativa, termogénesis

Abstract

Innate lymphoid cells (ILCs) are a new group of immune cells defined by the lack of antigen-specific receptors and the absence of clonal selection when stimulated. In response to tissue signals, ILCs produce cytokines that target the adaptive immune response specifically to the type of injury. ILCs are currently classified into three groups according to their phenotype and functions. Although the interactions between the tissue microenvironment and the role that CLIs play in the regulation of fatty tissues and thermogenesis are still not clear, the knowledge generated by their study may result in new therapeutic options for the regulation and optimization of immune responses.

Keywords

Innate lymphoid cells, cytokines, innate response, adaptive response, thermogenesis

Introducción

Avances en la identificación de nuevos tipos de células inmunes han resultado en la caracterización de un fenotipo que se encuentra a nivel intermedio de la clasificación clásica, entre «innato» y «adaptativo». Conocidas como células linfoides innatas (CLIs), se ha postulado que pueden servir como un tipo de enlace entre los dos brazos de la inmunidad, dado que se consideran una especie de imagen especular de los fenotipos y las funciones de las células T, pero sin expresar los marcadores y receptores de antígeno específicos adquiridos. A pesar de compartir el origen del desarrollo con las células T de la respuesta adaptativa, las CLIs no experimentan una selección y expansión clonales cuando son estimuladas (1).

Las CLIs participan en la primera línea de defensa del sistema inmune, activándose mediante señales de estrés, compuestos microbianos o citoquinas del tejido circundante, en lugar de ser mediante estimulación antigénica, como las células NKT invariantes y los subconjuntos de células $T\gamma\delta$. Este modo de activación hace que las CLIs sean células altamente reactivas y efectores tempranos durante la respuesta inmune ya que expresan citoquinas efectoras asociadas con las células T. Las CLIs han demostrado simultáneamente su importancia en la modulación de la defensa adaptativa en la regulación de las respuestas de tipo 1 (células Th1), tipo 2 (células Th2) y tipo 3 (células Th17) (1, 2).

En este artículo, se resumen avances recientes en el campo de las CLIs, se hace énfasis particularmente en el posible papel de las CLIs en la termogénesis y en la regulación del tejido adiposo.

Origen y desarrollo de las CLIs

Se ha determinado que las CLIs provienen de un progenitor linfoide común (PLC) en el hígado fetal durante el desarrollo. Después del nacimiento, migran a la médula ósea (3,4,5). Dependiendo de las señales en el tejido, el PLC puede dar lugar a precursores de células T, B, NK y CLIs. El desarrollo de CLIs a partir de precursores, así como las interacciones directas con el microambiente, implica una etapa de restricción de linaje, donde se refuerza el potencial de las CLIs mediante la expresión coordinada de factores de transcripción específicos que activan o reprimen genes críticos para la diferenciación de linfocitos específicos de un subconjunto dado, sin la expresión de marcadores clásicos de células B y T. Para el desarrollo de las CLIs, se ha demostrado que varios factores de transcripción son críticos en la etapa precursora de estas células, entre los cuales destacan Id2, el factor nuclear regulado por la IL-3 (NFIL3) y la proteína de unión a GATA 3 (GATA3), entre otros (1, 6, 7, 8).

Una vez generadas, las CLIs maduras circulan en la sangre y entran a los tejidos mediante moléculas de adhesión y señales químicas (quimioquinas), de forma similar a las estrategias seguidas por las células T (1, 2, 3). Sin embargo, se ha observado que los precursores de las CLIs y células NK, también pueden abandonar el hígado fetal o la médula ósea y completar su maduración en respuesta a las señales locales, de la misma manera que las células T inmaduras se diferencian en los diferentes subconjuntos efectores ante señales de infección o daño tisular (6, 9). Desde este punto de vista, los precursores de las CLIs han sido reconocidos como los homólogos innatos de las células T inmaduras (1, 2).

Las CLIs poseen una morfología similar a la del linfocito y se han definido inicialmente como células CD127⁺ de linaje negativo, y carecen de la expresión de marcadores de

células inmunes como el CD3; sin embargo, recientes investigaciones han identificado CLIs humanas no clásicas para CD127 y CLIs de ratón CD127⁻. Por lo que, hasta hoy, no hay una manera de determinar con precisión cuáles marcadores pertenecen al «linaje» de las CLI, además de que es difícil determinar qué significa «linaje» para los diferentes equipos de investigación (1, 2, 10). Por otro lado, tampoco se entiende completamente cómo se desarrollan los diferentes tipos de CLIs, sin embargo, se han identificado mediadores como el ácido retinoico (11, 12) y ligandos del receptor de hidrocarburos de aril (AHR), que podrían ser determinantes para la generación de CLIs a partir del precursor común (13).

Clasificación de las CLIs

Se ha propuesto una clasificación en tres grupos dependiendo del tipo de citoquinas producidas y los factores de transcripción que regulan su desarrollo y función. Actualmente, el denominador común en su clasificación es la ausencia de receptores recombinados, así como de marcadores típicos de células mieloides y dendríticas. Históricamente, las poblaciones de CLIs prototípicas han sido las células NK, las cuales complementan la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8⁺. La otra población de células reconocidas como CLIs son las células inductoras de tejido linfoide (LTi), que inducen el desarrollo de nódulos linfáticos y placas de Peyer (14).

Las CLIs del grupo 1 (CLI1) se definen por su capacidad para producir interferón- γ (IFN γ) y se encuentran asociadas a las células T helper 1 (Th1). Las CLI1 incluyen el subconjunto de células NK productoras de IFN γ y factor de necrosis tumoral- α (TNF α), así como células no citotóxicas productoras de IFN γ e identificadas por la expresión del factor de transcripción T-bet a través de la activación del transductor de señal y activador de transcripción 1 (STAT1) (15, 16). Las células NK han sido consideradas el equivalente

innato de la respuesta de célula T citotóxica; estas pueden ser encontradas en muchos tejidos y están en continua circulación sistémica. Las CLI1 residen en distintos tipos de tejidos como el bazo, hígado, glándulas salivales, cavidad peritoneal, intestino, útero y mucosas (17, 18).

Las CLIs del grupo 2 (CLI2) funcionan mediante la liberación de citoquinas asociadas a células T helper 2 (Th2), que incluyen las interleucinas IL-5, IL-13 e IL-4 (1, 18). En este caso, GATA3 y el receptor nuclear huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico alfa (ROR α) son los factores de transcripción que intervienen durante su diferenciación (15, 16, 18). Las CLI2 son residentes de tejidos similares a las CLI1 y se encuentra en los tejidos de la mucosa, incluidos el intestino y los pulmones (18).

Las CLIs del grupo 3 (CLI3) se subdividen en dos grupos, esto depende de la presencia o ausencia de receptores naturales de citotoxicidad (RNCs), un tipo de receptores originalmente descritos en células NK, involucrados en el reconocimiento no restringido por CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) de células tumorales. Son capaces de producir las citoquinas asociadas a la respuesta de células Th17 tales como IL-17 e IL-22 (15) dependientes de la activación del receptor nuclear huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico gamma T (ROR γ t). Este subgrupo celular innato se ha dividido en dos dominios ligeramente distintos y funcionales: células inductoras de tejido linfoide (LTi) y CLI3 no-LTi (16).

En el caso de las células LTi, son críticas para el desarrollo de órganos linfoides secundarios y tejidos linfoides aislados, como las placas de Peyer, durante el desarrollo fetal (7, 19). También se encuentran en etapa adulta, pero sin generar tejido linfoide nuevo (20). Las CLI3 tienen una amplia distribución de tejidos y residen en los tejidos de la

mucosa como en el tracto intestinal interactuando con la microbiota y órganos linfoides asociados (18).

Actualmente, se ha propuesto que la clasificación de las CLIs se amplíe a cinco subconjuntos para reflejar sus distintas vías de desarrollo: células NK, CLI1, CLI2, CLI3 y células LTi (16).

Contexto inmune y activación de las CLIs

En términos del contexto inmune, existen tres niveles de inmunidad. El primero se da a nivel de tejidos, donde se emiten señales (citoquinas) cuando ocurren lesiones, así se alerta al siguiente nivel, donde las células de la inmunidad innata reaccionan directamente a las señales y luego dirigen la respuesta inmune al sistema más adaptado para responder al tipo de lesión. Finalmente, la respuesta adaptativa genera memoria inmune en forma de linfocitos B y T específicos.

Al ser residentes de los tejidos, las células dendríticas (DCs) funcionan como «coordinadoras» de la respuesta inmune; estas se desarrollan a partir de células precursoras hematopoyéticas para posteriormente ejecutar su función en el procesamiento de antígenos a través del complejo principal de histocompatibilidad. Las DCs activadas viajan a los ganglios linfáticos localizados en sitios anatómicos con el antígeno procesado en su superficie celular para ser presentados a linfocitos T no estimulados. Dichas respuestas se encuentran influenciadas por los tipos de marcadores de superficie celular, los factores de transcripción expresados y las citoquinas producidas. Se considera que cada subconjunto está optimizado para desafíos microbianos específicos, de esta forma son clasificadas en inmunidad de tipo I, II y III, donde cada tipo de inmunidad corresponde a subconjuntos específicos de CLIs y DCs que generan una respuesta inmune innata primaria, que a su vez conduce a un esfuerzo coordinado para cebar un subconjunto

de linfocitos T para la respuesta inmune adaptativa adecuadamente diferenciada (Th1, Th2, Th17) (1).

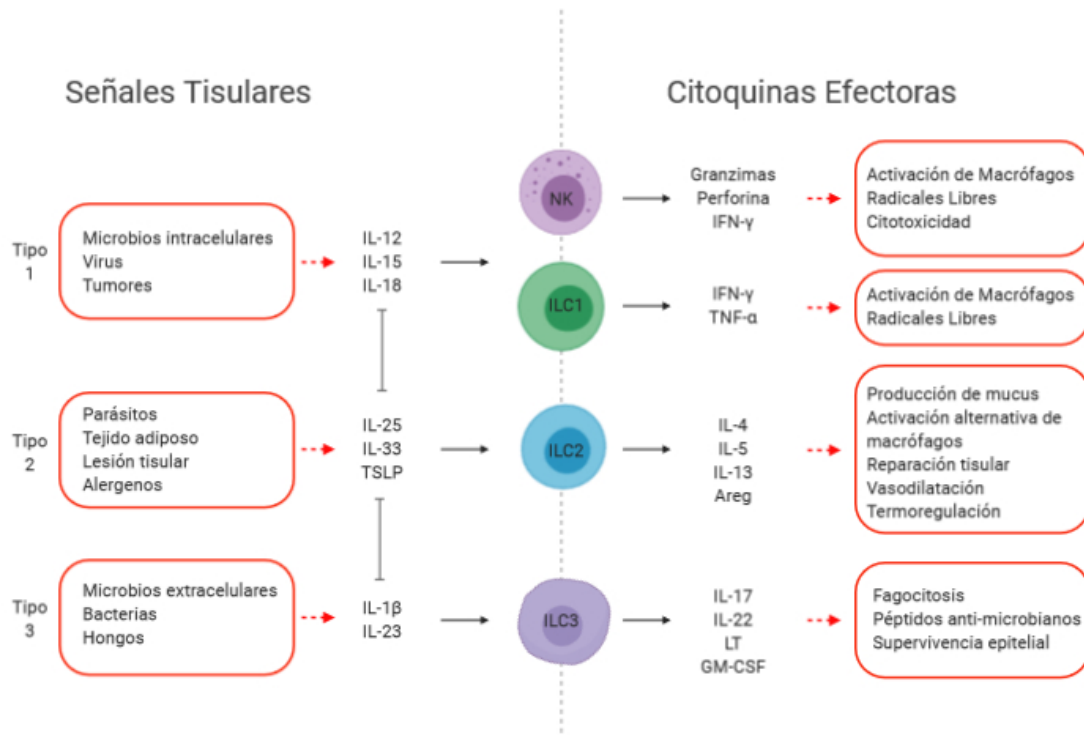


Figura 1. Las señales de tejidos lesionados o amenazados se expanden y activan células NK, ILC1, ILC2 o ILC3. Tomado y adaptado de (1).

La inmunidad tipo I protege contra los patógenos intracelulares y tumores. Se puede dividir en dos tipos de respuestas: (a) una respuesta citotóxica dirigida por células NK, linfocitos T CD8 + y algunos subconjuntos de DCs como las células plasmacitoides, y (b) una defensa intracelular a cargo de CL11 y linfocitos Th1. Las células dendríticas producen e inducen citoquinas como la IL-12, IL-15 e IL-18. Estas citoquinas inducidas activan tanto a las CL11 como a las Th1 presentes en el tejido a través de sus receptores para producir citoquinas efectoras (21).

Como es ampliamente conocido, la respuesta citotóxica dirigida por las células NK se encuentra entre las primeras respuestas a la infección viral; estas expresan receptores para

las citocinas proinflamatorias IL-12, secretadas por macrófagos y DCs, IL-15 e IL-18, las cuales son producidas por otros linajes durante la infección viral y son importantes para la activación de las células NK (21). A través de su producción de IFN- γ , activa los macrófagos por vía clásica para la fagocitosis, así se previene la propagación viral mediante la liberación y acción de especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico y aumento de enzimas lisosomales; de esta forma se retroalimenta la respuesta tipo I. Por otro lado, las CL11 y Th1 intervienen en la defensa intracelular junto con subconjuntos de DCs. La producción de IL-12 por parte de las DCs activa las CL11 para impulsar la producción de IFN γ , y así promover indirectamente la respuesta Th1. De la misma manera, las CL11 al secretar grandes cantidades de IFN γ proporcionan señales inflamatorias para activar las células Th1 (22) más rápidamente de lo que las células NK responden a varios virus, entre ellos citomegalovirus y el virus de la influenza (23, 24, 25).

Tanto CL11 y Th1 participan en la producción de IFN- γ y TNF- α producto de las señales de IL-12, IL-15 e IL-18. Se sabe que la activación del factor T-bet reprime directamente la polarización hacia Th2; sin embargo, aún se desconoce si participa de manera semejante para la represión de CL12 (26). Las respuestas Th1 y CL11 residentes de tejido adiposo también se han relacionado con ciertas patologías inflamatorias intestinales, diabetes y obesidad en respuesta a la producción de citocinas proinflamatorias locales desreguladas (27).

La inmunidad tipo 2 es inducida por parásitos grandes como helmintos, sustancias ambientales como alérgenos, por lesiones tisulares, y sirven también como reguladora sistémica de la homeostasis (5, 8, 21). Las CL12 y DCs, junto con las células Th2, desempeñan papeles importantes en el mantenimiento de la inmunidad de barrera tipo 2. La inducción de citoquinas IL-25 e IL-33 se encargan de activar CL12 para producir citoquinas efectoras como IL-4, IL-5 y IL-13 (28). Esto conduce a la producción de

mucus, activación de macrófagos por vía alterna, producción de colágeno en el tejido y vasodilatación. Este tipo de inmunidad está modulada por las citoquinas IL-5 e IL-13, las cuales refuerzan la producción de IL-4, que se requiere para la diferenciación específica de los linfocitos a Th2 (21). Por otro lado, GATA3 es esencial para el desarrollo de ambos linajes, innato y adaptativo, e impulsa la producción de IL-5 e IL-13, que, al unirse directamente a la región promotora de estos genes, condiciona la reducción de la producción de estas mismas citoquinas (29, 30). Sin embargo, los procesos mediante los cuales se autorregula esta respuesta no se encuentran completamente dilucidados.

La inmunidad tipo 3 es inducida por microbios extracelulares como bacterias y hongos. La secreción de IL-1 β e IL-23 por parte de DCs activan CLIs tipo 3 para producir citoquinas efectoras. En las respuestas CLI3, las LTi producen IL-17, IL-22 y GM-CSF, mientras que los subconjuntos RNC⁺ producen IL-22, en tanto que en el caso de los RNC, producen IFN- γ y TNF- α adicionalmente a IL-17A y IL-22 (31). Sin embargo, se requieren más estudios para aclarar los subconjuntos de CLI3 según la expresión de RNCs y la plasticidad de estas células, dado que las frecuencias de CLI3 RNC⁺ y CLI3 RNC⁻ cambian de acuerdo con la elección del marcador RNC utilizado para su identificación. Ante este panorama, las CLI3 contribuyen significativamente a la diferenciación de respuestas Th17 observadas en muchas infecciones, conduciendo a la activación de fagocitos como los neutrófilos para la eliminación de microorganismos extracelulares, a la producción de péptidos antimicrobianos por las células epiteliales y al refuerzo de la supervivencia epitelial, que es una de las barreras contra los microorganismos extracelulares (32).

Las CLI3, DCs y las células Th17 no solo están asociadas con la defensa contra patógenos y hongos extracelulares, se ha señalado que también pueden contribuir a la homeostasis de los tejidos (21). Las CLI3 tipo LTi también expresan tanto heterotrímeros de

linfotoxina unidos a membrana (LT α 1 β 2) como homotrómeros de linfotoxina α solubles (LT α 3), los cuales se ha observado que no solo promueven el desarrollo de tejido linfoide, sino que también estarían relacionadas a la regulación de las respuestas de IgA *in situ* (33). La desregulación de estas células, CLI3 y Th17, a menudo resulta en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, la psoriasis y la enfermedad de Crohn (34-38).

CLIs y plasticidad celular

Aunque tanto las CLIs como las DCs y los linfocitos Th mencionados en esta revisión se pueden dividir en subconjuntos, cada uno contribuyendo a la respuesta inmune en varios contextos, múltiples estudios han demostrado que puede existir una considerable plasticidad entre los subconjuntos y sus respuestas. Dicha plasticidad se ha observado tanto en ratones como en humanos (18, 21, 39).

El límite entre los subtipos de CLIs últimamente se ha vuelto más definido, sin embargo, siguen demostrando poseer un alto grado de plasticidad puesto que dependen de estimulantes químicos y biológicos de su entorno inmediato para direccionarse a un tipo de respuesta u otra, según el entorno que experimenten (40). Por ejemplo, estudios han demostrado que, bajo ciertas condiciones inflamatorias, CLI2 y CLI3 pueden expresar T-bet, produciendo citoquinas tipo Th1 (41, 42). Cuando las condiciones lo permitan, estos CLI1 recién generados pueden revertir a los fenotipos iniciales. En el caso de las células Th1, se ha observado que recientemente polarizadas pueden comenzar a producir IL-4, cesar la producción de IFN- γ y convertirse en células similares a Th2 tras el tratamiento con IL-4 *in vitro* o infección por helmintos *in vivo* (43). Es probable que esta plasticidad celular sea esencial para la generación de respuestas óptimas contra los patógenos en un momento dado y el mantenimiento de la integridad del tejido. Sin embargo, también se ha identificado una población de células que expresan ROR γ t y T-bet que podían inducir

citoquinas tanto de respuesta inmune tipo I como de tipo III en pacientes con enfermedad de Crohn (34, 36).

De especial atención ha sido el subtipo CLI3 por su aparente mayor plasticidad (44). Bajo tratamiento *in vitro* con IL-2 o IL-5, las CLI3 han demostrado transformarse al fenotipo CLI1 productoras de IFN- γ (21, 45). De manera similar, mediante la estimulación con IL-25 o la exposición al ligando Notch, CLI2 también ha secretado IL-17 transformando su fenotipo original al de CLI3 (21, 46, 47).

CLIs: regulación de tejidos grasos y termogénesis

Se ha postulado que las CLI2 juegan un papel muy importante en la regulación de los tejidos grasos y la termogénesis. La observación de la liberación de IL-5 e IL-13 por las CLI2 en el intestino delgado, incrementada por la ingesta de alimentos genera fluctuaciones en los niveles de eosinófilos circulantes durante el día (48), ha llevado a investigadores a cuestionarse si la secreción de estas citoquinas y otros mediadores importantes como los péptidos de metionina-encefalina por las CLI2 de tejido adiposo también fluctúa con la ingesta de alimentos. Lo cual, de ser así, permitiría la sincronización de la función del tejido adiposo con la ingesta de alimentos a través de la regulación inmunológica (2).

Los tejidos adiposos proporcionan una fuente crítica de calor para proteger a los mamíferos contra la hipotermia, en particular el tejido adiposo marrón, el cual se encuentra principalmente en niños y desaparece con el crecimiento, mientras que el tejido adiposo blanco puede transformarse en «*beige*» (2, 49). Los tejidos adiposos marrón y *beige* se especializan en la producción de calor, al desacoplar la cadena de transporte de electrones a nivel mitocondrial. La exposición al frío, detectada por el sistema nervioso central, provoca una respuesta neurológica tipo simpática a depósitos adiposos marrones

y blancos. La norepinefrina secretada por neuronas simpáticas se une a los receptores beta-adrenérgicos en los adipocitos y desencadena una cascada de señalización que conduce a un aumento en la expresión de genes termogénicos, específicamente la proteína desacoplante 1 (UCP1) y las vías asociadas a lipólisis, las cuales actúan a nivel del tejido adiposo y generan el desacople entre la producción de energía química (ATP) y calor (50). Esto resulta en un cambio del tejido adiposo blanco en *beige* y la consecuente producción de calor. Estudios recientes han postulado que estas catecolaminas también podrían inducir un cambio del tejido adiposo de blanco a marrón, generando calor en lugar de ATP, a través de la activación alternativa de los macrófagos en respuesta a la estimulación de IL-4 producida por los eosinófilos, así como de la IL-5 e IL-13 producidas por las ILC2 residentes de tejidos adiposos (1, 50). Sin embargo, otros investigadores señalaron que los macrófagos activados alternativamente no sintetizan cantidades relevantes de catecolaminas en ratones deficientes (*«knock-out»*) en UCP1 y en el receptor de la IL-4 tratados crónicamente con IL-4, por lo que consideran poco probable que al menos estas células desempeñen un papel directo en el metabolismo de los adipocitos o la termogénesis adaptativa (51).

A pesar de que no se ha determinado con certeza cómo la regulación de la energía en el cuerpo para producir calor está relacionada con las respuestas inmunes, las CLIs constituyen objetivos prometedores para una mejor comprensión de mecanismos vitales como la termogénesis.

Conclusiones

La compleja interacción entre el microambiente, las CLIs, DCs y la inmunidad adaptativa aún está lejos de ser completamente descifrada. La comprensión de estas redes reguladoras permitirá elucidar el potencial de las CLIs para regular o mejorar los distintos

tipos de respuestas inmunes. Esto puede ser de gran utilidad en nuevas estrategias de prevención y terapia.

A pesar de los avances en investigación, muchos estudios no son concluyentes sobre si la capacidad diferencial para inducir una respuesta de CLI o Th se debe simplemente a que el mismo subconjunto está respondiendo a una señalización extracelular diferente o si realmente hay una conversión de subconjunto impulsada por la expresión diferencial de factores de transcripción que definen el linaje. Es decir, la mayoría de los estudios de plasticidad se han centrado en la plasticidad funcional sin investigar los cambios en el perfil transcripcional en los diferentes subconjuntos de estas células.

La actividad de las CLIs puede aprovecharse para mejorar las respuestas contra los patógenos y tumores, durante la vacunación y la inmunoterapia, o inhibirse para prevenir la autoinmunidad o alergias. Los datos recientes también muestran que el papel de las CLIs se extiende más allá de la inmunidad, como en funciones fisiológicas a través de la regulación del metabolismo de las grasas y la temperatura corporal.

Referencias

1. Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN. Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science*. 2015; 348(6237), aaa6566.
2. Bénézec C, Jackson-Jones LH. ILC2 Orchestration of Local Immune Function in Adipose Tissue. *Frontiers in immunology*. 2008; 10 (171).
3. Klose C, Flach M, Möhle 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(2), 340–356.
4. Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, Bendelac A. A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature*. 2014; 508(7496), 397–401.
5. Wong SH, Walker JA, Jolin HE, Drynan LF, Hams E, Camelo A, et al. Transcription factor ROR α is critical for nuocyte development. *Nature immunology*. 2012; 13(3), 229–236.
6. Cherrier M, Sawa S, Eberl G. Notch, Id2, and ROR γ t sequentially orchestrate the fetal development of lymphoid tissue inducer cells. *The Journal of experimental medicine*. 2012; 209(4), 729–740.
7. Geiger TL, Abt MC, Gasteiger G, Firth MA, O'Connor MH, Geary CD, et al. Nfil3 is crucial for development of innate lymphoid cells and host protection against

- intestinal pathogens. *The Journal of experimental medicine*. 2012; 211(9), 1723–1731.
8. Serafini N, Klein Wolterink RG, Satoh-Takayama, N, Xu W, Vosshenrich, CA, Hendriks RW, et al. Gata3 drives development of ROR γ t⁺ group 3 innate lymphoid cells. *The Journal of experimental medicine*. 2014; 211(2), 199–208.
 9. Yokota Y, Mansouri A, Mori S, Sugawara S, Adachi S, Nishikawa S, et al. Development of peripheral lymphoid organs and natural killer cells depends on the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nature*. 1999; 397(6721), 702–706.
 10. Trabanelli S, Gomez-Cadena A, Salomé B, Michaud K, Mavilio D, Landis BN, et al. Human innate lymphoid cells (ILCs): Toward a uniform immune-phenotyping. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*. 2018; 94(3), 392–399.
 11. Spencer SP, Wilhelm C, Yang Q, Hall JA, Bouladoux N, Boyd A, et al. Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity. *Science*. 2014; 343(6169), 432–437.
 12. Van de Pavert SA, Ferreira M, Domingues RG, Ribeiro H, Molenaar R, Moreira-Santos L, et al. Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity. *Nature*. 2014; 508(7494), 123–127.
 13. Li S, Bostick JW, Zhou L. Regulation of Innate Lymphoid Cells by Aryl Hydrocarbon Receptor. *Frontiers in immunology*. 2018; 8, 1909.
 14. Mebius RE, Rennert P, Weissman IL. Developing lymph nodes collect CD4⁺CD3⁻LTbeta⁺ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity*. 1997; 7(4), 493–504.
 15. Spits H, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nature reviews. Immunology*. 2013; 13(2), 145–149.
 16. Miller D, Motomura K, Garcia-Flores V, Romero R, Gomez-Lopez N. Innate Lymphoid Cells in the Maternal and Fetal Compartments. *Frontiers in immunology*. 2018; 9, 2396.
 17. Cortez VS, Colonna M. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. *Immunology letters*. 2016; 179, 19-24.
 18. Ivanova DL, Denton SL, Fettel KD, Sondgeroth, KS, Munoz Gutierrez J, Bangoura B, et al. Innate Lymphoid Cells in Protection, Pathology, and Adaptive Immunity During Apicomplexan Infection. *Frontiers in immunology*. 2019; 10, 196.
 19. Adachi S, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa S. Three distinctive steps in Peyer's patch formation of murine embryo. *International immunology*. 1997; 9(4), 507–514.
 20. Zhong C, Zheng M, Zhu J. Lymphoid tissue inducer-A divergent member of the ILC family. *Cytokine & growth factor reviews*. 2018; 42, 5–12.
 21. Bagadia P, Huang X, Liu TT, Murphy KM. Shared Transcriptional Control of Innate Lymphoid Cell and Dendritic Cell Development. *Annual review of cell and developmental biology*. 2019; 35, 381–406.
 22. Sojka DK, Plougastel-Douglas B, Yang L, Pak-Wittel MA, Artyomov MN, Ivanova Y, et al. Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells. *eLife*. 2014; 3, e01659.
 23. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*. 2015; 517(7534), 293–301.
 24. Serafini N, Vosshenrich CA, Di Santo, JP. Transcriptional regulation of innate lymphoid cell fate. *Nature reviews. Immunology*. 2015; 15(7), 415–428.

25. Weizman OE, Adams NM, Schuster IS, Krishna C, Pritykin Y, Lau C, et al. ILC1 Confer Early Host Protection at Initial Sites of Viral Infection. *Cell*. 2017; 171(4), 795–808.e12.
26. Zhu J, Jankovic D, Oler AJ, Wei G, Sharma S, Hu G, et al. The transcription factor T-bet is induced by multiple pathways and prevents an endogenous Th2 cell program during Th1 cell responses. *Immunity* 2012; 37(4), 660–673.
27. O'Sullivan TE, Rapp M, Fan X, Weizman OE, Bhardwaj P, Adams NM, et al. Adipose-Resident Group 1 Innate Lymphoid Cells Promote Obesity-Associated Insulin Resistance. *Immunity*. 2016; 45(2), 428–441.
28. Von Moltke J, Locksley RM. I-L-C-2 it: type 2 immunity and group 2 innate lymphoid cells in homeostasis. *Current opinion in immunology*. 2014; 31, 58–65.
29. Yagi R, Zhu J, Paul WE. An updated view on transcription factor GATA3-mediated regulation of Th1 and Th2 cell differentiation. *International immunology*. 2011; 23(7), 415–420.
30. Yagi R, Zhong C, Northrup DL. The transcription factor GATA3 is critical for the development of all IL-7R α -expressing innate lymphoid cells. *Immunity*. 2014; 40(3):378-388.
31. Killig M, Glatzer T, Romagnani C. Recognition strategies of group 3 innate lymphoid cells. *Frontiers in immunology*. 2014; 5, 142.
32. Park, JH, Eberl G. Type 3 regulatory T cells at the interface of symbiosis. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*. 2018; 56(3), 163–171.
33. Melo-Gonzalez F, Hepworth MR. Functional and phenotypic heterogeneity of group 3 innate lymphoid cells. *Immunology*. 2017; 150(3), 265–275.
34. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *The Journal of experimental medicine*. 2007; 204(8), 1849–1861.
35. Raza A, Yousaf W, Giannella R, Shata MT. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Expert review of clinical immunology*. 2012; 8(2), 161–168.
36. Forkel M, Mjösberg J. Dysregulation of Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Current allergy and asthma reports*. 2016, 16 (10), 73.
37. Ruiz-Sánchez BP, Cruz-Zárate D, Estrada-García I, Wong-Baeza I. Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune [Innate lymphoid cells and their role in immune response regulation]. *Revista alergia Mexico*. 2017; 64 (3), 347–363.
38. Eken A, Yetkin MF, Vural A, Okus FZ, Erdem S, Azizoglu Z, et al. Fingolimod Alters Tissue Distribution and Cytokine Production of Human and Murine Innate Lymphoid Cells. *Frontiers in immunology*. 2019; 10, 217.
39. Robinette M, Fuchs A, Cortez VS, Lee JS, Wang Y, Durum SK, et al. Transcriptional programs define molecular characteristics of innate lymphoid cell classes and subsets. *Nature immunology*. 2015; 16(3), 306–317.
40. Lim AI, Verrier T, Vosshenrich CA, Di Santo JP. Developmental options and functional plasticity of innate lymphoid cells. *Current opinion in immunology* 2017; 44, 61–68.
41. Bal SM, Bernink JH, Nagasawa M, Groot J, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. *Nature immunology*. 2016; 17(6), 636–645.

42. Ohne Y, Silver JS, Thompson-Snipes L, Collet MA, Blanck JP, Cantarel B, et al. IL-1 is a critical regulator of group 2 innate lymphoid cell function and plasticity. *Nature immunology* 2016; 17(6), 646–655.
43. Panzer M, Sitte S, Wirth S, Drexler I, Sparwasser T, Voehringer D. Rapid in vivo conversion of effector T cells into Th2 cells during helminth infection. *Journal of immunology*. 2012; 188 (2), 615–623.
44. Cherrier DE, Serafini N, Di Santo JP. Innate Lymphoid Cell Development: A T Cell Perspective. *Immunity*. 2018; 48(6), 1091–1103.
45. Bernink JH, Krabbendam L, Germar K, de Jong E, Gronke K, Kofoed-Nielsen M, et al. Interleukin-12 and -23 Control Plasticity of CD127(+) Group 1 and Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Intestinal Lamina Propria. *Immunity*. 2015; 43(1), 146–160.
46. Huang Y, Guo L, Qiu J, Chen X, Hu-Li J, Siebenlist U, et al. IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1(hi) cells are multipotential 'inflammatory' type 2 innate lymphoid cells. *Nature immunology*. 2015; 16(2), 161–169.
47. Zhang K, Xu X, Pasha MA, Siebel CW, Costello A, Haczku A, et al. Cutting Edge: Notch Signaling Promotes the Plasticity of Group-2 Innate Lymphoid Cells. *Journal of immunology*. 2017; 198(5), 1798–1803.
48. Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, Cheng LE, Mohapatra A, Molofsky AB, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature*. 2013; 502(7470), 245–248.
49. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014; 157(6):1292-1308.
50. Kissig M, Shapira SN, Seale P. SnapShot: Brown and Beige Adipose Thermogenesis. *Cell*. 2016; 166(1), 258–258.e1.
51. Fischer K, Ruiz HH, Jhu, K, Finan B, Oberlin DJ, van der Heide V, et al. Alternatively activated macrophages do not synthesize catecholamines or contribute to adipose tissue adaptive thermogenesis. *Nature medicine*. 2017; 23(5), 623–630.