



Innate lymphoid cells and their role in immune response regulation

Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune

Bibiana Patricia Ruiz-Sánchez,^{1,2} David Cruz-Zárate,^{1,2} Iris Estrada-García,² Isabel Wong-Baeza²

Abstract

Innate lymphoid cells (ILCs) are lymphocytes lacking antigen recognition receptors and become activated in response to cytokines and through microbe-associated molecular pattern (MAMP) receptors. ILCs are found mainly in mucosal tissues and participate in the immune response against infections and in chronic inflammatory conditions. ILCs are divided in ILC-1, ILC-2 and ILC-3, and these cells have analogue functions to those of immune adaptive response lymphocytes Th1, Th2 and Th17. ILC-1 express T-bet, produce IFN γ , protect against infections with intracellular microorganisms and are related to inflammatory bowel disease immunopathology. ILC-2 express GATA3, produce IL-4, IL-5, IL-13 and amphiregulin, protect against parasitic infections and are related to allergy and obesity immunopathology. ILC-3 express ROR(γ t), produce IL-17 and IL-22, protect against fungal infections and contribute to tolerance to intestinal microbiota and intestinal repair. They are related to inflammatory bowel disease and psoriasis immunopathology. In general terms, ILCs maintain homeostasis and coadjuvate in the protection against infections.

Keywords: Innate lymphoid cells; Infection; Immune response; Chronic inflammation

Este artículo debe citarse como: 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. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):347-363

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Posgrado en Inmunología. Ciudad de México, México

²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Inmunología, Laboratorio de Inmunología Molecular II. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Isabel Wong-Baeza. mwongb@ipn.mx

Recibido: 2017-06-13

Aceptado: 2017-06-30

Resumen

Las células linfoides innatas (ILC) son linfocitos que carecen de receptores de reconocimiento de antígenos y se activan en respuesta a citocinas y a través de receptores de patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP). Las ILC se localizan preferentemente en las mucosas, y participan en la respuesta inmune contra infecciones y en enfermedades inflamatorias crónicas. Las ILC se dividen en ILC-1, ILC-2 e ILC-3, y estas células tienen funciones análogas a las de los linfocitos Th1, Th2 y Th17 de la respuesta inmune adaptativa. Las ILC-1 expresan T-bet, producen IFN γ , protegen contra infecciones con microorganismos intracelulares y están relacionados con la inmunopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Las ILC-2 expresan GATA3, producen IL-4, IL-5, IL-13 y anfirregulina, protegen contra infecciones parasitarias y se relacionan con la inmunopatología de la alergia y la obesidad. Las ILC-3 expresan ROR γ t, producen IL-17 e IL-22, protegen contra infecciones con hongos y participan en la tolerancia a la microbiota intestinal y en la reparación intestinal. Se relacionan con la inmunopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis. En términos generales, las ILC mantienen la homeostasis y coadyuvan en la protección contra las infecciones.

Palabras clave: Células linfoides innatas; Infección; Respuesta inmune; Inflamación crónica

Abreviaturas y siglas

AhR, receptor de aril hidrocarburos

BCR, receptor de linfocitos B

CD, cluster of differentiation

CRTH2, chemokine receptor homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes

DC, células dendríticas

GATA3, GATA binding protein 3

GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

IFN γ , interferón gamma

IL, interleucina

ILC, células linfoides innatas

KIR, killer-cell immunoglobulin-like receptors

KLRG1, killer-cell lectin-like receptor G1

LTI, células inductoras de tejido linfoides

NCR, receptores de citotoxicidad natural

NK, natural killer

MAMP, patrones moleculares asociados a microorganismos

MHC-I, complejo principal de histocompatibilidad tipo I

MHC-II, complejo principal de histocompatibilidad tipo II

OVA, ovoalbúmina

PRR, receptores de reconocimiento de patrón

ROR γ t, RAR-related orphan receptor γ t

SIV, virus de inmunodeficiencia de simios

ST2, receptor de IL-33

T-bet, T-box transcription factor

TCR, receptor de células T

TNF α , factor de necrosis tumoral alfa

TSL, thymic stromal lymphopoietin

Introducción

El sistema inmune está formado por una red de células que interactúan con microorganismos, con el medio que las rodea y con otras células del mismo sistema o de otros sistemas del cuerpo y protege contra las infecciones. La respuesta inmune se clasifica en innata y adaptativa; la primera se activa cuando sus receptores (receptores de reconocimiento

de patrón, PRR) reconocen moléculas conservadas y ampliamente distribuidas en los microorganismos (patrones moleculares asociados a microorganismos, MAMP) y esta activación se manifiesta como inflamación.¹ La respuesta inmune adaptativa se caracteriza porque reconoce a los microorganismos a través de receptores (TCR y BCR) que se generan por recombinación genética y que se unen con alta afinidad y especificidad a antígenos microbianos.²

Para que un microorganismo pueda causar una infección tiene que atravesar las barreras físicas (piel y mucosas), químicas (péptidos antimicrobianos, ácidos grasos, enzimas, cambios de pH) y microbiológicas (microbiota comensal) que separan nuestro cuerpo del medio exterior.³ Las células de la respuesta inmune innata (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, monocitos, macrófagos, células dendríticas y células NK) reconocen MAMP, además de los factores de virulencia de los microorganismos patógenos y los efectos de estos factores de virulencia sobre las células y tejidos del organismo.² Los macrófagos y las células dendríticas (DC) son el puente entre la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa, ya que son células fagocíticas que presentan antígenos microbianos a los linfocitos T y B.⁴ Los linfocitos T cooperadores producen citocinas que activan a las células de la respuesta inmune innata,⁵ los linfocitos T citotóxicos causan la lisis de las células infectadas,⁶ y los linfocitos B se diferencian en células productoras de anticuerpos.^{7,8,9}

Las células NK son células con morfología linfoide que pertenecen a la respuesta inmune innata ya que carecen de receptores generados por recombinación genética. Recientemente se describió otro grupo de células de origen linfoide, que poseen el marcador hematopoyético CD45, pero carecen de marcadores asociados con otros linajes celulares como CD3 (linfocitos T), CD19 (linfocitos B), CD14 (monocitos) y CD16 (células NK); estas células reciben el nombre de células linfoides innatas o ILC. Las ILC no expresan las recombinasas Rag1 y Rag2, por lo que carecen de los receptores específicos generados por recombinación genética que caracterizan a los linfocitos T (TCR), B (BCR) y NKT (TCR invariante). Las ILC se activan en respuesta a MAMP, citocinas, moléculas liberadas por tejidos dañados (que reciben el nombre de alarminas), neuropéptidos, hormonas y eicosanoides,^{10,11,12} así como en procesos inflamatorios asociados con diversas patologías.¹³ Las ILC también participan en la respuesta inmune contra infecciones y se sugiere que pueden ser blancos diagnósticos, terapéuticos o pronósticos en muchas de estas enfermedades.

Aunque en los últimos años el estudio de las ILC se ha incrementado, estas células aún son poco conocidas en la práctica clínica, por lo que esta revisión tiene como objetivo dar a conocer a este nuevo

grupo de linfocitos innatos. Aquí se describen los primeros estudios de las ILC, la clasificación actual de estas células, su función en la respuesta inmune contra infecciones y su participación en la regulación de la inflamación en diversas enfermedades caracterizadas por la presencia de inflamación crónica como la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis atópica, la psoriasis, el asma y las alergias.

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda en la plataforma de publicaciones médicas de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, PubMed). Las palabras clave fueron “Innate lymphoid cells”, “ILCs”, “ILCs AND infection”, “ILCs AND inflammatory disease”, con límites temporales del 1 de enero de 2008 al 8 de junio de 2017. Se leyeron artículos experimentales y artículos de revisión; algunas fuentes de interés se seleccionaron a partir de los artículos de revisión.

Descubrimiento de las células linfoides innatas (ILC)

Las células NK (CD16+, CD56+) se describieron por primera vez en 1975 como linfocitos que no tienen receptores de antígeno generados por recombinación genética (TCR, BCR).^{14,15} Estas células tienen actividad citotóxica y poseen receptores activadores e inhibidores que reconocen moléculas asociadas con el estrés celular y moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC-I); las células NK eliminan principalmente células infectadas y células malignas. Otro grupo de linfocitos innatos que no tiene receptores de antígeno generados por recombinación genética son las células inductoras de tejido linfoide (LTi) (CD45+, CD3-, CD4+), que se descubrieron en 1992.^{16,17} Las células LTi son importantes en las etapas iniciales del desarrollo de los órganos linfoides secundarios (como las placas de Peyer y los ganglios linfáticos) durante la vida fetal y en la formación de órganos linfoides terciarios durante la vida adulta.¹⁸

En 2008 se describieron unas células parecidas a las NK, cuya principal función era la producción de IL-22,^{19,20} se les dio el nombre de células NK22.²⁰ Una caracterización más detallada de las células NK22 reveló similitudes fenotípicas con las células

LTi, pues eran CD45+, CD4+ y CD3-, carecían de TCR o BCR y expresaban receptores de activación típicos de las células NK. Otros estudios sobre células con estas mismas características les dieron los nombres de linfocitos naturales,²¹ nuocitos²² o células cooperadoras innatas tipo 2 (Ih2);²³ finalmente, debido a la similitud de sus funciones con las de los linfocitos de la respuesta inmune adaptativa, recibieron el nombre de ILC (Figura 1).¹⁰

Actualmente se reconoce a las células NK como la contraparte innata de los linfocitos T CD8+ citotóxicos y a las ILC como la contraparte innata de los linfocitos T CD4+, cooperadores, cuya función es la producción de citocinas.^{11,24} Las ILC son células CD45+ linaje-, que expresan los receptores de 2 citocinas necesaria para su diferenciación, proliferación y supervivencia: el receptor de IL-7 (CD127) y la cadena α del receptor de IL-2 (CD25).²⁵

Las ILC se encuentran en los órganos linfoides secundarios y en las mucosas, particularmente en la cavidad oral, el duodeno, el yeyuno y el colon de los ratones.²⁶ Las ILC-1 se encuentran en hígado y cavidad peritoneal;²⁷ las ILC-2 se encuentran en los pulmones^{28,29} y en el tejido adiposo;²¹ las ILC-3 se

han descrito en pulmones,³⁰ mucosa vaginal³¹ e intestinal.³² Las ILC se encuentran también en la sangre de cordón umbilical y en la sangre periférica y su frecuencia disminuye con la edad.^{33,34}

Clasificación de las ILC

Las ILC se dividen en 3 grupos, según la expresión de factores de transcripción y de moléculas de superficie y el perfil de citocinas que secretan.^{28,35,36}

- **Células NK.** Las células NK expresan los factores de transcripción T-bet y Eomes y sus marcadores característicos son NK1-1, CD16 y CD56. La activación de estas células depende del reconocimiento de moléculas en la superficie de células dañadas, tumorales o infectadas, a través de receptores de citotoxicidad natural (NCR) como NKG2D, NKp44 y NKp46. Las células NK también se activan si sus receptores inhibidores (KIR en humanos, Ly49 en ratones) detectan la ausencia de moléculas del MHC-I en la superficie de células infectadas con virus.³⁷ Las células NK inducen la apoptosis de sus células blanco a través de la liberación de perforina y

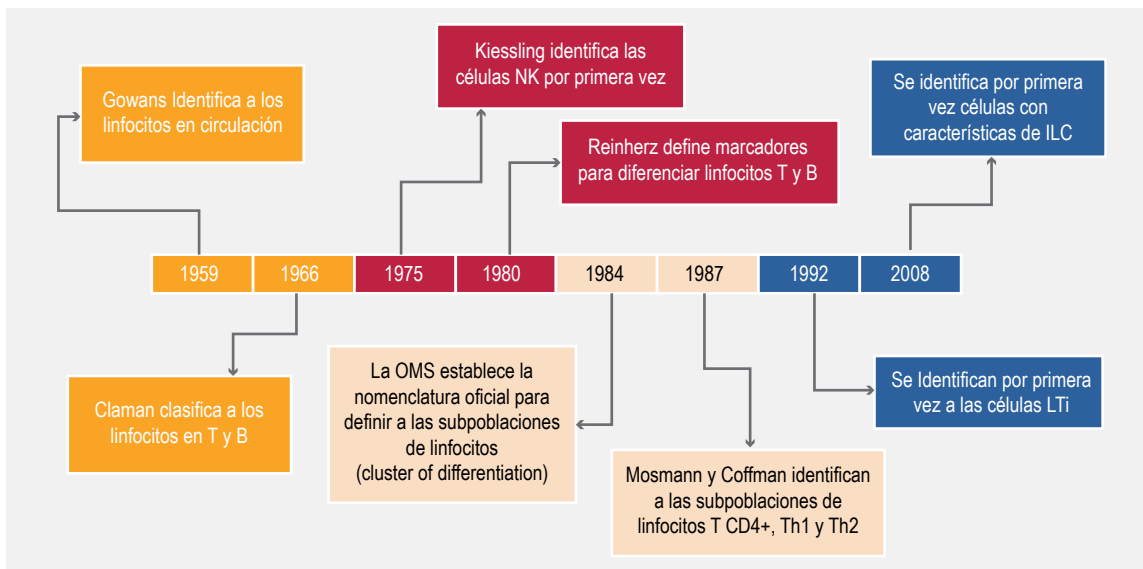


Figura 1. Descubrimiento de los linfocitos. Primero se descubrieron los linfocitos de la respuesta inmune adaptativa y sus subpoblaciones.^{112,113,114,115,116} Las primeras descripciones de las células linfoides innatas (ILC) se publicaron en 2008, aunque varios años antes ya se habían descrito las células NK y las células inductoras de tejido linfóide (LTi), que también pertenecen a la familia de los linfocitos innatos.

granzimas, o bien de forma directa mediante la molécula Fas-L.³⁸ Las células NK también se activan en respuesta a las citocinas IL-12 e IL-15, y producen citocinas proinflamatorias, principalmente IFN γ .³⁹

- *ILC-1.* Las ILC-1 expresan el factor de transcripción T-bet pero, a diferencia de las células NK, dependen de IL-7 y no expresan Eomes.⁴⁰ Las ILC-1 se activan en respuesta a IL-12, IL-15 e IL-18, y producen IFN γ y TNF α ,²⁴ 2 citocinas proinflamatorias que a su vez activan linfocitos Th1, linfocitos T citotóxicos y células NK. Las ILC-1 expresan en su superficie CD11b, CD43, KLRG1 y algunos NCR característicos de las células NK.⁴⁰
- *ILC-2.* Las ILC-2 expresan el factor de transcripción GATA3⁴¹ y responden a IL-25, IL-33 y TSLP.^{22,23} Las ILC-2 producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y anfirregulina (un miembro de la familia de factores de crecimiento epidérmico),^{23,41,42} además, las ILC-2 humanas tienen el receptor de IL-25 (IL-25R), el receptor de IL-33 (ST2), el receptor de prostaglandina D₂ (CRTH2)^{42,43} y el receptor 1 de cistenil-leucotrienos (CysLT1R)⁴⁴. En consecuencia, la actividad de las ILC-2 está regulada por citocinas que funcionan como alarminas (IL-25 e IL-33) y por lípidos derivados del ácido araquidónico, en particular prostaglandina D₂, leucotrieno D₄ y lipoxina A₄.^{44,45} Las ILC-2 también expresan moléculas del MHC-II y las moléculas de coestimulación CD80 y CD86, por lo que pueden activar y regular la respuesta inmune adaptativa.^{41,46,47,48}
- *ILC-3.* Las ILC-3 expresan el factor de transcripción ROR γ t⁴⁹ y responden a IL-1 β , IL-6 e IL-23 con producción de IL-17 e IL-22.⁵⁰ Las ILC-3 son CD117+ y se pueden clasificar según su expresión del receptor de quimiocinas CCR6 y de NCR: las ILC-3 que expresan CCR6 y carecen de NCR se conocen como células similares a las LTi (*LTi like*)⁴⁹ y secretan IL-22.^{51,52,53} Las ILC-3 que no expresan CCR6 también son productoras de citocinas⁴³ y se clasifican en NCR- y NCR+: las ILC-3 CCR6- NCR- producen IL-17, pero también pueden secretar IL-22 y TNF α , y en menor cantidad IFN γ y granzima B, al ser estimuladas con IL-6, TGF β e IL-23.⁵⁴ Las ILC-3 CCR6- NCR+ han sido las ILC-3 más estudiadas, y fue en estas células (que originalmente se

llamaron células NK22) donde inició el estudio de las ILC.^{20,55} Las ILC-3 CCR6- NCR+ son importantes para la homeostasis intestinal, ya que expresan al receptor de arilhidrocarburos (AhR), cuyos ligandos incluyen metabolitos bacterianos como el triptófano;⁵⁶ IL-22 es la principal citocina que producen estas ILC.^{56,57}

ILC-1, ILC-2 e ILC-3 corresponden, según los factores de transcripción que requieren para su desarrollo y el perfil de citocinas que producen, con los linfocitos Th1, Th2 y Th17 de la respuesta inmune adaptativa. Al igual que ocurre con los linfocitos T, los distintos grupos de ILC presentan un alto grado de plasticidad; es decir, el fenotipo de las ILC no es estable y puede cambiar bajo la influencia del medio. En el Cuadro 1 y Figura 2 se resumen las principales características de las células NK y las ILC.

Participación de las ILC en la respuesta inmune contra infecciones

Las barreras anatómicas del organismo están en contacto constante con un gran número de microorganismos, tanto comensales como patógenos; en estos sitios, las ILC son particularmente abundantes. Las ILC regulan la respuesta a la infección de las células de los tejidos, así como de otras células de la respuesta inmune innata y adaptativa.

Infecciones bacterianas

Los primeros indicios de que las ILC participan en la eliminación de las infecciones bacterianas se reportaron en un modelo de ratones infectados con *Citrobacter rodentium*: la lamina propia de estos ratones contenía ILC-3 NCR+.^{20,50} En ratones RAG2-/- (que carecen de linfocitos T y B) infectados por vía oral con *Citrobacter rodentium* hubo aumento de ILC que producen IL-22 en el intestino; la eliminación de estas ILC con un anticuerpo monoclonal aceleró la muerte de dichos ratones.¹⁹ De la misma manera, en ratones RAG-/- infectados por vía oral con *Helicobacter hepaticus*, las ILC fueron las principales productoras de IL-17 e IFN γ en el colon; la eliminación de estas células con un anticuerpo monoclonal redujo la colitis.⁵⁸

En ratones infectados por vía intranasal con *Streptococcus pneumoniae*, las ILC-3 se acumularon rápidamente en el pulmón y produjeron IL-22. Si las ILC-3 se activan con flagelina, aumenta la

Cuadro 1. Localización y principales funciones de las células NK y las células linfoides innatas

Linfocito de la respuesta inmune innata	Linfocito correspondiente de la respuesta inmune adaptativa	Características de los linfocitos de la respuesta inmune innata		
		Principales órganos en que se encuentran	Principal infección que controlan	Principales enfermedades inflamatorias crónicas en cuya patogénesis contribuyen
NK	T CD8+ citotóxico	Sangre, órganos linfoides, pulmón, hígado, útero, intestino	Virus	Aterosclerosis
ILC-1	Th1 CD4+ cooperador	Hígado, cavidad peritoneal*	Bacterias intracelulares, parásitos	Enfermedad inflamatoria intestinal
ILC-2	Th2 CD4+ cooperador	Pulmones, tejido adiposo*	Parásitos	Alergia, obesidad, dermatitis atópica, sinusitis crónica
ILC-3	Th17, Th22 CD4+ cooperador	Intestino, pulmones, piel*	Bacterias extracelulares, hongos	Enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis

*También se encuentran en el cordón umbilical y, en menor cantidad, en sangre.

producción de IL-22 y la protección contra una dosis letal de esta bacteria.⁵⁹ En ratones infectados por vía oral con *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*, la mayor parte de las células intestinales que produjeron IFN γ fueron ILC; esta citocina se requiere para secretar el moco que protege el epitelio intestinal durante la infección y participa en la patogénesis de la enterocolitis.⁶⁰

Las ILC-3 CCR6+ (*LTi-like*) se encuentran en el intestino; a través de sus moléculas del MHC-II capturan, procesan y presentan antígenos de la microbiota comensal a los linfocitos T. Estas ILC-3, a diferencia de las ILC-2, carecen de moléculas coestimuladoras, por lo que causan la muerte de los linfocitos T activados con TCR específicos para antígenos de la microbiota. Este proceso recibe el nombre de “tolerancia intestinal” por analogía con el proceso de “tolerancia central”, en el que los linfocitos T naive con TCR autorreactivos son eliminados en el timo.^{51,52,61}

Infecciones parasitarias

Las ILC-2 se han relacionado con la protección contra de infecciones parasitarias, junto con los eosinófilos, los basófilos y los mastocitos.⁶² En ratones infectados con *Nippostrongylus brasiliensis*, las ILC aumentan en el bazo y en los ganglios linfáticos mesentéricos a los 5 días de la infección.²³ La expulsión

de este parásito ocurre a las 2 semanas posinfección y está asociada con la secreción de IL-13,⁶³ y en menor medida de IL-5²³ por las ILC-2; estas citocinas contribuyen a la quimiotaxis de eosinófilos, a la secreción de moco y al incremento en la contractilidad del músculo liso intestinal, mecanismos que contribuyen con la eliminación del parásito.^{23,32,35,41,64,65} Además, las ILC-2 también presentan péptidos a través del MHC-II a los linfocitos T y favorecen su diferenciación a linfocitos Th2, los cuales participan en la respuesta antiparasitaria.^{48,66} En el modelo murino de infección con *Toxoplasma gondii*, las ILC participan en la eliminación del parásito a través de la producción de IFN γ y TNF α .²⁴

En ratones infectados con *Trichuris muris*, la deficiencia de ácido retinoico se asocia con disminución en el número de ILC-3 e incremento en el número de ILC-2, las cuales participan en la eliminación del parásito.³² En pacientes infectados con las filarias *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti* u *Onchocerca volvulus* se observa un incremento en el número de ILC CD117+ (ILC-2, ILC-3); estas células producen IL-4, IL-5 e IL-13, que favorecen la eliminación de parásitos.⁶⁷

Infecciones fúngicas

Las ILC tienen un papel importante en la producción de IL-17 durante la infección con la levadura *Candida*

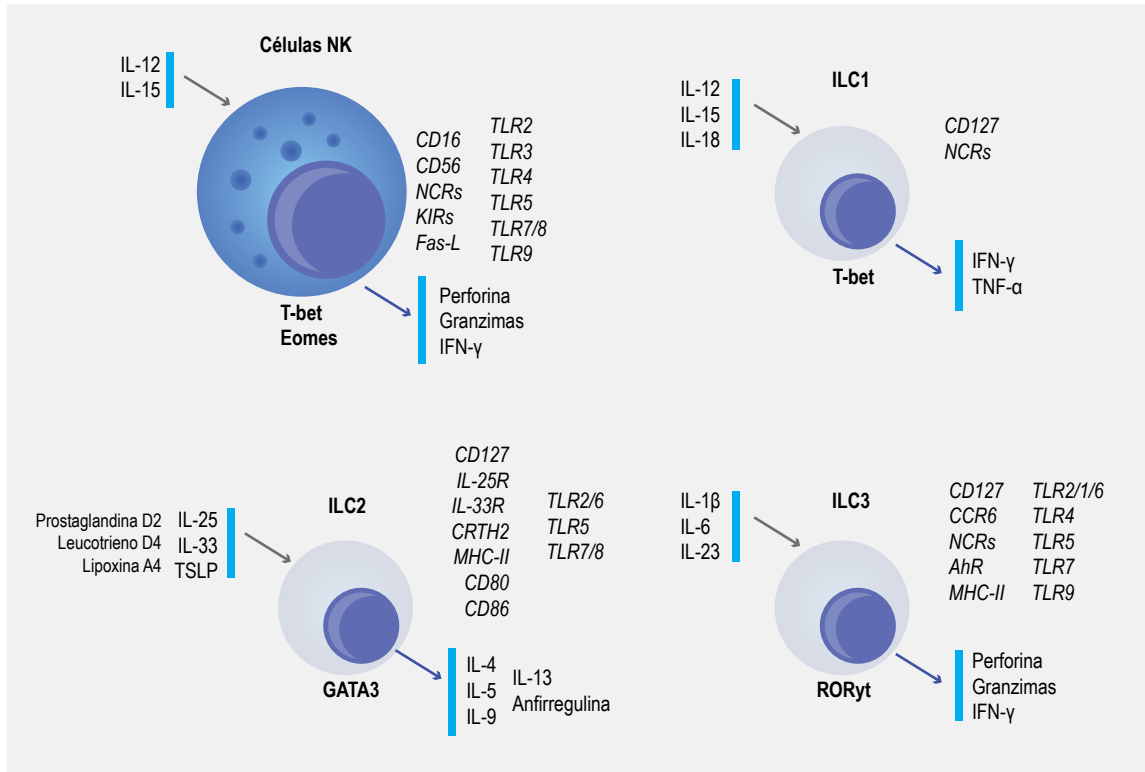


Figura 2. Principales características de las células NK y las células linfoides innatas. En el esquema se indican los factores de transcripción característicos de las células NK, las ILC-1, las ILC-2 y las ILC-3 (en negritas), las principales citocinas que activan a estas células (flechas negras) y las principales moléculas que producen (flechas azules). También se indican los marcadores de superficie característicos de cada una de estas células (en itálicas).

albicans: en el modelo de infección orofaríngea en ratones, las ILC-3 producen IL-17, dependiente de IL-23, a las 24 horas posinfección. La eliminación de las ILC-3 con un anticuerpo monoclonal impide que los ratones RAG $^{-/-}$ puedan controlar la infección, lo que se manifiesta como persistencia de levaduras en la lengua y pérdida peso de los ratones.⁶⁸

Alternaria es un hongo que genera alergia perenne y asma en pacientes;⁶⁹ los antígenos de este hongo también pueden inducir reacciones alérgicas en ratones. Cuando ratones deficientes de ILC (carentes del receptor de IL-7) fueron reconstituidos por vía intravenosa con ILC-2 y expuestos a extractos de *Alternaria*, se observó incremento en la concentración sérica de IL-5 e IL-13 y la inducción de cambios histopatológicos asociados con alergia, como hiperplasia de las células epiteliales, infil-

trado de eosinófilos y secreción de moco a nivel pulmonar.^{42,70,71}

Infecciones virales

Los ratones infectados por vía intranasal con el virus de influenza H3N1 desarrollan inflamación e hiperreactividad en las vías respiratorias; los macrófagos alveolares producen IL-33 en respuesta al virus y esta citocina actúa sobre su receptor, ST2, que se encuentra en las ILC pulmonares. Estas ILC-2 producen IL-5 e IL-13, que a su vez estimulan la acumulación de neutrófilos, macrófagos y eosinófilos y la producción de moco en las vías respiratorias.⁷² En la infección con virus de influenza H1N1, las ILC-2 no participan en la eliminación del virus, pero sobreexpresan genes que participan en la reparación tisular y producen IL-13 y anfirregu-

lina, que contribuyen al restablecimiento del tejido dañado.²⁹ En ratones infectados con este virus, la eliminación de las ILC con un anticuerpo monoclonal causa disminución en la función pulmonar (medida como una disminución de la saturación de oxígeno en sangre) y en la integridad del epitelio alveolar (medida como un aumento en la concentración de proteínas en los lavados bronquiales), así como aumento en la necrosis de las células del epitelio alveolar.²⁹

En macacos *Rhesus* infectados con el virus de la inmunodeficiencia en simios (SIV), se observa pérdida significativa y persistente de ILC-3 productoras de IL-17 en la mucosa intestinal, en especial en el yeyuno. La disminución en el número de estas ILC podría estar relacionada con la pérdida de la integridad de la mucosa intestinal y con la progresión de la enfermedad.⁵⁴ Tras la infección con SIV, las ILC-3 NCR⁺ productoras de IL-17 comienzan a disminuir en la mucosa intestinal (duodeno y yeyuno) alrededor de los días 7 a 14 días posinfección, y están ausentes en etapas avanzadas de la enfermedad,⁵⁴ debido a un aumento en la apoptosis de las ILC-3.⁷³

En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), las ILC disminuyen en la circulación sanguínea en los primeros días de infección, disminución que se evita si la terapia antirretroviral se inicia inmediatamente.⁷⁴ La disminución en el número de las ILC, particularmente de las ILC-3, podría interferir con los mecanismos de reparación y de homeostasis intestinal, lo que favorecería la translocación bacteriana del intestino a la circulación sanguínea, promoviendo un mayor número de infecciones secundarias en estos pacientes.⁷⁴

En el hígado de ratones hay una población de ILC-1 periportales que, en respuesta a la infección con un adenovirus que expresa ovoalbúmina (Ad-OVA), aumentan su expresión de NKG2D y disminuyen su producción de IFN γ , lo que disminuye la capacidad de las DC de activar a los linfocitos T CD8⁺ específicos contra OVA. En humanos, esta población de ILC-1 hepáticas podría interferir con la producción de linfocitos T citotóxicos específicos contra antígenos que están en el hígado, lo cual protegería a este órgano del daño tisular causado por dichos linfocitos, pero promovería la persistencia de algunas infecciones virales hepáticas.²⁷

Las ILC como sensores, integradores y efectores de la inflamación

La inflamación crónica contribuye a la patogénesis y progresión de diversas enfermedades como la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis, las alergias, el asma y el cáncer. Las ILC se activan directamente en respuesta a MAMP a través de PRR, pero también se activan en respuesta a diversas citocinas, aún en ausencia de contacto directo con los microorganismos,^{75,76} lo cual indica que pueden contribuir con la inflamación inicial y actuar como integradoras de las señales que producen las células de los tejidos y otras células del sistema inmune.^{70,77}

Obesidad

La obesidad es una enfermedad metabólica multifactorial cuyas complicaciones pueden ser mortales. En ratones, las ILC-2 forman agregados en el tejido adiposo;²¹ en personas con obesidad, el número de ILC-2 en el tejido adiposo subcutáneo blanco es menor que en individuos con peso normal; la disminución de ILC-2 se asocia con menor termogénesis y menor transición de este tejido hacia tejido adiposo marrón, que favorece la termogénesis y la utilización de glucosa y contribuye a la pérdida de peso.^{78,79} Las ILC-2 atraen eosinófilos al tejido adiposo y estas células inducen el fenotipo M2 (“alternativo” o antiinflamatorio) en los macrófagos del tejido; los macrófagos M2 favorecen la sensibilidad a la insulina en las células del tejido adiposo blanco, lo que contribuye a la transición hacia tejido adiposo marrón.⁸⁰

Otro mecanismo por el cual las ILC-2 favorecen la transición del tejido adiposo blanco hacia tejido adiposo marrón es mediante la producción del péptido metionina-encefalina (MetEnk); la unión de MetEnk con el receptor opioide d1 en los adipocitos induce directamente la transición hacia tejido marrón.⁷⁸ Esta evidencia experimental sugiere que la disfunción de las ILC-2 es esencial para la patogénesis de la obesidad, por lo que estas células podrían ser un blanco terapéutico para promover la pérdida del tejido adiposo visceral que correlaciona con complicaciones graves en los pacientes con obesidad.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por diarrea, dolor abdominal, sangrado rectal, pérdida de peso, fiebre y fatiga, además de los síntomas

particulares de la enfermedad subyacente, que puede ser colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis microscópica y colitis no clasificada, entre otras. La etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal es multifactorial, pero el componente ambiental, en particular la microbiota comensal y su interacción con el sistema inmune del hospedero, ha sido vinculado estrechamente con esta enfermedad.⁸¹

Las ILC participan en la homeostasis del tejido intestinal con la microbiota comensal. La “tolerancia intestinal” se demostró en un modelo en ratones, en donde la ausencia de ILC-3 causa incremento en la proliferación de linfocitos Th1 específicos para antígenos intestinales provenientes de la microbiota. Estos linfocitos Th1 secretan IFN γ y TNF α , lo que promueve la inflamación y contribuye al prolapso rectal, a la elongación intestinal y a la pérdida de la arquitectura del tejido; estos signos mejoran tras la administración de antibióticos, lo que sugiere que la microbiota comensal contribuye a la activación de dichos linfocitos.⁵²

Las ILC-3 NCR+ están aumentadas en la sangre periférica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y diversos genes asociados con la susceptibilidad a esta enfermedad participan en el eje IL-17/IL-23, del cual dependen las ILC-3.⁸² Las ILC-1 están aumentadas en pacientes con enfermedad de Crohn y las citocinas proinflamatorias que producen perpetúan la activación de otras células de la respuesta inmune, como sucede con las ILC-3 productoras de GM-CSF, que favorecen el reclutamiento de monocitos y su diferenciación a macrófagos M1 (“clásicos” o inflamatorios).⁸³

Dermatitis atópica y psoriasis

La dermatitis atópica es una enfermedad hereditaria y crónica de la piel que se caracteriza por la presencia de placas eritematosas y edematosas altamente pruriginosas. La dermatitis atópica se asocia con eosinofilia y con altos niveles de anticuerpos IgE⁸⁴ y su desarrollo se atribuye a las alarminas IL-25, IL-33 y TSLP, producidas por los queratinocitos y que contribuyen al desarrollo de una respuesta inmune tipo 2 (Th2), al incremento de las ILC-2 en la piel y al incremento de las citocinas IL-5 e IL-13 en el suero de los pacientes.^{84,85} No se ha demostrado la participación de las ILC-3 en esta enfermedad, pero en las lesiones eccematosas de pacientes con dermatitis atópica aguda se han encontrado niveles

altos de IL-17; los síntomas de dermatitis disminuyen si se administra un anticuerpo monoclonal que bloquea una de las cadenas del receptor de IL-23, lo que sugiere que las ILC-3 participan en el desarrollo de esta patología.⁸⁴

La psoriasis es una enfermedad compleja y multifactorial que se caracteriza por la presencia de placas inflamatorias con descamación de la piel. Los cortes histológicos de las biopsias de las lesiones muestran infiltrados de linfocitos T, macrófagos, DC y neutrófilos;⁸⁶ los niveles de ILC-3 NCR+ están incrementados en la sangre periférica e infiltran la piel lesionada y no lesionada de estos pacientes, lo cual sugiere que las ILC-3 contribuyen a la inflamación asociada con esta enfermedad. Además, en un paciente con psoriasis se reportó que la mejoría posterior al tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-TNF α se asoció con disminución en el número de ILC-3 NCR+.^{87,88}

Asma y alergias

El asma es una enfermedad crónica que afecta a los pulmones y se caracteriza por engrosamiento en la mucosa respiratoria debido a la inflamación, hipersecreción de moco debido a la hiperplasia de las glándulas submucosas, contracción del músculo liso bronquial y presencia de fibrosis subepitelial, lo que causa dificultad respiratoria e hipoxemia que compromete la vida de estos pacientes.⁸⁹

La inflamación que se encuentra en los pulmones de pacientes con asma está caracterizada por presencia de eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, linfocitos Th2 y niveles elevados de IgE.⁹⁰ Recientemente se encontró que el número de NK y de ILC-2 está incrementado en la sangre periférica y en el tejido pulmonar de los pacientes con asma, por lo que existe una correlación directa entre el número de estas células y la gravedad del asma.^{91,92}

Las ILC-2 abundan en los pulmones y responden a diversos alérgenos como *Alternaria*, papaína y ácaros.^{44,93,94,95,96} Las ILC-2 expresan el receptor CRTH2, cuyo ligando es la prostaglandina D₂ que secretan los mastocitos del tejido pulmonar. La activación del receptor CRTH2 incrementa la respuesta de las ILC-2 a IL-25 e IL-33, lo que se traduce en mayor secreción de IL-5, IL-9 e IL-13 por estas células; esta respuesta es inhibida por la lipoxina A₄.^{45,97,98}

Las ILC-2 pulmonares también expresan de manera constitutiva el receptor CysLT1R, cuyo li-

gando es el leucotrieno D₄. La activación del receptor CysLT1R induce la producción de quimiocinas que atraen eosinófilos, los cuales perpetúan el daño pulmonar en el asma; se propone que una terapia con antagonistas competitivos de los receptores de leucotrienos podría inhibir la acción de las ILC-2 en pacientes con asma.^{44,99} Las ILC-2 están aumentadas en la sangre periférica de pacientes con asma, en comparación con la sangre periférica de donadores sanos. Cuando se buscaron intencionadamente en tejido *post mortem* de individuos previamente sanos, las ILC se encontraron cerca de los mastocitos en los pulmones.^{45,100}

En ratones, las ILC-2 que han tenido contacto previo con un alérgeno responden con una producción más rápida de IL-5 e IL-13 ante un nuevo contacto con el alérgeno, en comparación con los linfocitos Th2.⁹⁸ Estas ILC-2 con un fenotipo de “memoria” (IL-25R+, similar al que se observa en los linfocitos Th2) no son antígeno-específicas, lo que implica que se pueden activar por varios alérgenos: esto podría explicar por qué algunos pacientes con asma reaccionan ante múltiples alérgenos.¹⁰¹ La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo del asma; en pacientes con obesidad, el tratamiento farmacológico para el asma es poco eficiente.¹⁰² En ratones obesos (que recibieron una dieta alta en grasa), la hiperreactividad de las vías respiratorias fue dependiente de IL-17, aún en ratones obesos RAG1-/- (que carecen de linfocitos T),¹⁰³ lo que sugiere que las ILC-3 podrían participar en el desarrollo de esta hiperreactividad.

Otras enfermedades

La sinusitis crónica se caracteriza por obstrucción de la vía aérea, pérdida del olfato y dolor opresivo facial que se presenta durante más de 12 semanas. La sinusitis crónica se ha asociado con defectos en las uniones estrechas del epitelio sinonasal, con defectos mucociliares y deficiencias en la expresión de péptidos antimicrobianos, que impiden la eliminación de microorganismos y, por lo tanto, promueven la inflamación crónica de los senos paranasales. En los pacientes que padecen sinusitis crónica se encuentran pólipos que contienen eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, macrófagos M2 e ILC-2,¹⁰⁴ por lo que se sugiere que las ILC-2 podrían participar en la inflamación asociada con esta enfermedad.

La aterosclerosis es una enfermedad metabólica vascular caracterizada por la lesión de los vasos sanguíneos como consecuencia del depósito de lípidos, que genera inflamación e infiltrado de leucocitos y conlleva a la formación de depósitos de calcio con centros necróticos en la pared arterial. Estas lesiones se favorecen por el IFN γ ; en ratones se han observado células NK cerca del tejido necrótico, lo cual se asocia con mayor cantidad de citocinas proinflamatorias y mayor aterogénesis.¹⁰⁵ Recientemente se demostró la presencia de ILC-2 CD25+ productoras de IL-5 en aortas de ratones con hipercolesterolemia; en presencia de IL-2, estas ILC-2 se expanden y limitan la progresión de las lesiones ateroscleróticas.¹⁰⁶

Además, se ha comprobado que las alarminas liberadas por las células dañadas o necróticas, como IL-33, activan a las ILC-2 en el endotelio vascular, con lo que promueven el cambio de macrófagos M1 (inflamatorios) a un fenotipo M2 (antiinflamatorio) que limita el daño tisular.⁷⁶

El cáncer se asocia con presencia de un ambiente antiinflamatorio en el tejido tumoral; la participación de las ILC en esta patología es controvertida.¹⁰⁷ Algunos reportes indican que las ILC son tumorogénicas, pues favorecen la neoangiogénesis y la metástasis: tanto el IFN γ como el TNF α producido por las ILC-1 pueden perpetuar el crecimiento tumoral y la angiogénesis; el bloqueo de esta última citocina ha sido empleado para tratar el cáncer de piel.¹⁰⁷

Las ILC-2 también promueven la proliferación epitelial en el colangiocarcinoma mediante la producción de IL-13¹⁰⁸ y están presentes en el cáncer de mama, donde promueven la neovascularización y la proliferación celular a través de IL-33.¹⁰⁹ Si bien se ha observado que las ILC-3 promueven el crecimiento del adenoma duodenal y de estómago,¹¹⁰ también existen reportes de que las ILC participan en la respuesta inmune antitumoral: las células NK y las ILC-1 tienen un efecto citotóxico sobre las células tumorales y previenen la progresión tumoral en el melanoma y en el adenocarcinoma mamario a través de la secreción de IFN γ y TNF α ;¹⁰⁷ las ILC-2 atraen eosinófilos que inhiben la progresión del tumor y la metástasis pulmonar y las ILC-3 NCR+ que infiltran el tejido pulmonar en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas producen citocinas proinflamatorias que llevan al rechazo tumoral, por lo que se asocian con un mejor pronóstico.^{30,111}

Conclusiones

El interés en las ILC ha aumentado rápidamente desde las primeras descripciones de estas células en 2008.^{19,20} Las ILC tienen una morfología similar a la de los linfocitos de la respuesta inmune adaptativa, pero se distinguen de estos porque las ILC carecen de marcadores de linaje. Las funciones de las ILC dependen del ambiente de citocinas que predomina en el sitio de la infección, y estas funciones corresponden con las respuestas inmunes Th1 (en ILC-1), Th2 (en ILC-2) o Th17 (en ILC-3). La capacidad que tienen las ILC de integrar las señales que reciben de los microorganismos, del epitelio y de otras células del sistema inmune permite que respondan en contra de infecciones por bacterias, parásitos, hongos y virus, y que participen en la homeostasis con la microbiota comensal de las mucosas y la piel.

Las alteraciones en el número o función de las ILC llevan a la pérdida de la homeostasis en los te-

jididos, generalmente en el contexto de enfermedades asociadas con inflamación crónica. La identificación de nuevos mecanismos involucrados en el desarrollo de enfermedades con inflamación crónica es importante para desarrollar métodos de diagnóstico más tempranos y nuevos tratamientos con menos efectos secundarios, que ayuden a controlar estos problemas de salud pública.

Agradecimientos

Isabel Wong-Baeza e Iris Estrada-García recibieron financiamiento de parte de CONACyT (proyectos números 219661 y 221002, respectivamente) y de la Secretaría de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional. Tanto Bibiana Patricia Ruiz-Sánchez como David Cruz-Zárte son becarios de CONACyT y de Beca de Estímulo Institucional de Formación de Investigadores del Instituto Politécnico Nacional.

Referencias

1. Rajamuthiah R, Mylonakis E. Effector triggered immunity. *Virulence*. 2014;5(7):697-702. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/viru.29091>
2. Netea MG, Latz E, Mills KH, O'Neill LA. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. *Nat Immunol*. 2015;16(7):675-679. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3178>
3. Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: Regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol*. 2011;12(5):383-390. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2025>
4. Inaba K, Steinman RM. Protein-specific helper T-lymphocyte formation initiated by dendritic cells. *Science*. 1985;229(4712):475-479. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.3160115>
5. Dumonde DC, Wolstencroft RA, Panayi GS, Matthew M, Morley J, Howson WT. "Lymphokines": Non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. *Nature*. 1969;224(5214):38-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/224038a0>
6. Rosenau W, Moon HD. Lysis of homologous cells by sensitized lymphocytes in tissue culture. *J Natl Cancer Inst*. 1961;27(2):471-483. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/27.2.471>
7. Nossal GJV, Lederberg J. Antibody production by single cells. *Nature*. 1958;181(4620):1419-1420. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/1811419a0>
8. Jerne NK, Nordin AA. Plaque formation in Agar by single antibody-producing cells. *Science*. 1963;140(3565):405. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.140.3565.405>
9. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357(9270):1777-1789. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
10. 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(2):145-149. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3365>
11. Spits H, Di-Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: Regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol*. 2011;12(1):21-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1962>
12. Eberl G. Development and evolution of RORgammat+ cells in a microbe's world. *Immunol Rev*. 2012;245(1):177-188. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01071.x>

13. McKenzie ANJ, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity*. 2014;41(3):366-374. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.09.006>
14. Kiessling R, Klein E, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol*. 1975;5(2):112-117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830050208>
15. Kiessling R, Petranyi G, Kärre K, Jondal M, Tracey D, Wigzell H. Killer cells: A functional comparison between natural, immune T-cell and antibody-dependent in vitro systems. *J Exp Med*. 1976;143(4):772-780. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.143.4.772>
16. Finke D. Fate and function of lymphoid tissue inducer cells. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(2):144-150. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2005.01.006>
17. Kelly KA, Scollay R. Seeding of neonatal lymph nodes by T cells and identification of a novel population of CD3-CD4+ cells. *Eur J Immunol*. 1992;22(2):329-334. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.1830220207>
18. Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, et al. An essential function for the nuclear receptor RORgamma(t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol*. 2004;5(1):64-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1022>
19. Satoh-Takayama N, Vosshenrich CA, Lesjean-Pottier S, Sawa S, Lochner M, Rattis F, et al. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46+ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity*. 2008;29(6):958-970. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2008.11.001>
20. Cella M, Fuchs A, Vermi W, Facchetti F, Otero K, Lennerz JK, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature*. 2009;457(7230):722-725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07537>
21. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)-Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010;463(7280):540-544. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08636>
22. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly Maria, Langford TKA, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010;464(7293):1367-1370. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08900>
23. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eislely CJ, Erle DJ, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(25):11489-11494. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1003988107>
24. Klose CS, 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(2):340-356. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.030>
25. Serafini N, Vosshenrich CA, Di Santo JP. Transcriptional regulation of innate lymphoid cell fate. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(7):415-428. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3855>
26. Sonnenberg GF. Regulation of intestinal health and disease by innate lymphoid cells. *Int Immunol*. 2014;26(9):501-507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxu052>
27. Krueger PD, Narayanan S, Surette FA, Brown MG, Sung SJ, Hahn YS. Murine liver-resident group 1 innate lymphoid cells regulate optimal priming of anti-viral CD8+ T cells. *J Leukoc Biol*. 2017;101(1):329-338. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.3A0516-225R>
28. Cortez VS, Robinette ML, Colonna M. Innate lymphoid cells: New insights into function and development. *Curr Opin Immunol*. 2015;32:71-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2015.01.004>
29. 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(11):1045-1054. DOI: <http://dx.doi.org/10.1031/ni.2131>
30. Carrega P, Loiacono F, Di Carlo E, Scaramuccia A, Mora M, Conte R, et al. NCR(+)-ILC-3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures. *Nat Commun*. 2015;6:8280. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms9280>

31. Xu H, Wang X, Lackner AA, Veazey RS. Type 3 innate lymphoid cell depletion is mediated by TLRs in lymphoid tissues of simian immunodeficiency virus-infected macaques. *FASEB J.* 2015;29(12):5072-5080. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.15-276477>
32. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1247606>
33. Withers DR. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity. *Immunology.* 2016;149(2):123-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12639>
34. Vély F, Barlogis V, Vallentin B, Neven B, Piperoglou C, Ebbo M, et al. Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. *Nat Immunol.* 2016;17(11):1291-1299. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3553>
35. Diefenbach A. Innate lymphoid cells in the defense against infections. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2013;3(3):143-151. DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/EuJMI.3.2013.3.1>
36. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa6566>
37. Erick TK, Brossay L. Phenotype and functions of conventional and non-conventional NK cells. *Curr Opin Immunol.* 2016;38:67-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.007>
38. Montel AH, Bochan MR, Hobbs JA, Lynch DH, Brahmi Z. Fas involvement in cytotoxicity mediated by human NK cells. *Cell Immunol.* 1995;166(2):236-246. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/cimm.1995.9974>
39. Poli A, Michel T, Thérésine M, Andrès E, Hentges F, Zimmer J. CD56bright natural killer (NK) cells: An important NK cell subset. *Immunology.* 2009;126(4):458-465. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03027.x>
40. Spits H, Bernink JH, Lanier L. NK cells and type 1 innate lymphoid cells: Partners in host defense. *Nat Immunol.* 2016;17(7):758-764. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3482>
41. 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.* 2012;37(4):634-648. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.020>
42. Kita H. ILC2s and fungal allergy. *Allergol Int.* 2015;64(3):219-226. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2015.04.004>
43. Juelke K, Romagnani C. Differentiation of human innate lymphoid cells (ILCs). *Curr Opin Immunol.* 2016;38:75-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.005>
44. Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):205-213. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.048>
45. Barnig C, Cernadas M, Dutilleul S, Liu X, Perrella MA, Kazani S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med.* 2013;5(174):174ra126. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3004812>
46. Mjösberg J, Bernink J, Golebski K, Karrich JJ, Peters CP, Blom B, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2012;37(4):649-659. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.015>
47. Klein-Wolterink RG, Serafini N, Van-Nimwegen M, Vosshenrich CA, De-Brujin 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(25):10240-10245. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1217158110>
48. Furusawa J, Moro K, Motomura Y, Okamoto K, Zhu J, Takayanagi H, et al. Critical role of p38 and GATA3 in natural helper cell function. *J Immunol.* 2013;191(4):1818-1826. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1300379>
49. Takatori H, Kanno Y, Watford WT, Tato CM, Weiss G, Ivanov II, et al. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med.* 2009;206(1):35-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20072713>

50. Guo X, Liang Y, Zhang Y, Lasorella A, Kee BL, Fu YX. Innate lymphoid cells control early colonization resistance against Intestinal pathogens through ID2-dependent regulation of the microbiota. *Immunity*. 2015;42(4):731-743. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.012>
51. Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, Ziegler CG, Grunberg S, Sinha R, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*. 2013;498(7452):113-117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12240>
52. Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, Kelsen JR, McConnell FM, Dubrot J, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4(+) T cells. *Science*. 2015;348(6238):1031-1035. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaa4812>
53. Farkas AM, Ivanov II. Escaping negative selection: ILC you in the gut. *Immunity*. 2015;43(1):12-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.006>
54. Xu H, Wang X, Liu DX, Moroney-Rasmussen T, Lackner AA, Veazey RS. IL-17-producing innate lymphoid cells are restricted to mucosal tissues and are depleted in SIV-infected macaques. *Mucosal Immunol*. 2012;5(6):658-669. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2012.39>
55. Sanos SL, Bui VL, Mortha A, Oberle K, Heners C, Johner C, et al. RORgammat and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46+ cells. *Nat Immunol*. 2009;10(1):83-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1684>
56. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cell interactions with microbiota: Implications for intestinal health and disease. *Immunity*. 2012;37(4):601-610. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.003>
57. Mielke LA, Jones SA, Raverdeau M, Higgs R, Stefanska A, Groom JR, et al. Retinoic acid expression associates with enhanced IL-22 production by gammadelta T cells and innate lymphoid cells and attenuation of intestinal inflammation. *J Exp Med*. 2013;210(6):1117-1124. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20121588>
58. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, Maloy KJ, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*. 2010;464(7293):1371-1375. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08949>
59. Van Maele L, Carnoy C, Cayet D, Ivanov S, Porte R, Deruy E, et al. Activation of Type 3 innate lymphoid cells and interleukin 22 secretion in the lungs during streptococcus pneumoniae infection. *J Infect Dis*. 2014;210(3):493-503. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu106>
60. Klose CS, Kiss EA, Schwierzeck V, Ebert K, Hoyler T, D'Hargues Y, et al. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-RORgammat+ innate lymphoid cells. *Nature*. 2013;494(7436):261-265. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11813>
61. Colonna M. Immunology: An innate regulatory cell. *Nature*. 2013;498(7452):42-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/498042a>
62. Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells. How did we miss them. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):75-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3349>
63. Neill DR, McKenzie AN. Nuocytes and beyond: new insights into helminth expulsion. *Trends Parasitol*. 2011;27(5):214-221. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2011.01.001>
64. Maizels RM, Hewitson JP, Smith KA. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):459-466. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2012.06.003>
65. Artis D, Wang ML, Keilbaugh SA, He W, Brenes M, Swain GP, et al. RELMbeta/FIZZ2 is a goblet cell-specific immune-effector molecule in the gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(37):13596-13600. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0404034101>
66. Maizels RM, Withers DR. MHC-II: a mutual support system for ILCs and T cells. *Immunity*. 2014;41(2):174-176. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.07.006>
67. Boyd A, Ribeiro JM, Nutman TB. Human CD117 (cKit)+ innate lymphoid cells have a discrete transcriptional profile at homeostasis and are expanded during filarial infection. *PLoS One*. 2014;9(9):e108649. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108649>
68. Gladiator A, Wangler N, Trautwein-Weidner K, LeibundGut-Landmann S, et al. Cutting edge: IL-17-

- secreting innate lymphoid cells are essential for host defense against fungal infection. *J Immunol.* 2013;190(2):521-525. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1202924>
69. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: different allergens, different symptoms. *Allergy.* 2017;72(9):1306-1316. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13141>
 70. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med.* 2015;21(7):698-708. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3892>
 71. Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage-CD25⁺ CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol.* 2012;188(3):1503-1513. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1102832>
 72. Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie AN, Smith DE, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2011;12(7):631-638. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2045>
 73. Li H, Richert-Spuhler LE, Evans TI, Gillis J, Connole M, Estes JD, et al. Hypercytotoxicity and rapid loss of NKp44⁺ innate lymphoid cells during acute SIV infection. *PLoS Pathog.* 2014;10(12):e1004551. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004551>
 74. Mudd JC, Brenchley JM. ILC you later: Early and irreparable loss of innate lymphocytes in HIV infection. *Immunity.* 2016;44(2):216-218. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.022>
 75. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol.* 2016;17(7):765-774. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3489>
 76. Russell SE, Walsh PT. Sterile inflammation - do innate lymphoid cell subsets play a role. *Front Immunol.* 2012;3:246. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00246>
 77. Cording S, Medvedovic J, Aychek T, Eberl G. Innate lymphoid cells in defense, immunopathology and immunotherapy. *Nat Immunol.* 2016;17(7):755-757. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3448>
 78. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature.* 2015;519(7542):242-246. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature14115>
 79. Flach M, Diefenbach A. Adipose tissue: ILC-2 crank up the heat. *Cell Metab.* 2015;21(2):152-153. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.01.015>
 80. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med.* 2013;210(3):535-549. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20121964>
 81. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut.* 2016;65(2):330-339. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>
 82. Powell N, Lo JW, Biancheri P, Vossenkömper A, Pantazi E, Walker AW, et al. Interleukin 6 increases production of cytokines by colonic innate lymphoid cells in mice and patients with chronic intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2015;149(2):456-467.e15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.017>
 83. Van-Der-Gracht E, Zahner S, Kronenberg M. When insult is added to injury: Cross talk between ILCs and intestinal epithelium in IBD. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9765238. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9765238>
 84. Park CO, Noh S, Jin S, Lee NR, Lee YS, Lee H, et al. Insight into newly discovered innate immune modulation in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2013;22(1):6-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.12034>
 85. 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(13):2939-2950. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20130351>
 86. Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, Kulig P, Heppner FL, Navarini AA, et al. Rorγ⁺ innate lymphocytes and γδ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(6):2252-2256. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI61862>

87. Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):289-301. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3646>
88. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera GK, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC-3 in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):984-991. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.477>
89. Vargas-Becerra MH. Fisiopatología del asma. *Neumol Cir Torax.* 2009;68(2):111-115. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2009/nts092e.pdf>
90. Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol Int.* 2013;62(4):403-413. DOI: <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0650>
91. Chang YJ, DeKruyff RH, Umetsu DT. The role of type 2 innate lymphoid cells in asthma. *J Leukoc Biol.* 2013;94(5):933-940. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0313127>
92. Cheng H, Jin C, Wu J, Zhu S, Liu YJ, Chen J. Guards at the gate: Physiological and pathological roles of tissue-resident innate lymphoid cells in the lung. *Protein Cell.* 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-017-0379-5>
93. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1211-1221. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906312>
94. Kim HY, Chang YJ, Subramanian S, Lee HH, Albacker LA, Matangkasombut P, et al. Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):216-227. e1-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.036>
95. Deckers J, Branco Madeira F, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol.* 2013;34(11):540-547. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2013.08.004>
96. 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(3):451-463. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2011.12.020>
97. 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(11):1071-1077. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2133>
98. Klein-Wolterink RG, Kleinjan A, Van-Nimwegen M, Bergen I, De-Brujin 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(5):1106-1116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/eji.201142018>
99. Kim BS, Wojno ED, Artis D. Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(6):738-744. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2013.07.013>
100. Holtzman MJ, Byers DE, Alexander-Brett J, Wang X. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(10):686-698. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3739>
101. Martinez-Gonzalez I, Mathä L, Steer CA, Takei F. Immunological memory of group 2 innate lymphoid cells. *Trends Immunol.* 2017;38(6):423-431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2017.03.005>
102. Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M, Wechsler ME. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1328-1334.e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.04.005>
103. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. IL-17 producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med.* 2014;20(1):54-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3423>
104. Hulse KE. Immune mechanisms of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(1):1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-015-0579-0>
105. Zuo J, Shan Z, Zhou L, Yu J, Liu X, Gao Y. Increased CD160 expression on circulating natural killer cells in atherosclerosis. *J Transl Med.* 2015;13:188. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-015-0564-3>

106. Engelbertsen D, Foks AC, Alberts-Grill N, Kuperwaser F, Chen T, Lederer JA, et al. Expansion of CD25+ innate lymphoid cells reduces atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2526-2535. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306048>
107. Mattner J, Wirtz S. Friend or foe? The ambiguous role of innate lymphoid cells in cancer development. *Trends Immunol.* 2017;38(1):29-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2016.10.004>
108. Li J, Razumilava N, Gores GJ, Walters S, Mizuochi T, Mourya R, et al. Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL-33-dependent cholangiocyte proliferation. *J Clin Invest.* 2014;124(7):3241-3251. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI73742>
109. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, Pantic JM, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, et al. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int J Cancer.* 2014;134(7):1669-1682. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28481>
110. Chan IH, Jain R, Tessmer MS, Gorman D, Mangadu R, Sathe M, et al. Interleukin-23 is sufficient to induce rapid de novo gut tumorigenesis, independent of carcinogens, through activation of innate lymphoid cells. *Mucosal Immunol.* 2014;7(4):842-856. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2013.101>
111. Carrega P, Campana S, Bonaccorsi I, Ferlazzo G. The yin and yang of innate lymphoid cells in cancer. *Immunol Lett.* 2016;179:29-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2016.06.003>
112. Gowans JL. The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. *J Physiol.* 1959;146(1):54-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1959.sp006177>
113. Reinherz EL, Kung PC, Breard JM, Goldstein G, Schlossman SF. T cell requirements for generation of helper factor(s) in man: Analysis of the subsets involved. *J Immunol.* 1980;124(4):1883-1887.
114. Nomenclature for clusters of differentiation (CD) of antigens defined on human leukocyte populations. IUIS-WHO Nomenclature Subcommittee. *Bull World Health Organ.* 1984;62(5):809-815. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536217/>
115. Bernard A, Boumsell L. The clusters of differentiation (CD) defined by the First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens. *Hum Immunol.* 1984;11(1):1-10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0198-8859\(84\)90051-X](http://dx.doi.org/10.1016/0198-8859(84)90051-X)
116. Mosmann TR, Coffman RL. Two types of mouse helper T-cell clone implications for immune regulation. *Immunol Today.* 1987;8(7-8):223-227. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(87\)90171-X](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(87)90171-X)