

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Kateřina Macholdová

Role přirozených lymfoidních buněk druhého typu u alergických onemocnění

The role of type 2 innate lymphoid cells in allergy

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Jiří Hrdý, Ph.D.

Praha, 2016

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli RNDr. Jiřímu Hrdému, Ph.D. za cenné rady a vstřícný přístup při vypracování bakalářské práce. Tato práce byla podpořena granty Ministerstva zdravotnictví České republiky AZV CR 15-26877A, PRVOUK P25/LF1/2 a UNCE 204017.

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 11. 5. 2016

.....

Abstrakt

Přirozené lymfoidní buňky (ILC, z angl. innate lymphoid cells) jsou nedávno objevenou buněčnou složkou přirozeného imunitního systému. Rozdělují se do tří základních skupin sestávajících se z různých buněk s odlišnými funkcemi. Jejich nejvýznamnější role je zachování homeostázy slizniční imunity zejména střeva, plic a dýchacích cest. Cílem této práce je přehledně představit všechny dnes známé skupiny přirozených lymfoidních buněk (ILC 1, 2 a 3), snažit se ujasnit jejich vznik a funkce v těle, které za určitých okolností mohou být i patologické. Zvláštní pozornost je zde věnována charakteristice ILC 2, které mohou přispívat ke vzniku a rozvoji alergických reakcí a uplatňujících se u alergických onemocnění jako je astma, alergická rýma nebo chronická rinosinusitida.

Klíčová slova: přirozené lymfoidní buňky, ILC 2, alergická onemocnění, IL-13, IL-5, T-bet, GATA3, ROR γ t

Abstract

Innate lymphoid cells (ILC) are recently discovered cellular component of the innate immune system. They are divided into three basic groups consisting of different cells with different functions. Their most important function is to maintain the homeostasis of mucosal immunity especially intestine and respiratory tract. The aim of this work is to present currently known groups of ILC (namely ILC 1, 2 and 3), trying to clarify their origin and function in the body, which under certain circumstances may be pathological. Special attention is paid to the characteristics of ILC 2, which are shown to be part of the mechanism of allergic reactions and play an important role in the development of allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis or chronic rhinosinusitis.

Key words: innate lymphoid cells, ILC 2, allergic diseases, IL-13, IL-5, T-bet, GATA3, ROR γ t

Obsah

Seznam zkratk	i
1 Úvod	1
2 Přirozené lymfoidní buňky	2
2.1 Vlastnosti přirozených lymfoidních buněk	2
2.2 Funkce přirozených lymfoidních buněk	3
3 Klasifikace přirozených lymfoidních buněk	4
3.1 Přirozené lymfoidní buňky typu 1	4
3.2 Přirozené lymfoidní buňky typu 2	5
3.3 Přirozené lymfoidní buňky typu 3	6
4 Vznik přirozených lymfoidních buněk	8
4.1 Diferenciace přirozených lymfoidních buněk	8
4.2 Transkripční regulace	9
4.3 Vznik NK buněk	9
5 Přirozené lymfoidní buňky typu 2 a alergie	11
6 Alergická onemocnění	12
7 Alergické astma	14
7.1 Astma zprostředkované Th2 lymfocyty	15
7.2 Astma zprostředkované mechanismy přirozené imunity	15
7.2.1 Funkce IL-5 a IL-13	16
7.2.2 Funkce IL-33	16
7.2.3 Další role přirozených lymfoidních buněk typu 2 u astmatu	17
8 Alergická rýma	19
8.1 Role přirozených lymfoidních buněk typu 2 při alergické rýmě	19
9 Chronická rinosinusitida	21
9.1 Role přirozených lymfoidních buněk typu 2 u chronické rinosinusitidy	21
Závěr	23
Reference	24

Seznam zkratk

AHR	hyperreaktivita dýchacích cest (z angl. airways hyperreactivity)
Ahr	z angl. aryl hydrocarbon receptor
APC	buňka předkládající antigen (z angl. antigen presenting cell)
AR	alergická rýma (z angl. allergic rhinitis)
BCR	B buněčný receptor (z angl. B cell receptor)
bHLH	z angl. basic helix-loop-helix
CCL	C-C chemokinový ligand
CCR	C-C chemokinový receptor
CD	diferenciační antigen
CLP	lymfoidní progenitor (z angl. common lymphoid progenitor)
CRS	chronická rinosinitida (z angl. chronic rhinosinusitis)
CRSsNP	chronická rinosinitida s nosními polypy (z angl. chronic rhinosinusitis with nasal polyps)
CRSwNP	chronická rinosinitida bez přítomnosti nosních polypů (z angl. chronic rhinosinusitis without nasal polyps)
CRTH2	prostanoidní receptor exprimovaný na Th2 buňkách
CXCR	C-X-C chemokinový receptor
CysLT1R	z angl. cysteinyl leukotrien receptor 1
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EOMES	z angl. eomesodermin
FcεRI	vysokoafinní receptor pro imunoglobulin E
γ _c	gama řetězec podjednotky cytokinového receptoru
GATA-3	transkripční faktor vážící se na DNA sekvenci GATA

GM-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (z angl. granulocyte-monocyte colony-stimulating factor)
CHILP	z angl. common-helper-like ILC precursor
IBD	zánětlivé onemocnění střev (z angl. inflammatory bowel disease)
ICOS	indukovatelná kostimulační molekula (z angl. inducible costimulator)
ICOS-L	ligand indukovatelné kostimulační molekuly (z angl. inducible costimulator ligand)
ID2	z angl. inhibitor of DNA binding 2
IFN- γ	interferon gama
IgE	imunoglobulin E
IgM	imunoglobulin M
iILC	zánětlivé přirozené lymfoidní buňky (z angl. inflammatory innate lymphoid cells)
IL	interleukin
IL-7R α	alfa řetězec receptoru pro interleukin 7, označován také jako CD127 (z angl. interleukin-7 receptor subunit alpha)
ILC	přirozené lymfoidní buňky (z angl. innate lymphoid cells)
ILCP	z angl. innate lymphoid cells precursor
IL-R	interleukinový receptor
KLRG 1	z angl. killer cell lectin-like receptor G1
LTD4	leukotrien D4
LTi	buňky podporující vznik lymfoidní tkáně (z angl. lymphoid tissue inducer cells)
MHC	hlavní histokompatibilní komplex (z angl. major histocompatibility complex)
NCR	přirozeně cytotoxický receptor (z angl. natural cytotoxicity receptor)
Nfil3	z angl. transcriptional nuclear factor interleukin 3, také označován E4BP4

NK	buňky „přirození zabíječi“ (z angl. natural killer)
NKP	prekurzor NK buněk
PAMPs	struktury charakteristické pro patogenní mikroorganismy (z angl. pathogen-associated molecular patterns)
PAR	permanentní alergická rýma (z angl. perennial allergic rhinitis)
PGD2	prostaglandin D2
PLZF	z angl. promyelocytic leukemia zinc finger protein
PRR	z angl. pattern recognition receptor
RAG	z angl. recombination activating genes
ROR- α	z angl. retinoic acid receptor- related-orphan-receptor alpha
ROR γ t	z angl. retinoic acid receptor-related-orphan receptor gamma
ROS	reaktivní kyslíkové radikály
SAR	sezónní alergická rýma (z angl. seasonal allergic rhinitis)
ST2	receptor pro interleukin 33
T-bet	z angl. T-box expressed in T cells
TCR	T buněčný receptor (z angl. T cell receptor)
Th	pomocné T lymfocyty (z angl. T helper lymphocytes)
TOX	z angl. thymocyte selection-associated high mobility group box protein
TSLP	tymový stromální lymfopoietin (z angl. thymic stromal lymphopoietin)
TSLPR	receptor pro tymový stromální lymfopoietin

1 Úvod

V prostředí kolem nás jsou neustále přítomny stimuly, které zaměstnávají náš imunitní systém. Ten má po narození za úkol naučit se rozpoznávat mezi cizími látkami z okolí a látkami těla vlastními. Měl by rozeznávat mezi patogenními a našemu tělu neškodnými antigeny a navodit v těle toleranci vůči těm neškodným. Pokud je náš imunitní systém přehnaně citlivý vůči neškodným antigenům z vnějšího prostředí, vede to k vyvolání alergické reakce. Při dnešním stylu života ve vyspělých zemích jsou alergická onemocnění problémem stále více lidí. Podle hygienické hypotézy D. P. Strachana se alergická onemocnění mohou vyvinout, pokud imunitní systém není v dětství dostatečně stimulován cizorodými látkami z našeho okolí (Strachan, 1989).

Dlouhou dobu byl mechanismus vzniku alergické reakce připisován imunitní odpovědi zahrnující aktivaci adaptivní složky (T a B lymfocytů) a následnou aktivaci buněk přirozené imunity (mastocytů a bazofilů). Ukazuje se však, že do této cesty vyvolání alergické reakce jsou zapojeny i další buňky přirozeného imunitního systému, konkrétně přirozené lymfoidní buňky typu 2.

Přirozené lymfoidní buňky (ILC, z angl. innate lymphoid cells) jsou v imunologii předmětem zájmu celkem krátkou dobu. Funkčně se velice podobají pomocným T lymfocytům (Th1, Th2 a Th17) patřícím do adaptivní části imunitního systému. ILC však nemají antigenně specifický receptor, proto samy o sobě nemohou antigeny rozpoznávat a řadí se mezi složky přirozeného imunitního systému. Jeho úloha spočívá v první rychlé reakci vůči patogenům nebo alergenům, které vniknou do těla. ILC jsou velice heterogenní skupina. Všechny typy se však účastní přirozených obranných mechanismů na sliznicích. ILC 1 se účastní hlavně obrany proti intracelulárním patogenům, ILC 2 zas hrají významnou roli především při alergických reakcích, ale také při reakcích vůči střevním parazitům. ILC 3 představují obranu vůči extracelulárním parazitům a podílejí se na udržení střevní homeostáze. Často však funkce ILC není jen prospěšná a mohou stát za vznikem některých chorob. Nejvýznamněji je to vidět u ILC 2, které zprostředkovávají imunitní reakce vedoucí k rozvoji astmatu, alergické rýmy nebo chronické rinosinusitidy (shrnutí v Spits et al., 2013).

2 Přirozené lymfoidní buňky

Přirozené lymfoidní buňky patří do skupiny poměrně nedávno objevených efektorových buněk imunitního systému. Řadí se do přirozených obranných mechanismů imunity. Tyto mechanismy přirozeného nebo také vrozeného imunitního systému spočívají v rozeznání molekul typických pro různé patogeny, které se dostanou do lidského těla a v rychlém zahájení patřičné odpovědi vůči nim. Přirozený imunitní systém ovšem nerozeznává molekuly určitého typu patogena. Jeho úkolem je identifikovat struktury charakteristické pro patogenní mikroorganismy, tzv. PAMPs (z angl. pathogen – associated molecular patterns) pomocí receptorů PRR (z angl. pattern recognition receptors). Složky přirozené imunity zároveň musí bezpečně rozpoznat rozdíl mezi molekulárními vzory patogenů a buněk těla vlastních.

Přirozené imunitní mechanismy jsou lokalizovány především v periferních oblastech těla a jsou nezbytnou součástí slizniční imunity střev, plic a reprodukčního traktu. Mezi efektorové buňky přirozených imunitních mechanismů se mimo ILC dále řadí zejména dendritické buňky, granulocyty, fagocytující buňky a mastocyty (žírné buňky). Mezi nebuněčné složky přirozené imunity patří hlavně komplement a interferony. Tyto nebuněčné komponenty se označují také jako humorální složky přirozené imunity.

Pokud ovšem mechanismy přirozeného imunitního systému nepracují tak, jak mají, může to mít dopad v různých zánětlivých, autoimunitních nebo alergických onemocněních.

2.1 Vlastnosti přirozených lymfoidních buněk

ILC jsou buňky s částečně podobnými funkcemi a zároveň s řadou společných vlastností, na jejichž základě jsou řazeny do jedné skupiny. Spadají mezi ně také i NK buňky (z angl. natural killer), což potvrzuje, že ILC jsou další buněčnou součástí přirozeného imunitního systému. Podskupiny ILC jsou vývojově stejného původu a různé typy ILC sdílí stejné znaky. Všechny ke svému správnému vývoji potřebují expresi γ řetězce (γ_c), podjednotky cytokinového receptoru společného pro řadu interleukinů (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 a IL-15).

ILC také vyžadují transkripční inhibitor ID2 (inhibitor of DNA binding 2) (Moro et al., 2010). ID transkripční inhibitory jsou negativními regulátory bHLH (basic helix-loop-helix) transkripčních faktorů. Transkripční HLH faktory jsou dlouho známé zásadní rolí při diferenciaci buněk mnohobuněčných živočichů. Tyto transkripční faktory specificky váží DNA a díky helix-loop-helix motivu ve vazebném místě spolu vytvářejí homo- nebo heterodimery. ID inhibitory patří také do rodiny HLH proteinů, a proto mají stejnou helix-loop-helix oblast

jako bHLH faktory. Pomocí ní ID inhibitory váží bHLH transkripční faktory a inhibují je (Benezra et al., 1990).

ILC tvoří řadu cytokinů odpovídající produkci cytokinů pomocných T lymfocytů. Na rozdíl od T a B lymfocytů, ILC neexprimují RAG geny (z angl. recombination activating genes) a tudíž nemají přeskupený antigenně specifický receptor, díky němuž by reagovaly na cizorodé částice nebo protilátky. RAG geny mají na starost V(D)J rekombinaci, která utváří tato přeskupení (Oettinger et al., 1990).

2.2 Funkce přirozených lymfoidních buněk

ILC byly objeveny především ve spojení se slizniční imunitou, kde se díky produkci cytokinů účastní přestavby a nového utváření tkání při jejich porušení a účinné obrany vůči patogenům. Zároveň se však mohou svou činností podílet na mnoha patologiích, stejně tak jako mohou svou dysregulací přispívat k patologiím pomocné T lymfocyty (Th lymfocyty, z angl. T helper) (shrnuto v Spits et al., 2013). Bylo zjištěno, že ILC mají významnou roli nejen v přirozených imunitních reakcích. Částečně hrají roli i při aktivaci adaptivních buněčně zprostředkovaných reakcí, protože ILC 2 i 3 mají schopnost exprimovat MHC glykoproteinový komplex II. třídy (MHC II, z angl. major histocompatibility complex) a přivlastňovat si tak funkci buněk předkládajících antigen (APC, z angl. antigen presenting cell) (Hepworth et al., 2013).

3 Klasifikace přirozených lymfoidních buněk

Pro zjednodušení a usnadnění klasifikace ILC byly definovány ILC 1, 2 a 3 (viz Obrázek 1). Rozdělení závisí na transkripčních faktorech, kterými jsou regulovány, a na cytokinech, které produkují (shrnuto v Spits et al., 2013).

3.1 Přirozené lymfoidní buňky typu 1

ILC 1 představují heterogenní skupinu, v níž byly dodnes rozeznány 3 typy populací buněk. První z nich představují NK buňky, které jsou charakteristické cytotoxickou aktivitou a okamžitou obrannou reakcí proti patogenům. Typickým znakem pro NK buňky je exprese přirozeně cytotoxického receptoru (NCR, z angl. natural cytotoxicity receptor). U lidí je tento receptor ve dvou formách, označován NKp44 a NKp46 (Sivori et al., 1997; Vitale et al., 1998).

Druhou skupinu ILC 1 tvoří buňky, které nejsou příliš podobné NK buňkám, postrádají jejich typické povrchové molekuly a nemají cytotoxickou aktivitu. Jsou charakteristické expresí α řetězce receptoru pro IL-7 (IL-7R α , z angl. interleukin-7 receptor subunit α ; který je také označován jako CD127). CD127⁺ILC 1 se vyznačují zejména sekrecí interferonu gama (IFN- γ), stejného cytokinu, jehož produkce je typická pro Th1 lymfocyty. Jeho tvorba CD127⁺ILC 1 je stimulována přítomností IL-12, stejně jako v případě Th1 lymfocytů. IL-12 je známý cytokin, který produkují APC. Dá se tedy říci, že stejně jako Th lymfocyty, i ILC 1 reagují na cytokiny sekretované APC. IFN- γ je cytokin, který stimuluje makrofágy k sekreci antimikrobiálních látek, jako jsou například reaktivní kyslíkové radikály (ROS) (Nathan, 1983). CD127⁺ILC 1 byly identifikovány zejména ve střevech, kde tvorbou IFN- γ zřejmě podporují zánětlivou imunitní odpověď (Bernink et al., 2013).

Třetí populaci ILC 1 představuje intraepiteliální varianta ILC 1. Tyto buňky jsou charakteristické expresí NKp44 a molekulou CD103. Stejně jako CD127⁺ILC 1 i intraepiteliální ILC 1 sekretují IFN- γ v závislosti na stimulaci IL-12 anebo také IL-15 (Fuchs et al., 2013).

Vývoj ILC 1 (zahrnující i NK buňky) je řízen transkripčními faktory asociovanými s Th1 lymfocyty. Jedná se o transkripční faktory patřící do rodiny T-box faktorů - T-bet (T-box expressed in T cells) a EOMES (eomesodermin) (Fuchs et al., 2013). Exprese T-bet je pro Th1 lymfocyty specifická a je důležitá nejen pro diferenciaci Th1 buněk a ILC 1, ale zároveň i pro aktivaci sekrece IFN- γ (Szabo et al., 2000). T-bet a EOMES jsou exprimovány i cytotoxickými CD8⁺ T lymfocyty a vyvolávají buněčnou odpověď na stimulaci IL-15 (Intlekofer et al., 2005). IL-15 je vysoce zánětlivý cytokin, na který odpovídají intraepiteliální ILC 1, což může vést k roli ILC 1 v některých zánětlivých nebo autoimunitních onemocněních (Fuchs et al., 2013).

Nejvýznamnější úlohu sehrávají ILC 1 v obraně proti intracelulárním patogenům (Klose et al., 2014) a intraepiteliální ILC 1 byly ve zvýšené míře zjištěny při Crohnově chorobě (Fuchs et al., 2013). Crohnova choroba spadá spolu s ulcerózní kolitidou pod jednotné označení zánětlivé onemocnění střev (IBD, z angl. inflammatory bowel disease). IBD je způsobeno dysregulací imunitní odpovědi vůči určitým složkám střevní mikrobioty (Duchmann et al., 1995). Pokud imunitní odpověď intraepiteliálních ILC 1 není regulována, sekrece IFN- γ přispívá k patogenezi IBD (Fuchs et al., 2013).

Mezi ILC 1 a ILC 3 byla popsána určitá plasticita. ILC 3 jsou schopny získat fenotyp ILC 1 s charakteristickou sekrecí IFN- γ v závislosti na vhodném cytokinovém mikroprostředí (IL-2 a IL-12) (Bernink et al., 2013).

3.2 Přirozené lymfoidní buňky typu 2

Na počátku objevu byly ILC 2 pojmenovávány různě, např. natural helper cells (přirozené pomocné buňky) (Moro et al., 2010) nebo nuocyty (Neill et al., 2010). Svým vývojem a funkcí jsou závislé na transkripčním faktoru ROR- α (RAR-related-orphan-receptor alpha) (Halim et al., 2012) a GATA-3. Expresi GATA-3 zvyšuje tymový stromální lymfopoietin (TSLP, z angl. thymic stromal lymphopoietin), který zároveň podporuje sekreci cytokinů náležejících ILC 2 (Mjösberg et al., 2012). Diferenciace ILC 2 závisí na IL-7 receptoru (IL-7R) (Moro et al., 2010), na jehož signalizaci je závislý vznik linie B i T lymfocytů (Peschon et al., 1994). Lidské ILC 2 jsou charakterizovány expresí povrchových a transkripčních znaků Lin⁻c-Kit^{+/-}CD127⁺CD25⁺ST2⁺IL-17RB⁺CD161⁺NKp44⁺ICOS⁺NKp46⁺IL-1R⁺CRTH2⁺GATA3⁺ (Mjösberg et al., 2011, 2012; Spits et al., 2013).

ILC 2 jsou buňky schopné produkovat cytokiny IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 a faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), které jsou typické pro Th2 pomocné lymfocyty. Tyto cytokiny ILC 2 produkují jako odezvu na přítomnost IL-25 a IL-33 ve svém okolí. IL-25 a IL-33 mají schopnost vyvolat produkci cytokinů IL-5 a IL-13, které hrají významnou úlohu při zánětlivých onemocnění dýchacích cest a plic, alergických onemocnění, zejména při astma (Fort et al., 2001; Barlow et al., 2013) a onemocnění způsobených parazitickými helminty (Fallon et al., 2006). IL-9 byl také nalezen ve zvýšené míře při onemocnění plic a dýchacích cest a má navíc schopnost podporovat sekreci ostatních cytokinů produkovaných ILC typu 2 (Wilhelm et al., 2011).

ILC 2 podobně jako ostatní ILC se uplatňují při správném fungování a obraně slizniční imunity. Po infekci virem chřipky se účastní obnovy plicního epitelu díky schopnosti

produkovat epidermální růstový faktor, amfiredulin (Monticelli et al., 2011). Stejně jako další typy ILC se i tyto buňky nacházejí ve střevní sliznici a pravděpodobně se i zde účastní obranných mechanismů, které vedou k udržení střevní homeostázy (Neill et al., 2010). Množství ILC 2 bývají vyšší v gastrointestinálním traktu novorozenců než dospělých (Mjösberg et al., 2011), což potvrzuje převahu Th2 imunitní odpovědi nad odpovědí Th1 lymfocytů ve fetálním období (Prescott et al., 2015).

3.3 Přírozené lymfoidní buňky typu 3

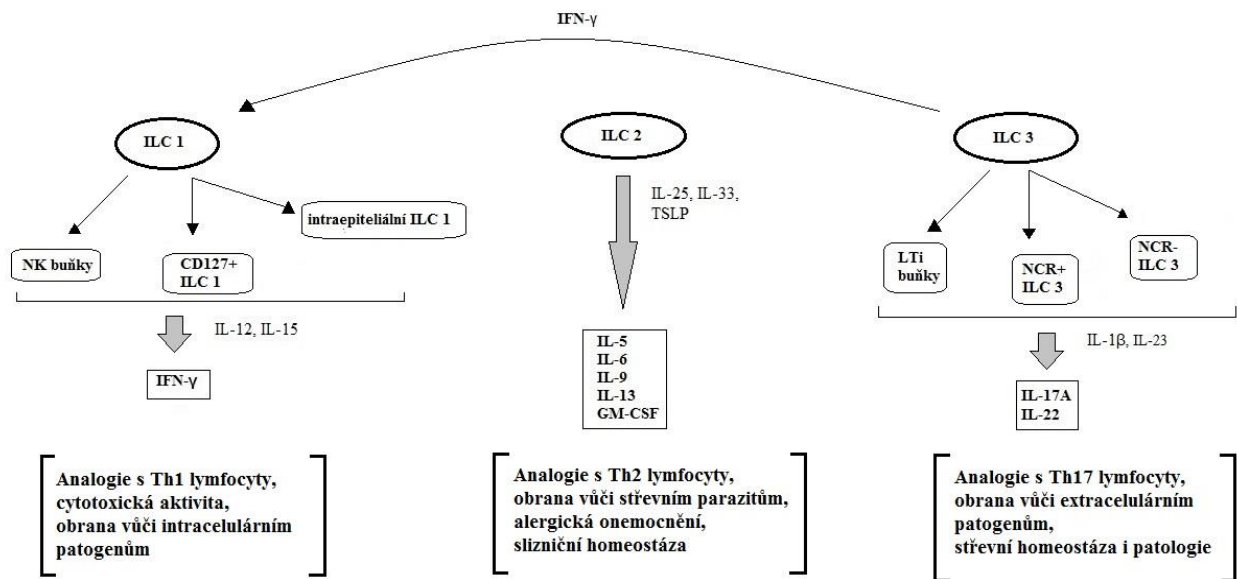
Podobně jako ILC 1 můžeme i ILC 3 rozdělit do dvou skupin. První skupinu představují již dlouho známé LT α buňky (buňky podporující vznik lymfoidní tkáně, z angl. lymphoid tissue inducer cells), které se uplatňují při vzniku sekundárních lymfoidních orgánů (lymfatických uzlin a Peyerových plaků) v embryogenezi. Druhou skupinu tvoří buňky produkující cytokiny charakteristické pro Th17 pomocné lymfocyty. Tyto buňky jsou označovány NCR⁺ ILC 3 a NCR⁻ ILC 3 podle toho, jestli exprimují NCR receptor NK buněk, kterým jsou schopny rozpoznat molekuly patogenů. Charakteristický znak pro ILC 3 je exprese transkripčního faktoru ROR γ t (RAR-related-orphan receptor gamma), který potřebují ke svému vývoji a exprese povrchového chemokinového receptoru CCR6 (shrnuto v Spits et al., 2013). Tato skupina buněk produkuje IL-17 (IL-17A) (Takatori et al., 2009) a IL-22 (Cella et al., 2008). Oba cytokiny mohou být buňkami produkovány současně, anebo zvlášť, přičemž pokud je IL-22 produkován samostatně, je to výhradou NCR⁺ buněk (Cella et al., 2008). Ovšem nejedná se o Th22 lymfocyty, které produkují zejména IL-22. Na rozdíl od Th22 lymfocytů, ILC 3 exprimují IL-23R a produkce IL-17 a IL-22 je u nich stimulována IL-23 a IL-1 β (Cella et al., 2010). Th22 produkují IL-22 bez stimulace IL-23. Odlišují se i expresí transkripčních faktorů. Zatímco pro ILC 3 je typická exprese transkripčního faktoru ROR γ t, u Th22 lymfocytů je produkce IL-22 řízena transkripčním faktorem aryl hydrocarbon receptor (Ahr). Th22 lymfocyty se dále také liší expresí povrchových chemokinů CCL7 a CCR10 (Eyerich et al., 2009; Trifari et al., 2009). Každopádně ILC 3 jsou Ahr částečně řízeny také, jelikož interakce ROR γ t a Ahr způsobuje akumulaci ILC 3 a produkci IL-22 ve střevech (Qiu et al., 2012).

ILC 3 jsou velmi důležitou součástí obrany proti extracelulárním patogenům a účastní se účinné obrany proti mikroorganismům díky produkci IL-17 a IL-22. Role IL-22 je u lidí a u myši poněkud rozdílná. U myšího modelu bylo zjištěno, že IL-22 hraje roli při zlepšení průběhu zánětlivého onemocnění střev a obnově epitelu při ztrátě ochranné mucinové bariéry v tlustém střevě (Sugimoto et al., 2008; Sovran et al., 2015), u lidí s IBD ovšem má působení IL-22 vliv

na patologický průběh onemocnění (Andoh et al., 2005). I tak je ale IL-22 důležitý cytokin pro zachování střevní homeostázy. Působení IL-22 pomáhá zesilovat obranu povrchu střevní sliznice při oslabení mucinové vrstvy (Sovran et al., 2015) a jeho schopnost produkovat antimikrobiální látky jako např. β -defensiny je silným mechanismem, který se podílí na udržování střevní homeostázi (Liang et al., 2006). Nárůst hladiny IL-22 spolu se zvýšenou expresí β -defensinů byl zaznamenán i u zánětlivých kožních onemocnění jako je psoriáza. IL-22, stejně jako IL-17, by se tedy mohl podílet na vzniku těchto kožních onemocnění, jelikož u lidí bez kožních potíží nebyla exprese IL-22 zaregistrována (Wolk et al., 2004).

Účinky IL-17 a IL-22 se mohou vzájemně doplňovat a spolu stimulují zvýšení množství antimikrobiálních peptidů v místě působení (Liang et al., 2006). Jak již bylo zmíněno, ILC 3 mají schopnost prezentovat MHC II a stimulovat tak $CD4^+$ T lymfocyty k imunitní odpovědi proti patogenům. ILC ale chybí kostimulační receptory, kterými by mohly aktivovat příslušné T lymfocyty a zahájit tím imunitní odpověď. Podle všeho ILC naopak tímto způsobem mohou uvádět pomocné T lymfocyty do stavu anergie. V případě ILC 3 schopnost exprimovat MHC II zřejmě slouží k udržení tolerance vůči komensálním bakteriím ve střevě. Potlačují reakci $CD4^+$ T lymfocytů vůči neškodným a tělu prospěšným střevním bakteriím. Pokud by tato tolerance nebyla zachována, došlo by k rozvoji nežádoucích patologických stavů (Hepworth et al., 2013)

Na druhou stranu, působení IL-23 nebo IL-17 není vždy prospěšné. Vyvolává některá autoimunitní onemocnění, např. roztroušenou sklerózu (Matusevicius et al., 1999) nebo revmatoidní artritidu (Ziolkowska et al., 2000). IL-17A cíleně působí na keratinocyty a je hlavním cytokinem způsobujícím patogenezi kožní psoriázy (Lynde et al., 2014). Zablokování působení IL-17A by mohlo vést k léčbě tohoto onemocnění. Toho bylo také dokázáno podáním protilátky proti IL-17A (secukinumab) pacientům s kožní psoriázou (Strober et al., 2016). IL-17A je exprimován ve zvýšené míře i u pacientů se zánětlivým onemocněním střev (Fujino et al., 2003), ale podání protilátky secukinumab v případě pacientů s Crohnovou chorobou nemělo žádné léčebné účinky, což poukazuje na dvojí roli IL-17A (Hueber et al., 2012).



Obrázek 1 – Dnes známá klasifikace ILC podle fenotypových projevů a tvorby charakteristických cytokinů.

4 Vznik přirozených lymfoidních buněk

4.1 Diferenciace přirozených lymfoidních buněk

Původ ILC je dodnes částečně nejasný. Průběžně se ukazují nové objevy, které jejich skutečný zrod odhalují a upřesňují jejich vývojové a funkční souvislosti. V současné době je však jasné, že ILC vznikají z lymfoidního progenitoru, CLP (z angl. common lymphoid progenitor). Z CLP se odvětvují buněčné linie všech dnes známých lymfocytů, to znamená mimo ILC hlavně B lymfocyty a všechny podskupiny T lymfocytů. Vznik těchto lymfocytů se odehrává ve fetálních játrech a u dospělých jedinců v kostní dřeni (Possot et al., 2011; Yang, Saenz, Zlotoff, Artis, & Bhandoola, 2011). Z lymfoidní progenitorové buňky se diferencuje populace buněk s povrchovým chemokinovým receptorem CXCR6 a je označována jako α LP. Tyto buňky se ukazují být obecným prekurzorem všech ILC (Yu et al., 2014). V tomto momentu se zřejmě ILC oddělují od ostatních lymfocytů, ačkoliv α LP buňky mají částečný potenciál spouštět diferenciaci T lymfocytů, což pouze ukazuje na jejich významnou podobnost s ILC (Possot et al., 2011). Pod vlivem α LP buněk dále vznikají prekurzory CHILP (z angl. common-helper-like ILC precursor) (Constantinides, McDonald, Verhoef, & Bendelac, 2014) a ILCP (z angl. innate lymphoid cells precursor), které dávají vznik subpopulacím ILC, tedy ILC 1, 2 a 3 (viz Obrázek 2).

4.2 Transkripční regulace

Vznik ILC z lymfoidního progenitoru a prekurzorů je řízen transkripčními faktory. Důležitým a nezbytným faktorem pro ILC je transkripční faktor Nfil3 (transcriptional nuclear factor interleukin 3, také E4BP4). Ten v lymfoidním progenitoru ovlivňuje expresi transkripčního regulátoru TOX (protein ze skupiny High Mobility Group, který se účastní na vývoji T lymfocytů) a tím ovlivňuje vznik prekurzorových buněk CXCR6^αLP (Yu et al., 2014). Nfil3 je mimo jiné nepostradatelný i ve vývoji prekurzorů všech ILC (Seillet et al., 2014).

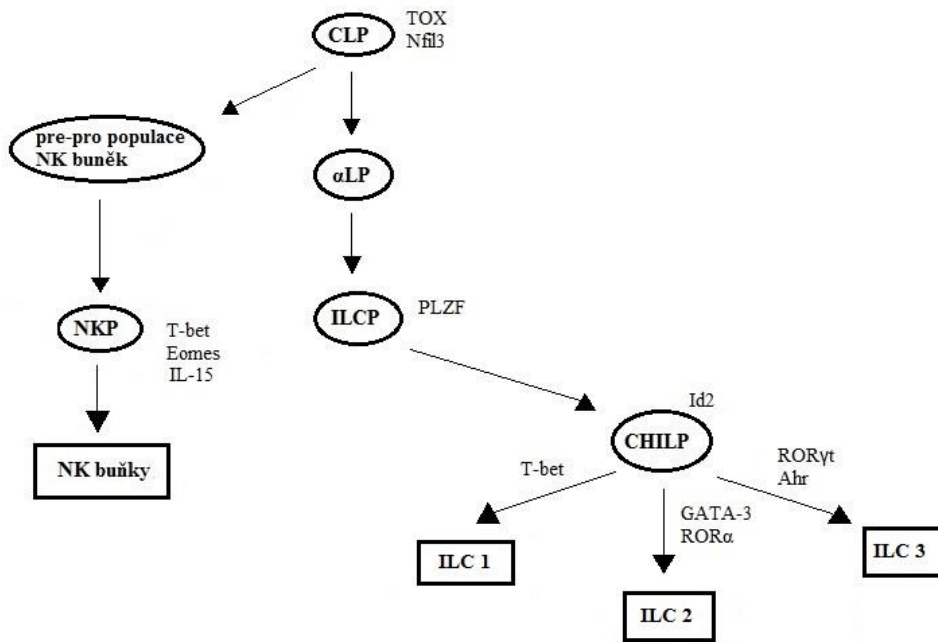
Dalším důležitým faktorem, který prekurzory produkují a který vymezuje celou linii ILC, je transkripční inhibitor ID2 (Treiber et al., 2010), jehož exprese je Nfil3 regulována (Xu et al., 2015). ID2 vzniká v prekurzoru CHILP, který následně řídí vznik necytotoxických ILC 1 (tzn. s výjimkou NK buněk), ILC 2 a NCR⁺ ILC3 (Klose et al., 2014). Druhý prekurzor ILCP produkuje transkripční faktor PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger protein), který řídí vznik ILC 1 (opět s výjimkou cytotoxických NK buněk) a všech ILC 2 a 3 (Constantinides et al., 2014).

4.3 Vznik NK buněk

Jak bylo uvedeno výše, NK buňky se sice řadí k ILC 1, ale jejich vznik a vývoj není dodnes zcela jasný. Je známo, že velká část vzniku a diferenciaci NK buněk probíhá odlišnou cestou než u zbývajících ILC. Co mají s ILC společné, je vznik z lymfoidního progenitoru (Kondo et al., 1997). Dále se ovšem vývojové dráhy ILC a NK buněk rozcházejí. U myši byla objevena v kostní dřeni populace buněk CD122⁺NK1.1⁻DX5⁻, která je schopna umožnit vznik NK buněk. Tato populace buněk byla identifikována jako prekurzor NK buněk a byla pojmenována NKP (z angl. NK lineage-restricted progenitor) (Rosmaraki et al., 2001). Později však byla vyvrácena představa NKP jako jediného prekurzoru NK buněk diferencujícího se z CLP. V myši kostní dřeni byla identifikována nová populace buněk ve vývojové řadě mezi CLP a NKP, která v diferenciaci NK buněk hraje významnou roli. Tyto buňky byly pojmenovány pre-pro populace NK buněk (z angl. pre-pro NK cells). Vzhledem k chybějící expresi charakteristických molekul pro NKP, byla pre-pro populace NK buněk určena jako prekurzor NKP (Carotta et al., 2011).

Populace umožňující vznik NK buněk byla identifikována v kostní dřeni dospělého člověka, mandlí, pupečnickové krvi a fetálních tkáních. Stejně jako u myši varianty prekurzoru NK buněk, byla i zde pojmenována NKP. Tento prekurzor se diferencuje z CLP a nemá schopnost indukovat vznik ostatních buněk lymfoidní a myeloidní linie (Renoux et al., 2015).

NKP exprimují receptory typické pro NK buňky, např. NKp46 nebo KIR a transkripční faktory důležité pro vývoj NK buněk a ILC 1, EOMES a T-bet (Gordon et al., 2012). Proliferace a cytotoxická aktivita NK buněk je aktivována působením interleukinu 15 (IL-15), na který NK buňky reagují díky receptoru pro IL-2 (IL-2R, z angl. interleukin-2 receptor) (Carson et al., 1994).



Obrázek 2 – Dnes známý vznik ILC z lymfoidního prekursoru. Diferenciace jednotlivých skupin ILC je pod vlivem charakteristických transkripčních faktorů.

5 Přirozené lymfoidní buňky typu 2 a alergie

ILC 2 jsou buňky, které mají v těle funkce významně podobné pomocným T lymfocytům - Th2. Fenotypově se však nepochybují ani T lymfocytům ani B lymfocytům, protože neexprimují jejich charakteristické povrchové molekuly (Neill et al., 2010). ILC 2 byly objeveny hlavně v tukové tkáni, tenkém střevě, plicích, kůži, také v periferní krvi a nosních tkáních (Moro et al., 2010; Mjösberg et al., 2011; Roediger et al., 2013).

Poprvé byla jejich úloha zjištěna při antiparazitárních reakcích. ILC 2 představují skupinu buněk přirozené imunity, které se jako první podílejí na vypuzení parazitického střevního helminta *Nippostrongylus brasiliensis* u myši. ILC 2 tvorbou IL-13 zesilují obranné imunitní reakce obdobné odpovědi Th2 lymfocytů (Neill et al., 2010). Při infekci hostitele tímto parazitem dochází k fenotypové změně ILC 2 v přítomnosti IL-25. Tyto ILC 2 mohou být označovány jako zánětlivé ILC (iILC, z angl. inflammatory ILC). iILC mají stejně jako běžné ILC 2 transkripční faktor GATA-3, ale také ROR γ t. Navíc jsou schopny sekretovat i IL-17, což jsou charakteristické znaky pro ILC 3 a Th17. Zároveň iILC exprimují vysoká množství killer cell lectin-like receptoru G1 (KLRG1) (Huang et al., 2014). KLRG1 je inhibiční receptor přítomen na NK buňkách a T lymfocytech. U aktivovaných NK buněk inhibuje produkci cytokinů. Díky tomuto receptoru se NK buňky a T lymfocyty podílejí na modulaci imunitních reakcí (Blaser et al., 1998; Robbins et al., 2002).

ILC 2 hrají významnou roli také při kožních zánětlivých onemocněních (Kim et al., 2013) a při udržování homeostáze slizniční imunity dýchacích cest a plic. V souvislosti s dýchacími cestami jsou ILC 2 předmětem zájmu především proto, že pokud jejich funkce není regulována, přispívají k rozvoji některých patologických stavů spojených s alergickými reakcemi a zánětlivými onemocněními, jako je například alergické astma, alergická rýma nebo chronická rinosinitida (Barlow et al., 2012).

6 Alergická onemocnění

Alergická onemocnění patří mezi jedny z nejčastěji se vyskytujících onemocnění a jejich výskyt obecně stále roste (Yoo et al., 2015). Alergická onemocnění jsou řazena podle klasického dělení Coombse a Gella mezi imunopatologie I. typu, tedy imunopatologie časné přecitlivělosti zprostředkované imunoglobulinem E (IgE). Jsou způsobována nepřiměřenou reakcí imunitního systému na relativně neškodné antigeny zevního prostředí. Těmito antigeny (alergeny) mohou být rostlinné pyly, zvířecí srst, prach, roztoči, apod. Je již dlouho známo, že imunitní reakce na vzdušné alergeny a případné patologie jsou způsobeny především odpovědí Th2 lymfocytů. Zvýšenou citlivost vůči těmto alergenům způsobuje tvorba protilátky – IgE, která je produkována funkčními B lymfocyty (plazmocyty). Při prvním setkání antigenu s B lymfocylem dochází k tzv. fázi sensitizace. B lymfocyty začnou tvořit specifický IgE, který se váže na vysokoafinní receptor FcεRI (z angl. high-affinity receptor for the Fc region of immunoglobulin E) přítomný hlavně na bazofílech a mastocytech. Při dalším setkání s alergenem dochází k vazbě IgE na FcεRI a přemostění IgE antigenem. To vede k degranulaci bazofilů i mastocytů a vylití jejich mediátorů. Tyto mediátory jsou zodpovědné za vlastní alergickou reakci. Masivní degranulace bazofilů a mastocytů se děje i při IgE zprostředkované alergické reakci ohrožující život - anafylaktickém šoku. Alergenem vyvolávajícím anafylaktický šok může být např. hmyzí jed, některé složky potravy nebo některé léky. Mechanismus anafylaktického šoku spočívá v tom, že se alergen dostane přímo do cévního řečiště dříve sensitizovaného jedince. Jelikož je alergen takto rozváděn krví po celém těle, dochází k hromadné degranulaci bazofilů a mastocytů a vylití mediátorů alergické reakce, z nichž nejvýznamnější roli při patofyziologii anafylaktického šoku má histamin. V závislosti na obrovském množství histaminu a dalších zánětlivých mediátorů v těle dochází ke kolapsu kardiovaskulárního systému, především k prudkému poklesu krevního tlaku, což může vést k celkovému orgánovému selhání (shrnutí v Brown, 1995).

Kromě adaptivní složky imunitního systému jsou tedy do alergických reakcí zapojeny i buňky spadající do přirozené imunity a jimi produkovávané zánětlivé cytokiny, chemokiny a jiné molekuly zesilující efekt jejich funkce. Mezi těmito buňkami jsou to mastocyty, eozinofily a bazofily, které se nejvýznamněji uplatňují při reakcích způsobenými přítomností alergenů v dýchacích cestách.

Mastocyty (žírné buňky) jsou buňky přirozené imunity nezbytné pro vyvolání a průběh alergických reakcí. Nacházejí se zejména ve škáře pokožky, podílejí se na udržování

homeostáze slizniční imunity a byly nalezeny v gastrointestinálním traktu a plicích při patologických stavech. Mastocyty obsahují velké množství granul s prozánětlivými látkami, mezi nimi jsou nejvýznamnější histamin, prostaglandiny, serotonin a proteázy (tryptázy i chymázy) (Igarashi et al., 1996; Dichlberger et al., 2011). Mastocyty se diferencují ve tkáních. Jak již bylo zmíněno výše, vazba IgE na FcεRI mastocytů po opakovaném setkání s alergenem vyvolá jejich degranulaci a vylití obsahu granul včetně mediátorů alergické reakce.

Eozinofily se řadí mezi skupinu fagocytujících buněk přirozené imunity – granulocyty. Eozinofily jsou chemotakticky přitahovány do tkání a do míst alergenem vyvolaného zánětu. Stejně jako mastocyty obsahují i granulocyty velká množství různých typů granul, tím jsou tyto buňky charakteristické. Granula eozinofilů obsahují hlavní bazický protein (z angl. major basic protein), kationický protein, eozinofilní peroxidázu a eozinofilní neurotoxin. Aktivované eozinofily degranulují a uvolňují tyto molekuly do okolí. Ty jsou toxické vůči patogenům, ale i vůči buňkám těla vlastním. Negativní působení těchto molekul se projevuje při alergických reakcích, kdy mohou být zodpovědné za poškozování tkání a jejich funkce (shrnutí v Hogan et al., 2008).

Bazofily jsou další buňky ze skupiny granulocytů podílející se na alergické reakci. Na rozdíl od mastocytů a eozinofilů, bazofily cirkulují v krevním oběhu. Je již dlouho známo, že stejně jako u mastocytů, granula bazofilů také obsahují hlavní mediátor zánětlivé reakce – histamin. Kromě něj obsahují i leukotrieny, granzym B a zánětlivý mediátor specifický pro bazofily – bazogranulin (McEuen et al., 2001; Tschopp et al., 2006).

Zánětlivé reakce alergických onemocnění jsou vyvolávány již v místě vzniku buněk imunitního systému. Hematopoietické progenitorové buňky CD34+ mohou migrovat z kostní dřeně do místa zánětlivého alergického onemocnění, kde se z nich diferencují buňky (zmíněné výše) podílející se na těchto onemocněních. Stimulované CD34+ buňky sekretují vysoká množství cytokinů IL-13, IL-6, IL-5 a GM-CSF. U pacientů trpících astmatem bývají tyto buňky zmnoženy v hlenu dýchacích cest a počet těchto buněk se vdechnutím alergenů ze vzduchu může zvýšit (Allakhverdi et al., 2009).

7 Alergické astma

Astma je onemocnění postihující dýchací cesty. Podle definice Světové zdravotnické organizace (<http://www.who.int/respiratory/asthma/definition/en/>) je astma onemocnění, které se navenek projevuje jako opakované záchvaty dušnosti a sípání. Nejčastější formou astmatu je alergická reakce na vdechnuté částice ze vzduchu a zde je zaměřeno právě na něj. Hlavními fyziologickými rysy astmatu jsou hyperplázie pohárkových buněk, zvýšená tvorba hlenu v dýchacích cestách, přestavby v plicních epiteliích, bronchokonstrikce, hyperreaktivita dýchacích cest (AHR, z angl. airways hyperreactivity) a kvůli vyvolanému zánětu problémy s dýcháním. Hyperplázie pohárkových buněk je vyvolávána působením IL-13 (Wills-Karp, 1998), ovšem samotné pohárkové buňky sliznice dýchacích cest jsou schopny produkovat velké množství prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů a jako epiteliální buňky jsou schopny rozpoznat patogeny pomocí PRR. Tím se pohárkové buňky řadí k první linii rychlé obrany vůči patogenu/alergenu (Tanabe and Rubin, 2016). IL-13 je také odpovědný za vyvolání AHR a bronchokonstrikce, ale o těchto a dalších jeho vlastnostech je pojednáno níže.

Základní charakteristikou astmatu je zánět dýchacích cest, který je způsoben především zvýšenou hladinou aktivovaných eozinofilů přítomných na sliznici, v hlenu a bronchoalveolární tekutině dýchacích cest (Bousquet et al., 1990). Nejlépe popsáný mechanismus vzniku astmatu je aktivace imunitní odpovědi Th2 lymfocytů a následná specifická produkce protilátek plazmocytů. V poslední době však vychází najevo, že astmatické potíže nemusí být vždy důsledkem působení adaptivní imunity a že přirozená imunita v tomto onemocnění hraje neméně důležitou roli.

Hlavní úloha Th2 lymfocytů spočívá v pomoci B lymfocytům. Jako Th lymfocyty jsou označovány takové T lymfocyty, které exprimují koreceptor CD4. Tento koreceptor umožňuje rozpoznávání MHC II na APC. CD4⁺ T lymfocyty jsou aktivovány interakcí s APC a diferencují se v Th1 nebo Th2 lymfocyty. Th2 lymfocyt poskytuje B lymfocytu potřebné signály k tomu, aby se mohl diferencovat v plazmocyt produkující protilátky proti antigenu v těle. ILC 2 nemohou být specificky aktivovány antigeny, jelikož nemají exprimovaný antigenně specifický receptor tak, jako mají T lymfocyty T buněčný receptor (TCR, z angl. T cell receptor) a B lymfocyty B buněčný receptor (BCR, z angl. B cell receptor). Místo toho ale samy ILC 2 mají schopnost MHC II na svém povrchu vystavovat (Hepworth et al., 2013). ILC 2 mohou spolupracovat s T lymfocyty i tak, že stimulují CD4⁺ T lymfocyty k produkci IL-2. Tento cytokin zpětně stimuluje ILC 2 k produkci Th2 cytokinů a umožňuje tím vykonávání jejich funkce (Mirchandani et al., 2014). Jelikož ILC 2 produkují většinu cytokinů jako Th2

lymfocyty, zprostředkovávají a zesilují efekt imunitních reakcí druhého typu (tj. imunitní odpovědi Th2 lymfocytů) (Neill et al., 2010).

7.1 Astma zprostředkované Th2 lymfocyty

Je známo, že astma vyvolané běžnými alergeny v prostředí kolem nás je způsobeno zánětlivými reakcemi Th2 lymfocytů (Robinson et al., 1992). Na vzniku a udržení průběhu zánětu alergického astmatu se kromě Th2 lymfocytů a B lymfocytů podílejí APC (především dendritické buňky). Aktivace této zánětlivé imunitní reakce začíná tím, že APC pojme alergen, který se vdechnutím dostal do těla. APC jsou přítomné v epitelové tkáni a submukózní vrstvě. Mají dlouhé výběžky zasahující mezi epiteliální buňky sliznice, tudíž je pro ně snazší zachytit přítomné alergeny. Na svém povrchu APC vystavují proteiny tělu vlastní prostřednictvím MHC (MHC I) anebo proteiny pohlcené z vnějšího prostředí - cizí (MHC II). Při pohlcení alergenu dochází k maturaci APC. Taková APC zvýší expresi MHC II a kostimulačních molekul CD80 a CD86. Těmito molekulami APC dává T lymfocytům druhý signál nezbytný pro úspěšný vznik imunitní odpovědi. Maturovaná APC po pohlcení alergenu je chemotakticky přitahována do sběrných lymfatických uzlin, kde začne vystavovat alergenní peptidy na MHC II. Ve sběrných lymfatických uzlinách peptidy na MHC II rozeznávají CD4⁺ T lymfocyty. Pokud tyto T lymfocyty rozeznají pomocí povrchových receptorů cizí peptidy na MHC II a obdrží od APC druhý signál vazbou kostimulačních molekul CD80/86, jsou T lymfocyty aktivovány a diferencují se na Th2 lymfocyty schopné předat signál B lymfocytům. Pokud by T lymfocyt nedostal od APC druhý stimulační signál, nedošlo by k aktivaci, ale naopak k anergii T lymfocytu. B lymfocyty se po aktivaci Th2 lymfocylem diferencují na plazmocyty a pod vlivem IL-4 dochází k izotypovému přesmyku z IgM na IgE, hlavní protilátku produkovanou při alergických onemocněních.

Samy Th2 lymfocyty jsou chemotakticky přitahovány do místa zánětu, kde začínají produkovat IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 a GM-CSF. Tyto cytokiny přitahují další efektorové buňky – mastocyty a eozinofily. Spolupráce všech těchto buněk a jejich produktů vede ke zvýšené tvorbě hlenu, zúžení dýchacích cest a AHR (Gavett et al., 1994).

7.2 Astma zprostředkované mechanismy přirozené imunity

Z míst, kde byly ILC 2 u myši a lidí v těle nalezeny, vyplývá, že ILC 2 představují jednu skupinu buněk imunitního systému, která se podílí na správném fungování slizniční imunity. Ačkoliv tyto buňky jsou velmi schopnými producenty cytokinů Th2 imunitní

odpovědi, jsou ILC 2 schopny vyvolat zánětlivé reakce cestou nezávislou na Th2 lymfocytech a adaptivní složce imunitního systému. Jedním z nejdůležitějších mechanismů, díky kterému ILC 2 přispívají ke vzniku astmatu, je právě produkce cytokinů IL-5 a IL-13.

7.2.1 Funkce IL-5 a IL-13

IL-5 a IL-13 jsou považovány za hlavní mediátory, které vyvolávají imunologickou odpověď na alergeny v prostředí a způsobují klinické obtíže při astmatickém onemocnění. IL-5 podporuje diferenciaci eozinofilů z hematopoietických progenitorových buněk v kostní dřeni (Clutterbuck et al., 1989) a je cytokinem zodpovědným za jejich aktivaci a přežívání (Lopez, 1988). Eozinofily sekretují hlavní prozánětlivé mediátory zodpovědné za přestavbu dýchacího epitelu a změny jeho funkce (Foster et al., 1996). Po vystavení jedince alergenům přítomným ve vzduchu funguje IL-5 jako hlavní chemotaktický cytokin eozinofilů a jeho účinek způsobuje plicní eozinofilii a první fáze vzniku AHR (Foster et al., 1996).

IL-13 spadá do stejné strukturní skupiny jako IL-4 (cytokin nepostradatelný při diferenciaci Th2 lymfocytů z naivních CD4+ T lymfocytů). Funkčně se ale tyto dva cytokiny liší. IL-13 je hlavní cytokin, který způsobuje hyperplázii pohárkových buněk, zvyšuje produkci hlenu a jeho vliv vede k AHR (Wills-Karp, 1998). Ve spolupráci s leukotrienem D4 (LTD4), IL-13 způsobuje oscilaci Ca²⁺ v buňkách hladké svaloviny dýchacích cest. To ve výsledku vede k bronchokonstrikci, jednomu z charakteristických rysů astmatu (Matsumoto et al., 2012).

ILC 2 tvoří IL-5 a IL-13 po stimulaci IL-33 a IL-25, ale zajímavé je, že po stimulaci ILC 2 produkují výrazně více těchto cytokinů než CD4+ T lymfocyty (Moro et al., 2010).

7.2.2 Funkce IL-33

IL-33 je epiteliální cytokin patřící do rodiny IL-1. Váže se na receptor ST2 (IL-33R), který je exprimován především Th2 lymfocyty. Tento receptor je nezbytný pro aktivaci a diferenciaci právě Th2 lymfocytů. Díky němu Th2 lymfocyty dostávají signál k produkci cytokinů a umožňuje jim tak regulovat alergické reakce (Coyle et al., 1999). IL-33 spouští produkci cytokinů asociovaných s Th2 lymfocyty a u myších modelů způsobuje poškození tkání plic (hypertrofie plicních svalových cév, průdušek a průdušinek spolu s výraznou produkcí hlenu) a gastrointestinálního traktu (hyperplázie epitelových buněk jícnu, hypertrofie a hyperplázie pohárkových buněk tenkého i tlustého střeva) (Schmitz et al., 2005).

IL-33 spolu s IL-25 stimuluje ILC 2 k sekreci Th2 cytokinů. IL-33 se však v této úloze ukázal být mnohem účinnější než IL-25. Proto má také IL-33 větší podíl na vyvolávání

alergických reakcí vedoucích k astmatickým potížím. Jeho signalizace skrze ST2 a následná produkce Th2 cytokinů vyvolává zúžení dýchacích cest (Barlow et al., 2013).

IL-33 stojí na začátku signální dráhy, která vyvolává odezvu až na úroveň prekurzorových buněk v kostní dřeni. Po vystavení alergenu tato dráha spouští kaskádu dějů, které vedou k produkci a dozrávání eozinofilů v kostní dřeni. Vznik eozinofilů v kostní dřeni je závislý na IL-5, který se z plic dostává do periferního oběhu. Jelikož ILC 2 mají receptor pro IL-33 a pod jeho vlivem sekretují kromě IL-13 i IL-5, toto vzájemné působení zřejmě stojí za vznikem a dozráváním eozinofilů v kostní dřeni (Anderson et al., 2016).

7.2.3 Další role přirozených lymfoidních buněk typu 2 u astmatu

ILC 2 u lidí jsou kromě IL-25 a IL-33 účinně aktivovány i prostaglandinem D2 (PGD2) (Xue et al., 2014). PGD2 je hlavní prostaglandin, který je sekretován mastocyty při degranulaci a váže se na prostanoidní receptor CRTH2 (z angl. chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells). Tento receptor je exprimován ILC 2 u lidí (Mjösberg et al., 2011). PGD2 způsobuje chemotaxi ILC 2 exprimujících CRTH2 (Chang et al., 2014), Th2 lymfocytů, bazofilů do míst, kde je PGD2 sekretován a je zodpovědný za aktivaci i degranulaci eozinofilů (Gervais et al., 2001; Hirai et al., 2001). Plicní forma ILC 2 také exprimuje cysteinyl leukotrien receptor 1 (CysLT1R). Exprimují jej neustále i po aktivaci alergenem nezávisle na B nebo T lymfocytech. Ligandem CysLT1R je leukotrien D4 (LTD4) (McIntyre et al., 1986). Prostaglandiny a leukotrieny jsou deriváty kyseliny arachidonové s výrazně prozánětlivými účinky. Tyto molekuly jsou produkovány především mastocyty, což ukazuje, že tyto buňky přirozené imunity svými mediátory aktivují ILC 2. Pokud jsou ILC 2 stimulovány LTD4, začnou produkovat významně více IL-5 a IL-13 a dokonce IL-4 (Doherty et al., 2013), jehož sekrece byla u ILC 2 původně pozorována pouze nepatrně (Fort et al., 2001).

Kromě toho, že ILC 2 reagují na signály jiných buněk přirozeného imunitního systému, exprimují i indukovatelnou kostimulační molekulu (ICOS). ICOS je molekula patřící do CD28 rodiny a je nezbytnou molekulou pro aktivaci Th2 lymfocytů (Coyle et al., 2000). Je potřebná při zahájení alergické reakce, vyvolání zánětu a AHR, hlavních rysů astmatu, které jsou zprostředkovány ILC 2. Lidské i myší ILC 2 exprimují ICOS i ICOS ligand (ICOS-L). Navázání ICOS-L na ICOS je důležité pro správnou funkci i přežívání ILC 2 a produkci IL-5 a IL-13 (Maazi et al., 2015).

Kromě nejznámějších alergenů jako jsou rostlinné pyly, prach v domácnosti nebo zvířecí srst, jsou běžnými alergeny způsobujícími závažné astmatické problémy kolem nás i

spory *Alternaria alternata* (Pulimood et al., 2007). Tento alergen specificky zvyšuje sekreci IL-33, tím aktivuje plicní ILC 2 k produkci IL-5 a IL-13 a zahajuje první rychlou odpověď přirozeného imunitního systému (Doherty et al., 2012).

ILC 2 přítomné v plicích zprostředkovávají dýchací potíže charakteristické pro astma vyvolané alergenem, ale i jinými stimuly, např. viry. Při infekci virem chřipky ILC 2 velmi rychle reagují na zvýšenou přítomnost IL-33 tvorbou IL-5 a IL-13. IL-33 je při virové infekci sekretován alveolárními makrofágy jako obranný mechanismus. Účinek IL-5 a IL-13 následně vyvolává vznik AHR (Kim et al., 2012).

8 Alergická rýma

Rýma je zánětlivé onemocnění postihující dýchací cesty, se kterým má zkušenosti každý. Je charakteristické zvýšenou produkcí hlenu, zhoršenou průchodností a zahlcením dýchacích cest, kýcháním a svěděním nosní sliznice. Dnes se stále častější formou toho onemocnění stává rýma alergická (AR, z angl. allergic rhinitis). AR je nejčastěji vyvolána rostlinnými pyly v sezóně kvetení, tato forma AR je označována jako sezónní alergická rýma (SAR, z angl. seasonal allergic rhinitis). Druhou formou AR je permanentní alergická rýma (PAR, z angl. perennial allergic rhinitis), která je způsobována celoročním vystavením alergenům způsobujícím toto onemocnění jako jsou např. kočičí nebo psí srst, roztoči nebo spory různých plísní (shrnutí v Gelfand, 2004).

Cesta vyvolání této zánětlivé reakce je obdobná aktivaci imunitní odpovědi u atopického astmatu. Alergen je pohlcen APC, které následně aktivují Th2 lymfocyty a ty dodají stimulující signály B lymfocytům k produkci IgE. Po tomto prvním vystavení alergenů, se další průběh AR dá rozdělit na dvě fáze, časnou a pozdní. Časná fáze AR spočívá v rychlé odpovědi mastocytů na přítomnost alergenů. Mastocyty jsou aktivovány vazbou IgE a rozpoznáním alergenů. Aktivace mastocytů spočívá v jejich degranulaci a uvolnění mediátorů, hlavně histaminu. Histamin se ukázal být důležitou spojkou mezi funkcí přirozeného a adaptivního imunitního systému, jelikož je schopen aktivovat CD4+ T lymfocyty (Dunford et al., 2006).

Pozdní fáze AR je charakteristická akumulací eozinofilů a dalších efektorových buněk v nosní sliznici díky sekreci cytokinů a chemotaktických molekul (shrnutí v Gelfand, 2004). AR má mnoho společných znaků a projevů s astmatem. Proto také mediátory efektorových buněk (hlavně eozinofilů) účastnících se patologií astmatu jsou zodpovědné za podobný průběh zánětu i u AR. Eozinofily nejenže se podílejí na patologii AR svými mediátory, ale také působí na nervy v nosní sliznici a tím jsou zřejmě důležitými buňkami vyvolávajícími nosní hyperreaktivitu (Thornton et al., 2013).

8.1 Role přirozených lymfoidních buněk typu 2 při alergické rýmě

Protože ILC 2 jsou hlavními buňkami přirozené imunity zprostředkovávající imunitní odpovědi druhého typu, dá se předpokládat, že stejně jako u astmatu budou hrát významnou roli i u AR. ILC 2 jsou přítomny ve zvýšeném množství v periferní krvi u pacientů vystavených typickým alergenům, jako je např. kočičí srst (Doherty et al., 2014). U pacientů trpících AR byla zjištěna vysoká exprese cytokinu TSLP epiteliálními buňkami nosní sliznice (Mou et al., 2009). TSLP spolu s IL-33 aktivuje a stimuluje ILC 2 k tvorbě velkého množství IL-5 a IL-13

(Mjösberg et al., 2012). Také byla u buněk nosní sliznice zjištěna vysoká exprese IL-33 a jeho receptoru ST2 (Kamekura et al., 2012), který účinně stimuluje tvorbu a sekreci Th2 cytokinů produkovaných i ILC 2 (Schmitz et al., 2005).

U pacientů trpících SAR nebo PAR byly zjištěny různé hladiny IL-5 a IL-13. Množství IL-13 bylo sníženo u pacientů se SAR, kdežto u pacientů s PAR zůstalo nezměněno oproti zdravým jedincům. U pacientů se SAR je také snížena hladina INF- γ a IL-12, hlavních cytokinů produkovaných Th1 lymfocyty. Imunitní odpověď Th1 lymfocytů se zdá být tedy v případě SAR snížena a tím pádem je zvýšena odpověď Th2 lymfocytů. To potvrzuje i markantní nárůst hladiny IL-5 a eotaxinu u pacientů se SAR, hlavních chemotaktických molekul eozinofilů. Eozinofily jsou tedy hlavní buňky zodpovědné za patologie SAR (König et al., 2015).

Díky předchozím zjištěním, že u pacientů s AR bývá pozorována sekrece IL-5 a IL-13, dalo by se očekávat, že ILC 2 budou zapojeny do průběhu tohoto zánětlivého onemocnění. ILC 2 byly identifikovány ve zvýšeném množství v krvi u pacientů vystavených permanentním alergenům, jako je domácí prach. Ovšem u pacientů vystavených sezónním alergenům, jako jsou rostlinné pyly, jejich zvýšená aktivita nebyla pozorována. Při inkubaci buněk odpovídajícím ILC se samotným IL-33 nebo v kombinaci s IL-25 byla zvýšena hodnota IL-5 u pacientů s AR. Kombinace IL-33/IL25 s IL-2 vedla buňky k vyšší produkci IL-13. Toto zjištění odpovídá tomu, že ILC 2 by mohly být hlavním zdrojem těchto cytokinů při PAR nebo SAR. To, že jejich počet nebyl zvýšen u pacientů se SAR, zřejmě souvisí s alergenicitou rostlinných pylů a permanentních alergenů (Fan et al., 2016).

9 Chronická rinosinusitida

Chronická rinosinusitida (CRS, z angl. chronic rhinosinusitis) je stejně jako astma a alergická rýma zánětlivé onemocnění dýchacích cest. Toto onemocnění se však odlišuje od výše uvedených dvou tím, že postihuje nejen horní dýchací cesty, ale i vedlejší nosní dutiny. Zánět u tohoto onemocnění je buď infekčního typu, kdy může být vyvolán např. bakteriální infekcí (Ponikau et al., 2005) anebo neinfekčního typu. Průvodními znaky tohoto onemocnění jsou zhoršení průchodnosti horních dýchacích cest, zvýšená produkce vodnatého hlenu, tlak nebo bolest v lící oblasti z důvodu zánětu nosních dutin a možnost zhoršení nebo ztráty čichu. Existují dvě fenotypické formy CRS. U prvního typu se CRS vyskytuje bez přítomnosti nosních polypů (CRSsNP, z angl. chronic allergic rhinosinusitis without nasal polyps), u druhého typu pacienti trpí extensivním zbytněním nosní sliznice spojené s výskytem nosních polypů (CRSwNP, z angl. chronic rhinosinusitis with nasal polyps) (shrnutí v Vreugde and Wormald, 2015). Při CRSsNP bývají u pacientů lehce zvýšené hodnoty IFN- γ a hraje zde roli imunitní odpověď Th1 lymfocytů. CRSwNP je naopak nejčastěji spojena s imunitními odpověďmi druhého typu, charakteristickými účastí eozinofilů a Th2 cytokinů. Tomu odpovídá i zjištění, že u CRSwNP bývá zvýšena exprese transkripčních faktorů GATA-3 a T-bet a zároveň nižší exprese FOXP3 (Van Zele et al., 2006; Van Bruaene et al., 2008). Ačkoliv u lidí v asijských státech je toto onemocnění spojeno spíše se zánětlivými reakcemi Th1 a Th17 lymfocytů (Zhang et al., 2008).

9.1 Role přirozených lymfoidních buněk typu 2 u chronické rinosinusitidy

Jelikož je CRSwNP onemocnění spjaté s imunitní odpovědí druhého typu, v epitelálních buňkách nosních polypů byl zjištěn zvýšený výskyt buněk přirozené imunity podílejících se na zánětlivých reakcích - eozinofilů, mastocytů a bazofilů (Takabayashi et al., 2012; Mahdavinia et al., 2014). V nosním epitelu pacientů s CRSwNP byla zaznamenána vysoká exprese chemotaktických molekul atrahujících eozinofily – eotaxinů a zvýšené hladiny celkové koncentrace IgE, která je spjata se zánětem vyvolaným eozinofily (Bachert et al., 2001). Mimo tyto efektorové buňky byla v epitelu nosních polypů poměrně brzy zjištěna i přítomnost ILC 2 (Mjösberg et al., 2011). Následně byla prokázána klíčová role ILC 2 i u tohoto onemocnění, jelikož ILC 2 jsou přítomny ve zvýšeném množství u pacientů s CRSwNP. Toto zjištění podporují zvýšené hodnoty IL-5 a IL-13 (Miljkovic et al., 2014) a zvýšená exprese ST2, receptoru pro IL-33, ve sliznici nosních dutin a horních dýchacích cest u pacientů s CRSwNP

oproti CRSsNP. Tyto cytokiny byly sekretovány po stimulaci IL-33 v kombinaci s IL-2, což poukazuje na to, že byly tvořeny právě ILC 2 (Shaw et al., 2013).

U pacientů s CRSwNP také byla zjištěna zvýšená exprese TSLP a TSLPR (thymic stromal lymphopoietin receptor) epiteliálními buňkami (Kimura et al., 2011; Liao et al., 2015). TSLP je důležitý epiteliální cytokin aktivující dendritické buňky ke stimulaci Th2 lymfocytů (Ito et al., 2005). TSLPR je exprimovaný i mastocyty. Působení TSLP u mastocytů vyvolává masivní sekreci prozánětlivých cytokinů a chemokinů jako např. IL-5, IL-13, GM-SCF a tím je zodpovědný za imunitní odpověď vyvolávající příznaky alergických onemocnění (Allakhverdi et al., 2007).

Kromě TSLP byla v epitelu nosních polypů zjištěna exprese ještě jednoho epiteliálního cytokinu -IL-25. Spolu se zvýšenou expresí IL-25 bylo objeveno i vyšší množství efektorových zánětlivých buněk exprimujících právě IL-25 (Shin et al., 2015). U ILC 2 exprese IL-25 zjištěna nebyla, ovšem IL-25 v kombinaci s IL-33 je schopen stimulovat ILC 2 k sekreci velkého množství IL-13 (Mjösberg et al., 2011).

Závěr

Objev ILC umožnil nový detailnější pohled na fungování přirozeného imunitního systému a jeho roli při zajištění správné funkce slizniční imunity. ILC jsou tedy jedny z buněk účastnících se reakce na přítomnost patogenů nebo alergenů na sliznicích. Ačkoliv jejich vznik, vývoj ani všechny funkce nejsou zcela upřesněny, z informací, které o ILC dnes máme, je jasné, že v imunitních odpovědích často tvoří spojkou mezi přirozeným a adaptivním imunitním systémem. Jako buňky analogické Th lymfocytům, ILC jsou své funkce schopny vykonávat produkcí cytokinů nebo kontaktem s jinými buňkami přirozeného imunitního systému. Na svém povrchu ale mají receptory, díky kterým mohou zprostředkovat komunikaci i s buňkami adaptivního imunitního systému.

U alergických reakcí, které jsou klasifikovány jako imunopatologické reakce I. typu, (tzn. průběh alergické reakce je spojen s tvorbou IgE plazmocyty), ILC 2 představují nový mechanismus přispívající ke vzniku a progresi alergických onemocnění. Potíže při alergických onemocněních jsou způsobeny především produkcí IL-5 a IL-13. Tvorba těchto cytokinů náleží jak Th2 lymfocytům tak ILC 2. U alergického astmatu, alergické rýmě nebo chronické rinosinuitidě zprostředkovaných přirozenými imunitními mechanismy jsou IL-5 a IL-13 sekretovány po stimulaci cytokiny produkovanými epiteliálními buňkami. ILC 2 jsou tak stimulovány k vykonávání své funkce už při prvním kontaktu cizorodé částice s epitelovými buňkami sliznice.

V současném výzkumu dostávají ILC stále větší prostor. Vzhledem k velkému množství a různorodému spektru cytokinů, které ILC produkují, jsou předmětem zájmu při výzkumu léčebných metod u nemocí, na jejichž vzniku se mohou podílet. Zablokování působení oněch cytokinů by mohlo vést k zlepšení stavu pacientů trpících zánětlivým onemocněním střev nebo alergiemi. V některých případech, jako třeba u IL-17, se ale tato inhibice míjí s účinkem. Pro navržení lepších terapeutických postupů je důležité porozumění funkcím ILC a jejich rolím při vzniku těchto onemocnění.

Reference

(Sekundární citace označeny *)

- Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon B-RP, Brewer A, Chartier S, Paquette N, Ziegler SF, Sarfati M, Delespesse G. 2007. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *The Journal of experimental medicine* 204:253–8.
- Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, Liu YJ, Howie KJ, Denburg JA, Gauvreau GM, Delespesse G. 2009. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123:472–479.
- Anderson EL, Kobayashi T, Iijima K, Bartemes KR, Chen C-C, Kita H. 2016. IL-33 Mediates reactive eosinophilopoiesis in response to airborne allergen exposure. *Allergy* [Internet]:n/a–n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.12861>
- Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, Fujino S, Deguchi Y, Araki Y, Tsujikawa T, Kitoh K, Kim-Mitsuyama S, Takayanagi A, Shimizu N, Fujiyama Y. 2005. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology* [Internet] 129:969–84. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508505013594>
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. 2001. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 107:607–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674901752451>
- Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, Drynan LF, Wong SH, Cruickshank JP, McKenzie ANJ. 2012. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 129:191–8.e1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079492>
- Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, Bucks C, Wu X, Kane CM, Neill DR, Flynn RJ, Sayers I, Hall IP, McKenzie ANJ. 2013. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet] 132:933–941. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.012>
- Benezra R, Davis RL, Andrew L, Tapscott S, Thayer M, Lockshon D, Weintraub H. 1990. Id: A negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins. Control of terminal myogenic differentiation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 599:1–11.
- Bernink JH, Peters CP, Munneke M, te Velde A a, Meijer SL, Weijer K, Hreggvidsdottir HS, Heinsbroek SE, Legrand N, Buskens CJ, Bemelman W a, Mjösberg JM, Spits H. 2013. Human

- type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nature immunology* [Internet] 14:221–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334791>
- Blaser C, Kaufmann M, Pircher H. 1998. Virus-activated CD8 T cells and lymphokine-activated NK cells express the mast cell function-associated antigen, an inhibitory C-type lectin. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* [Internet] 161:6451–4. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/161/12/6451.full>
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, Venge P, Ahlstedt S, Simony-Lafontaine J, Godard P. 1990. Eosinophilic inflammation in asthma. *The New England journal of medicine* [Internet] 323:1033–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199010113231505>
- * Brown AF. 1995. Anaphylactic shock: mechanisms and treatment. *Journal of accident & emergency medicine* [Internet] 12:89–100. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1342543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, Schmidt-Weber C, Akdis C, Van Cauwenberge P, Bachert C, Gevaert P. 2008. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 121:1435–41, 1441.e1–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674908003734>
- Carotta S, Pang SHM, Nutt SL, Belz GT. 2011. Identification of the earliest NK-cell precursor in the mouse BM. *Blood* [Internet] 117:5449–52. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/117/20/5449.abstract>
- Carson BWE, Giri JG, Lindemann MJ, Linett ML, Ahdieh M, Paxton R, Anderson D, Eisenmann J, Grabstein K, Caligiuri M a. 1994. From the "Departments of Medicine, Surgery, and Molecular Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo New York 14263; and *Immunex Research and Development Corporation, Seattle, Washington 98101. October 180.
- Cella M, Fuchs A, Vermi W, Facchetti F, Otero K, Lennerz JKM, Doherty JM, Mills JC, Colonna M. 2008. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature* [Internet] 457:722–725. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3772687&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Cella M, Otero K, Colonna M. 2010. Expansion of human NK-22 cells with IL-7, IL-2, and IL-1beta reveals intrinsic functional plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107:10961–10966.
- Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. 1989. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF. *Blood* [Internet] 73:1504–1512. Available from:

- http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=2&SID=Q2k95Sy6axl7iS5gTDF&page=1&doc=2
- Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, Bendelac A. 2014. A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature* [Internet] 508:397–401. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4003507&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Coyle AJ, Lehar S, Lloyd C, Tian J, Delaney T, Manning S, Nguyen T, Burwell T, Schneider H, Gonzalo JA, Gosselin M, Owen LR, Rudd CE, Gutierrez-Ramos JC. 2000. The CD28-Related Molecule ICOS Is Required for Effective T Cell–Dependent Immune Responses. *Immunity* [Internet] 13:95–105. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107476130000011X>
- Coyle AJ, Lloyd C, Tian J, Nguyen T, Eriksson C, Wang L, Ottoson P, Persson P, Delaney T, Lehar S, Lin S, Poisson L, Meisel C, Kamradt T, Bjerke T, Levinson D, Gutierrez-Ramos JC. 1999. Crucial Role of the Interleukin 1 Receptor Family Member T1/St2 in T Helper Cell Type 2-Mediated Lung Mucosal Immune Responses. *Journal of Experimental Medicine* [Internet] 190:895–902. Available from: <http://jem.rupress.org/cgi/content/long/190/7/895>
- Dichlberger A, Schlager S, Lappalainen J, Käkälä R, Hattula K, Butcher SJ, Schneider WJ, Kovanen PT. 2011. Lipid body formation during maturation of human mast cells. *Journal of lipid research* [Internet] 52:2198–208. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3220288&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Doherty TA, Khorram N, Chang JE, Kim H-K, Rosenthal P, Croft M, Broide DH. 2012. STAT6 regulates natural helper cell proliferation during lung inflammation initiated by *Alternaria*. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* [Internet] 303:L577–88. Available from: <http://ajplung.physiology.org/content/303/7/L577.abstract>
- Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. 2013. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 132:205–13. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3704056&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Doherty TA, Scott D, Walford HH, Khorram N, Lund S, Baum R, Chang J, Rosenthal P, Beppu A, Miller M, Broide DH. 2014. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 133:1203–5. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674914000852>
- Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. 1995. Tolerance

- exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clinical and experimental immunology* [Internet] 102:448–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1553362&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dunford PJ, O'Donnell N, Riley JP, Williams KN, Karlsson L, Thurmond RL. 2006. The Histamine H4 Receptor Mediates Allergic Airway Inflammation by Regulating the Activation of CD4+ T Cells. *The Journal of Immunology* [Internet] 176:7062–7070. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/176/11/7062.full>
- Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, Cianfarani F, Odorisio T, Traidl-Hoffmann C, Behrendt H, Durham SR, Schmidt-Weber CB, Cavani A. 2009. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *Journal of Clinical Investigation* [Internet] 119:3573–85. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/40202>
- Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, Barlow JL, Dasvarma A, Hewett DR, McIlgorm A, Jolin HE, McKenzie ANJ. 2006. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *The Journal of experimental medicine* [Internet] 203:1105–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2118283&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fan D, Wang X, Wang M, Wang Y, Zhang L, Li Y, Fan E, Cao F, Van Crombruggen K, Zhang L. 2016. Allergen-Dependent Differences in ILC2s Frequencies in Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research* [Internet] 8:216. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2016.8.3.216>
- Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, Menon S, Clifford T, Hunte B, Lesley R, Muchamuel T, Hurst SD, Zurawski G, Leach MW, Gorman DM, Rennick DM. 2001. IL-25 Induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* [Internet] 15:985–995. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761301002436>
- Foster PS, Hogan SP, Ramsay a J, Matthaei KI, Young IG. 1996. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *The Journal of experimental medicine* 183:195–201.
- Fuchs A, Vermi W, Lee JS, Lonardi S, Gilfillan S, Newberry RD, Cella M, Colonna M. 2013. Intraepithelial Type 1 Innate Lymphoid Cells Are a Unique Subset of IL-12- and IL-15-Responsive IFN- γ -Producing Cells. *Immunity* [Internet] 38:769–781. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761313000915>
- Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. 2003. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* [Internet] 52:65–70. Available

from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1773503&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Gavett SH, Chen X, Finkelman F, Wills-Karp M. 1994. Depletion of murine CD4⁺ T lymphocytes prevents antigen-induced airway hyperreactivity and pulmonary eosinophilia. *American journal of respiratory cell and molecular biology* [Internet] 10:587–593. Available from: http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=15&SID=Q2k95Sy6axl7iS5gTDF&page=2&doc=13
- * Gelfand EW. 2004. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 114:S135–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674904022997>
- Gervais FG, Cruz RPG, Chateaufneuf A, Gale S, Sawyer N, Nantel F, Metters KM, O’Neill GP. 2001. Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD₂ receptors CRTH2 and DP. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108:982–988.
- Gordon SM, Chaix J, Rupp LJ, Wu J, Madera S, Sun JC, Lindsten T, Reiner SL. 2012. The transcription factors T-bet and Eomes control key checkpoints of natural killer cell maturation. *Immunity* [Internet] 36:55–67. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761312000052>
- Halim TYF, MacLaren A, Romanish MT, Gold MJ, McNagny KM, Takei F. 2012. Retinoic-Acid-Receptor-Related Orphan Nuclear Receptor Alpha Is Required for Natural Helper Cell Development and Allergic Inflammation. *Immunity* [Internet] 37:463–474. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761312003718>
- Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, Ziegler CGK, Grunberg S, Sinha R, Mantegazza AR, Ma H-L, Crawford A, Angelosanto JM, Wherry EJ, Koni PA, Bushman FD, Elson CO, Eberl G, Artis D, Sonnenberg GF. 2013. Innate lymphoid cells regulate CD4⁺ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature* [Internet] 498:113–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3699860&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, Ichimasa M, Sugamura K, Nakamura M, Takano S, Nagata K. 2001. Prostaglandin D₂ selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *The Journal of experimental medicine* 193:255–261.
- * Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, Kay AB, Rothenberg ME. 2008. Eosinophils: Biological properties and role in health and disease. Available from: NS -
- Huang Y, Guo L, Qiu J, Chen X, Hu-Li J, Siebenlist U, Williamson PR, Urban JF, Paul WE. 2014. IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1hi cells are multipotential “inflammatory” type 2 innate lymphoid cells. *Nature Immunology* [Internet] 16:161–169. Available from:

<http://www.nature.com/doi/10.1038/ni.3078>

- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, Wehkamp J, Feagan BG, Yao MD, Karczewski M, Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, Londei M, Bertolino AP, Tougas G, Travis SPL. 2012. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* [Internet] 61:1693–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595313>
- Chang JE, Doherty TA, Baum R, Broide D. 2014. Prostaglandin D2 regulates human type 2 innate lymphoid cell chemotaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 133:899–901.e3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674913014644>
- Igarashi Y, Kurosawa M, Ishikawa O, Miyachi Y, Saito H, Ebisawa M, Iikura Y, Yanagida M, Uzumaki H, Nakahata T. 1996. Characteristics of histamine release from cultured human mast cells. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY* [Internet] 26:597–602. Available from: http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=1&SID=U2u1L8JHJJI1HhmZaCp&page=3&doc=21
- Intlekofer AM, Takemoto N, Wherry EJ, Longworth S a, Northrup JT, Palanivel VR, Mullen AC, Gasink CR, Kaech SM, Miller JD, Gapin L, Ryan K, Russ AP, Lindsten T, Orange JS, Goldrath AW, Ahmed R, Reiner SL. 2005. Effector and memory CD8+ T cell fate coupled by T-bet and eomesodermin. *Nature immunology* 6:1236–1244.
- Ito T, Wang Y-H, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, Qin FX-F, Yao Z, Cao W, Liu Y-J. 2005. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *The Journal of experimental medicine* [Internet] 202:1213–23. Available from: <http://jem.rupress.org/content/202/9/1213.full>
- Kamekura R, Kojima T, Takano K, Go M, Sawada N, Himi T. 2012. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy* 42:218–228.
- Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, Noti M, Monticelli LA, Sonnenberg GF, Hepworth MR, Van Voorhees AS, Comeau MR, Artis D. 2013. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Science translational medicine* [Internet] 5:170ra16. Available from: http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=10&SID=Q2k95Sy6axl7iS5gTDF&page=1&doc=1
- Kim HY, Chang YJ, Subramanian S, Lee HH, Albacker LA, Matangkasombut P, Savage PB, McKenzie ANJ, Smith DE, Rottman JB, Dekruff RH, Umetsu DT. 2012. Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129.
- Kimura S, Pawankar R, Mori S, Nonaka M, Masuno S, Yagi T, Okubo K. 2011. Increased expression

- and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy, asthma & immunology research* [Internet] 3:186–93. Available from:
<http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4168/aaair.2011.3.3.186>
- Klose CSN, Flach M, Möhle L, Rogell L, Hoyler T, Ebert K, Fabiunke C, Pfeifer D, Sexl V, Fonseca-Pereira D, Domingues RG, Veiga-Fernandes H, Arnold SJ, Busslinger M, Dunay IR, Tanriver Y, Diefenbach A. 2014. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell* [Internet] 157:340–56. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741400405X>
- Kondo M, Weissman IL, Akashi K. 1997. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell* 91:661–672.
- König K, Klemens C, Eder K, San Nicolás M, Becker S, Kramer MF, Gröger M. 2015. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* [Internet] 11:26. Available from:
<http://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-015-0093-x>
- Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. 2006. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *The Journal of experimental medicine* [Internet] 203:2271–9. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2118116&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Lopez AF. 1988. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *Journal of Experimental Medicine* [Internet] 167:219–224. Available from:
<http://jem.rupress.org/content/167/1/219>
- Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. 2014. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet] 71:141–50. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962214010019>
- Maazi H, Patel N, Sankaranarayanan I, Suzuki Y, Rigas D, Soroosh P, Freeman GJ, Sharpe AH, Akbari O. 2015. ICOS:ICOS-ligand interaction is required for type 2 innate lymphoid cell function, homeostasis, and induction of airway hyperreactivity. *Immunity* [Internet] 42:538–51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761315000825>
- Mahdavinia M, Carter RG, Ocampo CJ, Stevens W, Kato A, Tan BK, Kern RC, Conley DB, Chandra R, Hulse KE, Suh LA, Norton JE, Peters AT, Grammer LC, Schwartz LB, Schleimer RP. 2014. Basophils are elevated in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis without aspirin sensitivity. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 133:1759–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491400178X>

- Matsumoto H, Hirata Y, Otsuka K, Iwata T, Inazumi A, Niimi A, Ito I, Ogawa E, Muro S, Sakai H, Chin K, Oku Y, Mishima M. 2012. Interleukin-13 enhanced Ca²⁺ oscillations in airway smooth muscle cells. *Cytokine* [Internet] 57:19–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2011.10.014>
- Matusevicius D, Kivisäkk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, Link H. 1999. Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 5:101–104.
- McEuen AR, Calafat J, Compton SJ, Easom NJ, Buckley MG, Knol EF, Walls AF. 2001. Mass, charge, and subcellular localization of a unique secretory product identified by the basophil-specific antibody BB1. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 107:842–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11344351>
- McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. 1986. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet] 83:2204–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=323260&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Miljkovic D, Bassiouni a., Cooksley C, Ou J, Hauben E, Wormald PJ, Vreugde S. 2014. Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 69:1154–1161.
- Mirchandani AS, Besnard A-G, Yip E, Scott C, Bain CC, Cerovic V, Salmond RJ, Liew FY. 2014. Type 2 innate lymphoid cells drive CD4⁺ Th2 cell responses. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950) [Internet] 192:2442–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470502>
- Mjösberg J, Bernink J, Golebski K, Karrich JJ, Peters CP, Blom B, te Velde A a., Fokkens WJ, van Drunen CM, Spits H. 2012. The Transcription Factor GATA3 Is Essential for the Function of Human Type 2 Innate Lymphoid Cells. *Immunity* 37:649–659.
- Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, Fokkens WJ, Cupedo T, Spits H. 2011. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nature Immunology* 12:1055–1062.
- Monticelli L a, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CGK, Doering T a, Angelosanto JM, Laidlaw BJ, Yang CY, Sathaliyawala T, Kubota M, Turner D, Diamond JM, Goldrath AW, Farber DL, Collman RG, Wherry EJ, Artis D. 2011. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nature immunology* [Internet] 12:1045–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946417>
- Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa J-I, Ohtani M, Fujii H, Koyasu S. 2010. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-

- 1(+) lymphoid cells. *Nature* [Internet] 463:540–544. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/nature08636>
- Mou Z, Xia J, Tan Y, Wang X, Zhang Y, Zhou B, Li H, Han D. 2009. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta oto-laryngologica* [Internet] 129:297–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18720075>
- Nathan CF. 1983. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *Journal of Experimental Medicine* [Internet] 158:670–689. Available from:
http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=9&SID=Z2BycLYfr33ROZTygoN&page=1&doc=2
- Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TKA, Bucks C, Kane CM, Fallon PG, Pannell R, Jolin HE, McKenzie ANJ. 2010. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* [Internet] 464:1367–70. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/nature08900>
- Oettinger MA, Schatz DG, Gorka C, Baltimore D. 1990. RAG-1 and RAG-2, adjacent genes that synergistically activate V(D)J recombination. *Science (New York, NY)* 248:1517–1523.
- Peschon JJ, Morrissey PJ, Grabstein KH, Ramsdell FJ, Maraskovsky E, Gliniak BC, Park LS, Ziegler SF, Williams DE, Ware CB, Meyer JD, Davison BL. 1994. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. *The Journal of experimental medicine* [Internet] 180:1955–60. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2191751&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR, Springett MJ, Gleich GJ, Kita H. 2005. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 116:362–9. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674905007268>
- Possot C, Schmutz S, Chea S, Boucontet L, Louise A, Cumano A, Golub R. 2011. Notch signaling is necessary for adult, but not fetal, development of ROR γ t⁺ innate lymphoid cells. *Nature Immunology* [Internet] 12:949–958. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909092>
- Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Troy B, Loh R, Sly PD, Holt PG, Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, Holt PG. 2015. Transplacental Priming of the Human Immune System to Environmental Allergens: Universal Skewing of Initial T Cell Responses Toward the Th2 Cytokine Profile.
- Pulimood TB, Corden JM, Bryden C, Sharples L, Nasser SM. 2007. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet]

- 120:610–7. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674907009700>
- Qiu J, Heller JJ, Guo X, Chen ZE, Fish K, Fu Y-X, Zhou L. 2012. The aryl hydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells. *Immunity* [Internet] 36:92–104. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107476131100505X>
- Renoux VM, Zriwil A, Peitzsch C, Micha?[?]lsson J, Friberg D, Soneji S, Sitnicka E. 2015. Identification of a Human Natural Killer Cell Lineage-Restricted Progenitor in Fetal and Adult Tissues. *Immunity* 43:394–407.
- Robbins SH, Nguyen KB, Takahashi N, Mikayama T, Biron CA, Brossay L. 2002. Cutting Edge: Inhibitory Functions of the Killer Cell Lectin-Like Receptor G1 Molecule During the Activation of Mouse NK Cells. *The Journal of Immunology* [Internet] 168:2585–2589. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.168.6.2585>
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB. 1992. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *The New England journal of medicine* [Internet] 326:298–304. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199201303260504>
- Roediger B, Kyle R, Yip KH, Sumaria N, Guy T V, Kim BS, Mitchell AJ, Tay SS, Jain R, Forbes-Blom E, Chen X, Tong PL, Bolton HA, Artis D, Paul WE, Fazekas de St Groth B, Grimbaldeston MA, Le Gros G, Weninger W. 2013. Cutaneous immunosurveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells. *Nature immunology* [Internet] 14:564–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4282745&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Rosmaraki EE, Douagi I, Roth C, Colucci F, Cumano A, Di Santo JP. 2001. Identification of committed NK cell progenitors in adult murine bone marrow. *European Journal of Immunology* 31:1900–1909.
- Seillet C, Rankin LC, Groom JR, Mielke LA, Tellier J, Chopin M, Huntington ND, Belz GT, Carotta S. 2014. Nfil3 is required for the development of all innate lymphoid cell subsets. *Journal of Experimental Medicine* [Internet] 211:1733–1740. Available from: <http://jem.rupress.org/content/211/9/1733>
- Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ, Porter PC, Corry DB, Kheradmand F, Liu YJ, Luong A. 2013. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188:432–439.
- Shin H-W, Kim D-K, Park M-H, Eun KM, Lee M, So D, Kong IG, Mo J-H, Yang M-S, Jin HR, Park J-W, Kim DW. 2015. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 135:1476–85.e7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674915000743>

- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. 2005. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* [Internet] 23:479–90. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761305003110>
- Sivori S, Vitale M, Morelli L, Sanseverino L, Augugliaro R, Bottino C, Moretta L, Moretta a. 1997. P46, a Novel Natural Killer Cell-Specific Surface Molecule That Mediates Cell Activation. *The Journal of experimental medicine* 186:1129–1136.
- Sovran B, Loonen LMP, Lu P, Hugenholtz F, Belzer C, Stolte EH, Boekschoten M V, van Baarlen P, Kleerebezem M, de Vos P, Dekker J, Renes IB, Wells JM. 2015. IL-22-STAT3 Pathway Plays a Key Role in the Maintenance of Ileal Homeostasis in Mice Lacking Secreted Mucus Barrier. *Inflammatory bowel diseases* [Internet] 21:531–542. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636123>
- * Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie ANJ, Mebius RE, Powrie F, Vivier E. 2013. Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nature reviews Immunology* [Internet] 13:145–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348417>
- Strachan DP. 1989. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ (Clinical research ed)* 299:1259–1260.
- Strober B, Sigurgeirsson B, Popp G, Sinclair R, Krell J, Stonkus S, Septe M, Elewski BE, Gottlieb AB, Zhao Y, Tran MH, Karpov A, McLeod LD, Mordin M, Papavassilis C, Nyirady J, Lebwohl M. 2016. Secukinumab improves patient-reported psoriasis symptoms of itching, pain, and scaling: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled clinical trials. *International journal of dermatology* [Internet] 55:401–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866518>
- Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Shimomura Y, Andoh A, Bhan AK, Blumberg RS, Xavier RJ, Mizoguchi A. 2008. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *The Journal of clinical investigation* [Internet] 118:534–44. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2157567&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. 2000. A Novel Transcription Factor, T-bet, Directs Th1 Lineage Commitment. *Cell* [Internet] 100:655–669. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400807023>
- Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP. 2012. Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 130:410–20.e5. Available from:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674912004368>
- Takatori H, Kanno Y, Watford WT, Tato CM, Weiss G, Ivanov II, Littman DR, O'Shea JJ. 2009. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *The Journal of experimental medicine* [Internet] 206:35–41. Available from:
<http://jem.rupress.org/content/206/1/35>
- Tanabe T, Rubin BK. 2016. Airway Goblet Cells Secrete Pro-Inflammatory Cytokines, Chemokines, and Growth Factors. *Chest* [Internet] 149:714–20. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215000239>
- Thornton MA, Akasheh N, Walsh M-T, Moloney M, Sheahan PO, Smyth CM, Walsh RM, Morgan RM, Curran DR, Walsh MT, Gleich GJ, Costello RW. 2013. Eosinophil recruitment to nasal nerves after allergen challenge in allergic rhinitis. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* [Internet] 147:50–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661613000430>
- Treiber T, Mandel EM, Pott S, Györy I, Firner S, Liu ET, Grosschedl R. 2010. Early B cell factor 1 regulates B cell gene networks by activation, repression, and transcription-independent poising of chromatin. *Immunity* [Internet] 32:714–25. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761310001627>
- Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. 2009. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from Th-17, Th1 and Th2 cells. *Nature immunology* [Internet] 10:864–71. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19578368>
- Tschopp CM, Spiegl N, Didichenko S, Lutmann W, Julius P, Virchow JC, Hack CE, Dahinden CA. 2006. Granzyme B, a novel mediator of allergic inflammation: its induction and release in blood basophils and human asthma. *Blood* [Internet] 108:2290–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794249>
- Vitale M, Bottino C, Sivori S, Sanseverino L, Castriconi R, Marcenaro E, Augugliaro R, Moretta L, Moretta A. 1998. NKp44, a Novel Triggering Surface Molecule Specifically Expressed by Activated Natural Killer Cells, Is Involved in Non-Major Histocompatibility Complex-restricted Tumor Cell Lysis. *The Journal of Experimental Medicine* [Internet] 187:2065–2072. Available from: <http://jem.rupress.org/content/187/12/2065>
- * Vreugde S, Wormald P-J. 2015. Innate lymphoid type 2 cells in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* [Internet]:1. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130832-900000000-99430>
- Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van Snick J, Tolaini M, Lahl K, Sparwasser T, Helmbj H, Stockinger B. 2011. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nature Immunology* 12:1071–1077.
- Wills-Karp M. 1998. Interleukin-13: Central Mediator of Allergic Asthma. *Science* [Internet]

- 282:2258–2261. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/282/5397/2258.abstract>
- Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. 2004. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* [Internet] 21:241–54. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761304001943>
- Xu W, Domingues RG, Fonseca-Pereira D, Ferreira M, Ribeiro H, Lopez-Lastra S, Motomura Y, Moreira-Santos L, Bihl F, Braud V, Kee B, Brady H, Coles MC, Vosshenrich C, Kubo M, Di Santo JP, Veiga-Fernandes H. 2015. NFIL3 Orchestrates the Emergence of Common Helper Innate Lymphoid Cell Precursors. *Cell Reports* [Internet] 10:2043–2054. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221112471500234X>
- Xue L, Salimi M, Panse I, Mjösberg JM, McKenzie ANJ, Spits H, Klenerman P, Ogg G. 2014. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 133:1184–94. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674913017715>
- Yoo B, Park Y, Park K, Kim H. 2015. A 9-year Trend in the Prevalence of Allergic Disease Based on National Health Insurance Data. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi* 48:301–309.
- Yu X, Wang Y, Deng M, Li Y, Ruhn KA, Zhang CC, Hooper L V. 2014. The basic leucine zipper transcription factor NFIL3 directs the development of a common innate lymphoid cell precursor. *eLife* [Internet] 3:e04406. Available from: <http://elifesciences.org/content/3/e04406.abstract>
- Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. 2006. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 61:1280–1289.
- Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, Van Cauwenberge P, Bachert C. 2008. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet] 122:961–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674908013158>
- Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, Maslinski W. 2000. High Levels of IL-17 in Rheumatoid Arthritis Patients: IL-15 Triggers In Vitro IL-17 Production Via Cyclosporin A-Sensitive Mechanism. *The Journal of Immunology* [Internet] 164:2832–2838. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/164/5/2832.full>

Internetové zdroje: <http://www.who.int/respiratory/asthma/definition/en/>