

综述

3型固有淋巴细胞(ILC3)研究进展及其在神经系统免疫病中的作用

李海龙, 都爱莲*

(上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科, 上海 200336)

摘要: 3型固有淋巴细胞(ILC3)是具有异质性的组织定居的淋巴细胞亚群, 它与ILC1、ILC2均由共同淋巴祖细胞分化形成。近年来, 学者针对ILC3发育过程和功能的不同提出一些新的认识, 并将淋巴组织诱导细胞(LTi)从ILC3中独立出来。ILC3可通过分泌IL-17、淋巴毒素等多种细胞因子参与肠道免疫、风湿免疫性疾病等多种疾病, 同时在神经系统免疫病如多发性硬化和重症肌无力等中也发挥着重要作用。本文旨在综述ILC3研究的最新进展及其在神经系统免疫病中的作用, 为今后更准确地研究ILC3和LTi细胞在神经系统免疫疾病中的作用提供更多思考。

关键词: 3型固有淋巴细胞; 神经系统免疫病; 淋巴组织诱导细胞; 多发性硬化; 重症肌无力

Research progress on group 3 innate lymphoid cells (ILC3) and its roles in neurological autoimmune diseases

LI Hailong, DU Ailian*

(Department of Neurology, Tongren Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200336, China)

Abstract: Group 3 innate lymphoid cells (ILC3) are the heterogeneous subgroup of tissue-resident lymphocytes. Along with ILC1 and ILC2, ILC3 differentiated from the common lymphoid progenitor cells. In recent years, researchers have proposed the new insight into the developmental process and function of ILC3, which separates lymphoid tissue induced cells (LTi) from ILC3. ILC3 participates in the pathogenesis of autoimmune diseases such as intestinal diseases, rheumatic disease through secreting IL-17, lymphotoxin and other cytokines. ILC3 also plays important role in neurological autoimmune diseases such as multiple sclerosis and myasthenia gravis. This review aims to summarize the research progress in ILC3 research and its contribution in neurological autoimmune diseases, providing more aspect for accurate research on the role of ILC3 and LTi cells in neurological autoimmune diseases in the future.

Key Words: group 3 innate lymphoid cells; neurological autoimmune diseases; lymphoid tissue induced cells; multiple sclerosis; myasthenia gravis

固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC)是一类与淋巴细胞有共同发育来源、但不表达特异性抗原受体的新型固有免疫细胞^[1]。2013年, Spits

等^[2]参照CD4⁺辅助T细胞1(T helper 1, Th1)、Th2与Th17亚群的特异性功能特征, 将ILC分为ILC1、ILC2和ILC3三个亚群。2018年, Vivier等^[3]则在

收稿日期: 2023-09-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971181); 上海市同仁医院领军人才项目(TRKYRC-lj202206)

第一作者: E-mail: lhlyx20000725@163.com

*通信作者: E-mail: lotusdu@126.com

ILC三个亚群的基础上, 基于各亚群不同的发展轨迹将ILC细分为五个亚群, 即NK细胞、ILC1、ILC2、ILC3以及LTi(lymphoid tissue inducer cells)细胞。ILC在外周血中数量较少, 主要分布在皮肤、胃肠道、气道等黏膜屏障部位, 通过产生细胞因子来构建抵抗病原体的天然屏障^[4]。它们产生包括促炎因子和抗炎因子在内的多种细胞因子, 调节炎症和免疫反应的平衡, 在感染、炎症和免疫调节中发挥重要作用。ILC的功能紊乱则与自身免疫病的发生发展密切相关。

自身免疫病(autoimmune diseases, AID)是由于机体免疫系统对自身细胞和组织失去耐受产生异常的免疫反应导致的一类疾病, 包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等^[5]; 神经系统相关的自身免疫病包括多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)、吉兰巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)、重症肌无力(myasthenia gravis, MG)等。研究发现, 银屑病、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮患者外周血和主要病变部位的ILC3数量有明显改变^[6-8], 提示ILC3在这些自身免疫病的发病过程中可能起到重要的作用。在神经系统自身免疫病中ILC3的具体作用正在被研究。目前的研究表明, ILC3可能通过调节炎症反应和细胞因子参与神经系统自身免疫病的发生和进展。本文对ILC3的分类和功能研究进展及其在神经系统自身免疫疾病中的作用进行综述, 将有助于更好地理解ILC3在神经系统自身免疫病中的作用机制, 并为开发相关疾病的治疗提供新的思路。

1 ILC3的来源与分类

ILC3是一类特异性免疫细胞亚群, 属于淋巴细胞家族成员, 由共同淋巴祖细胞(common lymphoid progenitors, CLP)分化而成, 在人类和小鼠体内广泛分布于黏膜部位, 主要存在于肠道黏膜^[9]。根据CCR6、NCR(NKp44-人、NKp46-小鼠)、c-kit等多种表面标记物的表达, 以往的ILC3可进一步分为CCR6⁺NCR⁻(LTi细胞)、CCR6⁻NCR⁺、CCR6⁻NCR⁻(双阴性ILC3细胞)三个亚群, 其中LTi进一步表达c-kit^[10,11]。ILC3与LTi细胞发育

均依赖转录因子ROR γ t^[3,12], 因此在很长一段时间内它们被认为是同一个细胞亚群, 本文将对ILC3和LTi细胞进行阐述。

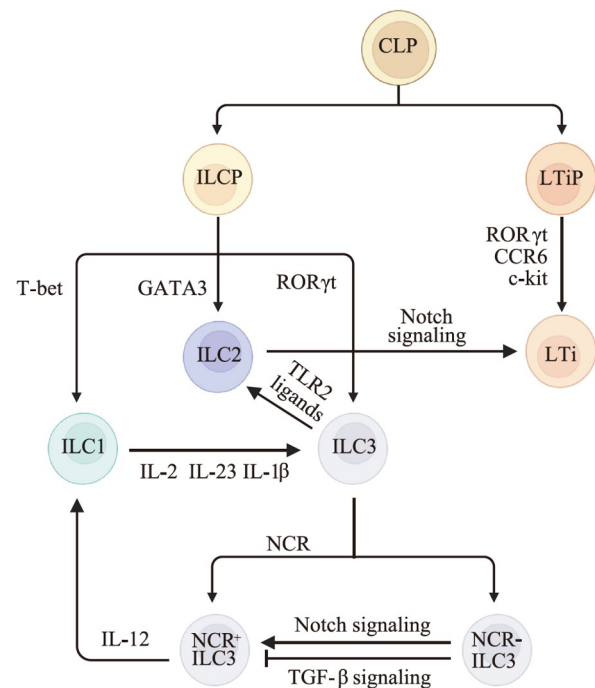
近年来, 随着对ILC发育过程认识的深入, 研究者发现, ILC3与LTi具有不同的发育途径, ILC3由ILC前体细胞(ILC progenitors, ILCP)分化形成, 而LTi则由淋巴组织诱导祖细胞(lymphoid tissue inducer progenitors, LTiP)分化形成(图1), 因此有研究人员将LTi从ILC3中分离, 认为是独立的细胞亚群^[3]。目前, 根据细胞表面是否表达NCR(NKp44或NKp46)将ILC3分成NCR⁺ILC3和NCR⁻ILC3两个亚群。NCR⁺ILC3和NCR⁻ILC3均可在细胞因子IL-2、IL-23和IL-1 β 刺激下激活, 前者仅产生IL-22, 后者则可产生IL-22和IL-17A。

2 ILC3的可塑性

体内的ILC具有可塑性, ILC3在一定的微环境中能够与多种其他亚群发生相互转化(图1)。

2.1 ILC1和ILC3之间相互转化

ILC3可以在IL-12细胞因子的作用下转化为产生IFN- γ 的ILC1^[13]。同样, CD127⁺ILC1在转录因子



TLR2: Toll样受体2(Toll-like receptor 2)

图1 ILC3和LTi来源新进展及ILC3的可塑性

ROR γ t、IL-2、IL-23和IL-1 β 存在的情况下可以转化为ILC3，而且这种转化过程在维甲酸(retinoic acid, RA)存在的情况下可以得到增强^[14]。

ILC3向ILC1的转化在克罗恩病的发生和进展中起到重要作用。研究发现，产生IFN- γ 的ILC1积累是以牺牲NCR⁺ILC3数量为代价的^[14]。克罗恩病患者肠道微环境中存在大量IL-12。在IL-12的作用下，NCR⁺ILC3可以向产生IFN- γ 的ILC1转化^[15,16]。这种转化过程可能是由于肠道的炎症环境和免疫调节的变化导致的。IFN- γ 在克罗恩病中被认为是一种重要的炎症介质，可以促进炎症反应和免疫异常^[17]。这些发现有助于更好地理解克罗恩病的病理机制。

2.2 ILC2和ILC3之间相互转化

研究发现，Notch转录复合物可以直接与*Rorc*基因座(编码ROR γ t转录因子)结合并促进ROR γ t的表达。这一作用使ILC2细胞获得了ILC3的功能，如产生ILC3特征性细胞因子IL-17。值得注意的是，在ILC2转化为ILC3的过程中，LTi细胞特征性因子c-kit和CCR6的表达也会上调，因此准确来说是ILC2转化为LTi细胞^[18,19]。此外，Toll样受体配体2可以促进ILC3细胞产生ILC2相关细胞因子IL-5和IL-13，提示这些细胞可能分化为ILC2细胞^[20,21]。

在银屑病患者的外周血中ILC3通常富集，而CD62L⁺ILC2在这些患者中上调了ROR γ t和NKp46的表达水平，表明ILC2通过这一过程可能持续向ILC3转化^[22]。

2.3 ILC3不同亚群之间的相互转化

NCR⁺ILC3和NCR⁻ILC3亚群之间依赖Notch2信号通路与TGF- β 信号通路保持平衡。Notch2信号通路上调转录因子T-bet，从而促进NCR⁻ILC3分化为NCR⁺ILC3。在缺乏转录因子T-bet或加入Notch阻断抗体后，NCR⁺ILC3数量显著减少^[23]；TGF- β 信号通路抑制NCR⁻ILC3分化为NCR⁺ILC3，当TGF- β 缺失时，NCR⁺ILC3数量增加，产生积聚^[24]。

因此，ILC亚群之间的转化可能是疾病发展过程中的关键节点，并且这些转化现象涉及的细胞因子和转录因子可以被作为有用的生物标志物。通过对ILC亚群转化的研究能够更好地了解疾病的发生机制，预测病情的进展，甚至开发更具针对

性的治疗策略。

3 ILC3/LTi的生理功能

由于LTi细胞已经从ILC3群体中独立出来，区分它们不同的生理功能是必要的。LTi是胚胎发育早期的一类细胞，主要参与淋巴组织发育，也有一部分参与黏膜免疫稳态维持过程；ILC3则是黏膜免疫的稳态维持以及免疫防御和组织修复的主力军。

3.1 LTi参与淋巴组织的发育

LTi细胞通过表达LT α 和LT β 受体，并分泌淋巴毒素(lymphotoxin)等细胞因子，对淋巴结的形成起到关键作用^[3]。特别是LT β R信号通路，在LTi细胞的功能调控中起到重要作用。该通路能够调节一系列趋化因子，如CXCL13、CCL19和CCL21等，吸引免疫细胞进入正在发育中的淋巴组织，以维持次级淋巴结的完整性^[25]。

3.2 ILC3/LTi参与黏膜免疫的稳态维持

ILC3是肠道黏膜中的一类免疫细胞，通过分泌细胞因子与肠道细胞表面受体相互作用来参与维持肠道黏膜的免疫和稳态。有研究表明，肠道ILC3缺失会导致肠道微生物生长失控^[3]。目前发现，ILC3能够通过三种机制维持肠道稳态：ILC3通过产生GM-CSF调节Treg细胞数量；ILC3分泌淋巴毒素和IL-22维持肠道稳定；MHC II⁺CCR6⁺ILC3通过诱导细胞凋亡控制肠道内稳态。

3.2.1 ILC3通过产生GM-CSF调节Treg细胞数量

ILC3产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)，肠道巨噬细胞在肠道微生物群的驱动下产生IL-1 β ，IL-1 β 促进ILC3产生GM-CSF，GM-CSF通过调节树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞的活性来控制调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的数量和分化，从而维持肠道内环境稳定。这一调节过程又能够影响Treg细胞通过循环到达身体其他部位发挥的功能(图2，过程1-5)^[26]。实验观察到，缺乏GM-CSF的小鼠肠道内巨噬细胞、DC和Treg细胞数量都明显降低；而添加外源GM-CSF可以使缺陷的巨噬细胞和DC再次驱动Treg细胞分化，有助于维持肠道的稳态^[27]。

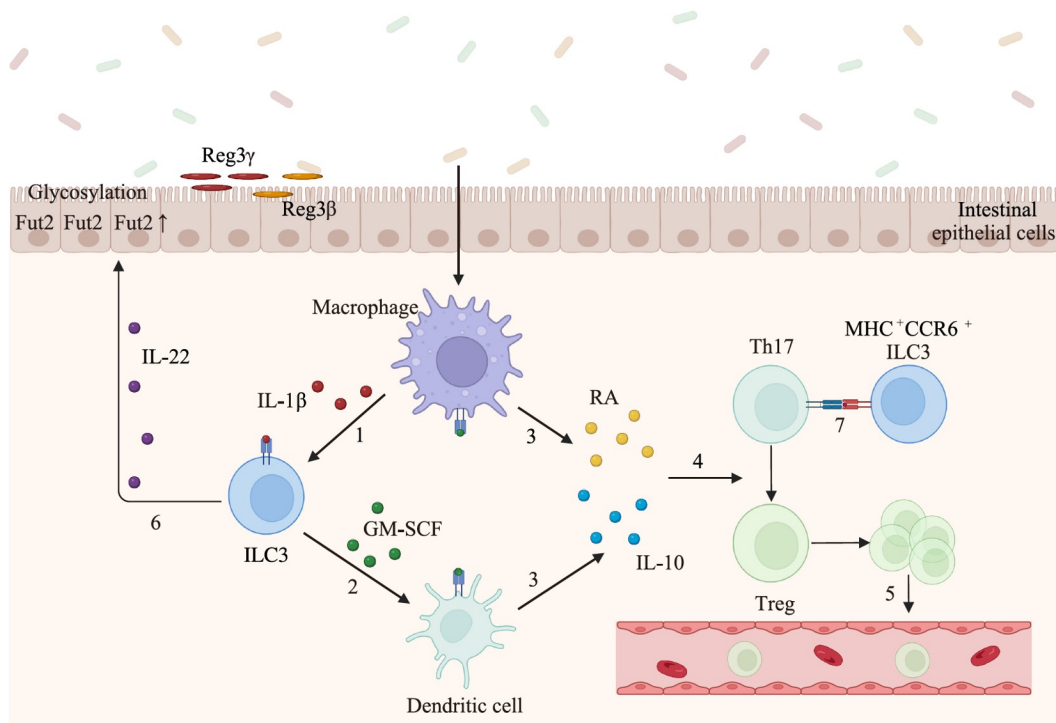


图2 ILC3的生理功能

3.2.2 ILC3分泌淋巴毒素和IL-22维持肠道稳定

ILC3分泌淋巴毒素和IL-22维持肠道稳态; IL-22与淋巴毒素分别以细菌依赖性和细菌非依赖性的方式诱导产生岩藻糖基转移酶2(fucosyltransferase 2, Fut2)和启动肠道上皮细胞岩藻糖基化过程。ILC3介导的上皮岩藻糖基化保护宿主免受沙门氏菌的侵袭和鼠伤寒杆菌进入肠道以维持肠道稳态^[28]。

3.2.3 MHC II⁺CCR6⁺ILC3通过诱导细胞凋亡方式控制肠道内稳态

ILC3表达主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II), MHC II⁺CCR6⁺ILC3通过诱导细胞凋亡消除活化的肠道细菌特异性T细胞, 从而控制肠道内稳态(图2, 过程7)。在克罗恩病患者中, 研究发现MHC II⁺ILC3数量减少, 这可能是导致肠道自身炎症发生的一个因素^[29]。MHC II⁺CCR6⁺ILC3细胞表达与LTi细胞相似的CCR6特征, 且MHC II的表达更多地出现在LTi细胞中。因此, 这一过程所涉及的ILC3细胞可能更倾向于具备LTi细胞的特性。

3.3 ILC3参与免疫防御和组织修复

ILC3产生的IL-22在免疫防御和组织修复中发挥重要作用, IL-22可以诱导肠上皮细胞产生Reg3γ

和Reg3β等抗菌肽, 这些肽类分子能够抑制细菌的生长和扩散, 从而保护肠道免受细菌感染(图2, 过程6)。IL-22能够过度激活IFN-λ信号通路从而产生抗病毒蛋白, 增强机体免疫防御能力。Hernández等^[30]的研究表明, ILC3产生的IL-22在病毒感染中起到重要作用。如在轮状病毒感染后, ILC3会增强产生IL-22, 而IL-22则作为IFN-λ信号通路放大器与IFN-λ协同作用, 从而激活STAT1传递信号, 发挥抗病毒防御作用^[31]。IL-22还可以通过激活STAT3从而保护肠上皮细胞免受化疗或移植抗宿主病导致的凋亡等损伤^[32]。

ILC3和LTi在肠道免疫微环境中发挥重要作用。当前的研究也表明, 肠道微生物组的紊乱与多发性硬化症的风险增加、病程和进展以及治疗反应中的功能变化存在关联^[33]。这引发了人们对ILC3和LTi是否参与了神经系统更多自身免疫疾病的发病过程的兴趣。

4 ILC3在神经系统自身免疫病中的作用

4.1 ILC3与多发性硬化

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是常见的慢性炎症性中枢神经系统脱髓鞘疾病, 其特征在

于脱髓鞘、轴突损伤和神经功能障碍。目前的研究表明,免疫系统中的Th/Treg平衡失调可能是其中的一个重要环节^[34]。接下来将从肠道部和脑部两个方面详细阐述ILC3在MS中的具体作用。

4.1.1 肠道部ILC3/LTi

Nouri等^[35]的研究发现,在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中,肠道Th1细胞和Th17细胞的数量增加,而Treg细胞的数量减少,这种现象在EAE模型临床症状出现前和发病高峰期均可观察到。另有研究发现,肠道黏膜中的ILC3细胞在活化抗原提呈细胞产生的IL-1 β 的作用下会分泌IL-2和GM-SCF,这两种细胞因子能够增加Treg细胞的数量并增强其活性^[27,36]。这些生成的Treg细胞通过循环进入中枢神经系统,促进体内的平衡。此外,当肠道稳态被破坏时,ILC3会产生IL-22,该细胞因子促进ROR γ t⁺T细胞分化为Th17细胞,循环中的Th17细胞可以促进神经炎症^[37]。这与肠道中Th17细胞增多和Treg细胞数量减少的结论是一致的。

此外,LTi细胞表达的CD30L和OX40L参与调控记忆性T细胞的功能和生存,OX40L也调节肠道Treg细胞,因此可能通过影响Th/Treg的平衡参与MS的发病机制^[38]。

4.1.2 脑部ILC3/LTi

研究表明,ILC3在中枢神经系统中的活化可以增加神经炎症的持久性,具有潜在的致病作用^[39]。近年来,Grigg等^[40]定义了一种独特的CCR⁺ILC3,这种ILC3通过循环系统定位于中枢神经系统浸润T细胞附近,其表面高表达MHC II类分子,能够发挥抗原呈递作用以刺激髓鞘特异性T细胞。与肠道组织中预防MS的ILC3不同,这种类型的ILC3具有促进MS发生的潜在作用。

此外,Rorc^{-/-}小鼠对EAE具有抵抗性以及编码c-kit的基因中具有两个独立突变的Kit^{W^WV}小鼠对EAE同样不敏感引起了学者广泛的兴趣^[39],结合EAE高峰时LTi细胞在脑膜和中枢神经系统中显著增加,推测脑膜部位的LTi细胞主要形成脑膜异位淋巴滤泡维持EAE慢性炎症状态。目前认为,Rorc^{-/-}小鼠完全缺乏LTi细胞和Kit^{W^WV}小鼠LTi细胞不能动员到脑膜是保护小鼠免受EAE影响的原因^[41]。

4.2 ILC3与重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种T细胞驱动、B细胞介导的和自身抗体依赖的自身免疫性疾病,该疾病主要针对神经肌肉接头部位,以神经肌肉接头处传输障碍为特征^[42]。

研究表明,淋巴毒素A(lymphotoxin-alpha, LTA)缺陷(Lta^{-/-})的小鼠在诱导实验性自身免疫性重症肌无力(experimental autoimmune myasthenia gravis, EAMG)模型时可以免于发生肌无力,而淋巴毒素B(lymphotoxin-beta, LTB)缺陷(Ltb^{-/-})小鼠诱导的EAMG模型肌无力症状也会显著减轻。该研究同时观察到小鼠血清中AChR IgG生成减少,抗原反应性T淋巴细胞的减少,说明淋巴毒素在MG的发病中起着至关重要的作用。由于LTi细胞是分泌LTA和LTB的关键细胞,提示LTi细胞可能参与MG的发病^[43]。

IL-6缺陷(IL-6^{-/-})的小鼠同样对重症肌无力的发生具有抵抗性。由于IL-6^{-/-}的小鼠胸腺中B细胞生发中心的数量及大小均有所减小,提示IL-6参与了B细胞生发中心的发育形成过程^[44]。通过基因芯片研究发现,在IL-22的刺激下IL-6 mRNA明显积累,提示ILC3产生的IL-22能够诱导IL-6的产生,可能是参与重症肌无力发生的重要因素^[45]。ILC3在重症肌无力发病中的作用和机制尚待研究。

4.3 ILC3与其他神经免疫疾病

ILC3可能通过以下两种机制参与吉兰巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)和视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)的发生发展。

4.3.1 ILC3直接分泌IL-17参与疾病

IL-17的表达水平在GBS患者血清和组织中随病程进展而升高,达到高峰后下降;在NMO患者中IL-17能够诱导中性粒细胞的聚集^[46,47]。ILC3作为IL-17的主要来源之一,可能参与到GBS和NMO两种神经系统自身免疫疾病的发生发展中。

4.3.2 ILC3通过刺激产生Th17细胞间接参与疾病

目前能够确定的是,Th17及其细胞因子IL-17与GBS和NMO的发病密切相关^[46,47],上文已经阐述了ILC3产生的IL-22能够促进ROR γ t⁺T细胞分化为Th17细胞,循环中的Th17细胞可促进神经炎症^[37]。

研究GBS患者和NMO患者血清和脑脊液中

ILC3的数量及活性变化有助进一步了解ILC3是否在GBS和NMO中扮演重要角色。

5 展望

关于ILC3在神经系统自身免疫病发病机制中的作用仍需进一步研究。目前已有研究发现, ILC3与多发性硬化之间存在密切联系; LT α 细胞参与了重症肌无力的发病机制并可以引起自身免疫反应。但是, 关于ILC3在重症肌无力、吉兰巴雷综合征和视神经脊髓炎中的具体作用和患者血清中的ILC3数量变化, 还需要进一步的研究来全面了解。

因此, 对于已知存在联系的疾病, 就其与ILC3之间的机制进行深入研究, 同时探索其他神经系统自身免疫疾病与ILC3之间是否存在联系, 未来的研究进展将有助于揭示ILC3在神经系统自身免疫病中的作用, 并为相关疾病的治疗提供新的方向和策略。

参考文献

- [1] 谢慧欣, 郭赞, 钟豪杰, 等. III型固有淋巴细胞在炎症性疾病中的作用. *生理学报*, 2022, 74(2): 265-275
- [2] Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(2): 145-149
- [3] Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell*, 2018, 174(5): 1054-1066
- [4] Clottu AS, Humbel M, Fluder N, et al. Innate lymphoid cells in autoimmune diseases. *Front Immunol*, 2022, 12: 789788
- [5] Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(11): 646-659
- [6] Teunissen MBM, Munneke JM, Bernink JH, et al. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR $^{+}$ ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(9): 2351-2360
- [7] Takaki-Kuwahara A, Arinobu Y, Miyawaki K, et al. CCR6 $^{+}$ group 3 innate lymphoid cells accumulate in inflamed joints in rheumatoid arthritis and produce Th17 cytokines. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 198
- [8] Jiang Y, Zhao Y, Liu Y, et al. Imbalanced innate lymphoid cells are associated with disease activity and arthritis involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Rheumatol*, 2020, 35(4): 521-532
- [9] Rankin LC, Girard-Madoux MJH, Seillet C, et al. Complementarity and redundancy of IL-22-producing innate lymphoid cells. *Nat Immunol*, 2016, 17(2): 179-186
- [10] Melo-Gonzalez F, Hepworth MR. Functional and phenotypic heterogeneity of group 3 innate lymphoid cells. *Immunology*, 2017, 150(3): 265-275
- [11] Fiancette R, Finlay CM, Willis C, et al. Reciprocal transcription factor networks govern tissue-resident ILC3 subset function and identity. *Nat Immunol*, 2021, 22(10): 1245-1255
- [12] Scoville SD, Freud AG, Caligiuri MA. Cellular pathways in the development of human and murine innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol*, 2019, 56: 100-106
- [13] Jacquelot N, Seillet C, Vivier E, et al. Innate lymphoid cells and cancer. *Nat Immunol*, 2022, 23(3): 371-379
- [14] Bernink JH, Krabbendam L, Germar K, et al. Interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127 $^{+}$ group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria. *Immunity*, 2015, 43(1): 146-160
- [15] Bernink JH, Peters CP, Munneke M, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol*, 2013, 14(3): 221-229
- [16] Vonarbourg C, Mortha A, Bui VL, et al. Regulated expression of nuclear receptor ROR γ t confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing ROR γ $^{+}$ innate lymphocytes. *Immunity*, 2010, 33(5): 736-751
- [17] Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28(1): 573-621
- [18] Zhang K, Xu X, Pasha MA, et al. Cutting edge: notch signaling promotes the plasticity of group-2 innate lymphoid cells. *J Immunol*, 2017, 198(5): 1798-1803
- [19] Bernink JH, Ohne Y, Teunissen MBM, et al. c-Kit-positive ILC2s exhibit an ILC3-like signature that may contribute to IL-17-mediated pathologies. *Nat Immunol*, 2019, 20(8): 992-1003
- [20] Crellin NK, Trifari S, Kaplan CD, et al. Regulation of cytokine secretion in human CD127 $^{+}$ LT α -like innate lymphoid cells by toll-like receptor 2. *Immunity*, 2010, 33(5): 752-764
- [21] Zhang Y, Feng X, Chen J, et al. Controversial role of ILC3s in intestinal diseases: a novelty perspective on immunotherapy. *Front Immunol*, 2023, 14: 1134636
- [22] Campana S, De Pasquale C, Barberi C, et al. Circulating ILC precursors expressing CD62L exhibit a type 2 signature distinctly decreased in psoriatic patients. *Eur J Immunol*, 2021, 51(7): 1792-1798
- [23] Rankin LC, Groom JR, Chopin M, et al. The transcription factor T-bet is essential for the development of NKp46 $^{+}$ innate lymphocytes via the Notch pathway. *Nat Immunol*,

- 2013, 14(4): 389-395
- [24] Viant C, Rankin LC, Girard-Madoux MJH, et al. Transforming growth factor- β and Notch ligands act as opposing environmental cues in regulating the plasticity of type 3 innate lymphoid cells. *Sci Signal*, 2016, 9(426): ra46
- [25] McCarthy DD, Summers-Deluca L, Vu F, et al. The lymphotoxin pathway: beyond lymph node development. *Immunol Res*, 2006, 35(1-2): 41-54
- [26] Song C, Lee JS, Gilfillan S, et al. Unique and redundant functions of NKp46⁺ ILC3s in models of intestinal inflammation. *J Exp Med*, 2015, 212(11): 1869-1882
- [27] Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, et al. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*, 2014, 343(6178): 1249288
- [28] Goto Y, Obata T, Kunisawa J, et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science*, 2014, 345(6202): 1254009
- [29] Wu Y, Shen J. Innate lymphoid cells in Crohn's disease. *Front Immunol*, 2020, 11: 554880
- [30] Hernández PP, Mahlakdöv T, Yang I, et al. Interferon- λ and interleukin 22 act synergistically for the induction of interferon-stimulated genes and control of rotavirus infection. *Nat Immunol*, 2015, 16(7): 698-707
- [31] Berger CN, Crepin VF, Roumeliotis TI, et al. The *Citrobacter rodentium* type III secretion system effector EspO affects mucosal damage repair and antimicrobial responses. *PLoS Pathog*. 2018, 14(10): e1007406
- [32] Aparicio-Domingo P, Romera-Hernandez M, Karrich JJ, et al. Type 3 innate lymphoid cells maintain intestinal epithelial stem cells after tissue damage. *J Exp Med*, 2015, 212(11): 1783-1791
- [33] Zhou X, Baumann R, Gao X, et al. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell*, 2022, 185(19): 3467-3486.e16
- [34] Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*, 2016, 16(S6): s53-s59
- [35] Nouri M, Bredberg A, Weström B, et al. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106335
- [36] Zhou L, Chu C, Teng F, et al. Innate lymphoid cells support regulatory T cells in the intestine through interleukin-2. *Nature*, 2019, 568(7752): 405-409
- [37] Correale J, Hohlfeld R, Baranzini SE. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(9): 544-558
- [38] Wang S, van de Pavert SA. Innate lymphoid cells in the central nervous system. *Front Immunol*, 2022, 13: 837250
- [39] Hatfield JK, Brown MA. Group 3 innate lymphoid cells accumulate and exhibit disease-induced activation in the meninges in EAE. *Cell Immunol*, 2015, 297(2): 69-79
- [40] Grigg JB, Shanmugavadivu A, Regen T, et al. Antigen-presenting innate lymphoid cells orchestrate neuroinflammation. *Nature*, 2021, 600(7890): 707-712
- [41] Sadeghi Hassanabadi N, Broux B, Marinović S, et al. Innate lymphoid cells-neglected players in multiple sclerosis. *Front Immunol*, 2022, 13: 909275
- [42] Zhao R, Luo S, Zhao C. The role of innate immunity in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(5): 102800
- [43] Goluszko E. Lymphotoxin-alpha deficiency completely protects C57BL/6 mice from developing clinical experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*, 2001, 113(1): 109-118
- [44] Deng C, Goluszko E, Tuzun E, et al. Resistance to experimental autoimmune myasthenia gravis in IL-6-deficient mice is associated with reduced germinal center formation and C3 production. *J Immunol*, 2002, 169(2): 1077-1083
- [45] Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, et al. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts. *Gastroenterology*, 2005, 129(3): 969-984
- [46] Levy M, Wildemann B, Jarius S, et al. Immunopathogenesis of neuromyelitis optica. *Adv Immunol*, 2014, 121: 213-242
- [47] Liu S, Liu Y, Xiao Z, et al. Th17 cells and their cytokines serve as potential therapeutic target in experimental autoimmune neuritis. *Brain Behav*, 2019, 9(12): e01478