

**ПОВЫШЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО КОЛИЧЕСТВА CD5⁺ КЛЕТОК
СРЕДИ ILC 2 У**

Боева О. С. ¹,
Борисевич В. И. ³
Аббасова В. С. ³
Козлов В. А. ¹,
Королев М. А. ²,
Омельченко В. О. ²,
Курочкина Ю. Д. ²,
Рыбакова А. Д. ²,
Пашкина Е. А. ¹

¹ Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Новосибирск.

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия.

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), Россия, г. Новосибирск.

**INCREASED RELATIVE CD5+ILC2 COUNTS IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS**

Boeva O. S. ^{a, b},
Borisevich V. I. ^c,
Abbasova V. S. ^c,
Kozlov V. A. ^a,
Korolev M. A. ^b
Omelchenko V. O. ^b,
Kurochkina Yu. D. ^b,
Rybakova A. D. ^b,
Pashkina E. A. ^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution, “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology” (RIFCI), Novosibirsk, Russia.

^b Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS).

^c Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk.

Резюме

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) — это врожденные аналоги лимфоцитов, которые не экспрессируют антигенспецифические рецепторы и в основном находятся в тканях и слизистых. Среди ILC выделяют три группы на основе факторов транскрипции и цитокинов, которые они секретируют. Группа ILC 1 продуцирует интерферон (IFN)- γ в ответ на IL-12 и зависит от фактора транскрипции T-bet; группа 2 ILC (ILC2) преимущественно продуцирует цитокины 2 типа (IL-5, IL-4, IL-9 и IL-13) в ответ на IL-33, IL-25 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и зависит от GATA3; группа 3 ILC включает ILC3 и клетки-индукторы лимфоидной ткани (LTi). Последняя группа секретирует IL-17 и IL-22 в ответ на IL-1 β и IL-23 и функционально зависит от ROR γ t. Сравнительно недавно в периферической крови были обнаружены ранние предшественники ILC, которые были определены по маркеру CD5 и, вероятно, имеют тимическое происхождение. Данные клетки могут по потребности выходить в кровяное русло (подобно моноцитам), перемещаться с током крови в ткани, для последующей дифференцировки в зрелый фенотип. В данной работе нами проведена оценка содержания CD5⁺ILC 2 в периферической крови как у пациентов с ревматоидным артритом (РА), для которых характерно хроническое воспаление в суставах и неконтролируемая клеточная пролиферация для поддержания воспаления. В работе мы использовали периферическую кровь от пациентов с РА (n=7) и условно-здоровых доноров (n=13). Полученные мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) окрашивали следующей панелью антител: анти-Lineage (CD2/3/14/16/19/20/56/235a), антиCD11c и анти-FceR1 alpha-FITC, анти-CD294-PE, анти-CD127-PerCP/Cy5.5, антиCD117-APC, анти-CD5-BV-450. ILC определялись как Lin⁻CD127⁺, CD294⁺ILC были идентифицированы как ILC2. Также была оценена доля CD5⁺ клеток среди ILC 2. Фенотип клеток анализировали на проточном цитофлуориметре. Нами показано, что доля ILC 2 среди всех клеток МНК ПК была достоверно ниже у пациентов с РА по сравнению с группой доноров, а количество CD5⁺ILC2 среди ILC 2 достоверно выше CD5⁺ILC2 клеток по сравнению с группой контроля. Полученные результаты являются уникальными и представляют нам новые данные об изменении процента ILC 2 среди МНК ПК и CD5⁺ILC 2 среди ILC 2.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, ревматоидный артрит, врождённые лимфоидные клетки, аутоиммунные заболевания, ILC.

Abstract

Innate lymphoid cells (ILCs) are the innate analogues of lymphocytes that do not express antigen-specific receptors and are primarily found in tissues and mucosa. ILCs are divided into three groups based on the transcription factors and cytokines they secrete. Group 1 ILCs produce interferon (IFN)- γ in response to IL-12 and are dependent on the transcription factor T-bet; group 2 ILCs (ILC2s) predominantly produce type 2 cytokines (IL-5, IL-4, IL-9, and IL-13) in response to IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and are dependent on GATA3; group 3 ILCs include ILC3s and lymphoid tissue inducer cells (LTi). The latter group secretes IL-17 and IL-22 in response to IL-1 β and IL-23 and functionally depends on ROR γ t. Relatively recently, early ILC precursors were found in peripheral blood, which were defined by the CD5 marker and are likely to be of thymic origin. These cells can, on demand, enter the bloodstream (like monocytes), move with the blood flow into tissues for subsequent differentiation into a mature phenotype. In this work, we assessed the content of CD5+ILC 2 in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis (RA), which is characterized by chronic inflammation in the joints and uncontrolled cell proliferation to maintain inflammation. In this work, we used peripheral blood from patients with RA (n = 7) and conditionally healthy donors (n = 13). The obtained peripheral blood mononuclear cells (PBMPs) were stained with the following panel of antibodies: anti-Lineage (CD2/3/14/16/19/20/56/235a), antiCD11c and anti-Fc ϵ R1 alpha-FITC, anti-CD294-PE, anti-CD127-PerCP/Cy5.5, antiCD117-APC, anti-CD5-BV-450. ILCs were defined as Lin-CD127+, CD294+ILCs were identified as ILC2. The proportion of CD5+ cells among ILC 2 was also assessed. The cell phenotype was analyzed by flow cytometry. We showed that the proportion of ILC 2 among all PBMPs was significantly lower in patients with RA compared to the donor group, and the number of CD5+ILC2 among ILC 2 was significantly higher than in the control group. The obtained results are unique and provide us with new data on the change in the percentage of ILC 2 among PC MNCs and CD5+ILC 2 among ILC 2.

Keywords: innate immunity, rheumatoid arthritis, innate lymphoid cells, autoimmune diseases, ILC.

1 Введение

Предпосылки к изучению врожденных лимфоидных клеток (ILC) появились еще с прошлого столетия (открытие NK и LTi), однако более полная характеристика ILC была описана в начале нашего столетия. Данное открытие внесло новое представление о врожденном иммунитете. За последние 10 лет было показано, что ILC играют важную роль при различных заболеваниях, участвуют в противоаллергическом, в противоопухолевом и в аутоиммунитете [5].

ILC является одной из важных субпопуляций во врожденном иммунитете, которая играет значительную роль при активации иммунного ответа, путем более быстрой и в большем количестве продукцией цитокинов, в отличие от CD4⁺T-клеток. Еще одним важным отличием от популяции T хелперов является отсутствие антиген-специфические рецепторов (TCR) [12].

ILC подразделяют на три группы на основе экспрессии специфических факторов транскрипции, поверхностных молекул и ключевых цитокинов, которые они секретируют. Группа ILC 1, которая включает NK-клетки и ILC1, продуцирует интерферон (IFN)- γ в ответ на IL-12 и зависит от фактора транскрипции T-bet; группа 2 ILC (ILC2) преимущественно продуцирует цитокины 2 типа (IL-5, IL-4, IL-9 и IL-13) в ответ на IL-33, IL-25 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и зависит от GATA3 ; группа 3 ILC включает ILC3 и клетки-индукторы лимфоидной ткани (LTi). Последняя группа секретирует IL-17 и IL-22 в ответ на IL-1 β и IL-23 и функционально зависит от ROR γ t [10].

Известно, что ILC — это тканерезидентная группа клеток, которая способна активно перемещаться в органы и ткани через кровь во время развития воспаления и инфекции [3]. Было показано, что у человека были обнаружены незрелые ILC в периферической крови, которые, вероятно, мигрируют из лимфоидных органов в ткани, чтобы начать дифференцироваться в зрелый фенотип. Среди незрелых ILC человека выделяют следующие популяции, которые могут быть обнаружены в периферической крови: CD5⁺ ILC и CD117⁺ ILC [3].

В данной работе мы провели оценку содержания незрелых ILC 2 в периферической крови, так как согласно литературным данным, количество незрелых форм ILC достоверно выше именно в крови. Нами была выдвинута гипотеза, что при системном аутоиммунном воспалении количество незрелых ILC будет выше, чем у условно-здоровых доноров. В качестве примера нами был выбран ревматоидный артрит, как одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний. И в качестве маркера незрелых ILC 2 мы выбрали CD5.

2 Материалы и методы

Материалом исследования служила периферическая венозная кровь, получаемая от пациентов с ревматоидным артритом (n=7) и условно-здоровых доноров (n=13). Кровь пациентов с РА была получена из отделения ревматологии клиники НИИКЭЛ (Филиал ИЦИГ СО РАН). Критерием

45 включения считалось наличие диагноза РА. Диагноз РА выставлялся в
46 соответствии с клиническими критериями (ACR/EULAR) 2010 г. Средний
47 возраст пациентов составил $43,85 \pm 3,36$ и условно-здоровых доноров $33,53 \pm$
48 $3,14$ соответственно. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли из
49 периферической крови (ПК) в градиенте плотности фиколл-урографина. Затем
50 МНК окрашивали следующей панелью антител: анти-Lineage
51 (CD2/3/14/16/19/20/56/235a), антиCD11c и анти-FceR1 alpha-FITC, анти-
52 CD294-PE, анти-CD127-PerCP/Cy5.5, антиCD117-APC, анти-CD5-BV-450. ILC
53 определялись как Lin⁻CD127⁺, CD294⁺ILC были идентифицированы как ILC2.
54 Также была оценена доля CD5⁺ клеток среди ILC 2. Фенотип клеток
55 анализировали на проточном цитофлуориметре на проточном
56 цитофлуориметре LongCyte (Challenbio, Китай). Статистический анализ
57 данных проводился с использованием пакета программ GraphPad Prism 9.3.1
58 (GraphPad, USA). Поскольку распределение параметров в группах отличалось
59 от нормального, применялись методы непараметрической статистики. Для
60 оценки значимости различий между группами пациентов и условно здоровых
61 доноров использовался критерий Манна-Уитни.

62 3 Результаты и обсуждение

63 Изначально нами было оценено количество ILC 2 среди всех клеток
64 МНК ПК. Относительное количество ILC 2 было достоверно ниже у пациентов
65 с РА по сравнению с группой доноров (рис. 1). При оценке незрелых ILC среди
66 ILC 2 нами были получены достоверные различия, в группе пациентов с РА
67 обнаружено достоверное увеличение CD5⁺ILC2 клеток по сравнению с
68 группой контроля (рис. 2).

69 Изначально предполагалось, что местом происхождения ILC является
70 костный мозг, однако согласно последним данным, ILC могут образовываться
71 и в иных тканях [7]. Согласно современным данным ILC могут развиваться во
72 вторичных лимфоидных тканях и собственной пластинке кишечника, а также
73 ILC были найдены в тимусе, что, возможно, связано с их происхождением
74 именно в этом органе [9,13].

75 В работе Jones *et al* было показано, что ILC2 составляют основную
76 субпопуляцию ILC в тимусе взрослого человека, так как было обнаружено, что
77 ILC2 активно заселяют тимус после рождения, являясь источником Th2
78 цитокинов [8]. ILC2 секретируют как IL-5, так и IL-13, таким образом, влияя
79 на развитие Т-клеток, так как эти цитокины направляют дифференцировку
80 тимоцитов в сторону миелоидного ростка [4,6]. Также данные цитокины
81 активируют и медуллярный эпителий и способствуют выходу зрелых Т-
82 клеток. Так как ILC2 являются основной популяцией ILC тимуса у взрослых
83 мышей, возможно, что ILC2 могут участвовать в восстановлении
84 микроокружения тимуса после различных инфекций [6, 8]. Сравнительно
85 недавно в исследовании Nagasawa *et al* были обнаружены CD5⁺ ILC2 в тимусе,
86 которые оказались незрелыми предшественниками ILC2 и вероятно, могут
87 являться тимическими ILC [9]. Доказательством того, что данные клетки
88 являются функционально незрелыми ILC 2 являлось то, что CD5⁺ILC не

89 экспрессировали ни один из генов цитокинов ILC после стимуляции, тогда как
90 CD5 – ILC2, полученные в ходе дифференцировки предыдущих,
91 экспрессировали сигнатурные цитокины, характерные для 2 типа ILC.
92 Вероятно, дифференцировка незрелых ILC 2 происходит в тканях, в которых
93 развивается воспаление. Например, было показано, что у пациентов с
94 хроническими полипами носа, при которых происходит значительное
95 увеличение ILC 2, не было обнаружено CD5⁺ILC 2. То есть, CD5+ILC
96 находятся в периферической крови, а также в высоковазуляризированных
97 тканях, таких как тимус, селезенка и легкие [9].

98 Согласно нашим данным, было получено, что при РА относительное
99 количество ILC 2 среди популяции МНК ПК достоверно ниже в группе
100 пациентов по сравнению с группой доноров. Данные, полученные в ходе
101 работы, не противоречат литературным данным. Действительно, снижение
102 ILC 2 в ПК среди МНК можно объяснить тем, что большее количество зрелых
103 ILC мигрирует в ткани сустава, так как было показано, что в мышинной модели
104 РА, количество ILC 2 в тканях сустава значительно выше, чем в группе
105 контроля [11]. Дополнительно эти данные согласуются с нашими
106 предыдущими данными о снижении ILC 2 [1], но не согласуются с данными
107 работы [14]. Wang *et al* продемонстрировал, что в группе пациентов с РА были
108 более высокие уровни ILC 2 пациентов, чем в группе доноров. Данное явление
109 можно объяснить тем, что в этой работе группа пациентов, которая вошла в
110 исследуемую группу не использовала в качестве терапии генно-инженерную
111 биологию терапии (ГИБП), которая как известно, снижает ILC 2 у пациентов
112 с РА, что было показано в нашей работе [2]. Увеличение CD5⁺ILC 2 в ПК
113 пациентов с РА, вероятно, может быть связано с влиянием воспаления при РА
114 для последующей миграции этих незрелых клеток в очаг воспаления и
115 последующей дифференцировки в зрелый фенотип. Данная гипотеза была
116 предположена в работе [3]. Автор полагает, что CD5⁺ ILC являются
117 «сторожевыми», которые могут подобно моноцитам мигрировать в
118 воспалительную ткань и там дифференцироваться в зрелую популяцию [3].

119 ILC 2 играют определенную роль в поддержании гомеостаза тканей как
120 в норме, так и при патологии. При ревматоидном артрите, уменьшение
121 процента ILC 2 среди МНК ПК может влиять негативно на разрешение
122 воспаления, а увеличение доли ILC 2 CD5⁺ среди ILC 2 может указывать на то,
123 что происходит выход незрелых форм ILC для последующей миграции в очаг
124 воспаления. Данное исследование предоставляет нам новые данные об
125 изменении процента незрелых циркулирующих в периферической крови
126 CD5⁺ILC 2 среди ILC 2 у пациентов с РА. Однако на сегодняшний день
127 остается вопрос о роли данных клеток при развитии и поддержании
128 воспаления у пациентов с вышеупомянутой патологией.

129 Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета для
130 выполнения государственного задания на научно-исследовательскую работу
131 ФНИ 0415-2024-0010 «Изучение определяющей роли тимуса в развитии
132 социально значимых заболеваний человека на основе разработки

- 133 основополагающих методов оценки регуляторной функции тимуса как
134 центрального органа иммунной системы»

РИСУНКИ

Рисунок 1. Процент ILC 2 среди мононуклеарных клеток периферической крови.

Figure 1. Percentage of ILC 2 among peripheral blood mononuclear cells.

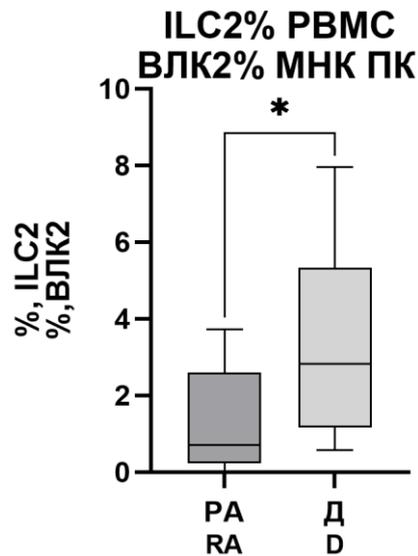
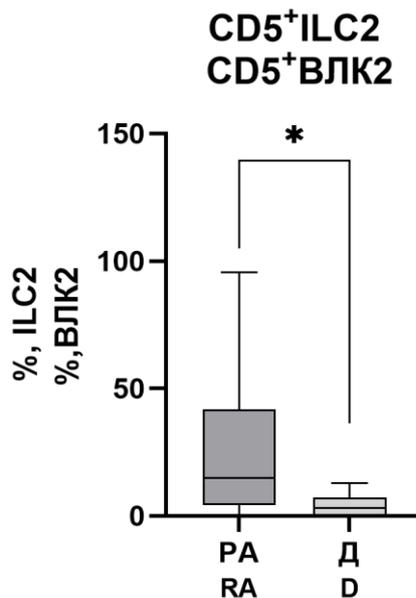


Рисунок 2. Процент клеток CD5+ILC 2 среди ILC 2.

Figure 1. Percentage of CD5+ILC 2 cells among ILC 2.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Боева Ольга Сергеевна, ординатор НИИФКИ, аспирант НИИФКИ, лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ;

Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ);

адрес: 630099 Россия, Новосибирск, Ядринцевская 14;

телефон: 83832270135;

e-mail: starchenkova97@gmail.com

Boeva Olga Sergeevna, assistant researcher of Laboratory of Clinical Immunopathology of RIFCI;

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology” (RIFCI);

address: 630099 Russia, Novosibirsk, Yadrintsevskaya st., 14;

telephone 83832270135;

e-mail: starchenkova97@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Борисевич Вадим Игоревич – студент, Новосибирский государственный медицинский университет;

Borisevich Vadim Igorevich, student of Novosibirsk State Medical University;

Аббасова Вероника Сергеевна - студентка, Новосибирский государственный медицинский университет;

Abbasova Veronika Sergeevna, student of Novosibirsk State Medical University;

Козлов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. лабораторией клинической иммунопатологии, научный руководитель НИИФКИ;

Kozlov Vladimir Alexandrovich, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Head of the Laboratory of Clinical Immunopathology, scientific director of RIFCI;

Королев Максим Александрович, доктор. мед. наук, зам. рук., врач-ревматолог, зав. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН, гл. внештатный ревматолог Минздрава Новосибирской области;

Korolev M. A. Doctor of Medical Sciences, Deputy Head, Rheumatologist, Head of the sci. collaborator lab. connective tissue pathology of RICEL - Branch of IC&G SB RAS, Chief Rheumatologist of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region;

Омельченко Виталий Олегович, канд. мед. наук, врач-ревматолог отд-ния ревматологии, науч. сотр. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН;

Omelchenko Vitaliy Olegovich, MD Ph.D, rheumatologist, department of rheumatology, sci. collaborator lab. connective tissue pathology of RICEL - Branch of IC&G SB RAS;

Курочкина Юлия Дмитриевна, канд. мед. наук, врач-ревматолог отд-ния ревматологии, науч. сотр. лаб. патологии соединительной ткани НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН;

Kurochkina Yuliya Dmitrievna, MD, Ph.D., rheumatologist, department of rheumatology, sci. collaborator lab. pathology of connective tissue of RICEL - Branch of IC&G SB RAS;

Рыбакова А. Д. – м.н.с. лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН;

Rybakova A. D. – junior researcher of the laboratory of pharmacological modeling and screening of bioactive molecules of RICEL - Branch of IC&G SB RAS;

Пашкина Е.А., к.б.н., с.н.с лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ;

Pashkina Ekaterina Alexandrovna, PhD, senior researcher of Laboratory of Clinical Immunopathology RIFCI.

Блок 3. Метаданные статьи

ПОВЫШЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО КОЛИЧЕСТВА CD5⁺ КЛЕТОК СРЕДИ
ILC 2 У

INCREASED RELATIVE CD5+ILC2 COUNTS IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ПОВЫШЕНИЕ CD5⁺ILC 2 ПРИ РА

INCREASED CD5⁺ILC 2 IN RA

Ключевые слова: врожденный иммунитет, ревматоидный артрит,
врождённые лимфоидные клетки, аутоиммунные заболевания, ILC.

Keywords: innate immunity, rheumatoid arthritis, innate lymphoid cells,
autoimmune diseases, ILC.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

30.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Боева О.С., Беришвили М.Т., Сизиков А.Э., Пашкина Е.А. Фенотипические особенности врожденных лимфоидных клеток при ревматоидном артрите // Российский иммунологический журнал. - 2022. - Т. 25. - №4. - С. 393-398. doi: 10.46235/1028-7221-1184-PFO	Boeva O.S., Berishvili M.T., Sizikov A.E., Pashkina E.A. Phenotypic features of innate lymphoid cells in rheumatoid arthritis // Russian Journal of Immunology. - 2022. - Vol. 25. - N. 4. - P. 393-398. doi: 10.46235/1028-7221-1184-PFO	doi: 10.46235/1028-7221-1184-PFO
2	Боева О.С., Козлов В.А., Сизиков А.Э., Королев М.А., Чумасова О.А., Омельченко В.О., Курочкина Ю.Д., Пашкина Е.А. Сравнение фенотипических	Boeva O.S., Kozlov V.A., Sizikov A.E., Korolev M.A., Chumasova O.A., Omelchenko V.O., Kurochkina Yu.D., Pashkina E.A. Comparison of phenotypic	https://doi.org/10.15789/1563-0625-COP-2786

	свойств врожденных лимфоидных клеток на разных стадиях ревматоидного артрита. <i>Медицинская иммунология</i> . 2023;25(5):1085-1090. https://doi.org/10.15789/1563-0625-COP-2786	properties of innate lymphoid cells at various stages of rheumatoid arthritis. <i>Medical Immunology (Russia)</i> . 2023;25(5):1085-1090. https://doi.org/10.15789/1563-0625-COP-2786	
3	Alisjahbana, A., Gao, Y., Sleiers, N., Evren, E., Brownlie, D., von Kries, A., Jorns, C., Marquardt, N., Michaëlsson, J., & Willinger, T. (2021). CD5 Surface Expression Marks Intravascular Human Innate Lymphoid Cells That Have a Distinct Ontogeny and Migrate to the Lung. <i>Frontiers in immunology</i> , 12, 752104. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752104	Alisjahbana, A., Gao, Y., Sleiers, N., Evren, E., Brownlie, D., von Kries, A., Jorns, C., Marquardt, N., Michaëlsson, J., & Willinger, T. (2021). CD5 Surface Expression Marks Intravascular Human Innate Lymphoid Cells That Have a Distinct Ontogeny and Migrate to the Lung. <i>Frontiers in immunology</i> , 12, 752104. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752104	doi.org/10.3389/fimmu.2021.752104
4	Barik, S., Miller, M. M., Cattin-Roy, A. N., Ukah, T. K., Chen, W., & Zaghoulani, H. (2017). IL-4/IL-13 Signaling Inhibits the Potential of Early Thymic Progenitors To Commit to the T Cell Lineage. <i>Journal of immunology</i>	Barik, S., Miller, M. M., Cattin-Roy, A. N., Ukah, T. K., Chen, W., & Zaghoulani, H. (2017). IL-4/IL-13 Signaling Inhibits the Potential of Early Thymic Progenitors To Commit to the T Cell Lineage. <i>Journal of</i>	doi.org/10.4049/jimmunol.1700498

	(<i>Baltimore, Md. : 1950</i>), 199(8), 2767–2776. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700498	<i>immunology (Baltimore, Md. : 1950)</i> , 199(8), 2767–2776. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700498	
5	Bartemes, K. R., & Kita, H. (2021). Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: The 10-year anniversary for ILC2s. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> , 147(5), 1531–1547. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.015	Bartemes, K. R., & Kita, H. (2021). Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: The 10-year anniversary for ILC2s. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> , 147(5), 1531–1547. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.015	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.015
6	Cupedo T. (2018). ILC2: at home in the thymus. <i>European journal of immunology</i> , 48(9), 1441–1444. https://doi.org/10.1002/eji.201847779	Cupedo T. (2018). ILC2: at home in the thymus. <i>European journal of immunology</i> , 48(9), 1441–1444. https://doi.org/10.1002/eji.201847779	doi.org/10.1002/eji.201847779
7	Jan-Abu, S. C., Kabil, A., & McNagny, K. M. (2023). Parallel origins and functions of T cells and ILCs. <i>Clinical and experimental immunology</i> , 213(1), 76–86.	Jan-Abu, S. C., Kabil, A., & McNagny, K. M. (2023). Parallel origins and functions of T cells and ILCs. <i>Clinical and experimental immunology</i> , 213(1), 76–86.	https://doi.org/10.1093/cei/uxad056

	https://doi.org/10.1093/cei/uxad056	https://doi.org/10.1093/cei/uxad056	
8	Jones, R., Cosway, E. J., Willis, C., White, A. J., Jenkinson, W. E., Fehling, H. J., Anderson, G., & Withers, D. R. (2018). Dynamic changes in intrathymic ILC populations during murine neonatal development. <i>European journal of immunology</i> , 48(9), 1481–1491. https://doi.org/10.1002/eji.201847511	Jones, R., Cosway, E. J., Willis, C., White, A. J., Jenkinson, W. E., Fehling, H. J., Anderson, G., & Withers, D. R. (2018). Dynamic changes in intrathymic ILC populations during murine neonatal development. <i>European journal of immunology</i> , 48(9), 1481–1491. https://doi.org/10.1002/eji.201847511	doi.org/10.1002/eji.201847511
9	Nagasawa, M., Germar, K., Blom, B., & Spits, H. (2017). Human CD5 ⁺ Innate Lymphoid Cells Are Functionally Immature and Their Development from CD34 ⁺ Progenitor Cells Is Regulated by Id2. <i>Frontiers in immunology</i> , 8, 1047. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01047	Nagasawa, M., Germar, K., Blom, B., & Spits, H. (2017). Human CD5 ⁺ Innate Lymphoid Cells Are Functionally Immature and Their Development from CD34 ⁺ Progenitor Cells Is Regulated by Id2. <i>Frontiers in immunology</i> , 8, 1047. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01047	doi.org/10.3389/fimmu.2017.01047
10	Nagasawa, M., Spits, H., & Ros, X. R. (2018). Innate Lymphoid	Nagasawa, M., Spits, H., & Ros, X. R. (2018). Innate Lymphoid	doi.org/10.1101/cshperspect.a030304

	Cells (ILCs): Cytokine Hubs Regulating Immunity and Tissue Homeostasis. <i>Cold Spring Harbor perspectives in biology</i> , 10(12), a030304. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030304	Cells (ILCs): Cytokine Hubs Regulating Immunity and Tissue Homeostasis. <i>Cold Spring Harbor perspectives in biology</i> , 10(12), a030304. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030304	
11	Omata, Y., Frech, M., Primbs, T., Lucas, S., Andreev, D., Scholtysek, C., Sarter, K., Kindermann, M., Yeremenko, N., Baeten, D. L., Andreas, N., Kamradt, T., Bozec, A., Ramming, A., Krönke, G., Wirtz, S., Schett, G., & Zaiss, M. M. (2018). Group 2 Innate Lymphoid Cells Attenuate Inflammatory Arthritis and Protect from Bone Destruction in Mice. <i>Cell reports</i> , 24(1), 169–180. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.005	Omata, Y., Frech, M., Primbs, T., Lucas, S., Andreev, D., Scholtysek, C., Sarter, K., Kindermann, M., Yeremenko, N., Baeten, D. L., Andreas, N., Kamradt, T., Bozec, A., Ramming, A., Krönke, G., Wirtz, S., Schett, G., & Zaiss, M. M. (2018). Group 2 Innate Lymphoid Cells Attenuate Inflammatory Arthritis and Protect from Bone Destruction in Mice. <i>Cell reports</i> , 24(1), 169–180. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.005	doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.005
12	Shin, S. B., Lo, B. C., Ghaedi, M., Scott, R. W., Li, Y., Messing, M., Hernaez, D. C., Cait, J., Murakami, T., Hughes, M. R., Leslie, K. B.,	Shin, S. B., Lo, B. C., Ghaedi, M., Scott, R. W., Li, Y., Messing, M., Hernaez, D. C., Cait, J., Murakami, T., Hughes, M. R.,	doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002758

	Underhill, T. M., Takei, F., & McNagny, K. M. (2020). Abortive $\gamma\delta$ TCR rearrangements suggest ILC2s are derived from T-cell precursors. <i>Blood advances</i> , 4(21), 5362–5372. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002758	Leslie, K. B., Underhill, T. M., Takei, F., & McNagny, K. M. (2020). Abortive $\gamma\delta$ TCR rearrangements suggest ILC2s are derived from T-cell precursors. <i>Blood advances</i> , 4(21), 5362–5372. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002758	
13	Shin, S. B., & McNagny, K. M. (2021). ILC-You in the Thymus: A Fresh Look at Innate Lymphoid Cell Development. <i>Frontiers in immunology</i> , 12, 681110. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681110	Shin, S. B., & McNagny, K. M. (2021). ILC-You in the Thymus: A Fresh Look at Innate Lymphoid Cell Development. <i>Frontiers in immunology</i> , 12, 681110. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681110	doi.org/10.3389/fimmu.2021.681110
14	Wang, T., Rui, J., Shan, W., Xue, F., Feng, D., Dong, L., Mao, J., Shu, Y., Mao, C., & Wang, X. (2022). Imbalance of Th17, Treg, and helper innate lymphoid cell in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical rheumatology</i> , 41(12), 3837–3849.	Wang, T., Rui, J., Shan, W., Xue, F., Feng, D., Dong, L., Mao, J., Shu, Y., Mao, C., & Wang, X. (2022). Imbalance of Th17, Treg, and helper innate lymphoid cell in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. <i>Clinical rheumatology</i> , 41(12), 3837–3849.	doi.org/10.1007/s10067-022-06315-8

	https://doi.org/10.1007/s10067-022-06315-8	https://doi.org/10.1007/s10067-022-06315-8	
--	---	---	--