

## ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ВРОЖДЕННЫХ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Е. А. Пашкина<sup>1,2</sup>✉, О. С. Боева<sup>1</sup>, В. И. Борисевич<sup>1,2</sup>, В. С. Аббасова<sup>1,2</sup>, И. П. Скачков<sup>1,2</sup>, Я. А. Лазарев<sup>1</sup>, В. В. Денисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Множественная миелома (ММ) — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Это одна из часто встречающихся опухолей лимфоидного происхождения. Известно, что в процессе онкогенеза происходит изменение иммунного баланса в сторону супрессии противоопухолевого иммунного ответа. Одними из ключевых факторов, влияющих на баланс параметров иммунной системы, являются врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells, ILC). Целью исследования было провести оценку особенностей врожденных лимфоидных клеток у пациентов с ММ. Оценку содержания в периферической крови ILC1, ILC2 и ILC3, а также экспрессии HLA-DR на ILC2 проводили методом проточной цитометрии. Обнаружено, что в периферической крови у пациентов ( $n = 14$ ; 7 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $59,2 \pm 2,08$ ) с ММ доля ILC2 существенно выше и составляет  $63,1 \pm 4,51\%$  среди «хелперных» ILC, тогда как у доноров доля ILC2  $43,2 \pm 6,17\%$  ( $p = 0,03$ ). Выявлено, что у пациентов с ММ снижено относительное количество ILC2, экспрессирующих HLA-DR: доля этих клеток составила всего  $2,2 \pm 1,53\%$  по сравнению с  $15,6 \pm 5,29\%$  у доноров ( $p = 0,003$ ). Полученные результаты свидетельствуют об изменении иммунного баланса и поляризации иммунного ответа в сторону иммунного ответа 2-го типа (T2), что может способствовать супрессии противоопухолевого иммунного ответа.

**Ключевые слова:** врожденные лимфоидные клетки, презентация антигена, иммунный баланс, множественная миелома

**Финансирование:** выполнено при финансовой поддержке от Правительства Новосибирской области, соглашение № МЛ-1 от 26 октября 2023 г.

**Вклад авторов:** Е. А. Пашкина, В. В. Денисова — планирование и дизайн исследования, В. В. Денисова — подбор группы пациентов для проведения исследования и сбор клинических данных; В. И. Борисевич, В. С. Аббасова, И. П. Скачков и Я. А. Лазарев — сбор данных и проведение исследования; Е. А. Пашкина, О. С. Боева — анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; Е. А. Пашкина — редактирование текста.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом НИИФКИ (протокол № 145 от 19 апреля 2024 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Александровна Пашкина  
ул. Ядринцевская, д. 14, г. Новосибирск, 630099, Россия; pashkina.e.a@yandex.ru

**Статья получена:** 02.12.2024 **Статья принята к печати:** 14.02.2025 **Опубликована онлайн:** 25.02.2025

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2025.006

**Авторские права:** © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## ASSESSMENT OF THE FEATURES OF INNATE LYMPHOID CELLS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Pashkina EA<sup>1,2</sup>✉, Boeva OS<sup>1</sup>, Borisevich VI<sup>1,2</sup>, Abbasova VS<sup>1,2</sup>, Skachkov IP<sup>1,2</sup>, Lazarev YaA<sup>1</sup>, Denisova VV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Multiple myeloma (MM) is a B-cell malignant tumor, the morphological substrate of which are plasma cells that produce monoclonal immunoglobulin. This is one of the most common tumors of lymphoid origin. It is known that during oncogenesis, the immune balance shifts towards suppression of the antitumor immune response. Innate lymphoid cells (ILC) are one of the key factors influencing the said balance. This study aimed to assess the features of ILC in MM patients. The peripheral blood levels of ILC1, ILC2, and ILC3, as well as the expression of HLA-DR on ILC 2, were measured with the help of flow cytometry. We found that MM patients ( $n = 14$ ; 7 male and 7 female, mean age  $59.2 \pm 2.08$ ) had significantly more ILC2 in the peripheral blood, with the content thereof amounting to  $63.1 \pm 4.51\%$  among "helper" ILC, while in donors the proportion of ILC2 was  $43.2 \pm 6.17\%$  ( $p = 0.03$ ). MM patients were also found to have a decreased amount of ILC2 that express HLA-DR: the proportion of such cells was only  $2.2 \pm 1.53\%$ , compared to  $15.6 \pm 5.29\%$  in donors ( $p = 0.003$ ). The results of this study point to the shift in the immune balance and polarization of the immune response towards type 2 (T2), which may contribute to the suppression of the antitumor immune response.

**Keywords:** innate lymphoid cells, antigen presentation, immune balance, multiple myeloma

**Funding:** financial support from the Government of the Novosibirsk Region, Agreement #ML-1 of October 26, 2023.

**Author contribution:** Pashkina EA, Denisova VV — study planning and design, Denisova VV — selection of participants, collection of clinical data; Borisevich VI, Abbasova VS, Skachkov IP, Lazarev YaA — data collection and study execution; Pashkina EA, Boeva OS — data analysis and interpretation, manuscript drafting; Pashkina EA — text editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Minutes #145 of April 19, 2024). All participants signed the voluntary informed consent form.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina A. Pashkina  
Yadrintsevskaya, 14, Novosibirsk, 630099, Russia; pashkina.e.a@yandex.ru

**Received:** 02.12.2024 **Accepted:** 14.02.2025 **Published online:** 25.02.2025

**DOI:** 10.24075/brsmu.2025.006

**Copyright:** © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Известно, что существует три основных типа иммунного ответа — T1, T2 и T17 [1], регулируемые с помощью одной из популяций T-лимфоцитов-хелперов (T helper, Th): Th1, Th2 и Th17 соответственно. Иммунная система находится в состоянии баланса, или иммунного «равновесия», между возможными типами иммунного ответа [2]. Это состояние динамическое, и вклад в него различных типов иммунного ответа меняется со временем в течение жизни человека под действием ряда внешних и внутренних факторов [3–5]. Кроме Th влиять на иммунный баланс способны лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC), способные синтезировать характерные для Th цитокины, причем гораздо быстрее и в большем количестве, а значит либо усиливать, либо подавлять иммунный ответ на самых ранних этапах его реализации [6].

По способности продуцировать цитокины, характерные для T1, T2 и T17 иммунного ответа, «хелперные» ILC делят на ILC1, ILC2 и ILC3 соответственно. Однако в настоящее время считается, что ILC не только являются аналогами T-хелперных клеток, но и участвуют в качестве связующего звена между сенсорными клетками, отслеживающими любые изменения в окружающей среде, которые не обязательно являются патогенными, и эффекторными клетками, вследствие чего осуществляется поддержка гомеостаза организма и иммунного равновесия [7]. Хотя зависимое от MHC (major histocompatibility complex) перекрестное взаимодействие ILC-T-клеток было продемонстрировано на нескольких мышинных моделях [8–12], антигенпрезентирующие свойства ILC человека остаются недостаточно изученными. Показано, что ткани опухоли кишечника человека содержат ILC с повышенной экспрессией HLA-DR и у большинства ILC отсутствуют дополнительные сигнальные молекулы для стимуляции T-клеток. Клетки ILC с фенотипом HLA-DR<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup> совместно с T-клетками локализуются в непораженной ткани толстой кишки, а также на границе опухоли, что указывает на возможность физического взаимодействия между этими двумя типами клеток. Супрессия T-клеточного ответа на кишечные комменсальные бактерии, основанная на функционировании ILC, была ранее продемонстрирована в мезентериальных лимфатических узлах у мышей [10, 11]. Следовательно, презентация антигена ILC в комплексе с MHC II класса (MHCII) без костимуляторных сигналов может играть роль в развитии иммуносупрессии при защите опухоли от уничтожения клетками иммунной системы. Тем не менее в случае ILC2 процесс презентации антигена может существенно отличаться. Показано, что в дополнение к продукции T2-цитокинов ILC2 экспрессируют MHCII в сочетании с костимулирующими молекулами CD80, CD86 и лигандом OX40L. Вследствие этого ILC2 могут действовать как антигенпрезентирующие клетки (АПК), процессируя и представляя антигены T-клеткам, тем самым индуцируя антиген-специфический ответ CD4<sup>+</sup>-T-клеток [13, 14].

При развитии онкопатологии нарушение иммунного баланса является одним из ключевых факторов ее возникновения: цитокины T1 иммунного ответа ассоциированы с усилением противоопухолевого иммунного ответа, тогда как T2-цитокины могут способствовать опухолевому росту и метастазированию [15, 16]. Если для солидной опухоли негемопоэтического происхождения цитокины являются преимущественно средством достижения иммуносупрессии противоопухолевого ответа, то при гемобластазах они могут выступать как факторы роста опухолевых клеток. У пациентов с хроническим

лимфолейкозом, характеризующимся наработкой атипичных зрелых B-лимфоцитов, отмечен сдвиг в сторону Th2, который корректируется при лечении ибрутинибом (ингибитором тирозинкиназы Брутона) [17].

В случае множественной миеломы (ММ) количество CD4<sup>+</sup>-Th1 и CD4<sup>+</sup>-Th17 у пациентов было выше, чем у доноров [18]. Однако несмотря на численное преобладание этой популяции клеток, концентрация T2-цитокина IL4 (интерлейкина-4) была значительно повышена в сыворотке крови. Поэтому высокая продукция данного цитокина может быть связана прежде всего с секрецией его клетками ILC2.

Цель данного исследования — оценить особенности врожденных лимфоидных клеток у пациентов с ММ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

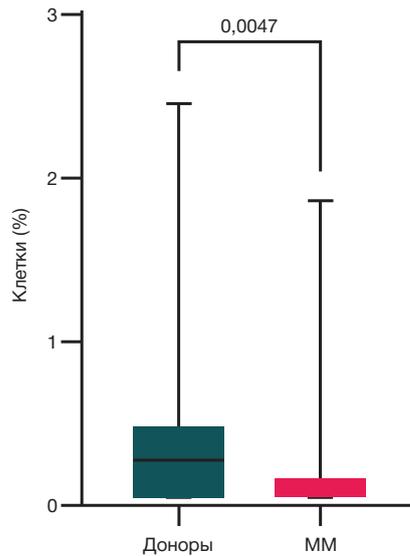
В исследование включены 14 пациентов ММ и 13 условно здоровых доноров. Обе исследуемые группы были сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам. Исследование проводили с мая по ноябрь 2024 г. Критерии включения лиц в исследование: пациенты с ММ обоего пола в возрасте 18–65 лет; II и III клиническая стадия заболевания по классификации Durie–Salmon; на момент включения у пациентов достигнута полная ремиссия (ПР) или очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР); наличие письменного информированного согласия. Критерии включения лиц в контрольную группу: здоровые доноры обоего пола 18–65 лет; отсутствие аутоиммунных, онкологических и хронических рецидивирующих вирусных инфекций.

Критерии для исключения лиц обеих групп из исследования: несоответствие критериям включения; выраженная декомпенсированная сердечно-сосудистая, дыхательная, печеночная недостаточность; наличие острого инфекционного заболевания; беременность; психические нарушения; отказ пациента либо донора от участия в исследовании.

Материалом для исследования служили мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК). Выделение МНК ПК проводили из периферической крови (30–50 мл) пациентов с ММ и здоровых доноров с помощью стандартного метода центрифугирования в градиенте плотности фикокол-урографина.

Для оценки иммунофенотипа ILC выделенные МНК ПК окрашивали моноклональными антителами, конъюгированными с флюорохромами: анти-Lineage (CD2/3/14/16/19/20/56/235a), антиCD11c и анти-FcεR1 alpha-FITC, анти-CD294-PE, анти-CD127-PerCP/Cy5.5, анти-CD117-APC, HLA-DR-PE/Cy7. Общее количество ILC клеток определяли как Lin<sup>−</sup>CD127<sup>+</sup>, поскольку данные клетки не несут на себе линейных маркеров, но имеют на своей поверхности альфа-цепь рецептора к IL7. Для оценки соотношения различных субпопуляций ILC выявляли количество клеток CD294<sup>+</sup>ILC (ILC2), CD117<sup>−</sup>CD294<sup>−</sup>ILC определяли как ILC1, а CD117<sup>+</sup>CD294<sup>−</sup>ILC идентифицированы как ILC3. Фенотип клеток анализировали на проточном цитофлуориметре LongCyte (Challenbio, Китай).

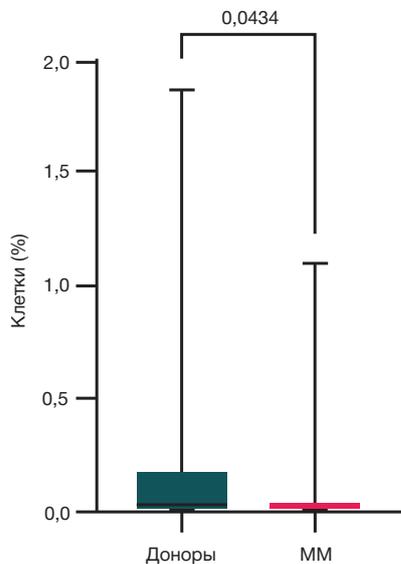
Статистическую обработку результатов проводили с помощью GraphPadPrizm 9.0.0 (GraphPad Software, Inc., США). Для сравнения показателей в исследуемых группах использовали критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



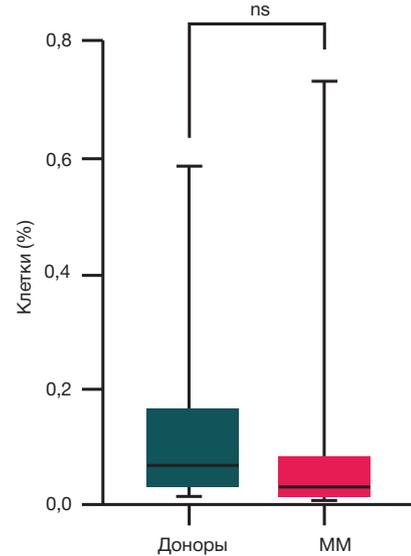
**Рис. 1.** Относительное количество ILC от общего числа МНК ПК у пациентов с MM и условно здоровых лиц

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показано, что у пациентов с MM снижено относительное количество ILC в периферической крови по сравнению с группой условно здоровых лиц (рис. 1). Доля «хелперных» ILC составила у пациентов с MM 0,05% [0,03; 0,16] от МНК ПК, в то время как у доноров доля этих клеток была в четыре раза меньше и составила 0,24% [0,06; 0,48]. Следует отметить, что снижение общей численности ILC связано с нарушением субпопуляционного состава этих клеток. Обнаружено, что у пациентов относительное количество ILC2 среди МНК ПК у условно здоровых лиц и у пациентов с MM составило 0,06% [0,02; 0,17] и 0,04% [0,02; 0,09] соответственно и не имело статистически значимых различий (рис. 2). У здоровых доноров в периферической крови преобладали ILC1, их доля составила 0,07% [0,02; 0,19], а содержание ILC3 — 0,008% [0,003; 0,018], тогда как у пациентов относительное количество ILC1 (рис. 3) и ILC3 (рис. 4) — 0,02% [0,01; 0,04] и 0,001% [0; 0,004] соответственно и достоверно снижалось по сравнению с донорами.



**Рис. 3.** Относительное количество ILC1 от общего числа МНК ПК у пациентов с MM и условно здоровых лиц



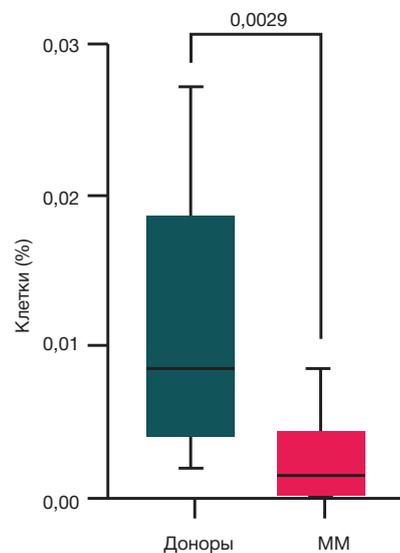
**Рис. 2.** Относительное количество ILC2 от общего числа МНК ПК у пациентов с MM и условно здоровых лиц

Закономерно, что подобные изменения вели к изменению баланса различных популяций ILC. При оценке доли ILC2 среди общей популяции ILC у пациентов с MM отмечено увеличение процентного содержания ILC2 среди ILC по сравнению с донорами (рис. 5).

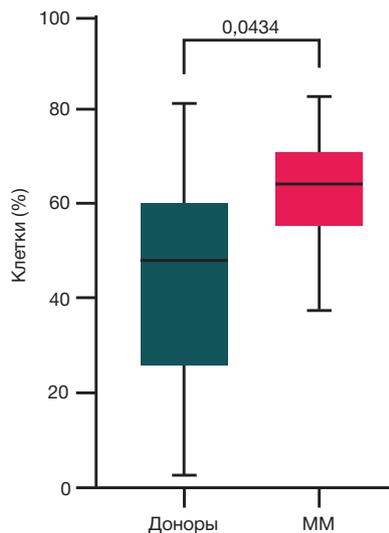
Проведена также оценка экспрессии молекул HLA-DR на поверхности ILC2, одного из антигенов МНС II класса, необходимых для осуществления презентации антигена. Показано, что у пациентов с MM относительное количество ILC2, экспрессирующих на своей мембране антиген HLA-DR, было значительно ниже, чем у доноров (рис. 6). Следовательно, несмотря на повышенное относительное количество ILC2 у пациентов с MM, способность к презентации антигена при этом заболевании клетками снижена, что может приводить к ослаблению противоопухолевого иммунного ответа и снижению активации Т-лимфоцитов.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно литературным данным, функционирование ILC при гемобластозах, продемонстрированное на примерах острого



**Рис. 4.** Относительное количество ILC3 от общего числа МНК ПК у пациентов с MM и условно здоровых лиц

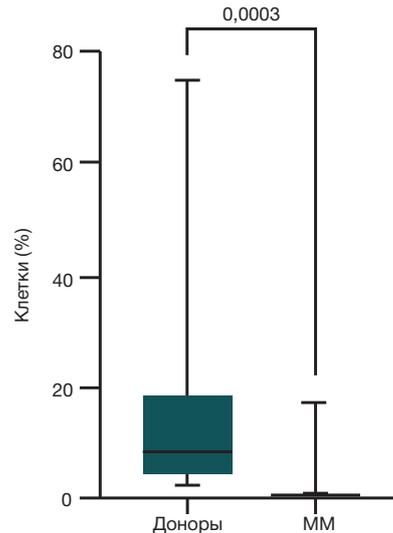


**Рис. 5.** Относительное количество ILC2 от общего числа ILC у пациентов с MM и условно здоровых лиц

миелоидного лейкоза и хронического лимфолейкоза, может быть связано с несколькими особенностями [19]. Во-первых, при этих заболеваниях наблюдаются снижение количества и ослабление функциональной активности ILC, что приводит к снижению концентрации цитокинов в микроокружении опухоли и, как следствие, к супрессии иммунного ответа. Во-вторых, активация ILC2 и поляризация иммунного ответа в сторону T2 могут приводить к усилению активности супрессорных клеток. В-третьих, вне опухоли в нормальных тканях ILC осуществляют поддержание гомеостаза и участвуют в репарации тканей, в том числе и при развитии реакции «трансплантат против хозяина», являющейся распространенным осложнением после аллогенной трансплантации стволовых клеток.

В ходе данного исследования нами обнаружено, что у пациентов с MM, несмотря на снижение относительного количества «хелперных» ILC среди МНК ПК, число субпопуляции ILC2 сохранялось на уровне, аналогичном таковому у здоровых лиц. Следовательно, подобные изменения могли быть причиной дисбаланса различных субпопуляций ILC, увеличения доли ILC2 среди всех ILC и усиления направленности иммунного ответа в сторону T2, а также снижения количества ILC1, способствующих T1-типу иммунного ответа, наиболее эффективного против клеток опухоли. Известно, что поляризация иммунного ответа в сторону T2 и ослабление иммунного ответа T1 способствуют инактивации противоопухолевого иммунитета, усилению опухолевого роста и часто наблюдаются при злокачественных новообразованиях.

Следует также отметить, что полученные нами результаты сопоставимы с опубликованными данными о росте уровня T2-цитокинов при MM [18]. Кроме того, уровень ILC2 в периферической крови повышен при моноклональной гаммапатии неясного генеза (МГНГ) — состоянии, предшествующем развитию MM [20]. Известно, что в костном мозге при МГНГ, напротив, увеличивалась доля ILC1, но при этом функциональная активность ILC1 и ILC2, определяемая по внутриклеточному содержанию



**Рис. 6.** Относительное количество HLA-DR+ILC2 от общего числа ILC2 у пациентов с MM и условно здоровых лиц

цитокинов, была снижена. В нашем исследовании при MM также наблюдалось уменьшение доли клеток среди ILC2, способных к презентации антигена. Другими же авторами продемонстрировано снижение доли ILC2 среди Lin-CD127<sup>+</sup>-клеток периферической крови [21], что, возможно, связано с различиями между группами пациентов, поскольку в указанное исследование были включены пациенты с недавно установленным диагнозом до начала терапии. При этом было отмечено изменение функциональных свойств ILC2 в периферической крови у пациентов с МГНГ и MM по сравнению с ILC2 у условно здоровых лиц, вследствие чего ILC2 у пациентов приобретали цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам. Возможно, подобные изменения связаны с дифференциацией ILC2 пациентов с MM в ILC1-подобные клетки [23], противоопухолевая активность которых, с одной стороны, может возрастать вследствие поляризации иммунного ответа в сторону T1 и приобретения цитотоксической активности, но, с другой стороны, может нарушаться при гемобластозах, в частности, остром миелобластном лейкозе.

## Выводы

Таким образом, у пациентов с MM наблюдается изменение субпопуляционного состава ILC с увеличением доли ILC2 среди ILC, что способствует поляризации в сторону T2-типа иммунного ответа. Показано, что при этом на поверхности клеточной мембраны ILC2 отмечено ослабление экспрессии HLA-DR, что приводит к снижению способности активировать иммунный ответ. Следовательно, дальнейший интерес представляет изучение механизмов и особенностей поляризации иммунного ответа, в том числе проведение комплексной оценки продукции T1/T2/T17 цитокинов различными популяциями регуляторных клеток при MM и других видах гемобластозов. Кроме того, актуальным остается поиск потенциальных мишеней для проведения таргетной терапии у пациентов с MM.

## Литература

- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (3): 626–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Eberl G. Immunity by equilibrium. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (8): 524–32. DOI: 10.1038/nri.2016.75.
- Uciechowski P, Kahmann L, Plümäkers B, Malavolta M, Mocchegiani E, Dedoussis G, et al. TH1 and TH2 cell polarization increases with aging and is modulated by zinc supplementation. *Exp Gerontol.* 2008; 43 (5): 493–8. DOI: 10.1016/j.exger.2007.11.006.
- Zhou Y, Yu K. Th1, Th2, and Th17 cells and their corresponding cytokines are associated with anxiety, depression, and cognitive impairment in elderly gastric cancer patients. *Front Surg.* 2022; 9: 996680. DOI: 10.3389/fsurg.2022.996680.
- Alanazi H, Zhang Y, Fatunbi J, Lu T, Kwak-Kim J. The impact of reproductive hormones on T cell immunity; normal and assisted reproductive cycles. *Journal of Reproductive Immunology.* 2024; 165: 104295. DOI: 10.1016/j.jri.2024.104295.
- Fol M, Karpik W, Zablotni A, Kulesza J, Kulesza E, Godkovicz M, Druszczyńska M. Innate Lymphoid Cells and Their Role in the Immune Response to Infections. *Cells.* 2024; 13 (4): 335. <https://doi.org/10.3390/cells13040335>.
- Xiong L, Nutt SL, Seillet C. Innate lymphoid cells: More than just immune cells. *Front Immunol.* 2022; 13: 1033904. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033904.
- Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity.* 2014; 41: 283–95. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.016.
- von Burg N, Chappaz S, Baerenwaldt A, Horvath E, Bose Dasgupta S, Ashok D, et al. Activated group 3 innate lymphoid cells promote T-cell-mediated immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 12835–40. DOI: 10.1073/pnas.1406908111.
- Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, Kelsen JR, McConnell FM, Dubrot J, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4(+) T cells. *Science.* 2015; 348: 1031–5. DOI: 10.1126/science.aaa4812.
- Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, Ziegler CG, Grunberg S, Sinha R, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature.* 2013; 498: 113–7. DOI: 10.1038/nature12240.
- Lehmann FM, von Burg N, Ivanek R, Teufel C, Horvath E, Peter A, Turchinovich G, Staehli D, Eichlisberger T, Gomez de Agüero M, Coto-Llerena M, Prchal-Murphy M, Sexl V, Bentires-Aij M, Mueller C, Finke D. Microbiota-induced tissue signals regulate ILC3-mediated antigen presentation. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 1794. DOI: 10.1038/s41467-020-15612-2.
- Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, Kerscher B, Knolle MD, Jolin HE, et al. Tissue-restricted adaptive type 2 immunity is orchestrated by expression of the costimulatory molecule OX40L on group 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2018; 48: 1195–1207.e6 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.003
- Frech M, Omata Y, Schmalz A, Wirtz S, Taher L, Schett G, et al. Btl2a2 Regulates ILC2-T Cell Cross Talk in Type 2 Immune Responses. *Front Immunol.* 2022; 13: 757436. DOI: 10.3389/fimmu.2022.757436.
- Lee HL, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 3260. DOI: 10.1038/s41598-019-40078-8.
- Chraa D, Naim A, Olive D, Badou A. T lymphocyte subsets in cancer immunity: Friends or foes. *J Leukoc Biol.* 2019; 105 (2): 243–55. DOI: 10.1002/JLB.MR0318-097R.
- Puzzolo MC, Del Giudice I, Peragine N, Mariglia P, De Propriis MS, Cappelli LV, et al. TH2/TH1 Shift Under Ibrutinib Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Oncol.* 2021; 11: 637186. DOI: 10.3389/fonc.2021.637186.
- Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gangemi S. Inflammatory and Anti-inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators Inflamm.* 2017; 1852517. DOI: 10.1155/2017/1852517.
- Blom B, van Hoeven V, Hazenberg MD. ILCs in hematologic malignancies: Tumor cell killers and tissue healers. *Semin Immunol.* 2019; 41: 101279. DOI: 10.1016/j.smim.2019.06.002.
- Kini Bailur J, Mehta S, Zhang L, Neparidze N, Parker T, Bar N, et al. Changes in bone marrow innate lymphoid cell subsets in monoclonal gammopathy: target for IMiD therapy. *Blood Adv.* 2017; 1 (25): 2343–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.
- Drommi F, Calabrò A, Pezzino G, Vento G, Freni J, Costa G, et al. Multiple Myeloma Cells Shift the Fate of Cytolytic ILC2s Towards TIGIT-Mediated Cell Death. *Cancers.* 2025; 17 (2): 263. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers17020263>.
- Corral D, Charton A, Krauss MZ, Blanquart E, LeVillain F, Lefrançois E, et al. ILC precursors differentiate into metabolically distinct ILC1-like cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *Cell Rep.* 2022; 39 (3): 110715. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110715.
- Salomé B, Gomez-Cadena A, Loyon R, Suffiotti M, Salvestrini V, Wyss T, et al. CD56 as a marker of an ILC1-like population with NK cell properties that is functionally impaired in AML. *Blood Adv.* 2019; 3 (22): 3674–87. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030478.

## References

- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (3): 626–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Eberl G. Immunity by equilibrium. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (8): 524–32. DOI: 10.1038/nri.2016.75.
- Uciechowski P, Kahmann L, Plümäkers B, Malavolta M, Mocchegiani E, Dedoussis G, et al. TH1 and TH2 cell polarization increases with aging and is modulated by zinc supplementation. *Exp Gerontol.* 2008; 43 (5): 493–8. DOI: 10.1016/j.exger.2007.11.006.
- Zhou Y, Yu K. Th1, Th2, and Th17 cells and their corresponding cytokines are associated with anxiety, depression, and cognitive impairment in elderly gastric cancer patients. *Front Surg.* 2022; 9: 996680. DOI: 10.3389/fsurg.2022.996680.
- Alanazi H, Zhang Y, Fatunbi J, Lu T, Kwak-Kim J. The impact of reproductive hormones on T cell immunity; normal and assisted reproductive cycles. *Journal of Reproductive Immunology.* 2024; 165: 104295. DOI: 10.1016/j.jri.2024.104295.
- Fol M, Karpik W, Zablotni A, Kulesza J, Kulesza E, Godkovicz M, Druszczyńska M. Innate Lymphoid Cells and Their Role in the Immune Response to Infections. *Cells.* 2024; 13 (4): 335. <https://doi.org/10.3390/cells13040335>.
- Xiong L, Nutt SL, Seillet C. Innate lymphoid cells: More than just immune cells. *Front Immunol.* 2022; 13: 1033904. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033904.
- Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity.* 2014; 41: 283–95. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.016.
- von Burg N, Chappaz S, Baerenwaldt A, Horvath E, Bose Dasgupta S, Ashok D, et al. Activated group 3 innate lymphoid cells promote T-cell-mediated immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 12835–40. DOI: 10.1073/pnas.1406908111.
- Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, Kelsen JR, McConnell FM, Dubrot J, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4(+) T cells. *Science.* 2015; 348: 1031–5. DOI: 10.1126/science.aaa4812.
- Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, Ziegler CG, Grunberg S, Sinha R, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature.* 2013; 498: 113–7. DOI: 10.1038/nature12240.
- Lehmann FM, von Burg N, Ivanek R, Teufel C, Horvath E, Peter A, Turchinovich G, Staehli D, Eichlisberger T, Gomez de Agüero M, Coto-Llerena M, Prchal-Murphy M, Sexl V, Bentires-Aij M, Mueller C, Finke D. Microbiota-induced tissue signals regulate ILC3-mediated antigen presentation. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 1794. DOI: 10.1038/s41467-020-15612-2.

- Finke D. Microbiota-induced tissue signals regulate ILC3-mediated antigen presentation. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 1794. DOI: 10.1038/s41467-020-15612-2.
13. Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, Kerscher B, Knolle MD, Jolin HE, et al. Tissue-restricted adaptive type 2 immunity is orchestrated by expression of the costimulatory molecule OX40L on group 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2018; 48: 1195–1207.e6 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.003
  14. Frech M, Omata Y, Schmalz A, Wirtz S, Taher L, Schett G, et al. Btl2a2 Regulates ILC2-T Cell Cross Talk in Type 2 Immune Responses. *Front Immunol.* 2022; 13: 757436. DOI: 10.3389/fimmu.2022.757436.
  15. Lee HL, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 3260. DOI: 10.1038/s41598-019-40078-8.
  16. Chraa D, Naim A, Olive D, Badou A. T lymphocyte subsets in cancer immunity: Friends or foes. *J Leukoc Biol.* 2019; 105 (2): 243–55. DOI: 10.1002/JLB.MR0318-097R.
  17. Puzzolo MC, Del Giudice I, Peragine N, Mariglia P, De Propriis MS, Cappelli LV, et al. TH2/TH1 Shift Under Ibrutinib Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Oncol.* 2021; 11: 637186. DOI: 10.3389/fonc.2021.637186.
  18. Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gangemi S. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators Inflamm.* 2017: 1852517. DOI: 10.1155/2017/1852517.
  19. Blom B, van Hoeven V, Hazenberg MD. ILCs in hematologic malignancies: Tumor cell killers and tissue healers. *Semin Immunol.* 2019; 41: 101279. DOI: 10.1016/j.smim.2019.06.002.
  20. Kini Bailur J, Mehta S, Zhang L, Neparidze N, Parker T, Bar N, et al. Changes in bone marrow innate lymphoid cell subsets in monoclonal gammopathy: target for IMiD therapy. *Blood Adv.* 2017; 1 (25): 2343–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.
  21. Drommi F, Calabrò A, Pezzino G, Vento G, Freni J, Costa G, et al. Multiple Myeloma Cells Shift the Fate of Cytolytic ILC2s Towards TIGIT-Mediated Cell Death. *Cancers.* 2025; 17 (2): 263. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers17020263>.
  22. Corral D, Charton A, Krauss MZ, Blanquart E, Levillain F, Lefrançois E, et al. ILC precursors differentiate into metabolically distinct ILC1-like cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *Cell Rep.* 2022; 39 (3): 110715. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110715.
  23. Salomé B, Gomez-Cadena A, Loyon R, Suffiotti M, Salvestrini V, Wyss T, et al. CD56 as a marker of an ILC1-like population with NK cell properties that is functionally impaired in AML. *Blood Adv.* 2019; 3 (22): 3674–87. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030478.