

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-237

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ TCR-T-КЛЕТОК ПРОТИВ HER2/NEU: ТРАНСКРИПТОМИКА, СЕКРЕТОМИКА И ПОДАВЛЕНИЕ ОПУХОЛИ *IN VIVO***MOLECULAR MECHANISMS OF ANTI-HER2/NEU TCR-T CELLS: TRANSCRIPTOMICS, SECRETOMICS, AND *IN VIVO* TUMOR SUPPRESSION**

С. Алрхмун¹⁻³, Р. Ю. Перик-Заводский^{1,2}, М. С. Фишер^{1,2}, Ю. А. Лопатникова^{1,2},
О. Ю. Перик-Заводская¹, Ю. А. Шевченко^{1,2}, К. В. Назаров¹, Ю. Г. Филиппова^{1,2}, В. В. Курилин¹,
Е. А. Голикова², П. С. Тимашев², П. В. Глыбочко², С. В. Сенников^{1,2}

¹НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

³Новосибирский государственный университет

S. Alrhoun¹⁻³, R. Y. Perik-Zavodskii^{1,2}, M. S. Fisher^{1,2}, J. A. Lopatnikova^{1,2},
O. Y. Perik-Zavodskaya¹, J. A. Shevchenko^{1,2}, K. V. Nazarov¹, J. G. Philippova^{1,2}, V. V. Kurilin¹,
E. A. Golikova², P. S. Timashev², P. V. Glybochko², S. V. Sennikov^{1,2}

¹Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk

²Sechenov First Moscow State Medical University

³Novosibirsk State University

✉ saleh.alrhoun1@gmail.com

Аннотация

TCR-T-клеточная терапия открывает новые горизонты в иммунотерапии рака, позволяя Т-клеткам точно распознавать антигены опухолей через молекулы HLA. HER2/neu антиген, переэкспрессируемый при раке молочной железы, желудка и других опухолях, служит ключевой мишенью. На основе исследований лаборатории молекулярной иммунологии НИИФКИ мы исследуем TCR-клонотип к пептиду KIFGSLAFL (HLA-A*02) HER2/neu, оценивая его эффективность и безопасность *in vitro* и *in vivo*.

Abstract

TCR-T cell therapy is revolutionizing cancer immunotherapy, empowering T-cells to precisely target tumor antigens via HLA molecules. HER2/neu antigen is a prime target, overexpressed in breast, gastric, and other types of cancers. Building on the Molecular Immunology Lab at RIFCI's TCR repertoire, we investigate a TCR clonotype specific to the KIFGSLAFL peptide (HLA-A*02) of the HER2/neu antigen, assessing its therapeutic efficacy and safety *in vitro* and *in vivo*.

Методы

Для изучения эффективности TCR-T-клеток применялся комплексный подход.

- *In vitro* цитотоксические анализы для оценки способности TCR-T-клеток уничтожать опухолевые клетки с высокой экспрессией HER2/neu.
- Секвенирование RNA единичных клеток на платформе BD Rhapsody для анализа транскриптома TCR-T-клеток после сокультивирования с опухолевыми клетками.
- Профилирование секретомы с использованием LegendPlex для измерения секретируемых цитокинов и эффекторных молекул после сокультивирования с опухолевыми клетками.
- *In vivo* модели ксенотрансплантатов HER2/neu-экспрессирующих опухолей на мышах для оценки противоопухолевой активности TCR-T-клеток.

Результаты

TCR-T-клетки, специфичные к HER2/neu, показали высокую антиген-специфическую цитотоксичность *in vitro*, преимущественно поражая опухолевые клетки с повышенной экспрессией HER2/neu. Секвенирование RNA единичных клеток выявило уникальную популяцию двойных положительных (CD4+CD8+) Т-клеток, возникающих при взаимодействии с антигеном. Эта популяция характеризуется цитотоксическим транскриптомом с повышенной экспрессией генов гранзима В, гранулизына, перфорина и TNF-α. Профилирование секретомы подтвердило значительное увеличение продукции эффекторных молекул, включая IL-2, гранзим В,

TNF- α и IFN- γ , что указывает на мощную активацию TCR-T-клеток. В экспериментах *in vivo* TCR-T-клетки обеспечили устойчивое подавление роста опухоли в моделях ксенотрансплантатов, демонстрируя высокий терапевтический потенциал.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают широкую применимость ранее идентифицированного репертуара TCR, специфичных к HER2/neu [1], и раскрывают молекулярные механизмы их терапевтической эффективности. TCR-T-клетки демонстрируют мощную цитотоксическую активность против опухолей с повышенной экспрессией HER2/neu, которая в 100–200 раз выше, чем в нормальных клетках, обеспечивая терапевтическое окно. Появление популяции двойных положительных CD4⁺CD8⁺ Т-клеток, ранее ассоциированной с усиленными эффекторными функциями в иммунотерапии [2], может обеспечивать преимущества в TCR-T-терапии за счет сочетания хелперных функций CD4⁺ Т-клеток с цитотоксическими способностями CD8⁺ Т-клеток, что способствует превосходной противоопухолевой активности. Анализ секрета выявил повышенную продукцию IL-2, гранзима В, TNF- α и IFN- γ , подчеркивая активацию Т-клеток и их способность модулировать опухолевое микроокружение. *In vivo* TCR-T-клетки обеспечили устойчивое подавление опухолей в моделях ксенотрансплантатов, подтверждая их терапевтический потенциал. Эти данные создают основу для продвижения TCR-терапий к клиническому применению при HER2/neu-положительных раках, хотя необходимы исследования для оптимизации устойчивости Т-клеток в опухолевой среде.

Литература

1. Alrhoun S., Fisher M., Lopatnikova J. et al. Targeting precision in cancer immunotherapy: Naturally-occurring antigen-specific TCR discovery with single-cell sequencing // *Cancers*. 2024. Vol. 16, No. 23. URL: <https://doi.org/10.3390/cancers16234020> (accessed: 01.08.2025).
2. Nascimbeni M., Shin E.-C., Chiriboga L. et al. Peripheral CD4⁺CD8⁺ T cells are differentiated effector memory cells with antiviral functions // *Blood*. 2004. Vol. 104, No. 2. P. 478–486. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4395> (accessed: 01.08.2025).