

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

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТСР-Т-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. Глыбочки², С.В. Сенников^{1,2}

¹*НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск*

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

³*Новосибирский 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}

¹*Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk*

²*Sechenov First Moscow State Medical University*

³*Novosibirsk State University*

✉ saleh.alrhoun1@gmail.com

Аннотация

TCR-Т-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-Т-клеток применялся комплексный подход.

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

Результаты

TCR-Т-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 транскриптом с повышенной экспрессией генов гранзима B, гранулизина, перфорина и TNF-α. Профилирование секретома подтвердило значительное увеличение продукции эфекторных молекул, включая IL-2, гранзим B,

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 пре-восходной противоопухолевой активности. Анализ секретома выявил повышенную продукцию IL-2, гранзима B, 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-терапии к клиническому применению при HER2/neu-положительных раках, хотя необходимы исследования для оптимизации устойчивости Т-клеток в опухолевой микросреде.

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).