

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-8-16



Модельные системы *in vivo* для исследований в онкологии

У.А. Бокова, М.С. Третьякова, А.А. Щеголева, Е.В. Денисов

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5

Контакты: Устинья Анатольевна Бокова pushkay@yandex.ru

На сегодняшний день онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности населения. В понимании клеточных и физиологических процессов канцерогенеза и опухолевой прогрессии остаются существенные пробелы, заполнение которых возможно посредством использования моделей *in vivo*. В данном обзоре представлено современное состояние экспериментальных систем *in vivo*, включая сингенные модели, ксенотрансплантаты от клеток опухоли пациентов (patient-derived xenograft, PDX), модели ксеногraftов с использованием клеточных культур (cell line derived xenograft, CDX) и различные типы животных – гуманизированные и генно-инженерные (genetically engineered models, GEM). Рассматриваются возможности, которые открывают животные модели: создание аватара пациента, прижизненная визуализация опухолевой миграции и инвазии на организменном уровне и оценка новых терапевтических подходов, нацеленных на первичную опухоль, метастазы и профилактику онкологических заболеваний. Обсуждаются проблемы, с которыми сталкивается исследователь при выборе оптимальной модели, предлагаются возможные пути их решения.

Ключевые слова: модель *in vivo*, аватар пациента, канцерогенез, опухолевая прогрессия

Для цитирования: Бокова У.А., Третьякова М.С., Щеголева А.А., Денисов Е.В. Модельные системы *in vivo* для исследований в онкологии. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(2):8–16. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-8-16

In vivo models in cancer research

U.A. Bokova, M.S. Tretyakova, A.A. Schegoleva, E.V. Denisov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny St., Tomsk 634009, Russia

Contacts: Ustinya Anatolyevna Bokova pushkay@yandex.ru

Cancers are one of the leading causes of mortality in the world. Cellular and physiological mechanisms of cancer development remain not well defined. *In vivo* models are an attractive approach for understanding of cancer origin and progression. This review presents current state of experimental *in vivo* systems including syngeneic models, patient-derived xenografts (PDX), cell line-derived xenografts (CDX) and various animals – humanized and genetically engineered models (GEM). These models provide opportunities for developing patients' avatars, lifetime visualization of tumor migration and invasion at the organism level, and the evaluation of new therapeutic methods aimed at primary tumors, metastases, and cancer prevention. We also discuss the problems of choosing the optimal model and potential solutions for their overcoming.

Keywords: *in vivo* model, patient avatar, carcinogenesis, tumor progression

For citation: Bokova U.A., Tretyakova M.S., Schegoleva A.A., Denisov E.V. *In vivo* models in cancer research. Uspexhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2023;10(2):8–16. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-8-16

ВВЕДЕНИЕ

Рак является одной из основных причин смертности в мире наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на значительный прогресс в совре-

менных молекулярных технологиях и полученные результаты, все еще остаются пробелы в понимании механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Соответственно, необходимы дальнейшие исследования

с использованием более эффективных моделей и инструментариев, которые позволили бы пролить свет на молекулярные и клеточные процессы, лежащие в основе формирования и прогрессирования онкологических заболеваний, обнаружить новые мишени и разработать актуальные терапевтические подходы. Одним из важных подходов в исследованиях в данной области является применение моделей *in vivo* [1].

На сегодняшний день экспериментальные модели *in vivo* отражают рост опухоли, метастазирование, взаимодействие опухолевых клеток и их микроокружения и помогают в поиске новых терапевтических мишеней и методов лечения [2]. Существует множество подходов к моделированию опухолевого заболевания на животных, включая доклинические испытания со спонтанным раком, химически или генетически индуцированные модели рака и различные модели ксенографтов. Каждая модель имеет свои достоинства и недостатки, и выбор модели зависит от поставленных задач [3]. Большое количество работ посвящено моделированию опухолевого роста и метастазирования в различные ткани и органы [4, 5]. Несмотря на то что область экспериментальных моделей довольно хорошо проработана, остается множество нерешенных проблем. Остро

стоит вопрос моделирования различных стадий заболевания, так как опухоли у животных растут быстрее, чем у людей [6]. Несовершенство моделей обуславливает высокую долю неудачных решений, разработанных в доклинических исследованиях и на этапе клинических испытаний. Поэтому выбор моделей должен базироваться на понимании их особенностей, достоинств и недостатков и исходить из поставленных задач.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЖИВОТНЫХ

Экспериментальные системы для изучения биологии опухолей включают клеточные культуры, первичные опухолевые линии, трехмерные модели органоидов, модели *in vivo* с использованием различных животных объектов, включая *Drosophila melanogaster*, куриные эмбрионы, рыбок данио-рерио (*Danio rerio*), мышей, крыс и свиней, а также компьютерные модели. Все это составляет основу для моделирования канцерогенеза и метастазирования и исследования молекулярно-генетических характеристик данных процессов [7].

В последние десятилетия количество линий лабораторных грызунов (мышей и крыс) значительно возросло в связи с развитием генной инженерии (рис. 1).

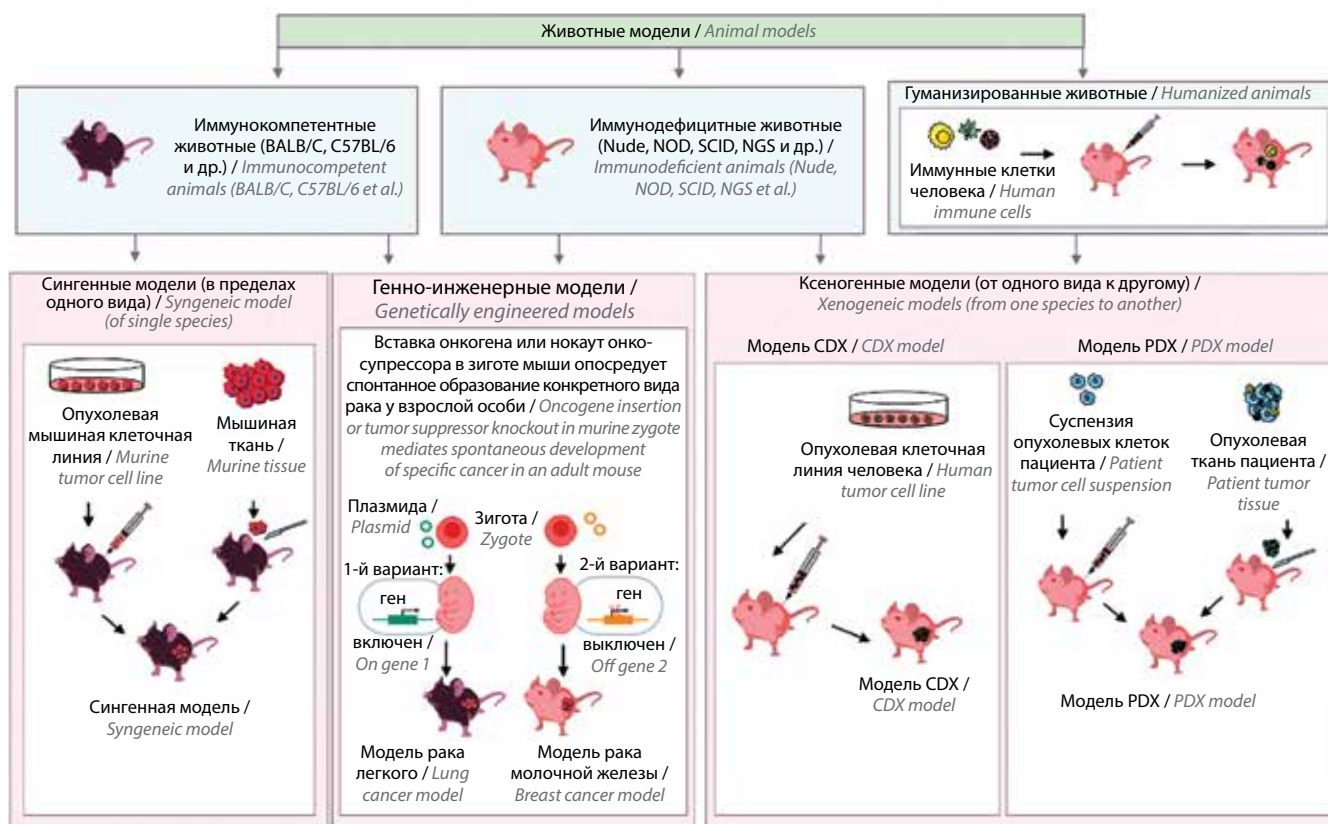


Рис. 1. Модельные системы для исследований в онкологии. *Nude* – «голые» мыши с отсутствием тимуса; *NOD* (*nonobese diabetic*) – мыши с аутоиммунным диабетом; *SCID* (*severe combined immunodeficiency syndrome*) – мыши с синдромом тяжелого комбинированного иммунодефицита; *NSG* (*NOD SCID gamma*) – мыши с комбинацией характеристик *NOD* и *SCID*; *CDX* (*cell line derived xenograft*) – модель ксенографта с использованием клеточных культур; *PDX* (*patient-derived xenograft*) – ксенотрансплантаты от клеток опухоли пациентов

Fig. 1. Model systems for cancer studies. *Nude* – nude mice without thymus; *NOD* (*nonobese diabetic*) – mice with autoimmune diabetes; *SCID* (*severe combined immunodeficiency syndrome*) – mice with severe combined immunodeficiency syndrome; *NSG* (*NOD SCID gamma*) – mice with *NOD* and *SCID* combination; *CDX* – cell line-derived xenograft model; *PDX* – patient-derived xenograft

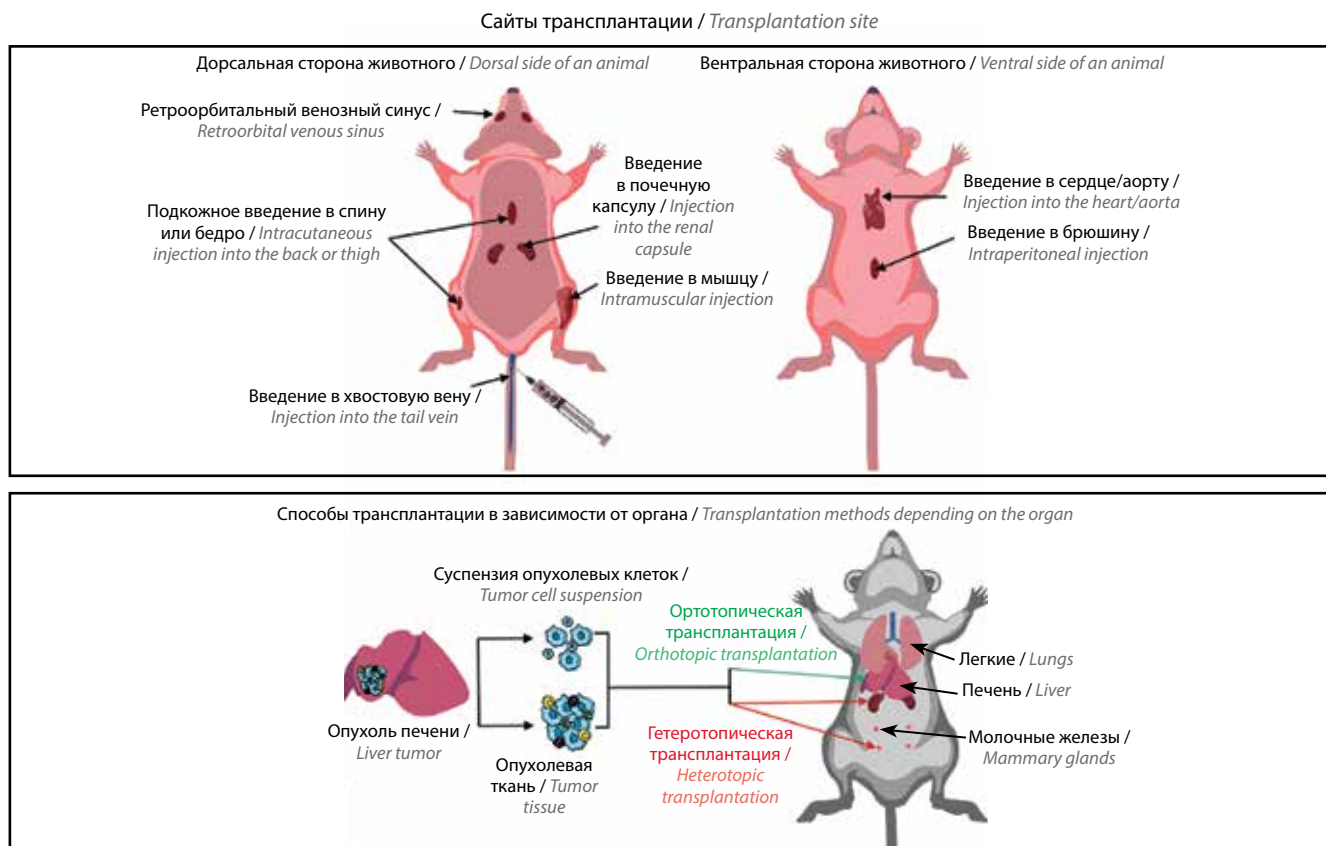


Рис. 2. Схематическое изображение сайтов и способов трансплантации опухолевых клеток
Fig. 2. Overview of tumor cell sites and transplantation methods

Помимо иммунокомпетентных животных, которые используются в моделировании злокачественных новообразований, были созданы животные с различными типами иммунодефицита: отсутствием Т-лимфоцитов (Nude), Т- и В-лимфоцитов и других иммунных клеток, а также с нарушением функции НК-клеток. Иммунодефицитных животных используют для изучения канцерогенеза, метастазирования, оценки эффективности терапии и разработки противоопухолевых препаратов, однако отсутствие иммунных клеток затрудняет исследование взаимодействия опухоли и ее микроокружения, а также влияния иммунного звена на прогрессирование заболевания [8].

Сингенные модели. Сингенные модели подразумевают трансплантацию опухолевых клеток той же инбредной линии, что и линия, из которой была получена исходная опухоль [9]. Например, при использовании мышей линий C57BL/6, BALB/c и FVB были получены клетки спонтанных, индуцированных канцерогеном мышечных опухолей, которые культивировали *in vitro* и затем применяли для дальнейшей инокуляции животным [10]. Такие клеточные линии получают после диссоциации и культивирования исходной опухоли в условиях *in vitro*. Обычно подсадка животным осуществляется местно, чаще используется подкожное введение (эктопическое), поскольку такой способ введения относительно прост и удобен для мониторинга развития и роста опухоли [11] (рис. 2).

Сингенные модели широко применяются для моделирования опухолевого заболевания из-за относительной простоты. Однако их большим недостатком является отсутствие человеческого материала в эксперименте, что усложняет трансляцию результатов в доклинические и клинические исследования [9].

Ксеногенные модели. Ксеногенные модели получают путем прямой имплантации свежих образцов чужеродных клеток, таких как клеточные культуры, клетки первичной опухоли и фрагменты опухолевой ткани, в организм экспериментального животного. Модель ксенографта с использованием клеточных культур (cell line derived xenograft, CDX) считается «золотым стандартом» доклинических исследований при изучении роста опухоли. В этой модели опухолевая культура может имплантироваться животному подкожно. Мониторинг прогрессирования заболевания возможен за счет детекции экспрессии флуоресцентных белков, например люциферазы [12]. Более того, прижизненная визуализация дает представление о взаимодействии опухоли и стромы в первичном и вторичном очагах [13]. Модель CDX имеет несколько общих характеристик с опухолями человека, поскольку представляет собой васкуляризованную трехмерную опухоль, растущую в живом организме, с собственной толерантностью к лекарственным агентам и метаболизмом [14]. К преимуществам использования клеточных линий относятся экономичность, простота,

неограниченный запас материала, воспроизводимость результатов и отсутствие этических проблем, связанных с применением тканей животных и человека [15]. Однако при интерпретации результатов следует помнить, что клеточные линии не всегда воспроизводят молекулярные особенности и фенотип первичных опухолевых клеток [16]. К недостаткам использования модели CDX можно отнести и нарушение фармакокинетики, отсутствие гетерогенности клеток, иммунной системы и микроокружения, характерного для опухолей человека [17].

Ксенотрансплантаты получают также от клеток опухоли пациентов (patient-derived xenograft, PDX) [18]. Данные модели позволяют сохранять естественное микроокружение опухоли и предоставляют возможность для персонализации терапии и трансляции результатов непосредственно на пациента [19]. При создании модели PDX обычно осуществляется ортотопическая/гетеротопическая подсадка фрагмента опухоли или введение опухолевой суспензии непосредственно в орган, что обеспечивает быстрый рост опухоли и высокую вероятность развития метастазирования [20]. Ортотопическая модель подразумевает подсадку опухолевого материала в орган, в котором локализуется первичная опухоль, гетеротопическая модель — подсадку в любой другой орган [21] (см. рис. 2). Вариантом создания моделей PDX является введение опухолевых клеток в сосудистую систему [22]. Чаще всего местом инъекции клеточной суспензии у мышей является боковая хвостовая вена. За счет введения опухолевых клеток в кровеносное русло формируются легочные метастазы, что частично объясняется первым капиллярным руслом, с которым сталкиваются инъецированные клетки, и органотропностью этих клеток [23].

Еще один вариант получения ксенографтов — из циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) — позволяет решить проблему малого количества ЦОК и избежать получения линий этих клеток, что является затруднительным [24]. Данные клетки выделяют из образцов крови онкологических пациентов и инъецируют иммунодефицитным мышам. Такой подход привлекателен, поскольку позволяет проводить молекулярный анализ и служит платформой для доклинических исследований лекарственных препаратов [25].

Гуманизированные модели. При внедрении результатов доклинических исследований в практику часто возникает проблема воспроизводимости эффективности лекарственных препаратов [9]. Значительную роль в ответе на терапию, а также в развитии и прогрессировании заболевания играет микроокружение опухоли. Для его изучения могут быть использованы модели *ex vivo* с органоидами и фрагментами опухоли, но они лишены физиологической сложности, наблюдаемой в живом организме [26]. Решить эту проблему можно с помощью гуманизированных животных с ключевыми компонентами иммунной системы человека [27] —

мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом или с дефектной рекомбинацией генов антител и рецепторов Т-клеток, нарушающих адаптивный и врожденный иммунитет. Таким мышам сначала приживляют компоненты иммунной системы человека путем введения клеток в кровотоки и после оценки их жизнеспособности подсаживают ксенотрансплантаты. Возможна также одновременная инокуляция опухолевых и иммунных клеток, например, посредством инъекции суспензии из биопсийного материала и гемопоэтических клеток после их предварительной коинкубации. Данные модели подходят для изучения взаимодействия опухоли и иммунной системы, оценки роли иммунных компонентов в опухолевой прогрессии и анализа эффективности иммунотерапии [28].

Генно-инженерные модели. Генно-инженерные модели (genetically engineered models, GEM) получают на основе генетических изменений на начальных этапах эмбриогенеза с помощью плазмидных конструкций (см. рис. 1). При инициации онкогенеза (*de novo*) в организме экспериментальных животных опухолевые клетки взаимодействуют со стромой, что позволяет моделировать различные этапы канцерогенеза и метастатического каскада и изучать их с учетом влияния иммунной системы и микроокружения опухоли [4, 29]. Генетические изменения включают в себя вставку онкогена под контролем тканеспецифического промотора, например промотора MMTV (специфического для молочной железы), или нокаут опухолевых генов-супрессоров, например *TP53*. Кроме того, с помощью различных препаратов, таких как эстроген, тамоксифен, доксициклин и тетрациклин, можно влиять на уровень экспрессии онкогенов и онкосупрессоров в организме генно-инженерного животного [29]. В последние годы были разработаны GEM для рака молочной, предстательной, поджелудочной желез, легких, толстой кишки, мочевого пузыря и яичников [30].

ПРИМЕНЕНИЕ МОДЕЛЕЙ *IN VIVO* В ТЕРАПИИ

Модельные системы *in vivo* широко применяются при разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Их создание является обязательным этапом разработки препаратов. В частности, GEM, сингенные и ксеногенные модели (PDX и CDX) используют для оценки эффективности лучевой, таргетной (синтезированные агенты, природные активные молекулы, моноклональные антитела и др.) терапии, химиотерапии и нанотехнологических разработок (например, наночастиц и гидрогелей) [31–33]. Применение данных моделей позволяет создавать агенты профилактического характера и препараты, нацеленные как на первичную опухоль, так и на метастазы [34–36].

Для создания ксенографтов (PDX и CDX) используют иммунодефицитных животных, что делает невозможным изучение эффективности терапевтических агентов,

нацеленных на компоненты иммунной системы [37–39]. Однако модель PDX, созданная с применением гуманизированных животных, позволяет оценить ответ на иммунотерапию [39–41]. В свою очередь, подходы с применением иммунокомпетентных животных, в частности GEM и сингенных моделей, дают возможность проанализировать эффективность различных иммунотерапевтических методов, таких как блокада иммунных контрольных точек, противоопухолевые вакцины и CAR-T-клеточная терапия (CAR – chimeric antigen receptor, химерный антигенный рецептор) [34, 42].

Известен также более комплексный подход к оценке эффективности препаратов, при котором доклинические исследования на GEM-мышьях идут параллельно с клиническими испытаниями I–II фазы (Co-clinical trial project) [43]. Эксперимент включает сбор, сравнение и интеграцию данных о мутационном профиле, уровнях матричной РНК (мРНК), белков и метаболитов, а также о чувствительности к терапевтическим агентам, полученных в ходе анализа опухолевого материала GEM и пациентов [43]. Окончательные результаты, полученные на GEM, помогают определить молекулярно-генетические признаки, приводящие к развитию лекарственной устойчивости, и стратифицировать пациентов в зависимости от ответа на терапию [43].

Модели PDX помимо использования в разработке новых терапевтических средств нашли широкое применение для создания аватаров пациентов, позволяющих подбирать терапевтический режим индивидуально для каждого больного [31, 35, 36]. Например, модель MiniPDX, полученная на мышьях, способствовала улучшению прогноза у больных раком желчного пузыря и желудка за счет подбора персонализированного режима лечения [44–46]. Применение моделей PDX на рыбках данио-рерио позволило предсказать эффективность терапии немелкоклеточного рака легкого эрлотинибом и паклитакселом, которая совпала с реальным ответом в клинической практике [47]. Важно отметить, что с помощью моделей на этих рыбках была получена информация о вероятности метастазирования в лимфатические узлы [47]. В другом исследовании гуманизированные PDX-модели мышья оказались эффективным инструментом для предсказания эффективности иммунотерапии у пациентов с меланомой [39, 48].

Таким образом, использование животных моделей является полезным и эффективным подходом к оценке эффективности новых терапевтических средств, принятии решений о целесообразности назначения таргетной и иммунотерапии и персонализации лечения [37, 39].

ПРОБЛЕМЫ ПОИСКА ИДЕАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Несмотря на большое количество исследований в области экспериментального моделирования канцерогенеза и метастазирования *in vivo*, идеальной

(универсальной) модели все еще не существует [9]. Это связано с тем, что у каждого варианта есть как достоинства, так и недостатки (см. таблицу). Одной из главных проблем является отсутствие внутриопухолевой гетерогенности, главным образом клонального и фенотипического разнообразия опухолевых клеток, наблюдаемого в реальной клинической практике. Соответственно, моделирование генетического разнообразия опухолей человека в животных моделях позволит более точно предсказывать и определять ответ на терапию. В данной ситуации необходимо правильно выбрать метод, который даст возможность оценить соответствие генотипических и фенотипических характеристик моделей и опухолей человека. Еще одна проблема – невозможность воссоздания сложной структуры и клеточного состава микроокружения опухоли в экспериментальных моделях. Моделирование опухолевого микроокружения необходимо для изучения лекарственной резистентности многих видов рака при использовании различных стратегий. Для решения обозначенной выше проблемы используют гуманизированных мышьях, но существенными недостатками этой модели являются высокая смертность животных на ранних эмбриональных стадиях после генетического редактирования и развитие синдрома «трансплантат против хозяина» [49]. На сегодняшний день механизмы данного синдрома до конца не ясны, но при его наличии обнаруживаются Т-клетки, экспрессирующие CD4 и CD8. Введение антител против CD4 и CD8 защищает мышьях от гибели, но в будущем понадобятся более совершенные модели опухолевой резистентности, которые позволят повысить эффективность ответа на терапию. Также к недостаткам ксеногенных, генно-инженерных и гуманизированных моделей относятся техническая сложность их создания, что требует навыков микрохирургии и генетического редактирования, и высокая стоимость, связанная с трудоемкостью и длительностью реализации этих моделей. Тем не менее, несмотря на многочисленные ограничения, каждая модель уникальна и находит свое применение в экспериментальных исследованиях в онкологии (см. таблицу).

Вероятно, недостатки моделей могут компенсировать персонализированный подход и тщательное планирование проекта с учетом конкретной задачи. Логично использовать несколько моделей, чтобы недостатки одной модели компенсировать достоинствами другой. Однако с учетом гуманного отношения к животным и принципов международной конвенции по отношению к ним этот подход может не найти одобрения в научном сообществе. Поэтому, исходя из минимизации использования животных, необходимо создавать более сложные многокомпонентные модели, решающие сразу несколько экспериментальных задач. К тому же именно разработка многокомпонентной животной модели с иммунной составляющей и генетическими изменениями наиболее точно имитирует онкогенез и опухолевую прогрессию. Еще одним

способом снижения числа животных, включенных в эксперимент, является прижизненный мониторинг заболевания с помощью флуоресцентных белков, который позволяет оценивать в динамике взаимодействия опухоли и стромы в первичных и метастатических очагах [36].

Таким образом, ксенографты являются наиболее универсальной экспериментальной платформой для исследования механизмов формирования, роста и прогрессии опухоли и успешно применяются на этапе доклинического тестирования эффективности лекарственных препаратов. Несмотря на критику экспериментов на животных, особенно при внедрении научных разработок в клиническую практику, в настоящее время без моделей *in vivo* не обойтись, хотя такие попытки предпринимаются посредством создания

органойдов или математических моделей [28]. В частности, подобные модели уже спроектированы для папиллярной карциномы щитовидной железы [50, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модели *in vivo* актуальны и высокоэффективны в онкологии. Тем не менее не существует универсальной модели для выполнения различного рода исследований. Каждая из них разработана под конкретную задачу и имеет как достоинства, так и недостатки, поэтому при выборе модельной системы необходимо руководствоваться рядом критериев, среди которых объем и содержание поставленных задач, риски, стоимость эксперимента, наличие подготовленных специалистов, техническая сложность и длительность создания модели.

Характеристики экспериментальных моделей in vivo
 Characteristics of *in vivo* models

Модели Models	Достоинства Advantages	Недостатки Disadvantages	Применение Application	Источник Source
Сингенные Syngeneic	Доступность и большое количество исходного материала. Availability and large amount of initial material. Простота создания и применения. Simple development and use. Высокий уровень приживаемости клеток. High cell survival. Воспроизводимый и предсказуемый быстрый рост опухоли. Repeatable and predictable fast tumor growth. Низкая стоимость животных Low cost of animals	Отсутствие нативного микроокружения опухоли. Absence of native tumor microenvironment. Относительно небольшое разнообразие трансплантируемых клеточных линий. Relatively small variety of transplanted cell lines. Отсутствие внутриопухолевой гетерогенности. Absence of intratumoral heterogeneity. Невозможность трансляции результатов в клинические исследования Impossible to translate results into clinical trials	Оценка токсичности и эффективности препаратов. Evaluation of drug toxicity and effectiveness. Изучение биологии опухолевых роста и прогрессии Study of biology of tumor growth and progression	[52, 53]
Ксеногенные модели CDX Xenogeneic CDX models	Быстрый рост опухоли. Fast tumor response. Относительная простота создания ксенографта. Relative simplicity of xenograft development. Возможность отслеживания миграции клеток за счет флуоресцентных белков. Opportunity to follow cell migration using fluorescent proteins. Высокая воспроизводимость результатов High repeatability of results	Отсутствие операционного материала в эксперименте. Absence of surgical material in the experiment. Отсутствие взаимодействия опухолевых клеток и стромы. Absence of interactions between tumor and stroma. Отсутствие взаимодействия опухолевых клеток и иммунной системы Absence of interactions between tumor and immune cells	Оценка токсичности и эффективности препаратов. Evaluation of drug toxicity and effectiveness. Изучение биологии опухолевых роста и прогрессии. Study of biology of tumor growth and progression. Разработка и доклинические исследования новых препаратов. Development and preclinical trials of new drugs. Подбор персонализированной терапии (создание аватара пациента) Selection of personalized therapy (development of a patient avatar)	[12, 54]

Окончание таблицы

The end of table

Модели Models	Достоинства Advantages	Недостатки Disadvantages	Применение Application	Источник Source
Ксеногенные модели PDX Xenogeneic PDX model	<p>Отражение гетерогенности опухоли. Reflects tumor heterogeneity.</p> <p>Трансплантация человеческого опухолевого материала. Transplantation of human tumor material.</p> <p>Изучение взаимодействия между опухолевыми и иммунными клетками и микроокружением опухоли Study of interaction between tumor cells and immune cells and tumor microenvironment</p>	<p>Низкая доступность и сложность хранения/транспортировки операционного материала. Сложность создания ксенографта, необходимость навыков микрохирургии. Low availability and complicated storage/transport of surgical materials. Complicated xenograft development, necessity of microsurgical skills</p>	<p>Оценка токсичности и эффективности препаратов. Evaluation of drug toxicity and effectiveness.</p> <p>Изучение биологии опухолевого роста и прогрессии. Study of biology of tumor growth and progression.</p> <p>Разработка и доклинические исследования новых препаратов. Development and preclinical trials of new drugs.</p> <p>Подбор персонализированной терапии (создание аватара пациента) Selection of personalized therapy (development of a patient avatar)</p>	[12, 54]
Генно-инженерные Genetically engineered	<p>Изучение взаимодействия опухоли со стромой. Study of tumor interaction with stroma.</p> <p>Возможность отслеживания поэтапного развития опухоли. Opportunity to follow stages of tumor development.</p> <p>Изучение взаимодействия между опухолевыми и иммунными клетками, микроокружением опухоли Study of interaction between tumor cells and immune cells and tumor microenvironment</p>	<p>Высокая эмбриональная смертность животных при создании модели. High embryonic mortality of animals during model creation.</p> <p>Изменчивость фенотипического проявления встроженных и нокаутированных генов. Variability of phenotypical manifestation of introduced and deactivated genes.</p> <p>Высокая стоимость животного. High cost of animals.</p> <p>Длительность создания и поддержания модели Long time for model creation and maintenance</p>	<p>Исследование роли генов в онкогенезе. Study of gene role in oncogenesis.</p> <p>Изучение биологии опухолевого роста и прогрессии. Study of biology of tumor growth and progression.</p> <p>Разработка новых препаратов. Development of new drugs.</p> <p>Оценка эффективности иммунотерапии Evaluation of immunotherapy effectiveness</p>	[55, 56]
Гуманизированные Humanized	<p>Изучение взаимодействия между опухолевыми и иммунными клетками, микроокружением опухоли. Study of interaction between tumor cells and immune cells and tumor microenvironment.</p> <p>Приближение к физиологии и патологии человека Close to human physiology and pathology</p>	<p>Высокая смертность животных в связи с синдромом «трансплантат против хозяина». High animal mortality due to transplant versus host syndrome.</p> <p>Высокая стоимость животных и создания модели. High cost of animals and model development.</p> <p>Сложность работы и поддержания модели Complicated use and model maintenance</p>	<p>Разработка и доклинические исследования новых препаратов. Development and preclinical study of new drugs.</p> <p>Поиск новых мишеней для терапии. Search for new therapy targets.</p> <p>Изучение биологии опухолевого роста и прогрессии, прогнозирование течения заболевания. Study of biology of tumor growth and progression, prediction of disease progression.</p> <p>Оценка эффективности иммунотерапии Evaluation of immunotherapy effectiveness</p>	[57]

Примечание. CDX – cell line derived xenograft, модель ксенографта с использованием клеточных культур; PDX – patient-derived xenograft, ксенотрансплантаты от клеток опухоли пациентов.

Note. CDX – cell line derived xenograft; PDX – patient-derived xenograft.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Giacobbe A., Abate-Shen C. Modeling metastasis in mice: a closer look. *Trends Cancer* 2021;7(10):916–29. DOI: 10.1016/j.trecan.2021.06.010
- Roarty K., Echeverria G.V. Laboratory models for investigating breast cancer therapy resistance and metastasis. *Front Oncol* 2021;11:645698. DOI: 10.3389/fonc.2021.645698
- Simmons J.K., Hildreth B.E., Supravhad W. et al. Animal models of bone metastasis. *Vet Pathol* 2015;52(5):827–41. DOI: 10.1177/0300985815586223
- Gómez-Miragaya J., Morán S., Calleja-Cervantes M.E. et al. The altered transcriptome and DNA methylation profiles of docetaxel resistance in breast cancer PDX models. *Mol Cancer Res* 2019;17(10):2063–76. DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-19-0040
- Lefley D., Howard F., Arshad F. et al. Development of clinically relevant *in vivo* metastasis models using human bone discs and breast cancer patient-derived xenografts. *Breast Cancer Res* 2019;21(1):130. DOI: 10.1186/s13058-019-1220-2
- Kopetz S., Lemos R., Powis G. The promise of patient-derived xenografts: The best laid plans of mice and men. *Clin Cancer Res* 2012;18(19):5160–2. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-2408
- Souto E.P., Dobrolecki L.E., Villanueva H. et al. *In vivo* modeling of human breast cancer using cell line and patient-derived xenografts. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2022;27(2):211–30. DOI: 10.1007/s10911-022-09520-y
- Chen J., Liao S., Xiao Z. et al. The development and improvement of immunodeficient mice and humanized immune system mouse models. *Front Immunol* 2022;13:1007579. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1007579
- Connolly K.A., Fitzgerald B., Damo M. et al. Novel mouse models for cancer immunology. *Ann Rev Cancer Biol* 2022;6(1):269–91. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-070620-105523
- Olson B., Li Y., Lin Y. et al. Mouse models for cancer immunotherapy research. *Cancer Discov* 2018;8(11):1358–65. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-18-0044
- Lei Z.-N., Teng Q.-X., Gupta P. et al. Cabozantinib reverses topotecan resistance in human non-small cell lung cancer NCI-H460/TPT10 cell line and tumor xenograft model. *Front Cell Develop Biol* 2021;9:640957. DOI: 10.3389/fcell.2021.640957
- Terracina K.P., Aoyagi T., Huang W.C. et al. Development of a metastatic murine colon cancer model. *J Surg Res* 2015;199(1):106–14. DOI: 10.1016/j.jss.2015.04.030
- Hapach L.A., Mosier J.A., Wang W. et al. Engineered models to parse apart the metastatic cascade. *NPG Precis Oncol* 2019;3(1):20. DOI: 10.1038/s41698-019-0092-3
- Komen J., van Neerven S.M., van den Berg A. et al. Mimicking and surpassing the xenograft model with cancer-on-chip technology. *EBioMedicine* 2021;66:103303. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103303
- Kaur G., Dufour J.M. Cell lines: valuable tools or useless artifacts. *Spermatogenesis* 2012;2(1):1–5. DOI: 10.4161/spmg.19885
- Kamińska K., Szczylik C., Bielecka Z.F. et al. The role of the cell-cell interactions in cancer progression. *J Cell Mol Med* 2015;19(2):283–96. DOI: 10.1111/jcmm.12408
- Hutchinson L., Kirk R. High drug attrition rates – where are we going wrong? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(4):189–90. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.34
- Strowitzki M.J., Dold S., von Heesen M. et al. The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol does not stimulate growth of colorectal liver metastases after major hepatectomy. *Clin Exp Metastasis* 2014;31(7):795–803. DOI: 10.1007/s10585-014-9669-y
- Chijiwa T., Kawai K., Noguchi A. et al. Establishment of patient-derived cancer xenografts in immunodeficient NOG mice. *Int J Oncol* 2015;47(1):61–70. DOI: 10.3892/ijo.2015.2997
- Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Стручко Г.Ю. и др. Методы экспериментального моделирования метастазирования. *Биомедицина* 2021;17(4):44–9. DOI: 10.33647/2074-5982-17-4-44-49
- Timofeeva N., Bubnova N., Struchko G. et al. Methods of experimental modeling of metastasis. *Biomedicina = Biomedicine* 2021;17:44–9. (In Russ.). DOI: 10.33647/2074-5982-17-4-44-49
- Santana-Krimskaya S.E., Kawas J.R., Zarate-Triviño D.G. et al. Orthotopic and heterotopic triple negative breast cancer preclinical murine models: a tumor microenvironment comparative. *Res Vet Sci* 2022;152:364–71. DOI: 10.1016/j.rvsc.2022.08.026
- Bocuk D., Wolff A., Krause P. et al. The adaptation of colorectal cancer cells when forming metastases in the liver: expression of associated genes and pathways in a mouse model. *BMC Cancer* 2017;17(1):342. DOI: 10.1186/s12885-017-3342-1
- Khanna C., Hunter K. Modeling metastasis *in vivo*. *Carcinogenesis* 2005;26(3):513–23. DOI: 10.1093/carcin/bgh261
- Risbridger G.P., Toivanen R., Taylor R.A. Preclinical models of prostate cancer: patient-derived xenografts, organoids, and other explant models. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(8):a030536. DOI: 10.1101/cshperspect.a030536
- Liu J., Lian J., Chen Y. et al. Circulating tumor cells (CTCs): a unique model of cancer metastases and non-invasive biomarkers of therapeutic response. *Front Genet* 2021;12:734595. DOI: 10.3389/fgene.2021.734595
- Zanella E.R., Grassi E., Trusolino L. Towards precision oncology with patient-derived xenografts. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(11):719–32. DOI: 10.1038/s41571-022-00682-6
- Ye W., Chen Q. Potential applications and perspectives of humanized mouse models. *Annu Rev Anim Biosci* 2022;10:395–417. DOI: 10.1146/annurev-animal-020420-033029
- Wang J., Chen C., Wang L. et al. Patient-derived tumor organoids: new progress and opportunities to facilitate precision cancer immunotherapy. *Front Oncol* 2022;12:872531. DOI: 10.3389/fonc.2022.872531
- Gómez-Cuadrado L., Tracey N., Ma R. et al. Mouse models of metastasis: progress and prospects. *Dis Model Mech* 2017;10(9):1061–74. DOI: 10.1242/dmm.030403
- Morton J.J., Bird G., Refaeli Y. et al. Humanized mouse xenograft models: narrowing the tumor-microenvironment gap humanized mouse xenograft models. *Cancer Res* 2016;76(21):6153–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1260
- Hegde M., Naliyadhara N., Unnikrishnan J. et al. Nanoparticles in the diagnosis and treatment of cancer metastases: current and future perspectives. *Cancer Lett* 2023;556:216066. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216066
- Hu R., Li Y., Guo Y. et al. BRD4 inhibitor suppresses melanoma metastasis via the SPINK6/EGFR-EphA2 pathway. *Pharmacol Res* 2023;187:106609. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106609
- Liu M., Xie L., Zhang Y. et al. Inhibition of CEMIP potentiates the effect of sorafenib on metastatic hepatocellular carcinoma by reducing the stiffness of lung metastases. *Cell Death Dis* 2023;14(1):25. DOI: 10.1038/s41419-023-05550-4
- Mallya K., Gautam S.K., Aithal A. et al. Modeling pancreatic cancer in mice for experimental therapeutics. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021;1876(1):188554. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188554
- Xu H., Zheng H., Zhang Q. et al. A multicentre clinical study of sarcoma personalised treatment using patient-derived tumour xenografts. *Clin Oncol* 2023;35(1):e48–59. DOI: 10.1016/j.clon.2022.06.002
- Entenberg D., Oktay M.H., Condeelis J.S. Intravital imaging to study cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2023;23(1):25–42. DOI: 10.1038/s41568-022-00527-5
- Haddad A.F., Young J.S., Amara D. et al. Mouse models of glioblastoma for the evaluation of novel therapeutic strategies. *Neuro-Oncol Adv* 2021;3(1):vdab100. DOI: 10.1093/noonj/vdab100
- Bahcecioglu G., Basara G., Ellis B.W. et al. Breast cancer models: Engineering the tumor microenvironment. *Acta Biomaterialia* 2020;106:1–21. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.02.006

39. Abdolahi S., Ghazvinian Z., Muhammadnejad S. et al. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research. *J Transl Med* 2022;20(1):206. DOI: 10.1186/s12967-022-03405-8
40. Sobarzo A., Roisman L., Pikovsky O. et al. A36 patient-specific humanized PDX model for overcoming tumor resistance to immune checkpoint inhibitors in NSCLC patients. *J Thoracic Oncol* 2020;15(2):S24. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.065
41. Helleday T. Using personalized immune-humanized xenograft mouse models to predict immune checkpoint responses in malignant melanoma: potential and hurdles. *Ann Oncol* 2020;31(2):167–8. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.007
42. Xu T., Karschnia P., Cadilha B.L. et al. *In vivo* dynamics and anti-tumor effects of EpCAM-directed CAR T-cells against brain metastases from lung cancer. *Oncoimmunology* 2023;12(1):2163781. DOI: 10.1080/2162402x.2022.2163781
43. Nardella C., Lunardi A., Patnaik A. et al. The APL paradigm and the “co-clinical trial” project. *Cancer Discov* 2011;1(2):108–16. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-11-0061
44. Wang J., Huang J., Wang H. et al. Personalized treatment of advanced gastric cancer guided by the MiniPDX model. *J Oncol* 2022;2022:1987705. DOI: 10.1155/2022/1987705
45. Zhan M., Yang R.-M., Wang H. et al. Guided chemotherapy based on patient-derived mini-xenograft models improves survival of gallbladder carcinoma patients. *Cancer Commun* 2018;38(1):48. DOI: 10.1186/s40880-018-0318-8
46. Zhang F., Wang W., Long Y. et al. Characterization of drug responses of mini patient-derived xenografts in mice for predicting cancer patient clinical therapeutic response. *Cancer Commun* 2018;38(1):60. DOI: 10.1186/s40880-018-0329-5
47. Ali Z., Vildevall M., Rodriguez G.V. et al. Zebrafish patient-derived xenograft models predict lymph node involvement and treatment outcome in non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2022;41(1):58. DOI: 10.1186/s13046-022-02280-x
48. Ny L., Rizzo L.Y., Belgrano V. et al. Supporting clinical decision making in advanced melanoma by preclinical testing in personalized immune-humanized xenograft mouse models. *Ann Oncol* 2020;31(2):266–73. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.002
49. Кит О., Максимов А., Протасова Т. и др. Гуманизированные мыши: методы получения, модели и использование в экспериментальной онкологии (обзор). *Биомедицина* 2019;15(4): 67–81. DOI: 10.33647/2074-5982-15-4-67-81
- Kit O., Maksimov A., Protasova T. et al. Humanized mice: production methods, models and use in experimental oncology (review). *Biomedicina = Biomedicine* 2019;15(4):67–81. (In Russ.).
50. Watabe T., Kaneda-Nakashima K., Liu Y. et al. Enhancement of 211At uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted α -therapy of thyroid cancer. *J Nucl Med* 2019;60(9):1301–7. DOI: 10.2967/jnumed.118.222638
51. Yonekura Y., Toki H., Watabe T. et al. Mathematical model for evaluation of tumor response in targeted radionuclide therapy with 211At using implanted mouse tumor. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):15966. DOI: 10.3390/ijms232415966
52. Zeng Z., Wong C.J., Yang L. et al. TISMO: syngeneic mouse tumor database to model tumor immunity and immunotherapy response. *Nucl Acids Res* 2022;50(D1):D1391–7. DOI: 10.1093/nar/gkab804
53. Keinan N., Scharff Y.E., Goldstein O. et al. Syngeneic leukemia models using lentiviral transgenics. *Cell Death Dis* 2021;12(2):193. DOI: 10.1038/s41419-021-03477-2
54. Mendonça-Gomes J.M., Valverde T.M., Martins T.M.D.M. et al. Long-term dexamethasone treatment increases the engraftment efficiency of human breast cancer cells in adult zebrafish. *Fish Shellfish Immunol Rep* 2021;2:100007. DOI: 10.1016/j.fsirep.2021.100007
55. Wang Z., Wu V.H., Allevato M.M. et al. Syngeneic animal models of tobacco-associated oral cancer reveal the activity of in situ anti-CTLA-4. *Nat Commun* 2019;10(1):5546. DOI: 10.1038/s41467-019-13471-0
56. Нехаева Т., Чернов А., Торопова Я. и др. Разнообразие опухолевых моделей для тестирования противоопухолевой активности веществ у мышей. *Вопросы онкологии* 2020;66(4):353–63. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-4-353-363
- Nekhaeva T., Chernov A., Toropova Ya. et al. A variety of tumor models for testing the antitumor activity of substances in mice. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2020;66(4):353–63. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-4-353-363
57. Tian H., Lyu Y., Yang Y.G. et al. Humanized rodent models for cancer research. *Front Oncol* 2020;10:1696. DOI: 10.3389/fonc.2020.01696.

Вклад авторов

У.А. Бокова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 М.С. Третьякова: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 А.А. Щеголева: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи, оформление иллюстративного материала;
 Е.В. Денисов: редактирование статьи.

Authors' contribution

U.A. Bokova: literature review on the topic of the article, article writing;
 M.S. Tretyakova: literature review on the topic of the article, article writing;
 A.A. Schegoleva: literature review on the topic of the article, article writing, design of illustrative material;
 E.V. Denisov: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

У.А. Бокова / U.A. Bokova: <https://orcid.org/0000-0003-2179-5685>
 М.С. Третьякова / M.S. Tretyakova: <https://orcid.org/0000-0002-5040-931X>
 А.А. Щеголева / A.A. Schegoleva: <https://orcid.org/0000-0002-2633-9884>
 Е.В. Денисов / E.V. Denisov: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9755>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-75-10060).

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation (project No. 20-75-10060).

Статья поступила: 08.04.2023. **Принята к публикации:** 05.05.2023.

Article submitted: 08.04.2023. **Accepted for publication:** 05.05.2023.