

© А.Х. Хумаири^{1,2}, О.Ю. Рыбалкина², Н.В. Чердынцева³, В.В. Удут²

Значение ксеногенных моделей злокачественных новообразований *in vivo* для доклинических исследований в экспериментальной онкологии

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга – структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

© А.Н. Al-Humairi^{1,2}, O.Yu. Rybalkina², N.V. Cherdyntseva³, V.V. Udut²

The Significance of Xenogenic Models of Malignant Neoplasms *In Vivo* for Preclinical Studies in Experimental Oncology

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, the Russian Federation

²Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

³Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

Важную роль в экспериментальных исследованиях противоопухолевых соединений играют модели ксеногенных опухолей *in vivo*. Несмотря на достигнутые в этой области успехи, вероятность того, что новое лекарственное противоопухолевое средство будет одобрено для использования в онкологической клинике, остается невысокой. Такая низкая воспроизводимость экспериментальных результатов в клинике связана с тем, что существующие стандартные модели злокачественных новообразований *in vivo*, имеют невысокую прогностическую значимость. Тем не менее эксперименты на лабораторных моделях ксеногенных опухолей играли и продолжают играть ключевую роль в апробации и продвижении потенциальных противоопухолевых препаратов в клинику. В данном обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной созданию и применению ксеногенных моделей *in vivo* в области экспериментальной онкологии.

Ключевые слова: экспериментальная онкология; опухолевые модели; ксенографты; пациентоподобные модели

Для цитирования: Хумаири А.Х., Рыбалкина О.Ю., Чердынцева Н.В., Удут В.В. Значение ксеногенных моделей злокачественных новообразований *in vivo* для доклинических исследований в экспериментальной онкологии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 16–26. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-16-26

Models of xenogenic tumors *in vivo* play an important role in experimental studies of antitumor compounds. Despite the advances made in this field, chances for a new antitumor drug to be approved for use in an oncology clinic remain low. Such poor reproducibility of experimental results in the clinic is because the existing standard models of malignant neoplasms *in vivo* have low prognostic significance. Nevertheless, experiments on laboratory models of xenogenic tumors have been and continue to be crucial in the testing and promotion of potential antitumor drugs in clinics. This review analyzes domestic and foreign literature on the creation and application of xenogenic *in vivo* models in the experimental oncology.

Keywords: experimental oncology; tumor models; xenografts; patient-like models

For Citation: Al-Humairi A.H., Rybalkina O.Yu., Cherdyntseva N.V., Udut V.V. The significance of xenogenic models of malignant neoplasms *in vivo* for preclinical studies in experimental oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 16–26 (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-16-26

✉ Контакты: Хумаири Ахмед Хамид, ahmed.h.mneahil@gmail.com

Введение

В настоящее время во всем мире, в т. ч. в России, злокачественные новообразования за-

нимают одно из лидирующих мест среди причин смерти населения. Так, в 2021 г. онкопатология унесла жизни почти 10 млн человек [1]. Следовательно, разработка новых подходов для

лечения таких пациентов является главной задачей как клинической, так и экспериментальной онкологии.

Еще в середине XX век в СССР была проведена большая работа по оценке прогностической значимости экспериментальных моделей, что позволило определить перевиваемые опухоли, на которых полученные в эксперименте результаты наиболее часто воспроизводились в клинике. Параллельно с этим Национальным институтом рака (NCI, США) была запущена программа скрининга лекарственных препаратов с использованием трех мышинных моделей злокачественных новообразований [2].

В настоящее время доступно большое количество экспериментальных моделей на животных, отражающих различные типы и стадии злокачественных новообразований, и какую из них использовать, зависит от конкретных задач, которые ставит перед собой исследователь. Также важно понимать, насколько хорошо экспериментальная модель отображает различные патофизиологические этапы развития опухоли человека; возможно ли имитировать участие иммунной системы и микроокружения опухоли; какие модели метастазирования подходят; возможно ли проведение доклинических испытаний лекарств и определение путей, ответственных за лекарственную устойчивость [3].

Ключевое место в батарее экспериментальных моделей злокачественных новообразований занимает модель ксеногенных опухолей. Ксенотрансплантация различных линий человеческих клеток — это хорошо описываемая, легко контролируемая и быстрая, с точки зрения временных затрат, экспериментальная модель. Так, она является обязательной в доклинической фазе испытания новых противоопухолевых веществ [4]. Параллельно с определением специфической эффективности такая модель полезна для оценки фармакокинетики и фармакодинамики исследуемых препаратов, поскольку она представляет собой возобновляемый и легкодоступный источник опухолевых клеток-мишеней человека.

В данном обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной разработкам и применениям в доклинических исследованиях наиболее актуальных моделей злокачественных новообразований человека. Всего было проанализировано 57 публикации, из них 47 англоязычных и 10 русскоязычных. Поиск тематических статей был выполнен в базе данных Cyber Leninka с использованием следующих поисковых запросов: ксенографт, ортотопическая модель, гетеротопическая модель, гуманизованная модель, пациентоподобная модель, а также в базе данных MEDLINE, раз-

мещенной на www.pubmed.com, с использованием поисковых запросов: xenograft, orthotopic model, heterotopic model, PDX models, humanized mice.

Ксеногенные модели в экспериментальной онкологии

Разработка ксеногенных моделей злокачественных новообразований на животных позволяет объединить фундаментальные и клинические исследования и дополнить модельные системы *in vitro* [5]. Кроме этого, модели ксенотрансплантации опухолей животным являются платформой для изучения процесса онкогенеза в условиях *in vivo*, что позволяет ученым лучше понять участие определенных онкогенов или опухолевых супрессоров в развитии опухоли, раскрывая связанные с ними сигнальные пути и механизмы заболевания [6]. Также эти модели являются исследовательским инструментом как для доклинической оценки специфической активности новых противоопухолевых средств, так и для тестирования новых методов радиотерапии, с помощью которых возможно обнаружить опухоль [7, 8].

Мыши являются наиболее часто используемыми животными для моделирования ксеногенных опухолей из-за следующих ключевых преимуществ: наличие сопоставимого с человеческим размером генома, короткий репродуктивный цикл, большое количество мышат в помете, низкие эксплуатационные расходы и простота манипуляций [6]. В экспериментальной онкологии широко используются различные линии мышей с уникальным фоном иммунодефицита. К ним относят голых (бестимусных) мышей, мышей SCID и NOD/SCID (мыши SCID с дополнительным уровнем иммунодефицита). Наиболее выраженный иммунодефицит из-за отсутствия или дефекта почти всех типов иммунных клеток (Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов и естественных клеток-киллеров) среди этих линий мышей наблюдается у линии NOD/SCID, за которыми следуют мыши SCID. У них отсутствуют Т- и В-лимфоциты. Менее выраженная иммуносупрессия (без Т-лимфоцитов) наблюдается у голых (бестимусных) мышей [9]. Из-за их разницы в уровнях иммунодефицита разные линии используются, исходя из исследовательских целей. Принимая во внимание стоимость и особенность линий, голые (бестимусные) мыши и SCID-мыши предпочтительно используются для имплантации стандартных опухолевых клеточных линий человека, в то время как мыши SCID и NOD/SCID широко используются для трансплантации опухолей, полученных от пациентов [10].

Модель ксенотрансплантата, полученная из клеточной линии, является старейшей и наиболее широко используемой доклинической моделью для оценки противоопухолевой терапии. Эта модель представляет собой трансплантацию стандартных опухолевых клеточных линий [11]. Одним из центральных ее преимуществ является простота создания. Используя стандартные линии опухолевых клеток, которые можно быстро размножить в больших количествах до имплантации лабораторным животным, эти модели можно использовать для исследований, требующих большого числа исследовательских групп, которые трудно получить, например, с использованием пациентоподобной модели. Тем не менее модели ксенотрансплантата, полученные из клеточной линии, в значительной степени несовершенны по следующим причинам: в клеточных линиях отсутствуют мутационные паттерны, которые повторяют геномную гетерогенность человека, и они имплантируются в ограниченное количество инбредных линий мышей. Кроме этого, такие модели часто подвергаются значительной селекции путем адаптации к строгим условиям *in vitro* или *in vivo*, результатом чего может быть ограничение клонального разнообразия [11, 12].

Для моделирования ксеногенных моделей различных онкологических патологий (РМЖ, рак пищевода, рак щитовидной железы и др.) используются несколько способов трансплантации стандартных опухолевых клеточных линий: подкожный, ортотопический [13]. С точки зрения особенности модели, способов моделирования и доклинических возможностей, каждый из перечисленных способов трансплантации опухолевых клеток имеет свои сильные и слабые стороны. Это делает их уникальными для проведения исследований на ранней, средней или поздней стадиях развития злокачественных новообразований [14, 15].

Модель подкожной ксенотрансплантации животным является классической. Процедура имплантации подкожной опухоли технически проста, поскольку она включает только инъекцию опухолевых клеток иглой под кожу животных, в результате чего формируются подкожные первичные опухолевые узлы. В литературе также встречаются данные об использовании металлического пористого скаффолда, предварительно инкубированного с клетками культуры A549 и имплантированного подкожно бестимусным мышам Balb c/nude. Такая модель позволяет получить хорошо растущие ксенографты, гистологически соответствующие моделируемой опухоли [16]. Контроль за ростом подкожных опухолей может быть выполнен неинвазивно с помощью электронного штангенциркуля для из-

мерения пальпируемых опухолей. Несмотря на эти преимущества, данная модель имеет определенные ограничения, поскольку она не полностью отражает клиническую ситуацию. Так, эта экспериментальная модель характеризуется сниженной гетерогенностью опухоли, поскольку в большинстве случаев в качестве исходного материала используются гомогенные клеточные опухолевые линии. Кроме того, подкожные опухоли не растут в своем собственном опухолевом микроокружении, и это делает их непригодными для изучения опухолево-стромальных взаимодействий. Таким образом, эта модель в основном используется на начальных этапах как изучения биологии и механизма развития онкопатологий, так доклинических испытаний новых противоопухолевых средств и способов лечения. Примерами успешного использования данной модели для изучения биологии и механизма онкогенеза является ряд исследований, посвященных влиянию микроРНК, матриксной металлопротеиназы MMP1 и клеточного белка, связывающего ретиноевую кислоту 2 (CRABP2) на развитие рака пищевода [17, 18, 19].

Ортотопическая модель ксенотрансплантации опухоли — это альтернативная модель злокачественных новообразований на иммунодефицитных животных. Способом создания этой модели является трансплантация опухолевых клеток, полученных из разных тканей и органов в соответствующие ткани и органы иммунодефицитных животных. Процедура установления ортотопических опухолей является более технически сложной по сравнению с той, которая необходима для установления подкожных опухолей, поскольку она требует хирургического вмешательства на мелких лабораторных животных и/или анестезии. Несмотря на трудо- и времязатратность, а также сниженную гетерогенность опухоли, с помощью этой модели возможно изучить рост опухоли в своем собственном микроокружении, например, в клинической ситуации. Кроме этого, описанная экспериментальная модель позволяет исследовать взаимодействие опухоли и стромы [14]. Другим серьезным недостатком этой модели является необходимость использования специализированных методов визуализации, например, система визуализации *in vivo* в сочетании с использованием биолюминесцентной технологии для мониторинга развития опухоли [20, 21]. Таким образом, эту экспериментальную модель в основном используют в исследованиях, посвященных биологии опухоли, на ее поздних стадиях развития, а также специфической активности новых антибластомных препаратов.

Еще одна широко используемая экспериментальная модель — модель ксенотрансплантата опухоли, полученной от пациента, или ее другое

название — пациентоподобная модель или PDX (Patient-derived Xenograft). Она является более «продвинутой» моделью злокачественных новообразований на животных, чем вышеупомянутые модели. Оценка результатов, полученных с использованием ксеногенной модели может решать главную проблему — гетерогенность опухолей, а именно разнообразие опухолевых клеток, их микроокружения и клеточных продуктов на гистологическом и молекулярном уровнях. Такая неоднородность является существенным препятствием для принятия эффективных решений о тактике лечения, что требует разработки персонализированных подходов к терапии, основанных на данных об уникальных особенностях опухоли [3, 11]. Таким образом, пациентоподобные опухолевые модели могут быть интересны в качестве платформы для апробации эффективных методов лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента, входящих в концепцию персонализированной медицины.

Как правило, опухоли, полученные от пациентов, имплантируют подкожно или ортотопически. В зависимости от места имплантации опухоли, эта модель также сохраняет определенные особенности, как подкожная и ортотопическая модели ксенотрансплантата опухоли. Примечательно, что пациентоподобные опухоли сохраняют генетические, гистологические и фенотипические свойства как у донорских опухолей. Несмотря на эти преимущества, эта модель имеет ряд ограничений [9, 14]. Создание модели требует использования резецированных опухолей пациента, тогда как некоторые лаборатории, занимающиеся фундаментальными исследованиями, могут не иметь доступа к клиническому материалу. Кроме того, скорость приживления опухоли пациента для формирования опухолевых ксенотрансплантатов является неоптимальной и варьирует в зависимости от ряда факторов, таких как типы опухолей, места имплантации опухоли, линии мышей, особенности опухоли и пациента [9]. Даже для опухоли пациента, которая может быть успешно приживлена, требуется длительный латентный период, чтобы перерасти в ксенотрансплантат опухоли, и иногда этот процесс может длиться до 6 мес. Вышеуказанные ограничения делают эту модель дорогостоящей и трудоемкой. Несмотря на эти недостатки, в настоящее время пациентоподобная модель постепенно вытесняет другие известные модели рака на животных. Особенно она полезна в доклинической оценке эффективности новых способов терапии злокачественных новообразований, в т. ч. противоопухолевых соединений. Поэтому некоторые ученые иногда называют эту модель «клиническими исследованиями на мышах» из-за ее

превосходной способности предсказывать клиническую реакцию тестируемых соединений или способов терапии [8].

Метастаз — окончательный продукт процесса возникновения опухоли, в котором разнообразные взаимодействия между опухолевыми клетками и их микроокружением приводят к изменениям, позволяющим этим клеткам превышать свое запрограммированное поведение [22]. Метастазирование опухоли существенно ухудшает прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями. Отдаленные метастазы нередко распознаются слишком поздно, на стадии функциональных нарушений, обусловленных инфильтративным ростом метастатического очага в своей локализации. Помимо этого, метастатические очаги могут претерпевать дальнейшую прогрессию и нарастание геномной нестабильности, что является основой приобретения такими метастатическими опухолями ещё более злокачественного фенотипа, чем у клеток исходного опухолевого очага. Совокупность данных обстоятельств диктует необходимость поиска новых методов диагностики метастатического процесса и оценки риска метастазирования. В настоящее время для адекватной оценки процесса диссеминации в экспериментальной онкологии широко используют следующие модели метастазирования.

Одна из них называется экспериментальной или искусственной моделью. Для создания такой модели опухолевые клетки вводят внутривенно или через левый желудочек. Инъецированные такими способами клетки, проникая в капиллярное русло, создают сайты экспериментальных метастазов. Однако этот подход лишь частично повторяет метастатический процесс, т. к. он не имитирует проникновение в просвет сосудов опухолевых клеток и начинается с момента, когда клетки уже свободно циркулируют в кровеносном русле. Помимо внутривенной инъекции встречаются работы с описанием протоколов создания модели метастазирования посредством внутрикостной инъекции опухолевого материала иммунодефицитным мышам, а также модели ксенотрансплантации из кости в кость [23]. Недостатком данного способа являются технические трудности в исполнении и высокий процент смертности животных на начальных этапах создания модели из-за сложности манипуляций [24].

Другой моделью метастазирования является спонтанная модель метастазирования. Такие метастазы образуются из первичных солидных опухолей, которые получены либо путем подкожной инъекции опухолевых клеток, либо за счет введения опухолевых клеток в ортотопический сайт.

Например, модель спонтанного метастазирования при ксенотрансплантации опухоли, полученной от пациента, в настоящее время широко используется. Она позволяет оценить метастатический процесс на фоне лечения конкретного пациента [25, 26].

В 2015 г. L. Thibaudeau с соавт. была предложена модель ортотопической инъекции клеток РМЖ в жировую ткань молочных желез иммунодефицитных мышей. Авторы считают, что такая модель выгодно отличается от других во многих отношениях: охватывает весь процесс прогрессирования рака от первичного роста опухоли до метастазирования в патологически значимые участки (мозг, легкие, кости), а также может обеспечить хорошую экспериментальную базу для изучения влияния терапевтического лечения на ранних или поздних стадиях заболевания. Кроме того, неоспоримым достоинством этой модели является возможность исследования роли белков (например, факторов роста и их рецепторов), полученных не только из опухолевых, но и стромальных клеток [27].

Таким образом, описанные выше ксеногенные модели опухолей широко используются в экспериментальной онкологии, с целью выяснения биологии опухолевых клеток, механизмов онкогенеза, в т. ч. процесса метастазирования. Кроме этого, они являются одними из адекватных инструментов для обнаружения и предварительной проверки новых методов лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента. Также с помощью моделей ксенотрансплантации опухолей иммунодефицитным животным возможно изучить роль противоопухолевого иммунитета в развитии злокачественных новообразований.

Гуманизированные модели ксеногенных опухолей

Принимая во внимание тот факт, что микроокружение опухоли значительно влияет на иммунокомпетентные клетки, встает вопрос создания экспериментальной модели для изучения противоопухолевого иммунитета и иммунотерапии. К сожалению, в описанных выше моделях ксенотрансплантации опухолей отсутствуют важнейшие компоненты иммунной системы человека, такие как Т- и В-клетки. Для изучения биологии опухолей и эффективности лечения злокачественных новообразований необходимо точное создание как опухолевого микроокружения, так и иммунной системы человека. С этой целью были разработаны гуманизированные модели мышей, воспроизводимые путем введения иммунодефицитным животным репрезентативных подмножеств иммунных клеток человека [28, 29, 30]. В настоящее время

созданы несколько линий гуманизированных мышей: M-CSF^{h/h}, IL-3/GM-CSF^{h/h}, SIRPA^{h/m}, TPO^{h/h}, Rag2null/Il2Rγnull (MISTR). Они являются подходящей биологической моделью для изучения эффектов терапевтических цитокинов и антител [29].

Так, для оценки воздействия иммунных клеток человека на опухоли *in vivo* на моделях подкожной ксенотрансплантации во время инъекции опухолевые клетки могут быть смешаны с иммунокомпетентными клетками, например, NK-клетками. Альтернативно, вместо совместной инъекции эффекторных иммунных клеток и опухолевых клеток, эффекторные клетки могут быть введены после успешного приживления опухолевых клеток. Примером такого совместного использования опухолевых клеток с иммунными может быть исследование, в результате которого было показано, что введение NK-клеток с химерным рецептором антигена CD20 (CAR) после приживления В-клеточной неходжкинской лимфомы приводит к элиминации опухоли [31]. Известен способ пересадки ткани человеческого эмбрионального тимуса и/или печени, содержащей гемопоэтические стволовые клетки, под капсулу почки мышам с тяжелыми формами иммунодефицита (SCID, NOD-SCID, NSG). При таком способе трансплантации формируется органоид, продуцирующий человеческие Т-лимфоциты [32, 33]. В другом исследовании на пациентоподобной модели нейробластомы обнаружено, что использование CD34+ гемопоэтических прогениторных клеток приводит к долгосрочному гемопоэзу и приживлению опухоли одновременно. Кроме того, на этой модели продемонстрировано, что NK-клетки проявляют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, что доказывает перспективность доклинического тестирования различных моноклональных антител в качестве иммунотерапевтических препаратов при нейробластоме [34]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток приводит к более полной имитации процедуры человеческого гемопоэза, поскольку они дают начало различным линиям клеток крови человека у мышей.

В настоящее время разрабатываются различные модификации уже имеющихся протоколов, а также создаются новые усовершенствованные методы создания гуманизации мышей в связи с увеличением интереса к иммуноонкологии и появлением иммунотерапевтических препаратов. Перед учеными стоит задача создание PDX-моделей с иммунными клетками человека. Так, S. Scherer и соавт. (2021) разработана иммуногуманизированная модель PDX эстрогеннезависимого эндокринно-резистентного

ER+ рака молочной железы, которая может быть использована для проверки ответа на исследуемую иммунотерапию [35]. К недостаткам таких моделей можно отнести высокую стоимость. Достоинством является возможность проведения исследований влияния иммунотерапевтических препаратов на развитие злокачественных новообразований [36].

Таким образом, модели PDX следующего поколения, созданные с использованием гуманизированных мышей, хотя и дороги, тем не менее способны преодолеть ограничения, связанные с иммунодефицитным статусом традиционных ксеногенных моделей.

В табл. 1 представлены основные ксеногенные модели злокачественных новообразований, которые используются в настоящее время в экспериментальной онкологии.

Клеточные иммунные реакции при моделировании ксеногенных моделей опухолей и способы их ингибирования

Использование различных ксеногенных моделей опухолей дает возможность для повышения трансляционного потенциала доклинических исследований в области персонализированной онкологии. Однако несмотря на такое важное преимущество, эти экспериментальные модели имеют несколько существенных ограничений. Основной проблемой является недостаточная эффективность приживления первичного опухолевого материала. Для преодоления этого недостатка, помимо очевидных решений, таких как

использование в качестве реципиентов животных с наиболее выраженными формами иммунодефицита, учеными предложены оптимизированные способы ксенотрансплантации с использованием областей, характеризующихся хорошо развитой сосудистой сетью [37]. В частности, существует подход, согласно которому независимо от происхождения опухоли выполняют имплантацию в субренальную капсулу для увеличения успеха приживления [38, 39, 40]. Применение этой методики обеспечивает обильное поступление питательных веществ, гормонов, факторов роста и кислорода для трансплантированных тканей ещё до установления васкуляризации трансплантата [38].

При сравнении способов ксенотрансплантации злокачественных тканей предстательной железы человека иммунодефицитным мышам в субренальную капсулу, подкожный и ортотопический сайты было показано, что лучшие результаты приживления соответствовали почечному участку [41, 42]. Кроме того, было высказано предположение, что большая васкуляризация почечного сайта способствует сохранению гетерогенности исходного образца первичной опухоли, препятствуя отбору клеточных популяций, устойчивых к кислородному голоданию, связанному с начальными фазами процесса при перевивке в подкожный сайт. Эту методику успешно применяют как для получения PDX рака предстательной железы [43], так и для создания PDX немелкоклеточного рака лёгкого [44], рака шейки матки [45] и яичников [46].

Таблица 1. Экспериментальные ксеногенные модели злокачественных новообразований

Модели ксеногенных опухолей	Преимущества	Недостатки
1. Модель ксенотрансплантата, полученного из клеточной линии	<ul style="list-style-type: none"> - воспроизводимость; - быстрый рост; - несложная манипуляция; - подходит для изучения механизмов; - доступно и дешево 	<ul style="list-style-type: none"> - отсутствие микроокружения нативной опухоли; - изменчивость фенотипа в зависимости от места приживления; - отсутствие неоднородности; - ограниченное количество стандартных клеточных линий; - отсутствие иммунологических агентов
2. PDX-модели (пациентоподобные ксеногенные модели)	<ul style="list-style-type: none"> - воспроизводит сложность заболевания пациента (геномная гетерогенность, типы клеток); - не требует восстановления иммунитета; - оценка метастазов; - формирование биобанка опухоли 	<ul style="list-style-type: none"> - используются иммунодефицитные мыши; - мышьяная строма; - низкая скорость имплантации; - не подходит для ранней стадии рака
3. Гуманизированные модели ксеногенных опухолей	<ul style="list-style-type: none"> - воспроизводит сложность заболевания и иммунную систему пациента; - можно использовать модифицированных мышей для ускорения восстановления иммунитета; - правильно имитирует микроокружение опухоли человека; - предикторы реакции на лекарство при раке человека; - создает естественную гетерогенность опухолевых клеток 	<ul style="list-style-type: none"> - требует восстановления аутологичного иммунитета; - низкие показатели и продолжительность восстановления иммунитета; - дорогая, технически сложная

Примеры использования ксеногенных моделей злокачественных новообразований в доклинических исследованиях

Ксеногенные модели могут быть использованы для изучения новых терапевтических стратегий борьбы со злокачественными новообразованиями. Так, например, в исследованиях по изучению ингибирующего влияния экзогенной miR-145 на рост опухолей мочевого пузыря *in vivo* использовали мышиную модель с ортотопически привитыми опухолевыми клетками. Препарат miR-145 значительно ингибировал рост ортотопических ксенотрансплантантов рака мочевого пузыря [47]. Исследование герцептина на мышах Balb/c nude с подкожной трансплантацией SCBR3 Her2+++ показало дозозависимую эффективность изучаемого препарата [48].

Последнее время пациентоподобные модели стали мощным инструментом для оценки эффективности противоопухолевых средств и чувствительности к ним опухолей, полученных от пациентов. Как показано в табл. 2, в ряде исследований на моделях PDX была проверена скорость реакции различных видов злокачественных новообразований на различные цитостатики, где под скоростью реакции обозначают изменения терапевтического ответа на введение цитостатика животным с опухолями. По результатам этих экспериментов показано, что скорость реакции соответствующих моделей на исследуемый препарат коррелирует с клиническими исходами [49]. Фактически, перед клиническим испытанием исследования на моделях PDX имеют решающее значение для оценки антибластной терапии.

Такие особенности пациентоподобной модели рака побудили крупные исследовательские центры и фармацевтические компании создать хранилища PDX. Примером таких библиотек является Институт биомедицинских исследований Novartis. В этом институте создано более 1 000 мышинных моделей Avatar для различных опухолевых тканей. Технически нет никакой разницы между Avatar и PDX. Однако Avatar в основном используется в тех случаях, когда целью является персонализированная медицина; они используют прогностическую способность этой модели для конкретных пациентов. Например, S. Kopetz и соавт. (2015) создали мышиную экспериментальную модель колоректального рака с мутацией BRAF, на которой было показано, что при назначении вемурафениба в качестве перорального ингибитора BRAF наблюдалась лекарственная устойчивость [50].

PDX чаще используют в доклинических исследованиях для оценки новых противоопухолевых средств. Кроме такой библиотеки в ЕС, создали консорциум под названием EurOPDX для хранения PDXs, который в настоящее время содержит более 1 500 образцов PDXs [51]. С 2017 г. National Cancer Institute также разрабатывает национальное хранилище моделей, полученных от пациентов (PDMS), включая модели PDX. Общая цель этого проекта — создать место для долгосрочного хранения по меньшей мере 1 000 моделей PDX, чтобы исследователи имели достаточное биологическое и клиническое разнообразие для проведения своих исследований [52].

Таблица 2. Скорость реакции различных видов злокачественных новообразований на введение противоопухолевых препаратов на PDX моделях

Тип опухоли	Способ трансплантации PDX модели	Терапия	Скорость реакции	Ссылки
1. РМЖ	Ортотопическая	Доцетаксел, 5-фторурацил, трастузумаб	71 %	53
		Доцетаксел, доксорубицин, трастузумаб + Lap	100 %	54
2. Колоректальный рак	Гетеротопическая	Цетуксимаб, панитумумаб	100 %	55
		WT KRAS	100 % ответ на цетуксимаб	56
		Оксалиплатин	92 %	57
3. Немелкоклеточная карцинома легкого	Гетеротопическая	Гефитиниб	100 %	58
		ASK120067	100 %	
		EGFR мутировал	10 % ответили на гефитиниб	49
4. Рак яичников	Гетеротопическая	Цисплатин	81 %	49
		Доксорубицин, циклофосфамид, 5-фу	0–27 %	59

Заключение

Успех доклинического или экспериментального исследования во многом зависит от выбора биологической модели. Адекватно выбранная модель позволяет определить степень воздействия изучаемого вещества на молекулярные мишени, его влияние на рост и жизнеспособность опухоли, а также выявить эффективную дозу.

В настоящее время существуют несколько скрининговых систем для отбора новых субстанций с потенциальной противоопухолевой активностью. Каждая из них включает перевиваемые опухоли, на которых полученные в эксперименте результаты наиболее часто повторяются в клинике — лейкозы 1210 и P388, карцинома легких Льюис, меланома B-16. Согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2013), помимо перечисленных выше моделей *in vivo*, обязательными для изучения новых цитостатиков являются подкожные ксенографты опухолей человека. Наиболее прогностически значимые результаты, полученные на подкожной ксенотрансплантации рака легкого A-549, Lung H125, рака толстой кишки Colon 119 и рака предстательной железы. Однако в обязательный перечень экспериментальных моделей *in vivo* не входят ортотопические ксенографты, что не дает возможности адекватно оценить эффективность изучаемых противоопухолевых веществ. Известно, что при таком способе перевивки опухолевых клеток Colo 116 иммунодефицитным мышам существует высокая корреляция с чувствительностью рака толстой кишки человека [60]. Следовательно, для более успешного скринингового отбора новых антибластомных соединений в обязательный перечень экспериментальных моделей *in vivo* необходимо включить ортотопические ксеногенные модели.

К сожалению, назначение химиотерапии пациентам со злокачественными новообразованиями не всегда приводит к ингибции развития опухоли и метастазов. Положительный ответ на проведенную антибластомную терапию зависит от многих факторов, в частности, от гетерогенности опухоли. Для предварительного прогноза эффективности проводимой химиотерапии следует широко использовать пациентоподобные модели. Именно такие ксеногенные модели могут дать прогностически значимый ответ об эффективности терапии для конкретного пациента.

В современной клинической онкологии наряду с химиотерапией широко применяется таргетная и/или иммунотерапия. Однако при проведении доклинических исследований таргетных агентов остро встает вопрос о выборе адекватных экспериментальных моделях. В Руководстве

по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2013) описаны рекомендуемые ксеногенные модели злокачественного роста. Однако они не имеют важнейшие компоненты иммунной системы человека. Для выявления эффективности противоопухолевых веществ с механизмом действия, включающим иммунокомпетентные клетки, следует использовать гуманизированные модели ксеногенных опухолей.

Помимо этого, описанные выше экспериментальные модели (PDX-модели, гуманизированные модели ксеногенных опухолей) могут быть использованы для фундаментальных исследований с целью более четкого понимания о механизмах развития злокачественных опухолей, а также роли иммунной системы в этом процессе. Эти знания помогут привести к разработке новых перспективных мишеней как для прогноза течения заболевания, так и его терапии.

Арсенал современной химиотерапии, насчитывающий около сотни лекарственных средств, включает несколько групп соединений, объединяемых химической структурой, основным механизмом противоопухолевого действия и источником происхождения. Однако группы препаратов-антиметастатиков в этом арсенале до сих пор не существует. Под такими препаратами мы понимаем фармакологические средства, воздействующие на те или иные биологические процессы, играющие существенную роль в механизме метастазирования злокачественных новообразований, что в конечном итоге препятствует реализации признаков метастатического фенотипа опухолевых клеток. В настоящее время необходимо разработать общий подход, куда обязательно должны входить ксеногенные модели спонтанного и искусственного метастазирования, к поиску средств для предупреждения и лечения метастазов опухолей с целью получения информативных и сопоставимых результатов.

Таким образом, при использовании ксеногенных моделей злокачественных новообразований становится возможным подтвердить значимость потенциальных терапевтических мишеней, выявить биомаркеры ответа опухоли на воздействие изучаемой субстанции и довести разработку новых противоопухолевых препаратов до применения в клинике. Кроме того, описанные модели являются платформой для обнаружения и предварительной проверки новых методов лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента, что лежит в основе персонализированной медицины.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all 13 aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022: 252. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia. 2022: 252. (In Rus)].
- Холоденко Р.М., Холоденко И.В., Доронин И.И. Опухолевые модели в изучении онкологических заболеваний. Иммунология. 2013; 5: 282-286. [Kholodenko R.M., Kholodenko I.V., Doronin I.I. Tumor models in the study of oncological diseases. Immunology. 2013; 5: 282-286. (In Rus)].
- Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., и др. Методы создания ортотопических моделей рака пищевода и их применение в доклинических исследованиях. Вопросы онкологии. 2019; 2: 303-7. [Kit O.I., Kolesnikov E.N., Maksimov A.Yu., et al. Methods of creating orthotopic models of esophageal cancer and their application in preclinical studies. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2019; 2: 303-7. (In Rus)].
- Гуляев В.А., Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С., и др. Ксенотрансплантация: история, проблемы и перспективы развития. Трансплантология. 2019; 11(1): 37-54.-DOI: <http://dx.doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54>. [Gulyaev V.A., Khubutia M.Sh., Novruzbekov M.S., et al. Xenotransplantation: history, problems and development prospects. Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation. 2019; 11(1): 37-54.-DOI: <http://dx.doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54>. (In Rus)].
- Cekanova M., Rathore K. Animal models and therapeutic molecular targets of cancer: utility and limitations. Drug Des Devel Ther. 2014; 8: 1911-1921.-DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S49584>.
- Khaled W.T., Liu P. Cancer mouse models: past, present and future. Semin Cell Dev Biol. 2014; 27: 54-60.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2014.04.003>.
- Kelland L.R. Of mice and men: values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. Eur J Cancer. 2004; 40(6): 827-836.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.028>.
- Lee N.P., Chan C.M., Tung L.N., et al. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma. J Biomed Sci. 2018; 25(1): 66.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0468-7>.
- Cho S.Y., Kang W., Han J.Y., et al. An integrative approach to precision Cancer medicine using patient-derived xenografts. Mol Cells. 2016; 39(2): 77-86.-DOI: <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2350>.
- Миндарь М.В., Лукбанова Е.А., Кит С.О., и др. Значение иммунодефицитных мышей для экспериментальных и доклинических исследований в онкологии. Сибирский научный медицинский журнал. 2020; 40(3): 10-20.-DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200302>. [Mindar M.V., Lukyanova E.A., Kit S.O., et al. The importance of immunodeficient mice for experimental and preclinical studies in oncology. Siberian Scientific Medical Journal. 2020; 40(3): 10-20.-DOI: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200302>. (In Rus)].
- Olson B., Li Y., Lin Y., et al. Mouse models for cancer immunotherapy research. Cancer Discov. 2018; 8(11): 1358-1365.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290>.
- Shackleton M., Fearon ER. Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. Cell. 2009; 138: 822-829.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.08.017>.
- Zhao X., Li L., Starr T.K., et al. Tumor location impacts immune response in mouse models of colon cancer. Oncotarget. 2017; 8(33): 54775-54787.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18423>.
- Ruggeri B.A., Camp F., Miknyoczki S. Animal models of disease: pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery. Biochem Pharmacol. 2014; 87(1): 150-161.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.06.020>.
- Nair D.V., Reddy A.G. Laboratory animal models for esophageal cancer. Vet World. 2016; 9(11): 1229-1232.-DOI: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.1229-1232>.
- Гончарова А.С., Протасова Т.П., Лукбанова Е.А., и др. Разработка метода получения ксеногенной опухолевой модели с использованием пористого металлического скаффолда. Вопросы онкологии. 2021; 67(1): 127-13.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-127-133>. [Goncharova A.S., Protasova T.P., Lukyanova E.A., et al. Development of a method for obtaining a xenogenic tumor model using a porous metal scaffold. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2021; 67(1): 127-133.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-127-133>. (In Rus)].
- Yan S., Jiang H., Fang S., et al. MicroRNA-340 inhibits esophageal Cancer cell growth and invasion by targeting phosphoserine aminotransferase 1. Cell Physiol Biochem. 2015; 37(1): 375-386.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000430361>.
- Liu M., Hu Y., Zhang M.F., et al. MMP1 promotes tumor growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Lett. 2016; 377(1): 97-104.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.034>.
- Yang Q., Wang R., Xiao W., et al. Cellular retinoic acid binding protein 2 is strikingly downregulated in human esophageal squamous cell carcinoma and functions as a tumor suppressor. Plos One. 2016; 11(2): e0148381.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148381>.
- Ip J.C., Ko J.M., Yu V.Z., et al. A versatile orthotopic nude mouse model for study of esophageal squamous cell carcinoma. Biomed Res Int. 2015; 910715.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/910715>.
- Ng H.Y., Ko J.M., Yu V.Z., et al. DESC1, a novel tumor suppressor, sensitizes cells to apoptosis by downregulating

- the EGFR/AKT pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2016; 138(12): 2940-2951.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30034>.
22. Чиж Г.А. Современные возможности прогнозирования метастазирования злокачественных новообразований. Маркеры метастазирования. *Forcipe*. 2019; 1: 31-41. [Chizh G.A. Modern possibilities of predicting metastasis of malignant neoplasms. Markers of metastasis. *Forcipe*. 2019; 1: 31-41. (In Rus)].
 23. Даниленко Е.Д., Белкина А.О., Сысоева Г.М. Модели костных метастазов в экспериментальных исследованиях (обзор). *Биофармацевтический журнал*. 2015; 7(4): 3-13. [Danilenko E.D., Belkina A.O., Sysoeva G.M. Models of bone metastases in experimental studies (review). *Biopharmaceutical Journal*. 2015; 7(4): 3-13. (In Rus)].
 24. Maciejko L., Smalley M., Goldman A. Cancer immunotherapy and personalized medicine: emerging technologies and biomarker-based approaches. *J Mol Biomark Diagn*. 2017; 8(5): 350.-DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-9929.1000350>.
 25. Beca F., Polyak K. Intratumor Heterogeneity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 882: 169-189.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22909-6_7.
 26. Hait W.N. Anticancer drug development: the grand challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9 (4): 253-254.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3144>.
 27. Thibaudeau L., Taubenberger A.V., Holzapfel B.M., et al. Lissueengineered humanized xenograft model of human breast cancer metastasis to bone. *Dis Model Mech*. 2015; 7: 299-309.
 28. Abate-Daga D., Lagisetty K.H., Tran E., et al. A novel chimeric antigen receptor against prostate stem cell antigen mediates tumor destruction in a humanized mouse model of pancreatic cancer. *Hum Gene Ther*. 2014; 25(12): 1003-1012.-DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2013.209>.
 29. Rongvaux A., Willinger T., Martinek J., et al. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. *Nat Biotechnol*. 2014; 32(4): 364-72.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt.2858>.
 30. Zhao Y., Shuen T.W.H., Toh T.B., et al. Development of a new patient-derived xenograft humanised mouse model to study human-specific tumour microenvironment and immunotherapy. *Gut*. 2018; 67(10): 1845-54.-DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315201>.
 31. Chu Y., Hochberg J., Yahr A., et al. Targeting CD20+ aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma by Anti-CD20 CAR mrna-modified expanded natural killer cells in vitro and in NSG Mice. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3(4): 333-44.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0114>.
 32. Smith D.J., Lin L.J., Moon H., et al. Propagating humanized BLT mice for the study of human immunology and immunotherapy. *Stem Cells and Development*. 2016; 25(24): 1863-1873.
 33. Wege A.K., Ernst W., Eckl S., et al. Humanized tumor mice – a new model to study and manipulate the immune response in advanced cancer therapy. *Fnt J Cancer*. 2011; 129: 2194-2206.
 34. Nguyen R., Patel A.G., Griffiths L.M., et al. Next-generation humanized patient-derived xenograft mouse model for pre-clinical antibody studies in neuroblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2021; 70(3): 721-732.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02713-6>.
 35. Scherer S.D., Riggio A.I., Haroun F., et al. An immune-humanized patient-derived xenograft model of estrogen-independent, hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2021; 30; 23(1):100.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01476-x>.
 36. Beaber E., Buist D., Barlow W., et al. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res Arch*. 2014; 74(15): 4078-4089.
 37. Гончарова А.С., Шевченко А.Н., Дашкова И.Р., и др. Методологические аспекты создания ксенотрансплантатов опухолей, полученных от пациентов. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102 (5): 694-702.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-694>. [Goncharova A.S., Shevchenko A.N., Dashkova I.R., et al. Methodological aspects of creating xenografts of tumors obtained from patients. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (5): 694-702.-DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-694>. (In Rus)].
 38. Wang Y., Wang J.X., Xue H., et al. Subrenal capsule grafting technology in human cancer modeling and translational cancer research. *Differentiation*. 2016; 91(4-5): 15-19.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2015.10.012>.
 39. Serna V.A., Kurita T. Patient-derived xenograft model for uterine leiomyoma by sub-renal capsule grafting. *J Biol Methods*. 2018; 5(2): e91.-DOI: <https://doi.org/10.14440/jbm.2018.243>.
 40. Larmour L.I., Cousins F.L., Teague J.A., et al. A patient derived xenograft model of cervical cancer and cervical dysplasia. *Plos One*. 2018; 13(10): e0206539.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206539>.
 41. Priolo C., Agostini M., Vena N., et al. Establishment and genomic characterization of mouse xenografts of human primary prostate tumors. *Am J Pathol*. 2010; 176(4): 1901-1913.-DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090873>.
 42. Zhao H., Nolley R., Chen Z., et al. Tissue slice grafts: an in vivo model of human prostate androgen signaling. *Am J Pathol*. 2010; 177(1): 229-239.-DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090821>.
 43. Qu S., Ci X., Xue H., et al. Treatment with docetaxel in combination with Aneustat leads to potent inhibition of metastasis in a patient-derived xenograft model of advanced prostate cancer. *Brit J Cancer*. 2018; 118(6): 802-812.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.474>.
 44. Tang S., Yang R., Zhou X., et al. Expression of GOLPH3 in patients with non-small cell lung cancer and xenografts models. *Oncology Letters*. 2018; 15(5): 7555-7562.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8340>.
 45. Larmour L.I., Cousins F.L., Teague J.A., et al. A patient derived xenograft model of cervical cancer and cervical dysplasia. *Plos One*. 2018; 13(10): e0206539.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206539>.
 46. Heo E.J., Cho Y.J., Cho W.C., et al. Patient-derived xenograft models of epithelial ovarian cancer for preclinical studies. *Cancer Res. Treat*. 2017; 49(4): 915-926.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2016.322>.
 47. Yu D.S., Lee C.F., Chang S.Y. Immunotherapy for orthotopic murine bladder cancer using bacillus Calmette-Guerin recombinant protein Mpt64. *J Urol*. 2007; 177(2): 738-42.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.074>.
 48. Филоненко Д.В., Андропова Н.В., Трещалина Е.М., и др. Оценка чувствительности к герцептину продкожных ксеногraftов рака молочной железы человека SKBR3 при трансплантации иммунодефицитным мышам Balb/c nude разведения ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. *Российский биотерапевтический журнал*. 2008; 3: 42-48. [Filonenko D.V., Andronova N.V., Treshchalina E.M., et al. Evaluation of sensitivity to herceptin of subcutaneous xenografts of human breast cancer SKBR3 during transplantation

- to immunodeficient mice Balb/c nude breeding of the N. N. Blokhin State Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2008; 3: 42-48. (In Rus)].
49. 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: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03405-8>.
 50. Kopetz S., Desai J., Chan E., et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34): 4032.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.2497>.
 51. Hidalgo M., Amant F., Biankin A.V., et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research. *Cancer Discov*. 2014; 4(9): 998-1013.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0001>.
 52. Byrne A.T., Alferez D.G., Amant F., et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nat Rev Cancer*. 2017; 17(4): 254.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.140>.
 53. Marangoni E., Vincent-Salomon A., Auger N., et al. A new model of patient tumor-derived breast cancer xenografts for preclinical assays. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(13): 3989-3998.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0078>.
 54. Zhang X., Claerhout S., Prat A., et al. A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models. *Can Res*. 2013; 73(15): 4885-4897.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4081>.
 55. Bertotti A., Migliardi G., Galimi F., et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts (“xenopatient”) identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2011; 1(6): 508-523.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0109>.
 56. Nunes M., Vrignaud P., Vacher S., et al. Evaluating patient-derived colorectal cancer xenografts as preclinical models by comparison with patient clinical data. *Can Res*. 2015; 75(8): 1560-1566.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1590>.
 57. Kim M.K., Osada T., Barry W.T., et al. Characterization of an oxaliplatin sensitivity predictor in a preclinical murine model of colorectal cancer. *Mol Cancer Ther*. 2012; 11(7): 1500-1509.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0937>.
 58. Liu Y., Wu W., Cai C., et al. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: technologies and applications. *Sig Transduct Target Ther*. 2023; 8: 160.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01419-2>.
 59. Maru Y., Hippo Y. Current status of patient-derived ovarian cancer models. *Cells*. 2019; 8(5): 505.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8050505>.
 60. Buolamwini J.K. Novel anticancer drug discovery. *Curr Opin Chem Biol*. 1999; 3(4): 500-9.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(99\)80073-8](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(99)80073-8).

Поступила в редакцию 27.07.2023

Прошла рецензирование 12.12.2023

Принята в печать 21.12.2023

Received 27.07.2023

Reviewed 12.12.2023

Accepted for publication 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Хумаири Ахмед Хамид / Al-Humairi Ahmed H. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7545-8567>, SPIN-code: 8688-3027.

Рыбалкина Ольга Юрьевна / Rybalkina Olga Yu. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8577-4520>, SPIN-code: 4844-3174.

Чердынцева Надежда Викторовна / Cherdyntseva Nadezhda V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1526-9013>, SPIN-code: 5344-0990.

Удут Владимир Васильевич / Udut Vladimir V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3829-7132>, SPIN-code: 8645-9815.

