

*А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.А. Ефремова, А.В. Новик, А.Ю. Зозуля, Г.И. Гафтон,
И.А. Балужева*

Оценка эффективности использования тумороидов для индивидуального подбора лекарственной терапии солидных опухолей

ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Подход к лечению злокачественных новообразований, направленный на определение эффективных терапевтических стратегий для каждого пациента, определяет необходимость разработки и использования модельных систем, которые воспроизводят структуру и биологию солидных опухолей человека. В трехмерных культурах сфероидов/тумороидов, представляющих из себя многоклеточные агрегаты малигнизированных клеток, можно создавать интересные межклеточные взаимодействия, градиенты питательных веществ и кислорода, а также клеточную полярность, которая отсутствует в традиционной двухмерной монослойной системе.

Данная работа посвящена сравнительному исследованию *in vitro* жизнеспособности и инвазивных свойств клеток солидных опухолей пациентов под действием химиопрепаратов и их комбинаций с целью оценки эффективности использования 3D-клеточной модельной системы в контексте трансляционной персонализированной медицины.

Основой для создания 3D-клеточных моделей служили культуры клеток солидных опухолей пациентов, которые проходили лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2015–2021 гг. Фрагменты опухолевой ткани были получены интраоперационно: 1 — лейомиосаркома (ЛМС), 1 — рабдомиосаркома (РМС), 1 — синовиальная саркома (СС), 2 — миксофибросаркома (МФС), 2 — остеогенная саркома (ОС), 1 — меланома кожи (МК), 1 — рак молочной железы (РМЖ), (n=9).

Проведенный индивидуальный анализ сравнения эффективности воздействия химиотерапевтических препаратов *in vitro* на опухолевые клетки, имеющие различное происхождение и культивируемые в 2D и 3D-модельных системах, с реально наблюдаемой клинической ситуацией подтверждает, что монослойная культура как тест-система подходит в меньшей степени для подбора и индивидуализации лечения больных злокачественными новообразованиями: трехмерная клеточная система оправдала себя в 77,7% случаев, а монослойная культура — в 44,4% случаев. Комбинация препаратов доксорубин/ифосфамид и паклитаксел существенно ингибировали подвижность в матригеле клеток сфероидов, но не влияли на жизнеспособность опухолевых клеток, что наблюдали во всех случаях, кроме ОС #921 и МК #929.

Культивирование опухолевых клеток в виде сфероидов/тумороидов позволяет использовать их как более адекватную доклиническую модель в качестве индивидуальной предиктивной тест-системы, позволяющей производить персонализированный подбор терапии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, сфероиды, тумороиды, химиорезистентность, доксорубин, ифосфамид, паклитаксел

A.B. Danilova, T.L. Nehkaeva, N.A. Efremova, A.V. Novik, A.U. Zozula, G.I. Gafton, I.A. Baldueva

Assessment of the effectiveness of the use of tumoroids for personalized drug therapies for solid tumors

N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology, St Petersburg, Russia

The approach to the management of malignant tumors, which aims to define the effective curative strategies in each patient, defines the requirement for the elaboration and use of modelling systems that replicate the structures and the biology of human solitary tumors. Three-dimensional cultures of spheroids/tumoroids, which are multi-cell aggregates of malignized cells, can create the intercellular connections of interest, gradients of the nutrients and oxygen, and cell polarity, all of which are absent in the conventional two-dimensional single-layer system.

The present work is dedicated to a comparison study of *in vitro* viability and invasiveness of solid tumor cells of patients under the effect of chemopreparations and their combinations in view of evaluating the efficacy of the 3D-cell modelling system in the translational personalized medicine context.

Cell cultures of patients who were treated at the N.N. Petrov National Medicine Research Center (NMRC) of oncology were used as a basis for the development of 3D-cell models. N.N. Petrov NMRC in 2015–2021. Tumor tissue pieces were acquired intraoperatively: 1 — leiomyosarcoma (LMS), 1 — rhabdomyosarcoma (RMS), 1 — synovial sarcoma (SS), 2 — myxofibrosarcoma (MFS), 2 — osteogenic sarcoma (OS), 1 — skin melanoma (MC), 1 — breast cancer (BC) (n=9).

Our individual comparison of the effectiveness of *in vitro* chemotherapeutic agents against tumor cells of various origins cultivated in 2D and 3D-model systems with real clinically relevant cases confirmed that the monolayer culture as the test system was less adequate for selecting and personalizing the treatment of malignant tumor patients: the 3D cell system proved itself in 77.7% of cases, and the monolayer culture — in 44.4% of cases. The combination of doxorubicin/iforsfamide and paclitaxel significantly suppressed the motility in the matrigel of spheroid cells, but did not affect tumor cell viability, which was seen in all but OS #921 and MC #929 cases.

The cultivation of tumor cells in form of spheroids/tumoroids allows to utilize them as more adequate pre-clinical model as individual predictive test-system, enabling the personalized selection of therapy.

Key words: malignant tumors, spheroids, tumoroids, chemoresistance, doxorubicin, isophosphamide, paclitaxel