



© И.С. Ляшенко, А.С. Гончарова, А.А. Шульга, Д.В. Ходакова,
И.В. Головинов, А.В. Галина, С.В. Гурова, Ю.С. Шатова, Л.Ю. Владимирова

Создание модели тройного негативного рака молочной железы с использованием фрагментов опухолей, полученных от пациентов, и изучение ее ответа на воздействие химиотерапевтическими препаратами

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Inna S. Lyashenko, Anna S. Goncharova, Anna A. Shulga, Darya V. Khodakova, Igor V. Golovinov, Anastasia V. Galina, Sofia V. Gurova, Yuliana S. Shatova, Lyubov Yu. Vladimirova

Development of a Triple-Negative Breast Cancer Model Using Patient-Derived Tumor Fragments and Study of its Response to Exposure to Chemotherapeutic Agents

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Введение. Самым агрессивным и сложным для терапии подтипом РМЖ является тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), что подчеркивает необходимость поиска и разработки новых лекарственных препаратов. Для тестирования эффективности препаратов в качестве модельных систем все чаще используют модели ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDX модели), так как они лучше воспроизводят характеристики человеческих опухолей и их ответ на действие терапии, чем другие типы моделей.

Цель. Создать PDX модель ТНРМЖ и охарактеризовать ее чувствительность к некоторым химиотерапевтическим препаратам для лечения ТНРМЖ, а именно доцетакселу, паклитакселу и цисплатину.

Материалы и методы. Образцы ТНРМЖ были получены от 10 пациентов и имплантированы подкожно иммунодефицитным мышам. Для гистологического исследования выполняли окрашивание гематоксилином и эозином, для иммуногистохимического исследования выполняли окрашивание с использованием антител к рецептору эстрадиола, рецептору прогестерона, рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа. Анализ чувствительности PDX модели ТНРМЖ к препаратам выполняли на 3-ей генерации PDX: группе 1 вводили паклитаксел (5 мг/кг), группе 2 — доцетаксел (1 мг/кг), группе 3 — цисплатин (5 мг/кг), группе 4 (контроль) — физиологический раствор ($n = 7$ для каждой группы). Замеры опухолевых узлов осуществляли дважды в неделю. Полученные данные анализировали при помощи программы STATISTICA 10.0, данные представлены в виде среднего \pm ошибка среднего.

Результаты. В 3 случаях из 10 (30 %) произошло приживание опухолевого материала у иммунодефицитных мышей, однако только одна модель PDX продемонстрировала устойчивый рост в результате последовательных ксенотрансплантаций. Установлено, что полученная модель PDX воспроизводит гистотип и характер экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и рецептора HER2 донорской опухоли. При воздействии доцетакселом, паклитакселом и цисплатином объемы опухолевых узлов составили $290,1 \pm 22,3 \text{ мм}^3$ ($p < 0,05$), $314,3 \pm 20,0 \text{ мм}^3$ и

Introduction. find that triple-negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive and difficult-to-treat subtype of breast cancer (BC), highlighting the need for the discovery and development of new drugs. Patient-derived xenograft (PDX) models are increasingly being used as model systems to test drug efficacy, as they mimic the characteristics of human tumors and their response to therapy better than other types of models.

Aim. To establish a PDX model of TNBC and characterize its sensitivity to several chemotherapeutic drugs used to treat TNBC, namely docetaxel, paclitaxel and cisplatin.

Materials and Methods. TNBC samples were obtained from 10 patients and implanted subcutaneously in immunodeficient mice. Histological examination was performed using hematoxylin and eosin staining and immunohistochemistry using antibodies against estradiol receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor type 2. Analysis of drug sensitivity of the PDX model of TNBC was performed using the 3rd generation PDX: group 1 received paclitaxel (5 mg/kg), group 2 - docetaxel (1 mg/kg), group 3 - cisplatin (5 mg/kg), group 4 (control) - saline ($n = 7$ for each group). Tumor nodes were measured twice a week. The data obtained were analyzed using the STATISTICA 10.0 program; the data are presented as the mean \pm error of the mean.

Results. In 3 out of 10 (30 %) cases, tumor material engraftment occurred in immunodeficient mice, but only one PDX model showed stable growth as a result of successive xenotransplantations. The resulting PDX model was found to reproduce the histotype and expression pattern of estrogen receptors, progesterone receptor and HER2 receptor of the donor tumor. When exposed to docetaxel, paclitaxel and cisplatin, the tumor node volumes were $290.1 \pm 22.3 \text{ mm}^3$ ($p < 0.05$), $314.3 \pm 20.0 \text{ mm}^3$ and $212.3 \pm 19.2 \text{ mm}^3$, respectively, which was significantly less than the control which was $478.1 \pm 50.2 \text{ mm}^3$.

212,3 ± 19,2 мм³ соответственно, что было значимо меньше, чем в контроле, который составил 478,1 ± 50,2 мм³.

Выводы. Полученная PDX модель соответствует подтипу ТНРМЖ и характеризуется чувствительностью к доцетакселу, паклитакселу и цисплатину. Данную PDX модель можно рассматривать в качестве ценного инструмента для исследований эффективности новых терапевтических стратегий против ТНРМЖ.

Ключевые слова: РМЖ; PDX модель; доцетаксел; паклитаксел; цисплатин

Для цитирования: Ляшенко И.С., Гончарова А.С., Шульга А.А., Ходакова Д.В., Головинов И.В., Галина А.В., Гурова С.В., Шатова Ю.С., Владимировна Л.Ю. Создание модели тройного негативного рака молочной железы с использованием фрагментов опухолей, полученных от пациентов, и изучение ее ответа на воздействие химиотерапевтическими препаратами. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 447-455.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2266

✉ Контакты: Шульга Анна Александровна, slip.anka96@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения во всем мире и является основной причиной смерти от рака [1]. Для лечения подтипов РМЖ, экспрессирующих рецептор эстрогена (ER+), рецептор прогестерона (PR+) и рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2+), применяют гормональную и таргетную терапию. Для тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), характеризующегося значительным снижением или отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и рецептора HER2 (ER-, PR-, HER2-), использование гормональной и таргетной терапии, нацеленной на эти рецепторы, является неэффективным, в связи с чем ТНРМЖ сложнее поддается лечению, по сравнению с другими подтипами РМЖ [1, 2].

ТНРМЖ крайне агрессивен и ассоциирован с высоким риском метастазирования, рецидивов и развитием химиорезистентности, что подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических мишеней и разработки новых лекарственных препаратов [3, 4].

Решающее значение для получения надежных результатов исследований, посвященных разработке противоопухолевых препаратов, и корректной трансляции их в клиническую практику, имеет правильный выбор доклинических моделей. Основным препятствием в области разработки противоопухолевых препаратов является ограничение стандартных доклинических моделей, таких как иммортализованные клеточные линии и полученные из них аллографты или ксенографты, выражающееся в отсутствии способности воссоздавать специфические для пациента особенности опухолей [5]. Длительное культивирование иммортализованных клеточных линий в условиях *in vitro* приводит к потере

Conclusion. The resulting PDX model corresponds to the TNBC subtype and is characterized by sensitivity to docetaxel, paclitaxel and cisplatin. This PDX model can be considered a valuable tool for research into the efficacy of new therapeutic strategies against TNBC.

Keywords: breast cancer; PDX model; docetaxel; paclitaxel; cisplatin

For Citation: Inna S. Lyashenko, Anna S. Goncharova, Anna A. Shulga, Darya V. Khodakova, Igor V. Golovinov, Anastasia V. Galina, Sofia V. Gurova, Yuliana S. Shatova, Lyubov Yu. Vladimirova. Development of a triple-negative breast cancer model using patient-derived tumor fragments and study of its response to exposure to chemotherapeutic agents. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 447-455. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2266

определенных клеточных популяций из-за адаптации к росту на пластике и, соответственно, изменению некоторых биологических характеристик [5, 6].

Модели, полученные с использованием клеточных линий, недостаточно точно воспроизводят гетерогенность опухоли человека, неточно отражают реакцию пациентов на лечение и дают недостаточно надежный прогноз относительно эффективности противоопухолевых препаратов в доклинических исследованиях [6]. Для преодоления этих ограничений были разработаны ксенотрансплантаты, полученные путем прямой имплантации свежих образцов опухолевой ткани от пациентов иммунодефицитным мышам. Было обнаружено, что ксенотрансплантаты, полученные от пациентов, или, как их еще называют PDX-модели (patient-derived xenograft), довольно точно воспроизводят характер ответа опухолей пациентов на терапевтические агенты [7, 8]. Несмотря на то, что в PDX-моделях после нескольких пассажей человеческий стромальный компонент опухоли заменяется на мышиную строму, геномные профили опухолей остаются стабильными [9]. Это позволяет рассматривать PDX как доклинические модельные системы, которые достаточно точно воспроизводят биологию опухолей человека, что облегчает трансляцию результатов доклинических исследований в клиническую практику [9, 10]. В связи с этим важное значение имеет создание PDX моделей для дальнейшего их использования в качестве исследовательской платформы как при тестировании новых противоопухолевых препаратов, так и для изучения фундаментальных аспектов канцерогенеза. Цель данного исследования — создать PDX модель ТНРМЖ и охарактеризовать ее чувствительность к некоторым химиотерапевтическим препаратам для лечения ТНРМЖ, а именно доцетакселу, паклитакселу и цисплатину.

Материалы и методы

Образцы ТНРМЖ были получены от 10 пациенток, обратившихся в отделение опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. От всех пациенток было получено письменное информированное согласие на передачу биологического материала.

В работе использовали 64 иммунодефицитных мыши линии Balb/c Nude (самки, возраст — 5–6 нед.). Мышей содержали в SPF-блоке вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в ИВК-системе в помещении с контролируемыми параметрами воздуха (влажность — 50–65 %, температура — 21–27 °С), стерилизованные автоклавированием корм и вода предоставлялись *ad libitum*. Все экспериментальные работы и процедуры выполняли с соблюдением этических принципов, установленных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Для создания PDX моделей ТНРМЖ опухолевые образцы, полученные от пациентов, доставляли в SPF-виварий в специальной транспортной среде, состоящей из DMEM и 10 % FBS. Затем образцы разделяли на более мелкие фрагменты размером примерно $2 \times 2 \times 1$ мм. Предварительно наркотизированным мышам имплантировали гетеротопически (подкожно в правый бок) по одному такому фрагменту для получения 1-ой генерации PDX. Далее выполняли последовательную ксенотрансплантацию для получения ксенотрансплантатов 2-го и 3-го пассажа.

Для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования фрагменты опухолей фиксировали в 10 % формалине в течение 24 ч., затем осуществляли проводку согласно стандартному протоколу и заключали в парафиновый блок, затем делали срезы, которые в дальнейшем подвергали депарафинизации и окрашиванию. Для гистологического исследования проводили окрашивание гематоксилином и эозином. Для ИГХ исследования окрашивание выполняли с использованием следующих антител: ER (клон SP1), Cell Marque разведение 1:100; PR (клон SP2), DBS разведение 1:100; HER2/neu (клон 4B5), Ventana Roche RTU. Экспрессию ER и PR определяли по окрашиванию ядер, при оценке Her2/neu анализировали полное или частичное мембранное окрашивание.

Анализ чувствительности PDX модели ТНРМЖ к препаратам выполняли на 3-ей генерации PDX. Для создания 3-й генерации PDX ТНРМЖ мышам подкожно имплантировали опухолевые фрагменты 2-ой генерации PDX

ТНРМЖ. По достижению опухолевыми узлами размеров 70–100 мм³ мыши были разделены на 4 группы ($n = 7$ для каждой группы): группе 1 вводили паклитаксел в дозе 5 мг/кг, группе 2 вводили доцетаксел в дозе 1 мг/кг, группе 3 вводили цисплатин в дозе 5 мг/кг, группе 4 (контрольная группа) вводили физиологический раствор в объеме 200 мкл. Все препараты вводили животным интраперитонеально дважды в неделю в течение трех недель. После последнего введения препаратов наблюдения за животными и замеры опухолевых узлов выполняли в течение еще одной недели.

Замеры опухолевых узлов осуществляли дважды в неделю при помощи штангенциркуля. Определение объемов опухолевых узлов определяли по формуле: $V = LW^2/2$, где L и W — линейные размеры опухолей. Полученные данные анализировали при помощи программы STATISTICA 10.0, данные представлены в виде среднего \pm ошибка среднего.

Результаты

Для данного исследования образцы опухолей были получены от пациенток с ТНРМЖ, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в ходе выполнения биопсии и при выполнении хирургического этапа лечения и имплантированы в течение 30 мин. после получения образца. Для каждой ксенотрансплантации опухолевого материала, полученного от одной пациентки, использовали группу из трех иммунодефицитных мышей. Для четвертой процедуры ксенотрансплантации использовали шесть иммунодефицитных мышей ($n = 3$ для имплантации биопсийных образцов и $n = 3$ имплантации хирургических образцов). Характеристики пациенток и оценка результатов ксенотрансплантации опухолевого материала приведены в таблице.

Средний возраст пациенток-доноров образцов ТНРМЖ составил 60,2 (от 39 до 80 лет). У 50 % (5 из 10) больных были обнаружены метастазы в лимфатических узлах, при этом больных с отдаленным метастазированием в группе пациенток-доноров опухолевого материала не было. Все образцы для выполнения ксенотрансплантаций были получены из тканей первичных опухолей, ткань из метастазов не использовали в данной работе. У 30 % (3 из 10) больных опухоль была локализована в левой молочной железе, у 70 % (7 из 10) доноров — в правой молочной железе. Гистологически опухоли были определены как инвазивные карциномы неспецифического типа, при этом 30 % (3 из 10) были представлены умереннодифференцированными формами опухоли и 70 % (7 из 10) были низкодифференцированными. При ксенотрансплантации образцов

Таблица. Клинические характеристики пациенток с ТНРМЖ и оценка результатов ксенотрансплантации опухолевого материала при создании PDX модели ТНРМЖ

№ пациента	Возраст	Способ получения образца	Локализация опухоли	Стадия TNM	Гистология	Результаты имплантаций (кол-во успешных имплантаций/ общее кол-во имплантаций)
1	61	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N0M0	Инвазивная дольковая карцинома G3	0/3
2	67	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3, с умеренной лимфоидной инфильтрацией	0/3
3	80	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3, с инвазией в лимфатические сосуды	1/3
4	71	Биопсия и хирургический этап лечения	Рак правой молочной железы	T4N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3	1/3 (для биопсийного образца) 2/3 (для хирургического образца)
5	39	биопсия	Рак левой молочной железы	T4N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3, с фиброзом стромы очаговой лимфоидной инфильтрацией	0/3
6	61	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N0M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3, с десмоплазией стромы	0/3
7	51	биопсия	Рак правой молочной железы	T1N0M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G2	0/3
8	73	биопсия	Рак левой молочной железы	T2N1M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G3 с участками гиалиноза стромы	0/3
9	50	биопсия	Рак правой молочной железы	T2N0M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G2	1/3
10	49	биопсия	Рак левой молочной железы	T2N0M0	Инвазивная карцинома неспецифического типа G2	0/3

Table. Clinical characteristics of patients with TNBC and evaluation of the results of tumor material xenotransplantation when creating a PDX model of TNBC

Patient No.	Age	Method of obtaining sample	Tumor localization	TNM stage	Histology	Results of implantations (number of successful implantations/ total number of implantations)
1	61	biopsy	Cancer of the right breast	T2N0M0	Invasive lobular carcinoma G3	0/3
2	67	biopsy	Cancer of the right breast	T2N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3, with moderate lymphoid infiltration	0/3
3	80	biopsy	Cancer of the right breast	T2N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3, with invasion of lymphatic vessels	1/3
4	71	Biopsy and surgical stage of treatment	Cancer of the right breast	T4N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3	1/3 (for biopsy sample) 2/3 (for surgical specimen)
5	39	biopsy	Cancer of the left breast	T4N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3, with stromal fibrosis and focal lymphoid infiltration	0/3
6	61	biopsy	Cancer of the right breast	T2N0M0	Invasive carcinoma of no special type G3, with stromal desmoplasia	0/3
7	51	biopsy	Cancer of the right breast	T1N0M0	Invasive carcinoma of no special type G2	0/3
8	73	biopsy	Cancer of the left breast	T2N1M0	Invasive carcinoma of no special type G3 with areas of stromal hyalinosis	0/3
9	50	biopsy	Cancer of the right breast	T2N0M0	Invasive carcinoma of no special type G2	1/3
10	49	biopsy	Cancer of the left breast	T2N0M0	Invasive carcinoma of no special type G2	0/3

опухолей, полученных от больных с ТНРМЖ, в 30 % случаев (3 из 10) произошло приживление опухолевого материала и образование опухолевых узлов у иммунодефицитных мышей. Однако далее выполненная последовательная ксенотрансплантация позволила показать, что только один из трех PDX продемонстрировал способность к устойчивому росту при создании последовательных генераций PDX.

Гистологическое и ИГХ исследования показали, что полученный PDX воспроизводит гистотип донорской опухоли (рис. 1). Опухоль пациентки гистологически была определена как карцинома G3 с инвазивным ростом, солидного, местами железистоподобного строения, опухолевый образец, полученный от PDX

модели, воспроизводил гистотип донорской опухоли и также соответствовал карциноме G3. Кроме того, PDX воспроизводит характер экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и рецептора HER2 (ER-, PR-, HER2-), т. е. как и первичная опухоль, представляет собой ТНРМЖ (рис. 1).

Для дальнейшего использования полученной модели в трансляционных исследованиях крайне важно понимание, является ли данная модель чувствительной или резистентной к химиотерапевтическим препаратам. В связи с этим было выполнено исследование динамики роста опухолевых узлов PDX модели ТНРМЖ при воздействии препаратами доцетаксел, паклитаксел и цисплатин (рис. 2).

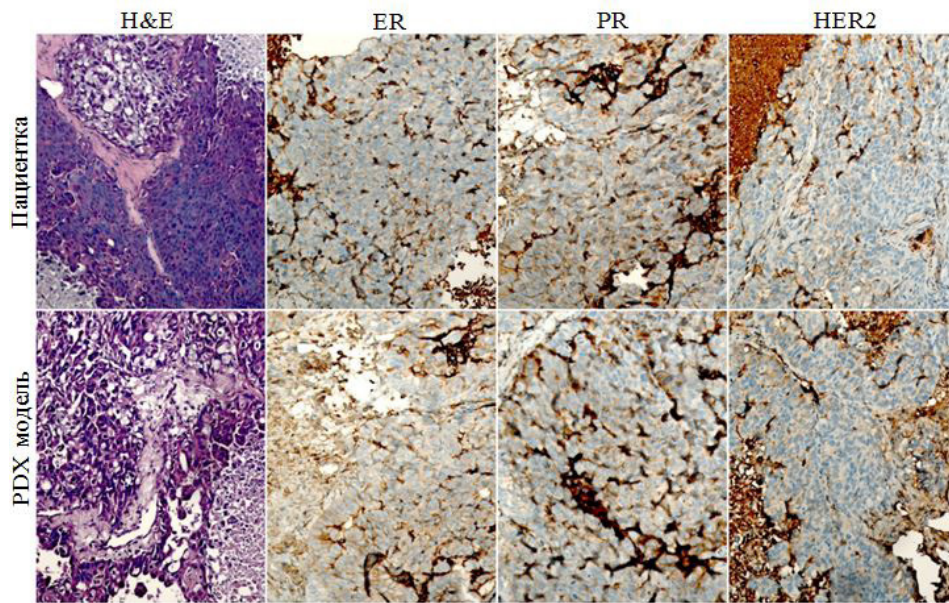


Рис. 1. Гистологические и ИГХ препараты пациентки с ТНРМЖ и соответствующего ей PDX-ТНРМЖ (3-я генерация)

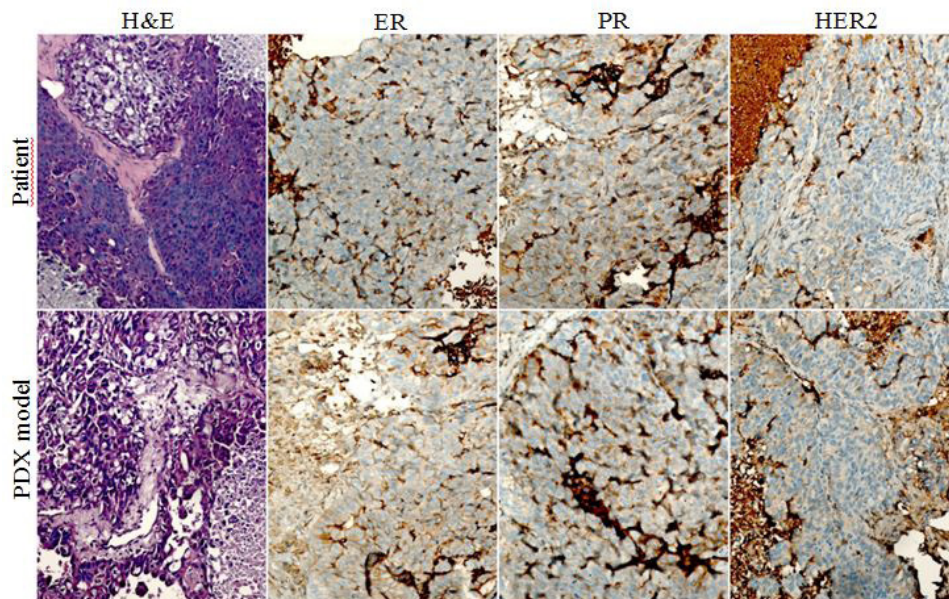


Fig. 1. Histological and IHC preparations of a patient with TNBC and the corresponding PDX-TNBC (3rd generation)

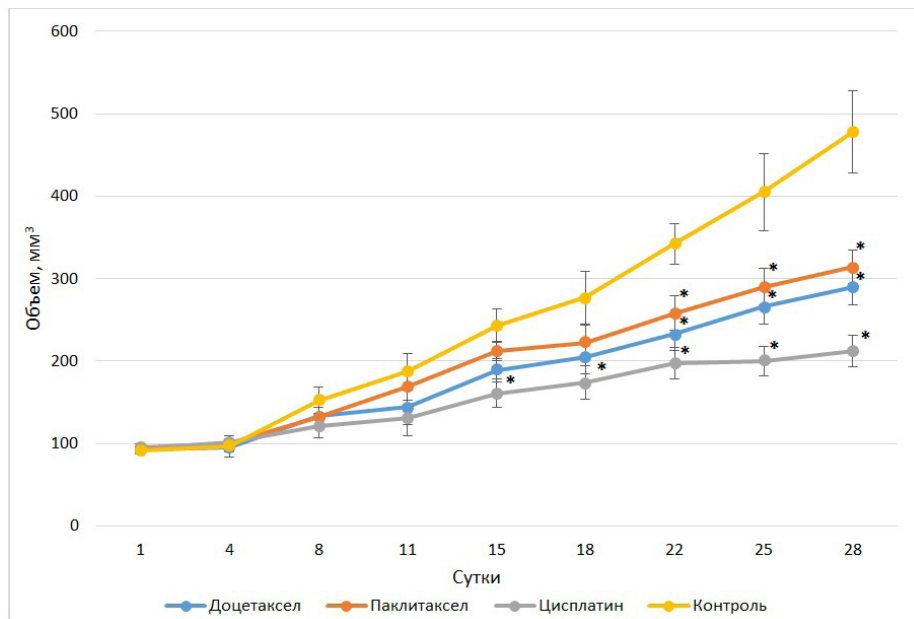


Рис. 2. Динамика роста опухолевых узлов PDX-ТНРМЖ при воздействии препаратами доцетаксел, паклитаксел и цисплатин

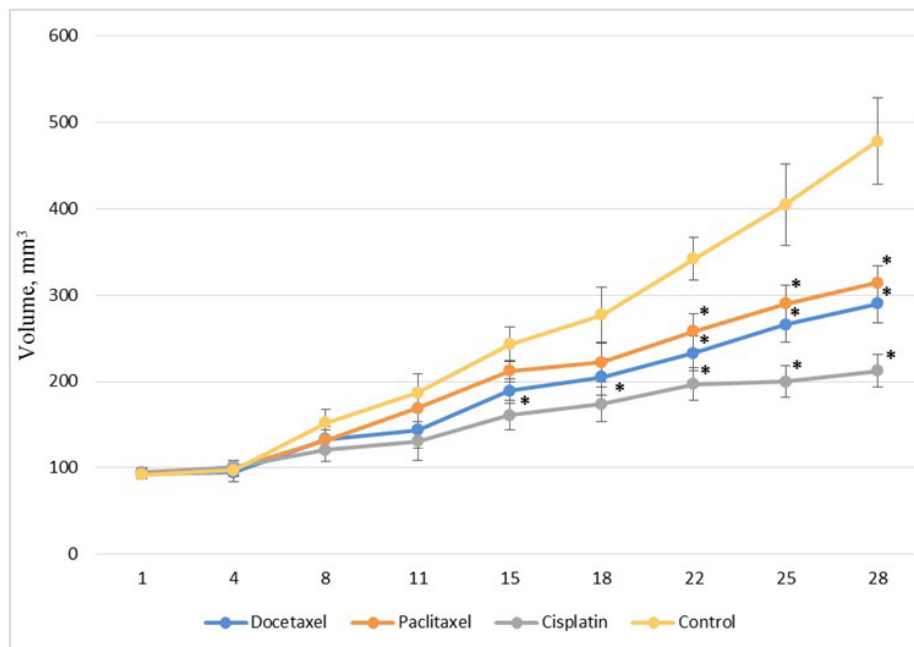


Fig. 2. Dynamics of tumor node growth in PDX-TNBC under the influence of docetaxel, paclitaxel and cisplatin

На момент окончания эксперимента наибольшее среднее значение объемов опухолевых узлов соответствовало контрольной группе — $478,1 \pm 50,2$ мм³. В группе с введением доцетаксела среднее значение опухолевых узлов было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, что составило $290,1 \pm 22,3$ мм³ ($p < 0,05$), в группе с введением паклитаксела средний объем опухолей составил $314,3 \pm 20,0$ мм³, что было также значимо меньше значений контрольной группы ($p < 0,05$). В группе с введением цисплатина среднее значение составило $212,3 \pm 19,2$ мм³, что было также значимо меньше, чем в контроле ($p < 0,05$).

Статистически значимо более низкие значения объемов опухолевых узлов в группах с введением доцетаксела, паклитаксела и цисплатина, в сравнении с объемами опухолевых узлов контрольной группы позволяет охарактеризовать данную PDX модель как чувствительную к этим препаратам.

Обсуждение

Известно, что PDX модели способны более точно воспроизводить биологические характеристики человеческих опухолей, по сравнению с другими модельными системами [11, 12].

В связи с этим PDX модели принято рассматривать в качестве наиболее предпочтительных экспериментальных объектов для доклинического тестирования лекарственных препаратов. Учитывая эти факты, нами были выполнены работы по созданию PDX моделей для трансляционных исследований. Известно, что для генерации PDX моделей используют фрагменты опухолей пациентов, полученные как в ходе хирургического этапа лечения, так и биопсийные образцы [13]. В данном исследовании для ксенотрансплантации использовали в основном биопсийные образцы. Этот выбор продиктован тем, что при ТНPMЖ в качестве первого этапа лечения рекомендована неoadьювантная химиотерапия, вследствие чего ожидается снижение потенциала к росту опухолевых клеток и биологический материал, полученный для ксенотрансплантации в ходе следующего после химиотерапии хирургического этапа лечения, вероятнее всего, не будет способен к формированию и активному росту опухоли у животных-реципиентов. Однако в одной из 10 процедур была выполнена ксенотрансплантация (№ 4) как биопсийного образца, так и ткани, полученной в ходе операции вследствие отказа пациентки от неoadьювантной химиотерапии. Согласно полученным нами результатам, эффективность ксенотрансплантации составила 30 % (3/10), что в целом сопоставимо с показателями, полученными другими научными коллективами. Данные, полученные в работе А. Katsiampoura и соавт. (2017), показали, что для биопсийных образцов эффективность приживления составила 30 % [14]. М.С. Hernandez и соавт. (2019) продемонстрировали, что эффективность приживления биопсийных и хирургических образцов составила 14 % и 73 % соответственно [15]. В публикации К.Р. Guillen и соавт. (2022), демонстрирующей опыт работы по созданию коллекции PDX PMЖ, было показано, что результативность приживления ТНPMЖ составила 58 % для первичных опухолей и 85 % для метастазов, при этом ткань для ксенотрансплантации была представлена хирургическими образцами, а показатель приживления образцов из биопсии первичных опухолей ТНPMЖ составил 29 % [16].

Учитывая тот факт, что любая модельная система характеризуется широким перечнем биологических аспектов, которые могут продемонстрировать как сходство, так и различия с реальными человеческими опухолями, необходимо подтверждение того, что сгенерированная модель воспроизводит основные клинические характеристики опухоли. Для этого нами было выполнено гистологическое и ИГХ исследования, которые подтвердили, что данная модель сохранила клинически значимые характеристики

исходной донорской опухоли, а именно гистотип и отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и рецептора HER2 (ER-, PR-, HER2-), т. е. соответствует подтипу ТНPMЖ.

Для трансляционной медицины приоритетное значение имеет правильный выбор модельного объекта. Проверка опухолевой модели на чувствительность или резистентность к химиопрепаратам является одним из важнейших критериев, характеризующих PDX модель и определяющих варианты ее использования. В связи с этим мышей с PDX ТНPMЖ подвергли воздействию препаратов доцетаксел, паклитаксел и цисплатин, во всех трех группах отмечали статистически значимо более низкие значения объемов опухолевых узлов, по сравнению с контролем, что позволяет охарактеризовать полученную нами модель PDX ТНPMЖ как чувствительную к этим препаратам.

Предварительная оценка чувствительности PDX к известным препаратам позволяет получить обоснование выбора той или иной модели для дальнейших исследований. Кроме того, характер ответа модели на терапию, позволяющий охарактеризовать ее как чувствительную или резистентную, и последующий анализ данных может стать ключом к пониманию, какие именно механизмы делают опухоль толерантной или устойчивой к препаратам, что может иметь крайне важное значение для разработки новых стратегий терапии.

Заключение

В ходе данной работы нами была получена PDX модель ТНPMЖ, сохраняющая основные клинические характеристики исходной донорской опухоли, а именно гистотип и отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2. Тестирование на восприимчивость к химиопрепаратам показало, что полученную модель PDX ТНPMЖ можно оценить, как чувствительную к доцетакселу, паклитакселу и цисплатину. Способность PDX моделей воспроизводить особенности человеческих опухолей позволяет рассматривать их как важный инструмент для исследований эффективности препаратов, для лучшего понимания биологии опухолей, а также использовать PDX в качестве платформы для реализации персонализированных подходов к лечению пациентов.

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 work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 19/123 от 03.08.2021 г.).

Compliance with the rules of bioethics

The ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes. ETS 123. The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health (Protocol No. 19/123 of 03.08.2021).

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting, editing, checking and approval of the text.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Matossian M.D., Giardina A.A., Wright M.K., et al. Patient-derived xenografts as an innovative surrogate tumor model for the investigation of health disparities in triple negative breast cancer. *Women's Health Reports*. 2020; 1(1): 383-392. URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1089/whr.2020.0037>.
- Derakhshan F., Reis-Filho J.S. Pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2022; 17(1): 181-204.-DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238.
- Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(3): 217-226.-DOI: 10.1056/NEJMoa2202809.
- Powell R.T., Rinkenbaugh A.L., Guo L., et al. Targeting neddylation and sumoylation in chemoresistant triple negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2024; 10(1): 37.-DOI: 10.1038/s41523-024-00644-4.
- Lee M.W., Miljanic M., Triplett T., et al. Current methods in translational cancer research. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2021; 40: 7-30.-DOI: 10.1007/s10555-020-09931-5
- Zeng M., Ruan Z., Tang J., et al. Generation, evolution, interfering factors, applications, and challenges of patient-derived xenograft models in immunodeficient mice. *Cancer Cell International*. 2023; 23(1): 120.-DOI: 10.1186/s12935-023-02953-3.
- Roy S., Whitehead T.D., Li S., et al. Co-clinical FDG-PET radiomic signature in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2022; 49(2): 550-562.-DOI: 10.1007/s00259-021-05489-8.
- Vaklavas C., Matsen C.B., Chu Z., et al. TOWARDS study: Patient-derived xenograft engraftment predicts poor survival in patients with newly diagnosed triple-negative breast cancer. *JCO Precision Oncology*. 2024; 8: e2300724.-DOI: 10.1200/PO.23.00724.
- Matossian M.D., Burks H.E., Bowles A.C., et al. A novel patient-derived xenograft model for claudin-low triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 169(2): 381-390.-DOI: 10.1007/s10549-018-4685-2.
- Ляшенко И.С., Романова М.В., Гончарова А.С., et al. Сравнительная характеристика ортотопической и гетеротопической моделей in vivo рака молочной железы человека. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024; 5(1): 25-33.-DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-3. [Lyashenko I.S., Romanova M.V., Goncharova A.S., et al. Evaluation of engraftment and growth dynamics of orthotopic and heterotopic in vivo models of human breast cancer. *South Russian Journal of Cancer = Yuzhno-Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2024; 5(1): 25-33.-DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-3 (in Rus)].
- Na D., Moon H.G. Patient-derived xenograft models in breast cancer research. *Translational Research in Breast Cancer*. 2021; 1187: 283-301. -DOI: 10.1007/978-981-32-9620-6_14.
- Кит О.И., Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р., et al. Ксеногенные модели рака молочной железы человека в экспериментальных исследованиях. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 6: 184-184. [Kit O.I., Vaschenko L.N., Dashkova I.R., et al. Xenogenic models of human breast cancer in experimental studies. *Modern Problems of Science and Education = Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2019; 6: 184-184. (in Rus)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29229>.
- Idrisova K.F., Simon H.U., Gomzikova M.O. Role of patient-derived models of cancer in translational oncology. *Cancers*. 2022; 15(1): 139.-DOI: 10.3390/cancers15010139.
- Katsiampoura A., Raghav K., Jiang Z.Q., et al. Modeling of patient-derived xenografts in colorectal cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2017; 16(7): 1435-1442.-DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0721.
- Hernandez M.C., Bergquist J.R., Leiting J.L., et al. Patient-derived xenografts can be reliably generated from patient clinical biopsy specimens. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019; 23: 818-824.-DOI: 10.1007/s11605-019-04109-z.
- Guillen K.P., Fujita M., Butterfield A.J., et al. A human breast cancer-derived xenograft and organoid platform for drug discovery and precision oncology. *Nature Cancer*. 2022; 3(2): 232-250.-DOI: 10.1038/s43018-022-00337-6.

Поступила в редакцию / Received / 06.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Инна Сергеевна Ляшенко / Inna S. Lyashenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-9550>, SPIN: 5074-2896, AuthorID: 1165761.

Анна Сергеевна Гончарова / Anna S. Goncharova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424, Scopus Author ID: 57215862139.

Анна Александровна Шульга / Anna A. Shulga / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1125-2897>, eLibrary SPIN: 6457-4451.

Дарья Владиславовна Ходакова / Darya V. Khodakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>, SPIN: 8718-3983, AuthorID: 1056414, Scopus Author ID: 57221463056.

Игорь Викторович Головинов / Igor V. Golovinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-6904>, eLibrary SPIN: 6159-5123.

Анастасия Владимировна Галина / Anastasia V. Galina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>, eLibrary SPIN: 9171-4476, AuthorID: 1071933, Scopus Author ID: 57221460594.

Софья Валерьевна Гурова / Sofia V. Gurova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9747-8515>, eLibrary SPIN: 5413-6901.

Юлиана Сергеевна Шагова / Yuliana S. Shatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573, AuthorID: 294376.

Любовь Юрьевна Владимирова / Lyubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, eLibrary SPIN: 4857-6202, Scopus Author ID: 7004401163, Researcher ID (WOS): U-8132-2019.

