

О.И. Кут, А.С. Гончарова, С.Ю. Ткачев, Т.П. Протасова

Методы моделирования увеальной меланомы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Увеальная меланома представляет собой серьезный вызов для медицины ввиду ее высокой способности к метастазированию, приводящему к смерти пациентов. Усовершенствование стратегий лечения возможно благодаря использованию адекватных опухолевых моделей, позволяющих глубже изучить патогенетические аспекты возникновения и прогрессирования этого заболевания. К методам моделирования опухоли можно отнести сингенную имплантацию клеточных культур кожной меланомы, ксеногенную трансплантацию клеток кожной или увеальной меланомы человеческого и животного происхождения, имплантацию фрагментов опухолевого материала пациентов, а также получение индуцированных опухолей, осуществляемое на лабораторных животных. В настоящем обзоре представлены основные сведения о способах моделирования данного заболевания, а также описаны преимущества, недостатки и особенности различных методик.

Ключевые слова: увеальная меланома, меланома хориоидеи, ксенографт, ортотопические модели опухоли, животные модели, обзор

Введение

Увеальная меланома – злокачественное новообразование, которое формируется из меланоцитов сосудистой оболочки глаза [45]. Эта разновидность опухолей относится к достаточно редким заболеваниям, возникающим с частотой примерно 6 случаев на миллион человек [2, 3, 13, 17]. Несмотря на некоторое сходство с кожной, увеальная меланома имеет свои патогенетические отличия. Так, если для меланомы кожи наиболее характерны мутации в генах BRAF, NRAS и KIT [44], то в случае увеальной – в основном, в GNAQ и GNA11, а мутация в гене BRAF, напротив, довольно редка [7]. Но, как и кожная, увеальная меланома также способна метастазировать, причем начиная с самых ранних стадий [45, 46].

Для лучшего изучения патогенеза и разработки новых методов лечения требуются опухолевые модели, наиболее полно отражающие характеристики этого заболевания. Необходимо

также стремиться к тому, чтобы смоделированные на животном патологические процессы были максимально приближены к происходящим в организме больного, поскольку без этого невозможно адекватно экстраполировать полученные данные [6, 11]. Патогенез злокачественных новообразований наиболее точно воспроизводят ксенотрансплантаты, полученные из клеточных культур либо напрямую от пациента [20, 23]. В настоящий момент, исследователями по всему миру широко используются ксеногенные и сингенные модели колоректального рака, рака пищевода, рака молочной железы, рака легких и других новообразований [1, 11, 12, 27]. Что касается увеальной меланомы, то в настоящее время исследователи работают с различными вариантами опухолевых моделей, используя в том числе и клетки меланомы кожи, поскольку сталкиваются с определенными ограничениями [7, 11, 50].

По имеющимся данным увеальная меланома может спонтанно возникать у лошадей [14], крупного рогатого скота [43], домашних кошек [40], собак [58], кур [41], но не наблюдалась у мышей, которые по многим причинам являются одними из наиболее удобных лабораторных животных. Работы по созданию опухолевых моделей проводятся с использованием как сингенного [16, 21], так и ксеногенного [34] опухолевого материала существующих культур клеток человеческой меланомы либо опухолевого материала, полученного от пациентов [30] для последующей трансплантации лабораторным животным [11, 50]. Важным аспектом является выбор локализации имплантации опухолевого материала. Инокуляцию клеток увеальной меланомы в переднюю или заднюю камеру глаза применяют для моделирования первичного опухолевого процесса. Гетеротопическое введение клеток опухоли, например, путем инъекции в селезенку, печень, хвостовую вену или в сердце позволяет моделировать процесс метастазирования [11, 38, 50, 59].

Сингенные опухолевые модели

Значительным преимуществом сингенных опухолевых моделей является возможность использования иммунокомпетентных животных,

что позволяет раскрыть принципы взаимодействия между иммунной системой хозяина и опухолью [7, 60]. Наиболее распространенной из них является мышьяная модель, для создания которой применяют клетки меланомы B16 [16, 21, 60], полученной из спонтанно возникающей меланомы кожи мышей линии C57BL/6 [18]. Опухолевые клетки вводят в переднюю или заднюю камеру глаза мыши с помощью микроинъекции, моделируя злокачественное поражение различных частей увеального тракта [16, 21]. Используют различные субпопуляции клеточной линии B16, например F10 и LS9, а также клетки кожной меланомы линии HCmel12, обладающие разной метастатической активностью [21, 28, 36]. Описаны опыты использования клеток линии B16LS9 для моделирования метастазирования увеальной меланомы в печень [16, 60]. Сингенные ортотопические модели могут быть также использованы для изучения иммунологических аспектов развития опухоли [7, 20].

Ксеногенные модели увеальной меланомы

Наиболее актуальным на сегодняшний день остается получение ксеногенных моделей, основанных на использовании клеток человеческой увеальной меланомы, поскольку они воспроизводят генетические, гистологические и другие особенности опухолевого процесса, возникающего и развивающегося в организме больного [11, 50]. Одним из способов создания таких моделей является ортотопическая трансплантация ксеногенных клеток линий человеческой увеальной меланомы иммунодефицитным животным [50]. Впервые J. Kan-Mitchell et al. осуществили введение в переднюю камеру глаза суспензии клеток увеальной меланомы человека линиями OCM-1 и OCM-2 кроликам с индуцированным иммунодефицитом [25]. Кролики являются удобной моделью для изучения увеальной меланомы благодаря крупному размеру глазных яблок, что значительно облегчает проведение осмотра и различных манипуляций, в том числе фотодинамической терапии [19]. Однако на сегодняшний день единственным способом достижения иммуносупрессии у кроликов является использование циклоспорина-А, который вызывает тяжелые побочные эффекты, зачастую вызывающие гибель животных [31, 50]. J.L. Ordonez et al. показали, что после прекращения введения циклоспорина митотическая активность, а также рост и инвазия опухоли в окружающие ткани заметно снижаются [37].

A.J. Mueller et al. предложили использовать в качестве реципиентов для ксенотрансплантации увеальной меланомы иммунодефицитных мышей линии SCID. Ими была получена ортото-

пическая опухоль в результате субретинальной инъекции подопытным животным суспензии клеток увеальной меланомы линии OCM1 [34]. В дальнейшем было показано, что для орто-, экто- и гетеротопической ксенотрансплантации можно использовать клетки других линий человеческой увеальной меланомы: UMT2 и UMT42 [51], Mel290 [56, 62], OCM3, OCM8, MEL202, OM431, OMM1,5, OMM2,3 [56], C918 [10], MUM2B [52], получая таким образом рост опухоли внутри глаза либо метастазы. В качестве объекта для моделирования опухолевого процесса используют мышей линий SCID [34], BALB/c Nude [51, 59], NOD SCID (NSG) [54], крыс линии WAG/RijHs-rnu [10], эмбрионы рыб *Danio rerio* [53].

Создавая ксеногенные опухолевые модели, следует учитывать существующие различия между клеточными линиями человеческой увеальной меланомы. Так, у линий Mel285 и Mel290 отсутствуют мутации генов GNAQ/GNA11, которые обнаружены у 85% больных с этой опухолью. В клетках линий OCM1, OCM3, OCM8, SP6.5 и MUM2c имеется мутация в гене BRAF [7], что является типичным для кожной меланомы [44]. Моносомия 3-й хромосомы является одним из важнейших прогностических факторов, влияющих на течение увеальной меланомы [45]. Между тем, отмечается лишь несколько случаев ее выявления в культуре клеток различных линий [8], например, UPM1-1 и UPM1-2, у которых этот признак встречается чаще.

Инактивация онкосупрессорного гена VAP1 увеличивает риск развития метастазов увеальной меланомы. Для многих линий такая мутация свойственна изначально, а для получения ее в клетках линий OCM1A, 92.1, Mel290 исследователи вынуждены применять нокдаун VAP1. Подавление экспрессии этого гена не вызывает развития опухоли *in vitro*, но приводит к нарушению регуляции генов MITF, TRPM1, TYR, DCT, участвующих в программе дифференцировки меланоцитов, а также к стабильной активации стволового фактора NANOG. Популяция таких самообновляемых, дифференцирующихся и устойчивых к химиотерапии клеток была обнаружена в линиях увеальной меланомы Mel270 и OMM2.5 [8].

Модели метастазирования увеальной меланомы

Увеальная меланома способна метастазировать на ранних стадиях заболевания, что является причиной высокой смертности пациентов [4, 46]. Согласно имеющимся данным, чаще всего отмечается метастазирование этой опухоли в печень как основной орган-мишень [4, 32]. Агрес-

сивное течение заболевания, а также отсутствие эффективной терапии определяют высокую актуальность разработки метастатических моделей [7, 46, 50]. Для этого существует несколько способов. Во-первых, это интраокулярное введение агрессивной культуры клеток увеальной [56] либо кожной [16, 61] меланомы, склонной к метастазированию. Во-вторых, для имитирования гематогенной диссеминации с образованием микрометастазов в печени осуществляют инъекции взвеси клеточной культуры увеальной меланомы в хвостовую вену иммунодефицитных мышей [59]. Третьим способом создания метастатической модели является введение культуральных клеток непосредственно в паренхиму печени либо в селезенку [38]. Наконец, для моделирования эктопического метастазирования клетки увеальной меланомы имплантируют непосредственно под кожу [59].

Пациентоподобные ксенографты увеальной меланомы

Ксенографты, полученные из опухолевого материала пациентов, представляют особый интерес, так как максимально возможно отражают биологию злокачественных клеток человека-донора. Опухолевый материал, полученный в ходе биопсии или хирургической резекции, имплантируют животному-реципиенту в виде фрагментов или суспензии клеток, иногда вместе с гидрогелем (например, Matrigel), человеческими фибробластами или стволовыми клетками, подкожно либо ортотопически [20, 23]. В случае ортотопического внедрения ксенотипического материала его микроокружение будет максимально приближено к естественному, что позволит смоделировать и опухоле-стромальные взаимодействия. Последнее обстоятельство приобретает особую важность в свете представлений об элементах опухолевого микроокружения как объектах таргетной терапии [22, 49]. Именно поэтому ортотопическая трансплантация опухолевого материала является более релевантной нежели подкожная, поскольку воспроизводит изначальное микроокружение опухоли [20]. Недостатками этого способа моделирования являются большая трудоемкость, необходимость наличия жизнеспособного биопсийного материала, а также относительная сложность проведения манипуляций по подготовке трансплантируемого материала [23, 50].

Реципиентами для ксенотрансплантации увеальной меланомы, полученной от пациентов, служат иммунодефицитные мыши, однако в настоящий момент описаны случаи использования только мышей линии SCID [30, 35]. Несмотря на относительно малый опыт применения этой тех-

нологии, было выявлено, что полученные ксенографты воспроизводят такие характеристики донорской опухоли, как мутации GNAQ/GNA11 и моносомия 3-й хромосомы [35]. С. Laurent et al. установили, что эти признаки способны сохраняться и при длительных пассажах полученной культуры клеток [30]. Благодаря такому сходству эти животные модели являются наиболее близкими по своим характеристикам к опухоли, возникающей у человека [30, 35, 50] и могут быть использованы для разработки и апробации новых методов лечения данного заболевания. Также пациентоподобные модели являются перспективным инструментом для персонализированной медицины, где животные могут выступать в роли «аватара» конкретного пациента [23].

Другие способы моделирования увеальной меланомы

В настоящее время предпринимаются попытки получить модели увеальной меланомы, используя трансгенных животных. Так, у мышей линии RET.AAD отмечена гиперплазия тканей организма, содержащих меланоциты, с ранней диссеминацией опухолевых клеток в близлежащие и отдаленные органы. Поскольку первичные патологические изменения в меланоцитах могут происходить и в сосудистой оболочке глаза, этих животных можно рассматривать в качестве потенциального объекта для изучения интересующей нас опухоли [50]. S. Schiffner et al. описали линию трансгенных мышей Tg(Grm1) со спонтанной меланомой кожи, метастазирующей в хориоидею, но применимость этой модели для изучения увеальной меланомы остается под вопросом [42]. Существует мышиная модель увеальной меланомы, характеризующаяся наличием мутации в гене GNAQ, но метастазирующая исключительно в легкие, что является достаточно редким для этой опухоли [24].

Опухоли у животных могут быть индуцированы воздействием канцерогенов химического, физического или биологического происхождения. Существуют данные, что к возникновению увеальной меланомы у кошек может приводить интраокулярное введение онкогенных вирусов [6], а у кроликов – диметилбензантрацена [39]. Однако в силу слабой предсказуемости результатов индуцированного канцерогенеза существуют трудности с воспроизводимостью таких моделей.

В табл. 1 представлено краткое описание перечисленных способов моделирования увеальной меланомы, указаны их преимущества и недостатки.

Таблица 1. Сравнительная характеристика животных моделей увеальной меланомы

Модели	Животные	Опухолевый материал	Преимущества	Недостатки	Источники
Сингенные ортотопические	Иммунокомпетентные мыши C57Bl/6	Клетки мышинной кожной меланомы	Использование иммунокомпетентных животных. Позволяет изучать иммунологические аспекты. Опухоль метастазирует в печень из глаза	Неполное генетическое соответствие человеческой увеальной меланоме	[16, 21, 28, 38]
Ксеногенные ортотопические	Мыши SCID, BALB/c nude, NOD SCID (NSG), крысы линии WAG/RijHs-rnu, эмбрионы рыб <i>Danio rerio</i> , кролики.	Клетки человеческой увеальной меланомы	Генетическая идентичность с опухолью пациента	Требуются иммунодефицитные животные. В существующих моделях отсутствует метастазирование в печень из глаза	[10, 25, 26, 31, 51, 53, 54, 59]
Метастатические	Мыши C57BL6, BALB/c nude, SCID, кролики	Клетки человеческой увеальной меланомы, клетки мышинной кожной меланомы	Позволяет изучать метастазирование опухоли	Требуются иммунодефицитные животные в случае работы с ксеногенным материалом	[16, 38, 59, 56, 60, 61]
Пациентоподобные	Мыши SCID	Клетки и фрагменты человеческой увеальной меланомы	Мутации и другие свойства опухоли совпадают с таковыми у пациентов	Требуются иммунодефицитные животные, необходимо наличие жизнеспособного опухолевого материала	[30, 35]
Трансгенные животные	Трансгенные мыши линий RET.AAD, Tg (<i>Grm1</i>)	---	Не требуют иммуносупрессии	В существующих моделях отсутствует метастазирование в печень из глаза	[24, 42, 50]
Индукцированные опухоли	Домашние кошки (вирус), кролики (химический агент)	---	Относительно легко индуцировать	Неконтролируемый канцерогенез делает результаты невозпроизводимыми	[6, 39]

Заключение

На сегодняшний день не существует модели, идеально воспроизводящей особенности патогенеза, роста и прогрессирования увеальной меланомы, поэтому исследователи работают с различными вариантами моделирования этой опухоли. В таком качестве рассматривают орто- и гетеротопические варианты сингенной имплантации клеточных культур кожной меланомы, ксеногенной трансплантации клеток кожной или увеальной меланомы человеческого и животного происхождения, фрагментов опухолевого материала пациентов, а также получение индуцированных опухолей, осуществляемые на лабораторных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., Протасова Т.П., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А. Методы создания ортотопических моделей рака пищевода и их применение в доклинических исследованиях // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №2.
2. Козина Елена Владимировна, Козина Юлия Валерьевна, Гололобов Владимир Трофимович, Кох Ирина Андреевна Увеальная меланомы: основные эпидемиологические аспекты и факторы риска // Сибирское медицинское обозрение. 2014. №4 (88).
3. Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А., Мазуренко Н.Н., Демидов Л.В. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 4.
4. Саакян С. В., Ширина Т. В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой // Опухоли головы и шеи. – 2012. – №2.
5. Яровая В.А., Яровой А.А., Зарецкий А.Р. и др. Молекулярно-генетический анализ увеальной меланомы при органосохраняющем лечении // ПМ. – 2018. – №3 (114).
6. Albert D.M. et al. Feline uveal melanoma model induced with feline sarcoma virus // Investigative ophthalmology & visual science. – 1981. – Vol. 20. – №. 5. – P. 606-624.
7. Amaro A. et al. The biology of uveal melanoma // Cancer and Metastasis Reviews. – 2017. – Vol. 36. – №. 1. – P. 109-140.
8. Angi M., Versluis M., Kalirai H. Culturing uveal melanoma cells // Ocular oncology and pathology. – 2015. – Vol. 1. – №. 3. – P. 126-132.
9. Brown K. M. et al. Patient-derived xenograft models of colorectal cancer in pre-clinical research: a systematic review // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7. – №. 40. – P. 66212.
10. Braun R. D., Vistisen K. S. Modeling human choroidal melanoma xenograft growth in immunocompromised rodents to assess treatment efficacy // Investigative

- ophthalmology & visual science. – 2012. – Vol. 53. – №. 6. – P. 2693-2701.
11. Cao J., Jager M. J. Animal eye models for uveal melanoma // *Ocular oncology and pathology*. – 2015. – Vol. 1. – №. 3. – P. 141-150.
 12. Cassidy J. W. et al. Patient-derived tumour xenografts for breast cancer drug discovery // *Endocrine-related cancer*. – 2016. – Vol. 23. – №. 12. – P. T259-T270.
 13. Chang A. E., Karnell L. H., Menck H. R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 1998. – Vol. 83. – №. 8. – P. 1664-1678.
 14. Davidson H. J. et al. Anterior uveal melanoma, with secondary keratitis, cataract, and glaucoma, in a horse // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. – 1991. – Vol. 199. – №. 8. – P. 1049-1050.
 15. De Lange J. et al. Synergistic growth inhibition based on small-molecule p53 activation as treatment for intraocular melanoma // *Oncogene*. – 2012. – Vol. 31. – №. 9. – P. 1105.
 16. Diaz C. E. et al. B16LS9 melanoma cells spread to the liver from the murine ocular posterior compartment (PC) // *Current eye research*. – 1999. – Vol. 18. – №. 2. – P. 125-129.
 17. Egan K. M. et al. Epidemiologic aspects of uveal melanoma // *Survey of ophthalmology*. – 1988. – Vol. 32. – №. 4. – P. 239-251.
 18. Fidler I. J., Nicolson G.L. Organ selectivity for implantation survival and growth of B16 melanoma variant tumor lines // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1976. – Vol. 57. – №. 5. – P. 1199-1202.
 19. Gonzalez V.H. et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 1995. – Vol. 36. – №. 5. – P. 871-878.
 20. Gould S. E., Junttila M. R., de Sauvage F. J. Translational value of mouse models in oncology drug development // *Nature medicine*. – 2015. – Vol. 21. – №. 5. – P. 431.
 21. Grossniklaus H.E., Barron B.C., Wilson M.W. Murine model of anterior and posterior ocular melanoma // *Current eye research*. – 1995. – Vol. 14. – №. 5. – P. 399-404.
 22. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. – 2011. – Vol. 144. – №. 5. – P. 646-674.
 23. Hidalgo M. et al. Patient-derived xenograft models: an emerging platform for translational cancer research // *Cancer discovery*. – 2014. – Vol. 4. – №. 9. – P. 998-1013.
 24. Huang J. L. Y., Urtatiz O., Van Raamsdonk C. D. Oncogenic G protein GNAQ induces uveal melanoma and intravasation in mice // *Cancer research*. – 2015. – C. canres. 3229.2014.
 25. Kan-Mitchell J. et al. Characterization of uveal melanoma cell lines that grow as xenografts in rabbit eyes // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 1989. – Vol. 30. – №. 5. – P. 829-834.
 26. Kang S. J. et al. In vivo high-frequency contrast-enhanced ultrasonography of choroidal melanoma in rabbits: imaging features and histopathologic correlations // *British Journal of Ophthalmology*. – 2013. – C. bjophthalmol-2013-303343.
 27. Kellar A., Egan C., Morris D. Preclinical murine models for lung cancer: clinical trial applications // *BioMed research international*. – 2015. – T. 2015.
 28. Kilian M. M. et al. Intravitreally injected HcMel12 melanoma cells serve as a mouse model of tumor biology of intraocular melanoma // *Current eye research*. – 2016. – Vol. 41. – №. 1. – P. 121-128.
 29. Krepler C. et al. A comprehensive patient-derived xenograft collection representing the heterogeneity of melanoma // *Cell reports*. – 2017. – Vol. 21. – №. 7. – P. 1953-1967.
 30. Laurent C. et al. Patient-derived xenografts recapitulate molecular features of human uveal melanomas // *Molecular oncology*. – 2013. – Vol. 7. – №. 3. – P. 625-636.
 31. Lopez-Velasco R. et al. Efficacy of five human melanocytic cell lines in experimental rabbit choroidal melanoma // *Melanoma research*. – 2005. – Vol. 15. – №. 1. – P. 29-37.
 32. Lorigan J. G., Wallace S., Mavligit G. M. The prevalence and location of metastases from ocular melanoma: imaging study in 110 patients // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1991. – Vol. 157. – №. 6. – P. 1279-1281.
 33. McLaughlin C. C. et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the US // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2005. – Vol. 103. – №. 5. – P. 1000-1007.
 34. Mueller A. J. et al. An orthotopic model for human uveal melanoma in SCID mice // *Microvascular research*. – 2002. – Vol. 64. – №. 2. – P. 207-213.
 35. Némati F. et al. Establishment and characterization of a panel of human uveal melanoma xenografts derived from primary and/or metastatic tumors // *Clinical cancer research*. – 2010. – P. 1078-0432. CCR-09-3066.
 36. Niederkorn J. Y. Enucleation in consort with immunologic impairment promotes metastasis of intraocular melanomas in mice // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 1984. – Vol. 25. – №. 9. – P. 1080-1086.
 37. Ordóñez J. L. et al. The need for continuous immunosuppression with cyclosporin A to maintain an experimental model of uveal melanoma // *Melanoma research*. – 2002. – Vol. 12. – №. 5. – P. 441-447.
 38. Ozaki S. et al. Establishment and characterization of orthotopic mouse models for human uveal melanoma hepatic colonization // *The American journal of pathology*. – 2016. – Vol. 186. – №. 1. – P. 43-56.
 39. Pe'er J. et al. Clinicopathologic spectrum of primary uveal melanocytic lesions in an animal model // *Ophthalmology*. – 1992. – Vol. 99. – №. 6. – P. 977-986.
 40. Planellas M. et al. Unusual presentation of a metastatic uveal melanoma in a cat // *Veterinary ophthalmology*. – 2010. – Vol. 13. – №. 6. – P. 391-394.
 41. Saunders L. Z., Barron C. N. Primary pigmented intraocular tumors in animals // *Cancer research*. – 1958. – Vol. 18. – №. 2. – P. 234-245.
 42. Schiffner S. et al. Tg (Grm1) transgenic mice: a murine model that mimics spontaneous uveal melanoma in humans? // *Experimental eye research*. – 2014. – Vol. 127. – P. 59-68.
 43. Schuh J. A. C. L. Congenital intraocular melanoma in a calf // *Journal of comparative pathology*. – 1989. – Vol. 101. – №. 1. – P. 113-116.

44. Shain A. H., Bastian B. C. From melanocytes to melanomas // *Nature reviews cancer*. – 2016. – Vol. 16. – №. 6. – P. 345.
45. Shields C. L. et al. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas // *Current opinion in ophthalmology*. — 2014. — Vol. 25. — №. 3. — P. 177-185.
46. Shields C.L. et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases // *Retina*. – 2012. – Vol. 32. – №. 7. – P. 1363-1372.
47. Shikishima K. Methods for subchoroidal implantation of Greene melanoma in rabbits // *International journal of clinical oncology*. – 2004. – Vol. 9. – №. 2. – P. 79-84.
48. Singh A. D. et al. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo (dermal) melanocytosis // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – №. 1. – P. 195-198.
49. Spaw M., Anant S., Thomas S. M. Stromal contributions to the carcinogenic process // *Molecular carcinogenesis*. – 2017. – Vol. 56. – №. 4. – P. 1199-1213.
50. Stei M. M. et al. Animal models of uveal melanoma: methods, applicability, and limitations // *BioMed research international*. – 2016. – Vol. 2016.
51. Ssskind D. et al. Novel mouse model for primary uveal melanoma: a pilot study // *Clinical & experimental ophthalmology*. – 2017. – Vol. 45. – №. 2. – P. 192-200.
52. Triozzi P. L., Aldrich W., Singh A. Effects of interleukin-1 receptor antagonist on tumor stroma in experimental uveal melanoma // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2011. – Vol. 52. – №. 8. – P. 5529-5535.
53. van der Ent W. et al. Modeling of human uveal melanoma in zebrafish xenograft embryos // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2014. – Vol. 55. – №. 10. – P. 6612-6622.
54. Van Raamsdonk C.D. et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – №. 23. – P. 2191-2199.
55. Virgili G. et al. Incidence of uveal melanoma in Europe // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – №. 12. – P. 2309-2315. e2.
56. Wang S. et al. Effect of an anti-CD54 (ICAM-1) monoclonal antibody (UV3) on the growth of human uveal melanoma cells transplanted heterotopically and orthotopically in SCID mice // *International journal of cancer*. – 2006. – Vol. 118. – №. 4. – P. 932-941.
57. Weis E. et al. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis // *Archives of ophthalmology*. – 2006. – Vol. 124. – №. 1. – P. 54-60.
58. Wilcock B. P., Peiffer Jr R. L. Morphology and behavior of primary ocular melanomas in 91 dogs // *Veterinary Pathology*. – 1986. – Vol. 23. – №. 4. – P. 418-424.
59. Yang H. et al. In-vivo xenograft murine human uveal melanoma model develops hepatic micrometastases // *Melanoma research*. – 2008. – Vol. 18. – №. 2. – P. 95.
60. Yang H. et al. The Toll-like receptor 5 agonist entolimod suppresses hepatic metastases in a murine model of ocular melanoma via an NK cell-dependent mechanism // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – №. 3. – P. 2936.
61. Yang H., Cao J., Grossniklaus H. E. Uveal melanoma metastasis models // *Ocular oncology and pathology*. – 2015. – Vol. 1. – №. 3. – P. 151-160.
62. Yang H., Jager M. J., Grossniklaus H. E. Bevacizumab suppression of establishment of micrometastases in experimental ocular melanoma // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2010. – Vol. 51. – №. 6. – P. 2835-2842.

Поступила в редакцию 26.04.2019 г.

O.I. Kit, A.S. Goncharova, S.Y. Tkachev, T.P. Protasova

Methods for creating a model of uveal melanoma

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don

Uveal melanoma is a big challenge for medicine, because despite successful local treatment, metastatic disease develops frequently and this is an important factor affecting patient survival. Revealing mechanisms of pathogenesis of this disease and developing targeted therapy requires high-quality animal models that reproduce many aspects of tumor biology, mimic its metastasis dissemination and, most importantly, can be the basis for understanding the principles of diagnosis and treatment. Methods for creating a model of uveal melanoma include injecting syngeneic skin melanoma cells to the experimental animals, injecting xenogenic uveal and skin melanoma cells that can be of both human and animal origin, as well as transplanting xenografts obtained from patients and creating transgenic and induced tumor models. In this review, we analyzed the data of the last 30 years on the methods of modeling uveal melanoma, described the advantages, disadvantages and features that must be considered.

Key words: uveal melanoma, choroidal melanoma, xenograft, patient-derived xenograft, orthotopic models of tumors, animal models, review