

ПОИСК ОПУХОЛЕВЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

С.А. Кондратьева, А.И. Кузьмич, В.В. Плешкан, Д.А. Дидыч, О.А. Безбородова

*Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия*

Рак остается одной из основных причин смертности в мире. Для разработки генотерапевтических противоопухолевых препаратов крайне важными являются исследования, проводимые на животных моделях. Такие модели должны быть максимально релевантны, в частности позволять многократное внутриопухолевое введение. С целью получения опухолевых моделей *in vivo*, предназначенных для оценки специфического (противоопухолевого) действия генотерапевтических препаратов были изучены характеристики карциномы толстой кишки CT26, саркомы S37, аденокарциномы поджелудочной железы Pan02. При проведении исследований была оценена динамика роста первичного опухолевого узла в зависимости от прививочной дозы, латентный период выхода опухолевого узла, наличие или отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, внутренних органов и тканей, клеточный состав опухоли, а также средняя продолжительность жизни животных с перевиваемой опухолью.

Было показано, что наиболее адекватной прививочной дозой опухолевой модели саркомы S37 является $1,0 \times 10^6$ клеток, для модели аденокарциномы поджелудочной железы Pan02 – $1,0 \times 10^6$ клеток для карциномы толстой кишки CT26 – от $0,5 \times 10^6$ до $1,0 \times 10^6$ клеток на мышь при подкожной инокуляции опухолевых клеток на боковую поверхность тела.

При гистологическом исследовании установлено, что подкожные опухоли CT26, извлеченные у животных на 15 сутки роста представляют собой солидные, хорошо кровоснабжаемые образования со слабо выраженной стромой опухоли. В опухолях в центре узелков выявлены небольшие фокусы некроза и воспаления. Опухоль Pan02 прорастает в подкожно-жировую клетчатку, вся ткань опухоли инфильтрована клетками воспаления, в отдельных участках наблюдались скопления эритроцитов. При анализе срезов ткани опухоли S37 очагов воспаления или некроза выявлено не было, опухоль солидная и однородная.

Также у животных с опухолевой моделью саркомы S37 было отмечено наличие увеличенных лимфоузлов, преимущественно прилегающих к первичному очагу, расположенных в паховой и подмышечной области. Метастатический характер поражения увеличенных лимфоузлов был подтвержден гистологически.

Анализ клеточного состава опухолей проводили, определяя количество фибробластоподобных (Pdgfrb+) и лейкоцитарных (Cd45+) клеток. Для этого готовили опухолевые суспензии и с помощью цитофлуориметрического анализа с антителами на стромальный компонент (anti-Pdgfrb-PE) и на иммунные клетки Cd45 (anti-Cd45-PerCP-Cy5.5) оценивали представленность этих фракций в образцах опухолей. Доля раковых клеток в суспензиях CT26 составила 59,4 %, 62,7 % в суспензии S37, 1,6 % в суспензии Pan02; доля иммунных клеток в суспензиях CT26 составила 32,1 %, 37,3 % в S37, 73,4 % в Pan02. Можно предположить, что роль иммунного компонента в опухоли Pan02 более значительна, чем в опухолях CT26 и S37.

Средняя продолжительность жизни (СПЖ) животного с опухолью составила 33 ± 3 суток для модели саркомы S37, 30 ± 3 для модели аденокарциномы поджелудочной железы Pan02, 30 ± 5 и 29 ± 8 суток в зависимости от прививочной дозы ($0,5 \times 10^6$ и $1,0 \times 10^6$ клеток на мышь, соответственно) для модели карциномы толстой кишки CT26.

Все три изученных модели солидных опухолей различались скоростью роста, метастатическим потенциалом и клеточным составом опухолей. Продолжительность жизни животных с привитыми опухолями составила не менее 29 дней, поэтому все исследуемые модели принципиально могут быть использованы для оценки фармакологического действия и спектра противоопухолевой активности генотерапевтических препаратов.