

**Тканевые экспланты как модель для исследования химиочувствительности
немелкоклеточных опухолей легкого**

Научный руководитель – Алексахина Светлана Николаевна

Баскина Софья Владимировна

Студент (бакалавр)

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: sonyabskn@gmail.com

Поиск адекватных *in vitro* моделей для оценки химиочувствительности опухолей человека является одной из актуальных проблем персонализированного подхода в онкологии. Имеющиеся модели первичных клеточных культур (2D-, 3D-культивирование), клеточных сфероидов, опухолевых ксенографтов используются в основном в качестве экспериментальных. Дискордантность транскриптомных и геномных профилей в таких моделях по сравнению с первичной опухолью не позволяют использовать их в рутинной клинической практике.

Перспективной моделью для оценки химиочувствительности немелкоклеточных опухолей легкого представляются тканевые экспланты (опухолевые срезы, tumor tissue slices). Экспланты представляют собой тонкие срезы опухолевой ткани (300-400 мкм), которые при помещении в питательную среду сохраняют жизнеспособность до 7 суток [1]. Задачей данного исследования стала апробация модели тканевых эксплантов для анализа химиочувствительности немелкоклеточных опухолей человека.

В процессе исследования была разработана методика с использованием серийных опухолевых эксплантов, которые в течение 24 часов инкубировались в среде с лекарственными препаратами (ингибитор тирозинкиназ гефитиниб и цитотоксический препарат цисплатин). Далее один из слайсов фиксировался для проведения иммуногистохимического исследования, а второй - для РНК-анализа. В качестве маркеров пролиферации были выбраны Ki67 и TPX2. Выполнялась оценка сохранности ткани (световая микроскопия) и экспрессии маркеров пролиферации на уровне белка (ИГХ) и РНК.

В результате было получено 234 слайса из 16 опухолей легкого. Уровень экспрессии Ki67 считается показателем активности пролиферации опухолевых клеток и традиционно оценивается иммуногистохимически. Однако по некоторым данным уровень экспрессии мРНК Ki67 не коррелирует с иммуногистохимией, при этом лучше соответствует клиническим данным. Таким образом, было выполнено сравнение результатов иммуногистохимии и РНК-анализа. Коэффициент корреляции составил $R^2=0,27$, что согласуется с литературными источниками.

Уровень экспрессии мРНК генов Ki67 и TPX2 оценивался относительно контрольных срезов (инкубированных в среде без препаратов). Чувствительность к гефитинибу обеспечивается наличием в опухоли активирующей мутации в гене EGFR. При инкубации с гефитинибом наименьший уровень экспрессии маркеров пролиферации наблюдался у опухолей с EGFR-мутацией. Стоит отметить, что и при инкубации в цисплатине данные опухоли также продемонстрировали значительное уменьшение экспрессии маркеров пролиферации.

Модель тканевых эксплантов требует дальнейшей оптимизации и клинической апробации. Целесообразно в дальнейшем использовать большее количество РНК-маркеров, в частности, маркеров апоптоза.

Работа выполняется при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 17-75-30027).

Источники и литература

- 1) Titia G Meijer, et al. Ex vivo tumor culture systems for functional drug testing and therapy response prediction // Future Sci OA. 2017 Jun; 3(2).