

Мультиклеточные опухолевые сфероиды как экспериментальная модель для изучения действия таргетной терапии

Научный руководитель – Котельникова Полина Александровна

Мохина Мария Анатольевна

Студент (бакалавр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: mokhina.ma@phystech.edu

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности, при этом значительная часть противоопухолевых препаратов демонстрирует расхождение между результатами *in vitro* и клинической эффективностью. Ограниченность традиционных двумерных культур связана с их неспособностью воспроизводить сложную архитектуру опухолевого микроокружения, включающего опухолевые клетки, стромальные элементы и внеклеточный матрикс, обеспечивающие регуляцию выживания клеток и развитие лекарственной устойчивости.

Трёхмерные мультиклеточные сфероиды рассматриваются как более точная экспериментальная модель, поскольку позволяют воспроизводить пространственную организацию опухоли, гетерогенность клеточных популяций, формирование метаболических и кислородных градиентов. Интеграция фибробластов в структуру сфероидов создаёт условия для анализа межклеточной коммуникации и микроокружение-опосредованных механизмов резистентности.

В работе были сформированы сфероиды на основе HER2-положительных опухолевых клеток линий BT-474 (протоковая карцинома молочной железы) и SKOV-3ip (аденокарцинома яичника) в комбинации с фибробластами BJ-5ta. Для дифференцированной оценки популяций использовали флуоресцентную маркировку: опухолевые клетки экспрессировали красный флуоресцентный белок, стромальные – зеленый.

Экспериментальная часть включала сравнительную оценку действия таргетного анти-HER2 иммунотоксина DARP-LoPE и цитотоксических препаратов – цисплатина и паклитаксела. Базовые параметры чувствительности (IC50) определяли в двумерных культурах методом МТТ. В сфероидах анализировали изменения флуоресцентного сигнала как показатель жизнеспособности отдельных клеточных фракций, оценивали миграционный потенциал после адгезии, а также характер распределения препаратов внутри сфероидов с использованием конфокальной микроскопии.

Полученные результаты показали, что включение фибробластов модифицирует ответ опухолевых клеток на терапию: в смешанных сфероидах сохранялась более высокая метаболическая активность опухолевой фракции при воздействии цитотоксических препаратов по сравнению с монокультурами, что указывает на защитный эффект стромы, при этом цитотоксические агенты подавляли миграцию, но не обеспечивали полного устранения жизнеспособных клеток, тогда как таргетный иммунотоксин DARP-LoPE избирательно индуцировал гибель HER2-положительных клеток при сохранении функциональной активности фибробластов, подтверждая преимущество молекулярно-направленной терапии в условиях сложной клеточной организации.

Таким образом, трёхмерные мультиклеточные сфероиды представляют собой информативную платформу для доклинической оценки противоопухолевых препаратов, позволяющую учитывать вклад стромального компонента в формирование лекарственной устойчивости и обеспечивающую более точное моделирование опухолевого микроокружения.