

Оптимизация метода определения чувствительности к доцетакселу с помощью опухолевых органоидов рака предстательной железы

С.В. Никулин^{1,2}, М.О. Силкина², А.В. Разумовская², М.П. Райгородская¹, Б.Я. Алексеев^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20;

³Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Сергей Вячеславович Никулин snikulin@hse.ru

Введение. Исследование чувствительности полученных от пациентов опухолевых органоидов к противоопухолевым препаратам представляет собой перспективный подход к персонализированному выбору схемы лечения.

Цель исследования – получение 2 культур опухолевых органоидов предстательной железы, подбор оптимального состава культуральной среды и оценка на полученных органоидных культурах эффективности химиотерапевтического препарата доцетаксел, применяемого для лечения рака предстательной железы.

Материалы и методы. Исходную ткань диссоциировали с использованием гомогенизатора gentleMACS Octo. Полученные клетки культивировали в матриксе Matrigel с различными составами питательной среды для определения оптимального варианта. С помощью MTS-теста проводили оценку жизнеспособности и определяли скорость роста клеток.

Результаты. В работе удалось успешно получить 2 органоидные культуры опухолевых клеток рака предстательной железы и подобрать оптимальный состав питательной среды для культивирования. С помощью цитотоксического теста было показано, что полученные органоидные культуры рака предстательной железы имели разную чувствительность к доцетакселу, что выражалось в разном ингибировании скорости роста опухолевых клеток в 2 линиях.

Заключение. Использование полученных от пациентов опухолевых органоидов рака предстательной железы представляет собой перспективный подход к определению наилучшей схемы лечения пациента. Однако для внедрения в практику требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: рак предстательной железы, опухолевые органоиды, персонализированная терапия

Для цитирования: Никулин С.В., Силкина М.О., Разумовская А.В. и др. Оптимизация метода определения чувствительности к доцетакселу с помощью опухолевых органоидов рака предстательной железы. Онкоурология 2024;20(1):44–51. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-44-51>

Optimization of a method for determination of docetaxel sensitivity using prostate cancer organoids

S.V. Nikulin^{1,2}, M.O. Silkina², A.V. Razumovskaya², M.P. Raygorodskaya¹, B.Ya. Alekseev^{1,3}

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²National Research University “Higher School of Economics”; 20 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia;

³Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Nikulin snikulin@hse.ru

Background. Analyzing the sensitivity of patient-derived tumor organoids to anti-cancer medications shows great potential for tailoring personalized treatment plans.

Aim. To obtain two prostate tumor organoid cultures, optimize the composition of culture medium, and to evaluate the efficacy of the chemotherapeutic drug docetaxel using the obtained organoid cultures.

Materials and methods. The initial tissue was dissociated using the gentleMACS Octo homogenizer. The obtained cells were cultured in Matrigel with different culture media for selection of the optimal one. Cell viability and growth rates were assessed using the MTS assay.

Results. In this study, we successfully obtained two organoid cultures of prostate cancer cells and identified the most effective composition of culture medium. Using a cytotoxic test, it was shown that the obtained organoid cultures of prostate cancer cells had different sensitivity to docetaxel which was reflected in different inhibition of the tumor cell growth rate.

Conclusion. The utilization of prostate cancer organoids to determine the best treatment approach is a highly promising experimental technology. Nevertheless, additional research is required before integration of this technology into clinical practice.

Keywords: prostate cancer, tumor organoids, personalized therapy

For citation: Nikulin S.V., Silkina M.O., Razumovskaya A.V. et al. Optimization of a method for determination of docetaxel sensitivity using prostate cancer organoids. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):44–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-44-51>

Введение

По статистике, на рак предстательной железы (РПЖ) ежегодно приходится более 1,4 млн новых случаев заболеваемости и около 375 тыс. случаев смерти от данной патологии мужчин в мире [1]. При этом в 112 странах РПЖ является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин [1]. В России РПЖ является 2-м наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием у мужчин и 3-м по показателю смертности [2].

В настоящее время для лечения РПЖ может применяться широкий спектр подходов, таких как гормональная терапия, химиотерапия, иммунотерапия и др. [3]. Так, для лечения метастатического РПЖ в 1-й линии используется гормональная терапия, также известная как андрогендепривационная терапия. Гормональная терапия обычно дает хорошие результаты на начальном этапе, но у большинства пациентов развивается резистентность к данной схеме лечения [4]. При развитии кастрационно-резистентного РПЖ требуются новые терапевтические подходы. В качестве химиотерапии 1-й линии у пациентов данной группы используют таксаны, доцетаксел или паклитаксел [5]. Кроме этого, при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ могут быть назначены гормональные препараты 2-й линии, такие как абиратерон и энзалутамид [6]. К сожалению, несмотря на разнообразие схем лечения, медиана выживаемости пациентов остается низкой [4]. Следовательно, с учетом проблемы лекарственной устойчивости и разнообразия доступных препаратов актуальной задачей остается выбор наилучшего метода лечения для каждого пациента с РПЖ.

В последнее время особую популярность приобрели трехмерные опухолевые органоиды, полученные от пациентов [7]. Ранее было показано, что такие культуры могут быть использованы для прогнозирования лекарственного ответа у пациента в клинике [8]. Это

возможно благодаря тому, что органоиды хорошо сохраняют генетические и фенотипические особенности исходной опухоли пациента. Кроме того, они преодолевают многие ограничения 2D-модели, связанные с однослойностью культур клеток. Например, используя 3D-модели, можно воссоздать достаточно точное микроокружение, сравнимое с условиями *in vivo* [9]. Все это делает полученные от пациентов опухолевые органоиды хорошей моделью для изучения чувствительности к конкретным препаратам в целях подбора персонализированной схемы лечения.

Цель исследования — получение 2 культур опухолевых органоидов предстательной железы, подбор оптимального состава культуральной среды и оценка на полученных органоидных культурах эффективности химиотерапевтического препарата доцетаксел, применяемого для лечения РПЖ.

Материалы и методы

Первичную органоидную культуру опухолевых клеток предстательной железы получали из опухолевой ткани. Исходные фрагменты ткани помещали в раствор для хранения ткани MACS (Miltenyi Biotec, Германия), образцы хранили при температуре 4 °С. С помощью пинцета переносили ткань в чашку Петри, полностью отбирали раствор для хранения ткани MACS и промывали раствором DPBS (ПанЭко, Россия). Излишки раствора DPBS отбирали и разрезали скальпелем ткань на небольшие фрагменты размером 1–2 мм.

В пробирку для гомогенизации ткани gentleMACS C Tube (Miltenyi Biotec, Германия) добавляли коктейль ферментов, состоящий из 2,2 мл культуральной среды DMEM/F-12 (Gibco, США), 100 мкл раствора Enzyme H (Miltenyi Biotec, Германия), 50 мкл раствора Enzyme R (Miltenyi Biotec, Германия) и 12,5 мкл раствора Enzyme A (Miltenyi Biotec, Германия). Затем переносили туда фрагменты ткани, закрывали пробирку и помещали ее

в гомогенизатор gentleMACS Octo (Miltenyi Biotec, Германия). Для диссоциации тканей использовали программу 37C_h_TDK_3. После окончания программы пробирку извлекали из гомогенизатора. Центрифугировали получившуюся клеточную суспензию с ускорением 300g в течение 10 мин, отбирали надосадочную жидкость и промывали осадок раствором DPBS (ПанЭко, Россия). Повторно центрифугировали при аналогичных параметрах, отбирали надосадочную жидкость и ресуспендировали осадок в культуральной среде Advanced DMEM/F-12 (Gibco, США).

Пробирку с суспензией клеток помещали на лед и смешивали с внеклеточным матриксом Matrigel (Corning, США) в соотношении 1:5. Получившуюся суспензию 50 мкл переносили в лунки культурального 24-луночного планшета. Планшет помещали в клеточный инкубатор (37 °C, 5 % CO₂) до застывания геля. После этого

в лунки добавляли по 500 мкл соответствующей питательной среды. Далее планшет помещали в клеточный инкубатор (37 °C, 5 % CO₂). Смену среды проводили каждые 48 ч. Динамику роста клеток оценивали визуально с помощью инвертированного микроскопа Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). Успешно полученную на первом пассаже культуру опухолевых органоидов субкультивировали с помощью добавления диссоциирующего раствора TrypLE Express (Gibco, США).

Для выбора наиболее оптимального состава для культивирования органоидов РПЖ было проведено сравнение 4 типов питательных сред. Первая среда для сравнения (среда 1) состояла из среды Advanced DMEM/F-12 (Gibco, США), 10 мМ HEPES (Gibco, США), 2 мМ GlutaMAX (Gibco, США), 2 % B-27 vitA free (Gibco, США), 1 % раствора антибиотика-антимикотика (Gibco, США), 1,25 мМ N-ацетилцистеина (Sigma,

Состав используемых сред

Composition of the culture media

Компонент Component	Среда 1 Medium 1	Среда 2 Medium 2	Среда 3 Medium 3	Среда 4 Medium 4
Advanced DMEM/F-12	+	+	+	+
HEPES	+	+	+	+
GlutaMAX	+	+	+	+
B-27 vitA free	+	+	+	+
Антибиотик-антимикотик Antibiotic antimycotic	+	+	+	+
N-ацетилцистеин N-acetylcysteine	+	+	+	+
Никотинамид Nicotinamide	+	+	+	+
Wnt3A	+	+	+	+
R-Spondin 1	+	+	+	+
Noggin	+	+	+	+
EGF	+	+	+	+
Херегулин-β1 Heregulin-β1	+	+	+	+
FGF2	+	+	+	+
FGF7	+	+	+	+
FGF10	+	+	+	+
IGF1	+	+	+	+
IGF2	+	+	+	+
Гастрин I Gastrin I	+	+	+	+
PGE2	+	+	+	+
A83-01	+	+	+	+
SB202190	+	+	+	+
Y-27632	+	+	+	+
5α-дигидротестостерон 5α-dihydrotestosterone	+	+	+	+
Докозагексаеновая кислота Docosahexaenoic acid	—	+	—	+
Форсколин Forskolin	—	—	+	+

США), 10 мМ никотинамида (Sigma, США), 50 нг/мл Wnt3A (R&D Systems, США), 500 нг/мл R-Spondin 1 (PeproTech, США), 100 нг/мл Noggin (PeproTech, США), 25 нг/мл EGF (Gibco, США), 5 нМ херегулина-β1 (PeproTech, США), 20 нг/мл FGF2 (R&D Systems, США), 20 нг/мл FGF7 (PeproTech, США), 20 нг/мл FGF10 (PeproTech, США), 10 нг/мл IGF1 (R&D Systems, США), 10 нг/мл IGF2 (R&D Systems, США), 10 нМ гастрин I (Sigma, США), 10 мкМ PGE2 (STEMCELL Technologies, Канада), 500 нМ A83-01 (STEMCELL Technologies, Канада), 500 нМ SB202190 (Tocris, США), 10 мкМ Y-27632 (STEMCELL Technologies, Канада), 1 нМ 5α-дигидротестостерона (Sigma, США).

Среда 2 имела тот же состав, что и среда 1, но содержала еще 1 дополнительный компонент – докозагексаеновую кислоту (Sigma, США) в концентрации 200 мкМ.

Среда 3 имела тот же состав, что и среда 1, но в качестве дополнительного компонента содержала форсколин (Tocris, США) в концентрации 10 мкМ.

Последняя среда для сравнения (среда 4) помимо компонентов среды 1 содержала оба дополнительных компонента (200 мкМ докозагексаеновой кислоты и 10 мкМ форсколина). Компонентный состав всех 4 сред отражен в таблице.

Перед проведением цитотоксического теста органоиды обрабатывали диссоциирующим раствором TrypLE Express (Gibco, США), ресуспендировали, переносили в пробирку объемом 1,5 мл, инкубировали в термостате при температуре 37 °С, после чего добавляли равный объем DPBS (ПанЭко, Россия), ресуспендировали, центрифугировали и отбирали надосадочную жидкость. К осадкам добавляли внеклеточный матрикс Matrigel (Corning, США) и ресуспендировали клетки. Переносили по 10 мкл суспензии в лунки культурального 96-луночного планшета. Планшет помещали в клеточный инкубатор (37 °С, 5 % CO₂) до застывания геля. Затем в лунки добавляли по 100 мкл питательной среды и инкубировали планшет в клеточном инкубаторе (37 °С, 5 % CO₂) в течение 24 ч. Далее добавляли к клеткам тестируемый препарат в полной питательной среде и инкубировали планшет в клеточном инкубаторе (37 °С, 5 % CO₂) в течение 3 ч, затем меняли среду на новую и инкубировали еще в течение 72 ч. Концентрация доцетаксела была выбрана на основании клинических данных фармакокинетики и была равна 5,47 мкМ [10]. Смена среды моделирует клиническую ситуацию, когда препарат выводится из организма через 3 ч. Кроме инкубации с препаратом в клинической концентрации также проводили титровку в диапазоне концентраций от 0,625 до 100 мкМ, при этом клетки инкубировали с препаратом в течение 72 ч без смены среды. Эксперимент выполняли в 3 повторях. Для оценки жизнеспособности клеток использовали MTS-тест (Promega, США) согласно протоколу производителя. По-

глошение измеряли с помощью планшетного мультифункционального ридера SpectraMax iD3 (Molecular Devices, США). Фоновое поглощение измеряли в лунках без клеток. Жизнеспособность рассчитывали по формуле:

$$\frac{(A - O)}{(A(0) - O)} \times 100 \%,$$

где А – поглощение в тестовых лунках после инкубации с препаратом; А(0) – поглощение в контрольных лунках после инкубации с препаратом; О – фоновое поглощение.

Скорость роста рассчитывали по формуле:

$$\left(2^{\frac{\log_2(A - O)/(A_0 - O)}{\log_2(A(0) - O)/(A_0 - O)}} - 1 \right) \times 100 \%,$$

где А₀ – поглощение в лунках с клетками непосредственно перед добавлением препарата.

Для оценки статистической значимости наблюдаемых различий использовали дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты

В данной работе удалось успешно получить 2 органоидные культуры опухолевых клеток РПЖ П2 и П3. Было проведено сравнение питательных сред различного состава для определения наиболее эффективной (рис. 1, 2). Было определено, что среда 2 хуже всего подходит для культивирования линии П2, в то время как в других средах органоиды росли с сопоставимой эффективностью. В случае П3 добавление форсколина к среде ощутимо замедляло рост органоидов, в то время как среда 1 и среда 2 были примерно одинаково эффективны. Таким образом, в дальнейшем для культивирования обеих культур была использована среда 1.

Далее на 2 полученных культурах был проведен цитотоксический тест препарата доцетаксел в клинической концентрации 5,47 мкМ (рис. 3). В результате было показано, что доцетаксел статистически значимо ($p < 0,05$) снижал жизнеспособность опухолевых клеток П2 (56 %) и П3 (62 %) по сравнению с контролем. Также доцетаксел снижал скорость роста органоидов, она составила 10 % для П2 и 56 % для П3. Более того, полученные значения скорости роста для пациентов 2 и 3 статистически значимо различались между собой ($p < 0,05$). Таким образом, согласно данным проведенного тестирования, препарат эффективен в отношении рассматриваемых органоидных культур. При этом, судя по всему, скорость роста является более чувствительной метрикой, которая позволила показать разную восприимчивость к доцетакселу образцов П2 и П3.

Кроме этого, была проведена титровка доцетакселом полученных органоидных культур. Диапазон используемых концентраций составил от 0,625 до 100 мкМ (рис. 4).

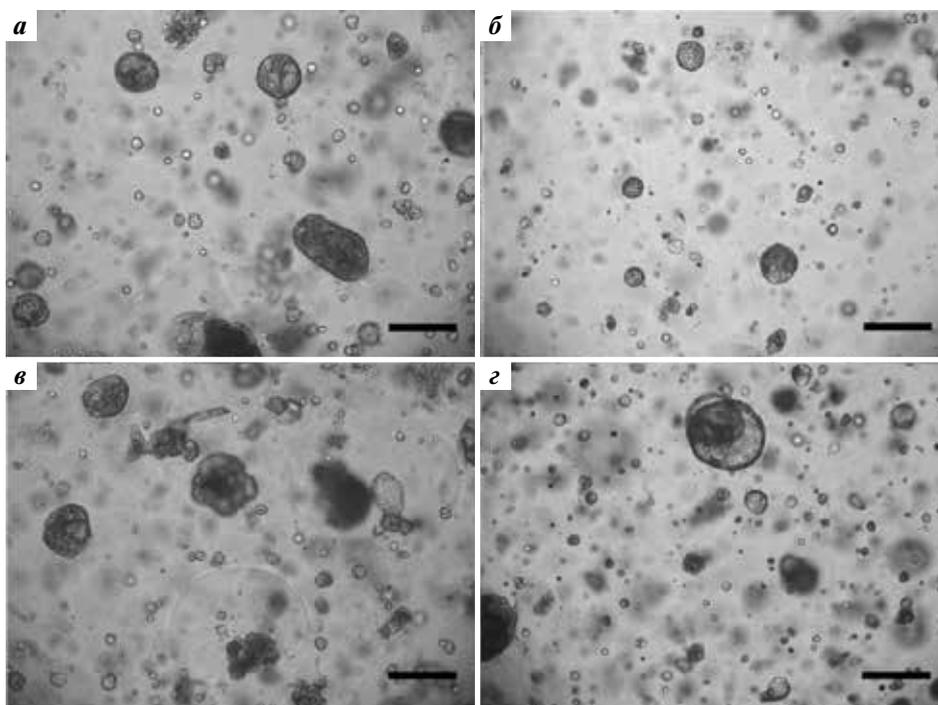


Рис. 1. Прижизненные микрофотографии культуры органоидов рака предстательной железы П2 в проходящем свете, 2-й пассаж, 10-й день (масштаб 400 мкм): а – среда 1; б – среда 2; в – среда 3; г – среда 4

Fig. 1. Transmitted light micrographs of living prostate cancer organoid culture P2, 2nd passage, 10th day (scale bar 400 μ m): а – medium 1; б – medium 2; в – medium 3; г – medium 4

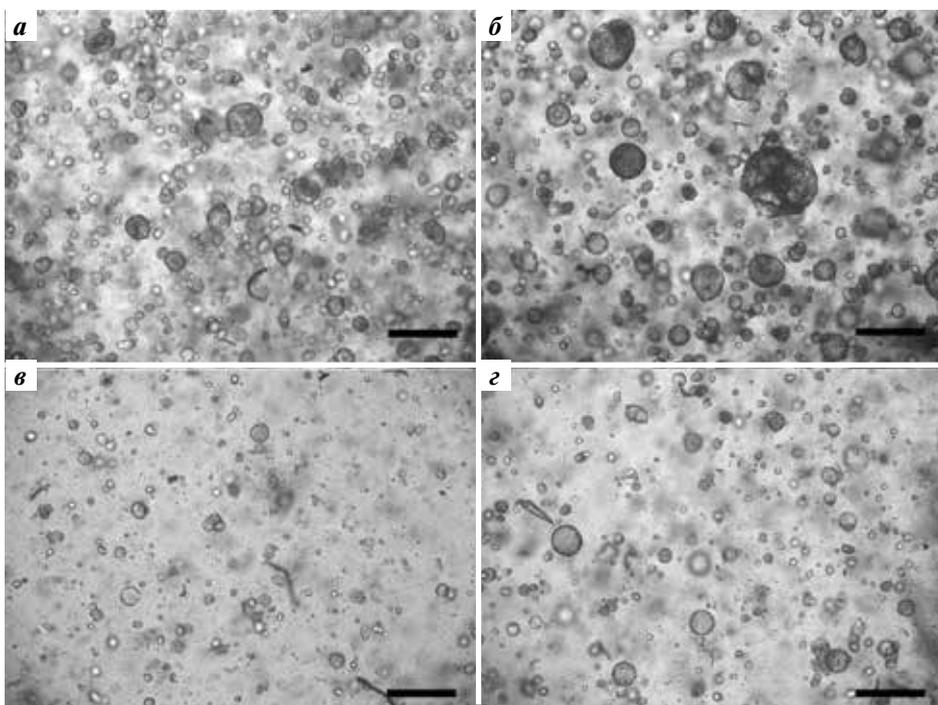


Рис. 2. Прижизненные микрофотографии культуры органоидов рака предстательной железы П3 в проходящем свете, 2-й пассаж, 10-й день (масштаб 400 мкм): а – среда 1; б – среда 2; в – среда 3; г – среда 4

Fig. 2. Transmitted light micrographs of living prostate cancer organoid culture P3, 2nd passage, 10th day (scale bar 400 μ m): а – medium 1; б – medium 2; в – medium 3; г – medium 4

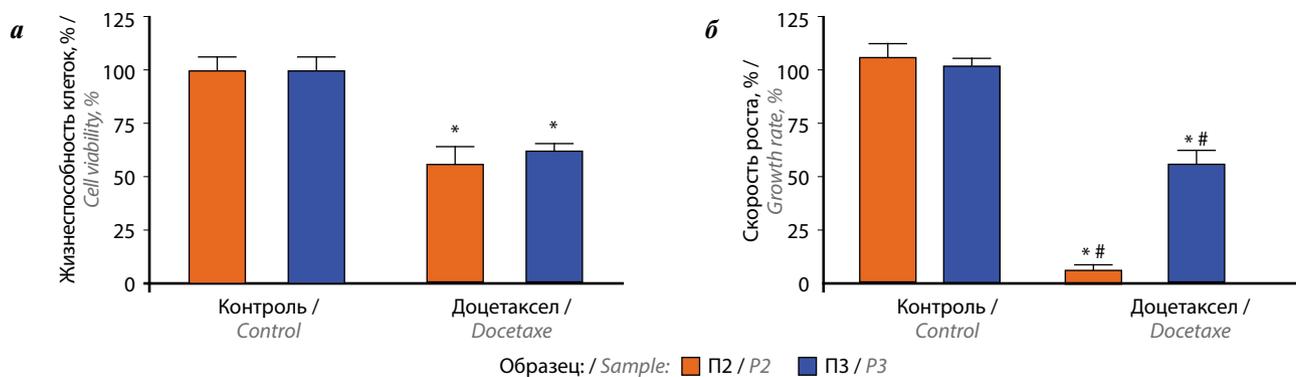


Рис. 3. Жизнеспособность (а) и скорость роста (б) органоидов рака предстательной железы после обработки доцетакселом. Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего. *Статистически значимое различие с контролем. **Статистически значимое различие между образцами
Fig. 3. Viability (a) and growth rate (b) of prostate cancer organoids after docetaxel treatment. Error bars show standard error of mean. *Statistically significant difference compared to the control. **Statistically significant difference between the samples

Скорость роста снова показала себя более чувствительной метрикой по сравнению с жизнеспособностью, различие между 2 группами было статистически значимым ($p < 0,05$, на графике не показано). Кроме того, исходя из полученных данных видно, что для определения чувствительности образцов к препарату достаточно использовать только одну концентрацию, необходимости дополнительно использовать титровку нет.

Обсуждение

Органоиды являются перспективной моделью для изучения злокачественных опухолей в силу разных причин. Они сохраняют гистологические особенности, генетический профиль, мутационный ландшафт исходной ткани и могут передавать ответы у пациентов на разные терапевтические препараты [11, 12]. Таким образом, органоиды преодолевают ряд ограничений, возникающих при использовании других моделей. Например, раковые клетки, растущие либо в культуральной среде, либо в виде ксенотрансплантатов, неточно отражают сложность рака человека из-за дефицита клеток, инициирующих опухоль, а также из-за отсутствия специфического для человека опухолевого микроокружения и внеклеточного матрикса [13]. Кроме этого, в результате длительного поддержания и пассажей *in vitro* возникает генетическая вариабельность [14]. В случае использования модели ксенотрансплантатов также имеет смысл упомянуть логистические, экономические и этические проблемы, препятствующие их широкому применению [15].

Все перечисленное свидетельствует о том, что органоиды являются хорошей моделью для исследования рака. Поэтому неудивительно, что на сегодняшний день органоидные культуры получены из многих типов опухолей, таких как рак легкого, молочной железы, печени и др. [16]. При этом частота успешного создания долгосрочных органоидных культур из опухолей предстательной железы значительно ниже, чем для многих других опухолей [17]. Это говорит о том, что условия культивирования органоидов РПЖ нужно оптимизировать. В нашей работе мы протестировали 4 состава питательных сред для культивирования органоидов РПЖ и определили наиболее эффективную для дальнейшей работы.

Как уже было упомянуто, опухолевые органоиды, полученные от пациентов, представляют собой хорошую модель, которая может быть использована

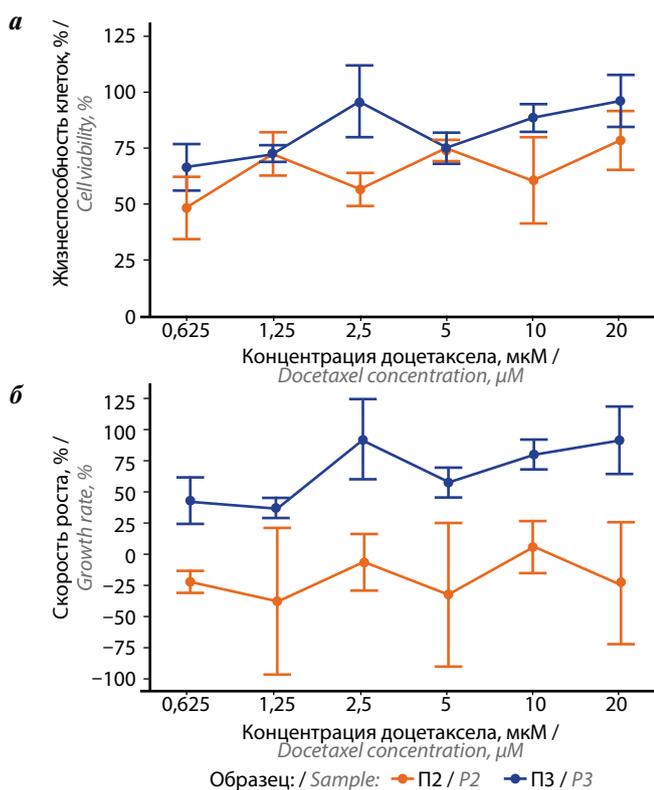


Рис. 4. Жизнеспособность (а) и скорость роста (б) органоидов рака предстательной железы после титровки доцетакселом. Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего

Fig. 4. Viability (a) and growth rate (b) of prostate cancer organoids after docetaxel titration. Error bars show standard error of mean

для определения ответа у пациента на конкретные препараты. Ранее мы провели тесты противоопухолевых препаратов на органоидных культурах рака толстой кишки и молочной железы [18, 19]. Кроме этого, разработанные ранее методы тестирования были успешно применены для опухолевых органоидов предстательной железы [20]. В этой работе мы применили новую метрику для оценки эффективности препарата — скорость роста — и сравнили ее с ранее использованной — жизнеспособностью. Показатель ингибирования роста позволяет проводить измерение независимо от таких переменных, как скорость роста клеток или их плотность, что может вносить искажение при измерении других метрик [21]. Несмотря на то что измерение жизнеспособности показало эффективность доцетаксела на полученных органоидных линиях, именно переход к новой метрике позволил нам определить статистическую разницу в эффективности действия доцетаксела на органоидные линии П2 и П3. Таким образом, мы определили эту метрику как предпочтительную в дальнейших измерениях. Кроме того, мы сравнили результаты, полученные после использо-

вания одной клинической концентрации препарата и диапазона концентраций, и пришли к выводу, что использования одной концентрации достаточно для прогнозирования чувствительности органоидной культуры к препарату.

Заключение

В данной работе были успешно получены 2 культуры органоидов РПЖ, определен оптимальный состав для культивирования органоидной культуры, а также проведена оценка эффективности препарата доцетаксел на данных культурах. В результате было показано, что доцетаксел значимо снижал жизнеспособность, а также по-разному влиял на скорость роста опухолевых клеток. Полученные выводы свидетельствуют о том, что органоидная технология может применяться в клинической практике, однако, безусловно, для внедрения необходимо проведение дополнительных исследований. Вектором для дальнейшей работы могут служить сопоставление полученных на органоидных линиях результатов с результатами в клинической практике и оптимизация условий культивирования органоидов РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Sandhu S., Moore C.M., Chiong E. et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2021;398(10305):1075–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00950-8
4. Grimaldi A.M., Salvatore M., Cavaliere C. Diagnostic and prognostic significance of extracellular vesicles in prostate cancer drug resistance: A systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(2):228–39. DOI: 10.1038/s41391-022-00521-w
5. Bumbaca B., Li W. Taxane resistance in castration-resistant prostate cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharm Sin B* 2018;8(4):518–29. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.04.007
6. Liu J.M., Lin C.C., Liu K.L. et al. Second-line hormonal therapy for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world data study using a Claims database. *Sci Rep* 2020;10(1):4240. DOI: 10.1038/s41598-020-61235-4
7. Jackson S.E., Chester J.D. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer* 2015;137(2):262–6. DOI: 10.1002/ijc.28940
8. Verduin M., Hoeben A., De Ruysscher D., Vooijs M. Patient-derived cancer organoids as predictors of treatment response. *Front Oncol* 2021;11:641980. DOI: 10.3389/fonc.2021.641980
9. Adamieccki R., Hryniewicz-Jankowska A., Ortiz M.A. et al. *In vivo* models for prostate cancer research. *Cancers (Basel)* 2022;14(21):5321. DOI: 10.3390/cancers14215321
10. Liston D.R., Davis M. Clinically relevant concentrations of anti-cancer drugs: a guide for nonclinical studies. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3489–98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3083
11. Xu H., Lyu X., Yi M. et al. Organoid technology and applications in cancer research. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):116. DOI: 10.1186/s13045-018-0662-9
12. Rossi G., Manfrin A., Lutolf M.P. Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet* 2018;19(11):671–87. DOI: 10.1038/s41576-018-0051-9
13. Byrne A.T., Alferez D.G., Amant F. et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nat Rev Cancer* 2017;17(4):254–68. DOI: 10.1038/nrc.2016.140
14. Huang L., Bockorny B., Paul I. et al. PDX-derived organoids model *in vivo* drug response and secrete biomarkers. *JCI Insight* 2020;5(21):e135544. DOI: 10.1172/jci.insight.135544
15. Yoshida G.J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):4. DOI: 10.1186/s13045-019-0829-z
16. Xu H., Jiao D., Liu A., Wu K. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. *J Hematol Oncol* 2022;15(1):58. DOI: 10.1186/s13045-022-01278-4
17. Beshiri M., Agarwal S., Yin J.J., Kelly K. Prostate organoids: emerging experimental tools for translational research. *J Clin Invest* 2023;133(10):e169616. DOI: 10.1172/JCI169616
18. Nikulin S.V., Alekseev B.Ya., Sergeeva N.S. et al. Breast cancer organoid model allowed to reveal potentially beneficial combinations of 3,3'-diindolylmethane and chemotherapy drugs. *Biochimie* 2020;179:217–27. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.10.007
19. Poloznikov A., Nikulin S., Bolotina L. et al. 9-ING-41, a small molecule inhibitor of GSK-3 β , potentiates the effects of chemotherapy on colorectal cancer cells. *Front Pharmacol* 2021;12:1–18. DOI: 10.3389/fphar.2021.777114
20. Никулин С.В., Алексеев Б.Я., Полозников А.А., Осипьянц А.И. Первый опыт применения опухолевых органоидов предста-

тельной железы как модели для персонализированного подбора препаратов. Онкоурология 2023;19(2):41–6.
DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-41-46
Nikulin S.V., Alekseev B.Ya., Poloznikov A.A., Osipyants A.I.
The first experience of using prostate cancer organoids as a model for personalized selection of drugs. Onkourologiya = Cancer

Urology 2023;19(2):41–6. (In Russ.).
DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-41-46
21. Hafner M., Niepel M., Chung M., Sorger P.K. Growth rate inhibition metrics correct for confounders in measuring sensitivity to cancer drugs. Nat Methods 2016;13(6):521–7.
DOI: 10.1038/nmeth.3853

Вклад авторов

С.В. Никулин, Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;
М.О. Силкина: проведение экспериментов, написание текста статьи;
А.В. Разумовская, М.П. Райгородская: проведение экспериментов.

Authors' contributions

S.V. Nikulin, B.Ya. Alekseev: developing the research design, article editing;
M.O. Silkina: experiments, article writing;
A.V. Razumovskaya, M.P. Raygorodskaya: experiments.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Никулин / S.V. Nikulin: <https://orcid.org/0000-0002-7900-5810>
М.О. Силкина / M.O. Silkina: <https://orcid.org/0009-0006-8738-8643>
А.В. Разумовская / A.V. Razumovskaya: <https://orcid.org/0009-0003-4206-5283>
М.П. Райгородская / M.P. Raygorodskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0527-7773>
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00397).
Funding. The study was performed with the financial support from the Russian Science Foundation (Project No. 19-15-00397).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.