

БИОБАНКИНГ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ, КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

Киблицкая А.А.¹, Шевченко А.Н.¹, Пандова О.В.¹, Арджа А.Ю.¹

¹ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», Ростов-на-Дону, e-mail: kibaleand@gmail.com

Высокой уровень заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований делает разработку новых терапевтических препаратов актуальной задачей современной медицины. Чтобы потенциал научных открытий мог быть реализован в клинической практике, важным условием является доступ к биологическим образцам и их сопроводительным данным для тщательной оценки потенциальной терапевтической мишени, ее связи с конкретным заболеванием и выраженностью противоопухолевого ответа при воздействии изучаемым препаратом. Развитие биомедицинских технологий привело к созданию биобанков, специализирующихся на хранении коллекций препаратов, включающих как образцы тканей пациентов, а именно биопсийные и хирургические фрагменты опухолевых и нормальных тканей, серийные пробы крови, парафиновые блоки, так и производные от них биообразцы, такие как клеточные линии, органоиды, ксенотрансплантаты. В данной статье представлен обзор биобанков, имеющих наиболее обширные аннотированные коллекции опухолевых образцов, в том числе ксенотрансплантатов, полученных от пациентов, описан алгоритм поиска необходимой опухолевой модели при помощи глобального каталога PDX Finder, обсуждается развитие направлений, связанных с созданием и хранением коллекций биопрепаратов для их применения в трансляционных исследованиях в области онкологии.

Ключевые слова: онкология, биобанк, репозиторий, PDX-биобанк.

BIOBANKING OF PATIENT-DERIVED XENOGRAFTS AS A BASIS FOR TRANSLATION RESEARCH IN ONCOLOGY

Kiblitskaya A.A.¹, Shevchenko A.N.¹, Pandova O.V.¹, Ardzha A.Yu.¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: fateyeva_a_s@list.ru

High rates of cancer incidence and mortality make the development of new therapeutic agents an important task of modern medicine. Realization of the potential of scientific discoveries in clinical practice requires access to biological samples and their accompanying data for a thorough assessment of a potential therapeutic target, its relationship with a specific disease and the degree of the antitumor response when exposed to the studied agent. The development of biomedical technologies resulted in the creation of biobanks storing collections of preparations, including both tissue samples from patients, such as biopsy and surgical fragments of tumor and normal tissues, serial blood samples, paraffin blocks, and biological samples derived from them, such as cell lines, organelles, and xenografts. This article provides an overview of biobanks with the most extensive annotated collections of tumor samples, including patient-derived xenografts, and describes an algorithm for searching for the required tumor model using the global PDX Finder catalog; we discuss the development of directions related to the creation and storage of collections of biological products for their use in translational research in oncology.

Keywords: oncology, biobank, repository, PDX-biobank.

Высокой уровень заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований является важной медицинской проблемой, что делает разработку новых терапевтических препаратов актуальной задачей онкологии [1; 2]. Важным этапом в процессе открытия и продвижения в клиническую практику потенциально эффективных лекарств является идентификация и валидация терапевтической мишени, а также демонстрация взаимосвязи между заболеванием, наличием мишени и выраженностью противоопухолевого ответа при воздействии изучаемым препаратом [3]. В связи с этим доступ к биологическим образцам и их

сопроводительным данным становится необходимым требованием для того, чтобы потенциал научных открытий мог быть эффективно реализован в клинической практике [4].

Процесс формирования биопрепаратов и аннотирующей информации к ним, необходимых для проведения различного рода исследований, называется биобанкингом, а термин «биобанк» означает самостоятельную специализированную структуру, которая предоставляет коллекцию образцов с намерением сделать ее доступной для будущих научных работ, независимо от типа предполагаемого исследования [5].

Целью настоящей работы являлся поиск и анализ информации о наиболее известных биобанках, специализирующихся на коллекционировании и хранении опухолевых моделей, в том числе и ксенотрансплантатов, полученных от пациентов. В ходе подготовки обзора были проанализированы отечественные и зарубежные литературные источники, выполнен поиск тематических статей по следующим ключевым словам: онкология, биобанк, репозиторий, PDX-биобанк, oncology, biobank, repository, PDX-biobank.

В начале 1990-х гг. биобанкинг не был распространенным явлением в научной среде, однако с течением времени использование биопрепаратов человека значительно увеличилось, в настоящее время около 40% всех исследовательских работ в области онкологии выполняется с привлечением ресурсов из биологических коллекций [6].

Развитие биомедицинских технологий привело, в свою очередь, как к изменению требований к биопрепаратам, так и к расширению спектра их разновидностей. Учитывая специфику изучаемых аспектов онкологических заболеваний, например смещение акцентов исследовательских концепций на динамический баланс между опухолью и иммунной системой, оценку гетерогенности и клональной эволюции, формируется потребность доступа к все более широкому спектру материалов. Такими материалами могут быть как образцы, полученные от пациентов, а именно биопсийные и хирургические фрагменты опухолевых и нормальных тканей, серийные пробы крови, парафиновые блоки, так и производные от них биообразцы, такие как клеточные линии, органоиды, ксенотрансплантаты [7-9]. В данном контексте классический биобанкинг претерпевает трансформацию в сторону создания специализированных коллекций биологических тканей, предназначенных для удовлетворения все возрастающих исследовательских потребностей, в том числе образцов ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDX – patient derived xenograft). Развивающаяся практика моделирования биологии рака, прогнозирования реакции на лечение, определения границ механизмов резистентности к терапии и проведения доклинических испытаний эффективности противоопухолевых средств на PDX-моделях приносит весьма обнадеживающие результаты [10].

По результатам ряда работ было показано, что гистопатологические особенности, профили экспрессии генов, копийность, мутационный статус и хромосомная стабильность на ранних пассажах такого рода ксенотрансплантатов сравнимы с исходными соответствующими характеристиками опухоли пациента [11-13]. Также было продемонстрировано, что PDX представляли генетические профили первичных опухолей более точно, чем органоиды, полученные от пациентов [14]. Более того, такие модели напоминают соответствующую опухоль пациента с точки зрения биологического поведения, на что указывают факты наличия прямой корреляции между высокой частотой приживления ксенотрансплантата и низкой общей выживаемостью пациентов и повышенным метастатическим потенциалом [15], также показано совпадение терапевтических ответов онкобольных и полученных от них PDX на применение тех или иных препаратов [16].

Учитывая сходство основных биологических характеристик человеческих опухолей и PDX, были созданы модели рака молочной железы [17; 18] поджелудочной железы [19; 20], легкого [21; 22], яичников [23; 24], колоректального рака [25; 26] и других нозологий для широкого применения их в трансляционных исследованиях в области онкологии [16; 27].

Однако, помимо очевидных преимуществ, модели PDX имеют и ряд недостатков, одним из которых является различная скорость приживления, варьирующая в среднем от 1 до 6 месяцев, следовательно, получение необходимой для работы модели может занять значительное время [28-30]. Кроме того, для сохранения генетической и гистологической целостности исходной опухоли рекомендуется избегать многократного пассирования ксенотрансплантатов из поколения в поколение.

Учитывая все вышеупомянутые факторы, в последние годы значительно увеличилась потребность в создании коллекций PDX-моделей, характеризующихся разнообразным набором драйверных мутаций и других важных для разработки новых терапевтических стратегий молекулярно-генетических признаков, а также в организации надежных PDX-биобанков, предназначенных для хранения опухолевого материала пациента и образцов PDX [30-32].

Для достижения этих целей все большее количество международных групп из фармацевтической промышленности и академических научных кругов вовлекаются в выполнение проектов для разработки больших, хорошо аннотированных когорт PDX и обмена данными, связанными с коллекционными образцами. На сегодняшний день успешно функционирует несколько глобальных репозиторий, предоставляющих PDX-модели для проведения трансляционных исследований в области онкологии.

Одним из них является репозиторий моделей, полученных от пациентов (PDMR – patient-derived models repository) Национального института онкологии (NCI – National Cancer

Institute, США). Его специализация заключается в коллекционировании и хранении не только ксенотрансплантатов, но и полученных от пациентов опухолевых культур (PDC – patient-derived tumor cell cultures), связанных с раком фибробластов (CAF – cancer associated fibroblasts) и органоидов, полученных от пациентов (PDOrgs – patient-derived organoids) [33].

Образцы тканей и крови пациентов с онкологическими заболеваниями (первичными и метастатическими; ранее не лечившимися и лечившимися) собирают более чем из 50 комплексных онкологических центров и клиник с целью представить каждое заболевание и его подтип 75-100 уникальными моделями, адекватно отображающими его генетический ландшафт, что позволит проводить углубленные молекулярные сравнения и исследования эффективности противоопухолевых препаратов [34].

Консорциум EurOPDX, основанный в 2013 году и состоящий из 18 некоммерческих американских и европейских учреждений, содержит около 1500 моделей PDX с их клиническими, молекулярными и фармакологическими аннотациями более чем для 30 патологий [13; 35]. Отдельного внимания заслуживает коллекция ортотопических ксенотрансплантатов, полученных от пациентов (PDOX – patient derived orthotopic xenograft) с опухолями головного мозга лаборатории «Норлукс» (Люксембург), входящей в состав EurOPDX. PDOX-глиомы создают из трехмерных органоидов культур, полученных от пациентов, в том числе и в различные временные точки, а именно до и после лечения [13; 35].

Китайская компания CrownBio, работая в сфере трансляционных технологий и предоставляя услуги по тестированию лекарственных препаратов *in vitro* и *in vivo*, имеет обширную панель моделей для исследований метаболических, сердечно-сосудистых, воспалительных и онкологических заболеваний; опухолевые модели, помимо ксенографтов и аллогграфтов клеточных линий, представлены более чем 2500 PDX, а также трансгенными и гуманизированными вариантами [36; 37].

Консорциум Innovative MODels Initiative (IMODI) (Франция) имеет биобанк из 40 000 образцов, предназначенных для поиска и идентификации опухолевых биомаркеров, и содержит более 200 аннотированных экспериментальных моделей [38].

Американская технологическая компания Champions Oncology занимается разработкой инновационных методов лечения, включая создание аватарных моделей, а также предлагает выполнение полного цикла исследования препаратов *in vitro* на клеточных линиях и *in vivo* на сингенных и ксеногенных моделях, включая и PDX [39; 40].

В Институте раковых исследований Дана-Фарбер (Dana-Farber Cancer Institute, DFCI) (США) успешно занимаются созданием опухолевых моделей для решения задач как в академической, так и промышленной сфере. Сформированная коллекция включает ксенотрансплантаты, 3D-органоиды/сфероиды и клеточные линии, полученные от пациентов.

Особого внимания заслуживает тот факт, что многие из этих моделей представлены всеми перечисленными вариантами (PDX, 3D-органоиды, 2D-адгезионные клеточные линии) от одних и тех же доноров опухолевого материала.

Обширная коллекция, содержащая порядка 1000 всесторонне проанализированных PDX, была создана в Институте биомедицинских исследований Novartis (Novartis Institutes for Biomedical Research PDX Encyclopedia, NIBR PDxE; США, Швейцария, Сингапур и Китай) [41; 42]. Масштабные работы, выполненные в Novartis с использованием этих моделей, позволили авторам предложить новую экспериментальную парадигму для доклинической оценки новых лекарственных препаратов с целью улучшить понимание прогноза фазы I и II клинических испытаний [16].

Крупными подрядными компаниями по аутсорсингу исследований на ксенотрансплантатах, полученных от пациентов, являются лаборатории Charles River и университета Джексона, в распоряжении которых находится более 400 моделей PDX, DNA Link, имеется более 300 моделей PDX, и этот перечень поставщиков регулярно обновляется [41].

Планируя проведение доклинических испытаний на PDX, целесообразно использовать потенциал этих масштабных репозиториев.

Тем не менее, несмотря на активное развитие этой отрасли, существует ряд проблем, решение которых необходимо для повышения качества трансляционных исследований. Как обсуждалось выше, модели PDX генерируются разнородной группой академических лабораторий, мультиинституциональных консорциумов и контрактных научно-исследовательских организаций. Использование различных стандартов для описания характеристик модели представляет собой серьезную проблему. Кроме того, информацию, относящуюся к деятельности некоторых биобанков, бывает сложно найти, например, данные об источнике биопрепаратов и стандартах качества, связанных с ними, не всегда представлены в опубликованных исследованиях и редко рассматривается в обзорах, что затрудняет объективную оценку результатов исследования [6].

Решение данной проблемы было предложено лабораторией Джексона и Европейской молекулярно-биологической лабораторией - Европейским институтом биоинформатики (European Molecular Biology Laboratory - European Bioinformatics Institute, EMBL-EBI) посредством совместной разработки PDX Finder – открытого всеобъемлющего глобального каталога PDX-моделей и сопряженных с ними данных. Для оптимизации поиска необходимых данных в PDX Finder характеристики моделей согласованы и интегрированы с использованием ранее разработанного научным сообществом минимального информационного стандарта (PDX-MI - patient derived xenograft minimal information) [44].

PDX-MI определяет информацию для описания клинических признаков опухоли пациента, линии мышей-реципиентов, особенностей процессов имплантации, методов обеспечения качества и использования модели PDX в исследованиях рака. Соблюдение стандартов PDX-MI повышает эффективность поиска онкологических моделей и связанных с ними данных в репозиториях, а также способствует воспроизводимости исследований с их использованием.

С помощью PDX Finder в 2019 году был предоставлен доступ к информации о 1900 моделях PDX из 8 репозиториях по всему миру, а к 2021 году в данном каталоге собраны данные о более чем 4000 моделях от 25 различных провайдеров, что значительно облегчает процедуру поиска и приобретения необходимых образцов, а также делает доступной научную платформу в виде охарактеризованных и валидированных моделей для проведения многоцентровых исследований [43].

Выполнение процедуры поиска в системе пользователи могут осуществлять, выбирая в качестве критерия диагноз пациента с целью получения соответствующей модели, а также возможен поиск по категориям «лекарства, протестированные на PDX-модели», «мутировавшие гены», «анатомические системы» и «поставщики» [44].

Возможность одновременной установки нескольких фильтров повышает результативность поиска и помогает найти необходимую модель для своего проекта соответственно собственным конкретным критериям. Используя эти настройки, возможно обнаружить объект, обладающий необходимыми гистологическими, молекулярно-генетическими чертами, а также охарактеризованный с точки зрения отсутствия или наличия терапевтического ответа на различные препараты.

Помимо метаданных, характеризующих модель, создатели каталога настоятельно рекомендуют производителям предоставлять геномные данные, а также информацию, относящуюся к исследованиям препаратов (режимы дозирования и т.п.), связанную с рассматриваемой моделью. В свою очередь, команда PDX Finder выступила в качестве инициатора координации действий с функционирующими на сегодняшний день молекулярными архивами для депонирования данных, сгенерированных на основе работ, выполненных с использованием моделей PDX. Это предполагает координацию обезличенной информации с другими ресурсами, такими как Европейский архив нуклеотидов (ENA European Nucleotide Archive), Архив чтения последовательностей (SRA Sequence Read Archive,) и Европейский архив вариаций (EVA European Variation Archive,.) а также осуществление отправки информации в базу данных BioSamples, предоставляющую уникальные идентификаторы, используемые для упорядочивания разнообразных типов данных, полученных из одного и того же образца [45].

Интеграция информации из PDX Finder и связанных с конкретной моделью данных в молекулярных архивах обеспечивает возможность проведения исследований типа метаанализа, предоставляя биологически сопоставимые паттерны данных из разных источников.

Согласно научным прогнозам, в ближайшем будущем, вероятно, большое значение приобретут результаты, полученные с применением так называемых омиксных технологий. Кроме того, учитывая недавний успех использования ингибиторов иммунных контрольных точек при лечении злокачественных заболеваний, PDX-модели с «гуманизированной иммунной системой» будут играть ключевую роль в открытии и продвижении иммуноонкологических препаратов, в связи с чем минимальный стандарт информации о них должен будет содержать дополнительные параметры, такие как, например, HLA-статус опухоли.

Основная задача, которую ставят перед собой рабочие группы, занимающиеся изучением механизмов онкогенеза и поиском новых лекарственных субстанций, заключается как в увеличении количества разнообразных опухолевых моделей, так и в создании быстрого доступа к нужным биопрепаратам и эффективного взаимодействия между всеми заинтересованными в этом вопросе участниками научного процесса.

Заключение

Очевидно, что развитие направлений, связанных с созданием коллекций PDX, будет определяться потребностями исследовательского сообщества. Так как количество информационных ресурсов, отражающих использование модели PDX, постоянно растет, целесообразным становится обмен информацией для решения вопросов как фундаментального, так и прикладного характера, что создает предпосылки для рассмотрения репозитория и биобанков с хорошо аннотированными коллекциями биологических препаратов в качестве значимой научной платформы для трансляционных исследований в области экспериментальной онкологии.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В., Мамонтов А.С. Технологии диагностики и скрининга в раннем выявлении злокачественных новообразований // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. Т. 7. №. 1. С. 34-40. DOI: 10.17116/onkolog20187134-40.

2. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет // Южно-российский онкологический журнал. 2020. Т. 1. №. 1. С. 43-59. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4.
3. Ireson C.R., Alavijeh Mo S., Palmer M. Alan, Fowler R. Emily, Jones J. Hazel. The role of mouse tumour models in the discovery and development of anticancer drugs. *British journal of cancer*. 2019. vol. 121. no. 2. P. 101-108. DOI: 10.1038/s41416-019-0495-5.
4. Al Diffalha S., Sexton C.K., Watson H.P., Grizzle E.W. The importance of human tissue bioresources in advancing biomedical research. *Biopreservation and biobanking*. 2019. vol. 17. no. 3. P. 209-212. DOI: 10.1089/bio.2019.0039.
5. Rush A., Rush A., Lise M., Simon C., Craig G., Byrne J. A., Watson H. P. Research perspective on utilizing and valuing tumor biobanks. *Biopreservation and biobanking*. 2019. vol. 17. no. 3. P. 219-229. DOI: 10.1089/bio.2018.0099.
6. Matzke L.A., Watson P.H. Biobanking for Cancer Biomarker Research: Issues and Solutions. *Biomarker Insights*. 2020. vol. 15. DOI: 10.1177/1177271920965522.
7. Gaffney E.F., Riegman H., Grizzle W.E., Watson P.H. Factors that drive the increasing use of FFPE tissue in basic and translational cancer research. *Biotechnic & Histochemistry*. 2018. vol. 93. no. 5. P. 373-386. DOI: 10.1080/10520295.2018.1446101.
8. Sachs N., Ligh d J., Kopper O. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. *Cell*. 2018. vol. 172. no. 1-2. P. 373-386. DOI: 10.1016/j.cell.2017.11.010.
9. Palechor-Ceron N., Krawczyk E., Dakic A. Conditional reprogramming for patient-derived cancer models and next-generation living biobanks. *Cells*. 2019. vol. 8. no. 11. P. 1327. DOI: 10.3390/cells8111327.
10. Dang H.X., Masoodi T., Siraj A.K. The clonal evolution of metastatic colorectal cancer. *Science advances*. 2020. vol. 6. no. 24. P. eaay9691. DOI: 10.3390/cancers12102938.
11. Кит С.И., Максимов А.Ю., Гончарова А.С., Лукбанова Е.А., Карнаухов Н.С., Непомнящая Е.М., Миндарь М.В., Ткачев С.Ю., Колесников Е.Н. Создание пациентоподобной модели рака пищевода на иммунодефицитных мышах // Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19. №. 2. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-70-75.
12. Cybulska M. Challenges in stratifying the molecular variability of patient-derived colon tumor xenografts. *BioMed research international*. 2018. vol. 2018. P. 1-9. DOI: 10.1155/2018/2954208.
13. Byrne A.T., Alferez D.G., Amant F., Annibali D., Arribas J., Biankin A.V., Bruna A., Budinska E. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nature Reviews Cancer*. 2017. vol. 17. no. 4. P. 254-268. DOI: 10.1038/nrc.2016.140.

14. Schütte M., Risch T. Molecular dissection of colorectal cancer in pre-clinical models identifies biomarkers predicting sensitivity to EGFR inhibitors. *Nature communications*. 2017. vol. 8. no. 1. P. 1-19. DOI: 10.1038/ncomms14262.
15. DeRose Y.S., Wang G., Lin Y.-C., Bernard P.S., Buys S.S., Ebbert M.T. Factor, Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nature medicine*. 2011. vol. 17. no. 11. P. 1514-1520. DOI: 10.1038/nm.2454.
16. Gao H., Korn J.M., Ferretti S., Monahan J.E., Wang Y. High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response. *Nature medicine*. 2015. vol. 21. no. 11. P. 1318-1325. DOI: 10.1038/nm.3954.
17. Yu J., Moyer A.M., Sinnwell J.P., Thompson K.J. Establishing and characterizing patient-derived xenografts using pre-chemotherapy percutaneous biopsy and post-chemotherapy surgical samples from a prospective neoadjuvant breast cancer study. *Breast Cancer Research*. 2017. vol. 19. no. 1. P. 1-13. DOI: 10.1186/s13058-017-0920-8.
18. Rosato R.R., Davila-Gonzalez D., Choi D.S., Qian W. Evaluation of anti-PD-1-based therapy against triple-negative breast cancer patient-derived xenograft tumors engrafted in humanized mouse models. *Breast Cancer Research*. 2018. vol. 20. no. 1. P. 1-16. DOI: 10.1186/s13058-018-1037-4.
19. Rajeshkumar N.V., Yabuuchi S., Pai S.G., De Oliveira E., Kamphorst J.J. Treatment of pancreatic cancer patient-derived xenograft panel with metabolic inhibitors reveals efficacy of phenformin. *Clinical Cancer Research*. 2017. vol. 23. no. 18. P. 5639-5647. DOI: 10.1158/1078-0432.
20. Xu W., Yang X.-W., Hao C.-Y. Establishment of pancreatic cancer patient-derived xenograft models and comparison of the differences among the generations. *American journal of translational research*. 2019. vol. 11. no. 5. P. 3128-3139.
21. Drapkin B.J. Genomic and functional fidelity of small cell lung cancer patient-derived xenografts. *Cancer discovery*. 2018. vol. 8. no. 5. P. 600-615. DOI: 10.1158/2159-8290.
22. Jiang Y. Establishment of lung cancer patient-derived xenograft models and primary cell lines for lung cancer study. *Journal of translational medicine*. 2018. vol. 16. no. 1. P. 1-18. DOI: 10.1186/s12967-018-1516-5.
23. Liu J.F., Palakurthi S., Zeng Q., Zhou S., Ivanova E. Establishment of patient-derived tumor xenograft models of epithelial ovarian cancer for preclinical evaluation of novel therapeutics. *Clinical Cancer Research*. 2017. vol. 23. no. 5. P. 1263-1273. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1237.
24. Eoh K.J., Chung Y.S., Lee S.H., Park S.A. Comparison of clinical features and outcomes in epithelial ovarian cancer according to tumorigenicity in patient-derived xenograft models. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2018. vol. 50. no. 3. P. 956-963. DOI: 10.4143/crt.2017.181.

25. Maekawa H., Miyoshi H., Yamaura T., Itatani Y., Kawada K., Sakai Y., Taketo M. A chemosensitivity study of colorectal cancer using xenografts of patient-derived tumor-initiating cells. *Molecular cancer therapeutics*. 2018. vol. 17. no. 10. P. 2187-2196. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0128.
26. Abdirahman S.M., Christie M., Preaudet A., Burstroem M.C.U., Mouradov D., Lee B., Sieber O.M., Tracy L. Putoczki 1. A Biobank of Colorectal Cancer Patient-Derived Xenografts. *Cancers*. 2020. vol. 12. no. 9. P. 2340. DOI: 10.3390/cancers12092340.
27. Yoshida G. J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids. *Journal of hematology & oncology*. 2020. vol. 13. no. 1. P. 1-16. DOI: 10.1186/s13045-019-0829-z.
28. Banos N., Hernandez-Guerrero T., Bonilla V., Doger B., Del Puerto L., Robb E., Cadena C., Garcia-Foncillas J. Establishment of a comprehensive patient derived xenograft (PDX) collection for use in precision medicine; A project from START Madrid-FJD. 2020. vol. 80. no. 16. P. 5061. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-5061.
29. Cho S.Y. Patient-derived xenografts as compatible models for precision oncology. *Laboratory Animal Research*. 2020. vol. 36. P. 1-11. DOI: 10.1186/s42826-020-00045-1.
30. Li G. Patient-derived xenograft models for oncology drug discovery. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2015. vol. 1. P. 8-15. DOI: 10.4103/2394-4722.152769.
31. Coussy F., Coussy F., de Koning L., Lavigne M., Bernard V., Ouine B., Boulai A. A large collection of integrated genomically characterized patient-derived xenografts highlighting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *International journal of cancer*. 2019. vol. 145. no. 7. P. 1902-1912. DOI: 10.1002/ijc.32266.
32. Alkema N.G., Tomar T., Duiker E.W., Meersma G.J., Klip H., Zee A.G., Wisman G.B.A., de Jong S. Biobanking of patient and patient-derived xenograft ovarian tumour tissue: efficient preservation with low and high fetal calf serum based methods. *Scientific reports*. 2015. vol. 5. no. 1. P. 1-12. DOI: 10.1038/srep14495.
33. Evrard Y.A., Ahalt-Gottholm M., Alcoser S., Bonomi C., Borgel S., Carter J., Das B., Datta V. The National Cancer Institute's Patient-Derived Models Repository (PDMR). *Cancer research*. – 615 Chestnut st, 17th floor, philadelphia, PA 19106-4404 USA: Amer assoc cancer research, 2018. vol. 78. no. 13. P. 3840. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-3840.
34. Das B., Yvonne A.E., Li C., Rajesh P., Corinne C., Vivekananda D. Assessment of the Genomic Stability and Molecular Landscape of Patient-Derived Xenograft (PDX) Models from NCI's Patient-Derived Models Repository (PDMR). 2018. vol. 36. no. 15 P. 12023. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.12023.
35. Vinolo E., Medico E., Bentires-Alj M., Biankin A.V., Bruna A., Byrne A.T., Caldas C. The EurOPDX EDIReX project: towards a European Research Infrastructure on patient-derived cancer

models. *European journal of cancer*. – the boulevard, langford lane, kidlington, oxford ox5 1gb, oxon, england: elsevier sci ltd. 2018. vol. 103. no. P. E111-E111. DOI: 10.6019/tol.europdx-w.2019.00001.1.

36. Wang S. Dual Targeting of FOLR1 and TRPV6 for Therapy of Multiple Carcinomas. *American Journal of Translational Medicine*. 2020. vol. 4. no. 2. P. 95-108. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.07.005.

37. Mao B., Xu X., Sheng G., Qian W., Li H.Q. Transcriptome comparison among patients, PDX, PDO, PDXO, PDXC and cell lines. *European Journal of Cancer*. 2020. vol. 138. P. S31. DOI: 10.1016/S0959-8049(20)31151-5.

38. Snyder J., Duchamp O., Paz K., Sathyan P. Role of Companies and Corporations in the Development and Utilization of PDX Models. *Patient Derived Tumor Xenograft Models*. Academic Press. 2017. P. 409-426. DOI: 10.1016/B978-0-12-804010-2.00026-6.

39. Izumchenko E., Paz K., Ciznadija D., Sloma I., Katz A., Vasquez-Dunddel D., Ben-Zvi I., Stebbing J., McGuire W., Harris W., Maki R., Gaya A., Bedi A., Zacharoulis S., Ravi R., Wexler L.H., Hoque M.O., Rodriguez-Galindo C., Pass H., Peled N., Davies A., Morris R., Hidalgo M., Sidransky D. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors. *Annals of Oncology*. 2017. vol. 28. no. 10. P. 2595-2605. DOI: 10.1093/annonc/mdx416.

40. Alshammari K., Al-ezzi E.M., Lewin J., Salah S., Veitch Z.W.N., Malone E., Paris G., Mancini M., Zer A., Ahmad M., Beerkoft R., Albiruni A.R.R. A prospective correlative trial of personalized patient-derived xenograft (PDX) as avatars for drug therapy in patients with metastatic or recurrent soft tissue sarcomas (STS). *Annals of Oncology*. 2019. vol. 30. no. 3. P. v683-v703. DOI: 10.1093/annonc/mdz283.

41. Koga Y., Ochiai A. Systematic review of patient-derived xenograft models for preclinical studies of anti-cancer drugs in solid tumors. *Cells*. 2019. vol. 8. no. 5. P. 418. DOI: 10.3390/cells8050418.

42. Kurilov R., Haibe-Kains B., Brors B. Assessment of modelling strategies for drug response prediction in cell lines and xenografts. *Scientific reports*. 2020. vol. 10. no. 1. P. 1-11. DOI: 10.1038/s41598-020-59656-2.

43. Электронный каталог в свободном доступе для поиска глобальных репозиториях PDX. 2019. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pdxfinder.org> (дата обращения: 17.05.2021).

44. Conte N., Mason J.C., Halmagyi C., Neuhauser S., Mosaku A., Yordanova G., Begley D., Parkinson H., Meehan T., Bult C. PDX finder: a portal for patient-derived tumor xenograft model discovery. *Nucleic acids research*. 2019. vol. 47. no. D1. P. D1073-D1079. DOI: 10.1093/nar/gky984.

45. Falconbridge A., Burdett T., Brandizi M., Gostev M., Pereira R., Vasant D., Sarkans U., Brazma A., Parkinson H. Updates to BioSamples database at European Bioinformatics Institute. *Nucleic acids research*. 2014. vol. 42. no. D1. P. D50-D52. DOI: 10.1093/nar/gkt1081.