

Дизайн модели опухоли *in vitro* определяет ее биомиметичность.

Научный руководитель – Кудан Елизавета Валерьевна

Луговой Максим Евгеньевич

Студент (магистр)

Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Институт новых материалов и нанотехнологий, Москва, Россия

E-mail: www111www6376@gmail.com

Несмотря на достижения в области противоопухолевой терапии, показатели выживаемости при некоторых видах рака, таких как рак поджелудочной железы, остаются низкими. Модели опухолей *in vitro* необходимы для контролируемого изучения новых противоопухолевых методов лечения и для понимания клеточных и молекулярных механизмов онкогенеза. Становится все более очевидным, что рост и свойства опухоли контролируются не только раковыми клетками, но и микроокружением опухоли [1, 2]. Раковые клетки оказывают серьезное влияние на локальное микроокружение опухоли. С другой стороны, они получают сигналы от стромальных клеток, которые способствуют развитию онкогенных фенотипов, таких как рост, миграция и устойчивость к лекарствам. Трехмерные *in vitro* модели опухолей, способные имитировать микроокружение становятся все более популярными. Показано, что ответ сфероидов на противоопухолевые препараты более достоверен, чем ответ монослоя клеток [3, 4].

Биопечать становится все более перспективной технологией для автоматизированного и высокоточного создания моделей опухолей *in vitro*. Хорошо известно, что для любой биопечати необходимы три основных элемента: сам 3D-биопринтер, биочернила и цифровая модель. Большинство работ по биопечати акцентирует внимание на первых двух аспектах биофабрикации. Однако в контексте создания эквивалентов опухолей уделяется очень мало внимания третьему аспекту биопечати – цифровой модели, дизайну и взаимному расположению компонентов тканеинженерных конструкций. В большинстве случаев опухолевые клетки просто размещают в центре, а компоненты, имитирующие микроокружение – на периферии, что приводит к образованию скорее капсулы, чем полноценной стромы. В другом подходе компоненты микроокружения и опухолевые клетки равномерно распределяются по объему биопечатной конструкции.

В центре внимания данной работы находится способ взаимного расположения опухолевых клеток и фибробластов, как основного компонента микроокружения [5], а также формат, в котором они находятся (суспензия клеток в гидрогеле или тканевые сфероиды). Мы создали три различных варианта биопечатных конструкций, отличающихся расположением гомо- и гетеросфероидов, наличием инкапсулированных клеток в гидрогеле. Сначала мы разработали желатин-альгинатный биосовместимый гидрогель с хорошей печатаемостью. Затем были изготовлены гомо- и гетеросфероиды с оптимальным для биопечати диаметром 300 мкм. Наконец, разработанный гидрогель и изготовленные тканевые сфероиды были использованы для биопечати моделей опухолей. Морфология биопечатных тканеинженерных конструкций была проанализирована с использованием конфокальной микроскопии и иммунофлуоресценции. Мы наблюдали влияние конструкции на биомиметику, а также образование опухолевой и стромальной ткани во время культивирования. Эти данные могут быть использованы для оптимизации дизайна и создания более биомиметичных и репрезентативных *in vitro* моделей опухолей.

Источники и литература

- 1 Arneth, B., Tumor microenvironment // *Medicina*. 2019, №56(1). p. 15.
- 2 Franco, P.I.R., et al., Tumor microenvironment components: Allies of cancer progression // *Pathology - Research and Practice*. 2020, №216(1). p. 152729.
- 3 Melissaridou, S., et al., The effect of 2D and 3D cell cultures on treatment response, EMT profile and stem cell features in head and neck cancer // *Cancer Cell International*. 2019, №19(1). p. 16.
- 4 Koudan, E.V., et al., The Determination of Cytostatic Activity on a 3D Spheroids-Based Model in Comparison with Conventional Monolayer Culture // *Cell and Tissue Biology*. 2021, №15(6). p. 522-531.
- 5 Sarkar, M., et al., Cancer-associated fibroblasts: The chief architect in the tumor microenvironment // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023, №11. p. 1089068.