

DENEYSEL KANSER MODELLERİ

66 BÖLÜM

Serdar GÜMÜŞ
Ayşe Gizem ÜNAL

GİRİŞ

Kanser araştırmalarında, kanser hücrelerinin biyolojik davranışlarını ortaya koymak için sıklıkla in vitro hücre kültürleri kullanılmaktadır¹. Ancak hücre kültürlerinde yapılan bu araştırmalar, kanserin insan metabolizmasındaki etkileri konusunda yetersiz kalmaktadır. Buna karşın kanserde metabolizmanın lokal ya da sistemik etkilerini, immun sistem yanıtını, anjiogenezi, tedavide uygulanacak ilaçların kansere, mikroçevreye ve diğer sistemlere etkilerini incelemek ancak hayvan modellerinde gerçekleştirilebilmektedir. Bu amaçla kullanılacak hayvan türü ve oluşturulacak kanser modelleri oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Kullanılacak hayvanlarının her birinin biyolojisi bir diğerinden farklı olduğundan, her bir denek kendi açısından aynı zamanda bir kontrol grubu olarak kabul edilebilir. Bu nedenle kullanılacak hayvan sayısı minimum tutulmaktadır.

Fare modelleri, insan tümörlerinin belirgin özelliklerinin çoğunun taklit edilemesine imkan sağladığından genellikle kanser için çok uygun modellerdir. Farelerde oluşturulan kanserlerde, metastataz gelişimi ya da tedaviye yanıt gibi tümör davranışları açısından insandakine benzer mekanizmalar söz konusudur². Küçük deney hayvanlarında oluşturulan bu modeller sayesinde

kanserin in vivo fonksiyonları; normal ve tümör dokusu bazında sayısal veriler ile sağlanabilir. Bu şekilde hastalığın doğal gelişim süreci, ilerlemesi ve tedavi etkinliği takip edilir.

Deney havanlarında kanser modelleri oluşturmanın bazı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Genel avantajlarını ele alacak olursak; sıklıkla kullanılan fare ya da rat gibi küçük boyutlu hayvanların maliyetleri düşüktür ve saklanması kolaydır. Hızlı çoğalırlar ve büyürler, yaşam süresi boyunca takibi yapılabilir. Deney esnasında manipölasyonları kolaydır. Farenin genetik tam dizisi ve karakterizasyonu mümkündür, genomun manipölasyonu nispeten kolaydır. Farelerin fizyolojisi insanlarınkine benzerdir, bu sayede ilaç farmakodinamiği ve farmakokinetiği hakkında çalışmalara olanak tanıyabilmektedir. Bunlara karşın bu hayvanlarda tümör boyutlarının küçüklüğü, görüntüleme yöntemleri gibi işlemlerin yapılmasında kısıtlılıklara neden olabilmektedir. Metabolik hızları yüksek olması kullanılan ilaç ve moleküllerde emilimi ve atılımı gibi durumlar üzerinde etkili olabilmektedir.

Yapılacak deneyin mümkünse hücre ortamlarında yapılması, yapılamıyorsa deney hayvanlarında yapılması genel etik yaklaşımdır. Bunun dışında kullanılabilen en az sayıda hayvan ile çalışılması hayvan hakları açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Loeuillard E, Fischbach SR, Gores GJ, Rizvi S. Animal models of cholangiocarcinoma. *BBA - Molecular Basis of Disease* 1865. 2019:982–992.
- Kwon MC, Berns A. Mouse models for lung cancer. *Molecular oncology*, 2013;7 (2), 165–177.
- Gremontez F, Willaert W, Ceelen W. Animal models of colorectal peritoneal metastasis. *Pleura and Peritoneum*. 2016; 1(1): 23–43.
- Fichtner I, Rolff J, Soong R, et al. Establishment of patient-derived non-small cell lung cancer xenografts as models for the identification of predictive biomarkers. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6456–6468.
- Hodgkinson CL, Morrow CJ, Li Y, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in smallcell lung cancer. *Nat Med* 2014; 20:897–903.
- Walrath JC, Hawes JJ, Van Dyke T, Reilly KM. Genetically engineered mouse models in cancer research. *Adv Cancer Res*. 2010; 106:113–164.
- Ittmann M, Huang J, Radaelli E, et al. Animal models of human prostate cancer: the consensus report of the New York meeting of the Mouse Models of Human Cancers Consortium Prostate Pathology Committee. *Cancer Res*. 2013; 73(9):2718–2736.
- Kemp CJ. Animal Models of Chemical Carcinogenesis: Driving Breakthroughs in Cancer Research for 100 Years. *Cold Spring Harb Protoc*. 2015; (10):865–874.
- Almosaileakh M, Schwaller J. Murine Models of Acute Myeloid Leukaemia. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(2):453.
- Rein A. Murine leukemia viruses: objects and organisms. *Adv Virol*. 2011:403419.
- Hastings RH, Burton DW, Quintana RA, Biederman E, Gujral A, Deftos LJ. Parathyroid hormone-related protein regulates the growth of orthotopic human lung tumors in athymic mice. *Cancer*. 2001; 92(6):1402–1410.
- Kellar A, Egan C, Morris D. Preclinical Murine Models for Lung Cancer: Clinical Trial Applications. *Biomed Res Int*. 2015:621324.
- Üstüner C, Entok E. Experimental Animal Models for Lung Cancer. *Nucl Med Semin* 2019;5:40–48.
- Jina Y, Liua M, Sa R, et al. Mouse models of thyroid cancer: Bridging pathogenesis and novel Therapeutics. *Cancer Letters*. 2020; 469:35–53.
- Zhang L, Gaskins K, Yu Z, Xiong Y, Merino MJ, Kebebew E. An in vivo mouse model of metastatic human thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(4):695–704.
- Hiroshima Y, Maawy A, Zhang Y, et al. Patient-derived mouse models of cancer need to be orthotopic in order to evaluate targeted anti-metastatic therapy. *Oncotarget*. 2016;7(44):71696–71702.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013; 309(14):1493–1501.
- Cho JY, Sagartz JE, Capen CC, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Early cellular abnormalities induced by RET/PTC1 oncogene in thyroid-targeted transgenic mice. *Oncogene*. 1999;18(24):3659–3665.
- Powell DJ Jr, Russell JP, Li G, et al. Altered gene expression in immunogenic poorly differentiated thyroid carcinomas from RET/PTC3p53^{-/-} mice. *Oncogene*. 2001;20(25):3235–3246.
- Miller KA, Yeager N, Baker K, Liao XH, Refetoff S, Di Cristofano A. Oncogenic Kras requires simultaneous PI3K signaling to induce ERK activation and transform thyroid epithelial cells in vivo. *Cancer Res*. 2009;69(8):3689–3694.
- Kirschner LS, Qamri Z, Kari S, Ashtekar A. Mouse models of thyroid cancer: A 2015 update. *Mol Cell Endocrinol*. 2016:421:18–27.
- Pozo K, Castro-Rivera E, Tan C, et al. The role of Cdk5 in neuroendocrine thyroid cancer. *Cancer Cell*. 2013;24(4):499–511.
- Antico Arciuch VG, Russo MA, Dima M, et al. Thyrocyte-specific inactivation of p53 and Pten results in anaplastic thyroid carcinomas faithfully recapitulating human tumors. *Oncotarget*. 2011;2(12):1109–1126.
- Tsubura A, Lai YC, Miki H, et al. Review: Animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials. *In Vivo*. 2011;25(1):11–22.
- Bazm MA, NASERI L, KHAZAEI M. Methods of inducing breast cancer in animal models: a systematic review. *WCRJ* 2018; 5 (4): e1182.
- Sydnor KL, Cockrell B. Influence Of Estradiol-17-Beta, Progesterone And Hydrocortisone On 3-Methylcholanthrene-Induced Mammary Cancer In Intact And Ovariectomized Sprague-Dawley Rats. *Endocrinology*. 1963;73:427–432.
- Lai H, Singh NP. Oral artemisinin prevents and delays the development of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced breast cancer in the rat. *Cancer Lett*. 2006;231(1):43–48.
- Gao ZG, Tian L, Hu J, Park IS, Bae YH. Prevention of metastasis in a 4T1 murine breast cancer model by doxorubicin carried by folate conjugated pH sensitive polymeric micelles. *J Control Release*. 2011;152(1):84–89.
- Calaf GM, Hei TK. Establishment of a radiation-and estrogen-induced breast cancer model. *Carcinogenesis* 2000;21: 769–776.
- Vesselinovitch SD, Koka M, Mihailovich N, Rao KV. Carcinogenicity of diethylnitrosamine in newborn, infant, and adult mice. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1984;108(1):60–65.
- Zhang HE, Henderson JM, Gorrell MD. Animal models for hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(5):993–1002.
- Kisseleva T, Cong M, Paik Y, et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9448–9453.
- Zaldivar MM, Pauels K, von Hundelshausen P, et al. CXC chemokine ligand 4 (Cxcl4) is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis. *Hepatology*. 2010;51(4):1345–1353.
- Salguero Palacios R, Roderfeld M, Hemmann S, et al. Activation of hepatic stellate cells is associated with cytokine expression in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in mice. *Lab Invest*. 2008;88(11):1192–1203.
- Yang MH, Chen WJ, Fu YS, et al. Utilizing glycine

- N-methyltransferase gene knockout mice as a model for identification of missing proteins in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;9(1):442–452.
36. Thamavit W, Pairojkul C, Tiwawech D, Itoh M, Shirai T, Ito N. Promotion of cholangiocarcinogenesis in the hamster liver by bile duct ligation after dimethylnitrosamine initiation. *Carcinogenesis*. 1993;14(11):2415–2417.
 37. Praet MM, Roels HJ. Histogenesis of cholangiomas and cholangiocarcinomas in thioacetamide fed rats. *Exp Pathol*. 1984;26(1):3–14.
 38. Maronpot RR, Giles HD, Dykes DJ, Irwin RD. Furran-induced hepatic cholangiocarcinomas in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol*. 1991;19(4 Pt 2):561–570.
 39. Loeuillard E, Fischbach SR, Gores GJ, Rizvi S. Animal models of cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(5):982–992.
 40. Tatematsu M, Yamamoto M, Shimizu N, et al. Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water. *Jpn J Cancer Res*. 1998;89(2):97–104.
 41. Hayakawa Y, Fox JG, Gonda T, Worthley DL, Muthupalani S, Wang TC. Mouse models of gastric cancer. *Cancers (Basel)*. 2013;5(1):92–130.
 42. Poh AR, O'Donoghue RJ, Ernst M, Putoczki TL. Mouse models for gastric cancer: Matching models to biological questions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(7):1257–1272.
 43. Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, et al. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science*. 1996;274(5285):259–262.
 44. Bobek P, Galbavy S, Ozdin L. Effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) on pathological changes in dimethylhydrazine-induced rat colon cancer. *Oncol Rep*. 1998;5(3):727–730.
 45. Mittal VK, Bhullar JS, Jayant K. Animal models of human colorectal cancer: Current status, uses and limitations. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11854–11861.
 46. Kishimoto H, Momiyama M, Aki R, et al. Development of a clinically-precise mouse model of rectal cancer. *PLoS One*. 2013;8(11):e79453.
 47. Zigmund E, Halpern Z, Elinav E, Brazowski E, Jung S, Varol C. Utilization of murine colonoscopy for orthotopic implantation of colorectal cancer. *PLoS One*. 2011;6(12):e28858.
 48. DE-Souza ASC, Costa-Casagrande TA. Animal Models For Colorectal Cancer. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(2):e1369.
 49. Yamada Y, Mori H. Multistep carcinogenesis of the colon in *Apc(Min/+)* mouse. *Cancer Sci*. 2007;98(1):6–10.
 50. Sakai H, Tsukamoto T, Yamamoto M, et al. High susceptibility of nullizygous p53 knockout mice to colorectal tumor induction by 1,2-dimethylhydrazine. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003;129(6):335–340.