REVIEW ARTICLE

Significance and Applications of Murine Models in Cancer Research: Guidelines for Selecting the Best Model

Marjan Abedi[1],
Soheila Rahgozar[2]

[1] PhD Student in Cellular and Molecular Biology, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

(Received May 15, 2017 ; Accepted July 3, 2017)

Abstract

Mice are the preferred model organisms in tumor and cancer research, concerning tumor biology (initiation, progression, and metastasis) or developing and screening the potential therapeutics. Different murine models including genetically engineered mice (GEM), xenografts, and chemical models may be used for this purpose. By reviewing the most recent scientific reports and publications, in the current paper, these models and their applications in different aspects of cancer research are introduced and their advantages and pitfalls are discussed. This article summarizes the opportunities provided by each model and their limitations and the fundamental differences between mouse and human such as species-specific and pharmacological differences. This article shed light on some key points for selection of the best murine model depending on the purpose of the research.

Keywords: mice model, cancer, preclinical studies, *in vivo* assays

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (154): 212-231 (Persian).

Archive of SID

www.SID.ir

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره ۱۵۴ آبان سال ۱۳۹۶ (۲۳۱-۲۱۲)

اهمیت و کاربرد انواع مدل‌های موشی در تحقیقات سرطان: راهنمایی‌هایی در انتخاب بهترین مدل

مرجان عابدی[۱]
سهیلا رهگذر[۲]

چکیده

موش یک مدل ارجح ارگانیسمی در تحقیقات سرطان و تومور در زمینه بیولوژی سرطان (آغاز، پیشرفت و متاستاز) یا توسعه و بررسی روش‌های بالقوه درمانی است. مدل‌های مختلفی از جمله موش‌های مهندسی ژنتیک شده (GEM)، زنوگرافت‌ها و مدل‌های شیمیایی در این حوزه مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعه حاضر با مرور و بررسی آخرین یافته‌ها و مقالات این مدل‌های موشی و کاربردهایشان را در جنبه‌های مختلف تحقیقات حوزه سرطان معرفی کرده و مزایا و معایب هریک را مورد بحث قرار داده است. این مقاله با در نظر گرفتن محدودیت‌های مدل‌های مختلف موشی و تفاوت‌های بنیادی بین موش و انسان (هم‌چون اختلافات بین گونه‌ای و تفاوت‌های فارماکولوژیکی) به ذکر فرصت‌های فراهم شده توسط هر یک پرداخته و بسته به هدف تحقیق، نکاتی کلیدی جهت انتخاب بهترین مدل موشی در تحقیقات سرطان را ذکر کرده است.

واژه های کلیدی: موش، سرطان، مطالعات پیش-بالینی، سنجش‌های *in vivo*

مقدمه

اهمیت مدل‌های موشی در تحقیقات سرطان

با توجه به بار سنگین اقتصادی و اجتماعی سرطان، آزمایشات و بررسی‌ها در تلاش برای پیروزی در جنگ با این بیماری در چندین سطح، *in vitro* و *in vivo*، در حال انجام است. در شرایط *in vitro*، توانایی رده‌های سلولی در شبیه‌سازی بیماری اولیه محدود است(۱). در *in vitro* میانکنش‌های پیچیده بین انواع مختلف سلول‌ها درون تومور و ریزمحیط آن و هم‌چنین شرایط اسیدی حاکم در ریزمحیط وجود ندارد. از طریق کشت‌های سه‌بعدی، استفاده از سیستم‌های هم‌کشتی و ایجاد شرایط کشت اسیدی ممکن است بتوان تا حدی این نقایص را رفع کرد(۲). با این‌حال سلول‌ها در محیط کشت تحت فشار انتخابی رشد می‌کنند و ممکن است به‌طور قابل ملاحظه‌ای ژنوتیپ و فنوتیپ سلول‌ها را متاثر سازد(۳). واکشت‌های (پاساژ) مکرر سبب انباشته شدن تغییرات فنوتیپی و ژنوتیپی می‌شوند. بنابراین انتخاب کلون و واکشت‌های طولانی مدت منجر به سازگار شدن جمعیت‌های هموژن سلول سرطانی به شرایط کشت می‌شود که تا حد بسیار زیادی با جمعیت‌های سلول سرطانی در تومورهای بیماران متفاوت می‌باشد(۲). در بررسی داروها نیز، در شرایط *in vitro*، سلول‌ها پیوسته در معرض دارو هستند. بنابراین به منظور شبیه‌سازی

مولف مسئول: سهیلا رهگذر- اصفهان، خیابان هزار جریب، درب شرقی دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی E-mail: Rahgozar@sci.ui.ac.ir
۱. دانشجوی دکتری زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۲/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۳/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۴/۱۲

Archive of SID
www.SID.ir

تجویز بالینی دارو به معنای در معرض دوز زمان‌بندی شده‌ی دارو قرار گرفتن سلول‌ها جهت تحقق ویژگی‌های فارماکودینامیک و فارماکوژنتیک دارو به انجام بررسی‌ها در مدل‌هایی در شرایط *in vivo* نیاز است(۳). این مدل‌ها از الگوی تکثیر و انتشار سلول‌های سرطانی در بدن تقلید کرده و به روشی مشابه به تیمارهای دارویی پاسخ می‌دهند(۱). مزیت اصلی استفاده از مدل‌های *in vivo* بررسی تومور تحت شرایط فیزیولوژیکی نرمال، در تعامل با ریزمحیط تومور و سیستم ایمنی می‌باشد. به‌همین دلیل این مدل‌ها در بررسی تومورها و پاسخ آن‌ها به داروها اهمیت ویژه‌ای دارند. از میان حیوانات به کار گرفته شده در مطالعات *in vivo*، مدل‌های موشی گسترده‌ترین مدل‌های مورد استفاده در حوزه تحقیقات سرطان هستند، به طوری که بیش از ۹۵ درصد از مطالعات در این جانداران انجام شده است(۴). علت پرکاربرد بودن این جانور، کوچک بودن، نگه‌داری آسان، دوره‌ی بارداری کوتاه و شباهت ژنتیکی آن به انسان است(۵). از نظر ژنتیکی، موش دارای نواحی هومولوگ با کروموزوم‌های انسانی می‌باشد، واجد ۱۹ کروموزوم اتوزومی به همراه کروموزوم‌های جنسی است. آنالیز مقایسه‌ای ژنوم نشان می‌دهد که موش یک مدل بسیار عالی برای تکوین و بیماری‌های انسانی می‌باشد. این جاندار، ۲۵۰۰۰۰ ژن دارد که یک به یک آن‌ها با ۸۵ درصد از ژن‌های انسانی تطابق دارند. چرخه زندگی موش طولانی است و به ترتیب دوره‌ی بارداری، سن بلوغ و دوره موثر زندگی آن ۳، ۶-۵ و ۹-۸ هفته می‌باشد(۶). علاوه براین، مزیت استفاده از موش در تحقیقات سرطان آن است که این جاندار به تیمار نسبت به بیمار سریع‌تر پاسخ داده و به راحتی می‌توان تیمارها را بر روی تعداد زیادی موش هموژن از نظر جنس، سن، ژنوتیپ، رژیم غذایی و فاکتورهای محیطی در معرض (که متغیرهای اجتناب ناپذیر در مطالعات انسانی هستند) انجام داد(۷). مدل‌های موشی با فراهم کردن امکان کنترل این متغیرها به ساده‌سازی آزمایشات کمک می‌کنند و ابهام حاصل از تاثیر آن‌ها بر بروز و ظهور سرطان در آنالیز تومورها را مرتفع می‌سازند(۸). در مقایسه با دیگر جوندگان پرکاربرد در تحقیقات بیولوژیک (از جمله موش صحرایی)، تعداد سرطان‌های رایج خودبخودی در موش کم تر از موش صحرایی می‌باشد(۹). هم چنین تفاوت‌هایی در فعالیت مهاری سیتوکروم P450 علیه برخی از ترکیبات شیمیایی در بین این دو گونه از جوندگان وجود دارد. به طوری که در مقایسه با موش صحرایی، الگوی مهاری این سیتوکروم علیه برخی از مواد از جمله ترکیب ۷- اتوکسی رسوروفین[1] در موش به انسان شباهت بیش تری دارد(۱۰). تاریخچه به کارگیری موش به عنوان مدل حیوانی به سال ۱۹۰۰ باز می‌گردد. در این سال محققان دانشگاه هاروارد مطالعه بر روی عوامل ژنتیکی مسئول وراثت مشخصه‌های سوماتیکی خاص را در موش‌ها آغاز کرده و ارتباط بالقوه‌ی بین شیوع تومورهای خودبه‌خودی و سویه‌های موشی خاص را بررسی نمودند و این ایده که موش‌ها می‌توانند مدل‌های سودمندی برای فهم نیروهای ژنتیکیِ عامل مستعد شدن یا مقاوم شدن انسان به سرطان شوند، توسط لیتل مطرح گردید. وی موش را به عنوان مدلی

[1] 7-Ethoxyresorufin

Archive of SID

www.SID.ir

مناسب از سرطان انسان پیشنهاد کرد و لابراتور جکسون، یکی از موسسات جهانی فعال در حوزه به کارگیری از مدل‌های ژنتیکی موشی در تحقیقات پاتولوژیک انسانی[2]، را پایه‌گذاری نمود(۷). از آن زمان به بعد موش به عنوان مدل حیوانی در تحقیقات بیولوژی تومور و سرطان وارد شد و در حال حاضر، پلی بین مطالعات *in vitro* و کارآزمایی‌های بالینی محسوب می‌گردد. در این مقاله مروری، پس از بیان اجمالی کاربردهای مختلف موش در این حوزه از مطالعات، انواع مدل‌های موشی معرفی شده‌اند. در این نوشتار تلاش شده است با توجه مزایا و محدودیت هر یک از مدل‌های مذکور، راهنمایی‌هایی جهت انتخاب بهترین مدل بسته به هدف تحقیق ارائه گردد. در پایان با تاکید بر تفاوت‌های بیولوژیکی بین موش و انسان برخی از راهکارها به منظور شبیه‌سازی بیش تر این مدل جانوری به انسان مورد اشاره قرار گرفته‌اند.

کاربردهای مدل‌های موشی در تحقیقات سرطان

مدل‌های موشی ابزارهایی مناسب برای شناخت بیولوژی تومور هستند. از جمله کاربردهای مدل حیوانی در تحقیقات تومور و سرطان می‌توان به مقایسه‌های بین گونه‌ای، تعیین نقش فاکتورهای محیطی در تکوین تومور، شناخت فرایند تومورزایی و ژن‌های دخیل در سرطان و غربال‌های *in vivo* ، ارزیابی و بررسی کارایی ترکیبات دارویی و سمیت آن‌ها قبل از پایه‌گذاری کارآزمایی‌های بالینی و شناسایی بیومارکرهای پیش‌بینی کننده‌ی پاسخ به دارو اشاره کرد(۱۱،۶).

از آن‌جا که موتاسیون‌ها یا افزایش بیان انکوژن‌ها می‌تواند تکوین تومور را راه‌اندازی کند، با استفاده از مدل‌های حیوانی به خوبی می‌توان نقش انکوژن‌ها را در بیولوژی تومور بررسی نمود. به طور مثال در یک مدل از کارسینومای هپاتوسلولار که به وسیله MYC (یک فاکتور رونویسی که در اکثر سرطان‌ها افزایش بیان داشته یا بی‌تنظیم می‌شود) القا شده بود(۱۲)، فعال شدن مجدد MYC پس از فرونشینی تومور سبب تکوین تومورهایی شد که از نظر کلونال با تومور اولیه ارتباط داشتند. این مشاهده نشان می‌دهد که خاموشی می‌تواند نتیجه غیر فعال شدن یک انکوژن باشد. این مدل جهت پیش‌بینی عواقب تغییر مسیرهای خاصِ احتمالی موثر بر بقا و پیشرفت تومور می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. از نظر بالینی، غیر فعال کردن انکوژن می‌تواند به صورت موفقیت‌آمیزی رشد تومور را کاهش دهد که حاکی از اعتیاد تومور به انکوژن می‌باشد(۱۳). با استفاده از مدل‌های ژنتیکی می‌توان در شرایط *in vivo* شبکه‌های سرکوبگر تومور، ارتباط بین انکوژن‌ها و ژن‌های هدفشان و همکاری تغییرات ژنی مختلف در پیشبرد آغاز و پیشرفت تومور را مورد مطالعه قرار داد(۱۳). تغییرات ژنتیکی در تومورهای انسانی اغلب پیچیده هستند و بین افراد مختلف گوناگونی آللیِ قابل ملاحظه‌ای وجود دارد. با مقایسه تغییرات ژنومیکی و ژنتیکی همپوشان، در تومورهای موشی و انسانی از یک نوع (و حتی تومورهایی که محتوی چندین رخداد انکوژنیک یکسان هستند) می‌توان حداقل تغییراتِ ژنتیکی اساسی (جهت ایجاد تومور) را پایه‌گذاری کرد. به علاوه، این تغییرات می‌توانند از نظر عملکردی در

[2] http://jaxmice.jax.org

Archive of SID
www.SID.ir

مدل‌های موشی بررسی شوند که به شناسایی دقیق‌تر آن‌ها کمک خواهند کرد(۱۳).

از سوی دیگر، توسعه روش‌های درمانی جدید مستلزم طراحی دقیق مطالعات پیش-بالینی در مدل‌هایی است که بیش ترین قرابت را با انسان داشته باشند. مدل‌های زنوگرافت تومورها نقطه تکیه‌گاه اصلی در بررسی‌های پیش-بالینی فعلی هستند(۱۳). شواهد فزاینده نشان می‌دهد که مدل‌های موشی در ارزیابی داروهای ضد سرطان جدید و پیش‌بینی پاسخ به شیمی‌درمانی (سمیت، عوارض جانبی و یا مقاومت به آن دارو) می‌توانند مفید باشند. این مدل‌ها هم چنین جهت بررسی اثر سینرژیسم شیمی‌درمانیِ تلفیقی سودمند هستند. به طور مثال در مدل موشی لوسمی پرومیلوسیتیک حاد[3] (APL) که به طور مشابه با بیماران مبتلا به APL به درمان با رتینوئیک اسید پاسخ می‌دهد، درمان تلفیقی جدیدی از رتینوئیک اسید و آرسنیک تری‌اکسید در این مدل‌های موشی ارزیابی شده است. بیماران مبتلا به APL به کرات واجد ترانس لوکاسیون‌های کروموزومی هستند که در آن‌ها ژن RARα[4] با ژن‌های مختلفی از جمله PML[5] و PLZF[6] دغام می‌شود. موش‌های ترانس ژنیکِ بیان کننده این ادغام‌های ژنی به APL مبتلا می‌شوند. بررسی‌های صورت‌گرفته نشان داد که این درمانِ تلفیقی، در موش‌های PML-RARα اثر سینرژیک دارند، اما در موش‌های PLZF-RARα بی‌تاثیر می‌باشد(۱۴). شایان توجه آن است که این اثر در بررسی‌های صورت گرفته در شرایط *in vitro* مشاهده نشده بود و همین مطلب، بر اهمیت مدل‌های موشی در بررسی داروها تاکید دارد.

علاوه بر استفاده از موش‌ها به عنوان مدل‌های پیش-بالینی، مدل‌های موشی می‌توانند در کشف بیومارکرهای توموری جهت تشخیص، پیش‌آگهی و رصد پیشرفت و عود سرطان نیز راهگشا باشند. به رغم پیشرفت‌های شگرف در دهه‌های اخیر، به علت هتروژنسیتیِ ژنتیکی و محیطی موجود بین بیماران، کشف بیومارکر در نمونه بیمار با چالش رو به روست. در مقابل، مدل‌های موشی با دارا بودن ژنتیک مشخص و تومورهای هموژن، می‌توانند ابزاری سودمند برای نیل به این هدف باشند(۱۴).

از دیگر کاربردهای مهم مدل‌های موشی آن است که با استفاده از آن‌ها می‌توان به‌طور مستقیم نقش فاکتورهای محیطی، مثل هورمون‌ها، رژیم غذایی، اشعه فرابنفش و مواد شیمیایی را در تکوین تومور بررسی نمود و از این طریق به این سوال پاسخ داد که آیا این فاکتورها به طور مستقیم تکوین تومور را راه‌اندازی می‌کنند یا عواملی تسهیل‌کننده جهت بروز سرطان هستند؟ برای نمونه، مطالعات بر روی اثرات افروکتومی[7] و حذف استروژن سبب کشف اثر مهاری تاموکسی‌فن بر رشد تومورهای انسانی در موش شد و تصویب آن را برای درمان سرطان سینه انسانی تسهیل کرد(۱۴). در جدول شماره ۱، برخی از کاربردهای مدل‌های حیوانی و نتیجه مطالعات سرطان در آن‌ها آورده شده است.

[3] Acute Promyelocytic Leukemia
[4] Retinoic Acid Receptor Alpha
[5] Promyelocytic Leukemia
[6] Promyelocytic Leukemia Zinc finger
[7] oophorectomy

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۱: برخی از کاربردهای مدل‌های حیوانی و نتیجه مطالعات سرطان در آن‌ها(۱۵، ۱۴)

طراحی کارآزمایی	نوع سرطان	نوع مدل	ژن راه‌انداز مهندسی شده	داروها/ نوع تیمار	اهمیت
پیش-بالینی	APL	GEM	ادغام PML-RARα ادغام PLZF-RARα	رتینوئیک اسید و آرسنیک تری اکسید	اثبات کارایی درمان تلفیقی این دو دارو در یک زیر گروه خاص از APL و تایید بالینی آن
پیش-بالینی	پانکراس (نورو-اندوکراین)	GEM	RIP1-Tag2	Sunitinib	اثبات کارایی درمان تلفیقی Sunitinib به همراه ایمانیتیب، تایید بالینی آن و تصویب در FDA در سال ۲۰۱۱ جهت درمان سرطان پانکراس
بررسی همزمان با کارآزمایی بالینی	پانکراس (PDA)	GEM	LSL-Kras ^{G12D} LSL-Trp53 ^{R172H} Pdx-1-Cre	Gemcitabine Nab-Paclitaxel	فراهم کردن شناخت نسبت به مکانیسم همکاری بالینی بین این دو ماده
بررسی همزمان با کارآزمایی بالینی	پانکراس (PDA)	GEM	LSL-Kras ^{G12D} LSL-Trp53 ^{R172H} Pdx-1-Cre	آنتی‌بادی منوکلونال علیه CD40 (Gemcitabine)	اثبات کارایی هدفگیری استروما در درمان PDA ی متاستاتیک
بررسی همزمان با کارآزمایی بالینی	سارکوماهای مختلف	PDX	–	داروهای شیمی‌درمانی مختلف	پیش‌بینی بازده درمان‌های تلفیقیِ دارویی
بیومارکر		GEM	مدل‌های مختلف	–	استفاده در پرتئومیکس کمّی جهت تعیین پروفایل پروتئین‌های پلاسما
بیومارکر	پانکراس (PDA)	GEM	Kras^{G12D} Ink4a/Arf$^{fl/fl}$ Pdx-1-Cre	–	استفاده در آنالیزهای پرتئومیکسی جهت شناسایی مارکرهای کاندید در سرطان انسانی

انواع مدل‌های موشی سرطان

- مدل‌های ذاتی یا خودبه‌خودی[8]

یک تومور خودبه‌خودی به توموری اندوژن یا *in situ* اطلاق می‌شود که از خود سلول‌های طبیعی جاندار منشا می‌گیرد. یک‌سری از تومورها به صورت خودبه‌خودی تشکیل شده و وابسته به سن هستند و برخی دیگر مدل‌های شیمیایی می‌باشند(۱۶). مدل‌های خودبه‌خودی بین انسان و موش متفاوت هستند و زمینه ژنتیکی نقش مهمی در دیکته کردن طیف دقیق تومور در سویه‌های مختلف ایفا می‌کند. به طور مثال، در موش‌های پیر، در سویه C57BL/6 لنفوما و لوسمی و در سویه FVB آدنوکارسینومای ریه فرکانس بیش تری دارند(۱۶).

ایجاد مدل‌های شیمیایی سرطان در سال ۱۹۱۵ آغاز شد. در این سال با مالیدن قیر زغال سنگ[9] بر روی گوش خرگوش، تومور اپی‌تلیالی پوست تشکیل شد. کمی بعد مشخص شد که قیر زغال سنگ محتوی چندین هیدروکربن آروماتیک چندحلقه‌ای همچون دی‌بنزان تراسن و بنزوپیرن است که با DNA اداکت‌های کووالان تشکیل داده و سبب القای سرطان در پوست می‌شوند. مشخص شده است که ماده شیمیایی ۷،۱۲-دی‌متیل‌بنزن‌آنتراسن (DNBA)[10] سبب سرطان پوست، غدد پستان و کولون شده و ترکیب دی‌اتیل نیتروزآمنین (DEN)[11] تشکیل تومور در کبد، ریه و مری را القا می‌کند(۱۸، ۱۷). در جدول شماره ۲، برخی از مواد شیمیایی مورد استفاده جهت ایجاد این نوع مدل‌ها آورده شده است.

جدول شماره ۲: برخی از مواد شیمیایی مورد استفاده در ایجاد مدل موشی سرطان(۲۰، ۱۹).

نام ماده شیمیایی	اندام هدف	نوع سرطان ایجاد شده
وینیل کربامات، DEN، دود سیگار، اورتان و اوراسیل خردل	ریه	آدنوما و آدنوکارسینوما
OH-BBN[12]	مثانه	کارسینومای سلولی گذرا[13]
DMBA و اشعه فرابنفش	پوست	پاپیلوما و کارسینومای سلول سنگفرشی
دی متیل هیدرازین	تزریق داخل صفاقی	سرطان کولون

از جمله مزایای این مدل‌ها آن است که تکوین تومور را دقیق‌تر تقلید کرده، تومورها به صورت اورتوتوپیک تشکیل شده و امکان رصد کردن مراحل مختلف تکوین تومور از هایپرپلازی تا سرطان‌های بدخیمِ پیشرفته وجود دارد. این مدل‌ها در شناسایی رخدادهای آغازگر و پیشبرنده تومور و بررسی نقش فاکتورهای محیطی در سرطان مناسب هستند. اما مطالعه بیولوژی سرطان در این مدل‌ها با محدودیت‌هایی نیز همراه هستند، از جمله دوره طولانی کمون تومور، تغییر و گوناگونی بروز تومور و

[8] Autochthonous
[9] Coal tar
[10] 7,12-dimethylbenz[α]anthracene
[11] Diethylnitrosamine
[12] N-butyl-N-(4-hydroxylbutyl)nitrosamine
[13] Transitional cell carcinomas

Archive of SID
www.SID.ir

نیاز به تعداد زیاد جانور و هم‌چنین محدود بودن این مدل‌ها به تومورهای خاص(۱۶).

- مدل‌های ژنتیکی (GEM) [14]

پیشرفت تکنولوژی‌های مولکولی امکان دست‌ورزی ژنوم موش را فراهم کرده است. این رخداد فرصت‌های بسیاری را جهت ارزیابی عملکرد ژن‌های خاص در سرطان و ایجاد مدل‌های موشی مقلد سرطان‌های انسانی در اختیار قرار داده است(۲۱). مدل‌های ژنتیکی به طور کلی به دو گروه ترانس‌ژنیک و مدل‌هایی که در آن‌ها تغییرات هدفمند ژنی صورت گرفته است، تقسیم می‌شوند. با ریزتزریق DNA نوترکیب به داخل پیش- هسته‌ی (پرونوکلئوس) تخم بارور شده می‌توان موش ترانس‌ژن تولید کرد(۶). جهت انتقال DNA می‌توان از ویروس‌ها استفاده نمود(۷) و یا در روشی تلفیقی از لنتی‌ویروس‌ها جهت تحویل ترانس‌ژن به سلول‌های بنیادی موشی استفاده کرده و یاDNA ی نوترکیب را با الکتروپوریشن به سلول‌های بنیادی جنینی منتقل کرد(۱۴). هم‌چنین می‌توان با تغییرات هدفمند ژنی، مدل‌های موشی سرطان را ایجاد نمود. یکی از این روش‌ها استفاده از نوترکیبی هومولوگ در سلول‌های بنیادی جنینی برای جایگزین کردن کروماتین سلول اندوژن یا وکتوری ست که آلل هدف را مختل می‌کند. این روش که مراحل چندگانه‌ای دارد یا منجر به حذف توالی یک ژن (ناک‌اوت)[15] و یا ورود توالی اگزوژن به داخل لوکوسی خاص (ناک‌این)[16] می‌شود. مدل‌های ناک‌اوت کمک شایانی به شناخت عملکرد سرکوبگرهای ژن در طول تکوین جنین و تومورزایی کرده است. در تولید مدل‌های ناک‌این، جهت ورود لوکوس خاص ژنی می‌توان از سیستم‌های القاپذیر همچون CRE-LoxP، FLP-FRT، Cre و سیستم‌های کنترل‌شونده با تتراسایکلین (Tet-on یا Tet-off) به منظور القای موتاسیون‌های سوماتیکی در یک بافت اختصاصی استفاده نمود. از دیگر روش‌های تولید مدل‌های ژنتیکی استفاده از RNAهای مداخله‌گر، مهندسی کروموزوم و ویرایش ژنوم با استفاده از سیستم CRISPR-Cas [17] و نوکلئازهای انگشت روی (ZFNs) [18] و نوکلئازهای افکتور شبه فعال کننده رونویسی (TALENs) [19] می‌باشد(۲۲، ۱۴، ۸). استفاده ازRNAهای مداخله‌گر بدون ایجاد تغییر در ژنوم می‌توانند سبب خاموش شدن برگشت‌پذیر بیان ژنی شوند. در مطالعات *in vivo* استفاده از این روش به‌طور موفقیت‌آمیزی منجر به شناسایی TSG های جدید در مدل‌های موشی کارسینومای هپاتوسلولار و لنفوما(۲۵، ۲۳) و ژن‌های دخیل در مقاومت به داروی سرافنیب [20] در سرطان کبد شده است(۲۶). به‌نظر می‌رسد تکنولوژی CRISPR-Cas راهکاری کارآمد با توان ویرایش‌های ژنومی چندگانه جهت مدل‌سازی سریع سرطان در موش‌ها است. در حال حاضر با به کارگیری این سیستم می‌توان به سرعت همه تغییرات ژنتیکی موجود در تومورهای انسانی را در ژرم لاین موش وارد کرد(۲۷). هم‌چنین از آن می‌توان جهت ویرایش سوماتیکی انکوژن‌ها وTSG ها در موش‌ها استفاده نمود. به این روش نسل جدیدی از مدل‌های غیرژرم‌لاینی از انواع مختلفی از سرطان‌ها از جمله سرطان سینه(۲۸) و پانکراس(۲۹) تولید شده است. استفاده از هریک از این روش‌ها در تولید GEM علاوه بر مزایا و تسهیل روند تولید نسبت به روش‌های قبلی، دارای محدودیت‌هایی می‌باشد که از حوزه موضوع این نوشتار خارج است.

در مطالعات پیش-بالینی ازGEM ها می‌توان برای تعیین مولکول‌های هدف، بررسی مکانیسم‌های مقاومت دارویی و برآورد کارایی درمانِ تلفیقی استفاده نمود(۷). مزیت GEMها آن است که در این مدل‌ها، در عین وجود کامل سیستم ایمنی میزبان، تومورها در یک

[14] Genetically engineered Mice
[15] Knock out
[16] Knock in

[17] Clustered Regularly-Interspaced Short Palindromic Repeats
[18] Zinc-Finger Nucleases
[19] Transcription-Activator-Like Effector Nucleases
[20] Sorafenib, a tyrosin kinase inhibitor

Archive of SID

www.SID.ir

ریزمحیط مناسب شکل می‌گیرد. ایجاد این مدل‌ها مستلزم شناخت قبلیِ تغییرات ژنتیکی اصلی در انواع مختلف تومور می‌باشد(۳۱، ۳۰، ۳). به علاوه اغلب دوره کمون و نفوذ قابل پیش‌بینی داشته که خود باعث ارتقای امکان آنالیز آن‌ها می‌شود(۳۲). با این‌حال این مدل‌ها دارای معایب و محدودیت‌هایی نیز هستند. از جمله معایب مدل‌های ترانس ژنیک آن است که گوناگونی در تعداد نسخه‌های ترانس‌ژن ممکن است تغییرپذیری داده‌ها را افزایش داده و لازمه کاهش این تغییرپذیری انجام آزمایشات بر روی تعداد بیش تری موش است(۳۳). به علاوه در این مدل‌ها یک تغییر ژنتیکی منفرد در ژنوم موشی به منظور تقلید نوعی سرطان انسانی صورت می‌گیرد. هم چنین مراحل چندگانه ژنتیکی و تغییرات اپی‌ژنتیکی در مدل‌های ناک اوتِ ساختاری محقق نمی‌شود(۱۶) و نمی‌توانند پیچیدگی‌های ژنتیکی تومورهای انسانی را به طور کامل تقلید کنند(۳۴). به عنوان نمونه در ملانومای بدخیم انسانی و دیگر انواع تومورها در عین وجود درجات هتروژنیتی ژنتیکی مشابه، در یک تومور سلول به سلول آنپلوئیدی گسترده و کسب و فقدان‌های ژنی بسیار متغیری دیده می‌شود(۳۴). به علاوه اکثر تومورهای انسانی نتیجه جهش‌های پراکنده و تک‌گیر در پروتوانکوژن یا ژن سرکوبگر تومور (TSG)[21] در سلول‌های سوماتیک هستند، در حالی که در مدل‌های موشی ترانس‌ژنیک، تغییرات ژنتیکی وارد ژرم لاین شده و ممکن است تکوین موش را متاثر سازد(۳۵). لازم به ذکر است که با ایجاد تغییرات ژنی هدفمند و القاپذیر می‌توان بر این مشکل فایق آمد، به نحوی که تا زمان مورد نظر جهت تومورزایی، ترانس‌ژن خاموش باشد و با اعمال ماده القاکننده در زمان دلخواه، ترانس‌ژن فعال گردد(۳۵، ۱۶). به علاوه بسته به هدف مطالعه می‌توان مدلی ایجاد نمود که در آن ترانس‌ژن در ژرم‌لاین وجود داشته و یا نداشته باشد. مدل ژرم‌لاین امکان شناخت مکانیسم ترانسفورماسیون انکوژنیک و بررسی کینتیک پاسخ‌ها به درمان در ریزمحیط دست نخورده را فراهم می‌کند. اما مدل‌های ترانس‌ژنیکِ غیر ژرم‌لاینی با کاهش هزینه بر سرعت و انعطاف‌پذیری تولید مدل‌های ژنتیکی می‌افزاید(۳۰). از دیگر معایب این مدل‌ها آن است که در ایجاد آن‌ها، تمرکز بر انکوژن‌ها وTSG ها است و جنبه‌های تکوین از صفر (*de novo*) تومور، از جمله ریزمحیط تومور و نقش سیستم ایمنی میزبانِ انسانی در این مدل‌ها نادیده گرفته می‌شود. هم چنین اکثر تغییرات ژنتیکی در مدل‌های موشی منجر به افزایش یا حذف ژن‌های خاص می‌گردد. در حالی که سرطان‌های انسانی معمولاً حاوی موتاسیون‌های نقطه‌ای هستند. به علت تعداد محدود تغییرات ژنتیکی آغازگر در تومورهای موشی، این تومورها نسبت به انواع انسانی هموژن‌تر می‌باشند(۱۴، ۳۲). این هموژنیتی در تشریح عملکرد ژن مورد نظر و شناسایی بیومارکرها مفید و در بررسی پاسخ به دارو می‌تواند گمراه کننده باشد(۱۴). به همین دلیل در بررسی داروها، مدل‌های ترانس‌ژنیک گزینه‌هایی ایده‌آل محسوب نمی‌شوند. شایان ذکر است که این مدل‌ها محدود هستند و نمی‌توان تطبیق کامل برخی از سرطان‌ها (از جمله لوسمی‌های حاد انسانی) را با این مدل‌ها محقق ساخت(۳). ماهیت سیال لوسمی‌ها، ریزمحیط پیچیده‌ای که خاستگاه آن‌هاست و تغییرات چندگانه ژنتیکی تولید مدل‌های مناسب برای آن‌ها را با مشکل مواجه کرده است(۳۶). به عنوان نمونه، مدل‌های مختلفی با استفاده از ترانس‌لوکاسیون‌های متفاوت دخیل در لوکوموژنزیس و ژن‌های مربوط به لوسمی لنفوبلاستی حاد(ALL) ، متداول‌ترین لوسمی در بین کودکان(۳۷)، تولید شده است. با این حال در موارد چشمگیری بیان ژن‌ها، ورود ترانس‌لوکاسیون‌ها و موتاسیون‌های وابسته به ALL سبب لوسمی میلوئیدی حاد (AML) شده است(۳). هم‌چنین تراسنداکشن رتروویروسی ترانس‌لوکاسیون ETV6-RUNX1، مکررترین بازآرایی در کودکان مبتلا به ALL (۳۸)، در

[21] Tumor Suppressor Gene

Archive of SID
www.SID.ir

چندین مدل موشی بجای ایجاد لوسمی منجر به توقف تمایز سلول‌های B شده است(۳۹). علاوه بر دلایل مذکور، پر هزینه بودن، زمانبر بودن و سختی تولید GEMها از دیگر موانع پیش رو در استفاده از آن‌ها می‌باشد. باید توجه داشت که در نهایت سلول‌های توموری در این مدل‌ها منشأ موشی دارند و به علت تفاوت‌های بین‌گونه‌ای، اثر بسیاری از داروها را نمی‌توان به انسان تعمیم داد(۳).

- *مدل‌های قابل پیوند*[22]

به‌طورکلی می‌توان با پیوند سلول‌های توموری در موش، سرطان را شبیه‌سازی کرد. پیوند می‌تواند به صورت سینژنیک یا زنوگرافت باشد. در پیوند سینژنیک، سلول‌های توموری به همان سویه‌ای که سلول توموری از آن منشأ گرفته است، پیوند می‌شود. به همین دلیل ناسازگاری بین میزبان و سلول‌های پیوندی وجود ندارد. در این مدل‌ها، جهت بررسی تومور، یک محیط واقعی فراهم می‌گردد. چون ریزمحیط حقیقی آن و هم چنین میانکنش‌های ضروری بین گیرنده‌های سلولی و لیگاندها و عملکرد سیستم ایمنی وجود داشته و شرایط تکوین تومور واقعی‌تر می‌باشد. اما مشکل آن است که سلول‌های توموری موشی با تومورهای انسانی متناظر در برخی فرایندهای سلولی (که در ادامه به آن پرداخته شده است) تفاوت دارند. به همین دلیل، استفاده از مدل‌های زنوگرافت بسیار رایج می‌باشد(۱۶). واژه زنوگرافت به پیوند سلول‌های توموری کشت شده یا اکسپلنت‌های توموری انسانی به موش‌های دارای نقص ایمنی، جهت ممانعت از رد پیوند، اطلاق می‌گردد(۱۶). اولین موش کاندید جهت انجام این نوع پیوند، موش nudeبود که در اواخر دهه ۱۹۶۰ تکوین یافت(۳). پس از آن، موش‌های دارای نقص ایمنی دیگری مورد استفاده قرار گرفتند که اسامی و ویژگی‌های هر یک در جدول شماره ۳ آمده است. اولین پیوند زنوگرافت موفق توسط Giovanella و همکارانش در موش‌های nude انجام گرفت. آن‌ها سوسپانسیونی از سلول‌های ملانومای انسانی را به صورت زیرجلدی به این موش‌ها پیوند زدند(۴۰). در تولید مدل‌های زنوگرافت، سلول‌های توموری را می‌توان به روش‌های مختلفی پیوند کرد که عبارتند از پیوند زیرجلدی، زیر کپسول کلیوی، تزریق به داخل سیاهرگ دمی-یا ورید اوربیتال، تزریق داخل صفاقی و یا پیوند اورتوتوپیک. در پیوند اورتوتوپیک، سلول‌های توموری در جایگاه آناتومیکی خاص خود قرار می‌گیرند و به نظر می‌آید این نوع پیوند بهترین حالت قرارگیری تومور در ریزمحیطش را شبیه‌سازی می‌کند. به طور نمونه، گزارش شده است که در برخی از سرطان‌ها، در صورتی که پیوند به صورت زیرجلدی انجام شود، امکان متاستاز محدود شده و مدل موشی نمی‌تواند مدلی مناسب از مراحل پیشرفته بیماری باشد. توجه به انتخاب روش پیوند، بسته به نوع سرطان، بسیار ضروری است، چون ممکن است پاسخ به درمان در مدل موشی با کارآزمایی بالینی متفاوت باشد(۱۶). شایان توجه است که بسته به نوع سرطان، روش پیوند اورتوتوپیک متفاوت خواهد بود. به طور مثال، تزریق داخل وریدی سلول‌های لوسمیک به علت توانایی آن‌ها در لانه‌گزینی به مغز استخوان یک پیوند سیستمیک محسوب می‌گردد، حال آن‌که در پیوند اورتوتوپیک، پیوند داخل استخوان‌های فمور و یا تیبیا و یا داخل طحال صورت می‌گیرد. در مورد تومورهای جامد جهت پیوند اورتوتوپیک به جراحی (SOI)[23] نیاز است (۱۶). این روش جهت بررسی بیولوژی پایه سرطان کاربرد دارد. منبع سلول‌های توموری در مدل‌های زنوگرافت می‌تواند رده سلولی یا بیوپسی از بیمار باشد. استفاده از رده‌های سلولی به علت در دسترس بودن، شناخته بودن جهش‌ها و سیتوژنتیک سلول‌ها و بقای بیش تر آن‌ها، آسان‌تر بوده(۱۶) و علاوه بر این، تکرارپذیری آزمایش‌ها را به همراه دارد(۷). اما عیب استفاده از

[22] Transplantable

[23] Surgical Orthotopic Implantation

Archive of SID

www.SID.ir

رده‌های سلولی، وجود ناهنجاری‌های ژنتیکی، جهش‌ها، اختلالات متابولیکی در رشدِ چندین دهه‌ایِ رده‌های سلولی و ایجاد اشکال در تفسیر صحیح نتایج حاصل است(۷). در عین حال در استفاده از رده‌های سلولی، بررسی آلودگی‌های میکروبی نیز حائز اهمیت می‌باشد. ابتلا به عفونت خاموش و بی‌علامت موش‌های میزبان می‌تواند ویژگی‌های تومور را تحت تاثیر قرار دهد(۴). با این حال پیوند سلول‌های بیمار پیچیده، معتبرتر اما با کارایی کم‌تر می‌باشد(۷). همان‌طور که اشاره شد، کار کردن با رده‌های سلولی ساده‌تر است و بیان شده که پذیرش پیوند در استفاده از این سلول‌ها آسان تر و کم‌هزینه‌تر می‌باشد(۷). با این حال در زنوگرافت‌های حاصل از نمونه‌های بیمار (PDXs)[24] ، معماری اصلی تومور حفظ می‌شود و برخلاف زنوگرافت‌های حاصل از رده سلولی، مشخصه‌های هیستولوژیکی مشاهده شده در شرایط بالینی و هتروژنیتی بافت توموری را نشان می‌دهند(۲) و در حین واکشت در موش‌ها[25] از لحاظ الگوی بیان ژنی، وضعیت موتاسیونی، پتانسیل متاستاز، پاسخ‌دهی به دارو و معماری تومور از نظر بیولوژیکی پایدار هستند(۴۱). به‌همین دلیل این مدل‌ها علی‌رغم هزینه‌های سنگین، تغییرپذیری بالا و کندی تولید، بازتاب بهتری از رفتار حقیقی تومورهای انسانی را به نمایش گذاشته(۴۲) و به طور فزاینده‌ای جهت کشف داروها، بررسی کارایی و سمیت داروها و هم‌چنین مطالعه بیومارکرها مورد استفاده قرار می‌گیرند(۵). این مدل‌ها در سرطان‌هایی که مدل حیوانی مناسبی از آن‌ها موجود نبوده است، بسیار راهگشا بوده‌اند. به طور مثال در اپندیموما [26](یک تومور مغزی بدخیم در کودکان که گزینه‌های درمانی محدودی برای آن وجود دارد) Yuو همکارانش به‌طور موفقیت‌آمیزی یک مدل PDX تولید کردند که مشخصه‌های هیستولوژیکی و رشد تهاجمی تومورهای مبدا در بیمار را به خوبی شبیه‌سازی می‌کند(۴۳). علاوه بر این، در مقایسه با GEM ها، در PDXها حداقل برای دوره‌ای پس از اولین پیوند ریزمحیط اختصاصی انسانی حفظ می‌گردد(۴۴). شایان توجه است که در موفقیت پیوند زنوگرافت روش پیوند، سویه(۴۴)، سن و جنس موش و نوع سلول پیوندی (استفاده از رده سلولی یا سلول‌های حاصل از نمونه بیمار و حتی مرحله بیماری، نمونه اولیه یا عود) موثر می‌باشد(۴۵). هم‌چنین به علت آرام‌تر بودن و زندگی اجتماعی موش‌های ماده، تمایل به استفاده از این جنس در مطالعات وجود دارد(۴۶). علاوه بر این گزارش شده است که پذیرش پیوند زنوگرافت با استفاده از نمونه عود نسبت به نمونه اولیه از بیماری، زمان تشخیص، سریع‌تر صورت می‌گیرد(۴۸،۴۷).

به‌طورکلی، مزایای مدل‌های زنوگرافت عبارتند از سهولت ایجاد، ارزان بودن و سرعت بالای تولید آن‌ها نسبت به GEMها، انسانی بودن منشأ تومورها و امکان دست‌ورزی سلول‌ها در شرایط *in vitro* قبل از پیوند، میزان بالای تکرارپذیری آزمایش و امکان آغاز تیمار در شرایطی که اندازه تومور به حد مناسب رسیده باشد(۴۶،۴۴،۳۵،۷). هم‌چنین جهت بررسی داروها، مدل‌های زنوگرافت‌ها در مقایسه با GEMها گزینه‌های مناسب‌تری هستند(۱۴). با این حال، در مدل‌های زنوگرافت سیستم ایمنی کاملی وجود ندارد، در نتیجه برهمکنش سیتوکاین‌ها و نقش سیستم ایمنی در بیولوژی تکوین سلول‌های توموری و حمایت یا مخالفت با آن‌ها را نمی‌توان بررسی کرد. علاوه بر این، درمان‌های جدید مبتنی بر سیستم ایمنی (روش‌های مختلف ایمنی‌درمانی) را نمی‌توان در این مدل‌ها ارزیابی نمود(۴۵). هم چنین در این مدل، سلول‌های توموری پیوند می‌شوند و امکان شبیه‌سازی فرایند پیشروی نئوپلاستیک از یک سلول نرمال اولیه (مراحل پیش-بدخیمی) تا تشکیل یک تومور وجود ندارد. بنابراین، این مدل‌ها برای بررسی بیولوژی تومور مناسب نیستند(۴۹). هم‌چنین با توجه به آن که این موش‌ها فاقد سیستم ایمنی، یا دارای سیستم

[24] Patient-Derived Xenografts
[25] In vivo passaging
[26] Ependymoma

Archive of SID
www.SID.ir

ایمنی معیوب هستند، نگهداری از آن‌ها نیاز به شرایطی بسیار ویژه و ملزوماتی خاص دارد(۵۰، ۴۹، ۳). متاسفانه به‌طور ذاتی این موش‌ها مستعد لنفوماي خودبه‌خودی هستند و پذیرش سلول‌های Tی انسانی (حاصل از پیوند مغز استخوان) منجر به نرخ بالای مرگ ناشی از Xeno-GVHD[27] می‌شود(۳).

جدول شماره ۳: انواع موش‌های دارای نقص ایمنی که به عنوان میزبان پیوند زنوگرافت مورد استفاده قرار می‌گیرند(۵۱).

نام مدل	نام اختصاری	ژن جهش‌یافته	سلول T	سلول B	NK
Athymic nude	NU	*Foxn1*	–	+	+
XID	XID	*Btk*	+	–	+
Beige	BG	*Lyst*	+	+	–
SCID	SCID	*Prkdc*	–	–	+
SCID beige	SCIDbeige	*Prkdc;Lyst*	–	–	–
SCID Hairless	SHO	*Prkdc;Hr*	–	–	+
NOD–SCID	NODSCID	*Prkdc*	–	–	+
NOD–SCID-Il2rg	NSG	*Prkdc; Il2rg*	–	–	–
RAG2(null)-Il2rg	Rag2/Il2rg	*Rag2; Il2rg*	–	–	–
Beige nude XID	NIH-III	*Lyst; Foxn1; Btk*	–	–	–
NOD–SCID.HrN	SHrN	*Prkdc; Hr*	–	–	–

- بهترین مدل موشی در تحقیقات سرطان

با توجه به آنچه در مورد سه نوع مدل موشی سرطان، مدل‌های خودبه‌خودی، ژنتیکی و قابل پیوند، بیان گردید، روشن است که انتخاب بهترین مدل باید مبتنی بر هدف تحقیق صورت گیرد. به‌عنوان نمونه در صورت بررسی بیولوژی تومور مدل‌های ژنتیکی و در مطالعه داروها، به جز درمان‌های مبتنی بر سیستم ایمنی، مدل‌های زنوگرافت اولویت دارند. باید دقت شود که توسعه روش‌های درمانی برای سرطان به انتخاب مدل موشی مناسب وابسته است و انتخاب مدلی نادرست ممکن است سبب شکست تعمیم نتایج موفق حاصل از بررسی‌های پیش-بالینی به موارد بالینی گردد. به‌طور مثال در مدل‌های موشی آزمایشگاهی مشخص شد که اندواستاتین مشتق شده از کلاژن XVIII در کاهش رگ‌زایی و رشد اولیه تومور بسیار موثر است(۵۲). اما در کارآزمایی‌های بالینی انسانی هیچ فعالیت ضدتوموری برای این ماده مشاهده نشد(۵۴، ۵۳). یک دلیل برای این تناقض آن است که سیستم‌های سینژنیک و پیوند زنوگرافت زیرجلدی مراحل پیشرفته بیماری را نشان نمی‌دهند. در حقیقت فقدان متاستاز از جایگاه رشد زیرجلدی سبب اختلاف در کارایی این ترکیب در موش‌ها و موارد بالینی شده است(۱۶). شناخت نقاط قوت و ضعف هر مدل حیوانی برای استفاده به‌جا از آن‌ها به منظور تسهیل توسعه داروها و ترکیبات دارویی ضروری می‌باشد. بین مدل‌های موشی، تفاوت در پایداری ژنومی می‌تواند با تفاوت در زیر-نوع تومور ارتباط داشته باشد. مثلاً HRAS انسانی در سویه SJL با فرکانس ۵۰-۵۵ درصد کارسینومای سینه ایجاد کرده‌است، اما در سویهFVB ، فرکانس ۱۰۰ درصدی داشته است. شناخت اثر زمینه ژنتیکی بر روی گوناگونی‌های فنوتیپی برای ایجاد مدل‌های موشی معتبر از سرطان انسانی و جهت کاربرد مناسب این مدل‌ها در تحقیقات سرطان ضروری می‌باشد. عدم توجه به زمینه ژنتیکی سبب سردرگمی و اختلال در تفسیر نتایج حاصل از بررسی در مدل‌های موشی خواهد شد(۴۴، ۳۰).

- آیا موش مدلی ایده‌آل در تحقیقات سرطان است؟

همان‌طور که در بالا اشاره شد، موش به‌عنوان ابزاری سومند و مدلی پرکاربرد و جذاب در تحقیقات سرطان و بیولوژی تومورها مورد استفاده قرار می‌گیرد. گزارشاتی مبنی بر تطابق نویدبخش بررسی‌های انجام شده در مدل‌های موشی و تجربیات بالینی وجود دارد. به‌طور مثال گروهی از محققان بیان داشته‌اند تجربیات بالینی حاصل از مصرف دو ماده رتینوئیک اسید و آرسنیک با استفاده از آن‌ها در مدل موشی لوسمی پرومیلوسیتیک حاد (در صورت وجود تغییرات یکسان ژنتیکی موجود در تومور انسانی) هماهنگی دارد. این نکته در مورد داروی ایماتینیب در درمان لوسمی میلوییدی مزمن نیز

[27] Graft versus Host disease
[28] Natural killer cells

Archive of SID

www.SID.ir

صادق است(۳۵). با این حال در مطالعات باید به تفاوت‌های مهم بین گونه‌ای دقت نمود. این تفاوت‌ها شامل تفاوت‌های ژنتیکی، سلولی، مولکولی، تکوینی و متابولیکی هستند(۱۶). یکی از تفاوت‌ها، اختلاف در مستعد بودن به ابتلا به سرطان در طی دوره زندگی می‌باشد. انسان طول عمر بیش‌تری داشته، اندازه بدنش بزرگ‌تر است و تعداد بیش‌تری سلول دارد که متحمل تقسیم سلولی می‌شوند. پس از نظر تئوریک، احتمال آسیب به DNA ، که نهایتاً منجر به سرطان در انسان می‌شود، بیش‌تر است. اما این گونه نیست. با آن‌که در هر دو گونه با افزایش سنف شیوع سرطان بیش‌تر می‌شود(۵۵)، اما در انسان با افزایش سن، هم‌چنان نرخ سرطان در مقایسه با موش کم‌تر است. برآورد شده است که انباشت ۴-۷ جهش برای ترانسفورم سلول اپی‌تلیالی نیاز است، در حالی‌که برای ترانسفورماسیون سلول‌های موشی، تغییرات کم‌تری لازم می‌باشد که بخشی از آن به علت تفاوت در مسیرهای p53 ، Rb و عملکرد تلومر در کنترل تقسیم و طول عمر سلول‌هاست(۱۶). در موش، p53 در تنظیم پیری فیبروبلاست موشی عملکردی غالب دارد در حالی‌که در تنظیم پیری سلول‌های انسانی Rb نقش غالب را عهده‌دار می‌باشد. هم‌چنین تفاوت‌هایی در افکتورهای پایین‌دستی مسیر RAS بین دو گونه وجود دارد(۵۵). سرعت متابولیک پایه در موش ۷ برابر انسان است که با تأثیر بر سطح اکسیدان‌های اندوژن، سلامت DNA را متاثر می‌سازد(۵۵). طیف توموری و کاریوتیپ هم بین دو گونه متفاوت است. موش‌های آزمایشگاهی تمایل به ایجاد تومورهای مزانشیمی مثل سارکوما و لنفوما دارند، در حالی که انسان به کارسینوماهای اپی‌تلیالی مستعدتر است(۱۶). تفاوت‌ها در ساختارهای سایتووژنیک احتمالا پیشرفت تومور را متاثر می‌سازند. برای نمونه در موش، p53و BRCA1 بر روی یک کروموزوم قرار دارند و بنابراین حذف هر دو ژن رخدادی متداول در تومورهای موشی است(۵۶). تفاوت در بیولوژی تلومر نیز سبب اختلاف در فرکانس و نوع رخدادهای سایتوژنیک ثانویه در طی پیشرفت تومور در موش‌ها نسبت به انسان می‌شود(۵۷). تلومر موش طول بسیار بیش‌تری نسبت به تلومر انسانی دارد و آنزیم تلومراز در اکثر سلول‌های موشی فعال می‌باشد. در حالی‌که بسیاری از سلول‌های سوماتیک بالغ انسانی، فاقد سطح قابل شناسایی از فعالیت آنزیم هستند(۵۵). هم‌چنین شایان ذکر است که در مطالعات، متاستاز و تهاجم سلول‌های توموری باید به الگوهای انتشار متاستاتیک در انسان و مدل‌های مختلف موشی (زنوگرافت وGEM) دقت نمود. زیرا تروپیسم اندامی در برخی موارد بین آن‌ها متفاوت است. به‌طور مثال در ملانوما، جایگاه عود بیماری در انسان، اندام‌های مختلفی می‌باشد و اندام‌های هدف عمدتاً گره لنفاوی، ریه‌ها، کبد، استخوان و مغز است. حال آن‌که در GEM، الگوهای متاستاتیک ملانوما در گره لنفاوی و ریه‌ها می‌باشد. در مدل‌های قابل پیوند، ملانوما گره‌ی لنفاوی، ریه‌ها، استخوان و مغز را درگیر می‌کند(۵۸). بنابراین در مطالعات متاستاز بسته به مرحله مورد بررسی مدل‌های مختلفی پیشنهاد شده است .باس و همکارانش بیان کردند که در بررسی روند آغاز شکل‌گیری تومور و انتشار اولیه آن در جایگاه مبدأ GEMها مناسب هستند. اما در اندام مقصدِ متاستاز انجام بررسی‌ها در مدل‌های قابل پیوند (زنو یا آلوگرافت) پیشنهاد شده است(۵۸). هم‌چنین بیان شده است که در اکثر موارد، در تروپیسم اندامی مدل‌های موشی وضعیت موجود در انسان را تقلید نمی‌کنند(۵۹). به علاوه انسان و موش در

Archive of SID
www.SID.ir

ترکیب و اجزای عناصر استرومال، متابولیسم زنوبیوتیک و توانایی ترانسفورماسیون متفاوت هستند(۶۰). تفاوت‌هایی نیز بین انسان و موش در سرعت جذب دارو، توزیع، متابولیسم و دفع آن وجود دارد. در اکثر موارد تفاوت در سطح بیان گیرنده‌ی زنوبیوتیک (XR) و سیتوکروم P450، توزیع بافتی و فعالیت‌های آنزیمی، اولویت سوبسترا و افینیتی لیگاند سبب تفاوت چشمگیر در پاسخ به دارو در موش نسبت به انسان می‌شود(۳۱). بررسی‌ها نشان می‌دهند که تعدادی از ترانسپورترهای مسئول جذب سلولی و یا حذف داروهای مختلف آنیونی و کاتیونی در نفرون‌های موش در سطح mRNA و پروتئین دارای تفاوت‌هایی وابسته به جنس هستند در حالی که در انسان برخی از این ترانسپورترها وجود نداشته، برخی مکان قرارگیریشان در غشای سلولی متفاوت بوده و بیان وابسته به جنس را نشان نمی‌دهند. تفاوت‌های گونه‌ای در انتخاب سوبسترا، پراکنش سلولی در طول نفرون‌ها، سطح بیان mRNA و پروتئین، حساسیت به مهارکننده‌ها و تنظیم در برخی از ترانسپورترها مشخص شده است(۶۱). هم‌چنین برخی از کارسینوژن‌های انسانی برای جوندگان از جمله موش‌ها کارسینوژنیک نیستند و در عین حال برخی از داروهای مشهور از جمله مترونیدازول و کلرامفنیکل در آن‌ها کارسینوژنیک می‌باشند. این نکته تعمیم نتایج بررسی‌های صورت گرفته در مدل‌های شیمیایی را با چالش روبه رو می‌سازد(۹).

به طور خلاصه، مدل‌های موشی فرای نوع آن‌ها، تا حد زیادی به شناخت ما از بیولوژی پایه‌ی سرطان انسانی، ژن‌ها و مسیرهای دخیل در سرطان، نقش سایر سلول‌ها و فاکتورها در پیشرفت متاستاز کمک کرده‌اند(۶۰). با این حال، هم‌چنان ناسازگاری‌ها و تفاوت‌های موجود بین مدل‌های موشی و بیماری متناظر انسانی اشکالاتی را ایجاد می‌کند. از آن جمله می‌توان به عدم اطلاع دقیق از رفتار فارموکینتیک و فارمودینامیک یک دارو در انسان تا زمان تجویز آن برای جمعیتی از انسان‌ها اشاره کرد(۶۲). حدود ۵۰ درصد از داروهایی که به‌طور چشمگیر منجر به آسیب کبدیِ القا شده با دارو می‌شوند، در مطالعات حیوانی عدم سمیت یا سمیت حداقلی نشان داده‌اند(۶۳). برای رفع این اشکالات، دو راه پیش روی محققان می‌باشد: ۱) انسانی کردن[29] موش که به معنای ایجاد تغییراتی در مدل‌های موشی برای شبیه‌سازی واقعی‌تر شرایط سرطان و رفتار تومورهای انسانی (آغاز، رشد، پیشرفت و متاستاز) می‌باشد و (۲) استفاده از سایر حیوانات از جمله پیریمات‌ها به‌عنوان مدل حیوانی برتر نسبت به موش.

یکی از مکانیسم‌های انسانی کردن قرار دادن ژن‌های انسانی به داخل ژنوم موش است. این روش را می‌توان از طریق ناک‌این cDNA ی انسانی به داخل لوکوس متناظر موشی انجام داد. اخیراً نشان داده شده است که قراردهی لوکوس گلوبین آلفای جهش‌یافته‌ی انسانی به جای لوکوس گلوبین آلفای موشی به طور بسیار دقیق‌تری نسبت به ایجاد موتاسیون در ژن موشی بیماری تالاسمی را شبیه‌سازی می‌کند(۳۱). در تلاش برای شبیه‌سازی بیش تر متابولیسم موش به انسان، تولید مدل‌های ترانس‌ژن بیان‌کننده‌ی ژن‌های CYP و XR انسانی، که موش فاقد ژن متناظر آن‌هاست، صورت گرفته است. بیش از ۱۵ سویه‌ی انسانی شده برای آنزیم‌های متابولیسمی وجود دارد با این حال سویه‌های انسانی شده در دو آنزیم CYP2D6 (۶۴) و CYP3A4 (۶۵) بیش‌تر مورد

[29] Humanized

Archive of SID

www.SID.ir

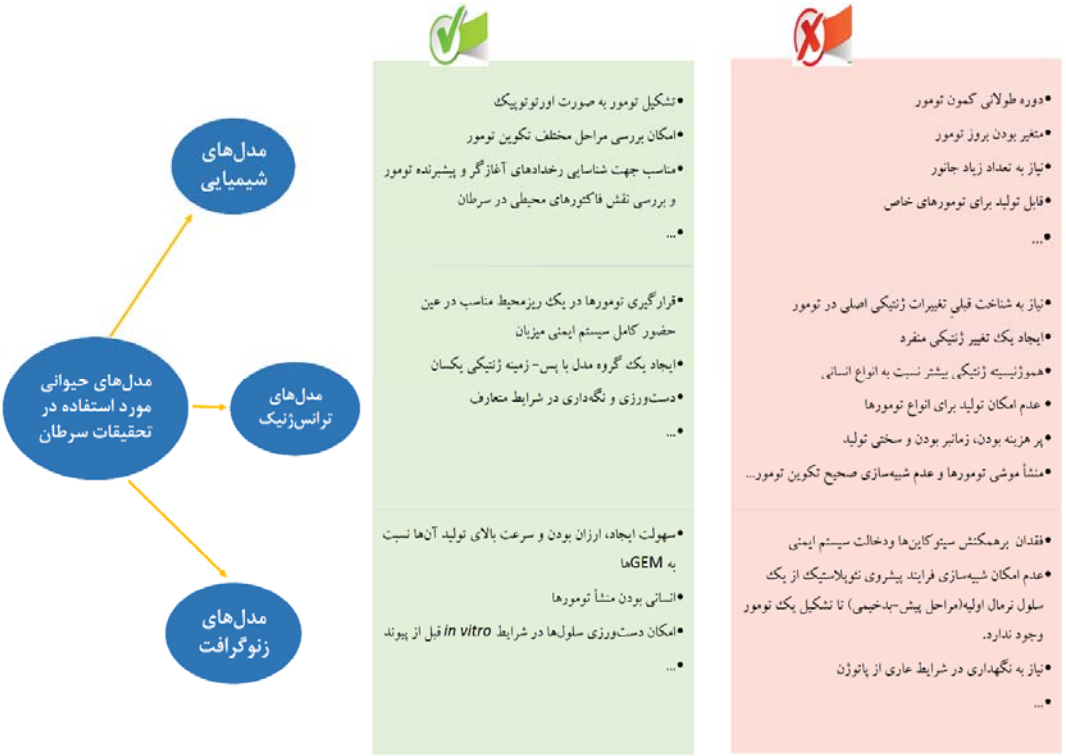
توجه هستند. چون این دو آنزیم بیش از ۷۰ درصد از داروهای موجود را متابولیزه می‌کنند(۶۶).

در استفاده از سایر حیوانات نیز پیریمات‌های غیرانسانی (NHP)[30] توصیه شده‌اند. آن‌ها از نظر سیستم‌های اندامی، بیوشیمی، فیزیولوژی، آناتومی و تکامل ژنتیکی نسبت به موش به انسان شبیه‌تر هستند. تلاش‌هایی در استفاده از این جانداران به منظور مدل سرطان انسانی صورت گرفته است. به‌عنوان نمونه از کارسینوژن‌های بیولوژیکی، هورمون‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها و کارسینوژن‌های فیزیکی جهت القای انواع مختلفی از تومورها در NHPهای مختلف از جمله بوزینه‌ی دم‌کوتاه و شروی[31] درختی استفاده شده است. این مدل‌ها به علت شباهت‌هایشان با سرطان‌های انسانی اطلاعات ارزشمندی را فراهم کرده‌اند. با این حال به علت پرهزینه بودن، اندازه‌ی بزرگ، دوره‌ی کمون طولانی و پیشرفت کند تومور در آن‌ها، تحقیقات بیش‌تری جهت تسهیل استفاده از آن‌ها در این حوزه نیاز است و اعتقاد بر این است که در تحقیقات آتی سرطان، NHPها نقشی چشمگیرتر ایفا خواهند کرد(۶۷).

در پایان می‌توان نتیجه گرفت که به‌طور خلاصه یک مدل موشی ایده‌آل برای سرطان باید به‌طور اطمینان‌بخشی، جنبه‌های مختلف سرطان (اتیولوژی، پاتولوژی، ژنتیک) و مراحل مختلف تکوین و پیشرفت تومور را منعکس نماید. یک مدل مناسب باید امکان تشکیل تومور از صفر را در ریزمحیط اصلی و در حضور سیستم ایمنی فراهم نماید. باید بتواند فرایندهای چندمرحله‌ای گذار از سلول‌های پیش-نئوپلاستیک تا سلول‌های متاستاتیک را شبیه‌سازی نماید. فنوتیپ‌های توموری باید مشخصه‌های هیستولوژیکی و پاتولوژیکی متناظر در سرطان انسانی را نشان دهد. تومورهای تشکیل شده باید واجد مسیرهای مولکولیِ بی‌تنظیم شده در سرطان و رخدادهای مولکولی کلیدی موجود در سرطان‌های انسانی باشد. در یک مدل ایده‌آل جهت مطالعات پیشگیری و درمان سرطان، تومورها باید هتروژنیتی موجود در سرطان انسانی را نشان دهند و تنوع ژنتیکی موجود در جمعیت‌های انسانی را شبیه‌سازی نمایند(۳۲). در این مقاله علاوه بر کاربردهای مختلف مدل‌های موشی در تحقیقات سرطان، انواع آن‌ها و مزایا و معایب هر یک بیان گردید (شکل شماره ۱). با در نظر داشتن تفاوت‌های بین انسان و موش (از جنبه‌های مختلف) و هم‌چنین بسته به هدف تحقیق (بررسی بیولوژی تومور در مراحل اولیه، پیشرفت یا متاستاز و یا بررسی داروهای مختلف و مطالعه فارموکینتیک و فارموژنتیک آن‌ها) هر یک از انواع مدل‌های موشی سرطان (مدل‌های ذاتی، ژنتیکی و زنوگرافت) می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. در نظر داشتن ویژگی‌های مولکولی، بیان و موتاسیون ژن هدف و دیگر رخدادهای مولکولی پاتولوژیک(۴) و توجه به مزایا و محدودیت‌های هر مدل، ما را به انتخاب مدل صحیح حیوانی در تحقیقات سرطان رهنمون خواهند ساخت(۶۸). ارتقای کیفیت مدل‌های موشی با افزایش کیفیت استفاده از مدل‌های موجود، طراحی و اجرای مناسب و دقیق آزمایشات و سرمایه‌گذاری در توسعه مدل‌های پیش-بالینی دقیق‌تر (استفاده از موش‌های انسانی شده و مدل‌های پریماتی) همراه با استفاده از ابزارهای مختلف (هم‌چون سیستم- فارماکولوژی کمی[32] و بیومارکرها) و روش‌های تلفیقی برای افزایش ارزش این مطالعات جهت تعمیم نتایج به کارآزمایی‌های بالینی توصیه می‌شود(۶۹)

[30] Non-Human primate
[31] Shrew
[32] Quantitative systems pharmacology

Archive of SID
www.SID.ir



شکل شماره ۱: برخی از مزایا و معایب هریک از مدل‌های موشی مورد استفاده در تحقیقات سرطان. جهت توضیحات تفصیلی موارد ذکر شده و هم‌چنین مطالعه سایر مزایا و معایب به متن رجوع کنید.

References

1. Samuels AL, Peeva VK, Papa RA, Firth MJ, Francis RW, Beesley AH, et al. Research article Validation of a mouse xenograft model system for gene expression analysis of human acute lymphoblastic leukaemia. BMC Genomics. 2010; 11: 256.
2. Choi SY, Lin D, Gout PW, Collins CC, Xu Y, Wang Y. Lessons from patient-derived xenografts for better in vitro modeling of human cancer. Adv Drug Deliv Rev. 2014; 79-80: 222-237.
3. Jacoby E, Chien CD, Fry TJ. Murine models of acute leukemia: important tools in current pediatric leukemia research. Front Oncol. 2014;4 :95.
4. Workman P, Aboagye EO, Balkwill F, Balmain A, Bruder G, Chaplin DJ, et al. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. Bri J Cancer. 2010;102 (11):1555-7157.
5. Malaney P, Nicosia SV, Dave V. One mouse, one patient paradigm: New avatars of personalized cancer therapy. Cancer Lett. 2014; 344(1):1-12.
6. Watson JD. Molecular biology of the gene. Molecular biology of the gene. 7th ed. New York: WA Benjamin, 2014.
7. Lunardi A, Nardella C, Clohessy JG, Pandolfi PP. Of model pets and cancer models: an introduction to mouse

Archive of SID

www.SID.ir

models of cancer. Cold Spring Harb Protoc. 2014; 2014(1):17-31.

8. Walrath JC, Hawes JJ, Dyke T Van, Reilly KM. Genetically Engineered Mouse Models in Cancer Research. Adv Cancer Res. 2010;106 :113-164.
9. Anisimov VN, Ukraintseva SV, Yashin AI. Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? Nat Rev Cancer. 2005;5 (10):807-819.
10. Bogaards JJ, Bertrand M, Jackson P, Oudshoorn MJ, Weaver RJ, Van Bladeren PJ, et al. Determining the best animal model for human cytochrome P450 activities: a comparison of mouse, rat, rabbit, dog, micropig, monkey and man. Xenobiotica. 2000;30 (12):1131-1152.
11. Wong NC, Bhadri VA, Maksimovic J, Parkinson-Bates M, Ng J, Craig JM, et al. Stability of gene expression and epigenetic profiles highlights the utility of patient-derived paediatric acute lymphoblastic leukaemia xenografts for investigating molecular mechanisms of drug resistance. BMC Genomics. 2014;15 :416.
12. van Miltenburg MH, Jonkers J. Using genetically engineered mouse models to validate candidate cancer genes and test new therapeutic approaches. Curr Opin Genet Dev. 2012;22 (1):21-27.
13. Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB. The Molecular Basis of Cancer: Expert Consult-Online.3rd ed. Elsevier Health Sciences; 2008.
14. Cheon DJ, Orsulic S. Mouse models of cancer. Annu Rev Pathol. 2011; 6: 95-119.
15. Day C, Merlino G, Dyke T. Preclinical Mouse Cancer Models:A Maze of Opportunities and Challenges. Cell. 2015; 163(1):39-53.
16. Brakebusch C, Pihlajaniemi T. Mouse as a model organism: from animals to cells. Springer Netherland, 2011.
17. Luch A. Nature and nurture – Lessons from chemical carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2005;5(2):113–125.
18. Loeb L, Harris C. Advances in chemical carcinogenesis: A historical review and prospective. Cancer Res. 2008; 68(17):6863–6872.
19. Steele VE, Lubet RA, Moon RC. Preclinical animal models for the development of cancer chemoprevention drugs: Cancer Chemoprevention. Springer, 2005. p. 39-46.
20. Enker WE, Jocobitz JL. Experimental carcinoma of the colon induced by 1, 2-dimethylhydrazine-diHCl: value as a model of human disease. J Surg Res. 1976; 21(4):291-299.
21. Justice M, Siracusa L, Stewart A. Technical approaches for mouse models of human disease. Dis Model Mech. 2011(4):305-310.
22. Torres-Ruiz R, Rodriguez-Perales S. CRISPR-Cas9: A Revolutionary Tool for Cancer Modelling. Int J Mol Sci. 2015; 16(9):22151-2268.
23. Zender L, Xue W, Zuber J, Semighini C, Krasnitz A, Ma B, et al. An oncogenomics-based in vivo RNAi

Archive of SID

www.SID.ir

screen identifies tumor suppressors in liver cancer. Cell. 2008;135(5):852 – 864.

24. Bric A, Miething C, Bialucha C, Scuoppo C, Zender L, Krasnitz A, et al. Functional identification of tumor suppressor genes through an in vivo RNA interference screen in a mouse lymphoma model. Cancer Cell. 2009;16(4):324 – 335.
25. Hemann M, Fridman J, Zilfou J, Hernando E, Paddison P, Cordon-Cardo C, et al. An epi-allelic series of p53 hypomorphs created by stable RNAi produces distinct tumor phenotypes in vivo. Nat Genet. 2003;33(3):396 – 400.
26. Rudalska R, Dauch D, Longerich T, McJunkin K, Wuestefeld T, Kang T-W, et al. In vivo RNAi screening identifies a mechanism of sorafenib resistance in liver cancer. Nat Med. 2014;20(10) :1138 – 1146.
27. Kersten K, Visser K, Miltenburg M, Jonkers J. Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. EMBO Mol Med. 2017;9(2):137-153.
28. Annunziato S, Kas S, Nethe M, Yucel H, Del Bravo J, Pritchard C, et al. Modeling invasive lobular breast carcinoma by CRISPR/Cas9-mediated somatic genome editing of the mammary gland. Genes Dev. 2016; 30(12):1470 – 1480.
29. Maresch R, Mueller S, Veltkamp C, Ollinger R, Friedrich M, Heid I, et al. Multiplexed pancreatic genome engineering and cancer induction by transfection-based CRISPR/Cas9 delivery in mice. Nat Commun. 2016;7: 10770.
30. Heyer J, Kwong LN, Lowe SW, Chin L. Non-germline genetically engineered mouse models for translational cancer research. Nat Rev Cancer. 2010;10 (7):470-480.
31. Frese KK, Tuveson DA. Maximizing mouse cancer models. Nat Rev Cancer. 2007; 7 (9):645-658.
32. Le Magnen C, Dutta A, Abate-Shen C. Optimizing mouse models for precision cancer prevention. Nat Rev Cancer. 2016; 16(3): 1-10.
33. Ma Y, Jia Y, Chen L, Ezeogu L, Yu B, Xu N, et al. Weaknesses and Pitfalls of Using Mice and Rats in Cancer Chemoprevention Studies. J Cancer. 2015;6 (10):1058-1065.
34. Richmond A, SU Y. Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics. Dis Model Mech. 2008;1(2-3):77-82.
35. Becher OJ, Holland EC. Genetically engineered models have advantages over xenografts for preclinical studies. Cancer Res. 2006; 66 (7):3355-3359.
36. Kohnken R, Porcu P, Mishra A. Overview of the Use of Murine Models in Leukemia and Lymphoma Research. Fron Oncol 2017;7: 22.
37. Rahgozar S, Moafi A, Abedi M, Entezar E, Moshtaghian J, Ghaedi K, et al. mRNA expression profile of multidrug resistant genes in acute lymphoblastic leukemia of children, a prognostic value for ABCA3 and

Archive of SID

www.SID.ir

ABCA2. Cancer Biol Ther. 2014;15(1):35–41.

38. Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG, Rubnitz JE, Raimondi SC, Hancock ML. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. Leukemia. 1995; 9 (12):1985–1989.
39. Fischer M, Schwieger M, Horn S, Niebuhr B, Ford A, Roscher S. Defining the oncogenic function of the TEL/AML1 (ETV6/RUNX1) fusion protein in a mouse model. Oncogene. 2005; 24(51):7579–7591.
40. Giovanella B, Yim S, Stehlin J, Williams L. Development of invasive tumors in the "nude" mouse after injection of cultured human melanoma cells. J Natil Cancer Inst. 1972(48):1531–1533.
41. Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. Nat Rev Clin Oncol. 2012;9(6):338–350.
42. Aparicio S, Hidalgo M, Kung AL. Examining the utility of patient-derived xenograft mouse models. Nat Rev Cancer. 2015; 15(15):311-316.
43. Yu L, Baxter P, Voicu H, Gurusiddappa S, Zhao Y, Adesina A, et al. A clinically relevant orthotopicxenograft model of ependymoma that maintains the genomic signature of the primary tumor and preserves cancer stem cells in vivo. Neuro Oncol. 2010;12(6):580–594.
44. Bult CJ, Krupke DM, Begley DA, Richardson JE, Neuhauser SB, Sundberg JP, et al. Mouse Tumor Biology (MTB): a database of mouse models for human cancer. Nucleic Acids Res. 2015; 43(Database issue):D818-D824.
45. Meyer LH, Debatin KM. Diversity of human leukemia xenograft mouse models: implications for disease biology. Cancer Res. 2011; 71 (23):7141-7144.
46. Hollingshead MG, Stockwin LH, Alcoser SY, Newton DL, Orsburn BC, Bonomi CA, et al. Gene expression profiling of 49 human tumor xenografts from in vitro culture through multiple in vivo passages--strategies for data mining in support of therapeutic studies. BMC Genomics. 2014; 15:393.
47. Kamel-Reid S, Letarte M, Doedens M, Greaves A, Murdoch B, Grunberger T, et al. Bone marrow from children in relapse with pre-B acute lymphoblastic leukemia proliferates and disseminates rapidly in scid mice. Blood. 1991;78 (11):2973–2981.
48. Woiterski J, Ebinger M, Witte KE, Goecke B, Heininger V, Philippek M, et al. Engraftment of low numbers of pediatric acute lymphoid and myeloid leukemias into NOD/SCID/IL2Rcgammanull mice reflects individual leukemogenecity and highly correlates with clinical outcome. Int J Cancer. 2013(133):1547–1556.

Archive of SID

www.SID.ir

49. Harvey S, Muller W. Transgenic Mouse Models—A Seminal Breakthrough in Oncogene Research. Mouse Models of Cancer: a Laboratory manual: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2014. p. 17-26.
50. Marx V. Models: stretching the skills of cell lines and mice. Nat Methods. 2014;11(6):617-620.
51. de Jong M, Essers J, van Weerden WM. Imaging preclinical tumour models: improving translational power. Nat Rev Cancer. 2014; 14 (7):481-493.
52. Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action. Exp Cell Res. 2006; 312(5):594–607.
53. Kulke M, Bergsland E, Ryan D, Enzinger P, Lynch T, Zhu AX, et al. Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2006;24(22):3555–3561.
54. Moschos S, Odoux C, Land S, Agarwala S, Friedland D, Volker K, et al. Endostatin plus interferon-alpha2b therapy for metastatic melanoma: A novel combination of antiangiogenic and immunomodulatory agents . Melanoma Res. 2007; 17(17):193-200.
55. Rangarajan A, Weinberg RA. Opinion: Comparative biology of mouse versus human cells: modelling human cancer in mice. Nat Rev Cancer. 2003;3(12):952-959.
56. Sharpless NE, DePinho RA. The mighty mouse: genetically engineered mouse models in cancer drug development. Nat Rev Drug Discov. 2006; 5(9):1-14.
57. Artandi SE, Chang S, Lee SL, Alson S, Gottlieb GJ, Chin L. Telomere dysfunction promotesnon-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice. Nature. 2000; 406:6796):641-645.
58. Bos PD, Nguyen DX, Massague J. Modeling metastasis in the mouse. Curr Opin Pharmacol. 2010;10 (5):571-577.
59. Rampetsreiter P, Casanova E, Eferl R. Genetically modified mouse models of cancer invasion and metastasis. Drug Discov Today Dis Models. 2011; 8(2):67-74.
60. Saxena M, Christofori G. Rebuilding cancer metastasis in the mouse. Mol Oncol. 2013; 7(2):283-296.
61. Sabolic I, Breljak D, Ljubojevic M, Brzica H. Are mice, rats, and rabbits good models for physiological, pharmacological and toxicological studies in humans? Periodicum Biologorum. 2011; 113(1):7-16.
62. Xu D, Peltz G. Can Humanized Mice PredictDrug “Behavior” in Humans? Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2016; 56: 323-338.
63. Olson H, Betton G, Robinson D, Thomas K, Monro A, Kolaja G, et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. Regul Toxicol Pharmacol. 2000; 32(1):56–67.
64. Corchero J, Granvil CP, Akiyama TE, Hayhurst GP, Pimprale S, Feigenbaum

Archive of SID

www.SID.ir

L. The CYP2D6 humanized mouse: effect of the human CYP2D6 transgene and HNF4a on the disposition of debrisoquine in the mouse. Mol Pharmacol. 2001; 60 (6):1260–1267.

65. Granvil CP, Yu AM, Elizondo G, Akiyama TE, Cheung C, Feigenbaum L. Expression of the human CYP3A4 gene in the small intestine of transgenic mice: in vitro metabolism and pharmacokinetics of midazolam. Drug Metabo Dispos. 2003; 31(5):548–58.
66. Gonzalez FJ, Yu AM. Cytochrome P450 and xenobiotic receptor humanized mice. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006; 46:41-64.
67. Xia HJ, Chen CS. Progress of non-human primate animal models of cancers.Dongwuxue Yanijiu. 2011; 32 (1):70-80.
68. Abedi M, Rahgozar S. The best animal models in cancer research: Genetically engineered mice or Xenografts (In Persian). The First National Congress of Animal Models Applications in Expreimental Medicine Research. 2016:144.
69. Denayer T, Stohr T, Van Roy M. Animal models in translational medicine: Validation and prediction. New Horizons in Translational Medicine. 2014; 2(1):5-11.

Archive of SID

www.SID.ir