



УДК 57.085.1

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ PDX-МОДЕЛИ ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА В МЫШАХ NSG

© 2025 г. Н. В. Антипова*, Д. А. Бондаренко*, Д. В. Мазур*, А. А. Исакова*, ***,
М. Э. Гаспарян*, О. И. Пацап**, В. М. Павлов*, Е. С. Михайлов*, Н. А. Горячева*,
Д. И. Ржевский*, С. Г. Семушина*, Д. А. Долгих*, ***,
А. Н. Мурашев*, А. В. Яголович***, #

* ФГБУН ГНЦ “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН,
Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

** ФГБУ “Федеральный центр мозга и нейротехнологий” ФМБА России,
Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1с10

*** ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”,
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, 1с12

Поступила в редакцию 19.05.2025 г.

После доработки 29.05.2025 г.

Принята к публикации 30.05.2025 г.

Разработка ортотопической интракраниальной модели на основе клеточной культуры глиобластомы человека в иммунодефицитных мышах – важная задача как для изучения инвазивности и агрессивности поведения опухолевых клеток, так и для создания надежной модели для оценки эффективности новых препаратов для терапии глиобластомы. В данной работе было проведено сравнительное исследование линейных (U87MG) и первичных клеток глиобластомы, полученных от пациента (культура 022), при подкожной и ортотопической интракраниальной ксенотрансплантации иммунодефицитным мышам линии NSG. Было показано, что в обеих группах животных с ортотопическими ксенотрансплантатами опухоли росли как вглубь мозговой ткани, так и на поверхности мозга, а в случае первичной культуры 022 отмечен также рост в сторону желудочков. Нелинейные клетки имели эпителиоидный вид, тогда как клетки U87MG имели более саркоматоидный вид. При этом клеточная линия U87MG была туморогенна в обеих локализациях. Однако, первичная культура 022 формировала опухоли только при интракраниальной, но не при подкожной ксенотрансплантации, что указывает на нейроспецифичность данной модели. Следовательно, она может служить более релевантной моделью глиобластомы по сравнению с моделью на основе клеточной линии U87MG.

Ключевые слова: глиобластома, интракраниальный ксенотрансплантат, туморогенность, U87MG

DOI: 10.31857/S0132342325050141

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома (ГБМ) – самая распространенная и агрессивная опухоль головного мозга. Она отличается инвазивностью, резистентностью к терапии и чрезвычайной гетерогенностью, что препятствует ее эффективному лечению. Для разработки новых подходов к лечению ГБМ необходимо получать надежные, хорошо охарактеризованные животные

модели этого заболевания. Ксенотрансплантатные модели на основе опухолевых образцов, полученных от пациента (PDX, patient-derived xenograft), – более релевантны по сравнению с ксенотрансплантатными моделями, полученными на основе клеточных линий (CDX, cancer cell line-derived xenograft) [1].

Разработка ортотопических животных моделей опухолевых заболеваний важна как для более точного

Сокращения: NSG – линия мышей NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc; ГБМ – глиобластома; PDX – ксенотрансплантат, полученный от пациента.

Автор для связи: (тел.: +7 (926) 378-01-55; эл. почта: yagolovichav@my.msu.ru).

моделирования поведения опухолей в организме, так и для получения достоверных результатов при исследовании действия новых экспериментальных противоопухолевых лекарственных препаратов. Получение ортотопической модели ГБМ – особенно актуальная задача, поскольку головной мозг отличается наличием гемато-энцефалического барьера и, следовательно, иммунопривилегированным статусом [2]. Кроме того, по сравнению с большинством другими опухолевыми моделями, получение ортотопической модели ГБМ осложняется необходимостью ксенотрансплантации опухолевых клеток в мозг животных. Целью работы была получение и сравнение подкожной и интракраниальной моделей ГБМ человека в иммунодефицитных мышцах линии NSG на основе первичной (PDX) и линейной (CDX) клеточных культур глиобластомы человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики клеточных культур глиомы.

Ранее был охарактеризован ряд первичных культур ГБМ, полученных от пациентов [3]. В качестве кандидатов для ксенотрансплантации были рассмотрены культуры 011, 019 и 022 (табл. 1).

Был поставлен окончательный гистологический диагноз для всех опухолей, а также исследовано наличие важных прогностических маркеров. Ранее было показано, что присутствие маркеров IDH и 1p19q свидетельствуют о наилучшем прогнозе для пациентов, также наличие IDH и MGMT говорит о более высокой чувствительности к лечению [4,5]. Кроме того, 1p19q – маркер олигодендроглиом, а мутации IDH свойственны астроцитоме grade 2-4, что позволяет установить характер развития опухоли до момента ее обнаружения [4,6]. В полученных нами первичных культурах отсутствуют мутации вышеперечисленных маркеров, что свидетельствует об их агрессивных свойствах. Ранее была предложена схема подтипирования ГБМ, основанная на профилях экспрессии генов, благодаря чему выделяют три подтипа ГБМ – пронейрональный, классический и мезенхимальный [7]. Опухоли пронейронального подтипа характеризуются наилучшим прогнозом для пациентов, тогда как мезенхимальный подтип –

более агрессивен и хуже поддается лечению. Однако стоит отметить, что биопсия из разных областей опухоли пациента может привести к отнесению к разным молекулярным подтипам за счет высокой внутриопухолевой гетерогенности ГБМ [8].

Для сохранения исходной гетерогенности опухоли, первичные культуры, полученные от пациентов, выращиваются в виде нейросфер на специализированной среде, содержащей основной фактор роста фибробластов и эпидермальный фактор роста (рис. 1). Напротив, линейаризованная клеточная культура U87MG выращивается в виде прикрепленного монослоя на стандартной среде, содержащей эмбриональную бычью сыворотку, и характеризуется сниженной гетерогенностью и высоким пролиферативным потенциалом [9] (рис. 1). При этом известно, что клеточная линия U87MG обладает высокодифференцированным фенотипом, и ее туморогенность может зависеть от экспрессии маркеров стволовости [10].

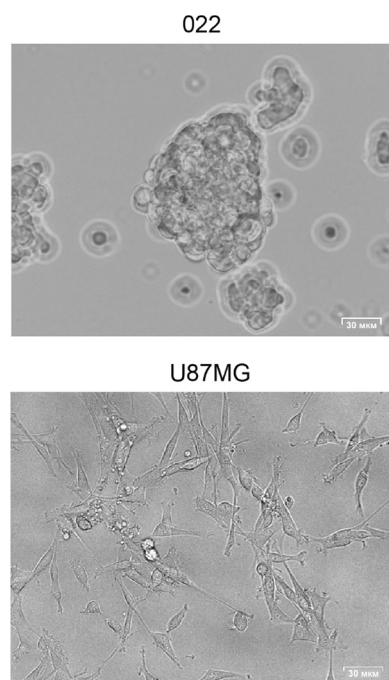


Рис. 1. Морфология клеточных культур ГБМ человека: первичной культуры 022 и линейной культуры U87MG, световая микроскопия.

Таблица 1. Характеристика первичных культур глиобластомы человека

Название	Окончательный гистологический диагноз	IDH1 mut	MGMT	1p19q
011	Глиобластома grade 4, IDH-wildtype	–	–	–
019	Глиобластома grade 4, IDH-wildtype	–	–	–
022	Глиобластома grade 4, IDH-wildtype	–	–	–

Молекулярный подтип первичных культур 011, 019 и 022 определялся по данным транскриптомного анализа, где сравнивался уровень дифференциальной экспрессии маркеров, характерных для proneйронального (PDGFA, OLIG2, SOX2) и мезенхимального (CHI3L1, ALDH1A3, MET) подтипов [7]. Среди исследуемых нами культур, 011 и 019 имеют высокую экспрессию PDGFA, OLIG2, SOX2 и относятся к proneйрональному подтипу (рис. 2). При этом клеточную культуру 022 однозначно классифицировать по молекулярному подтипу не удалось, что, вероятнее всего, объясняется исходной гетерогенностью опухоли и присутствием внутри опухоли клеток различных молекулярных подтипов.

Известно, что выведение первичных образцов опухолей, полученных от пациента, в линейаризованную клеточную культуру приводит к изменению клеточной морфологии, а также способности к миграции и инвазии. Поэтому в качестве контрольной культуры была выбрана клеточная линия ГБМ человека U87MG, которая обладает высокой опухоленностью как при подкожной [11], так и при ортотопической [12] ксенотрансплантации. В клеточной культуре 022, как и в линии U87MG, уровни proneйрональных и мезенхимальных маркеров не имели определенного соответствия с конкретным подтипом (рис. 2). Исходя из сходства транскриптомов, дальнейшую ксенотрансплантацию проводили с использованием первичной культуры 022 и контрольной линейной культуры U87MG.

Получение подкожных и интракраниальных ксенотрансплантатов ГБМ человека. При подкожном введении культуры 022 мышам линии NSG ни у одного из животных не сформировалась

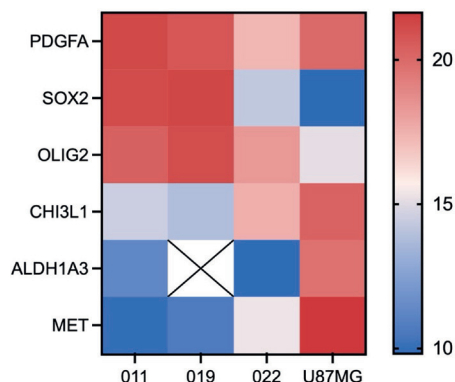


Рис. 2. Дифференциальная экспрессия маркеров proneйронального и мезенхимального подтипов в первичных культурах ГБМ и клеточной линии U87MG. Представлены значения логарифма по основанию 2 от значений TPM (transcript per million, количество транскриптов на 1 млн).

опухоль, тогда как для клеточной линии U87MG подкожная приживаемость составила 100%. Стоит также отметить, что культура 022 также характеризовалась отсутствием роста при культивировании в стандартной питательной среде с эмбриональной бычьей сывороткой в условиях *in vitro*, что согласуется с отсутствием опухоленности при подкожной ксенотрансплантации.

При интракраниальном введении, приживаемость культуры 022 и клеточной линии U87MG составила 100% с средним продолжительностью нахождения в эксперименте с момента инокуляции клеток до срочной эвтаназии 27 дней для клеток 022 (диапазон 24–34 дня) и 26 дней для U87MG (диапазон 24–27 дней). Начиная со второй недели после инокуляции клеток, животные в обеих группах теряли вес, и тенденция сохранялась до конца прижизненной фазы эксперимента (рис. 3а). В течение первых трех недель исследования при детальном клиническом осмотре у всех мышей отсутствовали признаки дистресса. Начиная с 24-го дня, у животных фиксировались отклонения, которые могли служить симптомами опухоли головного мозга: тремор, неподвижность и пассивная реакция на взятие. На основании этих наблюдений ветеринаром принималось решение о проведении срочной эвтаназии. Макроскопическая картина дислокации структур правого полушария в обеих группах представлена на рис. 3б.

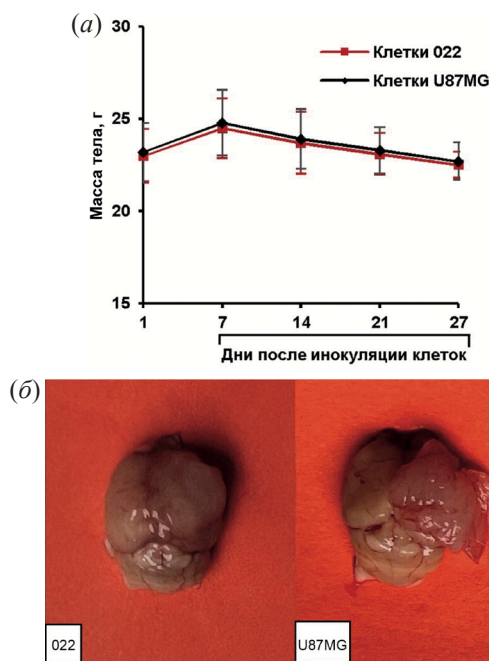


Рис. 3. Результаты ортотопической ксенотрансплантации культур ГБМ человека мышам линии NSG. (а) – Средние значения массы тела животных в эксперименте; (б) – фотографии головного мозга экспериментальных животных.

Гистологическое исследование показало, что в каждой из групп наблюдается рост опухолей как вглубь ткани головного мозга, так и на поверхность (рис. 4). В опухолях, сформированных первичной культурой 022, отмечался рост в сторону желудочков (что характерно для глиом человека). Нелинейные клетки были эпителиоидного вида, тогда как клетки U87MG имели больше саркоматоидный вид. Экспрессия глиальных маркеров (GFAP,

S100, *p53*) была идентична в опухолях, полученных из обеих культур (рис. 5).

Таким образом, первичная культура 022 – органо-специфична, и ее туморогенность, по-видимому, зависит от присутствия специфических нейрофакторов, характерных для микроокружения головного мозга. Следовательно, она может служить более релевантной моделью глиобластомы при интракраниальной ксенотрансплантации по сравнению с моделью на основе клеточной линии U87MG.

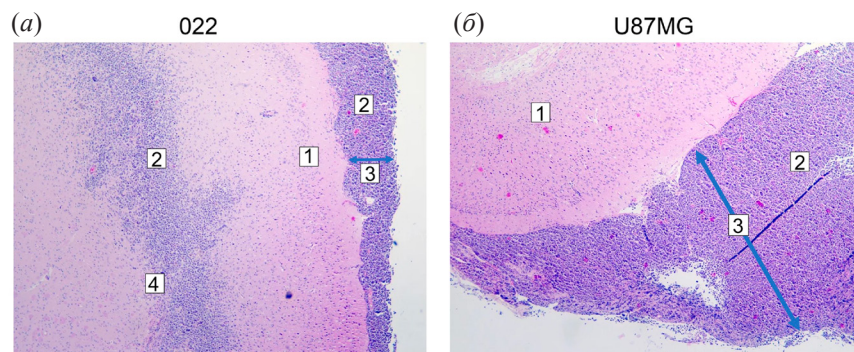


Рис. 4. Гистологическое исследование срезов опухолей, сформированных культурами ГБМ. (а) – Срез опухоли, сформированной первичной культурой 022. Отмечается рост опухоли в субарахноидальном пространстве и подкорковых структурах; (б) – срез опухоли, сформированной клеточной линией U87MG. Отмечается рост опухоли в субарахноидальном пространстве. 1 – кора головного мозга; 2 – опухолевая ткань; 3 – субарахноидальное пространство; 4 – подкорковые структуры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

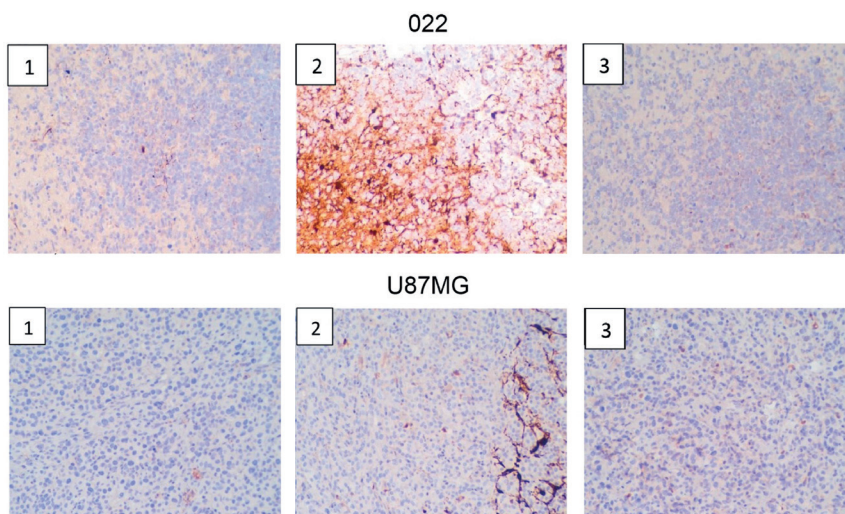


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование опухолевых срезов, $\times 100$. 1 – экспрессия GFAP (glial fibrillar acid protein) – единичные клетки; 2 – экспрессия S100 – единичные клетки; 3 – экспрессия *p53* – единичные клетки (суррогатный маркер, отражающий мутацию гена *TP53*).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Клеточные культуры. Первичную культуру ГБМ 022 культивировали в виде нейросфер на полной ростовой среде DMEM/F12 (Sigma-Aldrich), содержащей 2 мМ глутамина (2% MACS Neuro-

Brew-21 (Miltenyi Biotec), 20 нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF; Sigma-Aldrich), 20 нг/мл эпидермального фактора роста (EGF; Sigma-Aldrich), 1% пенициллин-стрептомицин (Sigma-Aldrich)). Клеточная линия U87MG

(ATCC, США) культивировалась при 37°C и 5% CO₂ в среде DMEM/F12 (Sigma–Aldrich), содержащей 2 мМ глутамина, 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, Thermo Fisher Scientific); и 1% пенициллина-стрептомицина (Sigma–Aldrich).

Транскриптомный анализ. Библиотеки кДНК для секвенирования парных концов были подготовлены с использованием набора TruSeq Stranded mRNA-Seq Library Preparation Kit (Illumina) в соответствии с протоколом производителя. После секвенирования образцов с использованием системы Illumina HiSeq 2500 (Illumina) были получены 125 пар оснований парных концов. Анализ экспрессии генов был выполнен, как описано ранее [2].

Животные. 6-недельные самцы иммунодефицитных мышей NSG (NOD-Prkdcscid Il2rgem1/Smoc) (НПП ФИБХ РАН питомник лабораторных животных “Пушино”) содержались в индивидуально вентилируемых клетках Tecniplast в условиях автоматической смены 12-часового дневного и ночного периода. Гранулированный корм полнорационный для содержания крыс и мышей SNIFF RI/M-H V1534-30 (автоклавируемый) и фильтрованная водопроводная вода давались *ad libitum*. Все процедуры с животными в эксперименте были рассмотрены и утверждены институтской комиссией по уходу и использованию животных ФИБХ РАН (IACUC) на предмет соответствия этическим требованиям обращения с лабораторными животными (№ протокола 841/22).

Ксенотрансплантация. Распределение животных по группам представлено в табл. 2. Для подкожного введения мышам удаляли шерсть с помощью машинки для стрижки животных и крема для депиляции Veet Minima на поясничной области, справа. Нелинейные клетки 022 и клетки линии U87MG вводили подкожно с помощью шприца с иглой 23G. Для данных групп оценивалась только приживаемость клеток при подкожном введении. Для интрастриарного введения жи-

вотных подвергали анестезии (Золетил/Ксилазин) и вводили нелинейные клетки 22 и клетки линии U87MG в Matrigel в правое полосатое тело по следующим стереотаксическим координатам: +0.9 мм AP, –1.8 мм ML, –2.8 мм DV. Мыши наблюдались дважды в день, один раз утром и один раз во второй половине дня для выявления тяжелого состояния и смертности. Детальный клинический осмотр и измерение массы тела проводились при формировании групп и еженедельно в последующем. Животных в критическом состоянии подвергали срочной эвтаназии ингаляцией CO₂ и проводили полную некропсию. У каждого вскрытого животного был взят головной мозг и зафиксирован в 10% нейтральном забуференном формалине.

Гистология. Головной мозг всех животных, получивших интрастриарное введение, был вырезан, залит в парафин, порезан на срезы, окрашен гематоксилином и эозином (H&E) и изучен с помощью световой микроскопии. В исследовании был использован микроскоп проходящего света DMLA Leica с видеокамерой Photometrics Cool SNAP cf и программным обеспечением “Мекос”.

Иммуногистохимия. Для иммуногистохимического окрашивания использовали автоматический иммуностейнер Ventana UltraBenchmark, протоколы окрашивания согласно инструкции производителя антител Roche Diagnostics. Антитела: GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок) – кроличье моноклональное антитело, клон EP672Y, S100 – CONFIRM anti-S100 первичное антитело, клон 4C4.9; p53 – первичное антитело anti-p53, клон Bp53-11. Срезы с парафиновых блоков толщиной 3 мкм были смонтированы на стекла с адгезивным покрытием и окрашены согласно протоколу производителя в автоматическом иммуностейнере. Оценка экспрессии антигенов производилась согласно инструкции производителя. Детекция производилась с помощью системы детекции DAB UltraView Roche.

Таблица 2. Распределение животных по группам

Клетки	Тип введения	N	Объем (мкл)	Доза (кл./жив.)	Гистологическое исследование
Культура 022	подкожное	6	50	6×10^6	–
Культура U87MG	подкожное	6	50	6.4×10^4	–
Культура 022	интрастриарное	10	10	6×10^6	+
Культура U87MG	интрастриарное	10	10	6.4×10^4	+

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туморогенность клеточных опухолевых культур человека в иммунодефицитных животных – важная характеристика для создания надежных моделей опухолевых заболеваний *in vivo*. Тогда как для многих типов солидных опухолей подкожная ксенотрансплантация опухолевых клеток иммунодефицитным мышам позволяет получить достоверную модель, при создании животных моделей ГБМ человека необходимо оценить опухоленность опухолевых клеток ГБМ в головном мозге. В работе выявлены особенности поведения первичной и линейаризованной культур ГБМ при ортотопической ксенотрансплантации иммунодефицитным мышам NSG. Показано, что опухоленность первичной и линейаризованной культур опухолевых клеток ГБМ в иммунодефицитных мышах NSG отличается в зависимости от локализации ксенотрансплантата подкожно либо интракраниально. При этом был выявлен ряд молекулярных характеристик, которые могут отвечать за опухоленность. Специфические особенности опухолей с локализацией в головном мозге следует учитывать при разработке животных моделей ГБМ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность М.С. Павлюкову за предоставленные первичные культуры глиобластомы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-15-00097, <https://rscf.ru/project/24-15-00097/> (характеризация и культивирование первичных клеточных культур ГБМ), а также гранта Российского научного фонда № 24-14-00250, <https://rscf.ru/project/24-14-00250/> (разработка животных моделей ГБМ).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Образцы опухолевой ткани у больных ГБМ были взяты во время операции. Диагноз устанавливался на основании гистологического анализа в соответствии с классификацией опухолей головного мозга, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Все процедуры, проводимые в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или

сопоставимым этическим стандартам. Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, протокол № 176 от 29 августа 2019 года.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Обработка тканей проводилась в исследовательской лаборатории после деидентификации образцов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация – НВА, АВЯ, АНМ; экспериментальные работы – ДАБ, ДВМ, ААИ, ОИП, ВМП, ЕСМ, НАГ, ДИР, СГС; написание статьи – АВЯ, НВА, ДВМ, МЭГ, ДАБ, ОИП; анализ данных – ДВМ, ДАБ, ОИП; администрирование проекта – АНМ, ДАД, АВЯ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Das J.K., Das M. // Handbook of Animal Models and its Uses in Cancer Research. 2023. P. 503–526. https://doi.org/10.1007/978-981-19-3824-5_26
2. Muldoon L.L., Alvarez J.I., Begley D.J., Boado R.J., Del Zoppo G.J., Doolittle N.D., Engelhardt B., Hallenbeck J.M., Lonser R.R., Ohlfest J.R., Prat A., Scarpa M., Smeyne R.J., Drewes L.R., Neuwelt E.A. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2013. V. 33. P. 13–21. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.153>
3. Larionova T.D., Bastola S., Aksinina T.E., Anufrieva K.S., Wang J., Shender V.O., Andreev D.E., Kovalenko T.F., Arapidi G.P., Shneider P.V., Kazakova A.N., Latyshev Y.A., Tatarskiy V.V., Shtil A.A., Moreau P., Giraud F., Li C., Wang Y., Rubtsova M.P., Dontsova O.A., Condro M., Ellingson B.M., Shakhparonov M.I., Kornblum H.I., Nakano I., Pavlyukov M.S. // Nat. Cell. Biol. 2022. V. 24. P. 1541–1557. <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00994-w>
4. Jenkins R.B., Blair H., Ballman K.V., Giannini C., Arusell R.M., Law M., Flynn H., Passe S., Felten S., Brown P.D., Shaw E.G., Buckner J.C. // Cancer Res. 2006. V. 66. P. 9852–9861. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1796>
5. Sanson M., Marie Y., Paris S., Idubai A., Laffaire J., Ducray F., El Hallani S., Boisselier B., Mokhtari K., Hoang-Xuan K., Delattre J.Y. // J. Clin. Oncol. 2009. V. 27. P. 4150–4154. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9832>

6. Cohen A.L., Holmen S.L., Colman H. // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013. V. 13. P. 345.
<https://doi.org/10.1007/s11910-013-0345-4>
7. Xu C., Hou P., Li X., Xiao M., Zhang Z., Li Z., Xu J., Liu G., Tan Y., Fang C. // *Cancer Biol. Med.* 2024. P. 1–19.
<https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0510>
8. Aubry M., de Tayrac M., Etcheverry A., Clavreul A., Saikali S., Menei P., Mosser J. // *Oncotarget.* 2015. V. 6. P. 12094–12109.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.3297>
9. Freedman L.P., Gibson M.C., Ethier S.P., Soule H.R., Neve R.M., Reid Y.A. // *Nat. Methods.* 2015 V. 6. P. 493–497.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.3403>
10. Vacas-Oleas, A. // *J. Bacteriol. Parasitol.* 2013. V. S1. № 01.
<https://doi.org/10.4172/scientificreports.609>
11. Isakova A.A., Artykov A.A., Plotnikova E.A., Trunova G.V., Khokhlova V.A., Pankratov A.A., Shuvalova M.L., Mazur D.V., Antipova N.V., Shakhparonov M.I., Dolgikh D.A., Kirpichnikov M.P., Gasparian M.E., Yagolovich A.V. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2024. V. 255. P. 128096.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128096>
12. Goryacheva N.A. // *Biomedicine.* 2024. V. 20. P. 35–37.

Development of an Experimental Intracranial PDX Model of Human Glioblastoma in NSG Mice

N. V. Antipova*, D. A. Bondarenko*, D. V. Mazur*, A. A. Isakova*, *, M. E. Gasparian*, O. I. Patsap**, V. M. Pavlov*, E. S. Mikhailov*, N. A. Goryacheva*, D. I. Rzhnevsky*, S. G. Semushina*, D. A. Dolgikh*, ***, A. N. Murashev*, and A. V. Yagolovich***, #**

Phone: +7 (926) 378-01-55; e-mail: yagolovichav@my.msu.ru

* Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya, 16/10, Moscow, 117997 Russia

** Federal Center for Brain and Neurotechnology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,
ul. Ostrovityanova, 1/10, Moscow, 117513 Russia

*** Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/12, Moscow, 119234 Russia

Development of an orthotopic intracranial model based on a human glioblastoma cell culture in immunodeficient mice is an important task both for studying the invasiveness and aggressiveness of tumor cell behavior, and for creating a reliable model to evaluate the efficacy of new drugs for glioblastoma therapy.

In this study, a comparative analysis was conducted using a glioblastoma cell line (U87MG) and primary glioblastoma cells obtained from a patient (culture 022), following subcutaneous and orthotopic intracranial xenotransplantation into NSG immunodeficient mice. It was shown that in both groups of animals with orthotopic xenografts, the tumors grew both deep into the brain tissue and along the brain surface, while in the case of the primary culture 022, growth toward the ventricles was also observed. The non-cell-line-derived (primary) cells exhibited an epithelioid morphology, whereas U87MG cells showed a more sarcomatoid appearance. The U87MG cell line was tumorigenic in both locations. However, the primary culture 022 formed tumors only following intracranial, but not subcutaneous, xenotransplantation, indicating the neuro-specificity of this model.

Therefore, it may serve as a more relevant glioblastoma model compared to the U87MG cell line-based model.

Keywords: glioblastoma, intracranial xenograft, tumorigenicity, U87MG