

УДК 616–006.48:615.28  
<https://doi.org/10.17816/MAJ83049>

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ГЛИОБЛАСТОМЫ Часть 1. БЕЛКИ АВС-СЕМЕЙСТВА И ИНГИБИТОРЫ

А.Н. Чернов<sup>1</sup>, О.В. Шамова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия



Для цитирования: Чернов А.Н., Шамова О.В. Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости глиобластомы. Часть 1. Белки АВС-семейства и ингибиторы // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 4. С. 85–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ83049>

Рукопись получена: 18.10.2021

Рукопись одобрена: 18.12.2021

Опубликована: 30.12.2021

Наиболее часто встречаемой высокозлокачественной опухолью головного мозга у взрослого населения является глиобластома. Продолжительность жизни пациентов с данной опухолью не превышает 12–15 мес., при этом в 100 % случаев наблюдаются рецидивы. Одна из главных причин невысокой эффективности терапии глиобластомы — ее множественная лекарственная устойчивость. В развитии последней ключевую роль играют белки-транспортеры АВС-семейства. В данной части акцент сделан на поиске новых молекулярных мишеней среди ростовых факторов, их рецепторов, киназ сигнальной трансдукции, микроРНК, транскрипционных факторов, протоонкогенов и генов-супрессоров опухолей, участвующих в регуляции белков и генов АВС-семейства и связанных с развитием множественной лекарственной устойчивости в клетках глиобластомы. В обзоре также приведены механизмы цитотоксического действия ингибиторов (белки АВС-семейства, тирозинкиназные рецепторы, нерцепторные тирозинкиназы, факторы роста эндотелия сосудов, киназы сигнальных каскадов, транскрипционные факторы, гистоновые деацетилазы, метилтрансферазы, топоизомеразы, репликация и синтез ДНК, микротрубочек и протеасом), применяемые при терапии глиобластомы или находящиеся на стадии клинических испытаний.

**Ключевые слова:** глиобластома; множественная лекарственная устойчивость; химиопрепараты; ингибиторы; белки-транспортеры АВС-семейства; ростовые факторы и рецепторы; киназы сигнальной трансдукции; микроРНК; транскрипционные факторы.

## MOLECULAR MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE OF GLIOBLASTOMA Part 1: ABC FAMILY PROTEINS AND INHIBITORS

Alexander N. Chernov<sup>1</sup>, Olga V. Shamova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Chernov AN, Shamova OV. Molecular mechanisms of drug resistance of glioblastoma. Part 1: ABC family proteins and inhibitors. *Medical Academic Journal*. 2021;21(4):85–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ83049>

Received: 18.10.2021

Accepted: 18.12.2021

Published: 30.12.2021

The most common high-grade brain tumor in the adult population is glioblastoma. The life expectancy of patients with this tumor does not exceed 12–15 months, while relapses are observed in 100% of cases. One of the main reasons for the low efficiency of glioblastoma therapy is its multidrug resistance. In the development of the latter, transporter proteins of the ABC family play a key role. In this part, the emphasis is on the search for new molecular targets among growth factors, their receptors, signal transduction kinases, microRNAs, transcription factors, protooncogenes, and tumor suppressor genes involved in the regulation of proteins and genes of the ABC family and associated with the development of multidrug resistance in glioblastoma cells. The review also discusses the mechanisms of the cytotoxic action of inhibitors: ABC family proteins, tyrosine kinase receptors, non-receptor tyrosine kinases, vascular endothelial growth factor, kinases of signaling cascades, transcription factors, histone deacetylases, methyltransferases, replication and synthesis of DNA, microtubules and proteasome used in glioblastoma therapy or undergoing clinical trials.

**Keywords:** glioblastoma; multidrug resistance; chemotherapy drugs; inhibitors; ABC-family transporter proteins; growth factors and receptors; signal transduction kinases; microRNA; transcription factors.

### Список сокращений

ГБМ — глиобластома; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; TMZ — темозоломид; ABCB1 — АТФ-связывающий кассетный белок-1 подсемейства В; ABCC1 — АТФ-связывающий кассетный белок-1 подсемейства С; BCRP — белок устойчивости рака молочной железы; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; HDAC — деацетилазы гистонов; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; MELK — материнская эмбриональная киназа, содержащая домен лейциновой молнии; Nf-κB — ядерный фактор «каппа-би»; PDGF — фактор роста тромбоцитов; PDGFR — рецептор фактора роста тромбоцитов; P-gp — Р-гликопротеин; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR — рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Глиобластома (ГБМ) — наиболее распространенная высокозлокачественная опухоль головного мозга у взрослого населения. На ее долю приходится 77–81 % всех злокачественных первичных опухолей мозга, а заболеваемость ею достигает 10 человек на 100 000 [1]. Опухоль может встречаться в любом возрасте, но особенно часто в 45–75 лет [1]. Пятилетняя общая выживаемость пациентов с ГБМ в возрасте 20–44 лет составляет 13 %, в возрасте 55–64 лет — только 1 % [2]. Стандартный протокол терапии ГБМ включает хирургическую резекцию опухоли с последующими радио- и химиотерапией [3]. При такой схеме лечения продолжительность жизни больных составляет всего 14,6 мес. и у 100 % наблюдаются рецидивы [4].

Причина столь низкой эффективности терапии ГБМ связана с радио- и химиорезистентностью ее клеток, развивающихся в результате дерегуляции ряда физиологических и патологических молекулярных, генетических, субклеточных, клеточных механизмов. Ключевыми игроками в этих процессах выступают ростовые факторы, цитокины, их рецепторы, белки каскадов сигнальной трансдукции, транскрипционные факторы, микроРНК, онкогены и гены-супрессоры опухолей. Все внешние воздействия на опухолевую клетку интегрируются с помощью сигнальных каскадов, транскрипционных факторов, микроРНК и генов. Следовательно, детальное изучение молекулярных механизмов в клетках ГБМ позволит выявить новые ключевые мишени и узлы, которые могут быть использованы в качестве маркеров эффективной таргетной терапии.

В связи с этим в обзоре освещены молекулярные механизмы феномена множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) ГБМ в контексте взаимосвязи с патофизиологическими клеточными процессами. В данной части внимание акцентировано на белках-транспортерах ABC-семейства и применении ингибиторов при терапии ГБМ.

### Лекарственная устойчивость и белки-транспортеры ABC-семейства

Ключевая роль в развитии МЛУ опухолевых клеток, в том числе ГБМ, принадлежит сверхэкспрессии генов и белков-транспортеров лекарственных препаратов ABC-семейства. У человека идентифицировано 49 генов, кодирующих АТФ-связывающие кассетные белки ABC-семейства, которые разделены на 7 подсемейств: ABC1 (ABCA), MDR/TAP (ABCB), MRP (ABCC), ALD (ABCD), OABP (ABCE), GCN20 (ABCF), White (ABCG) [5].

К подсемейству ABCA относятся 13 протеинов, из которых ABCA1 совместно с ABCG1

и ABCG4 участвуют в выведении холестерина и фосфолипидов из клеток [6].

Вместе с тем в ГБМ наиболее часто сверхэкспрессируются гены и белки, принадлежащие подсемействам ABCB, ABCC и ABCG. Структура этих белков хорошо охарактеризована [7], но точные механизмы их регуляции и белковые и генные мишени до конца не известны.

### ABCB1

Среди одиннадцати ABCB-белков наиболее изучен белок-1 (ABCB1, P-гликопротеин, P-gp, Mdr1, CD243). Этот трансмембранный белок, состоящий из двух АТФ-связывающих и двух трансмембранных доменов, экспрессируется на апикальной мембране эндотелиальных клеток капилляров, образующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в стволовых клетках U87 глиомы человека [8]. Белок ABCB1 участвует в выведении из клеток противоопухолевых препаратов (этопозида, доксорубина, винбластина, гифитиниба, сунитиниба, такролимуса, темозоломида), органических катионов, углеводов, олигосахаридов, липидов, стероидов, билирубина, аминокислот, пептидов, антибиотиков, ксенобиотиков, дексаметазона и сердечных гликозидов (дигоксин) [9, 10]. Интересно, что экспрессия P-gp обнаружена на ядерной мембране клеток [11]. Однако физиологическое значение этого явления пока не установлено. Разнообразие субстратов ABCB1 предопределяет многообразие функций: регуляция биодоступности и распределения химиопрепаратов, ограничение их переноса через ГЭБ в мозг и защита опухолевых стволовых клеток от токсинов. Оказалось, что при сверхэкспрессии ABCB1 в энтероцитах кишечника замедляется проникновение в кровяное русло химиопрепаратов, что препятствует достижению их терапевтических концентраций во время химиотерапии у пациентов с ГБМ [12].

Экспрессия гена *ABCB1* и его активность регулируются с помощью транскрипционных факторов, киназ сигнальной трансдукции, микроРНК и ростовых факторов. Например, с промотором гена *ABCB1* связываются многие транскрипционные факторы: протеин p53, белок-1, содержащий тирозиновый домен (YB-1), ядерный фактор-кВ (Nf-кВ), белок, содержащий цАМФ-связывающий элемент (CREB), транскрипционный фактор-1, содержащий лизиновый домен и MADS-домены (AP-1), и энхансер субъединицы 2-го репрессивного zeste 2 polycomb комплекса (Ezh2) [12–14].

Вместе с тем в ГБМ указанные транскрипционные факторы активируются сигнальными каскадами при участии фосфотидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы-B — механистической мишени рапамицинкиназы (Pi3k/Akt/mTOR),

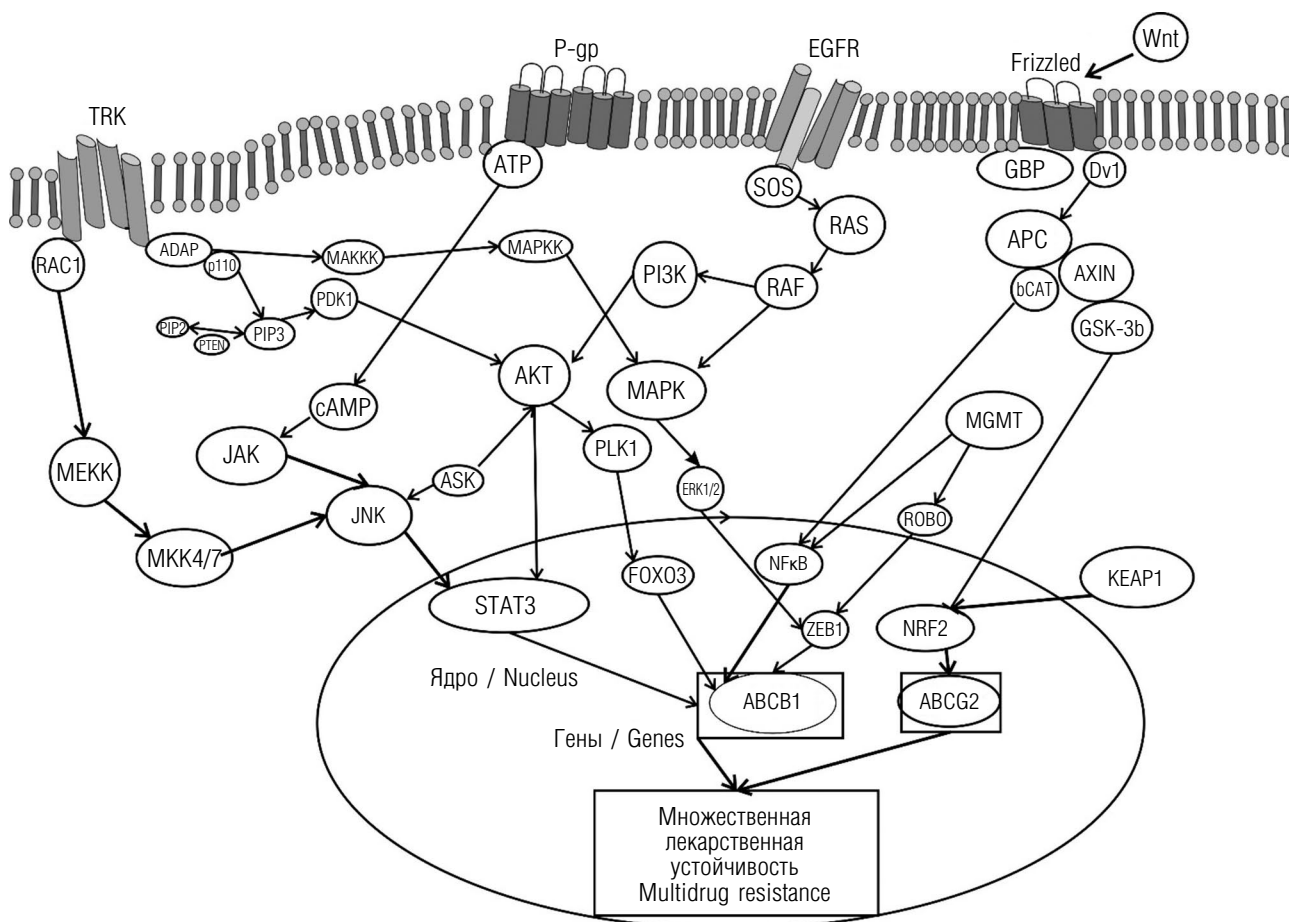
Wnt5a-Frizzled — рецептор/киназы-3β-гликоген-синтазы (Wnt5a/Frizzled/Gsk-3β), Ras/Raf/митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), с-Jun/c-Jun N — терминальной киназы (JNK) [15–17]. Активация каскада Pi3k/Akt/Nf-κB повышает экспрессию O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (Mgmt), а следовательно, и устойчивость клеток ГБМ к основному химиопрепарату — темозоломиду (ТМЗ) [18]. Именно поэтому при активации данного пути экспрессия гена *ABCB1* будет усиливать устойчивость ГБМ к ТМЗ. Более детальные исследования показали, что каскады МАРК/Erk1/2 и р38МАРК стимулирует P-gp, а с-Jun/JNK ингибирует экспрессию *ABCB1* (см. рисунок) [19, 20]. В свою очередь, р38МАРК активируется мембранным гликопротеином CD133, колокализующимся на мембранах ГБМ с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) [21]. Последний запускает каскад трансдуктора сигналов и активатора транскрипции 3 (STAT3), который также усиливает прогрессию опухоли [22]. Предполагают, что экспрессия *ABCB1* может ингибироваться транскрипционным фактором О3А, содержащим

вилкоподобный домен (FOXO3a), поскольку последний активируется при PTEN (делецированных фосфатазе и гомологе тензина на хромосоме 10)-опосредованном ингибировании каскада Pi3k/Akt [23].

В регуляции транскрипции гена *ABCB1* также участвуют микроРНК [24, 25]. Например, hsa-miR-4261 ингибирует экспрессию P-gp через супрессию Mgmt, что повышает чувствительность клеток к ТМЗ [24]. miR-200c также подавляет экспрессию P-gp через сигнальный путь JNK2/c-Jun [26]. Возможно, miR-130a активирует *ABCB1* через сигнальные каскады Pi3k/Akt/PTEN/mTOR и Wnt/β-катенин (см. рисунок) [25].

Уровень длинной некодирующей РНК SNHG15 коррелирует с высоким уровнем β-катенина, EGFR и фактора транскрипции-2, содержащего SRY-домен (Sox-2), киназы-6 клеточного деления (CDK6) в ТМЗ-устойчивых клетках ГБМ. При этом SNHG15 усиливает прогрессию опухоли посредством ингибирования супрессора miR-627-5p, что приводит к активации CDK6 и Sox-2 [27].

Экспрессия *ABCB1* регулируется на посттранскрипционном уровне, а также в результате



**Рисунок.** Внутриклеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости глиобластомы с участием генов *ABCB1* и *ABCG2*. Объяснения см. в тексте

**Figure.** Intracellular mechanisms of multidrug resistance of glioblastoma involving genes *ABCB1* and *ABCG2*. See text for explanations

деградации и внутриклеточного перераспределения Р-гр. Например, серин-треониновая киназа PIM-1 препятствует убиквитинированию Р-гр и его деградации белками протеасомы [28]. В другом случае малая ГТФаза RAS-семейства RAB5 подавляет эндоцитоз Р-гр и повышает численность его молекул на клеточной мембране, тогда как RAB4 активируют эндоцитоз и уменьшают количество молекул на мембране [29]. В ГБМ наблюдается метилирование промотора *ABCB1* [30].

При активации генов-супрессоров амилорид-чувствительных катионных каналов-3, -4 (*ACCN3* и *ACCN4*) подавляются экспрессия EGFR и посредством нее активность *ABCB1* [31]. В клетках U251 ГБМ супрессия экспрессии Р-гр происходит через ингибирование Vcl-2 при воздействии костного морфогенетического белка-4 (BMP4) [32].

Активация экспрессии *ABCB1* в клетках ГБМ отмечается при циклической гипоксии в результате воздействия гипоксия-индуцибельного фактора-1α (HIF-1α), что уменьшает чувствительность опухолевых клеток к доксорубину [33]. В свою очередь, HIF-1α в условиях гипоксии стимулирует синтез карбоновой ангидразы-9 (CA9) в клетках ГБМ, которая еще больше снижает pH микроокружения опухоли, усиливая ее устойчивость к химиотерапии [34]. В силу этого предполагается, что экспрессия *CA9* будет положительно коррелировать с активностью белка Р-гр. HIF-1α также активирует экспрессию эритроид-подобного ядерного транскрипционного фактора-2 (NRF2), который усиливает устойчивость ГБМ к химио- и радиотерапии [35]. В связи с этим экспрессия NRF2 может коррелировать с активностью *ABCB1* и Р-гр. Напротив, в условиях аэробного гликолиза CDC-подобная киназа-1 (Cdk1) усиливает утилизацию глюкозы и подавление образования лактата в клетках глиомы GL261. При активировании Cdk1 через сигнальный каскад АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK)/mTOR ингибируется экспрессия HIF-1α [36]. Вероятно, Cdk1 можно рассматривать в качестве новой мишени действия, направленного на *ABCB1* и Р-гр.

В настоящее время на подавлении экспрессии *ABCB1* и активности Р-гр основаны механизмы действия многих лекарственных препаратов: амиодарона, азитромицина, каптоприла, кларитромицина, циклоспорина, пиперина, кверцетина, хинидина, хинина, резерпина, ритонавира, тарикидара и верапамила.

## ABCC

В клетках ГБМ также наблюдается экспрессия белков ABCC (MRP) подсемейства MRP1 (ABCC1, multiple-drug resistance protein 1), MRP3 (ABCC3), MRP4 (ABCC4), MRP5 (ABCC5) [37].

Экспрессия ABCC1 отмечается в опухолевых стволовых клетках и слабо выражена в адгезивных клетках ГБМ [38]. Этот белок удаляет из опухолевых клеток химиопрепараты (винкристин, этопозид, доксорубин, метотрексат, цисплатин и митоксантон), лейкотриен С<sub>4</sub>, конъюгаты эстрогена, глюкуронидов, сульфатных конъюгатов стероидных гормонов, тяжелых металлов, органических аминов и липидов [39]. Протеины MRP3 и MRP4 участвуют в выведении глюкокортикоидов, простагландинов E<sub>1</sub> и E<sub>2</sub> соответственно, а MRP5 — химиопрепаратов (тиопуринов, 6-меркаптопурин и тиогуанин), их конъюгатов с глутатионом, глюкокортикоид- и сульфатидилстероидами [40]. Протеины ABCC4 и ABCC5 регулируют внутриклеточную передачу сигналов в ядро через циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Кроме того, ABCC5 способствует деградации фосфодиэстераз и элиминации циклических нуклеотидов [41]. Белки ABCC8 и ABCC9, являясь рецепторами сульфаниламидов, образуют АТФ-связывающие субъединицы калиевого канала и ингибируют активность клеток ГБМ [42]. Все эти белки могут рассматриваться в качестве новых мишеней для воздействия таргетных противоопухолевых препаратов.

Регуляция генов *ABCC* реализуется с участием многих механизмов. Например, экспрессия *ABCC2* и *ABCC4* подавляется в результате действия секреторируемого Frizzled-подобного белка-4 (sFRP4), такролимуса, а также экспрессии *ABCC1* в стволовых клетках и клетках ГБМ [43]. Активацию *ABCC1* и *ABCC3* стимулируют MGMT через каскад инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1R) и Pi3k/Akt/MYC и транскрипционный фактор EZH2 соответственно, поэтому белки MRP1 и MRP3 могут участвовать в формировании резистентности ГБМ к TMZ [44].

Большой сводчатый белок (MVP/LRP), принадлежащий подсемейству ABCC, активируется через сигнальный каскад EGFR и SHH/GLI, но ингибируется материнской эмбриональной киназой, содержащей домен лейциновой молнии (MELK) и PTEN [45]. В свою очередь, активация EGFR в ГБМ усиливает экспрессию *c-MET* рецептора фактора роста гепатоцитов (HGF) [46]. Вероятно, *c-MET* и HGF могут активировать экспрессию *ABCC* и *ABCB1*. Кроме того, транскрипция *c-MET* и PTEN регулируется *musashi* РНК-связывающими белками-1, -2 (MSI1, MSI2) [47]. По этой причине MSI1 и MSI2 могут участвовать в регуляции генов *ABCC*. В другом исследовании изучено влияние пути hedgehog (HH) на чувствительность клеток глиом к винкристину в зависимости от экспрессии гена *MRP1*. Ингибирование каскада HH через супрессию данного гена усиливает цитотоксичность химиопрепарата [48]. Это

свидетельствует об участии каскада НН в регуляции генов МЛУ в глиомах. Интерес вызывает работа, в которой исследовали экспрессию ABCA1, MRP4 и MRP5 в стволовых клетках ГБМ при дифференцировке. Авторы предположили, что дифференцировка усиливает МЛУ в клетках ГБМ. Эта гипотеза была подтверждена при обнаружении сверхэкспрессии ABC-транспортёров в дифференцированных клетках ГБМ по сравнению со стволовыми [49, 50].

**ABCE**

Из подсемейства ABCE АТФ-связывающий кассетный белок-1 (ABCE1) — ингибитор рибонуклеазы L, возможно, участвует в развитии МЛУ. Данный фермент связывается с 5'-фосфорилированными 2',5'-связанными олигоаденилатами и ингибирует сигнальный путь 2-5L-A/PHK. Белок ABCE1 совместно с факторами инициации трансляции эукариот (eIF2, eIF5 и eIF3) очищает 40S-субъединицы рибосом, участвуя в их биосинтезе и транспорте из ядра [51]. Таким образом, ABCE1 способствует биосинтезу белка и развитию МЛУ.

**ABCG2**

В опухолевых и стволовых клетках ГБМ часто наблюдается сверхэкспрессия гена *ABCG2* и белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), который играет определенную роль в развитии устойчивости опухоли к химиопрепаратам [52]. Интересно, что BCRP обнаружен на ядерной мембране клеток LN229 ГБМ, значение этого феномена до настоящего времени не ясно [14]. Предполагают, что сверхэкспрессия *ABCG2* является результатом перегруппировки или амплификации гена, усиливая резистентность ГБМ к митоксантрон, топотекану, иринотекану, эпи-

рубицину, камптотецину, даунорубицину, доксорубицину и антрациклинам [53, 54]. Интересно, что экспрессия *ABCG2* ингибируется в результате воздействия sFRP4, LRIG1 через подавление ими экспрессии EGFR и активации каскада фактор инициации трансляции 2 альфа-киназа-3 эукариот (PERK)/фактор активации транскрипции-4 (ATF4) [31, 43]. Экспрессию гена *ABCG2* также ингибирует miR-145 и активируют транскрипционные факторы NRF2 и EZH2 (см. рисунок) [55, 56].

Известно, что в клетках ГБМ и эпителиоцитах ГЭБ наблюдается коэкспрессия P-гр и BCRP, что обусловлено их совместным функционированием [57]. Установлена корреляция между экспрессией белков BCRP и тирозинкиназного рецептора-1 с иммуноглобулиноподобным и EGF-подобным доменами (Tie), что подтверждает связь BCRP с ангиогенезом [58]. Подавление активности BCRP лежит в основе механизма действия многих препаратов: винбластин, винкристин, темозоломида, топотекана, иринотекана, митоксанта, камптотецинов, антрациклинов, элакридара, целекоксиба [31, 59, 60].

**Ингибиторы лекарственной устойчивости в глиобластоме**

При химиотерапии или таргетной терапии ГБМ применяют (или проходят клинические испытания) многие препараты. Большинство из них являются ингибиторами. По своему механизму действия их можно разделить на ингибиторы ABC-транспортёров, белков теплового шока, тирозинкиназных рецепторов, киназ сигнальных каскадов, ферментов, микротрубочек, протеосом, транскрипционных факторов и синтеза ДНК (табл.).

Таблица / Table

**Клинические испытания таргетных препаратов для терапии глиобластомы**  
**Clinical trials of targeted drugs for glioblastoma therapy**

| Препарат                          | Мишень                              | Фаза испытаний | Ссылка |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------|--------|
| АЕЕ788                            | VEGFR, EGFR                         | I              | 61     |
| Афлиберцепт                       | VEGF-A, VEGF-B, PLGF                | I              | 62     |
| Бевацизумаб                       | VEGF                                | BEV + IR, III  | 63, 64 |
| Вандетаниб                        | VEGFR2, EGFR                        | I              | 65     |
| Ваталаниб (PTK787)                | VEGFR1-3, PDGFRβ, c-kit TKI         | I              | 66     |
| Гефитиниб                         | EGFR                                | II             | 67     |
| Голватиниб (E7050)                | MET/HGF                             | I              | 68     |
| Депатуксизумаб (ABT-414, ABT-806) | EGFR                                | II             | 69     |
| Кабозантиниб (XL-184)             | VEGFR2, c-MET<br>TM3 + радиотерапия | II             | 70     |
| Лапатиниб                         | EGFR, HER-2                         | II             | 71     |

Окончние таблицы

| Препарат                       | Мишень   | Фаза испытаний                      | Ссылка |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|--------|
| Ленватиниб (E7080)             | VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, c-kit, PDGFR $\beta$          | <i>In vivo</i>                      | 72     |
| Нимотузумаб                    | EGFR-антитела нимотузумаб в комбинации с ТМЗ         | III                                 | 73     |
| Оларатумаб (IMC-3G3)           | PDGFR $\alpha$                                       | II                                  | 74     |
| Онартузумаб (MetMAb)           | MET/HGF  | II                                  | 75, 76 |
| Пазопаниб (GW786034)           | VEGFR1-3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , c-Kit TKI | II                                  | 77     |
| Панитумумаб (ABX-EGF)          | EGFR   | II                                  | 78     |
| Пертузумаб                     | HER2   | Одобен FDA                          | 79     |
| Рамуцирумаб (IMC-1121B)        | VEGFR2   | II                                  | 80     |
| Рилотумумаб (AMG 102)          | MET/HGF  | II                                  | 81     |
| Риндопепимут (CDX-110)         | EGFRvIII   | III                                 | 82     |
| Сорафениб                      | VEGFR2, Raf1, PDGFR, c-Kit, Flt3                     | I                                   | 83     |
| Сунитиниб                      | VEGR2, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , c-Kit, Flt3  | II                                  | 84     |
| Такролимус (FK506)             | FK506-связывающий белок 12 (FKBP12)                  | <i>In vitro</i>                     | 85     |
| Темсиролимус                   | mTOR   | I/II                                | 86     |
| Тивантиниб (ARQ197)            | MET  | <i>In vitro</i> , U251, T98MG, I    | 87     |
| Тивозаниб                      | VEGR3  | II                                  | 88     |
| Трастузумаб                    | HER2   | <i>In vivo</i>                      | 89     |
| Фиклатузумаб (AV-299)          | MET/HGF  | I                                   | 90     |
| Цедираниб                      | VEGFR1-3, PDGFR $\beta$ , c-kit                      | II                                  | 91     |
| Цетуксимаб (C225)              | EGFR   | I                                   | 92     |
| Циленгитид                     | Интегрины $\alpha v \beta 3$ $\alpha v \beta 5$      | II/III                              | 93     |
| Эверолимус                     | mTOR   | I/II                                | 94, 95 |
| Энзастаурин (LY317615)         | PKC $\beta$ , Pi3k/Akt/mTOR                          | III                                 | 96     |
| Эрлотиниб (OSI-774)            | EGFR   | II                                  | 97     |
| Зетакин                        | IL13R $\alpha 2$                                     | I                                   | 98     |
| <sup>125</sup> I-MAb           | EGFR   | II                                  | 99     |
| INC280 (INC280, капматиниб)    | MET/HGF  | Ib/II                               | 100    |
| mAb 806 (ABT-806)              | $\Delta$ EGFR  | I                                   | 101    |
| MK0752                         | $\gamma$ -Секретаза                                  | I                                   | 102    |
| RO5323441                      | PLGF   | I                                   | 103    |
| Tf-CRM107                      | Трансферрин  | I                                   | 104    |
| scFvM58-sTRAIL                 | MRP3, TRAIL-R1, TRAIL-R2                             | MRP3                                | 105    |
| XL765 (SAR245409, воксталисиб) | PI3K/mTOR  | <i>In vitro</i> ,<br><i>in vivo</i> | 106    |

Примечание: GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; HGF — фактор роста гепатоцитов; FGFR1 — рецептор фактора роста фибробластов; mTOR — механистическая мишень рапамицинкиназы; PKC $\beta$  — протеинкиназа C $\beta$ ; PLGF — плацентарный фактор роста; ТМЗ — темозоломид.

### **Ингибиторы ABC-транспортёров**

В клинической практике применяют или проходят фазу клинических испытаний препараты, подавляющие экспрессию P-gr и BCRP. К ним относятся малат сунитиниба (SU11248) — ингибитор тирозинкиназных рецепторов факторов роста тромбоцитов (PDGFR) и эндотелия сосудов (VEGFR,) который посредством гидролиза АТФ подавляет активность белков P-gr и BCRP [107]. Иматиниб ингибирует указанные белки и PDGFR, подавляя активность цитохрома P4503A (CYP3A) [108]. Однако иматиниб попадает в нервные клетки с помощью транспортеров P-gr и BCRP, поэтому в клетках, в которых наблюдается сверхэкспрессия данных белков, проникновение препарата сильно ограничено. Вместе с тем при увеличении концентрации (0,5–50,0 мкМ) иматиниба его накопление в клетках глиомы С6 пропорционально увеличивается [109]. К другим ингибиторам P-gr и BCRP относятся элакридидар и пантопрозол, которые увеличивает проницаемость клеток ГБМ для иматиниба у мышей в 1,8 и 4,2 раза соответственно [110].

Интересно, что статины также могут использоваться в качестве ингибиторов ABC-транспортёров, поскольку они стимулируют синтез оксида азота и данным образом участвуют в нитровании тирозина ABC-транспортёров, что уменьшает активность последних [111].

К другим ингибиторам P-gr относятся верапамил и циклоспорин А, подавляющие работу кальциевых каналов [112]. На стадии клинических испытаний находятся ингибиторы фосфодиэстеразы-5: фумитреммергин, индоллил дикетопиперазин, Ко143 [(3S,6S,12aS)-1,2,3,4,6,7,12,12а-октагидро-9-метокси-6-(2-метилпропил)-1,4-диоксопиперазино[1',2':1,6]пиридо[3,4-b]индол-3-пропионовая кислота 1,1-диметилэтиловый эфир], которые подавляют ABCG2 [113].

Интерес вызывает исследование испанских ученых, показавших, что мелатонин — гормон эпифиза — стимулирует метилирование промотора, подавляя экспрессию гена *ABCG2* и белка BCRP, тем самым синергически усиливает действие ТМЗ на клетки А172 ГБМ человека [113]. Кроме того, белки, содержащие метил-СрG-связывающие домены (MBD2 и MeCP2), могут метилировать ген *ABCG2* [114]. Активность гена *ABCG2* также уменьшается при ацетилировании гистонов [115].

### **Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов**

При терапии у пациентов с ГБМ, сверхэкспрессирующими EGFR и EGFRvIII, применяют их ингибиторы — моноклональные антитела и малые молекулы. К первой группе относятся

цетуксимаб и панитумумаб, ко второй — gefitinib, эротиниб, лапатиниб (см. табл.) [66, 67]. Эротиниб подавляет пролиферацию стволовых клеток и клеток ГБМ, в которых наблюдаются амплификация гена *EGFR* или сверхэкспрессия EGFR [97]. Применение цетуксимаба у пациентов с ГБМ и амплификацией *EGFR*, но без экспрессии EGFRvIII повышает показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости до 3,03 и 5,57 мес. соответственно против 1,63 и 3,97 мес. в группе сравнения без применения препарата [116].

### **Ингибиторы нерецепторных тирозинкиназ**

В ГБМ часто наблюдается сверхэкспрессия нерецепторной тирозинкиназы протоонкогенов-1 и -2 (c-Abl, Arg), которая усиливает прогрессию опухоли. Иматиниб ингибирует экспрессию киназ ABL1 и ABL2 через сигнальный каскад STAT3/HSP27/AKT/NF-κB, ингибирование экспрессии генов-мишеней NF-κB, индукцию апоптоза и остановку клеток в фазе G<sub>2</sub>/M [117].

### **Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов**

Широко применяемым в клинической практике ингибитором VEGF является моноклональное антитело бевацизумаб. Его эффективность при лечении ГБМ подтверждена на выборке из 637 пациентов с увеличением показателей выживаемости без прогрессирования (10,7 против 7,3 мес.) против группы лиц, получавших плацебо [118]. В результате II фазы клинического исследования в 22 центрах Германии на 182 пациентах с ГБМ, случайно разделенных на две группы и получавших вместе с радиотерапией бевацизумаб и иринотекан или ежедневно ТМЗ, установлено увеличение показателя 6-месячной выживаемости без прогрессирования ( $p < 0,001$ ) до 79,3 % в первой группе по сравнению с терапией ТМЗ (42,6 %). В абсолютном значении выживаемость без прогрессирования была увеличена с 5,99 до 9,7 мес. ( $p < 0,001$ ). Однако показатель общей выживаемости не изменился и составил 16,6 мес. в группе с бевацизумабом и иринотеканом и 17,5 мес. в группе, получавшей ТМЗ [63].

### **Ингибиторы киназ сигнальных каскадов**

В настоящее время на стадии клинических испытаний находятся ингибиторы Pi3k/mTOR — XL765 (SAR245409, вокстализид), темсиролимус и такролимус (мишень FKBP12, см. табл.) [85, 86]. Вокстализид уменьшает соотношение лактат/пируват в клетках ГБМ U87MG, в результате чего ингибируются гликолиз, ацидоз и гипоксия [119]. Такролимус формирует комплекс с белком FKBP12, который подавляет образование

кальциневрина и экспрессию АВСС1 в клетках Т98G, повышая их чувствительность к винкристину, этопозиду и таксолу [120].

### **Ингибиторы транскрипционных факторов**

Американские исследователи из Университета Дьюка обнаружили синергическое цитотоксическое действие ингибиторов JSI-124 (мишень STAT3) и гефитиниба на клетках ГБМ. Они усиливают чувствительность клеток глиом к ТМЗ, 1,3-бис(2-хлороэтил)-нитрозомочевине и цисплатину [121]. Другой ингибитор STAT3 — STX-0119 подавляет экспрессию mTOR, S6 и белка-1, связывающего фактор инициации трансляции 4E (4E-BP1), через регуляцию экспрессии CH13L1 хитиназа-3-подобного белка-1 (YKL-40) в клетках U87 ГБМ [122].

Принципиально отличным механизмом действия обладают ингибиторы BAY117082, партенолид, MG132 (мишень — NF-κB), который заключается в аресте цикла клеток U138MG, U87, U373 ГБМ в фазе G<sub>2</sub>/M, деполяризации мембран митохондрий, выходе цитохрома с и ингибировании активности BCL-xL [123]. Интересно, что тетра-О-метил-нордигидрогваяретовой кислоты NDGA — репрессор *Survivin* и *CDK1* — генов-мишеней транскрипционного фактора SP1 — также индуцирует арест цикла в фазе G<sub>2</sub>/M и апоптоз клеток ГБМ, подавляя их пролиферацию [124].

### **Ингибиторы гистоновых деацетилаз**

Деацетилазы гистонов HDAC участвуют в деацетилировании гистонов H3, H4, H2A и H2B ε-N-ацетил-лизина, тем самым изменяют конформацию хроматина и подавляют экспрессию генов. Ингибиторы HDAC (HDACi), такие как вальпроат натрия, напротив, усиливают транскрипцию генов [125]. Субериоланилид гидроксамовая кислота (SANA) предотвращает ацетилирование и убиквитинирование нуклеолина (NCL), участвующего в биогенезе рибосом и созревании РНК, через супрессию сигнального пути JNK/STAT3, что ингибирует экспрессию генов *SOX2*, *OCT4*, *BMI1* и *CD133* стволовых клеток ГБМ, тормозя их пролиферацию [126, 127]. В высоких концентрациях (более 5 мкМ) SANA индуцирует активность каспазы-8 и каспазы-9, белка p53, что запускает апоптоз в стволовых клетках ГБМ [127]. Другой ингибитор — ромидепсин (FK228) — стимулирует активность каспазы-3, белков Вах, Раp и ингибирует каскад Pi3k/Akt/mTOR и экспрессию белка BCL2, тем самым индуцирует программированную гибель клеток ГБМ. Эти события усиливают цитотоксическое действие ТМЗ на клетки ГБМ [128].

Механизм действия ингибитора RGFP109 связан с подавлением образования комплекса

NF-κB/p65 с коактиваторами p300- и p30/CBP-ассоциированным фактором PCAF, что усиливает экспрессию гена-супрессора четвертого ингибитора роста (*ING4*) и подавляет экспрессию генов-мишеней NF-κB, стимулирующих прогрессию ГБМ [129].

### **Ингибиторы деметилазы лизина гистонов**

Ингибиторы JIB04 и CPI-455 деметилазы лизина гистонов (KDM) дефосфорилируют АКТ, запуская остановку фазы G<sub>2</sub> клеточного цикла, аутофагию и апоптоз клеток ГБМ [130, 131].

### **Ингибиторы метилтрансфераз**

Широко применяемым в химиотерапии ГБМ ингибитором MGMT является ТМЗ. Восприимчивость клеток глиомы к ТМЗ повышает уровень miR-198, которая подавляет экспрессию MGMT [132]. В основе механизма действия miR-198 лежит метилирование промотора *WNT3*, ингибирование каскада Wnt3/Gsk-3β/β-катенин и связывания β-катенина с промотором *ABCB1*, которое подавляет его экспрессию. Эти события усиливают чувствительность клеток ГБМ к доксорубину, винбластину и топотекану — субстратам P-gp [133]. Интересно, что экспрессия белка NCL связана с повышением чувствительности глиом к ТМЗ [126]. Вместе с тем данный химиопрепарат индуцирует аутофагию в клетках MOGGCCM глиомы через активацию экспрессии белка беклина (ATG6) и легкой цепи 3α связывающегося с микротрубочками белка-1 (LC3II) и снижением уровня белка p62 [134]. Между тем сверхэкспрессия белков YB-1, АКТ3, MELK, EZH2, MVP/LRP усиливает резистентность клеток ГБМ к ТМЗ [135]. При этом гиперактивация АКТ индуцирует экспрессию SPARC/остеонектинового протеогликана-1, содержащего swcv- и kazal-подобные домены (SPOCK1), которая усиливает инвазию ГБМ и ее устойчивость к ТМЗ [136]. Этому также способствует действие фактора роста соединительной ткани (CTGF), в результате которого активируются каскад TGF-β1/ERK1/2/Smad и сверхэкспрессия генов *SOX2*, *SOX9*, *HOXA9* и белка mTOR [137]. Предполагается участие транскрипционного фактора ZEB1 в формировании устойчивости клеток ГБМ к ТМЗ, на что указывают данные о регуляции его экспрессии miR-200 и белками RBO1, с-МУВ и MGMT [138].

В последние годы при терапии ГБМ начинают применять ингибиторы гистоновой метилтрансферазы G9a, например, VIX01294. Это соединение подавляет экспрессию протеинов аутофагии LC3B, LC3II, белка 1, содержащего фосфоинозитид-взаимодействующий повторяющийся домен WD (WIPI1), и маркеров дифференцировки — глиального фибриллярного



кислого белка (GFAP), тубулина III (TUBB3) в клетках ГБМ, которые препятствует озлокачествлению опухоли [139].

### **Ингибиторы топоизомеразы**

Одним из ингибиторов топоизомеразы II, применяемых при химиотерапии опухолей мозга, является этопозид, механизм действия которого связан с подавлением экспрессии мРНК ливина- $\alpha$  в клетках U251 ГБМ и активацией апоптоза [140]. Снижает экспрессию топоизомеразы II также митоксантрон, который ингибирует активность VCRP в клетках LN229 ГБМ. В свою очередь, противоопухолевый эффект митоксантрона может быть усилен ингибитором VCRP фумитреммергином С [11]. Мишенью ингибирующего действия топотекана и иринотекана является топоизомераза I. Последний химиопрепарат способствует транслокации в ядро транскрипционного фактора YB-1 и усиливает действие трихостатина А — ингибитора гистоновой деацетилазы [141].

### **Ингибиторы репликации и синтеза ДНК**

В протоколы химиотерапии для опухолей мозга могут быть включены платиновые химиопрепараты — карбоплатин и цисплатин. Атом платины этих химиопрепаратов образует координационные связи с гуаниновыми основаниями и алкилирующие аддукты ДНК, которые препятствуют ее репликации и синтезу, инициируя апоптоз опухолевых клеток. Вместе с тем повышение чувствительности, например, клеток U373 глиомы к карбоплатину может наблюдаться при ингибировании экспрессии тирозиназы-родственного белка (TRP2), VCRP, MGMT, P-gp, MRP1 и MRP3 [142]. Использование ингибитора JAK2/STAT3 JSI-124 усиливает эффективность цитотоксического действия цисплатина на клетки ГБМ [121].

Помимо соединений платины, алкилирующее действие на ДНК оказывают бис-хлороэтилнитрозомочевина (BCNU) и гидроксикарбамид. Установлено, что экспрессия проапоптотического белка — липокалина-2 (LCN2), Clk1 и дефосфорилирование Akt повышают чувствительность клеток глиомы к BCNU [36, 143]. Напротив, сверхэкспрессия мРНК белка фактора обмена гуаниновых нуклеотидов Rex-1 усиливает пролиферацию и устойчивость клеток ГБМ к BCNU посредством активации сигнальных каскадов p38MAPK/JNK, Pi3k/Akt/Gsk-3 $\beta$ , экспрессии ABCG2 и ингибирования апоптоза [144]. Подавляет синтез ДНК доксорубин, который при этом индуцирует образование свободных радикалов в мембранах опухолевых клеток. Однако при циклической гипоксии сверхэкспрессия генов *ABC1*, *ABCG2*

и гиперактивация P-gp, VCRP и HIF-1 $\alpha$  в клетках ГБМ усиливает их устойчивость к химиопрепарату [145, 146].

### **Ингибиторы микротрубочек и протеасомы**

К ингибиторам микротрубочек и протеасом относятся химиопрепараты винкристин и винбластин, которые связываются с тубулином микротрубочек веретена деления, что вызывает его разрыв и остановку митоза опухолевых клеток. Установлено, что винкристин в дозе 10 и 60 нМ в течение 1–3 сут снижает экспрессию мРНК *ABC1* в клетках SF188 ГБМ [147].

В свою очередь, DSF-Cu ингибирует функционирование протеасомы, а также репарацию ДНК и тем самым потенцирует действие ДНК-алкилирующих химиопрепаратов и ТМЗ на стволовые клетки опухолей мозга [148].

### **Заключение**

Сверхэкспрессия белков-транспортеров ABC-семейства вносит свой вклад в формирование резистентности клеток ГБМ к таргетным и химиопрепаратам. Таргетными препаратами, применяемыми при терапии ГБМ или находящимися на стадии клинических испытаний, являются ингибиторы: ABC-транспортеров — малат сунитиниба, иматиниб, элакридид, пантопрозол, статины, верапамил, циклоспорин А, ONT-093, XR9576, флавоноиды; фосфодиэстеразы-5 — фумитреммергин, индолил дикетопиперазин, OSU-03012; тирозинкиназных EGFR-рецепторов — цетуксимаб, панитумумаб, gefетиниб, эротиниб, лапатиниб; фактора роста эндотелия сосудов — бевацизумаб, эверолимус; белков сигнальных путей —  $\gamma$ -секретаза, воксталисид, темсиролимус; транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B и STAT3 — BAY117082, партенолид, MG132 и JSI-124, STX-0119 соответственно; гистоновых деацетилаз — вальпроат натрия, SANA, трихостатин А, ромидепсин, RGFP109; метилтрансферазы (MGMT) — ТМЗ, О-6-бензилгуанин и гистоновой метилтрансферазы G9a — VIX01294; деметилазы лизина гистонов — JIB04 и CPI-455; топоизомераз I и II — топотекан, иринотекан и этопозид соответственно; репликации и синтеза ДНК — карбоплатин и цисплатин, BCNU, гидроксикарбамид, доксорубин; микротрубочек — винкристин и винбластин; протеасом — DSF-Cu. Для разработки и создания новых высокоселективных таргетных препаратов необходимы поиск и идентификация новых селективных молекулярных мишеней в клетках ГБМ. Такими новыми мишенями действия таргетных препаратов на ABC-транспортеры могут служить белки: MSI1 и MSI2, p53, TRAIL, MGMT, GRP78, RAB4, RAB5, p19; рецепторы: Frizzled,

RET, EGFR; киназы сигнальной трансдукции и клеточного цикла: JAK1/2, AMPK, WNT5a, MELK, CLK1, GSK-3 $\beta$ , CDK6; микроРНК: miR-130a, miR-145, miR-27a, miR-328, miR-200c; транскрипционные факторы: NRF2, FOXO3a, YB-1, NF- $\kappa$ B, ATF4, CREB, AP-1, ZEB1, ZEB2 и факторы трансляции: eIF2, eIF5 и eIF3, PERK; гены и онкогены: *c-MET*, *HGF*, *PTEN*, *ACCN3* и *ACCN4*.

## Список литературы

- Hanif F., Muzaffar K., Perveen K. et al. Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017. Vol. 18, No. 1. P. 3–9. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3
- Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть I. Санкт-Петербург: Коста, 2015.
- Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352, No. 10. P. 987–96. DOI: 10.1056/NEJMoa043330
- Johnson D.R., O'Neill B.P. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era // *J. Neurooncol.* 2012. Vol. 107, No. 2. P. 359–364. DOI: 10.1007/s11060-011-0749-4
- Dréan A., Rosenberg S., Lejeune F.X. et al. ATP binding cassette (ABC) transporters: expression and clinical value in glioblastoma // *J. Neurooncol.* 2018. Vol. 138, No. 3. P. 479–486. DOI: 10.1007/s11060-018-2819-3
- Демина Е.П., Мирошникова В.В., Шварцман А.П. Роль ABC-транспортеров А1 и G1 – ключевых белков обратного транспорта холестерина – в развитии атеросклероза // *Молекулярная биология.* 2016. Т. 50, № 2. С. 223–230. DOI: 10.7868/S002689841602004X
- Zolnerciks J.K., Andress E.J., Nicolaou M., Linton K.J. Structure of ABC transporters // *Essays Biochem.* 2011. Vol. 50, No. 1. P. 43–61. DOI: 10.1042/bse0500043
- Gomez-Zepeda D., Taghi M., Scherrmann J.M. ABC transporters at the blood-brain interfaces, their study models, and drug delivery implications in gliomas // *Pharmaceutics.* 2019. Vol. 12, No. 1. P. 20. DOI:10.3390/pharmaceutics12010020
- Liu X. ABC family transporters // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol. 1141. P. 13–100. DOI: 10.1007/978-981-13-7647-4\_2
- Cascorbi I., Haenisch S. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters and clinical implications // *Methods Mol Biol.* 2010;596:95-121. DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6\_6
- Bhatia P., Bernier M., Sanghvi M. et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) localises to the nucleus in glioblastoma multiforme cells main reasons for the low efficiency of glioblastoma therapy is its multidrug resistance. In the // *Xenobiotica.* 2012. Vol. 42, No. 8. P. 748–755. DOI: 10.3109/00498254.2012.662726
- Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily // *Genome Res.* 2001. Vol. 11, No. 7. P. 1156–1166. DOI: 10.1101/gr.184901
- Hientz K., Mohr A., Bhakta-Guha D., Efferth T. The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, No. 5. P. 8921–8946. DOI: 10.18632/oncotarget.13475
- Zhang P., de Gooijer M.C., Buil L.C.M. et al. ABCB1 and ABCG2 restrict the brain penetration of a panel of novel EZH2-Inhibitors // *Int. J. Cancer.* 2015. Vol. 137, No. 8. P. 2007–2018. DOI: 10.1002/ijc.29566
- Colardo M., Segatto M., Di Bartolomeo S. Targeting RTK-PI3K-mTOR axis in gliomas: an update // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 9. P. 4899. DOI: 10.3390/ijms22094899
- Latour M., Her N.-G., Kesari S., Nurmemmedov E. WNT Signaling as a therapeutic target for glioblastoma // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 16. P. 8428. DOI: 10.3390/ijms22168428
- Healy F.M., Prior I.A., MacEwan D.J. The importance of Ras in drug resistance in cancer // *Br. J. Pharmacol.* 2021. DOI: 10.1111/bph.15420
- Avcı N.G., Ebrahimzadeh-Pustchi S., Akay Y.M. et al. NF- $\kappa$ B inhibitor with Temozolomide results in significant apoptosis in glioblastoma via the NF- $\kappa$ B(p65) and actin cytoskeleton regulatory pathways // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, No. 1. P. 13352. DOI: 10.1038/s41598-020-70392-5
- Xu P., Zhang G., Hou S., Sha L.G. MAPK8 mediates resistance to temozolomide and apoptosis of glioblastoma cells through MAPK signaling pathway // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 106. P. 1419–1427. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.084
- Chen X., Hao A., Li X. et al. Activation of JNK and p38 MAPK mediated by ZDHHC17 drives glioblastoma multiforme development and malignant progression // *Theranostics.* 2020. Vol. 10, No. 3. P. 998–1015. DOI: 10.7150/thno.40076
- Lin S.P., Lee Y.T., Wang J.Y. et al. Survival of cancer stem cells under hypoxia and serum depletion via decrease in PP2A activity and activation of p38-MAPKAPK2-Hsp27 // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No. 11. P. e49605. DOI: 10.1371/journal.pone.0049605
- Ouédraogo Z.G., Biau J., Kemeny J.-L. et al. Role of STAT3 in genesis and progression of human malignant gliomas // *Mol. Neurobiol.* 2017. Vol. 54, No. 8. P. 5780–5797. DOI: 10.1007/s12035-016-0103-0
- Aroui S., Dardevet L., Najlaoui F. et al. PTEN-regulated AKT/FoxO3a/Bim signaling contributes to Human cell glioblastoma apoptosis by platinum-maurocalcin conjugate // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2016. Vol. 77, No. Pt A. P. 15–22. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.05.013
- Medarova Z., Pantazopoulos P., Yoo B. Screening of potential miRNA therapeutics for the prevention of multi-drug resistance in cancer cells// *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, No. 1. P. 1970. DOI: 10.1038/s41598-020-58919-2
- Zhang H.D., Jiang L.H., Sun D.W. et al. The role of miR-130a in cancer // *Breast Cancer.* 2017. Vol. 24, No. 4. P. 521–527. DOI: 10.1007/s12282-017-0776-x

26. Sui H., Cai G.X., Pan S.F. et al. miR200c attenuates P-gp-mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer // *Mol Cancer Ther.* 2014. Vol. 13, No. 12. P. 3137–3151. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0167
27. Li Z., Zhang J., Zheng H. et al. Modulating lncRNA SNHG15/CDK6/miR-627 circuit by palbociclib, overcomes temozolomide resistance and reduces M2-polarization of glioma associated microglia in glioblastoma multiforme // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019. Vol. 38, No. 1. P. 380. DOI: 10.1186/s13046-019-1371-0
28. Tursynbay Y., Zhang J., Li Z. et al. Pim-1 kinase as cancer drug target: An update // *Biomed. Rep.* 2016. Vol. 4, No. 2. P. 140–146. DOI: 10.3892/br.2015.561
29. Katayama K., Noguchi K., Sugimoto Y. Regulations of P-Glycoprotein/ABCB1/MDR1 in human cancer cells // *N. J. Sci.* 2014. No. 2. P. 1–10. DOI: 10.1155/2014/476974
30. Oberstadt M.C., Bien-Müller S., Weitmann K. et al. Epigenetic modulation of the drug resistance genes MGMT, ABCB1 and ABCG2 in glioblastoma multiforme // *BMC Cancer.* 2013. Vol. 13. P. 617. DOI: 10.1186/1471-2407-13-617
31. Liu B., Guo Z., Dong H. et al. LRIG1, human EGFR inhibitor, reverses multidrug resistance through modulation of ABCB1 and ABCG2 // *Brain Res.* 2015. Vol. 1611. P. 93–100. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.03.023
32. Xi G., Best B., Mania-Farnell B. et al. therapeutic potential for bone morphogenetic protein 4 in human malignant glioma. *Neoplasia.* 2017. Vol. 19, No. 4. P. 261–270. DOI: 10.1016/j.neo.2017.01.006
33. Zhang X., Ding K., Wang J. et al. Chemoresistance caused by the microenvironment of glioblastoma and the corresponding solutions // *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 109. P. 39–46. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.063
34. Said H.M., Hagemann C., Carta F. et al. Hypoxia induced CA9 inhibitory targeting by two different sulfonamide derivatives including acetazolamide in human glioblastoma // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21, No. 13. P. 3949–3957. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.068
35. Pūlunen P., Jawahar Deen A., Leinonen H.M. et al. Nrf2 and SQSTM1/p62 jointly contribute to mesenchymal transition and invasion in glioblastoma // *Oncogene.* 2019. Vol. 38, No. 50. P. 7473–7490. DOI: 10.1038/s41388-019-0956-6
36. Zhang L., Yang H., Zhang W. et al. Clk1-regulated aerobic glycolysis is involved in gliomas chemoresistance // *J. Neurochem.* 2017;142(4):574–588. DOI:10.1111/jnc.14096
37. Tivnan A., Zakaria Z., O'Leary C. et al. Inhibition of multidrug resistance protein 1 (MRP1) improves chemotherapy drug response in primary and recurrent glioblastoma multiforme // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 218. DOI: 10.3389/fnins.2015.00218
38. Begicevic R.-R., Falasca M. ABC transporters in cancer stem cells: beyond chemoresistance // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, No. 11. P. 2362. DOI: 10.3390/ijms18112362
39. Johnson Z.L., Chen J. Structural basis of substrate recognition by the multidrug resistance protein MRP1 // *Cell.* 2017. Vol. 168, No. 6. P. 1075–1085.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.041
40. Zhang Y.K., Wang Y.J., Gupta P., Chen Z.S. Multidrug resistance proteins (MRPs) and cancer therapy // *AAPS J.* 2015. Vol. 17, No. 4. P. 802–812. DOI:10.1208/s12248-015-9757-1
41. Pattabiraman P.P., Pecan P.E., Rao P.V. MRP4-mediated regulation of intracellular cAMP and cGMP levels in trabecular meshwork cells and homeostasis of intraocular pressure // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. Vol. 54, No. 3. P. 1636–1649. DOI: 10.1167/iovs.12-11107
42. Mao X., He Z, Zhou F. et al. Prognostic significance and molecular mechanisms of adenosine triphosphate-binding cassette subfamily C members in gastric cancer // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98, No. 50. P. e18347. DOI: 10.1097/MD.00000000000018347
43. Bhuvanlakshmi G., Arfuso F., Millward M. et al. Secreted frizzled-related protein 4 inhibits glioma stem-like cells by reversing epithelial to mesenchymal transition, inducing apoptosis and decreasing cancer stem cell properties // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No. 6. P. e0127517. DOI: 10.1371/journal.pone.0127517
44. Koslaj S.T., Abdelrazak Morsy M.H., Papakonstantinou N. et al. EZH2 upregulates the PI3K/AKT pathway through IGF1R and MYC in clinically aggressive chronic lymphocytic leukaemia // *Epigenetics.* 2019. Vol. 14, No. 11. P. 1125–1140. DOI: 10.1080/15592294.2019.1633867
45. Navarro L., Gil-Benso R., Mędnas J. et al. Alteration of major vault protein in human glioblastoma and its relation with EGFR and PTEN status // *Neuroscience.* 2015. Vol. 297. P. 243–251. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.005
46. Guo G., Narayan R.N., Horton L. et al. The Role of EGFR-Met interactions in the pathogenesis of glioblastoma and resistance to treatment // *Curr. Cancer Drug. Targets.* 2017. Vol. 17, No. 3. P. 297–302. DOI: 10.2174/1568009616666161215162515
47. Kudinov A.E., Karanicolas J., Golemis E.A., Bumber Y. Musashi RNA-binding proteins as cancer drivers and novel therapeutic targets. *Clin. Cancer Res.* 2017. Vol. 23, No. 9. P. 2143–2153. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2728
48. Shahi M.H., Farheen S., Mariyath M.P., Castresana J.S. Potential role of Shh-Gli1-BMI1 signaling pathway nexus in glioma chemoresistance // *Tumour. Biol.* 2016. Vol. 37, No. 11. P. 15107–15114. DOI: 10.1007/s13277-016-5365-7
49. Rama A.R., Alvarez P.J., Madeddu R., Aranega A. ABC transporters as differentiation markers in glioblastoma cells // *Mol. Biol. Rep.* 2014. Vol. 41, No. 8. P. 4847–4851. DOI: 10.1007/s11033-014-3423-z
50. Uribe D., Torres B., Rocha J.D. et al. Multidrug resistance in glioblastoma stem-like cells: Role of the hypoxic microenvironment and adenosine signaling // *Mol. Aspects Med.* 2017. Vol. 55. P. 140–151. DOI: 10.1016/j.mam.2017.01.009
51. Navarro-Quiles C., Mateo-Bonmatín E., Micol J.L. ABCE proteins: from molecules to development // *Front. Plant. Sci.* 2018. Vol. 9. P. 1125. DOI: 10.3389/fpls.2018.01125
52. Chen L., Shi L., Wang W., Zhou Y. ABCG2 downregulation in glioma stem cells enhances the therapeutic efficacy

- of demethoxycurcumin // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 26. P. 43237–43247. DOI: 10.18632/oncotarget.18018
53. Nakanishi T., Ross D. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression // *Chin. J. Cancer*. 2012. Vol. 31, No. 2. P. 73–99. DOI: 10.5732/cjc.011.10320
  54. Goncalves J., Bicker J., Alves G. et al. Relevance of breast cancer resistance protein to brain distribution and central acting drugs: A pharmacokinetic perspective // *Curr. Drug. Metab.* 2018. Vol. 19, No. 12. P. 1021–1041. DOI: 10.2174/1389200219666180629121033
  55. Shi L., Wang Z., Sun G. et al. miR-145 inhibits migration and invasion of glioma stem cells by targeting ABCG2 // *Neuromolecular. Med.* 2014. Vol. 16, No. 2. P. 517–528. DOI: 10.1007/s12017-014-8305-y
  56. Tian S., Yong M., Zhu J. et al. Enhancement of the effect of Methyl Pyropheophorbide-a-Mediated photodynamic therapy was achieved by increasing ROS through Inhibition of Nrf2-HO-1 or Nrf2-ABCG2 signaling // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2017. Vol. 17, No. 13. P. 1824–1836. DOI: 10.2174/1871520617666170327145857
  57. Agarwal S., Hartz A.M.S., Elmquist W.F., Bauer B. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in brain cancer: Two gatekeepers team up // *Curr. Pharm. Des.* 2011. Vol. 17, No. 26. P. 2793–2802. DOI: 10.2174/138161211797440186
  58. Martin V., Xu J., Pabbisetty S.K. et al. Tie2-mediated multidrug resistance in malignant gliomas is associated with up-regulation of ABC transporters // *Oncogene*. 2009. Vol. 28, No. 24. P. 2358–2363. DOI: 10.1038/onc.2009.103
  59. Jin Y., Bin Z.Q., Qiang H. et al. ABCG2 is related with the grade of glioma and resistance to mitoxantone, a chemotherapeutic drug for glioma // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009; Vol. 135, No. 10. P. 1369–1376. DOI: 10.1007/s00432-009-0578-4
  60. Wijaya J., Fukuda Y., Schuetz J.D. Obstacles to brain tumor therapy: Key ABC transporters // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, No. 12. P. 2544. DOI: 10.3390/ijms18122544
  61. Reardon D.A., Conrad C.A., Cloughesy T. et al. Phase I study of AEE788, a novel multitarget inhibitor of ErbB- and VEGF-receptor-family tyrosine kinases, in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 69, No. 6. P. 1507–1518. DOI: 10.1007/s00280-012-1854-6
  62. Nayak L., de Groot J., Wefel J.S. et al. Phase I trial of aflibercept (VEGF trap) with radiation therapy and concomitant and adjuvant temozolomide in patients with high-grade gliomas // *J. Neurooncol.* 2017. Vol. 132, No. 1. P. 181–188. DOI: 10.1007/s11060-016-2357-9
  63. Herrlinger U., Schdfer N., Steinbach J.P. et al. bevacizumab plus irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed O6-Methylguanine-DNA methyltransferase nonmethylated glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34, No. 14. P. 1611–1619. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4691
  64. Lu-Emerson C., Duda D.G., Emblem K.E. et al. Lessons from anti-vascular endothelial growth factor and anti-vascular endothelial growth factor receptor trials in patients with glioblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33, No. 10. P. 1197–1213. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9575
  65. Chheda M.G., Wen P.Y., Hochberg F.H. et al. Vandetanib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma: results of a phase I and dose expansion cohort study // *J. Neurooncol.* 2015. Vol. 121, No. 3. P. 627–634. DOI: 10.1007/s11060-014-1680-2
  66. Pearson J., Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme // *Sig. Transduct. Target Ther.* 2017. Vol. 2. P. 17040. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.40
  67. Arif S.H., Pandith A.A., Tabasum R. et al. Significant effect of anti-tyrosine kinase inhibitor (gefitinib) on overall survival of the glioblastoma multiforme patients in the backdrop of mutational status of epidermal growth factor receptor and PTEN genes // *Asian J. Neurosurg.* 2018. Vol. 13, No. 1. P. 46–52. DOI: 10.4103/ajns.AJNS\_95\_17
  68. Molife L.R., Dean E.J., Blanco-Codesido M. et al. A phase I, dose-escalation study of the multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor, golvatinib, in patients with advanced solid tumors // *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20, No. 24. P. 6284–6294. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0409
  69. Padovan M., Eoli M., Pellerino A. et al. Depatuxizumab mafodotin (Depatux-M) plus temozolomide in recurrent glioblastoma patients: Real-World experience from a multicenter study of Italian Association of Neuro-Oncology (AINO) // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No. 11. P. 2773. DOI: 10.3390/cancers13112773
  70. Wen P.Y., Drappatz J., de Groot J. et al. Phase II study of cabozantinib in patients with progressive glioblastoma: subset analysis of patients naive to antiangiogenic therapy // *Neuro. Oncol.* 2018. Vol. 20, No. 2. P. 249–258. DOI: 10.1093/neuonc/nox154
  71. Yu A., Faiq N., Green S. et al. Report of safety of pulse dosing of lapatinib with temozolomide and radiation therapy for newly-diagnosed glioblastoma in a pilot phase II study // *J. Neurooncol.* 2017. Vol. 134, No. 2. P. 357–362. DOI: 10.1007/s11060-017-2533-6
  72. Li J., Zou C.-L., Zhang Z.-M. et al. A multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib for the treatment of mice with advanced glioblastoma // *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 16, No. 5. P. 7105–7111. DOI: 10.3892/mmr.2017.7456
  73. Westphal M., Heese O., Steinbach J.P. et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma // *Eur. J. Cancer*. 2015. Vol. 51, No. 4. P. 522–532. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.019
  74. Olaratumab Completed Phase 2 Trials for Glioblastoma Multiforme, Adult Treatment. NCT00895180. [https://go.drugbank.com/drugs/DB06043/clinical\\_trials?conditions=DBCOND0088047&phase=2&purpose=treatment&status=completed&cf\\_chl\\_jschl\\_tk\\_\\_=pmd\\_cEbWshGFMGoqes6n\\_B7D0tXC-sfTuqlh\\_en6wF52PFuw-1629969594-0-gqNtZGzNApCjcn-BszQiR](https://go.drugbank.com/drugs/DB06043/clinical_trials?conditions=DBCOND0088047&phase=2&purpose=treatment&status=completed&cf_chl_jschl_tk__=pmd_cEbWshGFMGoqes6n_B7D0tXC-sfTuqlh_en6wF52PFuw-1629969594-0-gqNtZGzNApCjcn-BszQiR)
  75. Morley R., Cardenas A., Hawkins P. et al. Safety of onartuzumab in patients with solid tumors: Experience to date from the On-

- artuzumab Clinical Trial Program // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 10. P. e0139679. DOI: 10.1371/journal.pone.0139679
76. Cloughesy T., Finocchiaro G., Belda-Iniesta C. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study of onartuzumab plus bevacizumab versus placebo plus bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: efficacy, safety, and hepatocyte growth factor and O<sup>6</sup>-Methylguanine-DNA methyltransferase biomarker analyses // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, No. 3. P. 343–351. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.7685
  77. Pazopanib Completed Phase 2 Trials for Glioblastoma Multiforme (GBM) / Central Nervous System Neoplasms / Neoplasms, Brain / Gliosarcoma Treatment. NCT01931098 [Электронный ресурс]. [https://go.drugbank.com/drugs/DB06589/clinical\\_trials?conditions=DBCND0032525%2CDBCND0046976%2CDBCND0002894%2CDBCND0054211&phase=2&purpose=treatment&status=completed](https://go.drugbank.com/drugs/DB06589/clinical_trials?conditions=DBCND0032525%2CDBCND0046976%2CDBCND0002894%2CDBCND0054211&phase=2&purpose=treatment&status=completed). Дата обращения: 18.12.2021.
  78. Panitumumab and Irinotecan for Malignant Gliomas [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01017653>. Дата обращения: 18.12.2021.
  79. Dean L., Kane M., Pratt V.M. et al. Pertuzumab Therapy and ERBB2 Genotype // *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–2015.
  80. Adult Glioblastoma Multiforme Completed Phase 2 Trials for Ramucirumab (DB05578). NCT00895180 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://go.drugbank.com/indications/DBCND0088047/clinical\\_trials/DB05578?phase=2&status=completed](https://go.drugbank.com/indications/DBCND0088047/clinical_trials/DB05578?phase=2&status=completed). Дата обращения: 18.12.2021.
  81. Affronti M.L., Jackman J.G., McSherry F. et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of rilotumumab and bevacizumab in subjects with recurrent malignant glioma // *Oncologist.* 2018. Vol. 23, No. 8. P. 889–e98. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0149
  82. Weller M., Butowski N., Tran D.D. et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18, No. 10. P. 1373–1385. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30517-X
  83. Nghiemphu P.L., Ebiana V.A., Wen P. et al. Phase I study of sorafenib and tipifarnib for recurrent glioblastoma: NABTC 05-02 // *J. Neurooncol.* 2018. Vol. 136, No. 1. P. 79–86. DOI: 10.1007/s11060-017-2624-4
  84. Grisanti S., Ferrari V.D., Buglione M. et al. Second line treatment of recurrent glioblastoma with sunitinib: results of a phase II study and systematic review of literature // *J. Neurosurg. Sci.* 2019. Vol. 63, No. 4. P. 458–467. DOI: 10.23736/S0390-5616.16.03874-1
  85. Torres B, Arriagada V, Erices J I. et al. FK506 Attenuates the MRP1-Mediated chemoresistant phenotype in glioblastoma stem-like cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, No. 9. P. 2697. DOI: 10.3390/ijms19092697
  86. Schiff D., Jaeckle K.A., Anderson S.K. et al. Phase I/II trial of temsirolimus and sorafenib in treatment of patients with recurrent glioblastoma: North Central Cancer Treatment Group Study/Alliance N0572 // *Cancer.* 2018. Vol. 124, No. 7. P. 1455–1463. DOI: 10.1002/cncr.31219
  87. Wu Y., Li Z., Zhang L., Liu G. Tivantinib hampers the proliferation of glioblastoma cells via PI3K/Akt/Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling // *Med. Sci. Monit.* 2019. Vol. 25. P. 7383–7390. DOI: 10.12659/MSM.919319
  88. Kalpathy-Cramer J., Chandra V., Da X. et al. Phase II study of tivozanib, an oral VEGFR inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma // *J. Neurooncol.* 2017. Vol. 131, No. 3. P. 603–610. DOI: 10.1007/s11060-016-2332-5
  89. Askoxylakis V., Ferraro G.B., Kodack D.P. et al. Preclinical efficacy of Ado-trastuzumab emtansine in the brain micro-environment // *J. Natl. Cancer Inst.* 2015. Vol. 108, No. 2. P. djv313. DOI: 10.1093/jnci/djv313
  90. Bauman J. E., Ohr J., Gooding W.E. et al. Phase I study of ficlatuzumab and cetuximab in cetuximab-resistant, recurrent/metastatic head and neck cancer // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12, No. 6. P. 1537. DOI: 10.3390/cancers12061537
  91. Brown N., McBain C., Nash S. et al. Multi-center randomized phase II study comparing cediranib plus gefitinib with cediranib plus placebo in subjects with recurrent/progressive glioblastoma // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No. 5. P. e0156369. DOI: 10.1371/journal.pone.0156369
  92. Super-Selective Intraarterial Cerebral Infusion of Cetuximab (Eribitux) for Treatment of Relapsed/Refractory GBM and AA. NCT01238237 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238237>. Дата обращения: 18.12.2021.
  93. Stupp R., Hegi M.E., Gorlia T. et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 STUDY): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15, No. 10. P. 1100–1108. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70379-1
  94. Miklja Z., Yadav V.N., Cartaxo R.T. et al. Everolimus improves the efficacy of dasatinib in PDGFR $\alpha$ -driven glioma // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, No. 10. P. 5313–5325. DOI: 10.1172/JCI133310
  95. Chinnaiyan P., Won M., Wen P.Y. et al. A randomized phase II study of everolimus in combination with chemoradiation in newly diagnosed glioblastoma: results of NRG Oncology RTOG 0913 // *Neuro. Oncol.* 2018. Vol. 20, No. 5. P. 666–673. DOI: 10.1093/neuonc/nox209
  96. Tucker N. Enzastaurin dosed in first phase 3 study of newly diagnosed glioblastoma multiforme [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.targetedonc.com/view/enzastaurin-dosed-in-first-phase-3-study-of-newly-diagnosed-glioblastoma-multiforme>. Дата обращения: 18.12.2021.
  97. Erlotinib in treating patients with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. NCT00054496 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00054496>. Дата обращения: 18.12.2021.

98. Brown C.E., Badie B., Barish M.E. et al. Bioactivity and safety of IL13R $\alpha$ 2-Redirected Chimeric Antigen Receptor CD8<sup>+</sup> T Cells in patients with recurrent glioblastoma // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 21, No. 18. P. 4062–4072. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0428
99. Li L., Quang T.S., Gracely E.J. et al. A phase II study of anti-epidermal growth factor receptor radioimmunotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme // *J. Neurosurg.* 2010. Vol. 113, No. 2. P. 192–198. DOI: 10.3171/2010.2.JNS091211
100. Van den Bent M., Azaro A., De Vos F. et al. A phase Ib/II, open-label, multicenter study of INC280 (capmatinib) alone and in combination with buparlisib (BKM120) in adult patients with recurrent glioblastoma // *J. Neurooncol.* 2020. Vol. 146, No. 1. P. 79–89. DOI: 10.1007/s11060-019-03337-2
101. Cleary J.M., Reardon D.A., Azad N. et al. A phase 1 study of ABT-806 in subjects with advanced solid tumors // *Invest. New Drugs.* 2015. Vol. 33, No. 3. P. 671–678. DOI: 10.1007/s10637-015-0234-6
102. Hoffman L.M., Fouladi M., Olson J. et al. Phase I trial of weekly MK-0752 in children with refractory central nervous system malignancies: A Pediatric Brain Tumor Consortium Study // *Childs Nerv. Syst.* 2015. Vol. 31, No. 8. P. 1283–1289. DOI: 10.1007/s00381-015-2725-3
103. Lassen U., Chinot O.L., McBain C. et al. Phase 1 dose-escalation study of the antiplacental growth factor monoclonal antibody RO5323441 combined with bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma // *Neuro. Oncol.* 2015. Vol. 17, No. 7. P. 1007–1015. DOI: 10.1093/neuonc/nov019
104. Tortorella S., Karagiannis T.C. Transferrin receptor-mediated endocytosis: a useful target for cancer therapy // *J. Membr. Biol.* 2014. Vol. 247, No. 4. P. 291–307. DOI: 10.1007/s00232-014-9637-0
105. Yaylim I., Azam S., Farooqi A.A. et al. Critical molecular and genetic markers in primary brain tumors with their clinical importance // *Neurooncology – Newer Developments.* Chapter 6. IntechOpen, 2016. DOI: 10.5772/63550
106. Zhao H., Chen G., Liang H. Dual PI3K/mTOR Inhibitor, XL765, suppresses glioblastoma growth by inducing ER stress-dependent apoptosis // *Onco. Targets Ther.* 2019. Vol. 12. P. 5415–5424. DOI: 10.2147/OTT.S210128
107. Shukla S., Robey R.W., Bates S.E., Ambudkar S.V. Sunitinib (Sutent, SU11248), a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, blocks function of the ATP-binding cassette (ABC) transporters P-glycoprotein (ABCB1) and ABCG2 // *Drug. Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37, No. 2. P. 359–365. DOI: 10.1124/dmd.108.024612
108. Englund G., Lundquist P., Skogastierna C. et al. Cytochrome p450 inhibitory properties of common efflux transporter inhibitors // *Drug. Metab. Dispos.* 2014. Vol. 42, No. 3. P. 441–447. DOI: 10.1124/dmd.113.054932
109. Declèves X., Bihorel S., Debray M. et al. ABC transporters and the accumulation of imatinib and its active metabolite CGP74588 in rat C6 glioma cells // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 57, No. 3. P. 214–222. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.01.006
110. Eadie L.N., Hughes T.P., White D.L. Interaction of the efflux transporters ABCB1 and ABCG2 with imatinib, nilotinib, and dasatinib // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 95, No. 3. P. 294–306. DOI: 10.1038/clpt.2013.208
111. Pun N.T., Jeong C.-H. Statin as a potential chemotherapeutic agent: current updates as a monotherapy, combination therapy, and treatment for anti-cancer drug resistance // *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. Vol. 14, No. 5. P. 470. DOI: 10.3390/ph14050470
112. Nguyen T.T., Duong V.A., Maeng H.J. Pharmaceutical formulations with P-Glycoprotein inhibitory effect as promising approaches for enhancing oral drug absorption and bioavailability // *Pharmaceutics.* 2021. Vol. 13, No. 7. P. 1103. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071103
113. Toyoda Y., Takada T., Suzuki H. Inhibitors of human ABCG2: from technical background to recent updates with clinical implications // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 208. DOI: 10.3389/fphar.2019.00208
114. Мартн V., Sanchez-Sanchez A.M., Herrera F. et al. Melatonin-induced methylation of the ABCG2/BCRP promoter as a novel mechanism to overcome multidrug resistance in brain tumour stem cells // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108, No. 10. P. 2005–2012. DOI: 10.1038/bjc.2013.188
115. You D., Richardson J.R., Aleksunes L.M. Epigenetic regulation of multidrug resistance protein 1 and breast cancer resistance protein transporters by histone deacetylase inhibition // *Drug. Metab. Dispos.* 2020. Vol. 48, No. 6. P. 459–480. DOI: 10.1124/dmd.119.089953
116. Lv S., Teugels E., Sadones J. et al. Correlation of EGFR, IDH1 and PTEN status with the outcome of patients with recurrent glioblastoma treated in a phase II clinical trial with the EGFR-blocking monoclonal antibody cetuximab // *Int. J. Oncol.* 2012. Vol. 41, No. 3. P. 1029–1035. DOI: 10.3892/ijo.2012.1539
117. Lamballe F., Toscano S., Conti F. et al. Coordination of signalling networks and tumorigenic properties by ABL in glioblastoma cells // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, No. 46. P. 74747–74767. DOI: 10.18632/oncotarget.12546
118. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S. et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, No. 8. P. 699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573
119. Radoul M., Chaumeil M.M., Eriksson P. et al. MR studies of glioblastoma models treated with dual PI3K/mTOR inhibitor and temozolomide: metabolic changes are associated with enhanced survival // *Mol. Cancer Ther.* 2016. Vol. 15, No. 5. P. 1113–1122. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0769
120. Garrido W., Mucoz M., San Martín R., Quezada C. FK506 confers chemosensitivity to anticancer drugs in glioblastoma multiforme cells by decreasing the expression of the multiple resistance-associated protein-1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 411, No. 1. P. 62–68. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.087
121. Lo H.-W., Cao X., Zhu H., Ali-Osman F. Constitutively activated STAT3 frequently coexpresses with epidermal

- growth factor receptor in high-grade gliomas and targeting STAT3 sensitizes them to iressa and alkylators // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14, No. 19. P. 6042–6054. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4923
122. Miyata H., Ashizawa T., Iizuka A. et al. Combination of a STAT3 inhibitor and an mTOR inhibitor against a temozolomide-resistant glioblastoma cell line // *Cancer Genomics Proteomics.* 2017. Vol. 14, No. 1. P. 83–91. DOI: 10.21873/cgp.20021
123. Zanotto-Filho A., Braganhol E., Schröder R. et al. NF- $\kappa$ B inhibitors induce cell death in glioblastomas // *Biochem. Pharmacol.* 2011. Vol. 81, No. 3. P. 412–424. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.10.014
124. Castro-Gamero A.M., Borges K.S., Moreno D.A. et al. Tetra-O-methyl nordihydroguaiaretic acid, an inhibitor of Sp1-mediated survivin transcription, induces apoptosis and acts synergistically with chemo-radiotherapy in glioblastoma cells // *Invest. New Drugs.* 2013. Vol. 31, No. 4. P. 858–870. DOI: 10.1007/s10637-012-9917-4
125. Chen R., Zhang M., Zhou Y. et al. The application of histone deacetylases inhibitors in glioblastoma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020. Vol. 39, No. 1. P. 138. DOI: 10.1186/s13046-020-01643-6
126. Ko C.Y., Lin C.H., Chuang J.Y. et al. MDM2 degrades deacetylated nucleolin through ubiquitination to promote glioma stem-like cell enrichment for chemotherapeutic resistance // *Mol. Neurobiol.* 2018. Vol. 55, No. 4. P. 3211–3223. DOI: 10.1007/s12035-017-0569-4
127. Hsu C.C., Chang W.C., Hsu T.I. et al. Suberoylanilide hydroxamic acid represses glioma stem-like cells // *J. Biomed. Sci.* 2016. Vol. 23, No. 1. P. 81. DOI: 10.1186/s12929-016-0296-6
128. Wu Y., Dong L., Bao S. et al. FK228 augmented temozolomide sensitivity in human glioma cells by blocking PI3K/AKT/mTOR signal pathways // *Biomed. Pharmacother.* 2016. Vol. 84. P. 462–469. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.051
129. Li Z.Y., Li Q.Z., Chen L. et al. Histone deacetylase inhibitor RGFP109 overcomes temozolomide resistance by blocking NF- $\kappa$ B-dependent transcription in glioblastoma cell lines // *Neurochem. Res.* 2016. Vol. 41, No. 12. P. 3192–3205. DOI: 10.1007/s11064-016-2043-5
130. Banelli B., Daga A., Forlani A. et al. Small molecules targeting histone demethylase genes (KDMs) inhibit growth of temozolomide-resistant glioblastoma cells // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, No. 21. P. 34896–34910. DOI: 10.18632/oncotarget.16820
131. Romani M., Daga A., Forlani A. et al. Targeting of histone demethylases KDM5A and KDM6B inhibits the proliferation of temozolomide-resistant glioblastoma cells // *Cancers (Basel).* 2019. Vol. 11, No. 6. P. 878. DOI: 10.3390/cancers11060878
132. Nie E., Jin X., Wu W. et al. MiR-198 enhances temozolomide sensitivity in glioblastoma by targeting MGMT // *J. Neurooncol.* 2017. Vol. 133, No. 1. P. 59–68. DOI: 10.1007/s11060-017-2425-9
133. Riganti C., Salaroglio I.C., Pinzn-Daza M.L. et al. Temozolomide down-regulates P-glycoprotein in human blood-brain barrier cells by disrupting Wnt3 signaling // *Cell. Mol. Life Sci.* 2014. Vol. 71, No. 3. P. 499–516. DOI: 10.1007/s00018-013-1397-y
134. Jakubowicz-Gil J., Bądziul D., Langner E. et al. Temozolomide and sorafenib as programmed cell death inducers of human glioma cells // *Pharmacol. Rep.* 2017. Vol. 69, No. 4. P. 779–787. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.03.008
135. Stavrovskaya A.A., Shushanov S.S., Rybalkina E.Y. Problems of glioblastoma multiforme drug resistance // *Biochemistry (Mosc).* 2016. Vol. 81, No. 2. P. 91–100. DOI: 10.1134/S0006297916020036
136. Yu F., Li G., Gao J. et al. SPOCK1 is upregulated in recurrent glioblastoma and contributes to metastasis and temozolomide resistance // *Cell. Prolif.* 2016. Vol. 49, No. 2. P. 195–206. DOI: 10.1111/cpr.12241
137. Garros-Regulez L., Aldaz P., Arrizabalaga O. et al. mTOR inhibition decreases SOX2-SOX9 mediated glioma stem cell activity and temozolomide resistance // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2016. Vol. 20, No. 4. P. 393–405. DOI: 10.1517/14728222.2016.1151002
138. Siebzehnrbul F.A., Silver D.J., Tugertimur B. et al. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance // *EMBO Mol. Med.* 2013. Vol. 5, No. 8. P. 1196–1212. DOI: 10.1002/emmm.201302827
139. Ciecchomska I.A., Przanowski P., Jackl J. et al. BIX01294, an inhibitor of histone methyltransferase, induces autophagy-dependent differentiation of glioma stem-like cells // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 38723. DOI: 10.1038/srep38723
140. Jin F., Zhao L., Guo Y.-J. et al. Influence of Etoposide on anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes in CD133 positive U251 glioblastoma stem-like cells // *Brain Res.* 2010. Vol. 1336. P. 103–111. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.04.005
141. Bieler A., Mantwill K., Dravits T. et al. Novel three-pronged strategy to enhance cancer cell killing in glioblastoma cell lines: histone deacetylase inhibitor, chemotherapy, and oncolytic adenovirus dl520 // *Hum. Gene Ther.* 2006. Vol. 17, No. 1. P. 55–70. DOI: 10.1089/hum.2006.17.55
142. Liu G., Akasaki Y., Khong H.T. et al. Cytotoxic T cell targeting of TRP-2 sensitizes human malignant glioma to chemotherapy // *Oncogene.* 2005. Vol. 24, No. 33. P. 5226–5234. DOI: 10.1038/sj.onc.1208519
143. Zheng L.T., Lee S., Yin G.N. et al. Down-regulation of lipocalin 2 contributes to chemoresistance in glioblastoma cells // *J. Neurochem.* 2009. Vol. 111, No. 5. P. 1238–1251. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06410.x
144. Kim B.S., Kang K.S., Choi J.I. et al. Knockdown of the potential cancer stem-like cell marker Rex-1 improves chemotherapeutic effects in gliomas // *Hum. Gene Ther.* 2011. Vol. 22, No. 12. P. 1551–1562. DOI: 10.1089/hum.2011.096
145. Chou C.W., Wang C.C., Wu C.P. et al. Tumor cycling hypoxia induces chemoresistance in glioblastoma multiforme by upregulating the expression and function of ABCB1 //

- Neuro. Oncol. 2012. Vol. 14, No. 10. P. 1227–1238. DOI: 10.1093/neuonc/nos195
146. Pinzyn-Daza M., Garzyn R., Couraud P. et al. The association of statins plus LDL receptor-targeted liposome-encapsulated doxorubicin increases in vitro drug delivery across blood-brain barrier cells // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 167, No. 7. P. 1431–1447. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02103.x
  147. Valera E.T., de Freitas Cortez M.A., de Paula Queiroz R.G. et al. Pediatric glioblastoma cell line shows different patterns of expression of transmembrane ABC transporters after in vitro exposure to vinblastine // *Childs Nerv. Syst.* 2009. Vol. 25, No. 1. P. 39–45. DOI: 10.1007/s00381-008-0740-3
  148. Lun X., Wells J.C., Grinshtein N. et al. Disulfiram when combined with copper enhances the therapeutic effects of temozolomide for the treatment of glioblastoma // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22, No. 15. P. 3860–3875. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1798
- ## References
1. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, et al. Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):3–9. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3
  2. Merabishvili VM. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): Guidelines for physicians. Part I. Saint Petersburg: Costa; 2015. (In Russ.)
  3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987–96. DOI: 10.1056/NEJMoa043330
  4. Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol.* 2012;107(2):359–364. DOI: 10.1007/s11060-011-0749-4
  5. Дри́ан А, Rosenberg S, Lejeune FX, et al. ATP binding cassette (ABC) transporters: expression and clinical value in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2018;138(3):479–486. DOI: 10.1007/s11060-018-2819-3
  6. Demina EP, Miroshnikova VV, Schwarzman AL. Role of the ABC transporters A1 and G1, key reverse cholesterol transport proteins, in atherosclerosis. *Mol Biol (Mosk).* 2016;50(2):223–230. DOI: 10.7868/S002689841602004X
  7. Zolnerciks JK, Andress EJ, Nicolaou M, Linton KJ. Structure of ABC transporters. *Essays Biochem.* 2011;50(1):43–61. DOI: 10.1042/bse0500043
  8. Gomez-Zepeda D, Taghi M, Scherrmann JM. ABC transporters at the blood-brain interfaces, their study models, and drug delivery implications in gliomas. *Pharmaceutics.* 2019;12(1):20. DOI: 10.3390/pharmaceutics12010020
  9. Liu X. ABC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1141:13–100. DOI: 10.1007/978-981-13-7647-4\_2
  10. Cascorbi I, Haenisch S. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters and clinical implications. *Methods Mol Biol.* 2010;596:95–121. DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6\_6
  11. Bhatia P, Bernier M, Sanghvi M, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) localises to the nucleus in glioblastoma multiforme cells. *Xenobiotica.* 2012;42(8):748–755. DOI: 10.3109/00498254.2012.662726
  12. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001;11(7):1156–1166. DOI: 10.1101/gr.184901
  13. Hientz K, Mohr A, Bhakta-Guha D, Efferth T. The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy. *Oncotarget.* 2017;8(5):8921–8946. DOI: 10.18632/oncotarget.13475
  14. Zhang P, de Gooijer MC, Buil LCM, et al. ABCB1 and ABCG2 restrict the brain penetration of a panel of novel EZH2-Inhibitors. *Int J Cancer.* 2015;137(8):2007–2018. DOI: 10.1002/ijc.29566
  15. Colardo M, Segatto M, Di Bartolomeo S. Targeting RTK-PI3K-mTOR axis in gliomas: an update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4899. DOI: 10.3390/ijms22094899
  16. Latour M, Her N-G, Kesari S, Nurmemmedov E. WNT Signaling as a therapeutic target for glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8428. DOI: 10.3390/ijms22168428
  17. Healy FM, Prior IA, MacEwan DJ. The importance of Ras in drug resistance in cancer. *Br J Pharmacol.* 2021. DOI: 10.1111/bph.15420
  18. Avci NG, Ebrahimzadeh-Pustchi S, Akay YM, et al. NF-κB inhibitor with temozolomide results in significant apoptosis in glioblastoma via the NF-κB(p65) and actin cytoskeleton regulatory pathways. *Sci Rep.* 2020;10(1):13352. DOI: 10.1038/s41598-020-70392-5
  19. Xu P, Zhang G, Hou S, Sha LG. MAPK8 mediates resistance to temozolomide and apoptosis of glioblastoma cells through MAPK signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1419–1427. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.084
  20. Chen X, Hao A, Li X, et al. Activation of JNK and p38 MAPK mediated by ZDHC17 drives glioblastoma multiforme development and malignant progression. *Theranostics.* 2020;10(3):998–1015. DOI: 10.7150/thno.40076
  21. Lin SP, Lee YT, Wang JY, et al. Survival of cancer stem cells under hypoxia and serum depletion via decrease in PP2A activity and activation of p38-MAPKAPK2-Hsp27. *PLoS One.* 2012;7(11):e49605. DOI: 10.1371/journal.pone.0049605
  22. Оуйдраого ZG, Biau J, Kemeny J-L, et al. Role of STAT3 in genesis and progression of human malignant gliomas. *Mol Neurobiol.* 2017;54(8):5780–5797. DOI: 10.1007/s12035-016-0103-0
  23. Aroui S, Dardevet L, Najlaoui F, et al. PTEN-regulated AKT/FoxO3a/Bim signaling contributes to human cell glioblastoma apoptosis by platinum-maurocalcin conjugate. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;77(Pt A):15–22. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.05.013
  24. Medarova Z, Pantazopoulos P, Yoo B. Screening of potential miRNA therapeutics for the prevention of multi-drug resistance in cancer cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):1970. DOI: 10.1038/s41598-020-58919-2
  25. Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, et al. The role of miR-130a in cancer. *Breast Cancer.* 2017;24(4):521–527. DOI: 10.1007/s12282-017-0776-x



26. Sui H, Cai GX, Pan SF, et al. miR200c attenuates P-gp-mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(12):3137–3151. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0167
27. Li Z, Zhang J, Zheng H, et al. Modulating lncRNA SNHG15/CDK6/miR-627 circuit by palbociclib, overcomes temozolomide resistance and reduces M2-polarization of glioma associated microglia in glioblastoma multiforme. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):380. DOI: 10.1186/s13046-019-1371-0
28. Tursynbay Y, Zhang J, Li Z, et al. Pim-1 kinase as cancer drug target: An update. *Biomed Rep.* 2016;4(2):140–146. DOI: 10.3892/br.2015.561
29. Katayama K, Noguchi K, Sugimoto Y. Regulations of P-Glycoprotein/ABCB1/MDR1 in human cancer cells. *N J Sci.* 2014(2):1–10. DOI: 10.1155/2014/476974
30. Oberstadt MC, Bien-Müller S, Weitmann K, et al. Epigenetic modulation of the drug resistance genes MGMT, ABCB1 and ABCG2 in glioblastoma multiforme. *BMC Cancer.* 2013;13:617. DOI: 10.1186/1471-2407-13-617
31. Liu B, Guo Z, Dong H, et al. LRIG1, human EGFR inhibitor, reverses multidrug resistance through modulation of ABCB1 and ABCG2. *Brain Res.* 2015;1611:93–100. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.03.023
32. Xi G, Best B, Mania-Farnell B, et al. therapeutic potential for bone morphogenetic protein 4 in human malignant glioma. *Neoplasia.* 2017;19(4):261–270. DOI: 10.1016/j.neo.2017.01.006
33. Zhang X, Ding K, Wang J, et al. Chemoresistance caused by the microenvironment of glioblastoma and the corresponding solutions. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:39–46. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.063
34. Said HM, Hagemann C, Carta F, et al. Hypoxia induced CA9 inhibitory targeting by two different sulfonamide derivatives including acetazolamide in human glioblastoma. *Bioorg Med Chem.* 2013;21(13):3949–3957. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.068
35. Pūllinen P, Jawahar Deen A, Leinonen HM, et al. Nrf2 and SQSTM1/p62 jointly contribute to mesenchymal transition and invasion in glioblastoma. *Oncogene.* 2019;38(50):7473–7490. DOI: 10.1038/s41388-019-0956-6
36. Zhang L, Yang H, Zhang W, et al. Clk1-regulated aerobic glycolysis is involved in gliomas chemoresistance. *J Neurochem.* 2017;142(4):574–588. DOI: 10.1111/jnc.14096
37. Tivnan A, Zakaria Z, O'Leary C, et al. Inhibition of multidrug resistance protein 1 (MRP1) improves chemotherapy drug response in primary and recurrent glioblastoma multiforme. *Front Neurosci.* 2015;9:218. DOI: 10.3389/fnins.2015.00218
38. Begicevic R-R, Falasca M. ABC transporters in cancer stem cells: beyond chemoresistance. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2362. DOI: 10.3390/ijms18112362
39. Johnson ZL, Chen J. Structural basis of substrate recognition by the multidrug resistance protein MRP1. *Cell.* 2017;168(6):1075–1085.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.041
40. Zhang YK, Wang YJ, Gupta P, Chen ZS. Multidrug resistance proteins (MRPs) and cancer therapy. *AAPS J.* 2015;17(4):802–812. DOI: 10.1208/s12248-015-9757-1
41. Pattabiraman PP, Pecun PE, Rao PV. MRP4-mediated regulation of intracellular cAMP and cGMP levels in trabecular meshwork cells and homeostasis of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(3):1636–1649. DOI: 10.1167/iovs.12-11107
42. Mao X, He Z, Zhou F, et al. Prognostic significance and molecular mechanisms of adenosine triphosphate-binding cassette subfamily C members in gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(50):e18347. DOI: 10.1097/MD.00000000000018347
43. Bhuvanlakshmi G, Arfuso F, Millward M, et al. Secreted frizzled-related protein 4 inhibits glioma stem-like cells by reversing epithelial to mesenchymal transition, inducing apoptosis and decreasing cancer stem cell properties. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127517. DOI: 10.1371/journal.pone.0127517
44. Kosalai ST, Abdelrazak Morsy MH, Papakonstantinou N, et al. EZH2 upregulates the PI3K/AKT pathway through IGF1R and MYC in clinically aggressive chronic lymphocytic leukaemia. *Epigenetics.* 2019;14(11):1125–1140. DOI: 10.1080/15592294.2019.1633867
45. Navarro L, Gil-Benso R, Meghas J, et al. Alteration of major vault protein in human glioblastoma and its relation with EGFR and PTEN status. *Neuroscience.* 2015;297:243–251. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.005
46. Guo G, Narayan RN, Horton L, et al. The Role of EGFR-Met interactions in the pathogenesis of glioblastoma and resistance to treatment. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017;17(3):297–302. DOI: 10.2174/1568009616666161215162515
47. Kudinov AE, Karanicolos J, Golemis EA, Bumber Y. Musashi RNA-Binding proteins as cancer drivers and novel therapeutic targets. *Clin Cancer Res.* 2017;23(9):2143–2153. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2728
48. Shahi MH, Farheen S, Mariyath MP, Castresana JS. Potential role of Shh-Gli1-BMI1 signaling pathway nexus in glioma chemoresistance. *Tumour Biol.* 2016;37(11):15107–15114. DOI: 10.1007/s13277-016-5365-7
49. Rama AR, Alvarez PJ, Madeddu R, Aranega A. ABC transporters as differentiation markers in glioblastoma cells. *Mol Biol Rep.* 2014;41(8):4847–4851. DOI: 10.1007/s11033-014-3423-z
50. Uribe D, Torres B, Rocha JD, et al. Multidrug resistance in glioblastoma stem-like cells: Role of the hypoxic microenvironment and adenosine signaling. *Mol Aspects Med.* 2017;55:140–151. DOI: 10.1016/j.mam.2017.01.009
51. Navarro-Quiles C, Mateo-Bonmatín E, Micol JL. ABC proteins: from molecules to development. *Front Plant Sci.* 2018;9:1125. DOI: 10.3389/fpls.2018.01125
52. Chen L, Shi L, Wang W, Zhou Y. ABCG2 downregulation in glioma stem cells enhances the therapeutic efficacy of demethoxycurcumin. *Oncotarget.* 2017;8(26):43237–43247. DOI: 10.18632/oncotarget.18018
53. Nakanishi T, Ross D. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chin J Cancer.* 2012;31(2):73–99. DOI: 10.5732/cjc.011.10320
54. Goncalves J, Bicker J, Alves G, et al. Relevance of breast cancer resistance protein to brain distribu-

- tion and central acting drugs: A pharmacokinetic perspective. *Curr Drug Metab.* 2018;19(12):1021–1041. DOI: 10.2174/1389200219666180629121033
55. Shi L, Wang Z, Sun G, et al. miR-145 inhibits migration and invasion of glioma stem cells by targeting ABCG2. *Neuromolecular Med.* 2014;16(2):517–528. DOI: 10.1007/s12017-014-8305-y
  56. Tian S, Yong M, Zhu J, et al. Enhancement of the effect of Methyl Pyropheophorbide-a-Mediated photodynamic therapy was achieved by increasing ROS through inhibition of Nrf2-HO-1 or Nrf2-ABCG2 signaling. *Anti-cancer Agents Med Chem.* 2017;17(13):1824–1836. DOI: 10.2174/1871520617666170327145857
  57. Agarwal S, Hartz AMS, Elmquist WF, Bauer B. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in brain cancer: Two gatekeepers team up. *Curr Pharm Des.* 2011;17(26):2793–2802. DOI: 10.2174/138161211797440186
  58. Martin V, Xu J, Pabbisetty SK, et al. Tie2-mediated multidrug resistance in malignant gliomas is associated with upregulation of ABC transporters. *Oncogene.* 2009;28(24):2358–2363. DOI: 10.1038/onc.2009.103
  59. Jin Y, Bin ZQ, Qiang H, et al. ABCG2 is related with the grade of glioma and resistance to mitoxantone, a chemotherapeutic drug for glioma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(10):1369–1376. DOI: 10.1007/s00432-009-0578-4
  60. Wijaya J, Fukuda Y, Schuetz JD. Obstacles to brain tumor therapy: Key ABC transporters. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2544. DOI: 10.3390/ijms18122544
  61. Reardon DA, Conrad CA, Cloughesy T, et al. Phase I study of AEE788, a novel multitarget inhibitor of ErbB- and VEGF-receptor-family tyrosine kinases, in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(6):1507–1518. DOI: 10.1007/s00280-012-1854-6
  62. Nayak L, de Groot J, Wefel JS, et al. Phase I trial of aflibercept (VEGF trap) with radiation therapy and concomitant and adjuvant temozolomide in patients with high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2017;132(1):181–188. DOI: 10.1007/s11060-016-2357-9
  63. Herrlinger U, Schädler N, Steinbach JP, et al. bevacizumab plus irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed O6-Methylguanine-DNA methyltransferase nonmethylated glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1611–1619. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4691
  64. Lu-Emerson C, Duda DG, Emblem KE, et al. Lessons from anti-vascular endothelial growth factor and anti-vascular endothelial growth factor receptor trials in patients with glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1197–1213. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.9575
  65. Chheda MG, Wen PY, Hochberg FH, et al. Vandetanib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma: results of a phase I and dose expansion cohort study. *J Neurooncol.* 2015;121(3):627–634. DOI: 10.1007/s11060-014-1680-2
  66. Pearson J, Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. *Sig Transduct Target Ther.* 2017;2:17040. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.40
  67. Arif SH, Pandith AA, Tabasum R, et al. Significant effect of anti-tyrosine kinase inhibitor (gefitinib) on overall survival of the glioblastoma multiforme patients in the backdrop of mutational status of epidermal growth factor receptor and PTEN genes. *Asian J Neurosurg.* 2018;13(1):46–52. DOI: 10.4103/ajns.AJNS\_95\_17
  68. Molife LR, Dean EJ, Blanco-Codesido M, et al. A phase I, dose-escalation study of the multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor, golvatinib, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(24):6284–6294. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0409
  69. Padovan M, Eoli M, Pellerino A, et al. Depatuxizumab mafodotin (Depatux-M) plus temozolomide in recurrent glioblastoma patients: Real-world experience from a multicenter study of Italian Association of Neuro-Oncology (AINO). *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2773. DOI: 10.3390/cancers13112773
  70. Wen PY, Drappatz J, de Groot J, et al. Phase II study of cabozantinib in patients with progressive glioblastoma: subset analysis of patients naive to antiangiogenic therapy. *Neuro Oncol.* 2018;20(2):249–258. DOI: 10.1093/neuonc/nox154
  71. Yu A, Faiq N, Green S, et al. Report of safety of pulse dosing of lapatinib with temozolomide and radiation therapy for newly-diagnosed glioblastoma in a pilot phase II study. *J Neurooncol.* 2017;134(2):357–362. DOI: 10.1007/s11060-017-2533-6
  72. Li J, Zou C-L, Zhang Z-M, et al. A multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib for the treatment of mice with advanced glioblastoma. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):7105–7111. DOI: 10.3892/mmr.2017.7456
  73. Westphal M, Heese O, Steinbach JP, et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):522–532. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.019
  74. Olaratumab Completed Phase 2 Trials for Glioblastoma Multiforme, Adult Treatment. NCT00895180. [https://go.drugbank.com/drugs/DB06043/clinical\\_trials?conditions=DBCON D0088047&phase=2&purpose=treatment&status=completed&\\_\\_cf\\_chl\\_jschl\\_tk\\_\\_=pmd\\_cEbWshGFMGoqes6n\\_B7D0tXCsfTuqlh\\_en6wF52PFuw-162969594-0-gqNtZG-zNApCjcnBszQIR](https://go.drugbank.com/drugs/DB06043/clinical_trials?conditions=DBCON D0088047&phase=2&purpose=treatment&status=completed&__cf_chl_jschl_tk__=pmd_cEbWshGFMGoqes6n_B7D0tXCsfTuqlh_en6wF52PFuw-162969594-0-gqNtZG-zNApCjcnBszQIR)
  75. Morley R, Cardenas A, Hawkins P, et al. Safety of onartuzumab in patients with solid tumors: Experience to date from the Onartuzumab Clinical Trial Program. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139679. DOI: 10.1371/journal.pone.0139679
  76. Cloughesy T, Finocchiaro G, Belda-Iniesta C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study of onartuzumab plus bevacizumab versus placebo plus bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: efficacy, safety, and hepatocyte growth factor and O<sup>6</sup>-Methylguanine-DNA methyltransferase biomarker analyses. *J Clin Oncol.* 2017;35(3):343–351. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.7685
  77. Pazopanib Completed Phase 2 Trials for Glioblastoma Multiforme (GBM) / Central Nervous System Neoplasms / Neoplasms, Brain / Gliosarcoma Treatment. NCT01931098

- [Internet]. Available from: [https://go.drugbank.com/drugs/DB06589/clinical\\_trials?conditions=DBCND0032525%2CDBCND0046976%2CDBCND0002894%2CDBCND0054211&phase=2&purpose=treatment&status=completed](https://go.drugbank.com/drugs/DB06589/clinical_trials?conditions=DBCND0032525%2CDBCND0046976%2CDBCND0002894%2CDBCND0054211&phase=2&purpose=treatment&status=completed). Accessed: Dec 18, 2021.
78. Panitumumab and Irinotecan for Malignant Gliomas [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01017653>. Accessed: Dec 18, 2021.
  79. Dean L, Kane M, Pratt VM, et al. Pertuzumab Therapy and ERBB2 Genotype. In: Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–2015.
  80. Adult Glioblastoma Multiforme Completed Phase 2 Trials for Ramucirumab (DB05578). NCT00895180 [Internet]. Available from: [https://go.drugbank.com/indications/DBCOND0088047/clinical\\_trials/DB05578?phase=2&status=c](https://go.drugbank.com/indications/DBCOND0088047/clinical_trials/DB05578?phase=2&status=c)ompleted. Accessed: Dec 18, 2021.
  81. Affronti ML, Jackman JG, McSherry F, et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of rilotumumab and bevacizumab in subjects with recurrent malignant glioma. *Oncologist*. 2018;23(8):889–e98. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0149
  82. Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACTIV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1373–1385. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30517-X
  83. Nghiemphu PL, Ebiana VA, Wen P, et al. Phase I study of sorafenib and tipifarnib for recurrent glioblastoma: NABTC 05-02. *J Neurooncol*. 2018;136(1):79–86. DOI: 10.1007/s11060-017-2624-4
  84. Grisanti S, Ferrari VD, Buglione M, et al. Second line treatment of recurrent glioblastoma with sunitinib: results of a phase II study and systematic review of literature. *J Neurosurg Sci*. 2019;63(4):458–467. DOI: 10.23736/S0390-5616.16.03874-1
  85. Torres B, Arriagada V, Erices JI, et al. FK506 Attenuates the MRP1-mediated chemoresistant phenotype in glioblastoma stem-like cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2697. DOI: 10.3390/ijms19092697
  86. Schiff D, Jaeckle KA, Anderson SK, et al. Phase I/II trial of temsirolimus and sorafenib in treatment of patients with recurrent glioblastoma: North Central Cancer Treatment Group Study/Alliance N0572. *Cancer*. 2018;124(7):1455–1463. DOI: 10.1002/cncr.31219
  87. Wu Y, Li Z, Zhang L, Liu G. Tivantinib hampers the proliferation of glioblastoma cells via PI3K/Akt/Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling. *Med Sci Monit*. 2019;25:7383–7390. DOI: 10.12659/MSM.919319
  88. Kalpathy-Cramer J, Chandra V, Da X, et al. Phase II study of tivozanib, an oral VEGFR inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2017;131(3):603–610. DOI: 10.1007/s11060-016-2332-5
  89. Askoxylakis V, Ferraro GB, Kodack DP, et al. Preclinical efficacy of Ado-trastuzumab Emtansine in the brain micro-environment. *J Natl Cancer Inst*. 2015;108(2):d3v313. DOI: 10.1093/jnci/d3v313
  90. Bauman JE, Ohr J, Gooding WE, et al. Phase I study of ficlatuzumab and cetuximab in cetuximab-resistant, recurrent/metastatic head and neck cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1537. DOI: 10.3390/cancers12061537
  91. Brown N, McBain C, Nash S, et al. Multi-center randomized phase II study comparing cediranib plus gefitinib with cediranib plus placebo in subjects with recurrent/progressive glioblastoma. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156369. DOI: 10.1371/journal.pone.0156369
  92. Super-Selective Intraarterial Cerebral Infusion of Cetuximab (Erbixux) for Treatment of Relapsed/Refractory GBM and AA. NCT01238237 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238237>. Accessed: Dec 18, 2021.
  93. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1100–1108. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70379-1
  94. Miklija Z, Yadav VN, Cartaxo RT, et al. Everolimus improves the efficacy of dasatinib in PDGFR $\alpha$ -driven glioma. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5313–5325. DOI: 10.1172/JCI133310
  95. Chinnaiyan P, Won M, Wen PY, et al. A randomized phase II study of everolimus in combination with chemoradiation in newly diagnosed glioblastoma: results of NRG Oncology RTOG 0913. *Neuro Oncol*. 2018;20(5):666–673. DOI: 10.1093/neuonc/nox209
  96. Tucker N. Enzastaurin Dosed in first phase 3 Study of newly diagnosed glioblastoma multiforme [Internet]. Available from: <https://www.targetedonc.com/view/enzastaurin-dosed-in-first-phase-3-study-of-newly-diagnosed-glioblastoma-multiforme>. Accessed: Dec 18, 2021.
  97. Erlotinib in treating patients with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. NCT00054496 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00054496>. Accessed: Dec 18, 2021.
  98. Brown CE, Badie B, Barish ME, et al. Bioactivity and safety of IL13R $\alpha$ 2-Redirected Chimeric Antigen Receptor CD8 $^{+}$  T Cells in patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(18):4062–4072. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0428
  99. Li L, Quang TS, Gracely EJ, et al. A Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor radioimmunotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2010;113(2):192–198. DOI: 10.3171/2010.2.JNS091211
  100. Van den Bent M, Azaro A, De Vos F, et al. A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of INC280 (capmatinib) alone and in combination with buparlisib (BKM120) in adult patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2020;146(1):79–89. DOI: 10.1007/s11060-019-03337-2
  101. Cleary JM, Reardon DA, Azad N, et al. A phase 1 study of ABT-806 in subjects with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2015;33(3):671–678. DOI: 10.1007/s10637-015-0234-6
  102. Hoffman LM, Fouladi M, Olson J, et al. Phase I trial of weekly MK-0752 in children with refractory central ner-

- vous system malignancies: A Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(8):1283–1289. DOI: 10.1007/s00381-015-2725-3
103. Lassen U, Chinot OL, McBain C, et al. Phase 1 dose-escalation study of the antiplacental growth factor monoclonal antibody R05323441 combined with bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015;17(7):1007–1015. DOI: 10.1093/neuonc/nov019
  104. Tortorella S, Karagiannis TC. Transferrin receptor-mediated endocytosis: a useful target for cancer therapy. *J Membr Biol.* 2014;247(4):291–307. DOI: 10.1007/s00232-014-9637-0
  105. Yaylim I, Azam S, Farooqi AA, et al. Critical molecular and genetic markers in primary brain tumors with their clinical importance. In: *Neurooncology – Newer Developments*. Chapter 6. IntechOpen; 2016. DOI: 10.5772/63550
  106. Zhao H, Chen G, Liang H, Dual PI3K/mTOR Inhibitor, XL765, suppresses glioblastoma growth by inducing ER stress-dependent apoptosis. *Onco Targets Ther.* 2019;12:5415–5424. DOI: 10.2147/OTT.S210128
  107. Shukla S, Robey RW, Bates SE, Ambudkar SV. Sunitinib (Sutent, SU11248), a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, blocks function of the ATP-binding cassette (ABC) transporters P-glycoprotein (ABCB1) and ABCG2. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(2):359–365. DOI: 10.1124/dmd.108.024612
  108. Englund G, Lundquist P, Skogastierna C, et al. Cytochrome p450 inhibitory properties of common efflux transporter inhibitors. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(3):441–447. DOI: 10.1124/dmd.113.054932
  109. Declèves X, Bihorel S, Debray M, et al. ABC transporters and the accumulation of imatinib and its active metabolite CGP74588 in rat C6 glioma cells. *Pharmacol Res.* 2008;57(3):214–222. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.01.006
  110. Eadie LN, Hughes TP, White DL. Interaction of the efflux transporters ABCB1 and ABCG2 with imatinib, nilotinib, and dasatinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(3):294–306. DOI: 10.1038/clpt.2013.208
  111. Pun NT, Jeong C-H. Statin as a potential chemotherapeutic agent: current updates as a monotherapy, combination therapy, and treatment for anti-cancer drug resistance. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5):470. DOI: 10.3390/ph14050470
  112. Nguyen TT, Duong VA, Maeng HJ. Pharmaceutical formulations with P-Glycoprotein inhibitory effect as promising approaches for enhancing oral drug absorption and bioavailability. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):1103. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071103
  113. Toyoda Y, Takada T, Suzuki H. Inhibitors of human ABCG2: from technical background to recent updates with clinical implications. *Front Pharmacol.* 2019;10:208. DOI: 10.3389/fphar.2019.00208
  114. Martín V, Sanchez-Sanchez AM, Herrera F, et al. Melatonin-induced methylation of the ABCG2/BCRP promoter as a novel mechanism to overcome multidrug resistance in brain tumour stem cells. *Br J Cancer.* 2013;108(10):2005–2012. DOI: 10.1038/bjc.2013.188
  115. You D, Richardson JR, Aleksunes LM. Epigenetic regulation of multidrug resistance protein 1 and breast cancer resistance protein transporters by histone deacetylase inhibition. *Drug Metab Dispos.* 2020;48(6):459–480. DOI: 10.1124/dmd.119.089953
  116. Lv S, Teugels E, Sadones J, et al. Correlation of EGFR, IDH1 and PTEN status with the outcome of patients with recurrent glioblastoma treated in a phase II clinical trial with the EGFR-blocking monoclonal antibody cetuximab. *Int J Oncol.* 2012;41(3):1029–1035. DOI: 10.3892/ijo.2012.1539
  117. Lamballe F, Toscano S, Conti F, et al. Coordination of signalling networks and tumorigenic properties by ABL in glioblastoma cells. *Oncotarget.* 2016;7(46):74747–74767. DOI: 10.18632/oncotarget.12546
  118. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573
  119. Radoul M, Chaumeil MM, Eriksson P, et al. MR studies of glioblastoma models treated with dual PI3K/mTOR inhibitor and temozolomide: metabolic changes are associated with enhanced survival. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(5):1113–1122. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0769
  120. Garrido W, Mucos M, San Martín R, Quezada C. FK506 confers chemosensitivity to anticancer drugs in glioblastoma multiforme cells by decreasing the expression of the multiple resistance-associated protein-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;411(1):62–68. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.087
  121. Lo H-W, Cao X, Zhu H, Ali-Osman F. Constitutively activated STAT3 frequently coexpresses with epidermal growth factor receptor in high-grade gliomas and targeting STAT3 sensitizes them to iressa and alkylators. *Clin Cancer Res.* 2008;14(19):6042–6054. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4923
  122. Miyata H, Ashizawa T, Iizuka A, et al. Combination of a STAT3 inhibitor and an mTOR inhibitor against a temozolomide-resistant glioblastoma cell line. *Cancer Genomics Proteomics.* 2017;14(1):83–91. DOI: 10.21873/cgp.20021
  123. Zannotto-Filho A, Braganhol E, Schröder R, et al. NF- $\kappa$ B inhibitors induce cell death in glioblastomas. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(3):412–424. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.10.014
  124. Castro-Gamero AM, Borges KS, Moreno DA, et al. Tetra-O-methyl nordihydroguaiaretic acid, an inhibitor of Sp1-mediated survivin transcription, induces apoptosis and acts synergistically with chemo-radiotherapy in glioblastoma cells. *Invest New Drugs.* 2013;31(4):858–870. DOI: 10.1007/s10637-012-9917-4
  125. Chen R, Zhang M, Zhou Y, et al. The application of histone deacetylases inhibitors in glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):138. DOI: 10.1186/s13046-020-01643-6
  126. Ko CY, Lin CH, Chuang JY, et al. MDM2 degrades deacetylated nucleolin through ubiquitination to promote glioma stem-like cell enrichment for chemotherapeutic resistance. *Mol Neurobiol.* 2018;55(4):3211–3223. DOI: 10.1007/s12035-017-0569-4

127. Hsu CC, Chang WC, Hsu TI, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid represses glioma stem-like cells. *J Biomed Sci.* 2016;23(1):81. DOI: 10.1186/s12929-016-0296-6
128. Wu Y, Dong L, Bao S, et al. FK228 augmented temozolomide sensitivity in human glioma cells by blocking PI3K/AKT/mTOR signal pathways. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:462–469. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.051
129. Li ZY, Li QZ, Chen L, et al. Histone deacetylase inhibitor RGFP109 overcomes temozolomide resistance by blocking NF- $\kappa$ B-dependent transcription in glioblastoma cell lines. *Neurochem Res.* 2016;41(12):3192–3205. DOI: 10.1007/s11064-016-2043-5
130. Banelli B, Daga A, Forlani A, et al. Small molecules targeting histone demethylase genes (KDMs) inhibit growth of temozolomide-resistant glioblastoma cells. *Oncotarget.* 2017;8(21):34896–34910. DOI: 10.18632/oncotarget.16820
131. Romani M, Daga A, Forlani A, et al. Targeting of histone demethylases KDM5A and KDM6B inhibits the proliferation of temozolomide-resistant glioblastoma cells. *Cancers (basel).* 2019;11(6):878. DOI: 10.3390/cancers11060878
132. Nie E, Jin X, Wu W, et al. MiR-198 enhances temozolomide sensitivity in glioblastoma by targeting MGMT. *J Neurooncol.* 2017;133(1):59–68. DOI: 10.1007/s11060-017-2425-9
133. Riganti C, Salaroglio IC, Pinzetti-Daza ML, et al. Temozolomide down-regulates P-glycoprotein in human blood-brain barrier cells by disrupting Wnt3 signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(3):499–516. DOI: 10.1007/s00018-013-1397-y
134. Jakubowicz-Gil J, Bądziul D, Langner E, et al. Temozolomide and sorafenib as programmed cell death inducers of human glioma cells. *Pharmacol Rep.* 2017;69(4):779–787. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.03.008
135. Stavrovskaya AA, Shushanov SS, Rybalkina EY. Problems of glioblastoma multiforme drug resistance. *Biochemistry (Mosc).* 2016;81(2):91–100. DOI: 10.1134/S0006297916020036
136. Yu F, Li G, Gao J, et al. SPOCK1 is upregulated in recurrent glioblastoma and contributes to metastasis and temozolomide resistance. *Cell Prolif.* 2016;49(2):195–206. DOI: 10.1111/cpr.12241
137. Garros-Regulez L, Aldaz P, Arrizabalaga O, et al. mTOR inhibition decreases SOX2-SOX9 mediated glioma stem cell activity and temozolomide resistance. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(4):393–405. DOI: 10.1517/14728222.2016.1151002
138. Siebzehrubl FA, Silver DJ, Tugertimur B, et al. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance. *EMBO Mol Med.* 2013;5(8):1196–1212. DOI: 10.1002/emmm.201302827
139. Ciechomska IA, Przanowski P, Jackl J, et al. BIX01294, an inhibitor of histone methyltransferase, induces autophagy-dependent differentiation of glioma stem-like cells. *Sci Rep.* 2016;6:38723. DOI: 10.1038/srep38723
140. Jin F, Zhao L, Guo Y-J, et al. Influence of Etoposide on anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes in CD133 positive U251 glioblastoma stem-like cells. *Brain Res.* 2010;1336:103–111. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.04.005
141. Bieler A, Mantwill K, Dravits T, et al. Novel three-pronged strategy to enhance cancer cell killing in glioblastoma cell lines: histone deacetylase inhibitor, chemotherapy, and oncolytic adenovirus dl520. *Hum Gene Ther.* 2006;17(1):55–70. DOI: 10.1089/hum.2006.17.55
142. Liu G, Akasaki Y, Khong HT, et al. Cytotoxic T cell targeting of TRP-2 sensitizes human malignant glioma to chemotherapy. *Oncogene.* 2005;24(33):5226–5234. DOI: 10.1038/sj.onc.1208519
143. Zheng LT, Lee S, Yin GN, et al. Down-regulation of lipocalin 2 contributes to chemoresistance in glioblastoma cells. *J Neurochem.* 2009;111(5):1238–1251. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06410.x
144. Kim BS, Kang KS, Choi JI, et al. Knockdown of the potential cancer stem-like cell marker Rex-1 improves chemotherapeutic effects in gliomas. *Hum Gene Ther.* 2011;22(12):1551–1562. DOI: 10.1089/hum.2011.096
145. Chou CW, Wang CC, Wu CP, et al. Tumor cycling hypoxia induces chemoresistance in glioblastoma multiforme by up-regulating the expression and function of ABCB1. *Neuro Oncol.* 2012;14(10):1227–1238. DOI: 10.1093/neuonc/nos195
146. Pinzyn-Daza M, Garzyn R, Couraud P, et al. The association of statins plus LDL receptor-targeted liposome-encapsulated doxorubicin increases in vitro drug delivery across blood-brain barrier cells. *Br J Pharmacol.* 2012;167(7):1431–1447. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02103.x
147. Valera ET, de Freitas Cortez MA, de Paula Queiroz RG, et al. Pediatric glioblastoma cell line shows different patterns of expression of transmembrane ABC transporters after in vitro exposure to vinblastine. *Childs Nerv Syst.* 2009;25(1):39–45. DOI: 10.1007/s00381-008-0740-3
148. Lun X, Wells JC, Grinshtein N, et al. Disulfiram when combined with copper enhances the therapeutic effects of temozolomide for the treatment of glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3860–3875. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1798

### Информация об авторах / Information about the authors

*Александр Николаевич Чернов* — научный сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>;  
Scopus Author ID: 26649406700;  
e-mail: al.chernov@mail.ru

*Alexander N. Chernov* — Research Associate, Department of General Pathology and Pathological Physiology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>;  
Scopus Author ID: 26649406700;  
e-mail: al.chernov@mail.ru

---

**Информация об авторах / Information about the authors**

---

*Ольга Валерьевна Шамова* — д-р биол. наук, доцент, член-корреспондент РАН, заведующий отделом общей патологии и патологической физиологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-2801>;  
ResearcherID: F-6743-2013;  
Scopus Author ID: 6603643804;  
e-mail: oshamova@yandex.ru

*Olga V. Shamova* — Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General Pathology and Pathological Physiology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-2801>;  
ResearcherID: F-6743-2013;  
Scopus Author ID: 6603643804;  
e-mail: oshamova@yandex.ru

---

**✉ Контактное лицо / Corresponding author**

---

*Александр Николаевич Чернов / Alexander N. Chernov*  
Адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12  
Address: 12 Academician Pavlov Str., Saint Petersburg, 197376, Russia  
E-mail: al.chernov@mail.ru