

УДК 616-006.48:615.28
<https://doi.org/10.17816/MAJ83594>



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА.

Часть 2. Пролiferация, ангиогенез, метастазирование и рецидивирование

А.Н. Чернов¹, Э.С. Галимова^{1, 2}, О.В. Шамова^{1, 3}

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Чернов А.Н., Галимова Э.С., Шамова О.В. Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости глиальных опухолей мозга. Часть 2. Пролiferация, ангиогенез, метастазирование и рецидивирование // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 1. С. 89–117. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ83594>

Рукопись получена: 23.10.2021

Рукопись одобрена: 29.05.2022

Опубликована: 30.03.2022

Главная причина низкой эффективности лечения глиобластомы — ее устойчивость к терапевтическим процедурам. Развитие множественной лекарственной устойчивости происходит в результате отбора опухолевых клонов во время терапии. Резистентные к радиотерапии или химиотерапии клоны клеток могут пролиферировать, приводя к росту опухоли, в которой образуется собственная сеть сосудов (ангиогенез), способствующая миграции и инвазии клеток, и, как следствие, появлению метастазов и рецидивов глиобластомы. В обзоре рассмотрена взаимосвязь на молекулярном уровне множественной лекарственной устойчивости с пролиферацией, ангиогенезом, миграцией, метастазированием и образованием рецидивов глиобластомы с акцентом на выявлении новых мишеней среди белков, микроРНК, киназ сигнальной трансдукции, транскрипционных факторов, генов-супрессоров и онкогенов.

Ключевые слова: глиобластома; множественная лекарственная устойчивость; химиопрепараты; пролиферация; ангиогенез; метастазирование; рецидивирование; ростовые факторы и рецепторы; киназы сигнальной трансдукции; микроРНК; транскрипционные факторы; онкогены; гены-супрессоры опухолей.

MOLECULAR MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE OF GLIAL TUMOR OF BRAIN.

Part 2: Proliferation, angiogenesis, metastasis and recurrency

Alexander N. Chernov¹, Elvira S. Galimova^{1, 2}, Olga V. Shamova^{1, 3}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Chernov AN, Galimova ES, Shamova OV. Molecular mechanisms of drug resistance of glial tumor of brain. Part 2: Proliferation, angiogenesis, metastasis and recurrency. *Medical Academic Journal*. 2022;22(1):89–117. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ83594>

Received: 23.10.2021

Accepted: 29.05.2022

Published: 30.03.2022

Список сокращений

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ABCB1, ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1 — белок множественной лекарственной устойчивости 1; BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor — нейротрофический фактор мозга; CD133, PROM1, Prominin 1 — трансмембранный гликопротеин проминин-1; CD44, Molecule (Indian Blood Group) — молекула гликопротеина CD44 (индийская группа крови); EGF, Epidermal Growth Factor — эпидермальный фактор роста; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor — рецептор эпидермального фактора роста; EGFRvIII, Epidermal Growth Factor Receptor Variant III — эпидермальный фактор роста, вариант III; ERK, Mitogen-Activated Protein Kinase 1 — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; EZH2, Enhancer of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit — гистон-лизин N-метилтрансфераза; FOXM1, Forkhead Box M1 — фактор транскрипции с отдельным ДНК-связывающим доменом M1 с разветвленной головкой; FOXO3, Forkhead Box O3 — фактор транскрипции с отдельным ДНК-связывающим доменом O3 с разветвленной головкой; GBM, glioblastoma — глиобластома; GSK-3β, Glucocorticoid Synthase Kinase 3 Beta — киназы гликогенсинтазы-3β; HIF-1α, Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit Alpha — гипоксия-индуцибельный фактор-1α; HIF-2α, Hypoxia Inducible Factor 2 Subunit Alpha — гипоксия-индуцибельный фактор-2α; IDH1, isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1 — изоцитратдегидрогеназа 1; (IGF)-I, -II, Insulin-like growth factor (IGF)-I, -II — инсулинподобный фактор роста-I, -II; IGF1R, Insulin Like Growth Factor 1 Receptor — рецептор роста-1; IRF7, Interferon Regulatory Factor 7 — интерферон-регулируемый фактор-7; JNK, c-Jun N-terminal kinases — N-концевые киназы c-Jun; JUN, Jun Proto-Oncogene, AP-1 Transcription Factor Subunit — Jun протоонкоген, субъединица фактора транскрипции AP-1; MDR, multidrug resistance — множественная лекарственная устойчивость; cMEK, Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1 — митоген-активированная протеинкиназа-киназа; MELK, Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase — серин/треониновая протеинкиназа; MET Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase — рецептор тирозинпротеинкиназы Met; MGMT, O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase — O-6-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза; MVP, Major Vault Protein — белок, связанный с множественной устойчивостью в легких; PDGF, Platelet-Derived Growth Factor — тромбоцитарный фактор роста; PDGFR-A, -B, Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha/Beta — рецепторы A и B фактора роста тромбоцитов; PI3K, Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha — фосфоинозитол-3-киназа; Ras, “Rat sarcoma virus” — мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала; SHH, Sonic hedgehog — “сверхзвуковой ежик”; STAT3, Signal Transducer and Activator of Transcription 3 — сигнальный белок и активатор транскрипции-3; TCF4, Transcription Factor 4 — фактор транскрипции 4; TGF-β1, Transforming Growth Factor Beta 1 — трансформирующий фактор роста-β1; TRIM24, Tripartite Motif Containing 24 — транскрипционный промежуточный фактор 1α; TRIM24, Tripartite motif containing 24 — транскрипционный фактор 1α; TrkB, Tropomyosin receptor kinase B (TrkB) — тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор; TMZ, temozolomide — темозоломид; YB1, Y-Box Binding Protein 1 — фактор транскрипции Y-box; ZEB1, Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1 — гомеобокс 1, содержащий E-box цинкового пальца.

Примечание. Детальное значение всех сокращений, которые встречаются в тексте статьи, см. в этом списке.

The main reason for the low efficiency of glioblastoma therapy is its resistance to therapeutic procedures. The development of multidrug resistance occurs as a result of the selection of tumor clones during therapy. The resistant cell clones to radiotherapy and chemotherapy can proliferate, leading to tumor growth, in which its own vascular network is formed (angiogenesis), which promotes cell migration, invasion and the appearance of metastases and recurrent glioblastoma. The review examines the relationship at the molecular level of multidrug resistance with proliferation, angiogenesis, migration, metastasis, and the formation of glioblastoma relapses, with an emphasis on identifying new targets among proteins, microRNAs, signal transduction kinases, transcription factors, tumor-suppressor genes and oncogenes.

Keywords: glioblastoma; multidrug resistance; chemotherapy drugs; proliferation; angiogenesis; metastasis; recurrence; growth factors; their receptors; signal transduction kinases; microRNA; transcription factors; oncogenes; suppressor genes.

Глиобластома (GBM) представляет собой гетерогенную глиальную опухоль центральной нервной системы IV степени злокачественности. При этом на долю первичных, возникающих *de novo* глиобластом приходится 95 % опухолей, тогда как вторичные опухоли, возникающие из менее злокачественных глиом, составляют 5 % [1].

Высокая внутриопухолевая гетерогенность GBM указывает на присутствие в опухоли клеток с разными молекулярно-генетическими профилями, характерными для различных типов клеток [2]. На основании этих профилей в настоящее время различают три основных подтипа GBM: классический, мезенхимальный и proneйральный [3]. Классический подтип GBM характеризуется повышенной экспрессией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора III эпидермального фактора роста III (EGFRvIII), нестина, изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) дикого типа, делециями генов опухолевого белка p53 (TP53) и ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A), а также избыточной активацией Notch и Shh сигнальных каскадов. В клетках GBM мезенхимального подтипа обнаружены мутации гена нейрофибромина (NF1), делеции генов изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), альфа-регуляторной субъединицы фосфатидилинозитол-3-киназы (PIK3R1), субъединицы A рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFRA), сверхэкспрессия гликопротеина CD44 (CD44), рецептора тирозинпротеинкиназы Met (MET), хитиназа 3-подобного белка-1 (CHI3L1), а также активация сигнальных путей субъединицы B ядерного фактора (NF-κB) и сигнального белка и активатора транскрипции-3 (STAT3). В клетках GBM proneйрального подтипа выявлены экспрессия антигенов *CD133* (*PROM1*) и *CD15* (Lewis x или Lex), транскрипционного фактора 1 ASCL (*ASCL1*), дельта-подобного белка 3 (*DLL3*), ассоциированного с микротрубочками белка 2 (*MAP2*), рецепторов фактора роста тромбоцитов (PDGFR), транскрипционного фактора *SOX2* (*SRY-box 2*), транскрипционного фактора олигодендроцитов (*OLIG2*), мутантной IDH1 и активация c-Jun N-концевых киназ (JNKs), Notch и Shh сигнальных путей [4].

Эти молекулярные особенности, а также мутация K27M гистонов H3 и метилирование промотора O6-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT) GBM легли в основу новой классификации глиальных опухолей Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [1]. Согласно этой классификации диффузные глиомы у взрослых пациентов разделены на шесть классов: 1) глиобластома IDH1-R132H– дикого типа, 2) глиобластома IDH1-R132H+ мутантного типа, 3) диффузные или анапластические астроцитомы IDH1-R132H– дикого типа, 4) диффузные или анапластические астроцитомы IDH1-R132H+ мутантного типа, 5) олигодендроглиома или анапластическая олигодендроглиома IDH1-R132H+ мутантного типа с делециями 1p, 19q, 6) глиобластома с мутацией H3K27M (Histone H3 lysine27-to-methionine — замена лизина 27 на метионин в гистоне H3) [5]. Однако последние исследования с использованием scRNA-seq демонстрируют, что каждый класс опухолей содержит несколько субпопуляций стволовых/прогенитороподобных клеток: клетки-предшественники олигодендроцитов — ОПК-подобные клетки (oligodendrocyte-progenitor cells, OPC-like); нейронально-прогениторные НПК-подобные клетки (neural progenitor cells, NPC-like); дифференцированные глиаподобные клетки — олигодендроцит ОК-подобные клетки (oligodendrocytes, OC-like) и астроцит АК-подобные клетки (astrocytes, AC-like), характеризующие клеточное происхождение каждого подтипа опухоли [6].

Одна из основных причин невысокой эффективности лечения глиобластом — устойчивость их клеток к радио- и химиотерапии. Такая невосприимчивость опухолевых клеток к лекарственным препаратам, отличным друг от друга по химическому строению и механизму действия, получила название множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance, MDR). MDR часто развивается при терапевтических воздействиях, когда происходит селекция клонов опухоли в направлении приобретения резистентности к терапии. Эти устойчивые к лечению клетки и клоны обладают большей способностью к пролиферации, чем клетки без MDR. В результате деления опухолевых клеток увеличивается

Таблица / Table

Факторы, рецепторы, сигнальные каскады в глиобластомах
Factors, receptors, signaling cascades in glioblastomas

Опухоль	Фактор	Рецептор	Сигнальный путь	Эффект	Литература
Глиома U87MG человека	NGF	TrkA	Notch1/Hes1	Стимуляция пролиферации	[7]
Глиома крысы С6	NGF	TrkA	—	Стимуляция дифференциации и ингибирование пролиферации	[8]
Мышиная глиома GL261	BDNF	TrkB, TrkB.T1	Ингибитор диссоциации белка Rho (RhoGDI), RhoA	Продукция IL-15 миелидными (CD11b+) клетками микроглии	[9]
С6, пилоцитарная астроцитома, эпендимома, олигодендроглиома, анапластическая астроцитома, анапластическая эпендимома, анапластическая олигоастроцитом, глиобластома	proBDNF	p75NTR, сортилин		Увеличение апоптоза и дифференцировки и уменьшение роста и миграции клеток через глиальные опухоли высокой степени злокачественности p75NTR	[10]
Детские и взрослые глиомы высокой степени злокачественности	Нейролиггин-3, BDNF	TrkB, AMPA рецепторы, Gca1/3	Активация Akt-mTORC1, ERK	Стимуляция прогрессии, сигнальная пластичность	[11–14]
Глиома человека с клетками, инициирующими опухоль головного мозга (ВТГС)	NT-3	TrkC	Активация ERK и Akt	Выживаемость, жизнеспособность стволовых клеток	[15]
Глиомы человека LN18 и LN229	BMP7	Smad5, p75NTR	Smad5-p75NTR Smad1 ген	Увеличение миграции	[16]
Глиомы человека U87MG, A172	VEGF	—	IL-1 увеличение секреции VEGF, IL-1R, активации EGF	Ангиогенез	[17]
Глиомы человека U-251, U-373	VEGF	VEGF-R1 (FLT1), VEGF-R2 (KDR)	Cdc42, Apr 2/3, HSP27, ADF/cofilin, FAK, ERK	Стимуляция подвижности клеток, пролиферация клеток	[18]
HUVES, микрососудистые ЭК человека, ADF, DF, LI, U87, U373 глиома	Ang1	—	—	Стимуляция ангиогенеза	[19]
Глиома человека U87MG	Ang2	Интегрин альфа V бета 1	Высокие уровни экспрессии MMP-2, FAK/p130(Cas)/ERK1/2, JNK	Стимуляция инвазии и ангиогенеза	[20, 21]
Эндотелиальные клетки глиобластомы человека	Ang4	Tie-2 рецептор тирозинкиназы (RTK)	Etk1/2	Стимулирование ангиогенеза опухоли и роста клеток GBM человека <i>in vivo</i>	[22]
Глиобластома человека A172	EGF	EGFR	MMP-9, STAT3, STAT5, PI3K/AKT, NF-κB, ERK1/2	Стимуляция метастазирования опухоли	[23]

Опухоль	Фактор	Рецептор	Сигнальный путь	Эффект	Литература
Глиобластома человека T98G	EGF	EGFR	Индукция ROS, АТФ, уровней лактата, митохондриальный метаболизм	Усиление пролиферации и инвазивности	[24]
Глиомы человека U87, LN18	EGF	EGFRvIII	DOCK1, RAS/MAPK/ERK; PI3K/ПКВ/АКТ, JAK/STAT, PLC/ПКС/GSK3, OSMR, MET	Стимуляция роста, пролиферации клеток, миграции	[25, 26]
Глиобластомы человека	FGF2	FGFR	Транслокации <i>FGFR1</i> , <i>FGFR3</i> генов, RAS/JNK, RAS/MAPK, RAS/RAF/MEK/ERK, PLC/ПКС	Пролиферация клеток, выживание, регуляция цитоскелета, самообновление стволовых клеток глиобластомы	[27–29]
Глиобластомы человека	IGF	IGF-1R, IGF-1IR	IRS, SRC гомогенные (SHC) белки, PI3K/АКТ/mTOR RAS/RAF/MEK/ERK	Стимуляция трансформации клеток, роста, прогрессирование клеточного цикла	[30–32]
Глиомы человека E98, U87	HGF	c-Met	HGF/MET	Стимуляция онкогенеза, инвазии и метастазирования	[33, 34]
Глиобластома крысы	PDGF-AA	PGFR-AA	PI3K, ERK, C-JUN	Пролиферация в р53-/- B6.129S2-Trp53tm1Tuj/J, р53+/- C57BL/6J у мышей	[35, 36]
Глиома человека U87MG	PDGF-C	PGFR-AA, PDGF-AB	RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/АКТ/NFκB,	Ангиогенез, созревание и стабилизация сосудов глиомы	[37–39]
Глиомы человека U251, U87, T98 U138	HIF1α	RTK	PI3K/АКТ, MAPK, экспрессия VEGF, ингибирование генов апоптоза Bax, Bad, Trail, Bcl-2	Снижение чувствительности к TMZ	[40]
Астроцитома человека Gr II-III, глиобластома GrIV	HIF2α	RTK	PI3KG, PDK1	Прогрессирование глиомы, рецидив	[41]
Глиома мышцы GL261	CXCL12	CXCR4	PI3K/АКТ/NF-κB, MEK1/2/ERK1/2/IKK1αβ, MMP-9	Инвазия клеток глиомы	[42]
Глиомы человека U87, U373, U251	TGF-β1	TGFRI	TGF-β/Smad, Sox9	Пролиферация клеток глиомы	[43]

Примечание. IL-1R — рецептор интерлейкина-1; AMPA — (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота); Ang1,2,4 — ангиопоэтин-1,-2,-4; BMP7 — костный морфогенетический белок-7; IRSs — субстраты рецепторов инсулина; JAK — Junus-киназа; HUVESCs — эпителиальные клетки пупочной вены человека; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; PKC — протеинкиназа C; PLC — фосфолипаза C; RTK — рецепторная тирозинкиназа; SHC — коллагеноподобные белки; Gr — степень злокачественности. Подробнее см. список сокращений.

размер неоплазии, в которой начинается процесс образования собственной опухолевой сети сосудов (ангиогенез), способствующий миграции и инвазии клеток, что в итоге приводит к появлению метастазов глиобластомы в головном мозге и отдаленных органах. Следовательно, при MDR, пролиферации, ангиогенезе, миграции и инвазии в метастазировании могут участвовать общие молекулярные факторы и механизмы.

Данная часть обзора посвящена изучению на молекулярном уровне взаимосвязи MDR с пролиферацией, ангиогенезом, миграцией, метастазированием и образованием рецидивов GBM с акцентом на выявлении новых мишеней среди белков, микроРНК, киназ сигнальной трансдукции, транскрипционных факторов, генов-супрессоров и онкогенов.

Экспрессия ростовых факторов и их рецепторов на клетках глиобластомы

Прежде чем рассмотреть участие ростовых факторов, их рецепторов и каскадов сигнальной трансдукции в развитии MDR, а также регулировании пролиферации, ангиогенеза, миграции, метастазирования и рецидивирования, необходимо определить, какие из ростовых факторов и их рецепторов синтезируются и экспрессируются в клетках глиобластомы (таблица).

Данные таблицы показывают, что клетки глиобластомы синтезируют и экспрессируют многие ростовые факторы и их рецепторы, которые через активацию или ингибирование каскадов сигнальной трансдукции регулируют пролиферацию, дифференцировку, миграцию и ангиогенез.

Рассмотрим, как указанные ростовые факторы и рецепторы, регулирующие данные процессы, могут участвовать в развитии MDR.

Множественная лекарственная устойчивость и пролиферация

В пролиферацию клеток глиобластомы и развитие MDR вовлечены многочисленные регуляторные молекулы и гены.

Ростовые факторы, рецепторы и сигнальные пути

Синтез клетками GBM фактора роста фибробластов, а также эпидермального, инсулинового, тромбоцитарного и трансформирующего ростовых факторов и экспрессия их рецепторов через каскады сигнальной трансдукции аутокринным и паракринным путями активирует пролиферацию в клетках глиом U251, T98G и LN229 (рисунок, таблица) [44–47].

Например, инсулинподобные факторы роста (IGF-I,-II) через IGF1R/Akt каскад и белок-6, связывающий инсулинподобный фактор роста (IGFBP6), стимулируют митотическое деление клеток U251 глиомы и их устойчивость к темозоломиду (TMZ) [48, 49]. Кроме того, гипоксия-индуцибельные факторы-1 α , -2 α (HIF-1 α , -2 α) через субъединицу E фактора 3 инициации трансляции эукариот (eIF3e) усиливают пролиферацию и резистентность GBM к противоопухолевой терапии [40, 50]. Ингибирование экспрессии HIF-1 α усиливает чувствительность TMZ-резистентных клеток GBM к препарату, тогда как блокирование деградации HIF-1 α повышает устойчивость TMZ-чувствительных клеток опухоли к TMZ [40]. Экспрессия *EGFR*, и особенно *EGFRvIII*, стимулирует устойчивость клеток глиобластомы к химиопрепаратам, в то время как ингибиторы *EGFR* (эрлотиниб, gefитиниб, осимертиниб и др.) подавляют экспрессию мутантных L858R, T790M *EGFR*, тем самым уменьшая резистентность опухоли к химиотерапии [51]. Экспрессия нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его рецептора (TrkB) через PI3K/Akt каскад стимулирует пролиферацию клеток GBM, а также их устойчивость к стандартным химиопрепаратам [52]. Сходным образом сверхэкспрессия трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β) за счет ингибирования экспрессии miR-198 и стимуляции гиперметилирования гена *MGMT* усиливает *in vitro* резистентность клеток GBM пациентов к TMZ [53]. Исследователи предполагают участие PDGF/PDGFR-A/PDGFR-B и FGF2/FGF2R каскадов в развитии MDR. Таким образом, в клетках глиобластомы с MDR отмечена гиперактивация экспрессии BDNF, IGF, EGF, TGF- β 1, HIF-1 α и их рецепторов, не наблюдаемая в клетках опухоли без MDR.

Транскрипционные факторы

Активируемые сигнальными киназами транскрипционные факторы регулируют экспрессию генов-супрессоров и онкогенов. Некоторые из этих факторов стимулируют пролиферацию клеток глиобластомы (см. таблицу, рисунок). Например, экспрессия транскрипционного промежуточного фактора- α (TRIM24) активирует экспрессию гена каталитической субъединицы- α фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (*PIK3CA*), что стимулирует гиперактивацию PI3K/Akt/NF- κ B каскада, гиперэкспрессию гена *MGMT* и пролиферацию клеток GBM. В свою очередь экспрессия *MGMT* и фактор 2 связывания теломерных повторов (TRF2) усиливает резистентность клеток глиобластомы к TMZ [54, 55]. Напротив, ингибирование партенолидом NF- κ B уменьшает экспрессию гена *MGMT*

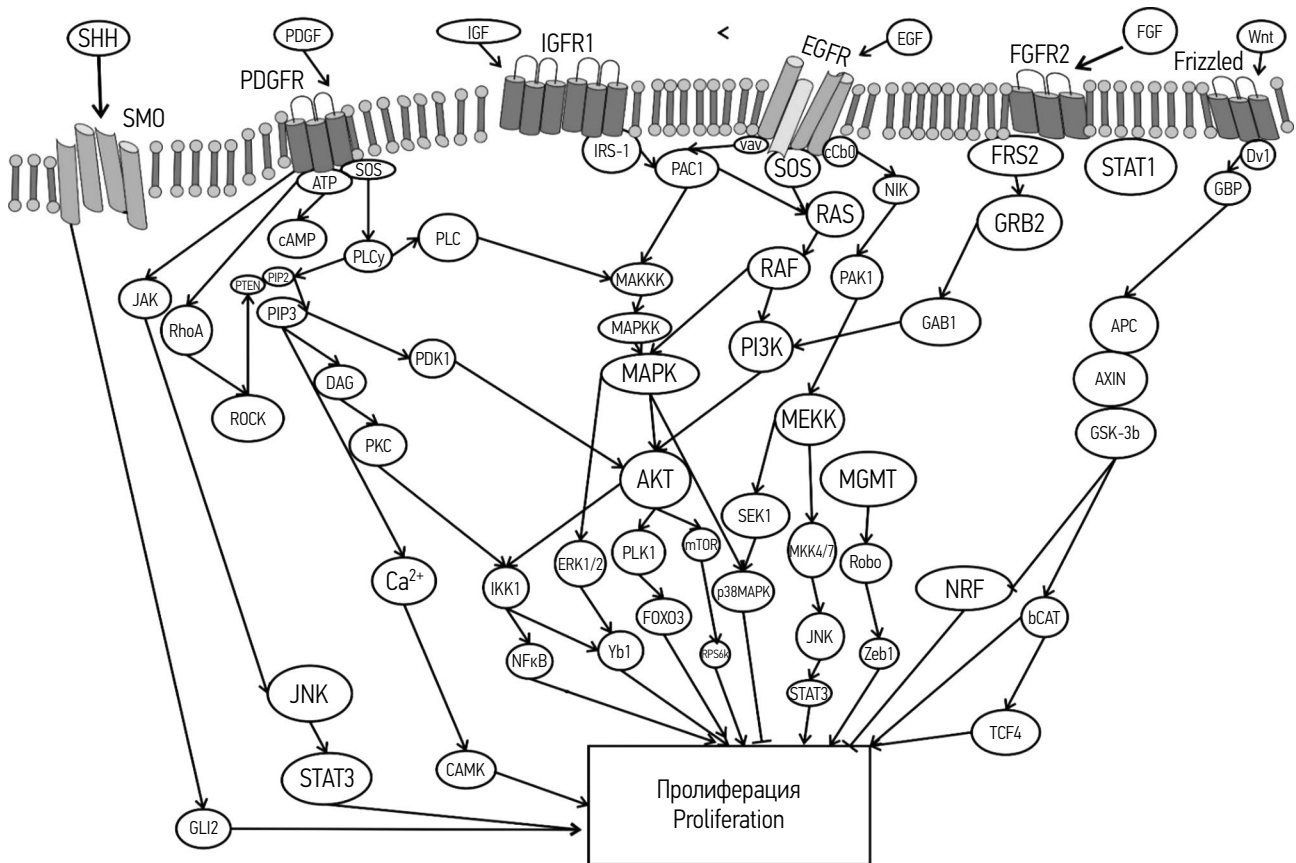


Рисунок. Сигнальные механизмы, участвующие в пролиферации глиобластомы (см. текст и список сокращений)
Figure. Signaling mechanisms involved in the proliferation of glioblastoma (see text for explanations)

и повышает чувствительность глиобластомы к TMZ [56]. В то же время MGMT регулирует экспрессию гомеобокса 1, связывающего E-box цинкового пальца (ZEB1), который вместе с STAT3 стимулирует пролиферацию и развитие MDR в клетках глиобластомы [56, 57]. Резистентность клеток глиом U87MG и U251MG к TMZ также усиливают транскрипционные факторы с отдельным ДНК-связывающим доменом (FOXO3a и FOXM1). Механизм действия FOXO3a заключается в снижении уровня белка β -катенина в ядре, индукции формирования комплекса β -катенина с киназой-3 β гликогенсинтазы (GSK-3 β), активации MGMT и пролиферации GBM [58]. В свою очередь транскрипционный фактор FOXM1 активируют сигнальные каскады EGFR/Akt/GSK-3 β , ADAM17/EGFR/GSK-3 β и серин/треониновая протеинкиназа (maternal embryonic leucine zipper kinase, MELK). Данные каскады усиливают пролиферацию и MDR клеток глиобластомы [24–26]. MELK образует белковый комплекс, транскрибирующий гены митоза и репарации ДНК, влияющие на чувствительность клеток глиобластомы к ДНК-препаратам [59, 60]. При пролиферации и устойчивости клеток глиомы LN-229 к химиотерапии отмечена

активация интерферон-регулируемого фактора-7 (IRF7), подавляющего экспрессию регулятора биосинтеза микроРНК — каталитического компонента RISC Аргоната 2 (AGO2) и активирующего экспрессию генов интерферона типа I (IFN1) [61].

Известно, что экспрессия транскрипционного фактора GATA4 является негативным регулятором пролиферации здоровых астроцитов, а ингибирование его экспрессии вследствие гиперметилирования промотора или мутаций способствует активации Ras, делеции гена TP53, озлокачествлению и развитию глиобластомы. Наоборот, экспрессия GATA4 усиливает чувствительность клеток глиобластомы к TMZ за счет снижения экспрессии алкилпурин-ДНК-N-гликозилазы (APNG) — фермента репарации ДНК [62].

Следовательно, экспрессия одних транскрипционных факторов (TRIM24, TIF1 α , FOXO3a, FOXM1, NF-kB, IRF7) активирует пролиферацию и способствует развитию MDR, тогда как экспрессия других факторов (GATA4, ядерного респираторного фактора 1 NRF1) ингибирует митоз и повышает чувствительность клеток глиобластомы к химиопрепаратам (см. рисунок, таблицу). Другими словами, в клетках с MDR

экспрессия первой группы транскрипционных факторов будет в значительной степени увеличена, а экспрессия второй группы факторов — подавлена в отличие от экспрессии в опухолевых клетках без MDR.

МикроРНК

В некоторых исследованиях установлено, что микроРНК miR-9, miR-21, miR-130a, miR-130b и miR-223 стимулируют пролиферацию клеток глиобластомы [63–65]. Например, сверхэкспрессия miR-9 коррелирует ($p < 0,001$) с более низкими показателями общей выживаемости у пациентов с глиобластомой [63]. Экспрессия miR-21 стимулирует прохождение G0/G1 фазы клеточного цикла и пролиферацию глиобластомы через ингибирование гена программируемой клеточной гибели 4 (*PDCD4*), что вызывает устойчивость к доксорубину [64]. miR-223 способствует пролиферации клеток глиобластомы и их устойчивости к TMZ через регуляцию транскрипционного фактора окулоромбина (*PAX6*) [65]. В то же время развитие MDR клеток глиобластомы может быть связано с супрессией микроРНК miR-218, miR-328 и Let-7f. L.K. Mathew и соавт. показали, что супрессия miR-218 повышает активность рецепторных тирозинкиназ и JNK/JUN каскада, что стимулирует синтез гипоксия-индуцибельного фактора-2 α (HIF-2 α), участвующего в развитии резистентности клеток глиобластомы [66].

Напротив, Z. Wang и соавт. установили, что экспрессия miR-130a-3p ингибирует экспрессию транскрипционного фактора Sp1, пролиферацию и устойчивость глиом A172, U251 и U87 к TMZ [67]. Экспрессия miRNA-370-3p также отрицательно коррелирует с активностью MGMT и резистентностью глиобластомы к TMZ [68]. Активация экспрессии miR-101 и miR-198 повышает чувствительность глиобластомы к TMZ в результате ингибирования GSK-3 β и метилирования промотора MGMT [69, 70]. Совсем недавно обнаружена новая микроРНК, miR-1225-5p, ингибирующая пролиферацию и жизнеспособность клеток глиобластомы через связывание с геном, кодирующим белок 3B, содержащий домен фибронектина III типа (FNDC3B) [71]. Следовательно, одни микроРНК могут усиливать пролиферацию и MDR опухолевых клеток, другие ингибируют эти процессы, а экспрессия третьих ингибирована при пролиферации и коррелирует с чувствительностью к химиотерапии.

Гены

В клетках глиобластомы активация или ингибирование каскадов сигнальной трансдукции, транскрипционных факторов и микроРНК из-

меняют экспрессию генов, например гомеобоксного белка Нох-А9 (*HOXA9*), транскрипционных факторов *PAX3* и *PAX6*, LIM-киназы 1 (*LIMK1*), кофилинов 1, 2 (*CFL1*, *CFL2*), MGMT, регулятора апоптоза Bcl-2 (*BCL2*), белка множественной лекарственной устойчивости 1 (*ABCB1*), глутатион-S-трансферазы P (*GSTP1*), ДНК-топоизомеразы 2-альфа (*TOP2A*) и других, запускающих пролиферацию, репарацию ДНК и устойчивость глиобластомы к химиотерапии, ингибируя апоптоз [72–76]. Например, российские исследователи изучили экспрессию фактора транскрипции Y-box (*YB1*), MGMT, MELK, основного белка Vault (*MVP*), *ABCB1*, а также АТФ-связывающий кассетный транспортер G2 (*ABCG2*) в клетках глиобластом человека и оценили их корреляцию с пролиферацией и MDR. Они показали, что высокая скорость пролиферации и низкая устойчивость к TMZ связаны с высокими уровнями экспрессии генов *YB1* и *ABCB1*, тогда как гиперэкспрессия *MVP* наблюдается в глиобластоме с низкой скоростью пролиферации и высокой устойчивостью. Выявлена положительная корреляция между экспрессией *YB1* и MELK, *YB1* и *ABCB1*, а также отрицательная корреляция между экспрессией *MVP* и MELK, *ABCB1* и *ABCG2* [77]. Повышение чувствительности глиобластомы к TMZ наблюдают при применении ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (*CDK4/6*), усиливающих пролиферацию и выживание клеток глиомы [78].

Интересно, что галектины, участвующие в процессах межклеточной адгезии и прогрессии клеточного цикла, играют роль в резистентности глиобластомы к радио- и химиотерапии [79]. Выявлено, что А аллель rs4644 и С аллель rs4652 однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) гена галектина 3 (*LGALS3*) ассоциированы с устойчивостью клеток глиом T98G и U251 к радиации и TMZ [80]. Ген *AKAP6* кодирует белок, связывающийся с регуляторной субъединицей протеинкиназы А (PKA), участвуя в ее прикреплении к ядерной мембране, что активирует клеточную пролиферацию. У 575 пациентов установлено, что SNP rs2239647 гена *AKAP6* ассоциирован с повышенным риском развития глиобластомы и худшим прогнозом выживаемости [81].

Супрессор Lin-12-like (*SEL1L*) участвует в деградации белков в эндоплазматическом ретикулуме и раковой трансформации клеток. Было выявлено, что С аллель SNP rs12435998 (с.*88Т>С) у 137 пациентов с глиобластомой ассоциирован с увеличением общей выживаемости и лучшим ответом на терапию TMZ, вальпроевой кислотой (VPA), DOX и паклитакселом (PTX) [82].

Таким образом, экспрессия генов *YB1*, *MGMT*, *MELK*, *CDK4/6*, *LGALS3*, *AKAP6* стимулирует пролиферацию и развитие MDR в клетках глиобластомы.

Мембранные белки и белки цитоскелета

С высокой скоростью пролиферации клеток глиобластомы связана, например, гиперэкспрессия сфингозин киназ 1 и 2 (*SphK1/2*), рецепторов сфингозин-1-фосфата (*S1P1-3* и *S1P5*), нестина, *Notch1* и *CEACAM1* (carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 1). При этом активация сфингозинового пути усиливает устойчивость клеток глиобластомы к химиотерапии и апоптозу [83, 84]. Экспрессия *CEACAM1*, спектраплакина — фактора связывания актиновых микротрубочек (*MACF1*) и протеогликана *SPOCK1* (*SPARC/osteonectin cwcv and kazal like domains proteoglycan-1*) запускает пролиферацию клеток глиобластомы. Механизмы действия *CEACAM1*, *MACF1* и *SPOCK1* реализуются при участии соответственно *c-SRC/STAT3*, *Wnt/Axin1/β-катенинового* и *Akt* сигнальных каскадов [85–87]. В свою очередь экспрессия *MACF1* и *SPOCK1* усиливает резистентность глиобластомы к TMZ [86, 87].

Часто в мозгине-эзрине-радиксине-подобном белке цитоскелета при нейрофиброматозе второго типа (*Merlin/NF2*), экспрессируемом в большинстве опухолей нервной системы, происходит фосфорилирование по серину в 518 положении (*S518-Merlin*). Такой мутантный протеин усиливает экспрессию *Notch1* через *HES1* (*hairly and enhancer of split-1*), *EGFR* и циклин *D1* (*CCND1*), повышая скорость митоза опухолевых клеток [88]. Недавно открытый цитоскелетный белок *авиллин* (*AVIL*) гиперэкспрессируется в опухолевых *A172*, *U251* и стволовых клетках глиобластомы и способствует их пролиферации, миграции через активацию *FOXM1* и регуляции *LIN28B/let-7*. Гиперэкспрессия *AVIL*, в отличие от нормального уровня белка, коррелирует с худшим прогнозом у пациентов с глиомой. Напротив, ингибирование *AVIL* полностью подавляет рост клеток глиобластомы *in vitro* и развитие гетеротрансплантатов опухоли у мышей [89]. Известно, что цитоскелетный белок промежуточных филламентов, *виментин*, экспрессируется в опухолевых и стволовых клетках глиобластомы [90, 91]. При этом пациенты с гиперэкспрессией *виментина* имеют более короткую общую выживаемость (10 против 14 мес.) и выживаемость без прогрессирования (7,3 против 11 мес.), чем пациенты с низкой экспрессией *виментина* [91]. В то же время экспрессия *виментина* изменяется при воздействии химиотерапии и лучевой терапии [92, 93].

Следовательно, гиперэкспрессия *SphK1,-2*, *MACF1*, *SPOCK1*, *AVIL* и *виментина* стимулирует пролиферацию и развитие MDR в клетках глиобластомы. Возможно, уровень экспрессии этих белков будет коррелировать со степенью MDR в клетках глиобластомы.

Множественная лекарственная устойчивость и ангиогенез

Глиобластомы — опухоли головного мозга с сильно развитой сетью кровеносных сосудов [94]. Ангиогенез обеспечивает адекватное снабжение опухолевых клеток кислородом и питательными веществами, что стимулирует рост опухоли. В то же время клетки глиобластомы, удаленные от сосудов, находятся в гипоксических условиях вследствие дефицита кислорода. При этом гипоксия побуждает стволовые клетки опухоли дифференцироваться в эндотелиальные клетки, формирующие внутри опухоли новые сосуды [95].

Ростовые факторы, рецепторы и каскады сигнальной трансдукции

Некоторые ростовые факторы и их рецепторы синтезируются и экспрессируются в клетках глиобластомы, активируя сигнальные каскады ангиогенеза (см. таблицу). Кроме опухолевых клеток в ангиогенезе также участвуют эндотелиоциты, стромальные клетки, ангиогенные факторы роста, ингибиторы ангиогенеза, протеолитические ферменты, белки адгезии и межклеточного матрикса [95]. Развитие ангиогенеза определяется балансом между про- и антиангиогенными факторами. Недостаток кислорода запускает активацию фактора транскрипции *HIF-1α*, контролирующего экспрессию проангиогенных молекул *VEGF* [96], *PDGF-C* [97], *TGF-β* [98], *FGF2* [99], ангиопоэтинов-1, -2, -4 [19–22], *EGF* [100] в клетках опухоли. Например, недавнее иммуногистохимическое исследование, проведенное на 70 образцах глиобластомы пациентов, позволило обнаружить экспрессию *VEGF-A* — в 91,9, *VEGF-C* — в 94,6 и *VEGF-D* — в 87,3 % случаев [101]. Эти проангиогенные ростовые факторы связываются с рецепторами как на мембранах клеток глиобластомы, так и на эндотелиальных клетках. В вышеприведенном исследовании экспрессия *VEGFR1* отмечена в 98,5, *VEGFR2* — в 98,4, *VEGFR3* — в 90,0 % образцов опухоли [101]. При этом рецептор *VEGFR1* коэкспрессируется с белком *MGMT* и инициирует *PI3K/Akt/mTOR* сигнальный каскад, усиливая MDR клеток глиобластомы [102]. Исследователи предполагают, что экспрессия *VEGFR2* и *VEGFR3* может ассоциироваться с активацией *MET* киназы и *STAT3*

каскада, подавляющими VEGF/VEGFR1 каскад и усиливающими чувствительность клеток глиобластомы к химиопрепаратам [103]. Эту ассоциацию отчасти подтверждает применение ингибитора SI-124, супрессирующего активность VEGFR2 и экспрессию фосфорилированного белка p-STAT3 [104, 105]. Интересно, что VEGF/VEGFR каскад может регулировать Notch/DLL4 (дельтаподобным Notch лигандом-4) сигнальный путь. На наличие такой взаимосвязи указывает тот факт, что опухоли, экспрессирующие DLL4/Notch, проявляют резистентность к ингибиторам VEGFR [106].

Кроме того, исследователи предполагают, что в гипоксических условиях HIF-1 α активирует HGF/c-MET каскад и сверхэкспрессию EGFR2 рецептора, усиливающие экспрессию генов *ABCBI*, *MRP1* и *MDR* в клетках глиобластомы [107]. Данную гипотезу подтверждают эксперименты, в которых ингибирование HIF-1 α малыми интерферирующими РНК снижает экспрессию *ABCBI* и *MRP1* в клетках T98G глиомы [108]. В последние годы обнаружен новый ангиогенный рецептор — EGF, содержащий латрофилин и семь трансмембранных доменов (ELTD1), вовлеченный в развитие MDR клеток глиобластомы [103].

Вместе с тем HIF-1 α через PI3K/PTEN каскад активирует FGF и его рецептор FGFR, стимулирующие опухолевый ангиогенез и MDR [109–111]. В свою очередь FGFR инициирует запуск SHH/GLI1 и MAPK каскадов, повышающих устойчивость стволовых клеток глиомы к TMZ [112, 113]. FGF2/FGFR и EGFR4/эприн B2 (EprinB2) каскады могут активировать DLL4/Notch, усиливающие резистентность глиобластомы к ингибитору VEGF — бевацизумабу. Применение ингибитора γ -секретазы, дибензазепина, блокирует Notch путь и снижает MDR в клетках глиобластомы [106].

При ангиогенезе в клетках опухоли происходит активация IGF/IGFR/MAPK каскада, который через Akt и экспрессию гена субстрата-2 инсулинового рецептора IRS2 усиливает резистентность клеток глиобластомы к TMZ [114].

Другие ангиогенные факторы, в частности ангиопоэтин-1 (Ang1), могут через активацию экспрессии TIE2 рецептора и ABC-белков на клетках глиомы усиливать их химиоустойчивость [115]. Коэкспрессия PDGF-C с c-MET киназой в клетках глиобластомы активирует c-MET/Akt каскад, экспрессию полицистина-1 (PKD1) и DDX21 (DExD-Vox Helicase 21), повышающие устойчивость опухолевых клеток к цисплатину [116, 117]. АКТ каскад также активируют сверхэкспрессируемые на глиомах хемокиновые рецепторы CXCR4 и CXCR7

при взаимодействии с лигандом CXCL12, в результате чего усиливается MDR клеток глиобластомы [118, 119]. Интересно, что ангиогенез и устойчивость клеток U343MG глиомы к бортезомибу и TMZ активирует ростовой фактор соединительной ткани (CTGF) через экспрессию антиапоптотических белков: BCL-xl, Survivin и протеина биосинтеза жгутиков (FLIP) [120].

Таким образом, синтез и экспрессия проангиогенных факторов и их рецепторов кроме активации ангиогенеза могут способствовать развитию MDR в клетках глиобластомы и глиомы. Другими словами, в клетках глиомы или глиобластомы с MDR происходит повышенная экспрессия проангиогенных факторов и их рецепторов, не отмеченная в опухолевых клетках, чувствительных к препаратам.

Транскрипционные факторы и микроРНК

Недавно установлено, что экспрессия VEGF и TGF- β в клетках глиомы U251 и эндотелиоцитов HUVEC индуцируется микроРНК miR-24 через каскады с участием Akt и β -катенина [121]. Дополнительно экспрессию VEGF в глиобластоме и эндотелиальных клетках регулирует транскрипционный фактор — Мус-ассоциированный белок цинковых пальцев (MAZ) и miR-125b. При этом сверхэкспрессия miR-125b ингибирует повышенные уровни MAZ, что подавляет миграцию эндотелиоцитов головного мозга и ангиогенез в глиобластоме. В то же время VEGF, уменьшая экспрессию miR-125b, стимулирует MAZ, усиливающий экспрессию ростового фактора [122]. Поскольку VEGF и TGF- β вовлечены в развитие MDR глиобластом, можно предположить наличие ассоциации этого феномена с повышенной и сниженной экспрессией MAZ и miR-125b соответственно. В другом исследовании установлено, что экспрессия *VEGFR1* и активация Wnt/ β -катенинового каскада в клетках глиомы U87 и LN229 ингибируется в результате связывания miR-139-5p с 3'UTR областью промотора гена *VEGFR1*. При этом экспрессия miR-139-5p подавляется в опухоли, что не отмечено в здоровой нервной ткани [123].

Экспрессия EGFR и активность MAPK каскада в клетках глиобластомы могут стимулироваться miR-148a-3p и ингибироваться белком ERRFI1 (ERBB receptor feedback inhibitor 1). Однако в опухоли экспрессия ERRFI1 сильно подавлена, что вызывает миграцию неопластических клеток [124]. Активация Ras/MAPK/ERK Ras/PI3K/Akt путей в клетках глиом U87 и U251 также может быть ингибирована miR-143, подавляющим экспрессию гена *NRAS*. Эти события сочетаются с подавлением формирования трубочек эндотелиоцитов в глиомах, ангиогенеза

in vivo и повышением чувствительности клеток глиомы к TMZ [125]. Напротив, на этой же клеточной линии U87MG показано, что активность PI3K и Wnt/ β -катенинового каскадов потенцируется miR-513a-5p и ингибируется сверхэкспрессией NEDD4-подобной убиквитин-протеинлигазы E3 (NEDD4L), что приводит к снижению и повышению чувствительности клеток глиомы к TMZ [126]. В исследовании [127] установлена обратная корреляция между экспрессией Wnt5a и уровнем miR-129-5p в образцах пациентов с глиомой CGGA [127]. При этом экспрессия miR-129-5p ингибирует экспрессию Wnt5a, активность JNK и PKC/ERK/NF- κ B каскадов, ангиогенез, рост опухоли в мышинной модели *in vivo* и повышает чувствительность клеток глиомы к TMZ [127, 128].

Экспрессия других микроРНК снижена в клетках глиобластомы. Например, низкая экспрессия miR-218 активирует HIF-2 α /JNK/JUN каскад, усиливая ангиогенез и MDR опухолей мозга [129]. Подавление экспрессии miR-101 через активацию EZH2 стимулирует ангиогенез в клетках глиобластомы [130]. Кроме того, в другом исследовании показано, что низкий уровень экспрессии miR-137 в образцах глиобластомы пациентов связан с активацией EZH2 ангиогенеза и коррелирует с плохим прогнозом у пациентов. Напротив, сверхэкспрессия miR-137 подавляет ангиогенез и рост глиобластомы *in vivo* в мышинной модели [131]. В свою очередь стимуляция EZH2 потенцирует активность фермента MGMT — мишени действия TMZ [132]. Совсем недавно показано, что EZH2 может регулироваться транскрипционным фактором FOXM1, что усиливает пролиферацию раковых клеток [133]. Этот же фактор регулирует гены транскрипционных факторов GLI2, TWIST1, ZEB1 стволовых клеток глиобластомы через FGFR1/FOXM1/MELK/GLI2/ZEB1/TWIST1 каскад и усиливает устойчивость этих клеток к радио- и химиотерапии [134].

Следовательно, сверхэкспрессия первой группы микроРНК (miR-24, miR-513a-5p) и сниженная экспрессия второй группы (miR-218, miR-101, miR-137, miR-139-5p) стимулирует ангиогенез и MDR в клетках глиобластомы. Экспрессия третьей группы микроРНК (miR-125b, miR-143, miR-129-5p), напротив, ингибирует ангиогенез и повышает чувствительность опухолевых клеток к препаратам.

Гены

Синтез и экспрессия проангиогенных факторов и их рецепторов в клетках глиобластомы при ангиогенезе — результат активации их генов, например, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1 и FGFR3 [110, 135]. При исследовании 56 пациентов

с глиобластомой и 44 пациентов с астроцитомами Gr II-III установлена ассоциация SNPs rs1870377 гена VEGFR2 и rs3822214 гена VEGFR3 с возрастанием плотности микрососудов и степени злокачественности опухоли, а также снижением выживаемости [135].

Метаанализ, включающий 11 исследований, четыре из которых — GWAS (genome-wide association studies) и семь — типа «случай — контроль», выявил этноспецифические маркеры развития глиомы в европейских и азиатских популяциях. SNP rs11979158 гена EGFR снижает риск развития глиомы в европейских популяциях, тогда как SNP rs11506105 гена EGFR является маркером повышенного риска развития глиомы в азиатских популяциях [136].

Генетический вариант rs121434569 в киназном домене гена EGFR способствует резистентности опухолевых клеток к ингибиторам EGFR первого поколения [137]. К настоящему времени проведено большое количество доклинических исследований, показывающих, что активация ERBB2, ERBB3, IGF1R и MET усиливает резистентность клеток глиобластомы к ингибиторам EGFR [138, 139].

В свою очередь применение ингибиторов EGFR может индуцировать экспрессию гена PDGFRB, что компенсаторно усиливает резистентность клеток глиобластомы к этим ингибиторам [140]. Коэкспрессия ERBB3, IGF1R и TGFBR2 с PDGFR в клетках глиобластомы индуцирует развитие их резистентности к ингибиторам PDGFR [141]. Кроме того, инсулин повышает резистентность экспрессирующих PDGFR глиом к ингибиторам PDGFB [142].

Таким образом, экспрессия генов рецепторов ростовых факторов и их вариантов ассоциирована с развитием ангиогенеза в глиобластомах и MDR при применении таргетных препаратов.

Цитоплазматические белки внеклеточного матрикса

На следующем этапе ангиогенеза секретлируемые клетками глиобластомы проангиогенные ростовые факторы взаимодействуют с рецепторами на эндотелиальных клетках сосудов, запускающих сигнальные каскады, активирующие гены протеаз, в результате чего происходит растворение стенки сосуда, деградация базальной мембраны и внеклеточного матрикса (ECM). Затем матриксные металлопротеиназы (ММП) реконструируют ECM, а стромальные клетки синтезируют новый матрикс, стимулирующий пролиферацию, адгезию и миграцию эндотелиоцитов, формирующих эндотелиальную трубку сосуда [94]. Наблюдаемая при ангиогенезе повышенная экспрессия и синтез MMP-2, MMP-9, MMP-12, коллагеназ CLG4

и CLG6, рецептора гиалуроновой кислоты CD44 и сниженная экспрессия ингибиторов тканевого фактора TFPI-1 и TFPI-2 усиливает MDR глиобластомы [143–145]. В свою очередь эти молекулы и хемокиновый рецептор-2 интерлейкина-8 (CXCR2) индуцируют разрыв клеточно-клеточных (α - и β -интегриновых) и клеточно-матриксных (VE-кадгеринных) контактов, что усиливает проницаемость эндотелия сосудов для метастазирующих клеток глиобластомы [146]. HIF-1 α оказывает противоположный эффект [147]. Однако в гипоксических условиях HIF-1 α повышает экспрессию ABCB1 и CDC-подобной киназы-1 (CLK1) через AMPK/mTOR сигнальный каскад, уменьшающий химиочувствительность клеток глиобластомы [148, 149].

Образование сосудистой сети, сопряженное с повышением уровней транскрипционного фактора HIF-2 α , стимулирует экспрессию гена тубулина-3 микротрубочек *TUBB3*, а также белков промежуточных микрофиламентов: талина-1 (TLN1), тензина-1 (TNS1), актина-1 (ACTN1), винкулина-1 (VCL), паксиллина (PXN) и нестина, связывающих интегрин мембраны с актиновыми микрофиламентами цитоскелета [147, 150]. Причем усиление экспрессии нестина коррелирует со степенью злокачественности опухоли [151]. При гипоксии установлена повышенная экспрессия промимина-1 (CD133), сочетающаяся с резистентностью клеток глиом U251, U87, SNB19 к цисплатину, эпопозиду и TMZ. При этом ингибирование HIF-2 α и CD133 повышает восприимчивость клеток опухолей к цисплатину и HIF-1 α , но не к HIF-2 α или CD133. Последние участвуют в резистентности клеток глиобластомы к TMZ [152]. В клетках B16F10 глиомы отмечено повышение секреции IGF-II, который через IGF-IRR активирует PI3K и MAPK пути и сверхэкспрессию гена малого ядрышкового рибонуклеопротеина U3 (*IMP3*), ассоциированного с пролиферацией, ангиогенезом и химиорезистентностью глиомы [153].

При ангиогенезе в эндотелиальных и стромальных клетках происходит активация матриксных металлопротеиназ, коллагеназ, рецептора гиалуроновой кислоты CD44, промимина-1 и белков промежуточных микрофиламентов, стимулирующих миграцию клеток глиобластомы и их MDR.

Лекарственная устойчивость и метастазирование

Ростовые факторы и рецепторы

Инвазию и миграцию клеток глиобластомы стимулируют ростовые факторы EGF, VEGF, HGF, HIF-1 α , хемокин CXCL12 и костный

морфогенетический белок-7 (BMP7) (см. таблицу) [16, 18, 23–25, 33, 34, 42, 154]. Например, EGF через EGFR, PI3K/Akt/ERK1/2 каскад и транскрипционные факторы STAT-3, STAT-5 и NF- κ B стимулирует экспрессию MMP-9 и метастазирование клеток глиобластомы [155]. Воздействие HGF через c-MET активирует АКТ (Akt, serine/threonine kinase family — семейство протеинкиназ B, PKB), экспрессию генов *PKD1*, *DDX21* и усиливает инвазию, подвижность и устойчивость клеток глиомы U373MG к цисплатину [117]. При миграции опухолевых клеток происходит активация RhoA ГТФазы через рецепторную MER тирозинкиназу (MERTK) и киназу локальной адгезии (FAK). Этот каскад вовлечен в развитие химиорезистивности глиобластомы [156, 157]. BMP7 через нейротрофический рецептор p75NTR и белок Smad5 стимулирует миграцию клеток глиом LN18, LN229 человека [16]. Экспрессия этого же рецептора и белка сортилина на клетках глиомы C6, а также анапластических клетках астроцитомы, эпендимомы, олигоастроцитомы и глиобластомы способствует взаимодействию proBDNF и BDNF, что усиливает миграцию и инвазию этих клеток (см. таблицу) [10, 158]. Экспрессия белка сортилина на клетках глиом U87 и A172, усиливает proNGF-индуцируемую их миграцию и инвазию через GSK-3 β / β -катенин/twist каскад [159]. На линиях глиом LN229 и LN18 показано, что экспрессия интегрин α 9 β 1 способствует NGF-зависимой миграции и пролиферации через MAPK/Akt/Erk1/2 каскад опухолевых клеток [160]. В то же время применение ингибитора PIKE/Akt подавляет инвазию клеток глиомы LN229 и синергически усиливает действие TMZ (25 мкМ) или BCNU (50 мкМ) на жизнеспособность опухолевых клеток [161]. Кроме того, отмечается активация ионотропных рецепторов глутамата и Ca²⁺ сигнального пути, что способствует выделению глутамата и миграции клеток глиобластомы [162].

Миграцию и инвазию клеток глиомы и глиобластомы стимулируют ростовые факторы proBDNF и BDNF, proNGF, NGF, EGF, VEGF, HGF, HIF-1 α , хемокин CXCL12 и BMP7 через активацию PI3K/Akt/ERK1/2, GSK-3 β / β -катенин/twist, RhoA/MERTK/FAK и proBDNF(proNGF)/p75NTR, а также сортилин каскады.

Транскрипционные факторы

В клетках глиобластомы происходит конститутивная активация транскрипционных факторов NF- κ B, STAT3, AP-1, HIF-1 α , усиливающая миграцию и инвазию опухолевых клеток через активацию экспрессии белков MMP-2, Vcl-xL и сурвивина [163–165]. В свою очередь эти же транскрипционные факторы участвуют

в резистентности глиобластомы к химиотерапии. В последнее время установлена активация факторов транскрипции: специфичного фактора трансформации эритробластов (ELF1), фактора интеграции экотропного миелоидного вируса 1 (MEIS1), GF11 и белка FBW7 в клетках глиомы при миграции и инвазии. При этом ELF1 коррелирует с плохим прогнозом пациентов, стимулируя экспрессию MEIS1 (Meis homeobox 1), который увеличивает экспрессию GF11 за счет активации энхансера GF11 и MMP-9, но снижает экспрессию FBW7 и капазы-3 [166].

Образование фенестраций в гематоэнцефалическом барьере сопровождается усилением экспрессии транскрипционного фактора KLF4 (Kruppel-like factor 4) в эндотелиоцитах. Это событие вызывает ингибирование транскрипции генов белка плотных контактов-1 (ZO-1), оклудина (OCLN) и кадгерина-5 (Cldn5L) [167]. В клетках глиом A172 и U251 гиперэкспрессия цитоскелетного белка адвиллина (AVIL) стимулирует их миграцию через активацию FOXM1 и регуляцию LIN28B/let-7 [89]. Дополнительно экспрессия транскрипционного фактора MAZ в опухолевых и эндотелиальных клетках глиобластомы регулирует синтез VEGF и миграцию эндотелиоцитов [122]. Кроме того, FOXM1 и MAZ могут быть вовлечены в развитие MDR.

Таким образом, экспрессия транскрипционных факторов AP-1, ELF1, FOXM1, HIF-1 α , KLF4, MAZ, MEIS1, NF- κ B и STAT3 усиливает миграцию и инвазию клеток глиобластомы. В клетках опухоли, проявляющих фенотип MDR, экспрессия этих транскрипционных факторов будет более высокой, чем в клетках опухолей без MDR.

МикроРНК

Многие микроРНК в качестве транскрипционных регуляторов онкогенов и генов-супрессоров регулируют миграцию, инвазию и метастазирование клеток глиобластомы. Например, miR-22, miR-137, miR-146a, miR-146b-5p, miR-219-5p, miR-373, miR-373-3p, miR-374b, miR-491, miR-564, miR-615 ингибируют экспрессию гена *EGFR*, тем самым замедляя миграцию и инвазию опухолевых клеток [168–178]. MiR-181c ингибирует экспрессию АКТ [179], а miR-145 и miR-566 подавляют экспрессию соответственно ADAM17 и кадгерина сосудов (VHL), β -катенина [180–182]. МикроРНК miR-524-3p и miR-524-5p ингибируют TGF- β /Smad2, Notch/Hes1 и Tead1 сигнальные каскады, регулируемые C-мус транскрипционным фактором [183]. miR-34a нацелена на регуляцию YY1-транскрипционного фактора, тем самым ингибируя прохождение клеточного цикла и миграцию клеток U87MG и A172 глиом [184]. Выше показано, что *EGFR*, АКТ, ADAM17, VHL

и β -катенин также участвуют в устойчивости клеток глиобластомы к химиотерапии.

Напротив, miR-148a регулирует *EGFR*, VHL, рецептор альфа, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR α), белки BIM и ингибитор обратной связи рецептора ERBB-1 (MIG6), что стимулирует инвазию и химиорезистентность клеток глиом U87, U373, A172, T98G, SNB-19 и U251 [182, 185, 186]. miR-30e ингибирует экспрессию убиквитин-протеинлигазы E3 (CBL-B) и повышает экспрессию *EGFR* и секрецию MMP-2, усиливая миграцию, инвазию и радиорезистентность глиомы U251 [187]. В свою очередь miR-494 также активирует *EGFR*/PI3K/Akt/ERK каскад, MMP-2 секрецию и ингибирует P190B Rho-ГТФазу и лизосомальную деградацию белков в клетках U251 [188].

Следовательно, экспрессия одних микроРНК ингибирует гены миграции и инвазии, усиливая чувствительность клеток глиом к химиотерапии. Можно предположить, что экспрессия этих микроРНК будет ингибирована в клетках глиобластом с MDR. Экспрессия другой группы микроРНК стимулирует гены миграции, инвазии клеток глиом и способствует развитию в них фенотипа MDR. Возможно, эти микроРНК будут гиперэкспрессироваться в клетках глиобластом с MDR.

Белки адгезии

В опухолевых клетках глиом U87 и T98G наблюдается коэкспрессия *EGFR* с белком щелевых контактов — коннексином-43 (CX43). Установлено, что *EGFR* активирует экспрессию CX43 через JNK/ERK1/2/AP-1 сигнальный каскад, что приводит к устойчивости глиом U87 и T98G к TMZ [189]. При развитии инвазивного фенотипа и MDR часто возникает сверхэкспрессия белка периостина (POSTN) — лиганда интегринов α V β 3 и α V β 5, который через активацию MMP-9 усиливает миграцию клеток LN229 и U87 глиомы [190]. Интересно, что экспрессия гликопротеина SPOCK1 усиливает миграцию, инвазию и устойчивость клеток U87 и U251 к TMZ, предположительно, через Akt каскад [86]. На этих клеточных линиях недавно показано, что экспрессия белка клеточной адгезии CCN1 (CYR61) активирует транслокацию в ядро коактиватора транскрипции MKL1/SRF, усиливая миграцию клеток глиом U87MG и U251MG и их устойчивость к лекарственным препаратам [191].

Однако другие адгезионные белки ингибируют миграцию клеток глиобластомы. Например, белок-1 адгезионных контактов (AJAP1) супрессирует экспрессию ассоциированного с меланомой антигена-2 (*MAGEA2*), усиливая апоптоз

и снижая устойчивость клеток глиом U87MG, U251MG, D373MG и D409MG к TMZ [192]. Такого рода эффект происходит при экспрессии ингибитора-2 тканевого фактора (TFPI-2) в ECM и активации каспазы-9 и каспазы-3, Fas лиганда (FASL) апоптотических белков FADD, BAX рецептора фактора некроза опухолей TNFRSF1A в клетках глиомы U251 [193].

Следовательно, сверхэкспрессия белков адгезии на опухолевых клетках глиобластомы способствует их миграции и развитию феномена MDR.

Лекарственная устойчивость и рецидивирование

В настоящее время установлено, что фенотип MDR в глиобlastомах появляется вследствие повторного роста клонов опухолевых клеток после радиотерапии и химиотерапии.

Ростовые факторы, рецепторы и каскады сигнальной трансдукции

В рецидивирующих клетках глиобластомы происходит гиперэкспрессия EGFR, PDGFR, VEGFR, SphK1-2 и S1P1-3, S1P5 и GRK5 [83, 194]. Инициация сфингозинового сигнального каскада усиливает резистентность глиом к радио- и химиотерапии. Конститутивная экспрессия EGFR и EGFRvIII стимулирует гиперактивацию JAK2/STAT3 и β -катенин/TCF4 сигнальных путей и положительно коррелирует со степенью злокачественности и клинической стадией глиом [195]. Эта корреляция подтверждается комбинированным применением антагониста EGFR — gefитиниба или Ирессы с ингибитором JAK2/STAT3 JSI-124, которое вызывает гибель клеток глиобластомы, экспрессирующих EGFR или EGFRvIII [195]. Итальянские ученые у 222 пациентов с глиобlastомой определили время рецидивирования опухоли (ТТР) и характер (центральные, маргинальные или отдаленные) рецидивов с помощью магнитно-резонансной томографии в зависимости от экспрессии EGFR на протяжении 13 мес. после окончания курсов радиотерапии и химиотерапии. У 79 % пациентов были обнаружены рецидивы при медиане ТТР 9 мес. Экспрессия EGFR коррелировала с ТТР ($p = 0,003$) и характером рецидива ($p = 0,01$). Причем в глиобlastоме с низкой экспрессией EGFR преобладали (81 %) рецидивы в головном мозге, а медиана ТТР составила 13 мес., тогда как в опухолях пациентов с высокой экспрессией EGFR в 55,6 % возникали отдаленные рецидивы, и медиана ТТР составила 6 мес. [196].

Развитие MDR характеризуется экспрессией FGF2, TGF- β 2, HIF-1 α и активацией

HGF/c-MET, HH/GLI1, WNT1-3a/ β -катенинового каскадов [197–199]. Например, повышение уровней TGF- β 2 в плазме пациентов с глиобlastомой сопровождается иммуносупрессией, потерей иммунного контроля над развитием опухоли, ее прогрессией и плохим прогнозом заболевания [197]. При рецидивировании опухоли в гипоксических условиях HIF-2 α усиливает экспрессию гена тубулина- β III TUBB3 — одного из маркеров возобновления стволовых клеток, в то время как HIF-1 α оказывает противоположный эффект [198]. Интерес вызывает исследование американских ученых, показавших с помощью накаутных моделей мышей, что рецидивирование глиобlastом сопряжено с экспрессией рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R), IGF-1R и активацией PI3K пути. Ученые обнаружили, что ингибирование CSF-1R способствует регрессии опухоли и увеличивает общую выживаемость животных, при этом рецидивы опухоли происходят более чем у 50 % мышей. Авторы установили, что резистентность глиобlastомы к CSF-1R определяется микроокружением опухоли, а точнее секрецией макрофагами IGF-1 и взаимодействием с IGF-1R на опухолевых клетках [200].

Таким образом, секреция IGF-1 макрофагами, FGF2, TGF- β 2, HIF-1 α и экспрессия EGFR, EGFRvIII, PDGFR, VEGFR, CSF-1R, IGF-1R, SphK1-2 и S1P1-3, S1P5 и GRK5 на опухолевых клетках инициирует активацию PI3K, HGF/c-MET, HH/GLI1, WNT1-3a/ β -катенинового каскадов, способствующих пролиферации опухолевых клеток, рецидивам глиобlastомы и развитию фенотипа MDR.

Транскрипционные факторы и микроРНК

В рецидивирующих глиомах происходит активация FOXM1, TRIM24, HES иHEY транскрипционных факторов [55, 59, 198, 201], экспрессия которых повышает устойчивость глиобlastомы к химиотерапии [55, 58, 134]. Поскольку miR-9 усиливает экспрессию EGFR и в рецидивируемых опухолях отмечается активация EGFR/PTEN/Akt сигнального каскада, то экспрессия miR-9 может быть ассоциирована с рецидивом глиобlastомы [63, 202]. Напротив, снижение экспрессии miR-101 возникает в резистентных к TMZ клетках глиобlastом пациентов и коррелирует с их плохим прогнозом. Интересно, что сверхэкспрессия miR-101 через подавление GSK-3 β и метилирование промотора гена MGMT может повышать чувствительность устойчивых к TMZ опухолевых клеток [203]. МикроРНК могут ингибировать экспрессию онкогенов. Например, уровни экспрессии miR-205 в сыворотке крови у пациентов с глиомами (Gr III-IV, $n = 48$) были статистически значимо ($p < 0,001$)

ниже, чем у здоровых лиц. При этом показатели общей выживаемости у пациентов с глиобластомами и высоким уровнем miR-205 были выше (30 мес., $p < 0,01$), чем у больных с низким уровнем экспрессии (20 мес.) [204].

Следовательно, активация транскрипционных факторов FOXM1, TRIM24, HES и HEY происходит в рецидивирующих глиомах и сочетается с развитием их устойчивости к радио- и химиотерапии. Повышенная экспрессия miR-9 и сниженная экспрессия miR-101 коррелируют с прогрессированием опухоли и развитием MDR, а низкие уровни miR-205 ассоциированы с повышением общей выживаемости пациентов с глиобластомами.

Гены и белки

При прогрессировании глиом LN229 и U87 возникает сверхэкспрессия HOXA9 через PI3K сигнальный путь и TUBB3 посредством HIF-2 α , периостина, белков BRD2, BRD4 и E-кадгерина [183, 198, 205, 206]. Экспрессия указанных генов и белков коррелирует со степенью злокачественности и клинической стадией глиобластомы и обратно коррелирует с показателями общей выживаемости.

Заключение

В процессе пролиферации и развития MDR клеток глиобластомы активируются общие EGF/EGFR, FGF2/FGF2R, PDGF/PDGFR α -B, β -катенин/TCF4, STAT3, IGF-I,-II/IGF-IR -IIR, HIF-1 α и HIF-2 α /eIF3 ϵ сигнальные каскады. Усиливают пролиферацию и MDR глиобластомы и транскрипционные факторы IRF7, TRF2, TRIM24, ZEB1, ROBO1, c-MYB, FOXO3a, FOXM1. Белки TGF- β 1, GATA4, TRF2, EZH2 ингибируют деление клеток и развитие MDR, а микроРНК miR-9, miR-21, miR-130a, miR-130b, miR-218, miR-223, miR-328, miR-1225-5p, Let-7f усиливают пролиферацию и MDR клеток глиобластомы: экспрессия miR-101 и miR-198 ассоциирована с супрессией этих процессов и повышением чувствительности к TMZ.

При ангиогенезе и MDR в клетках глиобластомы происходит активация VEGF/VEGFR1-3, PI3K/AKT/mTOR, NOTCH/DLL4/CDK5, PDGF-C/c-MET/STAT3, HGF/c-MET/AKT, IGF/IGFR/MAPK/EZH2, IGF RTK/JNK/JUN, HIF-1 α /PI3K/, HIF2 α /miR-218 WNT/Gsk-3 β , S1P/ceramide, AMPK/mTOR/, FGFR1/FOXM1/MELK сигнальных каскадов, транскрипционных факторов EZH2, FOXO1, FOXM1 и FOXN3, TIE2 рецептора, CD34, рецептора гиалуроновой кислоты CD44, Ki67, металлопротеиназ MMP-2, MMP-9, MMP-12, коллагеназ CLG4 и CLG6. Указанные антиангио-

генные и апоптотические белки и ингибиторы TFPI-1, -2, PDGF/PDGFR α , BMP7 каскады сигнальной трансдукции усиливают химиочувствительность. Миграция, инвазия и метастазирование клеток глиобластомы сопровождается активацией HIF-1 α , EGF/EGFR/CX43, PI3K/Akt/ERK1/2, HGF/c-MET/Akt, JNK/ERK1/2/AP-1, Ca²⁺ сигнальных путей, транскрипционных факторов STAT-3, STAT-5, NF- κ B, KLF4, AP-1, ELF1, MEIS1, GFI1, металлопротеиназ MMP-2, MMP-9, адгезионных белков ADAM17, VHL, α V β 3, α V β 5, ГТФаз MERTK, RhoA, белков плотных контактов ZO-1, оклудина, кадгерина-5 и антиапоптотических Bcl-xL, сурвивина белков и MAGEA2. МикроРНК miR-148a, miR-30e, miR-494 также способствуют миграции и инвазии клеток глиобластомы. Напротив, экспрессия микроРНК, miR-22, miR-137, miR-145, miR-146a, miR-146b-5p, miR-181, miR-219-5p, miR-373, miR-373-3p, miR-374b, miR-491, miR-524-3p, и miR-524-5p, miR-564, miR-566, miR-615, белков FBW7, AJAP1, ингибитора-2 тканевого фактора (TFPI-2) и активация апоптотических белков, каспазы-9 и каспазы-3, Fas лиганда (FASL) FADD, BAX рецептора фактора некроза опухолей (TNFRSF1A) ассоциируются с ингибированием миграции и метастазирования глиобластомы. В рецидивирующих глиобластомах происходит активация EGF/EGFR, EGFRvIII, EGFR/PTEN/AKT, PDGF/PDGFR, JAK2/STAT3, Wnt1-3a/ β -катенин/TCF4, HGF/c-MET, TGF- β 2/HH/GLI1, GRK5/SphK1-2/S1P1-3, JAK2/STAT3, HIF-1 α /HIF-2 α , NOTCH сигнальных путей, FOXM1, TRIM24, HES и HEY транскрипционных факторов, белков HOXA9, β III-тубулина, периостина, BRD2, BRD4 и E-кадгерина.

Совершенствование в будущем диагностических биохимических, молекулярно-генетических технологий и методов исследования будет способствовать открытию новых генов, их полиморфизмов, рецепторных белков, транскрипционных факторов, а также изучению их роли в пролиферации, ангиогенезе, миграции, инвазии, метастазировании и развитии фенотипа MDR клеток глиобластомы. Более глубокое исследование молекулярно-генетических механизмов этих процессов даст возможность использовать новые гены, полиморфизмы и белки в качестве мишеней для разработки и создания новых таргетных противоопухолевых препаратов, высокочувствительных и специфических диагностических тестов, а также маркеров прогноза при комплексной или комбинированной терапии. Все эти мероприятия будут способствовать увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с глиобластомой, метастазами и рецидивами.

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.Н. Чернов* — написание текста рукописи; *Э.С. Галимова, О.В. Шамова* — полное редактирование рукописи.

Additional information

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Author contributions. All authors made a significant contribution to the study and the article preparation, as well as read and approved the final version before its publication. The largest contribution is distributed as follows: *A.N. Chernov* — writing the text of the manuscript; *E.S. Galimova, O.V. Shamova* — complete editing of the manuscript

Список литературы

- Griffin M., Khan R., Basu S. et al. Ion channels as therapeutic targets in high grade gliomas // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, No. 10. P. 3068. DOI: 10.3390/cancers12103068
- Sottoriva A., Spiteri I., Piccirillo S.G. et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110, No. 10. P. 4009–4014. DOI: 10.1073/pnas.1219747110
- Verhaak R.G.W., Hoadley K.A., Purdom E. et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1 // *Cancer Cell*. 2010. Vol. 17. P. 98–110. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020
- Wang Z., Zhang H., Xu S. et al. The adaptive transition of glioblastoma stem cells and its implications on treatments // *Signal Transduc. Target. Ther.* 2021. Vol. 6, No. 1. P. 124. DOI: 10.1038/s41392-021-00491-w
- Mesrati M.H., Behrooz A.B., Abuhamad A.Y., Syahir A. Understanding glioblastoma biomarkers: knocking a mountain with a hammer // *Cells*. 2020. Vol. 9, No. 5. P. 1236. DOI: 10.3390/cells9051236
- Suvà M.L., Tirosh I. The Glioma stem cell model in the era of single-cell genomics // *Cancer Cell*. 2020. Vol. 37, No. 5. P. 630–636. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.001
- Park J.C., Chang I.B., Ahn J.H. et al. Nerve growth factor stimulates glioblastoma proliferation through notch1 receptor signaling // *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2018. Vol. 61, No. 4. P. 441–449. DOI: 10.3340/jkns.2017.0219
- Watanabe T., Katayama Y., Kimura S., Yoshino A. Control of proliferation and survival of C6 glioma cells with modification of the nerve growth factor autocrine system // *J. Neurooncol.* 1999. Vol. 41, No. 2. P. 121–128. DOI: 10.1023/a:1006127624487
- Garofalo S., Porzia A., Mainiero F. et al. Environmental stimuli shape microglial plasticity in glioma // *Elife*. 2017. Vol. 6. P. e33415. DOI: 10.7554/eLife.33415
- Xiong J., Zhou L., Yang M. et al. ProBDNF and its receptors are upregulated in glioma and inhibit the growth of glioma cells *in vitro* // *Neuro. Oncol.* 2013. Vol. 15, No. 8. P. 990–1007. DOI: 10.1093/neuonc/not039
- Venkatesh H.S., Johung T.B., Caretti V. et al. Neuronal activity promotes glioma growth through neuropilin-3 secretion // *Cell*. 2015. Vol. 161. P. 803–816. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.012
- Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C. et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits // *Nature*. 2019. Vol. 573. P. 539–545. DOI: 10.1038/s41586-019-1563-y
- Taylor K.R., Barron T., Zhang H. et al. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity // *BioRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.11.04.467325
- Wang Y., Liu Y.Y., Chen M.B. et al. Neuronal-driven glioma growth requires Gai1 and Gai3 // *Theranostics*. 2021. Vol. 11, No. 17. P. 8535–8549. DOI: 10.7150/thno.61452
- Lawn S., Krishna N., Pisklakova A. et al. Neurotrophin signaling via TrkB and TrkC receptors promotes the growth of brain tumor-initiating cells // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290, No. 6. P. 3814–3824. DOI: 10.1074/jbc.M114.599373
- Wang T.-C., Luo S.-J., Chang S.-F. Bone morphogenetic protein 7 effect on human glioblastoma cell transmigration and migration // *Life (Basel)*. 2021. Vol. 11, No. 7. P. 708. DOI: 10.3390/life11070708
- Valter M.M., Wiestler O.D., Pietsche T. Differential control of VEGF synthesis and secretion in human glioma cells by IL-1 and EGF // *Int. J. Dev. Neurosci.* 1999. Vol. 17, No. 5–6. P. 565–577. DOI: 10.1016/s0736-5748(99)00048-9
- Krcek R., Matschke V., Theis V. et al. Vascular endothelial growth factor, irradiation, and axitinib have diverse effects on motility and proliferation of glioblastoma multiforme cells // *Front. Oncol.* 2017. Vol. 7. P. 182. DOI: 10.3389/fonc.2017.00182
- Audero E., Cascone I., Zanon I. et al. Expression of angiotensin-1 in human glioblastomas regulates tumor-induced angiogenesis: *in vivo* and *in vitro* studies // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21, No. 4. P. 536–541. DOI: 10.1161/01.atv.21.4.536
- Hu B., Guo P., Fang Q. et al. Angiotensin-2 induces human glioma invasion through the activation of matrix metalloproteinase-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100, No. 15. P. 8904–8909. DOI: 10.1073/pnas.1533394100
- Hu B., Jarzynka M.J., Guo P. et al. Angiotensin 2 induces glioma cell invasion by stimulating matrix metalloproteinase 2 expression through the alpha5beta1 integrin and focal adhesion kinase signaling pathway // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66, No. 2. P. 775–783. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1149
- Brunckhorst M.K., Wang H., Lu R., Yu Q. Angiotensin-4 Promotes Glioblastoma Progression by Enhancing Tumor Cell Viability and Angiogenesis // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70, No. 18. P. 7283–7293. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4125

23. Chen X.-C., Wei X.-T., Guan J.-H. et al. EGF stimulates glioblastoma metastasis by induction of matrix metalloproteinase-9 in an EGFR-dependent mechanism // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 39. P. 65969–65982. DOI: 10.18632/oncotarget.19622
24. Pudełek M., Król K., Catapano J. et al. Epidermal Growth Factor (EGF) augments the invasive potential of human glioblastoma multiforme cells via the activation of collaborative EGFR/ROS-dependent signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 10. P. 3605. DOI: 10.3390/ijms21103605
25. An Z., Aksoy O., Zheng T. et al. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies // *Oncogene*. 2018. Vol. 37. P. 1561–1575. DOI: 10.1038/s41388-017-0045-7
26. Garnett J., Chumbalkar V., Vaillant B. et al. Regulation of HGF expression by DeltaEGFR-mediated c-Met activation in glioblastoma cells // *Neoplasia*. 2013. Vol. 15, No. 1. P. 73–84. DOI: 10.1593/neo.121536
27. Jimenez-Pascual A., Siebzehnrubl F.A. Fibroblast growth factor receptor functions in glioblastoma // *Cells*. 2019. Vol. 8, No. 7. P. 715. DOI: 10.3390/cells8070715
28. Jimenez-Pascual A., Mitchell K., Siebzehnrubl F.A., Lathia J.D. FGF2: a novel druggable target for glioblastoma? // *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2020. Vol. 24, No. 4. P. 311–318. DOI: 10.1080/14728222.2020.1736558
29. Tiong K.H., Mah L.Y., Leong C.O. Functional roles of fibroblast growth factor receptors (FGFRs) signaling in human cancers // *Apoptosis*. 2013. Vol. 18, No. 12. P. 1447–1468. DOI: 10.1007/s10495-013-0886-7
30. Tirrò E., Massimino M., Romano C. et al. Prognostic and therapeutic roles of the insulin growth factor system in glioblastoma // *Front. Oncol.* 2021. Vol. 10. P. 612385. DOI: 10.3389/fonc.2020.612385
31. Maris C., D'Haene N., Trepant A.L. et al. IGF-IR: a new prognostic biomarker for human glioblastoma // *Br. J. Cancer*. 2015. Vol. 113, No. 5. P. 729–737. DOI: 10.1038/bjc.2015.242
32. Simpson A.D., Soo Y.W.J., Rieunier G. et al. Type 1 IGF receptor associates with adverse outcome and cellular radioresistance in paediatric high-grade glioma // *Br. J. Cancer*. 2020. Vol. 122, No. 5. P. 624–629. DOI: 10.1038/s41416-019-0677-1
33. Cruickshanks N., Zhang Y., Yuan F. et al. Role and therapeutic targeting of the HGF/MET pathway in glioblastoma // *Cancers (Basel)*. 2017. Vol. 9, No. 7. P. 87. DOI: 10.3390/cancers9070087
34. Navis A.C., van Lith S.A., van Duijnhoven S.M. et al. Identification of a novel MET mutation in high-grade glioma resulting in an auto-active intracellular protein // *Acta Neuropathol.* 2015. Vol. 130. P. 131–144. DOI: 10.1007/s00401-015-1420-5
35. Cantanhede I.G., de Oliveira J.R.M. PDGF family expression in glioblastoma multiforme: data compilation from Ivy Glioblastoma Atlas Project Database // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, No. 1. P. 15271. DOI: 10.1038/s41598-017-15045-w
36. Bohm A.K., DePetro J., Binding C.E. et al. *In vitro* modeling of glioblastoma initiation using PDGF-AA and p53-null neural progenitors // *Neuro. Oncol.* 2020. Vol. 22, No. 8. P. 1150–1161. DOI: 10.1093/neuonc/noaa093
37. Clara C.A., Marie S.K., de Almeida J.R. et al. Angiogenesis and expression of PDGF-C, VEGF, CD105 and HIF-1 α in human glioblastoma // *Neuropathology*. 2014. Vol. 34, No. 4. P. 343–352. DOI: 10.1111/ neurop.12111
38. Di Tomaso E., London N., Fuja D. et al. PDGF-C induces maturation of blood vessels in a model of glioblastoma and attenuates the response to anti-VEGF treatment // *PLoS One*. 2009. Vol. 4, No. 4. P. e5123. DOI: 10.1371/journal.pone.0005123
39. Guérit E., Arts F., Dachy G. et al. PDGF receptor mutations in human diseases // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. Vol. 78, No. 8. P. 3867–3881. DOI: 10.1007/s00018-020-03753-y
40. Dico A.L., Martelli C., Diceglio C. et al. Hypoxia-inducible factor-1 α activity as a switch for glioblastoma responsiveness to temozolomide // *Front. Oncol.* 2018. Vol. 8. P. 249. DOI: 10.3389/fonc.2018.00249
41. Renfrow J.J., Soike M.H., West J.L. et al. Attenuating hypoxia driven malignant behavior in glioblastoma with a novel hypoxia-inducible factor 2 alpha inhibitor // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, No. 1. P. 15195. DOI: 10.1038/s41598-020-72290-2
42. Cornelison R.C., Brennan C.E., Kingsmore K.M., Munson J.M. Convective forces increase CXCR4-dependent glioblastoma cell invasion in GL261 murine model // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. P. 17057. DOI: 10.1038/s41598-018-35141-9
43. Chao M., Liu N., Sun Z. et al. TGF- β signaling promotes glioma progression through stabilizing Sox9 // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 11. P. 592080. DOI: 10.3389/fimmu.2020.592080
44. Yang R., Li X., Wu Y. et al. EGFR activates GDH1 transcription to promote glutamine metabolism through MEK/ERK/ELK1 pathway in glioblastoma // *Oncogene*. 2020. Vol. 39, No. 14. P. 2975–2986. DOI: 10.1038/s41388-020-1199-2
45. Pace K.R., Dutt R., Galileo D.S. Exosomal L1CAM stimulates glioblastoma cell motility, proliferation, and invasiveness // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No. 16. P. 3982. DOI: 10.3390/ijms20163982
46. Lee Y., Lee J.K., Ahn S. et al. WNT signaling in glioblastoma and therapeutic opportunities // *Lab. Invest.* 2016. Vol. 96, No. 2. P. 137–150. DOI: 10.1038/labinvest.2015.140
47. Cenciarelli C., Marei H.E., Felsani A. et al. PDGFR α depletion attenuates glioblastoma stem cells features by modulation of STAT3, RB1 and multiple oncogenic signals // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, No. 33. P. 53047–53063. DOI: 10.18632/oncotarget.10132
48. Gong Y., Ma Y., Sinyuk M. et al. Insulin-mediated signaling promotes proliferation and survival of glioblastoma through Akt activation // *Neuro. Oncol.* 2016. Vol. 18, No. 1. P. 48–57. DOI: 10.1093/neuonc/nov096
49. Oliva C.R., Halloran B., Hjelmeland A.B. et al. IGF1R controls the expansion of chemoresistant glioblastoma through paracrine IGF2/IGF-1R signaling // *Cell. Commun. Signal.* 2018. Vol. 16, No. 1. P. 61. DOI: 10.1186/s12964-018-0273-7
50. Sesen J., Cammas A., Scotland S.J. et al. Int6/eIF3e is essential for proliferation and survival of human glioblastoma cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, No. 2. P. 2172–2190. DOI: 10.3390/ijms15022172
51. Pan P.C., Magge R.S. Mechanisms of EGFR Resistance in Glioblastoma // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No. 22. P. 8471. DOI: 10.3390/ijms21228471
52. Radin D.P., Patel P. BDNF: an oncogene or tumor suppressor? // *Anticancer Res.* 2017. Vol. 37, No. 8. P. 3983–3990. DOI: 10.21873/anticancer.11783
53. Nie E., Jin X., Miao F. et al. TGF- β 1 modulates temozolomide resistance in glioblastoma via altered microRNA processing and elevated MGMT // *Neuro. Oncol.* 2021. Vol. 23, No. 3. P. 435–446. DOI: 10.1093/neuonc/noaa198

54. Bai Y., Lathia J.D., Zhang P. et al. Molecular targeting of TRF2 suppresses the growth and tumorigenesis of glioblastoma stem cells // *Glia*. 2014. Vol. 62, No. 10. P. 1687–1698. DOI: 10.1002/glia.22708
55. Zhang L.-H., Yin A.-A., Cheng J.-X. et al. TRIM24 promotes glioma progression and enhances chemoresistance through activation of the PI3K/Akt signaling pathway // *Oncogene*. 2015. Vol. 34, No. 5. P. 600–610. DOI: 10.1038/ncr.2013.593
56. Yu Z., Chen Y., Wang S. et al. Inhibition of NF- κ B results in anti-glioma activity and reduces temozolomide-induced chemoresistance by down-regulating MGMT gene expression // *Cancer Lett*. 2018. Vol. 428. P. 77–89. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.033
57. Edwards L.A., Kim S., Madany M. et al. ZEB1 is a transcription factor that is prognostic and predictive in diffuse gliomas // *Front. Neurol*. 2019. Vol. 9. P. 1199. DOI: 10.3389/fneur.2018.01199
58. Xu K., Zhang Z., Pei H. et al. FoxO3a induces temozolomide resistance in glioblastoma cells via the regulation of β -catenin nuclear accumulation // *Oncol. Rep*. 2017. Vol. 37, No. 4. P. 2391–2397. DOI: 10.3892/or.2017.5459
59. Zhang X., Lv Q.L., Huang Y.T. et al. Akt/FoxM1 signaling pathway-mediated upregulation of MYBL2 promotes progression of human glioma // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2017. Vol. 36. P. 105. DOI: 10.1186/s13046-017-0573-6
60. Zhang C., Han X., Xu X. et al. FoxM1 drives ADAM17/EGFR activation loop to promote mesenchymal transition in glioblastoma // *Cell Death Dis*. 2018. Vol. 9. P. 469. DOI: 10.1038/s41419-018-0482-4
61. Kim J.-K., Jin X., Ham S.W. et al. IRF7 promotes glioma cell invasion by inhibiting AGO2 expression // *Tumor Biol*. 2015. Vol. 36, No. 7. P. 5561–5569. DOI: 10.1007/s13277-015-3226-4
62. Agnihotri S., Wolf A., Munoz D.M. et al. A GATA4-regulated tumor suppressor network represses formation of malignant human astrocytomas // *J. Exp. Med*. 2011. Vol. 208, No. 4. P. 689–702. DOI: 10.1084/jem.20102099
63. Wu Z., Wang L., Li G. et al. Increased expression of microRNA-9 predicts an unfavorable prognosis in human glioma // *Mol. Cell. Biochem*. 2013. Vol. 384, No. 1–2. P. 263–268. DOI: 10.1007/s11010-013-1805-5
64. Wang G., Wang J.J., Tang H.M. et al. Targeting strategies on miRNA-21 and PDCD4 for glioblastoma // *Arch. Biochem. Biophys*. 2015. Vol. 580. P. 64–74. DOI: 10.1016/j.abb.2015.07.001
65. Cheng Q., Ma X., Cao H. et al. Role of miR-223/paired box 6 signaling in temozolomide chemoresistance in glioblastoma multiforme cells // *Mol. Med. Rep*. 2017. Vol. 15, No. 2. P. 597–604. DOI: 10.3892/mmr.2016.6078
66. Mathew L.K., Skuli N., Mucaj V. et al. MiR-218 opposes a critical RTK-HIF pathway in mesenchymal glioblastoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, No. 1. P. 291–296. DOI: 10.1073/pnas.1314341111
67. Wang Z., Li Z., Fu Y. et al. MiRNA-130a-3p inhibits cell proliferation, migration, and TMZ resistance in glioblastoma by targeting Sp1 // *Am. J. Transl. Res*. 2019. Vol. 11, No. 12. P. 7272–7285.
68. Gao Y.-T., Chen X.-B., Liu H.-L. Up-regulation of miR-370-3p restores glioblastoma multiforme sensitivity to temozolomide by influencing MGMT expression // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 6. P. 32972. DOI: 10.1038/srep32972
69. Tian T., Mingyi M., Qiu X. et al. MicroRNA-101 reverses temozolomide resistance by inhibition of GSK3 β in glioblastoma // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, No. 48. P. 79584–79595. DOI: 10.18632/oncotarget.12861
70. 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
71. Wang G.-H., Wang L.-Y., Zhang C. et al. MiR-1225-5p acts as tumor suppressor in glioblastoma via targeting FNDC3B // *Open Med. (Wars)*. 2020. Vol. 15, No. 1. P. 872–881. DOI: 10.1515/med-2020-0156
72. Tanaka S., Kobayashi I., Oka H. et al. Drug-resistance gene expression and progression of astrocytic tumors // *Brain Tumor Pathol*. 2001. Vol. 18, No. 2. P. 131–137. DOI: 10.1007/BF02479426
73. Hegge B., Sjøttem E., Mikkola I. Generation of a PAX6 knockout glioblastoma cell line with changes in cell cycle distribution and sensitivity to oxidative stress // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 496. DOI: 10.1186/s12885-018-4394-6
74. Talamillo A., Grande L., Ruiz-Ontañón P. et al. ODZ1 allows glioblastoma to sustain invasiveness through a Myc-dependent transcriptional upregulation of RhoA // *Oncogene*. 2017. Vol. 36, No. 12. P. 1733–1744. DOI: 10.1038/ncr.2016.341
75. Xia L., Huang Q., Nie D. et al. PAX3 is overexpressed in human glioblastomas and critically regulates the tumorigenicity of glioma cells // *Brain Res*. 2013. Vol. 1521. P. 68–78. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.05.021
76. Pojo M., Gonçalves C.S., Xavier-Magalhães A. et al. A transcriptomic signature mediated by HOXA9 promotes human glioblastoma initiation, aggressiveness and resistance to temozolomide // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, No. 10. P. 7657–7674. DOI: 10.18632/oncotarget.3150
77. Moiseeva N.I., Susova O.Y., Mitrofanov A.A. et al. Connection between proliferation rate and temozolomide sensitivity of primary glioblastoma cell culture and expression of YB-1 and LRP/MVP // *Biochem. (Mosc)*. 2016. Vol. 81, No. 6. P. 628–635. DOI: 10.1134/S0006297916060109
78. Cao Y., Li X., Kong S. et al. CDK4/6 inhibition suppresses tumour growth and enhances the effect of temozolomide in glioma cells // *J. Cell Mol. Med*. 2020. Vol. 24, No. 9. P. 5135–5145. DOI: 10.1111/jcmm.15156
79. Farhad M., Rolig A.S., Redmond W.L. The role of Galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression within the tumor microenvironment // *Oncoimmunology*. 2018. Vol. 7, No. 6. P. e1434467. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1434467
80. Wang H., Song X., Huang Q. et al. LGALS3 promotes treatment resistance in glioblastoma and is associated with tumor risk and prognosis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2019. Vol. 28, No. 4. P. 760–769. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0638
81. Zhang M., Zhao Y., Zhao J. et al. Impact of AKAP6 polymorphisms on Glioma susceptibility and prognosis // *BMC Neurol*. 2019. Vol. 19. P. 296. DOI: 10.1186/s12883-019-1504-2
82. Mellai M., Cattaneo M., Storaci A.M. et al. SEL1L SNP rs12435998, a predictor of glioblastoma survival and response to radio-chemotherapy // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, No. 14. P. 12452–12467. DOI: 10.18632/oncotarget.3611
83. Riboni L., Hadi L.A., Navone S.E. et al. Sphingosine-1-phosphate in the tumor microenvironment: a signaling hub regulating cancer hallmarks // *Cells*. 2020. Vol. 9, No. 2. P. 337. DOI: 10.3390/cells9020337

84. Chen D. Tumor formation and drug resistance properties of human glioblastoma side population cells // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 11, No. 6. P. 4309–4314. DOI: 10.3892/mmr.2015.3279
85. Kaneko S., Nakatani Y., Takezaki T. et al. Ceacam1L modulates STAT3 signaling to control the proliferation of glioblastoma-initiating cells // *Cancer Res.* 2015. Vol. 75, No. 19. P. 4224–4234. DOI: 10.3892/mmr.2015.3279
86. 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
87. Afghani N., Mehta T., Wang J. et al. Microtubule actin cross-linking factor 1, a novel target in glioblastoma // *Int. J. Oncol.* 2017. Vol. 50, No. 1. P. 310–316. DOI: 10.3892/ijo.2016.3798
88. Guerrero P.A., Yin W., Camacho L. et al. Oncogenic role of Merlin/NF2 in glioblastoma // *Oncogene.* 2015. Vol. 34, No. 20. P. 2621–2630. DOI: 10.1038/ncr.2014.185
89. Xie Z., Janczyk P.Ł., Zhang Y. et al. A cytoskeleton regulator AVIL drives tumorigenesis in glioblastoma // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. P. 3457. DOI: 10.1038/s41467-020-17279-1
90. Noh H., Yan J., Hong S. et al. Discovery of cell surface vimentin targeting mAb for direct disruption of GBM tumor initiating cells // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, No. 44. P. 72021–72032. DOI: 10.18632/oncotarget.12458
91. Zhao J., Zhang L., Dong X. et al. High expression of vimentin is associated with progression and a poor outcome in glioblastoma // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2018. Vol. 26, No. 5. P. 337–344. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000420
92. Satelli A., Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy // *Cell. Mol. Life Sci.* 2011. Vol. 68, No. 18. P. 3033–3046. DOI: 10.1007/s00018-011-0735-1
93. Zottel A., Jovčevska I., Šamec N., Komel R. Cytoskeletal proteins as glioblastoma biomarkers and targets for therapy: A systematic review // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021. Vol. 160. P. 103283. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103283
94. Ahir B.K., Engelhard H.H., Lakka S.S. Tumor development and angiogenesis in adult brain tumor: glioblastoma // *Mol. Neurobiol.* 2020. Vol. 57. P. 2461–2478. DOI: 10.1007/s12035-020-01892-8
95. Carmeliet P., Jain R.K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011. Vol. 10, No. 6. P. 417–427. DOI: 10.1038/nrd3455
96. Loureiro L.V.M., Neder L., Callegaro-Filho D. et al. The immunohistochemical landscape of the VEGF family and its receptors in glioblastomas // *Surg. Exp. Pathol.* 2020. Vol. 3. P. 9. DOI: 10.1186/s42047-020-00060-5
97. 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
98. Krishnan S., Szabo E., Burghardt I. et al. Modulation of cerebral endothelial cell function by TGF- β in glioblastoma: VEGF-dependent angiogenesis versus endothelial mesenchymal transition // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, No. 26. P. 22480–22495. DOI: 10.18632/oncotarget.4310
99. Ichikawa K., Watanabe Miyano S., Minoshima Y. et al. Activated FGF2 signaling pathway in tumor vasculature is essential for acquired resistance to anti-VEGF therapy // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 2939. DOI: 10.1038/s41598-020-59853-z
100. Goldman C.K., Kim J., Wong W.L. et al. Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology // *Mol. Biol. Cell.* 1993. Vol. 4, No. 1. P. 121–133. DOI: 10.1091/mbc.4.1.121
101. Krishnan S., Szabo E., Burghardt I. et al. Modulation of cerebral endothelial cell function by TGF- β in glioblastoma: VEGF-dependent angiogenesis versus endothelial mesenchymal transition // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, No. 26. P. 22480–22495. DOI: 10.18632/oncotarget.4310
102. Kessler T., Sahm F., Blaes J. et al. Glioma cell VEGFR-2 confers resistance to chemotherapeutic and antiangiogenic treatments in PTEN-deficient glioblastoma // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, No. 31. P. 31050–31068. DOI: 10.18632/oncotarget.2910
103. Serban F., Daianu O., Tataranu L.G. et al. Silencing of epidermal growth factor, latrophilin and seven transmembrane domain-containing protein 1 (ELTD1) via siRNA-induced cell death in glioblastoma // *J. Immunoassay Immunochem.* 2017. Vol. 38, No. 1. P. 21–33. DOI: 10.1080/15321819.2016.1209217
104. Yuan G., Yan S., Xue H. et al. JSI-124 suppresses invasion and angiogenesis of glioblastoma cells *in vitro* // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No. 3. P. e0118894. DOI: 10.1371/journal.pone.0118894
105. Chang N., Ahn S.H., Kong D.S. et al. The role of STAT3 in glioblastoma progression through dual influences on tumor cells and the immune microenvironment // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. Vol. 451. P. 53–65. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.004
106. Li J.L., Sainson R.C., Oon C.E. et al. DLL4-Notch signaling mediates tumor resistance to anti-VEGF therapy *in vivo* // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71, No. 18. P. 6073–6083. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1704
107. Hochart A., Leblond P., Le Bourhis X. et al. MET receptor inhibition: Hope against resistance to targeted therapies? // *Bull. Cancer.* 2017. Vol. 104, No. 2. P. 157–166. (In French). DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.10.014
108. Chen L., Feng P., Li S. et al. Effect of hypoxia-inducible factor-1 α silencing on the sensitivity of human brain glioma cells to doxorubicin and etoposide // *Neurochem. Res.* 2009. Vol. 34, No. 5. P. 984–990. DOI: 10.1007/s11064-008-9864-9
109. Muh C.R., Joshi S., Singh A.R. et al. PTEN status mediates 2ME2 anti-tumor efficacy in preclinical glioblastoma models: role of HIF1 α suppression // *J. Neurooncol.* 2014. Vol. 116, No. 1. P. 89–97. DOI: 10.1007/s11060-013-1283-3
110. Jimenez-Pascual A., Siebzehrubl F.A. Fibroblast growth factor receptor functions in glioblastoma // *Cells.* 2019. Vol. 8, No. 7. P. 715. DOI: 10.3390/cells8070715
111. Hierro C., Rodon J., Taberner J. Fibroblast growth factor (FGF) receptor/FGF inhibitors: novel targets and strategies for optimization of response of solid tumors // *Semin. Oncol.* 2015. Vol. 42, No. 6. P. 801–819. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.027
112. Hsieh A., Ellsworth R., Hsieh D. Hedgehog/GLI1 regulates IGF dependent malignant behaviors in glioma stem cells // *J. Cell. Physiol.* 2011. Vol. 226, No. 4. P. 1118–1127. DOI: 10.1002/jcp.22433
113. Cherepanov S.A., Baklaushev V.P., Gabashvili A.N. et al. Hedgehog signaling in the pathogenesis of neuro-oncology diseases

- es // *Biomed. Khim.* 2015. Vol. 61, No. 3. P. 332–342. (In Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20156103332
114. Tirrò E., Massimino M., Romano C. et al. Prognostic and therapeutic roles of the insulin growth factor system in glioblastoma // *Front. Oncol.* 2021. Vol. 10. P. 612385. DOI: 10.3389/fonc.2020.612385
 115. Martin V., Xu J., Pabbisetty S.K. et al. Tie2-mediated multidrug resistance in malignant gliomas is associated with upregulation of ABC transporters // *Oncogene.* 2009. Vol. 28, No. 24. P. 2358–2363. DOI: 10.1038/onc.2009.103
 116. Di Tomaso E., Snuderl M., Kamoun W.S. et al. Glioblastoma recurrence after cediranib therapy in patients: lack of “rebound” revascularization as mode of escape // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71, No. 1. P. 19–28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2602
 117. Ma Y., Yuan R.-Q., Fan S. et al. Identification of genes that modulate sensitivity of U373MG glioblastoma cells to cisplatin // *Anticancer Drugs.* 2006. Vol. 17, No. 7. P. 733–751. DOI: 10.1097/01.cad.0000217429.67455.18
 118. Yadav V.N., Zamlar D., Baker G.J. et al. CXCR4 increases in-vivo glioma perivascular invasion, and reduces radiation induced apoptosis: A genetic knockdown study // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 83701–83719. DOI: 10.18632/oncotarget.13295
 119. Gatti M., Pattarozzi A., Bajetto A. et al. Inhibition of CXCL12/CXCR4 autocrine/paracrine loop reduces viability of human glioblastoma stem-like cells affecting self-renewal activity // *Toxicology.* 2013. Vol. 314, No. 2–3. P. 209–220. DOI: 10.1016/j.tox.2013.10.003
 120. Yin D., Chen W., O’Kelly J. et al. Connective tissue growth factor associated with oncogenic activities and drug resistance in glioblastoma multiforme // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 127, No. 10. P. 2257–2267. DOI: 10.1002/ijc.25257
 121. Dai D., Huang W., Lu Q. et al. miR-24 regulates angiogenesis in gliomas // *Mol. Med. Rep.* 2018. Vol. 18, No. 1. P. 358–368. DOI: 10.3892/mmr.2018.8978
 122. Smits M., Wurdinger T., van het Hof B. et al. Myc-associated zinc finger protein (MAZ) is regulated by miR-125b and mediates VEGF-induced angiogenesis in glioblastoma // *FASEB J.* 2012. Vol. 26, No. 6. P. 2639–2647. DOI: 10.1096/fj.11-202820
 123. Wang Q., Xu B., Du J. et al. MicroRNA-139-5p/Ftt1/Wnt/ β -catenin regulatory crosstalk modulates the progression of glioma // *Int. J. Mol. Med.* 2018. Vol. 41, No. 4. P. 2139–2149. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3439
 124. Duncan C.G., Killela P.J., Payne C.A. et al. Integrated genomic analyses identify *ERRF1* and *TACC3* as glioblastoma-targeted genes // *Oncotarget.* 2010. Vol. 1, No. 4. P. 265–277. DOI: 10.18632/oncotarget.137
 125. Wang L., Shi Z.-M., Jiang C.-F. et al. MiR-143 acts as a tumor suppressor by targeting N-RAS and enhances temozolomide-induced apoptosis in glioma // *Oncotarget.* 2014. Vol. 5. P. 5416. DOI: 10.18632/oncotarget.2116
 126. Chen K.-C., Chen P.-H., Ho K.-H. et al. IGF-1-enhanced miR-513a-5p signaling desensitizes glioma cells to temozolomide by targeting the NEDD4L-inhibited Wnt/ β -catenin pathway // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, No. 12. P. e0225913. DOI: 10.1371/journal.pone.0225913
 127. Zeng A., Yin J., Li Y. et al. miR-129-5p targets Wnt5a to block PKC/ERK/NF- κ B and JNK pathways in glioblastoma // *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9, No. 3. P. 394. DOI: 10.1038/s41419-018-0343-1
 128. Balandeh E., Mohammadshafie K., Mahmoudi Y. et al. Roles of non-coding RNAs and angiogenesis in glioblastoma // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 716462. DOI: 10.3389/fcell.2021.716462
 129. Mathew L.K., Huangyang P., Mucaj V. et al. Feedback circuitry between miR-218 repression and RTK activation in glioblastoma // *Sci. Signal.* 2015. Vol. 8, No. 375. P. ra42. DOI: 10.1126/scisignal.2005978
 130. Smits M., Nilsson J., Mir S.E. et al. miR-101 is down-regulated in glioblastoma resulting in EZH2-induced proliferation, migration, and angiogenesis // *Oncotarget.* 2010. Vol. 1, No. 8. P. 710–720. DOI: 10.18632/oncotarget.205
 131. Sun J., Zheng G., Gu Z., Guo Z. MiR-137 inhibits proliferation and angiogenesis of human glioblastoma cells by targeting EZH2 // *J. Neurooncol.* 2015. Vol. 122. P. 481–489. DOI: 10.1007/s11060-015-1753-x
 132. Zhang J., Chen L., Han L. et al. EZH2 is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in glioblastoma // *Cancer Lett.* 2015. Vol. 356, No. 2PtB. P. 929–936. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.003
 133. Tian J.-H., Mu L.-J., Wang M.-Y. et al. FOXM1-dependent transcriptional regulation of EZH2 induces proliferation and progression in prostate cancer // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2021. Vol. 21, No. 14. P. 1835–1841. DOI: 10.2174/1871520620666200731161810
 134. Gouzé-Andersson V., Ghérardi M.-J., Lemarié A. et al. FGFR1/FOXM1 pathway: a key regulator of glioblastoma stem cells radioresistance and a prognosis biomarker // *Oncotarget.* 2018. Vol. 9. P. 31637–31649. DOI: 10.18632/oncotarget.25827
 135. Zaman N., Dass S.S., Parcq P. et al. The KDR (VEGFR-2) genetic polymorphism Q472H and c-KIT polymorphism M541L are associated with more aggressive behaviour in astrocytic gliomas // *Cancer Genomics Proteomics.* 2020. Vol. 17, No. 6. P. 715–727. DOI: 10.21873/cgp.20226
 136. Yu X., Sun N.R., Jang H.T. et al. Associations between EGFR gene polymorphisms and susceptibility to glioma: a systematic review and meta-analysis from GWAS and case-control studies // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, No. 49. P. 86877–86885. DOI: 10.18632/oncotarget.21011
 137. Zhao Y., Wang H., He C. Drug resistance of targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer harbored EGFR mutation. From mechanism analysis to clinical strategy // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021. Vol. 147, No. 12. P. 3653–3664. DOI: 10.1007/s00432-021-03828-8
 138. Saleem H., Kulsoom Abdul U., Küçükosmanoglu A. et al. The Ticking clock of EGFR therapy resistance in glioblastoma: target independence or target compensation // *Drug Resist. Updat.* 2019. Vol. 43. P. 29–37. DOI: 10.1016/j.drug.2019.04.002
 139. Ma Y., Tang N., Thompson R.C. InsR/IGF1R pathway mediates resistance to EGFR inhibitors in glioblastoma // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22. P. 1767–1776. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1677
 140. Akhavan D., Pourzia A.L., Nourian A.A. et al. De-repression of PDGFR β transcription promotes acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in glioblastoma patients // *Cancer Discov.* 2013. Vol. 3, No. 5. P. 534–547. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0502
 141. Song K., Yuan Y., Lin Y. et al. ERBB3, IGF1R, and TGFBR2 expression correlate with PDGFR expression in glioblastoma

- and participate in PDGFR inhibitor resistance of glioblastoma cells // *Am. J. Cancer Res.* 2018. Vol. 8, No. 5. P. 792–809.
142. Almiron Bonnin D.A., Ran C., Havrda M.C. Insulin-mediated signaling facilitates resistance to PDGFR inhibition in proneural hPDGFB-driven gliomas // *Mol. Cancer Ther.* 2017. Vol. 16. P. 705–716. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0616
 143. Pullen N.A., Pickford A.R., Perry M.M. et al. Current insights into matrix metalloproteinases and glioma progression: transcending the degradation boundary // *Metalloproteinases in Medicine.* 2018. Vol. 2018, No. 5. P. 13–30. DOI: 10.2147/MNM.S105123
 144. Xu S., Xu H., Wang W. et al. The role of collagen in cancer: from bench to bedside // *J. Transl. Med.* 2019. Vol. 17. P. 309. DOI: 10.1186/s12967-019-2058-1
 145. Mooney K.L., Choy W., Sidhu S. et al. The role of CD44 in glioblastoma multiforme // *J. Clin. Neurosci.* 2016. Vol. 34. P. 1–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.05.012
 146. Urbantat R.M., Blank A., Kremenetskaia I. The CXCL2/IL8/CXCR2 pathway is relevant for brain tumor malignancy and endothelial cell function // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 5. P. 2634. DOI: 10.3390/ijms22052634
 147. Bordji K., Grandval A., Cuhna-Alves L. et al. Hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α), but not HIF-1 α , is essential for hypoxic induction of class III β -tubulin expression in human glioblastoma cells // *FEBS J.* 2014. Vol. 281, No. 23. P. 5220–5236. DOI: 10.1111/febs.13062
 148. 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 // *Neurooncol.* 2012. Vol. 14, No. 10. P. 1227–1238. DOI: 10.1093/neuonc/nos195
 149. Zhang L., Yang H., Zhang W. et al. Clk1 -regulated aerobic glycolysis is involved in gliomas chemoresistance // *J. Neurochem.* 2017. Vol. 142, No. 4. P. 574–588. DOI: 10.1111/jnc.14096
 150. Kang W., Kim S.H., Cho H.J. et al. Talin1 targeting potentiates anti-angiogenic therapy by attenuating invasion and stem-like features of glioblastoma multiforme // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, No. 29. P. 27239–27251. DOI: 10.18632/oncotarget.4835
 151. Matini A.H., Naeini M.M., Kashani H.H. et al. Evaluation of Nestin and EGFR in patients with glioblastoma multiforme in a public hospital in Iran // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020. Vol. 21, No. 10. P. 2889–2894. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.10.2889
 152. Ahmed E.M., Bandopadhyay G., Coyle B., Grabowska A. A HIF-independent, CD133-mediated mechanism of cisplatin resistance in glioblastoma cells // *Cell Oncol. (Dordr).* 2018. Vol. 41, No. 3. P. 319–328. DOI: 10.1007/s13402-018-0374-8
 153. Suvasini R., Shruti B., Thota B. et al. Insulin growth factor-2 binding protein 3 (IGF2BP3) is a glioblastoma-specific marker that activates phosphatidylinositol 3-kinase/mitogen-activated protein kinase (PI3K/MAPK) pathways by modulating IGF-2 // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, No. 29. P. 25882–25890. DOI: 10.1074/jbc.M110.178012
 154. Womeldorff M., Gillespie D., Jensen R.L. Hypoxia-inducible factor-1 and associated upstream and downstream proteins in the pathophysiology and management of glioblastoma // *Neurosurg. Focus.* 2014. Vol. 37, No. 6. P. E8. DOI: 10.3171/2014.9.focus14496
 155. Chen X.-C., Wei X.-T., Guan J.-H. et al. EGF stimulates glioblastoma metastasis by induction of matrix metalloproteinase-9 in an EGFR-dependent mechanism // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, No. 39. P. 65969–65982. DOI: 10.18632/oncotarget.19622
 156. Rogers A.E., Le J.P., Sather S. et al. Mer receptor tyrosine kinase inhibition impedes glioblastoma multiforme migration and alters cellular morphology // *Oncogene.* 2012. Vol. 31, No. 38. P. 4171–4181. DOI: 10.1038/onc.2011.588
 157. Wang Y., Moncayo G., Morin P. et al. Mer receptor tyrosine kinase promotes invasion and survival in glioblastoma multiforme // *Oncogene.* 2013. Vol. 32. P. 872–882. DOI: 10.1038/onc.2012.104
 158. Wislet S., Vandervelden G., Rogister B. From neural crest development to cancer and vice versa: How p75 NTR and (Pro)neurotrophins could act on cell migration and invasion? // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. Vol. 11. P. 244. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00244
 159. Yang W., Wu P.F., Ma J.X. et al. Sortilin promotes glioblastoma invasion and mesenchymal transition through GSK-3 β / β -catenin/twist pathway // *Cell Death Dis.* 2019. Vol. 10. P. 208. DOI: 10.1038/s41419-019-1449-9
 160. Brown M.C., Staniszewska I., Lazarovici P. et al. Regulatory effect of nerve growth factor in $\alpha 9 \beta 1$ integrin-dependent progression of glioblastoma // *Neuro. Oncol.* 2008. Vol. 10, No. 6. P. 968–980. DOI: 10.1215/15228517-2008-047
 161. Qi Q., He K., Liu X. et al. Disrupting the PIKE-A/Akt interaction inhibits glioblastoma cell survival, migration, invasion and colony formation // *Oncogene.* 2013. Vol. 32, No. 8. P. 1030–1040. DOI: 10.1038/onc.2012.109
 162. So J.-S., Kim H., Han K.-S. Mechanisms of invasion in glioblastoma: extracellular matrix, Ca²⁺ signaling, and glutamate // *Front. Cell Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 663092. DOI: 10.3389/fncel.2021.663092
 163. Raychaudhuri B., Han Y., Lu T. et al. Aberrant constitutive activation of nuclear factor κ B in glioblastoma multiforme drives invasive phenotype // *J. Neurooncol.* 2007. Vol. 85, No. 1. P. 39–47. DOI: 10.1007/s11060-007-9390-7
 164. Shan Q., Li S., Cao Q. et al. Inhibition of chromosomal region maintenance 1 suppresses the migration and invasion of glioma cells via inactivation of the STAT3/MMP2 signaling pathway // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2020. Vol. 24, No. 3. P. 193–201. DOI: 10.4196/kjpp.2020.24.3.193
 165. Brantley E.C., Benveniste E.N. Signal transducer and activator of transcription-3: a molecular hub for signaling pathways in gliomas // *Mol. Cancer Res.* 2008. Vol. 6, No. 5. P. 675–684. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2180
 166. Cheng M., Zeng Y., Zhang T. et al. Transcription factor ELF1 activates MEIS1 transcription and then regulates the GF11/FBW7 axis to promote the development of glioma // *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2020. Vol. 23. P. 418–430. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.10.015
 167. Ma J., Wang P., Liu Y. et al. Krüppel-like factor 4 regulates blood-tumor barrier permeability via ZO-1, occludin and claudin-5 // *J. Cell. Physiol.* 2014;229(7):916–926. DOI: 10.1002/jcp.24523
 168. Chen H., Lu Q., Fei X. et al. miR-22 inhibits the proliferation, motility, and invasion of human glioblastoma cells by directly targeting SIRT1 // *Tumour Biol.* 2016. Vol. 37, No. 5. P. 6761–6768. DOI: 10.1007/s13277-015-4575-8
 169. Chakrabarti M., Ray S.K. Direct transfection of miR-137 mimics is more effective than DNA demethylation of miR-137 promoter to augment anti-tumor mechanisms of delphinidin in human glioblastoma U87MG and LN18 cells // *Gene.* 2015. Vol. 573, No. 1. P. 141–152. DOI: 10.1016/j.gene.2015.07.034

170. Lv S., Sun B., Dai C. et al. The downregulation of MicroRNA-146a modulates TGF- β signaling pathways activity in glioblastoma // *Mol. Neurobiol.* 2015. Vol. 52, No. 3. P. 1257–1262. DOI: 10.1007/s12035-014-8938-8
171. Katakowski M., Zheng X., Jiang F. et al. MiR-146b-5p suppresses EGFR expression and reduces *in vitro* migration and invasion of glioma // *Cancer Invest.* 2010. Vol. 28, No. 10. P. 1024–1030. DOI: 10.3109/07357907.2010.512596
172. Rao S.A., Arimappamagan A., Pandey P. et al. miR-219-5p inhibits receptor tyrosine kinase pathway by targeting EGFR in glioblastoma // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 5. P. e63164. DOI: 10.1371/journal.pone.0063164
173. Gao Y., Yu H., Liu Y. et al. Long non-coding RNA HOXA-AS2 regulates malignant glioma behaviors and vasculogenic mimicry formation via the MiR-373/EGFR Axis. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018;45(1):131–147. DOI: 10.1159/000486253
174. Zhou X.Y., Liu H., Ding Z.B. et al. lncRNA SNHG16 promotes glioma tumorigenicity through miR-373/EGFR axis by activating PI3K/AKT pathway // *Genomics.* 2020. Vol. 112, No. 1. P. 1021–1029. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.06.017
175. Pan D.S., Cao P., Li J.J. et al. MicroRNA-374b inhibits migration and invasion of glioma cells by targeting EGFR // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23, No. 10. P. 4254–4263. DOI: 10.26355/eurrev_201905_17930
176. Li X., Liu Y., Granberg K.J. et al. Two mature products of MIR-491 coordinate to suppress key cancer hallmarks in glioblastoma // *Oncogene.* 2015. Vol. 34, No. 13. P. 1619–1628. DOI: 10.1038/ncr.2014.98
177. Jiang C., Shen F., Du J. et al. MicroRNA-564 is downregulated in glioblastoma and inhibited proliferation and invasion of glioblastoma cells by targeting TGF- β 1 // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7, No. 35. P. 56200–56208. DOI: 10.18632/oncotarget.8987
178. Ji Y., Sun Q., Zhang J., Hu H. MiR-615 inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting EGFR in human glioblastoma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol. 499, No. 3. P. 719–726. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.217
179. Wang F., Xiao W., Sun J. et al. MiRNA-181c inhibits EGFR-signaling-dependent MMP9 activation via suppressing Akt phosphorylation in glioblastoma // *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35, No. 9. P. 8653–8658. DOI: 10.1007/s13277-014-2131-6
180. Lu Y., Chopp M., Zheng X. et al. Overexpression of miR145 in U87 cells reduces glioma cell malignant phenotype and promotes survival after *in vivo* implantation // *Int. J. Oncol.* 2015. Vol. 46, No. 3. P. 1031–1038. DOI: 10.3892/ijo.2014.2807
181. Lu Y., Chopp M., Zheng X. et al. MiR-145 reduces ADAM17 expression and inhibits *in vitro* migration and invasion of glioma cells // *Oncol. Rep.* 2013. Vol. 29, No. 1. P. 67–72. DOI: 10.3892/or.2012.2084
182. Zhang K.L., Zhou X., Han L. et al. MicroRNA-566 activates EGFR signaling and its inhibition sensitizes glioblastoma cells to nimotuzumab // *Mol. Cancer.* 2014. Vol. 13. P. 63. DOI: 10.1186/1476-4598-13-63
183. Zhao K., Wang Q., Wang Y. et al. EGFR/c-myc axis regulates TGF β /Hippo/Notch pathway via epigenetic silencing miR-524 in gliomas // *Cancer Lett.* 2017. Vol. 406. P. 12–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.07.022
184. Yin D., Ogawa S., Kawamata N. et al. miR-34a functions as a tumor suppressor modulating EGFR in glioblastoma multiforme // *Oncogene.* 2013. Vol. 32, No. 9. P. 1155–1163. DOI: 10.1038/ncr.2012.132
185. Kim J., Zhang Y., Skalski M. et al. microRNA-148a is a prognostic oncomiR that targets MIG6 and BIM to regulate EGFR and apoptosis in glioblastoma // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74, No. 5. P. 1541–1553. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1449
186. Chai C., Song L.J., Han S.Y. et al. MicroRNA-21 promotes glioma cell proliferation and inhibits senescence and apoptosis by targeting SPRY1 via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway // *CNS Neurosci. Ther.* 2018. Vol. 24, No. 5. P. 369–380. DOI: 10.1111/cns.12785
187. Kwak S.Y., Kim B.Y., Ahn H.J. et al. Ionizing radiation-inducible miR-30e promotes glioma cell invasion through EGFR stabilization by directly targeting CBL-B // *FEBS J.* 2015. Vol. 282, No. 8. P. 1512–1525. DOI: 10.1016/j.jgene.2015.07.034
188. Kwak S.Y., Yang J.S., Kim B.Y. et al. Ionizing radiation-inducible miR-494 promotes glioma cell invasion through EGFR stabilization by targeting p190B rhoGAP // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1843, No. 3. P. 508–516. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.11.021
189. Munoz J.L., Rodriguez-Cruz V., Greco S.J. et al. Temozolomide resistance in glioblastoma cells occurs partly through epidermal growth factor receptor mediated induction of connexin 43 // *Cell Death Dis.* 2014. Vol. 5, No. 3. P. e1145. DOI: 10.1038/cddis.2014.111
190. Wang H., Wang Y., Jiang C. Stromal protein periostin identified as a progression associated and prognostic biomarker in glioma via inducing an invasive and proliferative phenotype // *Int. J. Oncol.* 2013. Vol. 42, No. 5. P. 1716–1724. DOI: 10.3892/ijo.2013.1847
191. Ketchen S.E., Gamboa-Esteves F.O., Lawler S.E. et al. Drug resistance in glioma cells induced by a mesenchymal-amoeboid migratory switch // *Biomedicines.* 2021. Vol. 10, No. 1. P. 9. DOI: 10.3390/biomedicines10010009
192. Zeng L., Kang C., Di C. et al. The adherens junction-associated protein 1 is a negative transcriptional regulator of MAGEA2, which potentiates temozolomide-induced apoptosis in GBM // *Int. J. Oncol.* 2014. Vol. 44, No. 4. P. 1243–1251. DOI: 10.3892/ijo.2014.2277
193. George J., Gondi C.S., Dinh D.H. et al. Restoration of tissue factor pathway inhibitor-2 in a human glioblastoma cell line triggers caspase-mediated pathway and apoptosis // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13, No. 12. P. 3507–3517. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3023
194. El-Khayat S.M., Arafat W.O. Therapeutic strategies of recurrent glioblastoma and its molecular pathways 'Lock up the beast' // *Ecancelmedscience.* 2021. Vol. 15. P. 1176. DOI: 10.3332/ecancer.2021.1176
195. Zheng Q., Han L., Dong Y. et al. JAK2/STAT3 targeted therapy suppresses tumor invasion via disruption of the EGFRVIII/JAK2/STAT3 axis and associated focal adhesion in EGFRVIII-expressing glioblastoma // *Neuro. Oncol.* 2014. Vol. 16, No. 9. P. 1229–1243. DOI: 10.1093/neuonc/nou046
196. Tini P., Nardone V., Pastina P. et al. epidermal growth factor receptor expression predicts time and patterns of recurrence in patients with glioblastoma after radiotherapy and temozolomide // *World Neurosurg.* 2018. Vol. 109. P. e662–e668. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.052
197. Hau P., Jachimczak P., Schlaier J. et al. TGF- β 2 signaling in high-grade gliomas // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011. Vol. 12, No. 12. P. 2150–2157. DOI: 10.2174/138920111798808347

198. Gaetani P., Hulleman E., Levi D. et al. Expression of the transcription factor HEY1 in glioblastoma: a preliminary clinical study // *Tumori*. 2010. Vol. 96, No. 1. P. 97–102.
199. Shahi M.H., Farheen S., Mariyath M.P.M. et al. 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
200. Quail D.F., Bowman R.L., Akkari L. et al. The tumor microenvironment underlies acquired resistance to CSF1R inhibition in gliomas // *Science*. 2016. Vol. 352, No. 6288. P. aad3018. DOI: 10.1126/science.aad3018
201. Koo C.-Y., Muir K.W., Lam E.W.F. FOXM1: from cancer initiation to progression and treatment // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. Vol. 1819, No. 1. P. 28–37. DOI: 10.1016/j.bbagr.2011.09.004
202. Wang Y., Wang X., Zhang J. et al. MicroRNAs involved in the EGFR/PTEN/AKT pathway in gliomas // *J. Neurooncol*. 2012. Vol. 106, No. 2. P. 217–224. DOI: 10.1007/s11060-011-0679-1
203. Tian T., Mingyi M., Qiu X., Qiu Y. MicroRNA-101 reverses temozolomide resistance by inhibition of GSK3 β in glioblastoma // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, No. 48. P. 79584–79595. DOI: 10.18632/oncotarget.12861
204. Yue X., Lan F., Hu M. et al. Downregulation of serum microRNA-205 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma // *J. Neurosurg*. 2016. Vol. 124, No. 1. P. 122–128. DOI: 10.3171/2015.1.JNS141577
205. Huang H., Xiang Y., Su B. et al. Potential roles for Gfi1 in the pathogenesis and proliferation of glioma // *Med. Hypotheses*. 2013. Vol. 80, No. 5. P. 629–632. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.02.007
206. Yao C.J., Han T.Y., Shih P.H. et al. Elimination of cancer stem-like side population in human glioblastoma cells accompanied with stemness gene suppression by Korean herbal recipe MSC500 // *Integr. Cancer Ther*. 2014. Vol. 13, No. 6. P. 541–554. DOI: 10.1177/1534735414549623
- tor signaling. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018;61(4):441–449. DOI: 10.3340/jkns.2017.0219
8. Watanabe T, Katayama Y, Kimura S, Yoshino A. Control of proliferation and survival of C6 glioma cells with modification of the nerve growth factor autocrine system. *J Neurooncol*. 1999;41(2):121–128. DOI: 10.1023/a:1006127624487
9. Garofalo S, Porzia A, Mainiero F, et al. Environmental stimuli shape microglial plasticity in glioma. *Elife*. 2017;6:e33415. DOI: 10.7554/eLife.33415
10. Xiong J, Zhou L, Yang M, et al. ProBDNF and its receptors are up-regulated in glioma and inhibit the growth of glioma cells *in vitro*. *Neuro Oncol*. 2013;15(8):990–1007. DOI: 10.1093/neuonc/not039
11. Venkatesh HS, Johung TB, Caretti V, et al. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell*. 2015;161:803–816. DOI: 10.1016/j.cell.2015.04.012
12. Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*. 2019;573:539–545. DOI: 10.1038/s41586-019-1563-y
13. Taylor KR, Barron T, Zhang H, et al. Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity. *BioRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.11.04.467325
14. Wang Y, Liu YY, Chen MB, et al. Neuronal-driven glioma growth requires Gai1 and Gai3. *Theranostics*. 2021;11(17):8535–8549. DOI: 10.7150/thno.61452
15. Lawn S, Krishna N, Pisklakova A, et al. Neurotrophin signaling via TrkB and TrkC receptors promotes the growth of brain tumor-initiating cells. *J Biol Chem*. 2015;290(6):3814–3824. DOI: 10.1074/jbc.M114.599373
16. Wang T-C, Luo S-J, Chang S-F. Bone morphogenetic protein 7 effect on human glioblastoma cell transmigration and migration. *Life (Basel)*. 2021;11(7):708. DOI: 10.3390/life11070708
17. Valter MM, Wiestler OD, Pietsche T. Differential control of VEGF synthesis and secretion in human glioma cells by IL-1 and EGF. *Int J Dev Neurosci*. 1999;17(5–6):565–577. DOI: 10.1016/s0736-5748(99)00048-9
18. Krcek R, Matschke V, Theis V, et al. Vascular endothelial growth factor, irradiation, and axitinib have diverse effects on motility and proliferation of glioblastoma multiforme cells. *Front Oncol*. 2017;7:182. DOI: 10.3389/fonc.2017.00182
19. Audero E, Cascone I, Zanon I, et al. Expression of angiotensin-1 in human glioblastomas regulates tumor-induced angiogenesis: *in vivo* and *in vitro* studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(4):536–541. DOI: 10.1161/01.atv.21.4.536
20. Hu B, Guo P, Fang Q, et al. Angiotensin-2 induces human glioma invasion through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(15):8904–8909. DOI: 10.1073/pnas.1533394100
21. Hu B, Jarzynka MJ, Guo P, et al. Angiotensin 2 induces glioma cell invasion by stimulating matrix metalloproteinase 2 expression through the α v β 1 integrin and focal adhesion kinase signaling pathway. *Cancer Res*. 2006;66(2):775–783. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1149
22. Brunckhorst MK, Wang H, Lu R, Yu Q. Angiotensin-4 promotes glioblastoma progression by enhancing tumor cell viability and angiogenesis. *Cancer Res*. 2010;70(18):7283–7293. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4125
23. Chen X-C, Wei X-T, Guan J-H, et al. EGF stimulates glioblastoma metastasis by induction of matrix metallopro-

References

1. Griffin M, Khan R, Basu S, et al. Ion channels as therapeutic targets in high grade gliomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):3068. DOI: 10.3390/cancers12103068
2. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(10):4009–4014. DOI: 10.1073/pnas.1219747110
3. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17:98–110. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020
4. Wang Z, Zhang H, Xu S, et al. The adaptive transition of glioblastoma stem cells and its implications on treatments. *Signal Transduc Target Ther*. 2021;6(1):124. DOI: 10.1038/s41392-021-00491-w
5. Mesrati MH, Behrooz B, Abuhamad AY, Syahir A. Understanding glioblastoma biomarkers: knocking a mountain with a hammer. *Cells*. 2020;9(5):1236. DOI: 10.3390/cells9051236
6. Suvà ML, Tirosh I. The Glioma stem cell model in the era of single-cell genomics. *Cancer Cell*. 2020;37(5):630–636. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.001
7. Park JC, Chang IB, Ahn JH, et al. Nerve growth factor stimulates glioblastoma proliferation through notch1 receptor signaling.

- teinase-9 in an EGFR-dependent mechanism. *Oncotarget*. 2017;8(39):65969–65982. DOI: 10.18632/oncotarget.19622
24. Pudełek M, Król K, Catapano J, et al. Epidermal Growth Factor (EGF) augments the invasive potential of human glioblastoma multiforme cells via the activation of collaborative EGFR/ROS-dependent signaling. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3605. DOI: 10.3390/ijms21103605
 25. An Z, Aksoy O, Zheng T, et al. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene*. 2018;37:1561–1575. DOI: 10.1038/s41388-017-0045-7
 26. Garnett J, Chumbalkar V, Vaillant B, et al. Regulation of HGF expression by DeltaEGFR-mediated c-Met activation in glioblastoma cells. *Neoplasia*. 2013;15(1):73–84. DOI: 10.1593/neo.121536
 27. Jimenez-Pascual A, Siebzehnruhl FA. Fibroblast growth factor receptor functions in glioblastoma. *Cells*. 2019;8(7):715. DOI: 10.3390/cells8070715
 28. Jimenez-Pascual A, Mitchell K, Siebzehnruhl FA, Lathia JD. FGFR2: a novel druggable target for glioblastoma? *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(4):311–318. DOI: 10.1080/14728222.2020.1736558
 29. Tiong KH, Mah LY, Leong CO. Functional roles of fibroblast growth factor receptors (FGFRs) signaling in human cancers. *Apoptosis*. 2013;18(12):1447–1468. DOI: 10.1007/s10495-013-0886-7
 30. Tirrò E, Massimino M, Romano C, et al. Prognostic and therapeutic roles of the insulin growth factor system in glioblastoma. *Front Oncol*. 2021;10:612385. DOI: 10.3389/fonc.2020.612385
 31. Maris C, D'Haene N, Trepant AL, et al. IGF-1R: a new prognostic biomarker for human glioblastoma. *Br J Cancer*. 2015;113(5):729–737. DOI: 10.1038/bjc.2015.242
 32. Simpson AD, Soo YWJ, Rieunier G, et al. Type 1 IGF receptor associates with adverse outcome and cellular radioresistance in paediatric high-grade glioma. *Br J Cancer*. 2020;122(5):624–629. DOI: 10.1038/s41416-019-0677-1
 33. Cruickshanks N, Zhang Y, Yuan F, et al. Role and therapeutic targeting of the HGF/MET pathway in glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2017;9(7):87. DOI: 10.3390/cancers9070087
 34. Navis AC, van Lith SA, van Duijnhoven SM, et al. Identification of a novel MET mutation in high-grade glioma resulting in an autoactive intracellular protein. *Acta Neuropathol*. 2015;130:131–144. DOI: 10.1007/s00401-015-1420-5
 35. Cantanhede IG, de Oliveira JRM. PDGF family expression in glioblastoma multiforme: data compilation from Ivy Glioblastoma Atlas Project Database. *Sci Rep*. 2017;7(1):15271. DOI: 10.1038/s41598-017-15045-w
 36. Bohm AK, DePetro J, Binding CE, et al. *In vitro* modeling of glioblastoma initiation using PDGF-AA and p53-null neural progenitors. *Neuro Oncol*. 2020;22(8):1150–1161. DOI: 10.1093/neuonc/noaa093
 37. Clara CA, Marie SK, de Almeida JR, et al. Angiogenesis and expression of PDGF-C, VEGF, CD105 and HIF-1 α in human glioblastoma. *Neuropathology*. 2014;34(4):343–352. DOI: 10.1111/neup.12111
 38. di Tomaso E, London N, Fuja D, et al. PDGF-C induces maturation of blood vessels in a model of glioblastoma and attenuates the response to anti-VEGF treatment. *PLoS One*. 2009;4(4):e5123. DOI: 10.1371/journal.pone.0005123
 39. Guérit E, Arts F, Dachy G, et al. PDGF receptor mutations in human diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(8):3867–3881. DOI: 10.1007/s00018-020-03753-y
 40. Dico AL, Martelli C, Diceglie C, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 α Activity as a switch for glioblastoma responsiveness to temozolomide. *Front Oncol*. 2018;8:249. DOI: 10.3389/fonc.2018.00249
 41. Renfrow JJ, Soike MH, West JL, et al. Attenuating hypoxia driven malignant behavior in glioblastoma with a novel hypoxia-inducible factor 2 alpha inhibitor. *Sci Rep*. 2020;10(1): 15195. DOI: 10.1038/s41598-020-72290-2
 42. Cornelison RC, Brennan CE, Kingsmore K, Munson JM. Convective forces increase CXCR4-dependent glioblastoma cell invasion in GL261 murine model. *Sci Rep*. 2018;8:17057. DOI: 10.1038/s41598-018-35141-9
 43. Chao M, Liu N, Sun Z, et al. TGF- β signaling promotes glioma progression through stabilizing Sox9. *Front Immunol*. 2021;11:592080. DOI: 10.3389/fimmu.2020.592080
 44. Yang R, Li X, Wu Y, et al. EGFR activates GDH1 transcription to promote glutamine metabolism through MEK/ERK/ELK1 pathway in glioblastoma. *Oncogene*. 2020;39(14):2975–2986. DOI: 10.1038/s41388-020-1199-2
 45. Pace KR, Dutt R, Galileo DS. Exosomal L1CAM stimulates glioblastoma cell motility, proliferation, and invasiveness. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3982. DOI: 10.3390/ijms20163982
 46. Lee Y, Lee JK, Ahn S, et al. WNT signaling in glioblastoma and therapeutic opportunities. *Lab Invest*. 2016;96(2):137–150. DOI: 10.1038/labinvest.2015.140
 47. Cenciarelli C, Marei HE, Felsani A, et al. PDGFR α depletion attenuates glioblastoma stem cells features by modulation of STAT3, RB1 and multiple oncogenic signals. *Oncotarget*. 2016;7(33):53047–53063. DOI: 10.18632/oncotarget.10132
 48. Gong Y, Ma Y, Sinyuk M, et al. Insulin-mediated signaling promotes proliferation and survival of glioblastoma through Akt activation. *Neuro Oncol*. 2016;18(1):48–57. DOI: 10.1093/neuonc/nov096
 49. Oliva CR, Halloran B, Hjelmeland AB, et al. IGFBP6 controls the expansion of chemoresistant glioblastoma through paracrine IGF2/IGF-1R signaling. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):61. DOI: 10.1186/s12964-018-0273-7
 50. Sesen J, Cammas A, Scotland SJ, et al. Int6/eIF3e is essential for proliferation and survival of human glioblastoma cells. *Int J Mol Sci*. 2014;15(2):2172–2190. DOI: 10.3390/ijms15022172
 51. Pan PC, Magge RS. Mechanisms of EGFR Resistance in Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8471. DOI: 10.3390/ijms21228471
 52. Radin DP, Patel P. BDNF: an oncogene or tumor suppressor? *Anticancer Res*. 2017;37(8):3983–3990. DOI: 10.21873/anticancer.11783
 53. Nie E, Jin X, Miao F, et al. TGF- β 1 modulates temozolomide resistance in glioblastoma via altered microRNA processing and elevated MGMT. *Neuro Oncol*. 2021;23(3):435–446. DOI: 10.1093/neuonc/noaa198
 54. Bai Y, Lathia JD, Zhang P, et al. Molecular targeting of TRF2 suppresses the growth and tumorigenesis of glioblastoma stem cells. *Glia*. 2014;62(10):1687–1698. DOI: 10.1002/glia.22708
 55. Zhang L-H, Yin A-A, Cheng J-X, et al. TRIM24 promotes glioma progression and enhances chemoresistance through activation of the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncogene*. 2015;34(5):600–610. DOI: 10.1038/ncr.2013.593
 56. Yu Z, Chen Y, Wang S, et al. Inhibition of NF- κ B results in anti-glioma activity and reduces temozolomide-induced chemoresistance by down-regulating MGMT gene expression. *Cancer Lett*. 2018;428:77–89. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.033

57. Edwards LA, Kim S, Madany M, et al. ZEB1 is a transcription factor that is prognostic and predictive in diffuse gliomas. *Front Neurol.* 2019;9:1199. DOI: 10.3389/fneur.2018.01199
58. Xu K, Zhang Z, Pei H, et al. FoxO3a induces temozolomide resistance in glioblastoma cells via the regulation of β -catenin nuclear accumulation. *Oncol Rep.* 2017;37(4):2391–2397. DOI: 10.3892/or.2017.5459
59. Zhang X, Lv QL, Huang YT, et al. Akt/FoxM1 signaling pathway-mediated upregulation of MYBL2 promotes progression of human glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017;36:105. DOI: 10.1186/s13046-017-0573-6
60. Zhang C, Han X, Xu X, et al. FoxM1 drives ADAM17/EGFR activation loop to promote mesenchymal transition in glioblastoma. *Cell Death Dis.* 2018;9:469. DOI: 10.1038/s41419-018-0482-4
61. Kim J-K, Jin X, Ham SW, et al. IRF7 promotes glioma cell invasion by inhibiting AGO2 expression. *Tumor Biol.* 2015;36(7):5561–5569. DOI: 10.1007/s13277-015-3226-4
62. Agnihotri S, Wolf A, Munoz DM, et al. A GATA4-regulated tumor suppressor network represses formation of malignant human astrocytomas. *J Exp Med.* 2011;208(4):689–702. DOI: 10.1084/jem.20102099
63. Wu Z, Wang L, Li G, et al. Increased expression of microRNA-9 predicts an unfavorable prognosis in human glioma. *Mol Cell Biochem.* 2013;384(1–2):263–268. DOI: 10.1007/s11010-013-1805-5
64. Wang G, Wang JJ, Tang HM, et al. Targeting strategies on miRNA-21 and PDCD4 for glioblastoma. *Arch Biochem Biophys.* 2015;580:64–74. DOI: 10.1016/j.abb.2015.07.001
65. Cheng Q, Ma X, Cao H, et al. Role of miR-223/paired box 6 signaling in temozolomide chemoresistance in glioblastoma multiforme cells. *Mol Med Rep.* 2017;15(2):597–604. DOI: 10.3892/mmr.2016.6078
66. Mathew LK, Skuli N, Mucaj V, et al. MiR-218 opposes a critical RTK-HIF pathway in mesenchymal glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(1):291–296. DOI: 10.1073/pnas.1314341111
67. Wang Z, Li Z, Fu Y, et al. MiRNA-130a-3p inhibits cell proliferation, migration, and TMZ resistance in glioblastoma by targeting Sp1. *Am J Transl Res.* 2019;11(12):7272–7285.
68. Gao Y-T, Chen X-B, Liu H-L. Up-regulation of miR-370-3p restores glioblastoma multiforme sensitivity to temozolomide by influencing MGMT expression. *Sci Rep.* 2016;6:32972. DOI: 10.1038/srep32972
69. Tian T, Mingyi M, Qiu X, et al. MicroRNA-101 reverses temozolomide resistance by inhibition of GSK3 β in glioblastoma. *Oncotarget.* 2016;7(48):79584–79595. DOI: 10.18632/oncotarget.12861
70. 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
71. Wang G-H, Wang L-Y, Zhang C, et al. MiR-1225-5p acts as tumor suppressor in glioblastoma via targeting FNDC3B. *Open Med (Wars).* 2020;15(1):872–881. DOI: 10.1515/med-2020-0156
72. Tanaka S, Kobayashi I, Oka H, et al. Drug-resistance gene expression and progression of astrocytic tumors. *Brain Tumor Pathol.* 2001;18(2):131–137. DOI: 10.1007/BF02479426
73. Hegge B, Sjøttem E, Mikkola I. Generation of a PAX6 knockout glioblastoma cell line with changes in cell cycle distribution and sensitivity to oxidative stress. *BMC Cancer.* 2018;18(1):496. DOI: 10.1186/s12885-018-4394-6
74. Talamillo A, Grande L, Ruiz-Ontañón P, et al. ODZ1 allows glioblastoma to sustain invasiveness through a Myc-dependent transcriptional upregulation of RhoA. *Oncogene.* 2017;36(12):1733–1744. DOI: 10.1038/onc.2016.341
75. Xia L, Huang Q, Nie D, et al. PAX3 is overexpressed in human glioblastomas and critically regulates the tumorigenicity of glioma cells. *Brain Res.* 2013;1521:68–78. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.05.021
76. Pojo M, Gonçalves CS, Xavier-Magalhães A, et al. A transcriptional signature mediated by HOXA9 promotes human glioblastoma initiation, aggressiveness and resistance to temozolomide. *Oncotarget.* 2015;6(10):7657–7674. DOI: 10.18632/oncotarget.3150
77. Moiseeva NI, Susova OY, Mitrofanov AA, et al. Connection between proliferation rate and temozolomide sensitivity of primary glioblastoma cell culture and expression of YB-1 and LRP/MVP. *Biochem (Mosc).* 2016;81(6):628–635. DOI: 10.1134/S0006297916060109
78. Cao Y, Li X, Kong S, et al. CDK4/6 inhibition suppresses tumour growth and enhances the effect of temozolomide in glioma cells. *J Cell Mol Med.* 2020;24(9):5135–5145. DOI: 10.1111/jcmm.15156
79. Farhad M, Rolig AS, Redmond WL. The role of Galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression within the tumor microenvironment. *Oncoimmunology.* 2018;7(6):e1434467. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1434467
80. Wang H, Song X, Huang Q, et al. LGALS3 promotes treatment resistance in glioblastoma and is associated with tumor risk and prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(4):760–769. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0638
81. Zhang M, Zhao Y, Zhao J, et al. Impact of AKAP6 polymorphisms on Glioma susceptibility and prognosis. *BMC Neurol.* 2019;19:296. DOI: 10.1186/s12883-019-1504-2
82. Mellai M, Cattaneo M, Storaci AM, et al. SEL1L SNP rs12435998, a predictor of glioblastoma survival and response to radio-chemotherapy. *Oncotarget.* 2015;6(14):12452–12467. DOI: 10.18632/oncotarget.3611
83. Riboni L, Hadi LA, Navone SE, et al. Sphingosine-1-phosphate in the tumor microenvironment: a signaling hub regulating cancer hallmarks. *Cells.* 2020;9(2):337. DOI: 10.3390/cells9020337
84. Chen D. Tumor formation and drug resistance properties of human glioblastoma side population cells. *Mol Med Rep.* 2015;11(6):4309–4314. DOI: 10.3892/mmr.2015.3279
85. Kaneko S, Nakatani Y, Takezaki T, et al. Ceacam1L modulates STAT3 signaling to control the proliferation of glioblastoma-initiating cells. *Cancer Res.* 2015;75(19):4224–4234. DOI: 10.3892/mmr.2015.3279
86. 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
87. Afghani N, Mehta T, Wang J, et al. Microtubule actin cross-linking factor 1, a novel target in glioblastoma. *Int J Oncol.* 2017;50(1):310–316. DOI: 10.3892/ijo.2016.3798
88. Guerrero PA, Yin W, Camacho L, et al. Oncogenic role of Merlin/NF2 in glioblastoma. *Oncogene.* 2015;34(20):2621–2630. DOI: 10.1038/onc.2014.185
89. Xie Z, Janczyk PŁ, Zhang Y, et al. A cytoskeleton regulator AVIL drives tumorigenesis in glioblastoma. *Nat Commun.* 2020;11:3457. DOI: 10.1038/s41467-020-17279-1

90. Noh H, Yan J, Hong S, et al. Discovery of cell surface vimentin targeting mAb for direct disruption of GBM tumor initiating cells. *Oncotarget*. 2016;7(44):72021–72032. DOI: 10.18632/oncotarget.12458
91. Zhao J, Zhang L, Dong X, et al. High expression of vimentin is associated with progression and a poor outcome in glioblastoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018;26(5):337–344. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000420
92. Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(18):3033–3046. DOI: 10.1007/s00018-011-0735-1
93. Zottel A, Jovčevska I, Šamec N, Komel R. Cytoskeletal proteins as glioblastoma biomarkers and targets for therapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;160:103283. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103283
94. Ahir BK, Engelhard HH, Lakka SS. Tumor development and angiogenesis in adult brain tumor: glioblastoma. *Mol Neurobiol*. 2020;57:2461–2478. DOI: 10.1007/s12035-020-01892-8
95. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(6):417–427. DOI: 10.1038/nrd3455
96. Loureiro LVM, Neder L, Callegaro-Filho D, et al. The immunohistochemical landscape of the VEGF family and its receptors in glioblastomas. *Surg Exp Pathol*. 2020;3:9. DOI: 10.1186/s42047-020-00060-5
97. 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
98. Krishnan S, Szabo E, Burghardt I, et al. Modulation of cerebral endothelial cell function by TGF- β in glioblastoma: VEGF-dependent angiogenesis versus endothelial mesenchymal transition. *Oncotarget*. 2015;6(26):22480–22495. DOI: 10.18632/oncotarget.4310
99. Ichikawa K, Watanabe Miyano S, Minoshima Y, et al. Activated FGF2 signaling pathway in tumor vasculature is essential for acquired resistance to anti-VEGF therapy. *Sci Rep*. 2020;10:2939. DOI: 10.1038/s41598-020-59853-z
100. Goldman CK, Kim J, Wong WL, et al. Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology. *Mol Biol Cell*. 1993;4(1):121–133. DOI: 10.1091/mbc.4.1.121
101. Krishnan S, Szabo E, Burghardt I, et al. Modulation of cerebral endothelial cell function by TGF- β in glioblastoma: VEGF-dependent angiogenesis versus endothelial mesenchymal transition. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, No. 26. P. 22480–22495. DOI: 10.18632/oncotarget.4310
102. Kessler T, Sahn F, Blaes J, et al. Glioma cell VEGFR-2 confers resistance to chemotherapeutic and antiangiogenic treatments in PTEN-deficient glioblastoma. *Oncotarget*. 2015;6(31):31050–31068. DOI: 10.18632/oncotarget.2910
103. Serban F, Daiuan O, Tataranu LG, et al. Silencing of epidermal growth factor, latrophilin and seven transmembrane domain-containing protein 1 (ELTD1) via siRNA-induced cell death in glioblastoma. *J Immunoassay Immunochem*. 2017;38(1):21–33. DOI: 10.1080/15321819.2016.1209217
104. Yuan G, Yan S, Xue H, et al. JSI-124 suppresses invasion and angiogenesis of glioblastoma cells *in vitro*. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118894. DOI: 10.1371/journal.pone.0118894
105. Chang N, Ahn SH, Kong DS, et al. The role of STAT3 in glioblastoma progression through dual influences on tumor cells and the immune microenvironment. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;451:53–65. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.004
106. Li JL, Sainson RC, Oon CE, et al. DLL4-Notch signaling mediates tumor resistance to anti-VEGF therapy *in vivo*. *Cancer Res*. 2011;71(18):6073–6083. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1704
107. Hochart A, Leblond P, Le Bourhis X, et al. MET receptor inhibition: Hope against resistance to targeted therapies? *Bull Cancer*. 2017;104(2):157–166. (In French). DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.10.014
108. Chen L, Feng P, Li S, et al. Effect of hypoxia-inducible factor-1 α silencing on the sensitivity of human brain glioma cells to doxorubicin and etoposide. *Neurochem Res*. 2009;34(5):984–990. DOI: 10.1007/s11064-008-9864-9
109. Muh CR, Joshi S, Singh AR, et al. PTEN status mediates 2ME2 anti-tumor efficacy in preclinical glioblastoma models: role of HIF1 α suppression. *J Neurooncol*. 2014;116(1):89–97. DOI: 10.1007/s11060-013-1283-3
110. Jimenez-Pascual A, Siebzehnrubl FA. Fibroblast growth factor receptor functions in glioblastoma. *Cells*. 2019;8(7):715. DOI: 10.3390/cells8070715
111. Hierro C, Rodon J, Tabernero J. Fibroblast growth factor (FGF) receptor/FGF inhibitors: novel targets and strategies for optimization of response of solid tumors. *Semin Oncol*. 2015;42(6):801–819. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.027
112. Hsieh A, Ellsworth R, Hsieh D. Hedgehog/GLI1 regulates IGF dependent malignant behaviors in glioma stem cells. *J Cell Physiol*. 2011;226(4):1118–1127. DOI: 10.1002/jcp.22433
113. Cherepanov SA, Baklaushev VP, Gabashvili AN, et al. Hedgehog signaling in the pathogenesis of neuro-oncology diseases. *Biomed. Khim*. 2015;61(3):332–342. (In Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20156103332
114. Tirrò E, Massimino M, Romano C, et al. Prognostic and therapeutic roles of the insulin growth factor system in glioblastoma. *Front Oncol*. 2021;10:612385. DOI: 10.3389/fonc.2020.612385
115. 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
116. di Tomaso E, Snuderl M, Kamoun WS, et al. Glioblastoma recurrence after cediranib therapy in patients: lack of “rebound” revascularization as mode of escape. *Cancer Res*. 2011;71(1):19–28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2602
117. Ma Y, Yuan R-Q, Fan S, et al. Identification of genes that modulate sensitivity of U373MG glioblastoma cells to cis-platinum. *Anticancer Drugs*. 2006;17(7):733–751. DOI: 10.1097/01.cad.0000217429.67455.18
118. Yadav VN, Zamler D, Baker GJ, et al. CXCR4 increases *in vivo* glioma perivascular invasion, and reduces radiation induced apoptosis: A genetic knockdown study. *Oncotarget*. 2016;7:83701–83719. DOI: 10.18632/oncotarget.13295
119. Gatti M, Pattarozzi A, Bajetto A, et al. Inhibition of CXCL12/CXCR4 autocrine/paracrine loop reduces viability of human glioblastoma cells *in vitro*. *Oncotarget*. 2016;7:83701–83719. DOI: 10.18632/oncotarget.13295

- toma stem-like cells affecting self-renewal activity. *Toxicology*. 2013;314(2-3):209–220. DOI: 10.1016/j.tox.2013.10.003
120. Yin D, Chen W, O'Kelly J, et al. Connective tissue growth factor associated with oncogenic activities and drug resistance in glioblastoma multiforme. *Int J Cancer*. 2010;127(10):2257–2267. DOI: 10.1002/ijc.25257
 121. Dai D, Huang W, Lu Q, et al. miR-24 regulates angiogenesis in gliomas. *Mol Med Rep*. 2018;18(1):358–368. DOI: 10.3892/mmr.2018.8978
 122. Smits M, Wurdinger T, van het Hof B, et al. Myc-associated zinc finger protein (MAZ) is regulated by miR-125b and mediates VEGF-induced angiogenesis in glioblastoma. *FASEB J*. 2012;26(6):2639–2647. DOI: 10.1096/fj.11-202820
 123. Wang Q, Xu B, Du J, et al. MicroRNA-139-5p/Flt1/Wnt/ β -catenin regulatory crosstalk modulates the progression of glioma. *Int J Mol Med*. 2018;41(4):2139–2149. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3439
 124. Duncan CG, Killela PJ, Payne CA, et al. Integrated genomic analyses identify ERFF1 and TACC3 as glioblastoma-targeted genes. *Oncotarget*. 2010;1(4):265–277. DOI: 10.18632/oncotarget.137
 125. Wang L, Shi Z-M, Jiang C-F, et al. MiR-143 acts as a tumor suppressor by targeting N-RAS and enhances temozolomide-induced apoptosis in glioma. *Oncotarget*. 2014;5:5416. DOI: 10.18632/oncotarget.2116
 126. Chen K-C, Chen P-H, Ho K-H, et al. IGF-1-enhanced miR-513a-5p signaling desensitizes glioma cells to temozolomide by targeting the NEDD4L-inhibited Wnt/ β -catenin pathway. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225913. DOI: 10.1371/journal.pone.0225913
 127. Zeng A, Yin J, Li Y, et al. miR-129-5p targets Wnt5a to block PKC/ERK/NF- κ B and JNK pathways in glioblastoma. *Cell Death Dis*. 2018;9(3):394. DOI: 10.1038/s41419-018-0343-1
 128. Balandeh E, Mohammadshafie K, Mahmoudi Y, et al. Roles of non-coding RNAs and angiogenesis in glioblastoma. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:716462. DOI: 10.3389/fcell.2021.716462
 129. Mathew LK, Huangyang P, Mucaj V, et al. Feedback circuitry between miR-218 repression and RTK activation in glioblastoma. *Sci Signal*. 2015;8(375):ra42. DOI: 10.1126/scisignal.2005978
 130. Smits M, Nilsson J, Mir SE, et al. miR-101 is down-regulated in glioblastoma resulting in EZH2-induced proliferation, migration, and angiogenesis. *Oncotarget*. 2010;1(8):710–720. DOI: 10.18632/oncotarget.205
 131. Sun J, Zheng G, Gu Z, Guo Z. MiR-137 inhibits proliferation and angiogenesis of human glioblastoma cells by targeting EZH2. *J Neurooncol*. 2015;122:481–489. DOI: 10.1007/s11060-015-1753-x
 132. Zhang J, Chen L, Han L, et al. EZH2 is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in glioblastoma. *Cancer Lett*. 2015;356(2PtB):929–936. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.003
 133. Tian J-H, Mu L-J, Wang M-Y, et al. FOXM1-dependent transcriptional regulation of EZH2 induces proliferation and progression in prostate cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21(14):1835–1841. DOI: 10.2174/1871520620666200731161810
 134. Gouazé-Andersson V, Ghérardi M-J, Lemarié A, et al. FGFR1/FOXM1 pathway: a key regulator of glioblastoma stem cells radioresistance and a prognosis biomarker. *Oncotarget*. 2018;9:31637–31649. DOI: 10.18632/oncotarget.25827
 135. Zaman N, Dass SS, Parcq P, et al. The KDR (VEGFR-2) genetic polymorphism Q472H and c-KIT polymorphism M541L are associated with more aggressive behaviour in astrocytic gliomas. *Cancer Genomics Proteomics*. 2020;17(6):715–727. DOI: 10.21873/cgp.20226
 136. Yu X, Sun NR, Jang HT, et al. Associations between EGFR gene polymorphisms and susceptibility to glioma: a systematic review and meta-analysis from GWAS and case-control studies. *Oncotarget*. 2017;8(49):86877–86885. DOI: 10.18632/oncotarget.21011
 137. Zhao Y, Wang H, He C. Drug resistance of targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer harbored EGFR mutation. From mechanism analysis to clinical strategy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(12):3653–3664. DOI: 10.1007/s00432-021-03828-8
 138. Saleem H, Kulsoom Abdul U, Küçükosmanoglu A, et al. The TICking clock of EGFR therapy resistance in glioblastoma: target independence or target compensation. *Drug Resist Updat*. 2019;43:29–37. DOI: 10.1016/j.drug.2019.04.002
 139. Ma Y, Tang N, Thompson RC. InsR/IGF1R pathway mediates resistance to EGFR inhibitors in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22:1767–1776. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1677
 140. Akhavan D, Pourzia AL, Nourian AA, et al. De-repression of PDGFR β transcription promotes acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in glioblastoma patients. *Cancer Discov*. 2013;3(5):534–547. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0502
 141. Song K, Yuan Y, Lin Y, et al. ERBB3, IGF1R, and TGFB2 expression correlate with PDGFR expression in glioblastoma and participate in PDGFR inhibitor resistance of glioblastoma cells. *Am J Cancer Res*. 2018;8(5):792–809.
 142. Almiron Bonnin DA, Ran C, Havrda MC. Insulin-mediated signaling facilitates resistance to PDGFR inhibition in proneural hPDGFB-driven gliomas. *Mol Cancer Ther*. 2017;16:705–716. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0616
 143. Pullen NA, Pickford AR, Perry MM, et al. Current insights into matrix metalloproteinases and glioma progression: transcending the degradation boundary. *Metalloproteinases In Medicine*. 2018;2018(5):13–30. DOI: 10.2147/MNM.S105123
 144. Xu S, Xu H, Wang W, et al. The role of collagen in cancer: from bench to bedside. *J Transl Med*. 2019;17:309. DOI: 10.1186/s12967-019-2058-1
 145. Mooney KL, Choy W, Sidhu S, et al. The role of CD44 in glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci*. 2016;34:1–5. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.05.012
 146. Urbantat RM, Blank A, Kremenetskaia I. The CXCL2/IL8/CXCR2 pathway is relevant for brain tumor malignancy and endothelial cell function. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2634. DOI: 10.3390/ijms22052634
 147. Bordji K, Grandval A, Cuhna-Alves L, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α), but not HIF-1 α , is essential for hypoxic induction of class III β -tubulin expression in human glioblastoma cells. *FEBS J*. 2014;281(23):5220–5236. DOI: 10.1111/febs.13062
 148. 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. *Neurooncol*. 2012;14(10):1227–1238. DOI: 10.1093/neuonc/nos195
 149. 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
 150. Kang W, Kim SH, Cho HJ, et al. Talin1 targeting potentiates anti-angiogenic therapy by attenuating invasion and stem-like features of glioblastoma multiforme. *Oncotarget*. 2015;6(29):27239–27251. DOI: 10.18632/oncotarget.4835

151. Matini AH, Naeini MM, Kashani HH, et al. Evaluation of Nestin and EGFR in patients with glioblastoma multiforme in a public hospital in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(10):2889–2894. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.10.2889
152. Ahmed EM, Bandopadhyay G, Coyle B, Grabowska A. A HIF-independent, CD133-mediated mechanism of cisplatin resistance in glioblastoma cells. *Cell Oncol (Dordr)*. 2018;41(3):319–328. DOI: 10.1007/s13402-018-0374-8
153. Suvasini R, Shruti B, Thota B, et al. Insulin growth factor-2 binding protein 3 (IGF2BP3) is a glioblastoma-specific marker that activates phosphatidylinositol 3-kinase/mitogen-activated protein kinase (PI3K/MAPK) pathways by modulating IGF-2. *J Biol Chem*. 2011;286(29):25882–25890. DOI: 10.1074/jbc.M110.178012
154. Womeldorff M, Gillespie D, Jensen RL. Hypoxia-inducible factor-1 and associated upstream and downstream proteins in the pathophysiology and management of glioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2014;37(6):E8. DOI: 10.3171/2014.9.focus14496
155. Chen X-C, Wei X-T, Guan J-H, et al. EGF stimulates glioblastoma metastasis by induction of matrix metalloproteinase-9 in an EGFR-dependent mechanism. *Oncotarget*. 2017;8(39):65969–65982. DOI: 10.18632/oncotarget.19622
156. Rogers AE, Le JP, Sather S, et al. Mer receptor tyrosine kinase inhibition impedes glioblastoma multiforme migration and alters cellular morphology. *Oncogene*. 2012;31(38):4171–4181. DOI: 10.1038/ncr.2011.588
157. Wang Y, Moncayo G, Morin P, et al. Mer receptor tyrosine kinase promotes invasion and survival in glioblastoma multiforme. *Oncogene*. 2013;32:872–882. DOI: 10.1038/ncr.2012.104
158. Wislet S, Vandervelden G, Rogister B. From neural crest development to cancer and vice versa: How p75 NTR and (Pro) neurotrophins could act on cell migration and invasion? *Front Mol Neurosci*. 2018;11:244. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00244
159. Yang W, Wu PF, Ma JX, et al. Sortilin promotes glioblastoma invasion and mesenchymal transition through GSK-3 β / β -catenin/twist pathway. *Cell Death Dis*. 2019;10:208. DOI: 10.1038/s41419-019-1449-9
160. Brown MC, Staniszewska I, Lazarovici P, et al. Regulatory effect of nerve growth factor in $\alpha\beta 1$ integrin-dependent progression of glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2008;10(6):968–980. DOI: 10.1215/15228517-2008-047
161. Qi Q, He K, Liu X, et al. Disrupting the PIKE-A/Akt interaction inhibits glioblastoma cell survival, migration, invasion and colony formation. *Oncogene*. 2013;32(8):1030–1040. DOI: 10.1038/ncr.2012.109
162. So J-S, Kim H, Han K-S. Mechanisms of invasion in glioblastoma: extracellular matrix, Ca²⁺ signaling, and glutamate. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:663092. DOI: 10.3389/fncel.2021.663092
163. Raychaudhuri B, Han Y, Lu T, et al. Aberrant constitutive activation of nuclear factor κ B in glioblastoma multiforme drives invasive phenotype. *J Neurooncol*. 2007;85(1):39–47. DOI: 10.1007/s11060-007-9390-7
164. Shan Q, Li S, Cao Q, et al. Inhibition of chromosomal region maintenance 1 suppresses the migration and invasion of glioma cells via inactivation of the STAT3/MMP2 signaling pathway. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2020;24(3):193–201. DOI: 10.4196/kjpp.2020.24.3.193
165. Brantley EC, Benveniste EN. Signal transducer and activator of transcription-3: a molecular hub for signaling pathways in gliomas. *Mol Cancer Res*. 2008;6(5):675–684. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2180
166. Cheng M, Zeng Y, Zhang T, et al. Transcription factor ELF1 activates MEIS1 transcription and then regulates the GF11/FBW7 axis to promote the development of glioma. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;23:418–430. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.10.015
167. Ma J, Wang P, Liu Y, et al. Krüppel-like factor 4 regulates blood-tumor barrier permeability via ZO-1, occludin and claudin-5. *J Cell Physiol*. 2014;229(7):916–926. DOI: 10.1002/jcp.24523
168. Chen H, Lu Q, Fei X, et al. miR-22 inhibits the proliferation, motility, and invasion of human glioblastoma cells by directly targeting SIRT1. *Tumour Biol*. 2016;37(5):6761–6768. DOI: 10.1007/s13277-015-4575-8
169. Chakrabarti M, Ray SK. Direct transfection of miR-137 mimics is more effective than DNA demethylation of miR-137 promoter to augment anti-tumor mechanisms of delphinidin in human glioblastoma U87MG and LN18 cells. *Gene*. 2015;573(1):141–152. DOI: 10.1016/j.gene.2015.07.034
170. Lv S, Sun B, Dai C, et al. The downregulation of MicroRNA-146a modulates TGF-beta signaling pathways activity in glioblastoma. *Mol Neurobiol*. 2015;52(3):1257–1262. DOI: 10.1007/s12035-014-8938-8
171. Katakowski M, Zheng X, Jiang F, et al. MiR-146b-5p suppresses EGFR expression and reduces *in vitro* migration and invasion of glioma. *Cancer Invest*. 2010;28(10):1024–1030. DOI: 10.3109/07357907.2010.512596
172. Rao SA, Arimappamagan A, Pandey P, et al. miR-219-5p inhibits receptor tyrosine kinase pathway by targeting EGFR in glioblastoma. *PLoS One*. 2013;8(5):e63164. DOI: 10.1371/journal.pone.0063164
173. Gao Y, Yu H, Liu Y, et al. Long non-coding RNA HOXA-AS2 regulates malignant glioma behaviors and vasculogenic mimicry formation via the MiR-373/EGFR Axis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(1):131–147. DOI: 10.1159/000486253
174. Zhou XY, Liu H, Ding ZB, et al. lncRNA SNHG16 promotes glioma tumorigenicity through miR-373/EGFR axis by activating PI3K/AKT pathway. *Genomics*. 2020;112(1):1021–1029. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.06.017
175. Pan DS, Cao P, Li JJ, et al. MicroRNA-374b inhibits migration and invasion of glioma cells by targeting EGFR. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(10):4254–4263. DOI: 10.26355/eurev_201905_17930
176. Li X, Liu Y, Granberg KJ, et al. Two mature products of MIR-491 coordinate to suppress key cancer hallmarks in glioblastoma. *Oncogene*. 2015;34(13):1619–1628. DOI: 10.1038/ncr.2014.98
177. Jiang C, Shen F, Du J, et al. MicroRNA-564 is downregulated in glioblastoma and inhibited proliferation and invasion of glioblastoma cells by targeting TGF-beta1. *Oncotarget*. 2016;7(35):56200–56208. DOI: 10.18632/oncotarget.8987
178. Ji Y, Sun Q, Zhang J, Hu H. MiR-615 inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting EGFR in human glioblastoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(3):719–726. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.217
179. Wang F, Xiao W, Sun J, et al. MiRNA-181c inhibits EGFR-signaling-dependent MMP9 activation via suppressing Akt phosphorylation in glioblastoma. *Tumour Biol*. 2014;35(9):8653–8658. DOI: 10.1007/s13277-014-2131-6

180. Lu Y, Chopp M, Zheng X, et al. Overexpression of miR145 in U87 cells reduces glioma cell malignant phenotype and promotes survival after *in vivo* implantation. *Int J Oncol*. 2015;46(3):1031–1038. DOI: 10.3892/ijo.2014.2807
181. Lu Y, Chopp M, Zheng X, et al. MiR-145 reduces ADAM17 expression and inhibits *in vitro* migration and invasion of glioma cells. *Oncol Rep*. 2013;29(1):67–72. DOI: 10.3892/or.2012.2084
182. Zhang KL, Zhou X, Han L, et al. MicroRNA-566 activates EGFR signaling and its inhibition sensitizes glioblastoma cells to nimotuzumab. *Mol Cancer*. 2014;13:63. DOI: 10.1186/1476-4598-13-63
183. Zhao K, Wang Q, Wang Y, et al. EGFR/c-myc axis regulates TGFβ₂/Hippo/Notch pathway via epigenetic silencing miR-524 in gliomas. *Cancer Lett*. 2017;406:12–21. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.07.022
184. Yin D, Ogawa S, Kawamata N, et al. miR-34a functions as a tumor suppressor modulating EGFR in glioblastoma multiforme. *Oncogene*. 2013;32(9):1155–1163. DOI: 10.1038/ncr.2012.132
185. Kim J, Zhang Y, Skalski M, et al. microRNA-148a is a prognostic oncomiR that targets MIG6 and BIM to regulate EGFR and apoptosis in glioblastoma. *Cancer Res*. 2014;74(5):1541–1553. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1449
186. Chai C, Song LJ, Han SY, et al. MicroRNA-21 promotes glioma cell proliferation and inhibits senescence and apoptosis by targeting SPRY1 via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(5):369–380. DOI: 10.1111/cns.12785
187. Kwak SY, Kim BY, Ahn HJ, et al. Ionizing radiation-inducible miR-30e promotes glioma cell invasion through EGFR stabilization by directly targeting CBL-B. *FEBS J*. 2015;282(8):1512–1525. DOI: 10.1016/j.gene.2015.07.034
188. Kwak SY, Yang JS, Kim BY, et al. Ionizing radiation-inducible miR-494 promotes glioma cell invasion through EGFR stabilization by targeting p190B rhoGAP. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(3):508–516. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.11.021
189. Munoz JL, Rodriguez-Cruz V, Greco SJ, et al. Temozolomide resistance in glioblastoma cells occurs partly through epidermal growth factor receptor mediated induction of connexin 43. *Cell Death Dis*. 2014;5(3):e1145. DOI: 10.1038/cddis.2014.111
190. Wang H, Wang Y, Jiang C. Stromal protein periostin identified as a progression associated and prognostic biomarker in glioma via inducing an invasive and proliferative phenotype. *Int J Oncol*. 2013;42(5):1716–1724. DOI: 10.3892/ijo.2013.1847
191. Ketchen SE, Gamboa-Esteves FO, Lawler SE, et al. Drug resistance in glioma cells induced by a mesenchymal-amoeboid migratory switch. *Biomedicines*. 2021;10(1):9. DOI: 10.3390/biomedicines10010009
192. Zeng L, Kang C, Di C, et al. The adherens junction-associated protein 1 is a negative transcriptional regulator of MAGEA2, which potentiates temozolomide-induced apoptosis in GBM. *Int J Oncol*. 2014;44(4):1243–1251. DOI: 10.3892/ijo.2014.2277
193. George J, Gondi CS, Dinh DH, et al. Restoration of tissue factor pathway inhibitor-2 in a human glioblastoma cell line triggers caspase-mediated pathway and apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2007;13(12):3507–3517. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3023
194. El-Khayat SM, Arafat WO. Therapeutic strategies of recurrent glioblastoma and its molecular pathways 'Lock up the beast'. *Ecan-cermedicalscience*. 2021;15:1176. DOI: 10.3332/ecancer.2021.1176
195. Zheng Q, Han L, Dong Y, et al. JAK2/STAT3 targeted therapy suppresses tumor invasion via disruption of the EGFRvIII/JAK2/STAT3 axis and associated focal adhesion in EGFRvIII-expressing glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(9):1229–1243. DOI: 10.1093/neuonc/nou046
196. Tini P, Nardone V, Pastina P, et al. epidermal growth factor receptor expression predicts time and patterns of recurrence in patients with glioblastoma after radiotherapy and temozolomide. *World Neurosurg*. 2018;109:e662–e668. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.10.052
197. Hau P, Jachimczak P, Schlaier J, et al. TGF-β₂ signaling in high-grade gliomas. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(12):2150–2157. DOI: 10.2174/138920111798808347
198. Gaetani P, Hulleman E, Levi D, et al. Expression of the transcription factor HEY1 in glioblastoma: a preliminary clinical study. *Tumori*. 2010;96(1):97–102.
199. Shahi MH, Farheen S, Mariyath MPM, et al. 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
200. Quail DF, Bowman RL, Akkari L, et al. The tumor micro-environment underlies acquired resistance to CSF1R inhibition in gliomas. *Science*. 2016;352(6288):aad3018. DOI: 10.1126/science.aad3018
201. Koo C-Y, Muir KW, Lam E-F. FOXM1: from cancer initiation to progression and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1819(1):28–37. DOI: 10.1016/j.bbagr.2011.09.004
202. Wang Y, Wang X, Zhang J, et al. MicroRNAs involved in the EGFR/PTEN/AKT pathway in gliomas. *J Neurooncol*. 2012;106(2):217–224. DOI: 10.1007/s11060-011-0679-1
203. Tian T, Mingyi M, Qiu X, Qiu Y. MicroRNA-101 reverses temozolomide resistance by inhibition of GSK3β in glioblastoma. *Oncotarget*. 2016;7(48):79584–79595. DOI: 10.18632/oncotarget.12861
204. Yue X, Lan F, Hu M, et al. Downregulation of serum microRNA-205 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma. *J Neurosurg*. 2016;124(1):122–128. DOI: 10.3171/2015.1.JNS141577
205. Huang H, Xiang Y, Su B, et al. Potential roles for Gfi1 in the pathogenesis and proliferation of glioma. *Med Hypotheses*. 2013;80(5):629–632. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.02.007
206. Yao CJ, Han TY, Shih PH, et al. Elimination of cancer stem-like side population in human glioblastoma cells accompanied with stemness gene suppression by Korean herbal recipe MSC500. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(6):541–554. DOI: 10.1177/1534735414549623

Информация об авторах / Information about the authors

Александр Николаевич Чернов — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела 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 — PhD, Cand. Sci. (Biol.), 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

Эльвира Сафуановна Галимова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8773-0932>; Scopus Author ID: 24331659400; e-mail: elya-4@yandex.ru

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; профессор кафедры биохимии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-2801>; ResearcherID: F-6743-2013; Scopus Author ID: 6603643804; e-mail: oshamova@yandex.ru

Elvira S. Galimova — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia; Senior Researcher. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8773-0932>; Scopus Author ID: 24331659400; e-mail: elya-4@yandex.ru

Olga V. Shamova — Dr. Sci. (Biol.), Assistant 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; Professor of the Department of Biochemistry. Saint Petersburg State University, 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, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia

E-mail: al.chernov@mail.ru