

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616–006.48:615.28

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ГЛИОБЛАСТОМЫ: ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И АПОПТОЗ

Чернов А. Н.¹, Галимова Э. С.¹, Цапиева А. Н.¹, Суворов А. Н.¹,
Шамова О. В.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Чернов Александр Николаевич,
ФГБНУ «ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-
Петербург, Россия, 197376.
E-mail: al.chernov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 21.09.2023
и принята к печати 25.10.2023.

РЕЗЮМЕ

Глиобластомы (ГБМ) представляют одну из самых злокачественных и частых опухолей человека, характеризующихся быстрым ростом, метастазированием, устойчивостью к методам терапии и образованием рецидивов. Формирование в клетках ГБМ механизмов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) часто сочетается с ингибированием путей клеточной гибели, дифференцировки и препятствует увеличению эффективности терапии этой группы пациентов. В обзоре рассматривается взаимосвязь молекулярных механизмов МЛУ с дифференцировкой и апоптозом ГБМ с акцентом на выявление новых мишеней среди белков, микроРНК, генов-супрессоров и онкогенов.

Ключевые слова: апоптоз, глиобластома, дифференциация, киназы сигнальной трансдукции, микроРНК, множественная лекарственная устойчивость, онкогены и гены-супрессоры опухолей, ростовые факторы, транскрипционные факторы, химиопрепараты.

Для цитирования: Чернов А.Н., Галимова Э.С., Цапиева А.Н., Суворов А.Н., Шамова О.В. Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости глиобластомы: дифференцировка и апоптоз. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(6):29-41. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-29-41. EDN: GXWGBJ

THE MOLECULAR MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE OF GLIOBLASTOMA: DIFFERENTIATION AND APOPTOSIS

Chernov A. N.¹, Galimova E. S.¹, Tsapieva A. N.¹, Suvorov A. N.¹, Shamova O. V.^{1, 2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Chernov Alexander N.,
Institute of Experimental Medicine,
Academician Pavlov str., 12,
Saint Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: al.chernov@mail.ru

Received 21 September 2023; accepted
5 October 2023.

ABSTRACT

Glioblastomas (GBM) are among the most malignant and frequent human tumors, characterized by rapid growth, metastasis, resistance to therapy and formation of relapses. The appearance of multidrug resistances (MDR) in GBM cells are often combined with inhibition of cell death and differentiation pathways and prevents an increase in the effectiveness of therapy in this group of patients. The review examines the relationship of molecular mechanisms of MDR with differentiation and apoptosis of GBM with an emphasis on identifying new targets among proteins, microRNAs, suppressor genes, and oncogenes.

Key words: apoptosis, chemotherapy drugs, differentiation, glioblastoma, growth factors, microRNAs, multidrug resistance, oncogenes and tumor suppressor genes, signal transduction kinases, their receptors, transcription factors.

For citation: Chernov AN, Galimova ES, Tsapieva AN, Suvorov AN, Shamova OV. The molecular mechanisms of drug resistance of glioblastoma: differentiation and apoptosis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(6):29-41. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-29-41. EDN: GXWGBJ

Список сокращений: ГБМ — глиобластома, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, МЛУ — множественная лекарственная устойчивость, TM3 — темозоломид, CTGF — цилиарный нейротрофический фактор, EGF — эпидермальный фактор роста, EGFR — рецептор эпидермального фактора роста, GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок, IGF-I, -II — инсулиноподобный ростовой фактор-I, -II, OS — общая выживаемость, SOX2 — факторы транскрипции SRY-box-2, STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции-3, TUBB3 — тубулин-3.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на применение новых методов и схем терапии, показатель 5-летней выживаемости пациентов с глиобластомой (ГБМ) составляет всего 5,5 % [1]. Основной проблемой при лечении ГБМ является развитие механизмов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в опухолях, подвергнутых воздействию лучевой и полихимиотерапии. Большинство терапевтических средств индуцирует запуск путей клеточной гибели, при этом механизмы МЛУ способствуют выживанию опухоли и прогрессии заболевания. Терапевтической стратегией может быть стимуляция дифференцировки опухолевых клеток, при которой накладывается арест на прогрессию клеточного цикла, пролиферацию клеток, их подвижность, сочетающуюся с повышением чувствительности к терапии [2, 3]. В настоящем обзоре внимание акцентируется на общих молекулярных механизмах и факторах, вовлеченных в развитие МЛУ и дифференцировки, путей программированной клеточной гибели.

1. ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ГЛИОБЛАСТОМЫ

1.1. Ростовые факторы и рецепторы

ГБМ могут возникать спонтанно (*de novo*), образуя первичную опухоль, или в результате трансформации из доброкачественных форм астроцитомы (вторичная ГБМ), каждый вариант характеризуется различным профилем наследственных изменений. Первичные ГБМ в 34 % содержат амплификацию рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) и в 24 % — делеции/мутации делетированного гомолога фосфатазы и тензина на хромосоме 10 (*PTEN*), тогда как в 65 % вторичных ГБМ наблюдаются мутации *TP53* и в 70 % — однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) изоцитратдегидрогеназы 1 (*IDH1*) [4–6]. Обе формы ГБМ имеют одинаковые гистологические

характеристики, но первичные опухоли более агрессивны и менее чувствительны к терапевтическим воздействиям, чем вторичные [7].

Ducassou A. и коллеги установили (2013 г.), что экспрессия рецептора-1 фактора роста фибробластов *FGFR1* является маркером прогнозирования (OS) и выживаемости без прогрессирования (PFS) у пациентов с ГБМ, получавших радиотерапию [8]. Ингибирование *FGFR1* повышает чувствительность к облучению дифференцированных клеток U87MG и LN18 ГБМ [9]. В стволовых клетках ГБМ морфогенетический белок-4 кости (*BMP4*) индуцирует *SMAD* сигнальный каскад, ингибирующий экспрессию факторов транскрипции *SRY-box-2* (*SOX2*) и олигодендроцитов-2 (*OLIG2*) и усиливающий экспрессию маркеров дифференцировки глиального фибриллярного кислого белка (*GFAP*) и β -тубулина-III. В свою очередь, индуцированная *BMP4* дифференцировка повышает чувствительность к TM3 и вызывает через активацию проапоптотического белка семейства *BCL-2* (*BIM*), протеинкиназы-B (*AKT*)/фактора транскрипции, содержащего вилка-подобный домен O3 (*FOXO3a*), апоптоз клеток ГБМ, экспрессирующих рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*). В клетках ГБМ с низкой экспрессией *EGFR*, *BMP4* индуцирует лишь остановку клеточного цикла в G1 фазе [10]. Гиперэкспрессия aberrантного рецептора *EGF* (*EGFRvIII*) повышает экспрессию зубчатого лиганда 1b канонического Notch пути (*JAGGED1*) через *AKT*/киназу, регулируемую внеклеточными сигналами 1 (*ERK*)/митоген-активируемую протеинкиназу (*MAPK*) сигнальный каскад в клетках линий A172, LN18, U87MG ГБМ, индуцируя их дедифференцировку. Эти события сочетаются с формированием опухолевых сфероидов, экспрессией маркеров стволовых клеток (*SOX2*, *NANOG*, нестина, *OCT4*) и развитием радиорезистентности [11].

1.2. МикроРНК

Экспрессия *miR-125a-5p* ингибирует транскрипцию генов тафазина — фосфолипид-лизофосфолипидтрансацилазы (*TAZ*), фактора роста соединительной ткани (*CTGF*) и *Survivin*, индуцируя дифференцировку ГБМ [12]. Известно, что *CTGF* усиливает МЛУ [13], в связи с этим экспрессия *miR-125a-5p* способствует повышению чувствительности опухоли к препаратам. В анапластических астроцитомах и клеточных линиях U251 и SF6969 ГБМ наблюдается ингибирование экспрессии *miR-124* и *miR-137* по сравнению с неопухолевой тканью мозга, в то время как уровни экспрессии этих микро-РНК в 8–20 раз повышены при дифференцировке стволовых клеток нервной ткани. Механизм

действия miR-124 и miR-137 включает арест цикла клеток в G1 фазе, что сочетается со снижением экспрессии циклин-зависимой киназы-6 (CDK6) и фосфорилирования белка ретинобластомы Rb1 [14]. Чешские исследователи определили 9 микроРНК: miR-9-3p, miR-93-3p, miR-93-5p, miR-106b-5p, miR-124-3p, miR-153-3p, miR-301a-3p, miR-345-5p, miR-652-3p, экспрессирующихся в стволовых клетках ГБМ в сравнении с клетками ГБМ пациентов [15]. Также итальянские ученые установили, что экспрессия 14 микроРНК различалась ($p < 0,005$) между стволовыми клетками, выделенными из ГБМ пациентов, и дифференцирующимися клетками опухоли. Экспрессия miR-21, miR-33b и miR-602 была повышена в более дифференцированных клетках по сравнению со стволовыми клетками, в то время как экспрессия miR-525, miR-518, miR-373, miR-198, miR-627, miR-32, miR-515, miR-9, miR-383, miR-15 и miR-95, напротив, была повышена в стволовых клетках [16]. Недавно было показано, что гиперэкспрессия miR-128 и miR-302a способствует дифференцировке стволовых клеток ГБМ, усиливая их старение при применении акситиниба [17]. В дифференцированных клетках отмечается повышение экспрессии miR-34a, miR-124, miR-128, miR-202 и ингибирование экспрессии кластера miR-17-92, miR-137, miR-138, miR-541, miR-1275 [18].

1.3. Транскрипционные факторы

Экспрессия транскрипционных факторов FOXM1, FOXN3, STAT3 (сигнальный белок и активатор транскрипции-3) и NRF2 (эритроидный ядерный фактор 2-типа) ассоциирована с развитием МЛЮ и дифференцировкой глиом [19, 20]. При этом отмечается, что общая выживаемость (OS) пациентов после химио- и лучевой терапии коррелирует с активацией экспрессии FOXI3, FOXM1, FOXRed1, их генов-мишеней GLI2, bHLH транскрипционного фактора-1 семейства твистов (TWIST1), фактора ZEB1 и ингибированием FOXD3, FOXD4L3, FOXF2, FOXN3, FOXP2 в стволовых клетках ГБМ [16]. В свою очередь, транскрипционный фактор STAT3 активирует транскрипцию фактора SOX11, участвующего в дифференцировке астроцитов [21]. Факторы транскрипции, подавляющие RE1 (REST) и TRF2, вовлечены в развитие МЛЮ. Делеция или инактивация TRF2 и изоцитратдегидрогеназы (IDH1) инициирует дифференцировку стволовых клеток ГБМ [22, 23]. Интересно, что новый транскрипционный фактор-4, содержащий домен ZFNH4, регулирует дифференцировку клеток ГБМ через взаимодействие с кадгерином CHD4 и ремоделирующим нуклеосомы хроматина и деацетилазу комплексом NuRD [24].

1.4. Гены, ассоциированные с дифференцировкой ГБМ

Дифференцировка стволовых и клеток ГБМ характеризуется разнонаправленной регуляцией генов. В зависимости от типа клеток различают астроцитарный, нейрональный и олигодендроцитарный фенотип дифференцировки. Чешские исследователи установили, что экспрессии генов *SOX2* и нестина коррелируют между собой ($r = 0,7955$, $p < 0,0001$) и снижены в первичных культурах дифференцирующихся ГБМ, растущих в среде, содержащей сыворотку, по сравнению с бессывороточной средой [15]. Кроме того, при астроцитарном варианте дифференцировки наблюдается повышенная экспрессия генов тубулина-3 *TUBB3* и *GFAP*. Напротив, экспрессия ДНК-метилтрансфераз *DNMT3A*, *DNMT1*, *DNMT3B*, *TET1* и *TET3* ингибируется в условиях дифференцировки по нейрональному фенотипу. При этом экспрессия *DNMT3A* положительно коррелирует с экспрессией OLIG2, spalt-подобного фактора транскрипции-2 (*SALL2*), *NESTIN* и *TUBB3*, а экспрессии *TET1*, *TET2* коррелируют с маркерами стволовых клеток *SOX2*, *POU3F2* и *GFAP* [25]. В связи с ингибированием ДНК-метилтрансфераз, в том числе H3K27ac, в дифференцированных клетках ГБМ по нейрональному фенотипу отмечается гиперметилирование генов-мишеней: рецептора альфа 1 глия-производного нейротрофического фактора *GDNF* (*GFRAL*), субъединицы типа 2D глутамат-ионотропного рецептора *NMDA* (*GRIN2D*), транскрипционного фактора *NKX2-2*, тромбоцитарного фактора роста В (*PDGFB*), в то же время отмечается активация экспрессии клаудина-11 (*CLDN11*) и семейства цинковых белков-3 (*ZIC3*), глиального маркера основного белка миелина (*MBP*), факторов транскрипции-1 и -2, содержащих регуляторный элемент стерола (*SREBF1*, *SREBF2*), коллагена 18 (*COL18A1*) и *WNT1* [25]. В ГБМ наблюдается ингибирование экспрессии гистоновой лизинметилтрансферазы H3K79me2 *DOT1L*, которая гиперэкспрессируется наряду с лизинметилтрансферазой 5B (*SUV420H1*), энхансером субъединицы 2-го репрессивного комплекса *EZH2*, фактором гомологичной рекомбинации (*C17orf53*) и белком-7A, содержащим домен *ZC3H7A* CCCH-типа в стволовых клетках опухоли [26]. При этом гиперэкспрессия гена *ZC3H7A*, белок которого локализуется совместно с маркером стрессовых гранул *G3BP1* в цитоплазматических гранулах, повышает устойчивость ГБМ к ТМЗ [26]. Также экспрессия *EZH2* и белка-1, связанного с МЛЮ (*MRP-1*) посредством активации с-Met/ β -катенин/Wnt-каскада, усиливает резистентность клеток ГБМ к ТМЗ [27, 28].

Suva M. L. с соавторами идентифицировали экспрессию 1 428 генов в различных по уровню дифференцировки клетках ГБМ [29]. Было установлено, что экспрессия 879 генов активирована, а 549 генов — ингибирована в дифференцированных клетках в сравнении с остальными опухолевыми клетками. Активируемые при дифференцировке гены были ассоциированы с путями ECM-рецептора и киназой локальной адгезии (ФАК) [29]. Среди этих генов было определено 19 транскрипционных факторов, ассоциированных с развитием нейронального фенотипа. Например, экспрессия FOS-подобного фактора транскрипции (FOSL1) усиливает дифференцировку в результате ингибирования экспрессии факторов транскрипции SOX2, OLIG2, POU3F2, SALL2 стволовых клеток, что может сдерживать рост ГБМ, но, с другой стороны, подавление экспрессии этих факторов усиливает инвазивность опухоли [30, 31].

1.5. Белки, ассоциированные с дифференцировкой ГБМ

В стволовых клетках ГБМ наблюдается ингибирование экспрессии маркера дифференцировки — морфогенетического белка-7 (BMP7) и гликопротеина, богатого гистидином (HRG), через PDGFB каскад, что также усиливает адгезию и миграцию [32, 33]. Напротив, активация BMP7 сочетается с ингибированием маркеров стволовых клеток промиелина-1 (CD133), Olig2, SOX2, NESTIN, GFAP δ и пролиферации ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), а также повышением экспрессии белков-ингибиторов циклин-зависимой киназы клеточного цикла CDKN1A и CDKN2A [33].

Индукторами дифференцировки служат ретиная кислота и ретиноиды, которые связываются с ретиноидными рецепторами RAR, RXR и белками, связывающими ретиноиды (CRBP, CRABP). Однако в стволовых клетках глиомы вследствие нарушения деградации ретиноидных рецепторов отмечается накопление высокомолекулярных форм ретиноидных рецепторов, лишенных транскрипционной активности [34].

2. ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ И АПОПТОЗ

2.1. Ростовые факторы, рецепторы и пути сигнальной трансдукции

Гиперэкспрессия и активность инсулиноподобных ростовых факторов-I, -II (IGF-I –II), цилиарного нейротрофического фактора (CTGF) и EGF, а также рецепторов EGF — EGFR1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в клетках ГБМ усиливает их устойчивость

к химиотерапии через Smad/ERK каскад [35–38]. В ГБМ, полученных от 135 пациентов, наблюдается высокая экспрессия IGF-связывающего белка-3 (IGFBP3), которая положительно коррелирует со стадией опухоли и низким показателем OS. С другой стороны, нокдаун IGFBP3 ингибирует пролиферацию, индуцирует накопление двухцепочечных разрывов ДНК и апоптоз в клетках глиомы *in vitro* и *in vivo* в моделях подкожного гетеротрансплантата мышей [1]. При этом ингибирование c-Jun-NH2-терминальной протеинкиназы (JNK)/SAPK (митоген-активированная протеинкиназа-9)/AP-1/*CJUN*, Notch/Hes1/Gli1 каскадов и апоптоза в клетках ГБМ сочетается с развитием МЛЮ [39–41]. Супрессия апоптоза и активности каспазы-3, каспазы-9, каспазы-8 в клетках GB9B, напротив, сопровождается активацией каскадов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)/VEGFR, фосфоинозитол-3-киназы (PI3K)/АКТ/mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и PDGFR. Это доказывается применением селективных ингибиторов тирфостина (SU1498) для VEGF/VEGFR, дактолисиба (BEZ235) для PI3K/АКТ/mTOR и тирфостина (AG1433) для PDGFR, усиливающих активность каспаз [42].

2.2. Транскрипционные факторы

Gouazé-Andersson V. и коллеги установили (2018 г.) участие транскрипционного фактора FOXM1 в прогрессии ГБМ и развитии МЛЮ [43]. Напротив, нокаут EZH2 посредством микроРНК ингибирует экспрессию генов МЛЮ *ABCBI*, *ABCCI* и *ABCG2* и запускает апоптоз клеточных линий U251, U87 ГБМ [44, 45]. В литературе обсуждается роль NRF2 в развитии химиорезистентности ГБМ [46]. В одних исследованиях показана гиперэкспрессия NRF2 вместе с фактором, индуцируемым гипоксией-1 (HIF-1 α), и его корреляция ($r = 0,294$, $P = 0,015$) с развитием некроза и подавлением аутофагии в опухолях [47, 48]. В другой работе документируется участие NRF2 в стимуляции апоптоза, дифференцировки и аутофагии стволовых клеток глиомы U251 [49]. Вместе с тем, известно, что TM3 также индуцирует экспрессию NRF2 в клетках линий U87MG и U138MG ГБМ [50]. С другой стороны, известно, что экспрессию NRF2 может стимулировать трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF β 1), который в свою очередь активирует НАДФН-оксидазу-4 (NOX4), участвующую в образовании активных форм кислорода и прогрессии опухоли. В случае ингибирования экспрессии NOX4, активация NRF2 с помощью TGF β 1 не наблюдается [51]. Напротив, TGF β 1 активирует транскрипционные GATA-домен-содержащие факторы-4 и -6 (GATA-4

и -6), которые блокируют экспрессию циклина D1, прохождение клеточного цикла в G₁ фазе и активируют экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы-2b (CDKN2B) и апоптоз. Все эти события усиливают чувствительность ГБМ к химиотерапии [52].

2.3. МикроРНК

МикроРНК, регулируя транскрипцию генов, могут индуцировать или ингибировать развитие апоптоза и МЛУ в ГБМ. Например, гиперэкспрессия miR-497 стимулируется гипоксией через связывание гипоксия-реагирующего элемента с промотером гена *MIR497*, что усиливает устойчивость клеток глиомы к ТМЗ через подавление опухолевого супрессора — гена программированной гибели клеток 4 типа (*PDCD4*) [53]. Активация miR-218 ингибирует экспрессию циклин-зависимой киназы-6 (CDK6), EGFR, коамплифицированного и гиперэкспрессируемого EGFR белка (ЕСОР) и NF-κB, тем самым снижает пролиферацию и индуцирует апоптоз [54, 55]. Экспрессия miR-7, miR-34a, miR-128-1 и miR-451 также способствует развитию апоптоза [56, 57]. При этом механизм действия miR-7 связан с ингибированием экспрессии FAK, EGFR, PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ фактора АДФ-рибозилирования (ARF), CDK6, белка-4, содержащего обогащенный лейцином повтор (LRRC4) [58]. Активация miR-34a посредством ингибирования Notch1/2, c-Met/ SIRT1 и стимулирования bcl-2 участвует в апоптозе клеток U87 глиомы [59]. miR-128-1 ингибирует экспрессию протоонкогена Bmi1 и транскрипционного фактора E2F3a, что усиливает апоптоз в клетках глиом U251 и U87 [60, 61]. Эти же микроРНК (miR-128, miR-34a) способствуют повышению чувствительности клеток ГБМ к химиотерапии [62, 63].

Напротив, микроРНК miR-183/96/182, miR-221/222, miR-335 и miR-4284 проявляют проонкогенные свойства, стимулируя пролиферацию и ингибируя апоптоз ГБМ [64]. Например, активация кластера микроРНК miR-183/96/182 стимулирует выживание клеток глиом через экспрессию АКТ-зависимых генов *FGF9*, белка-1, связывающегося с элементом цитоплазматического полиаденилирования (*CPEB1*) и *FOXO1*, а его ингибирование индуцирует активацию зависимого от активных форм кислорода апоптоза через p53 каскад и повышает чувствительность к ТМЗ [64]. МикроРНК miR-221/222 сверхэкспрессируются в ГБМ и регулируют экспрессию проапоптотических и антиапоптотических белков PUMA, Bcl-2 и Bcl-x, p27 и p57 [65, 66]. Ингибирование miR-221/222 индуцирует апоптоз и повышает чувствительность клеток ГБМ к ТМЗ

и лучевой терапии [67, 68]. Супрессия микроРНК miR-335 усиливает апоптоз клеток глиомы C6 *in vitro* и *in vivo* в результате ингибирования Wnt/ассоциированного активатора морфогенеза-1 (*Daam1*) [69]. Механизм действия miR-335 реализуется через активацию Rb1 (pRb/p105) белков и ингибирование p53-апоптотического пути, что повышает устойчивость клеток ГБМ к ТМЗ [70]. Сверхэкспрессия miR-4284 активирует JNK/AP-1 каскад в стволовых клетках ГБМ и ингибирует апоптоз [71].

2.4. Гены, ассоциированные с апоптозом ГБМ

В 39,5 % глиом обнаружено гиперметилирование промотора гена-супрессора опухоли, кодирующего мембранный белок-3 эпителия (EMP3), экспрессия которого коррелирует с мутациями в генах *IDH1/IDH2* и обратно коррелирует с амплификацией гена *EGFR* [72]. С другой стороны, клетки U87 и U251 ГБМ, характеризующиеся гиперэкспрессией R132H *IDH1* и сниженной экспрессией Nrf2, НАД(Ф)Н-хинондегидрогеназы-1 (NQO1), проявляют повышенную чувствительность к ТМЗ, чем клетки дикого типа. Фермент NQO1 стабилизирует белок-транскрипционный фактор p53, экспрессия которого подавлена в результате блокирования экспрессии Nrf2 siRNA-Nrf2 в клетках дикого типа. Наоборот, применение ТМЗ (400 мкМ) в течение 72 ч увеличивает экспрессию p53. Таким образом, экспрессия Nrf2 и NQO1 участвует в устойчивости ГБМ к ТМЗ через P53-зависимый механизм [73]. Экспрессия рецепторов EGFR активирует PI3K/Akt/mTOR каскад, стимулирующий пролиферацию и химиорезистентность клеток ГБМ [74, 75]. Следовательно, ингибирование PI3K/АКТ/мTOR каскада может индуцировать апоптоз в ГБМ и усиливать ее чувствительность к терапии [75]. Например, ингибирование экспрессии PI3K с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК) повышает чувствительность клеток линии T98G ГБМ к апоптозу после применения ТМЗ, снижая экспрессию гена белка-теплового шока (Hsp27) [76]. Комбинированное воздействие ТМЗ и полипептида-II, активирующего эндотелиальные моноциты (ЕМАР-II), ингибирует экспрессию гена ассоциируемого белка-1 с метастазами колоректального рака (MCC1) и PI3K, АКТ, mTOR, S6 и 4EBP в стволовых клетках ГБМ [77]. Кроме того, супрессия экспрессии *MCC1* и *HOXA9* миРНК повышает скорость апоптоза в клетках линии U251 ГБМ [78, 79].

2.5. Белки, участвующие в апоптозе ГБМ Белок p53

Поскольку белок p53 является ключевым фактором, участвующим в развитии апоптоза и его мута-

ции, часто наблюдаемых при злокачественных опухолях, рассмотрим его более подробно. Активация белка p53 стимулирует экспрессию генов-мишеней *BCL2*, *BAX*, каспазы-9 (*CASP9*), транскрипта-3, индуцируемого повреждением ДНК (*DDIT3*), фосфатазы-5 с двойственной специфичностью (*DUSP5*), активирующего транскрипцию фактора-3 (*ATF3*) и белка-альфа, связанного с подавлением роста и индукцией повреждений ДНК (*GADD45A*) [80, 81]. Клетки A172 содержат дикий тип p53 белка, тогда как клетки T98G ГБМ — мутантный p53, ингибирующий апоптоз [81].

В регуляцию как мутантного, так и дикого типа белка p53 вовлечены многочисленные микроРНК: miR-125b, miR-34a, miR-504, miR-380-5P, miR-885-5P, miR-145, miR-34a для дикого типа p53 и miR-21 — для мутантного белка. В свою очередь, miR-21 регулирует другие апоптотические белки: каспазу-9 и BAX, последний также регулируется miR-222 и miR-34a [81]. В клетках Hs683 ГБМ p53 регулирует галактокиназу (Gal), которая ингибирует экспрессию p53-генов мишеней: *DDIT3*, *DUSP5*, *ATF3* и *GADD45A*. С другой стороны, экспрессия гена *GAL1* ассоциирована с активностью генов-химоустойчивости: активируемого гипоксией-1 (*ORP150*), белка эндоплазматического ретикула, индуцированного гомоцистеином (*HERP*), *GRP78*, ацетилтрансферазы гистонов (*TRAI*), BCL2-взаимодействующего белка-3 (*BNIP3L*), белка-бета, ингибирующего рост и повреждение ДНК (*GADD45B*) и богатого цистеином ангиогенного индуктора-61 (*CYR61*) [80].

В клетках ГБМ обнаружена отрицательная корреляция ($p < 0,01$) между экспрессией белка p53 и O[6]-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), что свидетельствует об участии p53 в чувствительности к ТМЗ [82]. Это предположение подтверждается тем, что стимуляцию p53 индуцирует карнозол, который диссоциирует комплекс p53/MDM2, повышая содержание белка p53, оказывая синергическое действие с ТМЗ в клетках ГБМ [83]. Также регуляция p53 осуществляется по принципу обратной связи через мишень комплекса рапамицина-1 у млекопитающих (*mTORC1*) и ингибирование транскрипта-4, индуцируемого ДНК повреждением (*REDD1*, *DDIT4*) [84].

Каспазы и металлопротеиназы

МЛУ в ГБМ сопровождается подавлением экспрессии ингибитора-2 тканевого фактора (TFPI-2), а также апоптотических белков: каспазы-9, каспазы-3а, лиганда FAS (FASL), BAX, Fas-ассоциированного белка, содержащего домен смерти (FAAD), поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1

(PARP-1) и, в итоге, апоптоза [85]. С другой стороны, известно, что ТМЗ повышает экспрессию каспазы-8, апоптоз-индуцирующего фактора (AIF), и запускает апоптоз в клетках A172 ГБМ через активацию киназы митоген-активируемой протеинкиназы-14 (MAP3K14), NF-κB при ингибировании экспрессии генов металлопротеиназы-9 (*MMP9*) и металлопротеиназы-2 (*MMP2*), активатора урокиназного рецептора плазминогена (*uPAR*) [86, 87]. Следовательно, MAP3K14, MMP-9, MMP-2 и uPAR вовлечены в развитие МЛУ в клетках ГБМ. Недавно установлено участие матриксной металлопротеиназы-14 (MMP-14) в развитии МЛУ ГБМ [88]. Напротив, подавление активности каспазы-3 и FADD, наблюдаемое при усилении экспрессии BCL-2 в присутствии мутантного белка p53 и мутаций в ингибиторе-2A циклин-зависимой киназы (*CDKN2A*), усиливает резистентность клеток ГБМ к цисплатину [89, 90]. Развитию химиорезистентности клеток ГБМ в условиях гипоксии может способствовать экспрессия Bcl-2 взаимодействующего белка 19 кДа (BNIP3), который связывается с промотором рецептора смерти-5 (DR5), являющегося рецептором лиганда, индуцирующего апоптоз, связанного с фактором некроза опухоли (TRAIL), и ингибирует его и развитие апоптоза в клетках U251, NLS глиомы [91].

Белки теплового шока

Ингибирование каспазы-9 и каспазы-3 наблюдается при активации экспрессии белка теплового шока 27 (HSP27) через каскад p38MAPK/активируемой протеинкиназы-2 и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPKAPK2) в CD133⁺ клетках ГБМ [92]. Другой представитель белков теплового шока — GRP78, являясь Ca²⁺-связывающим шапероном эндоплазматического ретикула и регулятором нескладчатых белков UPR, подавляет активность DDIT3 и каспазы-7, усиливая устойчивость клеточных линий ГБМ к ТМЗ [93]. Экспрессия белка теплового шока-72 (HSP72) повышает устойчивость клеток MOGGCCM анапластической астроцитомы и T98G ГБМ к ТМЗ [94]. Вышеприведенные факты свидетельствуют об участии HSP27, GRP78, HSP72, p38MAPK, MAPKAPK2 в ингибировании апоптоза и индукции МЛУ в клетках ГБМ.

Другие апоптотические белки

Установлено, что воздействие этопозида снижает экспрессию мРНК ливина-альфа в клетках U251 ГБМ, но не влияет на экспрессию ливина-β, которая повышена в стволовых клетках ГБМ [95]. Эти данные позволяют предположить участие ливина-α и ливина-β в развитии МЛУ в клет-

ках ГБМ. Zeng L. с соавторами обнаружили, что в C6R клетках глиомы, устойчивых к кармустину (BCNU), экспрессия проапоптотического белка липокалина-2 (LCN2) снижена и ассоциирована с ингибированием дефосфорилирования АКТ [96]. Активация каспазы-3, каспазы-7 и повышение соотношения BCL2/BAX коррелирует с экспрессией белка-1, ассоциируемого с адгезионными контактами (AJAP1), ингибированием экспрессии ассоциированного с меланомой антигена-2 (MAGEA2), индукцией апоптоза и чувствительностью клеток линий U87MG, U251MG, D373MG ГБМ к TM3 [97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самая злокачественная и наиболее частая опухоль головного мозга человека ГБМ характеризуется высокой скоростью пролиферации клеток, интенсивным ростом, метастазированием, образованием рецидивов и резистентностью к терапевтическим воздействиям. Развитие механизмов МЛЮ в клетках ГБМ сопровождается ингибированием путей клеточной гибели, дифференцировки и препятствует повышению эффективности терапии этой группы пациентов.

Дифференцировке подвергаются клетки U87MG, LN18, A172, U251 и SF6969 ГБМ, при этом наблюдается снижение скорости их пролиферации, миграции, накладывается арест на прохождение клеточного цикла и повышается их чувствительность к терапии. В клетках ГБМ развитию дифференцировки способствуют белки и ростовые факторы FGFR1, BMP4/SMAD, BMP7, GFAP, β -тубулин-III, ретиноидные рецепторы RAR, RXR, белки, связывающие ретиноиды (CRBP, CRABP). Напротив, усиливают МЛЮ и ингибируют дифференцировку EGF/EGFRvIII, Notch/JAGGED1/AKT/ERK каскад, транскрипционные факторы: SOX2, NANOG, нестин, OLIG2, SALL2, OCT4, POU3F2, FOXD3, FOXD4L3, FOXF2, FOXN3, NRF2, FOXF2. При дифференцировке повышается экспрессия многих микроРНК: miR-125a-5p, miR-124, miR-137, miR-21, miR-33b, miR-602, miR-128 и miR-302a, miR-34a, miR-124, miR-128, miR-202 или, наоборот, снижается: miR-17-92, miR-137, miR-138, miR-541, miR-1275, miR-525, miR-518, miR-373, miR-198, miR-627, miR-32, miR-515, miR-9, miR-383, miR-15 и miR-95. Также отмечается ингибирование экспрессии ДНК-метилтрансфераз: H3K27, DNMT3A, DNMT1, DNMT3B, TET1 и TET3.

Индукция апоптоза в ГБМ сочетается со снижением ее резистентности к терапевтическим воздействиям. Стимуляция апоптоза наблюдается, например, в результате активации TGF β 1/НАДФН-оксидаза-4

(NOX4)/NRF2 Notch/Hes1/Gli1, JNK/SAPK/AP-1/CJUN каскадов, тогда как другие ростовые факторы IGF-I, IGF-II, CTGF, EGF и каскады HH/Gli1, EGF/EGFR/Smad/ERK, JNK/SAPK/AP-1, Notch/HES1, VEGF/VEGFR, PI3K/Akt/mTOR/S6 /4EBP, PDGF/PDGFR стимулируют МЛЮ и ингибируют апоптоз. При апоптозе в клетках ГБМ отмечается повышение экспрессии транскрипционных факторов EZH2, NRF2, GATA-6, -4 и микроРНК: miR-7, miR-34a, miR-128-1, miR-218, miR-451 и miR-497, вместе с тем экспрессия miR-128, miR-34a ассоциирована с повышением чувствительности опухолей к химиотерапии. Напротив, микроРНК miR-183/96/182, miR-221/222, miR-335 и miR-4284 ингибируют апоптоз в ГБМ и участвуют в развитии МЛЮ. Новыми маркерами апоптоза и МЛЮ могут служить апоптотические белки: липокалин-2 (LCN2), белок, ассоциируемый с адгезионными контактами (AJAP1). С развитием МЛЮ и ингибированием апоптоза ассоциирована экспрессия белков и генов MACC1, HOXA9, белков теплового шока Hsp27, GRP78, HSP72, НАД(Ф) Н-хинондегидрогеназы-1 (NQO1), матриксных металлопротеиназ MMP-14, MMP-9, MMP-2 и ингибитора рецептора урокиназы плазминогена uPAR, ливина- α и ассоциированного с меланомой антигена-2 (MAGEA2).

Вышеприведенные молекулярные факторы могут служить новыми мишенями при создании таргетных препаратов для терапии ГБМ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chen C-H, Chen P-Y, Lin Y-Y, et al. Suppression of tumor growth via IGFBP3 depletion as a potential treatment in glioma. *J Neurosurg.* 2019;132(1):168–179. DOI:10.3171/2018.8.JNS181217.
2. Auffinger B, Spencer D, Pytel P, et al. The Role of Glioma Stem Cells in Chemotherapy Resistance and Glioblastoma Multiforme Recurrence. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(7):741–52. DOI: 10.1586/14737175.2015.1051968.
3. Tang X, Zuo C, Fang P, et al. Targeting Glioblastoma Stem Cells: A Review on Biomarkers, Signal Pathways and Targeted Therapy. *Front Oncol.* 2021;11:701291. DOI:10.3389/fonc.2021.701291.
4. Izquierdo-Garcia JL, Viswanath P, Eriksson P, et al. Metabolic reprogramming in mutant IDH1 glioma cells. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118781. DOI:10.1371/journal.pone.0118781.

5. 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.
6. Miller CR, Perry A. Glioblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(3):397–406. DOI:10.5858/2007-131-397-G.
7. Ducassou A, Uro-Coste E, Verrelle P, et al. $\alpha\alpha 3$ Integrin and Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1): Prognostic factors in a phase I-II clinical trial associating continuous administration of Tipifarnib with radiotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Cancer*. 2013;49(9):2161–9. DOI:10.1016/j.ejca.2013.02.033.
8. Gouazé-Andersson V, Delmas C, Taurand M, et al. FGFR1 Induces Glioblastoma Radioresistance through the PLC α /Hif1 α Pathway. *Cancer Res*. 2016;76(10):3036–44. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2058.
9. Ciechomska IA, Gielniewski B, Wojtas B, et al. EGFR/FOXO3a/BIM signaling pathway determines chemosensitivity of BMP4-differentiated glioma stem cells to temozolomide. *Exp Mol Med*. 2020;52:1326–1340. DOI: 10.1038/s12276-020-0479-9.
10. Kim E-J, Kim S-O, Jin X, et al. Epidermal growth factor receptor variant III renders glioma cancer cells less differentiated by JAGGED1. *Tumour Biol*. 2015;36(4):2921–8. DOI:10.1007/s13277-014-2922-9.
11. Yuan J, Xiao G, Peng G, et al. MiRNA-125a-5p inhibits glioblastoma cell proliferation and promotes cell differentiation by targeting TAZ. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2015;457(2):171–176. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.078.
12. 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):2257–67. DOI:10.1002/ijc.25257.
13. Silber J, Lim DA, Petritsch C, et al. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. *BMC Med*. 2008;24(6):14. DOI:10.1186/1741-7015-6-14.
14. Sana J, Busek P, Fadrus P, et al. Identification of microRNAs differentially expressed in glioblastoma stem-like cells and their association with patient survival. *Sci Rep* 2018;8:2836. DOI:10.1038/s41598-018-20929-6.
15. Tomei S, Volontè A, Ravindran S, et al. MicroRNA Expression Profile Distinguishes Glioblastoma Stem Cells from Differentiated Tumor Cells. *J Pers Med*. 2021;11(4):264. DOI:10.3390/jpm11040264.
16. Cardoso AM, Morais CM, Pena F, et al. Differentiation of Glioblastoma Stem Cells Promoted by miR-128 or miR-302a Overexpression Enhances Senescence-Associated Cytotoxicity of Axitinib. *Hum Mol Genet*. 2021;30(3-4):160–71. DOI:10.1093/hmg/ddab011.
17. Safa AR, Saadatzadeh MR, Cohen-Gadol AA, et al. Glioblastoma stem cells (GSCs) epigenetic plasticity and interconversion between differentiated non-GSCs and GSCs. *Genes Dis*. 2015;2(2):152–163. DOI:10.1016/j.gendis.2015.02.001.
18. Zhu J, Wang H, Fan Y, et al. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: A novel strategy for glioblastoma. *Oncol. Reports*. 2014;32(2):443–450. DOI:10.3892/or.2014.3259.
19. Gouazé-Andersson V, Ghérardi MJ, Lemarié A, et al. FGFR1/FOXO1 pathway: a key regulator of glioblastoma stem cells radioresistance and a prognosis biomarker. *Oncotarget*. 2018;9(60):31637–31649. DOI:10.18632/oncotarget.25827.
20. Korkolopoulou P, Levidou G, El-Habr EA, et al. Sox11 expression in astrocytic gliomas: Correlation with nestin/c-Met/IDH1-R132H expression phenotypes, p-Stat-3 and survival. *Brit. J. Cancer*. 2013;108(10):2142–2152. DOI:10.1038/bjc.2013.176.
21. Calvert AE, Chalastanis A, Wu Y, et al. Cancer-associated IDH1 promotes growth and resistance to targeted therapies in the absence of mutation. *Cell Rep*. 2017;19(9):1858–1873. DOI:10.1016/j.celrep.2017.05.014.
22. 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.
23. Chudnovsky Y, Kim D, Zheng S. ZFX4 interacts with the NuRD core member CHD4 and regulates the glioblastoma tumor-initiating cell state. *Cell Rep*. 2014;6:313–324. DOI:10.1016/j.celrep.2013.12.032.
24. Zhou D, Alver BM, Li S, et al. Distinctive epigenomes characterize glioma stem cells and their response to differentiation cues. *Genome Biol*. 2018;19:43. DOI:10.1186/s13059-018-1420-6.
25. MacLeod G, Bozek DA, Rajakulendran N, et al. The functional genomic circuitry of human glioblastoma stem cells. DOI:10.1101/358432.
26. 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):929–36. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.003.
27. Huang M, Zhang D, Wu JY, et al. Wnt-mediated endothelial transformation into mesenchymal stem cell-like cells induces chemoresistance in glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2020;12(532):eaay7522. DOI:10.1126/scitranslmed.aay7522.
28. Fiscon G, Conte F, Licursi V, et al. Computational identification of specific genes for glioblastoma stem-like cells identity. *Sci Rep* 2018;8:7769. DOI:10.1038/s41598-018-26081-5.
29. Suva ML, Rheinbay E, Gillespie SM, et al. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like

cells. *Cell* 2014;157(3):580–594. DOI:10.1016/j.cell.2014.02.030.

30. Rheinbay E, Suvà ML, Gillespie SM, et al. An aberrant transcription factor network essential for wnt signaling and stem cell maintenance in glioblastoma. *Cell reports* 2013;3(5):1567–1579. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.04.021.

31. Kärlander M, Lindberg N, Olofsson T, et al. Histidine-rich glycoprotein can prevent development of mouse experimental glioblastoma. *PLoS One*. 2009;4(12):e8536. DOI:10.1371/journal.pone.0008536.

32. González-Gómez P, Crecente-Campo J, Zahonero C, et al. Controlled release microspheres loaded with BMP7 suppress primary tumors from human glioblastoma. *Oncotarget* 2015;6(13):10950–63. DOI:10.18632/oncotarget.3459.

33. Rodriguez V, Bailey R, Larion M, et al. Retinoid receptor turnover mediated by sumoylation, ubiquitination and the valosin-containing protein is disrupted in glioblastoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):16250. DOI:10.1038/s41598-019-52696-3.

34. Zeng H, Yang Z, Xu N, et al. Connective tissue growth factor promotes temozolomide resistance in glioblastoma through TGF- α 1-dependent activation of Smad/ERK signaling. *Cell Death Dis*. 2017;8(6):e2885. DOI:10.1038/cddis.2017.248.

35. Clark PA, Iida M, Treisman DM, et al. Activation of multiple ERBB family receptors mediates glioblastoma cancer stem-like cell resistance to EGFR-targeted inhibition. *Neoplasia*. 2012;14(5):420–8. DOI:10.1596/neo.12432.

36. Maris C, D'Haene N, Trépant A-L, et al. IGF-IR: a new prognostic biomarker for human glioblastoma. *Br J Cancer*. 2015;113(5):729–737. DOI:10.1038/bjc.2015.242.

37. 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.

38. Schreck KC, Taylor P, Marchionni L, et al. The Notch target Hes1 directly modulates Gli1 expression and hedgehog signaling: a potential mechanism of therapeutic resistance. *Clin Cancer Res*. 2016;22(14):3700–1. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1194.

39. Yang F, Nam S, Brown CE, et al. A novel berbamine derivative inhibits cell viability and induces apoptosis in cancer stem-like cells of human glioblastoma, via up-regulation of miRNA-4284 and JNK/AP-1 signaling. *PLoS One*. 2014;9(4):e94443. DOI:10.1371/journal.pone.0094443.

40. Liu Z-H, Dai X-M, Du B. Hes1: a key role in stemness, metastasis and multidrug resistance. *Cancer Biol Ther*. 2015; 16(3): 353–359. DOI:10.1080/15384047.2015.1016662.

41. Popescu AM, Alexandru O, Brindusa C, et al. Targeting the VEGF and PDGF signaling pathway in glioblastoma treatment. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8(7):7825–7837.

42. Valdés-Rives SA, Casique-Aguirre D, Germán-Castelán L, et al. Apoptotic Signaling Pathways in Glioblastoma and Therapeutic Implications. *Biomed Res Int*. 2017;2017: 7403747. DOI:10.1155/2017/7403747.

43. Fan TY, Wang H, Xiang P, et al. Inhibition of EZH2 reverses chemotherapeutic drug TMZ chemosensitivity in glioblastoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014;7(10):6662–6670.

44. 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):929–36. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.003.

45. Zhang L, Wang H. FTY720 inhibits the Nrf2/ARE pathway in human glioblastoma cell lines and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Pharmacol Rep*. 2017;69(6):1186–1193. DOI:10.1016/j.pharep.2017.07.003.

46. Zhou Y, Wang H-D, Zhu L. Knockdown of Nrf2 enhances autophagy induced by temozolomide in U251 human glioma cell line. *Oncol. Reports*. 2013;29(1):394–400. DOI:10.3892/or.2012.2115.

47. Ji X, Wang H, Zhu J, et al. Correlation of Nrf2 and HIF-1 α in glioblastoma and their relationships to clinicopathologic features and survival. *Neurol. Res*. 2013;35(10):1044–1050. DOI:10.1179/1743132813Y.0000000251.

48. Zhu J, Wang H, Fan Y, et al. Targeting the NF-E2-related factor 2 pathway: A novel strategy for glioblastoma. *Oncol. Reports*. 2014;32(2): 443–450. DOI:10.3892/or.2014.3259.

49. Reily Rocha CR, Kajitani GS, Quinet A, et al. NRF2 and glutathione are key resistance mediators to temozolomide in glioma and melanoma cells. *Oncotarget*. 2016;7(30):48081–48092. DOI:10.18632/oncotarget.10129.

50. García-Gómez P, Dadras M, Bellomo C, et al. NOX4 regulates TGF α -induced proliferation and self-renewal in glioblastoma stem cells. *bioRxiv preprint* 2019; DOI: 10.1101/804013.

51. Agnihotri S, Wolf A, Picard D, et al. GATA4 is a regulator of astrocyte cell proliferation and apoptosis in the human and murine central nervous system. *Oncogene*. 2009;28(34):3033–3046. DOI:10.1038/onc.2009.159.

52. Lan J, Xue Y, Chen H, et al. Hypoxia-induced miR-497 decreases glioma cell sensitivity to TMZ by inhibiting apoptosis. *FEBS Lett*. 2014;588(8):3333–3339. DOI:10.1016/j.febslet.2014.07.021.

53. Zhang JM, Sun CY, Yu SZ, et al. Relationship between miR-218 and CDK6 expression and their

biological impact on glioma cell proliferation and apoptosis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2011;40:454–59.

54. Xia H, Yan Y, Hu M, et al. MiR-218 sensitizes glioma cells to apoptosis and inhibits tumorigenicity by regulating ECOP-mediated suppression of NF- α B activity. *Neuro Oncol*. 2013;15:413–22. DOI: 10.1093/neuonc/nos296.

55. Ahmed SP, Castresana JS, Shahi MH. Glioblastoma and MiRNAs. *Cancers* 2021;13:1581.

56. DOI:10.3390/cancers13071581.

57. Li L, Gao R, Yu Y, et al. Tumor suppressor activity of miR-451: Identification of CARF as a new target. *Sci Rep* 2018;8:375. DOI:10.1038/s41598-017-18559-5.

58. Korać P, Antica M, Matulić M. MiR-7 in Cancer Development. *Biomedicines*. 2021;9(3):325. DOI:10.3390/biomedicines9030325.

59. Duan J, Zhou K, Tang X, et al. MicroRNA-34a inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis of glioma cells via targeting of Bcl-2. *Mol Med Rep*. 2016;14:432–38. DOI:10.3892/mmr.2016.5255.

60. Shan ZN, Tian R, Zhang M, et al. miR128-1 inhibits the growth of glioblastoma multiforme and glioma stem-like cells via targeting BMI1 and E2F3. *Oncotarget*. 2016;7:78813–26. DOI:10.18632/oncotarget.12385.

61. Chen M, Medarova Z, Moore A. Role of microRNAs in glioblastoma. *Oncotarget*. 2021;12:1707–1723. DOI:10.18632/oncotarget.28039.

62. Anthiya S, Griveau A, Loussouarn C, et al. MicroRNA-based Drugs for Brain Tumours. *Trends in Cancer*. Cell Press. 2018;4(3):222–238. DOI:10.1016/j.trecan.2017.12.008ff. ffinserm-01691531.

63. Banelli B, Forlani A, Allemanni G, et al. MicroRNA in Glioblastoma: An Overview. *International Journal of Genomics*. 2017;2017: ArticleID:7639084. DOI:10.1155/2017/7639084.

64. Tang H, Bian Y, Tu C, et al. The miR-183/96/182 cluster regulates oxidative apoptosis and sensitizes cells to chemotherapy in gliomas. *Curr Cancer Drug Targets*. 2013;13(2):221–31. DOI:10.2174/1568009611313020010.

65. Chen Y-Y, Ho H-L, Lin S-C, et al. Upregulation of miR-125b, miR-181d, and miR-221 Predicts Poor Prognosis in MGMT Promoter-Unmethylated Glioblastoma Patients. *Am J Clin Pathol*. 2018;149(5):412–417. DOI:10.1093/ajcp/ajq008

66. Song J, Ouyang Y, Che J, et al. Potential Value of miR-221/222 as Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Biomarkers for Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:56. DOI:10.3389/fimmu.2017.00056.

67. Chen L, Zhang J, Han L, et al. Downregulation of miR-221/222 sensitizes glioma cells to temozolomide by regulating apoptosis independently of p53 status. *Oncol Rep*. 2012;27:854–60. DOI:10.3892/or.2011.1535.

68. Li W, Guo F, Wang P, et al. miR-221/222 confers radioresistance in glioblastoma cells through activating

Akt independent of PTEN status. *Curr Mol Med*. 2014;14:185–95. DOI:10.2174/1566524013666131203103147.

69. Shu M, Zheng X, Wu S, et al. Targeting oncogenic miR-335 inhibits growth and invasion of malignant astrocytoma cells. *Mol Cancer*. 2011;10:59. DOI:10.1186/1476-4598-10-59.

70. Scarola M, Schoeftner S, Schneider C, et al. miR-335 directly targets Rb1 (pRb/p105) in a proximal connection to p53-dependent stress response. *Cancer Res*. 2010;70(17):6925–33. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-0141.

71. Yang F, Nam S, Brown CE, et al. A novel berbamine derivative inhibits cell viability and induces apoptosis in cancer stem-like cells of human glioblastoma, via up-regulation of miRNA-4284 and JNK/AP-1 signaling. *PLoS One*. 2014;9(4):e94443. DOI:10.1371/journal.pone.0094443.

72. Mellai M, Piazzini A, Caldera V, et al. Promoter hypermethylation of the EMP3 gene in a series of 229 human gliomas. *BioMed Res. Int*. 2013;2013:756302. DOI:10.1155/2013/756302.

73. Li K, Ouyang L, He M, et al. IDH1 R132H mutation regulates glioma chemosensitivity through Nrf2 pathway. *Oncotarget*. 2017;8:28865–28879. DOI: 10.18632/oncotarget.15868.

74. Colardo M, Segatto M, DiBartolomeo S. Targeting RTK-PI3K-mTOR Axis in Gliomas: An Update. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:4899. DOI:10.3390/ijms22094899.

75. Duzgun Z, Eroglu Z, Biray Avci C. Role of mTOR in glioblastoma. *Gene*. 2016; 575(2 Pt 1):187–90. DOI:10.1016/j.gene.2015.08.060.

76. Zając A, Sumorek-Wiadro J, Langner E, et al. Involvement of PI3K Pathway in Glioma Cell Resistance to Temozolomide Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5155. DOI:10.3390/ijms22105155.

77. Zhou W, Liu L, Xue Y, et al. Combination of Endothelial-Monocyte-Activating Polypeptide-II with Temozolomide Suppress Malignant Biological Behaviors of Human Glioblastoma Stem Cells via miR-590-3p/MACC1 Inhibiting PI3K/AKT/mTOR Signal Pathway. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:68. DOI:10.3389/fnmol.2017.00068.

78. Shang C, Hong Y, Guo Y, et al. Influence of the MACC1 gene on sensitivity to chemotherapy in human U251 glioblastoma cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015;16(1):195–199. DOI:10.7314/apjcp.2015.16.1.195.

79. Pojo M, Gonçalves CS, Xavier-Magalhães A, et al. A transcriptomic signature mediated by HOXA9 promotes human glioblastoma initiation, aggressiveness and resistance to temozolomide. *Oncotarget*. 2015;6(10):7657–7674. DOI:10.18632/oncotarget.3150.

80. LeMercier M, Lefranc F, Mijatovic T, et al. Evidence of galectin-1 involvement in glioma chemoresistance.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008;229(2):172–183. DOI:10.1016/j.taap.2008.01.009.

81. Tanaka T, Sasaki A, Tanioka D, et al. Analysis of p53 and miRNA expressions after irradiation in glioblastoma cell lines. J. Showa Med. Assoc. 2012;72(2):238–244.

82. Jesionek-Kupnicka D, Braun M, Trąbska-Kluch B, et al. MiR-21, miR-34a, miR-125b, miR-181d and miR-648 levels inversely correlate with MGMT and TP53 expression in primary glioblastoma patients. Arch Med Sci. 2019;15(2):504–512. DOI: 10.5114/aoms.2017.69374.

83. Giacomelli C, Natali L, Trincavelli ML, et al. New insights into the anticancer activity of carnosol: p53 reactivation in the U87MG human glioblastoma cell line. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2016;74:95–108. DOI:10.1016/j.biocel.2016.02.019.

84. Vadysirisack DD, Baenke F, Ory B, et al. Feedback control of p53 translation by REDD1 and mTORC1 limits the p53-dependent DNA damage response. Mol. Cell Biol. 2011;31(21): 4356–4365. DOI:10.1128/MCB.05541-11.

85. 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.

86. Wagner L, Marschall V, Karl S, et al. Smac mimetic sensitizes glioblastoma cells to Temozolomide-induced apoptosis in a RIP1- and NF- α B-dependent manner. Oncogene. 2013;32(8):988–997. DOI:10.1038/onc.2012.108.

87. Gondi CS, Talluri L, Dinh DH, et al. RNAi-mediated downregulation of MMP-2 activates the extrinsic apoptotic pathway in human glioma xenograft cells. Int. J. Oncol. 2009;35(4):851–859. DOI:10.3892/ijo_00000399.

88. Mohanty S, Chen Z, Li K, et al. A novel theranostic strategy for MMP-14-expressing glioblastomas impacts survival. Mol. Cancer Ther. 2017;16(9):1909–1921. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-17-0022.

89. Tamannai M, Farhangi S, Truss M, et al. The inhibitor of growth 1 (ING1) is involved in trichostatin A-induced apoptosis and caspase 3 signaling in p53-deficient glioblastoma cells. Oncol. Res. 2010;18(10):469–480. DOI:10.3727/096504010x12704916124828.

90. Kouri FM, Jensen SA, Stegh AH. The role of Bcl-2 family proteins in therapy responses of malignant astrocytic gliomas: Bcl2L12 and beyond. Scientific World J. 2012;2012:838916. DOI:10.1100/2012/838916.

91. Burton TR, Henson ES, Azad MB, et al. BNIP3 acts as transcriptional repressor of death receptor-5 expression and prevents TRAIL-induced cell death in gliomas. Cell Death Dis. 2013;4(6):e587. DOI:10.1038/cddis.2013.100.

92. Lin S-P, Lee Y-T, Wang J-Y, et al. Survival of cancer stem cells under hypoxia and serum depletion via decrease in PP2A activity and activation of p38-MAPKAPK2-Hsp27. PLoS One. 2012;7(11):e49605. DOI:10.1371/journal.pone.0049605.

93. Markouli M, Strepkos D, Papavassiliou AG, et al. Targeting of endoplasmic reticulum (ER) stress in gliomas Pharmacol Res. 2020;157:104823. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104823.

94. Jakubowicz-Gil J, Bądziul D, Langner E, et al. Temozolomide and sorafenib as programmed cell death inducers of human glioma cells. Pharmacol Rep. 2017;69(4):779–787. DOI:10.1016/j.pharep.2017.03.008.

95. Jin F, Zhao L, Guo Y-J, et al. Influence of Etoposide on anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes in CD133 positive U251 glioblastoma stem-like cells. Brain Res. 2010;1336:103–111. DOI:10.1016/j.brainres.2010.04.005.

96. Zheng LT, Lee S, Yin GN, et al. Down-regulation of lipocalin 2 contributes to chemoresistance in glioblastoma cells. J. Neurochem. 2009;111(5):1238–1251. DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06410.x.

97. 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.

98. Ciechomska IA, Przanowski P, Jackl J, et al. BIX01294, an inhibitor of histone methyltransferase, induces autophagy-dependent differentiation of glioma stem-like cells. Sci. Rep. 2016; 6:38723.

Информация об авторах:

Чернов Александр Николаевич, к.б.н., научный сотрудник отдела микробной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», старший научный сотрудник отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Галимова Эльвира Сафуановна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Цапиева Анна Николаевна, к.б.н., научный сотрудник отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Шамова Ольга Валерьевна, д.б.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной

работе, заведующая отделом общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ», заведующая НИЛ альтернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ».

Authors information:

Chernov Alexander N., PhD, research fellow at Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of the World-Class Research Center for Personalized Medicine, Institute of Experimental Medicine;

Galimova Elvira S., PhD, research fellow at Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine;

Tsapieva Anna N., PhD, research fellow at Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of the World-Class Research Center for Personalized Medicine, Institute of Experimental Medicine;

Suvorov Alexander N., PhD, Dr. Med. Sci., professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Microbial therapy Department of Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of the World-Class Research Center for personalized Medicine, Institute of Experimental Medicine;

Shamova Olga V., PhD, Dr. in biology, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine; Head of Research Laboratory of Alternative Antimicrobial Biologicals of Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of the World-Class Research Center for Personalized Medicine, Institute of Experimental Medicine.