

# Research Progress of Related Mechanisms about Treatment of Glioma by Medicine

Yingying Zhang, Yue Tong

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu  
Email: yyzhang124@163.com, tongycpu@163.com

Received: Mar. 3<sup>rd</sup>, 2020; accepted: Mar. 18<sup>th</sup>, 2020; published: Mar. 25<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

High degree of malignancy and easy to invade and metastasize are the characteristics of glioma, and the common methods used to treat glioma are surgery, radiation therapy, and medication now. The first treatment is difficult to completely remove lesions, because the boundary between tumor and surrounding normal tissues is not clear. The second therapy is harmful and costly. So medical treatment is particularly important. At present, there are many chemotherapeutic drugs or monoclonal antibodies with different mechanisms of action in the research or market. This article summarizes the latest relevant mechanisms of drug treatment for glioma.

## Keywords

Tumor Invasion, Glioma, Tumor Suppressor

---

# 药物治疗胶质瘤相关机制研究进展

张莹莹, 童 玥

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京  
Email: yyzhang124@163.com, tongycpu@163.com

收稿日期: 2020年3月3日; 录用日期: 2020年3月18日; 发布日期: 2020年3月25日

---

## 摘 要

胶质瘤恶性程度高, 容易侵袭和转移, 手术治疗、放射疗法和药物治疗是目前最常用的治疗方式, 而由于胶质瘤易侵袭, 病灶与周围正常组织边界不清晰, 手术治疗很难将肿瘤病灶完全清除, 放射疗法对身体伤害大, 成本高, 因此药物辅助治疗就显得尤为重要。目前, 研究中或已上市的针对胶质瘤的化疗药物或单抗类药物繁多, 作用的靶点也不甚相同, 本文就药物治疗胶质瘤最新的相关机制进行了综述。

## 关键词

肿瘤侵袭, 胶质瘤, 肿瘤抑制剂

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胶质瘤是恶性程度最高的中枢神经系统肿瘤[1], 位列最致命的人类恶性肿瘤之一, 原发于颅内, 由于其具有高侵袭力、高浸润性且易转移的特点, 其患者生存率往往较低, 两年生存率低于 26.5% [2]。根据恶性程度, 世界卫生组织将胶质瘤共分为 I~IV 级, 恶性程度逐渐增加。原发性胶质母细胞瘤恶性程度最高, 无进展生存期中位数为 6.9 个月, 即使采用标准的手术疗法, 放射疗法和替莫唑胺辅助治疗, 中位总体生存期仅为 14.6 个月[3]。因此寻找合适的治疗靶点或有效的信号通路就尤为重要。

## 2. 细胞因子

### 2.1. 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是高度保守的同源二聚体糖蛋白, 其基因由 8 个外显子和 7 个内含子组成。胶质瘤恶性程度高, 肿瘤细胞生长速度快, 具有易转移和易侵袭的特点, 这些都依赖于 VEGF 诱导的新生血管的生成。肿瘤组织活检分析发现, 胶质瘤患者后期 EGFRvIII 发生突变, 进而激活相关的信号通路, 促进血管生成, 增加肿瘤的恶性程度[4]。VEGF 的受体 VEGFR1 和 VEGFR2 可以通过自分泌的方式进行信号传导, 从而在体外环境中调节肿瘤细胞的增殖能力, 克隆形成能力和转移能力; 在体内试验中抑制 VEGFR1 或(和) VEGFR2 可以显著延长小鼠的生存期( $P < 0.5$ ) [5]。肿瘤细胞大多生长速度快, 增殖能力强, 采用无氧呼吸即沃伯格效应, 组织缺氧使得缺氧诱导因子(HIF-1)激活, 而 HIF-1 可以直接调控转录辅助因子 Limb-Bud and Heart (LBH)的表达。研究发现, 在神经胶质瘤中, LBH 过表达时通过 VEGFA 介导细胞外调节激酶(ERK)信号的转导, 促进血管生成和 HIF-1 表达, 而 HIF-1 进一步调控 LBH 形成反馈环, 并导致自我恶性循环增强。抑制 VEGFA, 在一定程度上可以降低细胞的增殖能力, 延缓肿瘤进展[6]。肿瘤的发生发展与其所处的微环境密切相关, 有研究表明, 神经胶质瘤中小胶质细胞/巨噬细胞对血管生成有促进作用, 但胶质瘤中 VEGF 过表达明显抑制小胶质细胞/巨噬细胞的积累和聚集及免疫调节因子的表达, 表明 VEGF 是胶质瘤中先天性免疫的调节剂, 可抑制小胶质细胞/巨噬细胞对血管的促生成作用, 从而抑制肿瘤生长[7]。已上市的针对 VEGF 的人源化单克隆 IgG 抗体贝伐单抗, 2009 年被批准用于复发性胶质瘤[8], 临床数据表明, 贝伐单抗可延长患者生存期, 在临床治疗中可以改善生存趋势[9]。因此 VEGF 及其受体 VEGFR 是胶质瘤治疗的有效靶点。

### 2.2. 转化生长因子- $\beta$

转化生长因子- $\beta$  可以影响细胞的生长、分化、迁移等生理活动, 也是参与多种病理过程的生长因子, 其与上皮-间充质转化(EMT)相关[10], 并且大量证据表明 TGF- $\beta$  在神经胶质瘤微环境中表达丰富并且对于神经胶质瘤的侵袭至关重要[11], 被认为是治疗胶质瘤的靶标, 某些情况下, TGF- $\beta$  通过与长的非编码 RNA (lncRNA)相互作用而进行信号传导[12]。胶质瘤中, lncRNA LINC00115 高表达, TGF- $\beta$  上调

LINC00115, 促进干样细胞的自我更新和肿瘤的形成[13]。TGF- $\beta$ 的亚型之一 TGF- $\beta$ 2 会诱发自噬, 在胶质瘤中, TGF- $\beta$ 2 可以通过 Smad 通路或非 Smad 通路改变 EMT 和细胞代谢, 尤其是影响线粒体运输和膜电位, 进而改变细胞的侵袭[11]。下调靶向 TGF- $\beta$  的表达水平, 可以减弱肿瘤细胞的侵袭能力, 降低肿瘤恶性程度。

### 3. 酶

#### 3.1. 异柠檬酸脱氢酶

异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)参与细胞中的能量代谢, 可以催化异柠檬酸使其氧化为酮戊二酸[14]。人体中的 IDH 分为三种, 定位于不同的亚细胞室, 发挥不同的生理功能。位于细胞质中的 IDH1 发挥过氧化物酶的作用, 位于线粒体中的 IDH2 和 IDH3 参与三羧酸循环[14], 它们发挥作用需要不同的辅助因子, IDH1 和 IDH2 依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADP+), IDH3 则依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)。世界卫生组织根据 IDH 的表型将其分为三类: IDH 野生型、含 1p/19q 代号的 IDH 突变型, 没有 1p/19q 代号的 IDH 突变型[15]。IDH 突变的胶质瘤和 IDH 没有突变的胶质瘤在分子水平表型相似, 在生化水平上, IDH 突变会引起代谢异常, 最重要的代谢异常之一是合成代谢物 2-羟基戊二酸(2-HG), 2-HG 的存在使得细胞向致癌性代谢转变[16], 其中 IDH1/IDH2 被认为是最早的遗传变异之一, 对胶质瘤的发展起关键作用[17]。临床前的体外实验中, IDH1 突变后星形胶质细胞转变为永生化的细胞系, 体内实验中, Beatrice Philip 等人使用已建立的 RCAS/TVA 小鼠胶质瘤模型, 使表达 Nestin 的细胞发生 IDH1 突变, 促进了肿瘤的生成和发展[18]。临床病例中, 80% 的患者分析结果显示存在 IDH1/2 突变[19]。一项 9 例使用 IDH1 突变抑制剂 DS-1001b (具有高血脑屏障通透性)的患者追踪观察发现, 2 名患者预后较好, 7 名患者病情稳定[20]。在另一项 29 人的患者队列中, 服用 IDH1 抑制剂 vorasidenib 后, 1 人完全缓解, 3 人症状减轻, 10 人病情稳定, 并显著抑制了 2-HG 的产生[20]。大量临床前和临床数据表明, 初期抑制 IDH 突变可以延缓肿瘤形成, 而在后期抑制其突变则使预后较差。

#### 3.2. 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)需要  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  等金属离子辅助而发挥作用。目前 MMPs 家族已鉴定分离出 26 个成员, 在胶质瘤中起关键作用的主要有 MMP2、MMP7 和 MMP9, 作为其他通路下游的靶效应器抑制肿瘤细胞的发生发展过程。肺腺癌转录相关转移本 1 (MALAT-1)可以抑制肿瘤的转移, 研究发现 MALAT-1 发挥作用是通过降低 MMP2 的表达, 减弱 MMP2 的活性从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移[21]。H. WU 等人通过 qRT-PCR 证明 miR-93-5p 在胶质瘤中低表达, 而 MMP2 是 miR-93-5p 的直接靶标, 当上调 miR-93-5p 时, MMP2 表达下降, 肿瘤细胞生长受到抑制[22]。另一类 microRNA, miR-2276 则直接靶向 MMP7, 抑制 MMP7 上游的乳腺癌抗雌激素药物耐药性基因 4 (BCAR4)可以调控 miR-2276 进而下调 MMP7 的表达, 抑制肿瘤的侵袭[23]。而 MMP9 可以在 mRNA 真核起始因子 4A3 (eIF4A3)诱导下自身环化形成 circMMP9 并上调表达水平, circMMP9 进一步靶向 miR-124 形成 circMMP9/miR-124 信号轴, 上调 miR-124 促进肿瘤恶性程度增加[24]。由于 MMPs 自身促转移的特性, 靶向 MMPs 抑制其表达对于胶质瘤的治疗至关重要。

#### 3.3. O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶

O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)可以将烷基从鸟嘌呤转移到半胱氨酸残基上来修复受损的 o6-甲基鸟嘌呤[25]。MGMT 是一种进化保守且普遍存在的酶, 受多种机制调控, 在胶质瘤中可以通过启动子甲基化沉默 MGMT 基因的表现遗传[26]。替莫唑胺是目前

临床上公认的治疗胶质瘤的化疗药物, MGMT 甲基化调节 MGMT 在胶质瘤细胞中的表达, 使得肿瘤细胞对替莫唑胺产生耐药性, 减弱治疗效果, 全身性的 MGMT 抑制剂副作用大, 在临床应用中受到限制, 研究发现胶质瘤中 NF- $\kappa$ B 的表达水平升高, 抑制 NF- $\kappa$ B 下调了 MGMT 的表达, 在体内外实验中均显著抑制了肿瘤的生长[27]。此外  $\beta$ -catenin 可以增加细胞中 ROS 的水平从而抑制 MGMT 的表达[28]。除以上两条通路外, IFN- $\beta$  可以用作增敏剂, 通过诱导 P53 蛋白减弱 MGMT 的表达, 增强胶质瘤细胞对替莫唑胺的敏感性而不产生全身性的副作用[29]。因此, 开发针对 MGMT 的增敏剂, 增强肿瘤细胞对替莫唑胺的敏感性是目前治疗胶质瘤最有效的方法之一。

## 4. 信号通路

### 4.1. NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B 是转录因子家族, 由 5 种亚基组成: p65, p50, p52, RelB 和 c-Rel [27], 可形成异二聚体或同二聚体, 并与靶基因启动子区域的共有 DNA 序列结合[30]。在大多数恶性肿瘤中, NF- $\kappa$ B 均被高度激活, 胶质瘤作为恶性肿瘤之一, NF- $\kappa$ B 途径的激活尤其明显, 因此研究胶质瘤中 NF- $\kappa$ B 通路对于治疗胶质瘤非常重要。慢病毒诱导的恶性神经胶质瘤小鼠模型及 RNA-seq 全基因组分析表明, 抑制 NF- $\kappa$ B 的活性或靶向诱导 NF- $\kappa$ B 基因是治疗胶质瘤的一种有吸引力的治疗方法[30]。Notch 基因可以编码高度保守的细胞表面受体, Notch1 作为胶质瘤的预后因子, 在胶质瘤初始阶段被上调, 针对 Notch1 的 mRNA 可以下调 NF- $\kappa$ B, 在体内外均促进细胞凋亡[31]。由于存在血脑屏障, 许多化疗药物不能进入颅内, 使得临床前效果很好的药物难以发挥作用, 而部分化疗药物可以促进 NF- $\kappa$ B 的活化, 将同时增强细胞膜渗透性和抑制 NF- $\kappa$ B 的 CB5005 肽与聚乙二醇化脂质体偶联修饰, 显著增加了神经胶质瘤细胞对脂质体的摄取, 并大大提高了脂质体对肿瘤球体的渗透性[32]。许多研究均表明, NF- $\kappa$ B 是治疗胶质瘤的重要靶标。

### 4.2. PI3K/Akt

PI3K 是胞内的磷脂酰肌醇 3-激酶, 可分为 3 类, 研究最广泛的是第 1 类, 由 1 个调节亚基和 1 个催化亚基组成, 调节亚基具有 SH2 和 SH3 区域, 可以和具有相关区域的靶蛋白结合发挥作用, 催化亚基分为 p110 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$  四种。PI3K 参与多种细胞活动, 包括细胞增殖, 代谢, 迁移和血管生成[33]。胶质瘤中的 PI3K-AKT-mTOR 信号通路经常被激活, 通过建立基因工程构建的自发生成胶质瘤的小鼠模型, 表明 PI3K 抑制剂和 PI3K/mTOR 双重抑制剂都具有抗肿瘤活性[34]。PI3K 抑制剂主要是通过延迟肿瘤发生, 从而延长生存期。PI3K/mTOR 双重抑制剂对 U87 原位瘤抑制效果增加, 主要通过 G1 细胞周期停滞促进细胞凋亡, 二者联用可使细胞中 Bax 和剪切型 Caspase-3 水平增高, Bcl-2 的水平降低[35]。除此之外, PI3K/Akt 和 JNK 通路对于胶质瘤的生长, 迁移和浸润也是至关重要的。由于 PI3K 有四种催化亚型, 同时抑制四种不同的亚型和 JNK 时对胶质瘤的特性有不同的影响, 只有 PI3Kp110 $\beta$  同工型和 JNK 的联合抑制才具有协同作用, 这可能是胶质瘤的有效和有前途的治疗方法[33]。相比于单一抑制 PI3K, 联合抑制 PI3K/mTOR 所产生的协同作用大大增强了治疗效果, 这可能是这一通路有效和有前途的治疗方法。

## 5. 免疫球蛋白

### PD-1/PD-L1

PD-1 (programmed death 1)即程序性死亡受体 1, 是一种重要的免疫抑制分子, 属于免疫球蛋白超家族, 包含 268 个氨基酸残基。PD-L1 (Programmed cell death 1 ligand 1)即细胞程式死亡 - 配体 1, 是由 CD274 基因编码的蛋白质。在大多数肿瘤细胞中, 作为免疫检查点, 肿瘤细胞表面表达 PD-L1, PD-L1 通过结合 T 淋巴细胞上的 PD-1 从而抑制 T 淋巴细胞发挥免疫调节作用产生免疫逃避[36] [37], 抑制 PD-1/PD-L1

免疫检查点在肿瘤治疗中取得了显著效果[38]。和许多肿瘤一样, PD-1/PD-L1 在胶质瘤中高表达, 一项 96 例胶质瘤患者体内 PD-L1 表达水平队列分析表明, 69% 的患者 PD-L1 阳性细胞数至少 1%, 31% 的患者 PD-L1 阳性细胞数至少 5%, 而 PD-1/PD-L1 的表达水平与预后相关, 表达水平越高则预后越差[39]。另一项针对胶质瘤患者肿瘤组织中 PD-1/PD-L1 表达水平队列分析研究表明, 新诊断的及复发性的胶质瘤患者中, 70% 以上的胶质瘤标本中含有不同程度的弥漫性/原纤维性 PD-L1 表达, 而在新诊断的病例中这一比例更高[40]。不同研究的临床数据均表明, PD-1/PD-L1 在胶质瘤的进展和免疫治疗中有关键作用, 它解决了化疗药物不易透过血脑屏障的难题, 目前在胶质瘤治疗中, 开发针对 PD-1/PD-L1 的抑制剂是一个有效策略, 许多 PD-1/PD-L1 抑制剂已显示出良好治疗效果, 如已上市的尼鲁单抗。但胶质瘤的免疫原性低, 免疫细胞和细胞因子之间存在相互干扰, 使得免疫抑制, 因此多药联用就尤为重要。同时抑制 PD-1/PD-L1 和另一个新的免疫抑制点 TIGIT, 显著提高了胶质瘤小鼠的生存率[41]。而在临床中, 将 PD-1 作为辅助免疫疗法同样取得了显著效果, 35 名复发性胶质瘤患者中, 有 16 名患者在手术治疗前使用了 PD-1 抑制剂作为辅助疗法, 19 名患者在手术后使用 PD-1 抑制剂, 将 PD-1 抑制剂作为辅助疗法的 16 名患者生存期明显长于未使用者[3]。PD-1/PD-L1 抑制剂是最近研究的热点方向, 它自身不受血脑屏障干扰也使得在临床应用中取得了良好的治疗效果。

## 6. 展望

胶质瘤成因复杂, 仅仅单一抑制某个靶点或通路成效甚微, 长时间使用甚至引起耐药性, 因此开发多靶点或多通路同时抑制的药物是未来的研究方向。胶质瘤药物治疗的难题之一还在于脑部存在血脑屏障, 许多药物无法透过进入脑内发挥作用, 单抗类药物由于其特殊的性质, 可以跨越血脑屏障, 另外, 将脂溶性好的小分子连接在化疗药物上, 也是未来研究的热点。

## 参考文献

- [1] Zhou, Y., Liu, Y., Zhang, J., *et al.* (2019) Autocrine BMP4 Signaling Enhances Tumor Aggressiveness via Promoting Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in IDH1-Mutant Gliomas. *Translational Oncology*, **13**, 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.10.019>
- [2] Aasland, D., Göttinger, L., Hauck, L., *et al.* (2019) Temozolomide Induces Senescence and Repression of DNA Repair Pathways in Glioblastoma Cells via Activation of ATR-CHK1, p21, and NF- $\kappa$ B. *Cancer Research*, **79**, 99-113. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1733>
- [3] Cloughesy, T.F., Mochizuki, A.Y., Orpilla, J.R., *et al.* (2019) Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy Promotes a Survival Benefit with Intratumoral and Systemic Immune Responses in Recurrent Glioblastoma. *Nature Medicine*, **25**, 477-486.
- [4] Eskilsson, E., Rosland, G.V., Talasila, K.M., *et al.* (2016) EGFRvIII Mutations Can Emerge as Late and Heterogeneous Events in Glioblastoma Development and Promote Angiogenesis through Src Activation. *Neuro-Oncology*, **18**, 1644-1655.
- [5] Szabo, E., Schneider, H., Seystahl, K., *et al.* (2016) Autocrine VEGFR1 and VEGFR2 Signaling Promotes Survival in Human Glioblastoma Models *in Vitro* and *in Vivo*. *Neuro-Oncology*, **18**, 1242-1252. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now043>
- [6] Jiang, Y., Zhou, J., Zou, D., *et al.* (2019) Overexpression of Limb-Bud and Heart (LBH) Promotes Angiogenesis in Human Glioma via VEGFA-Mediated ERK Signalling under Hypoxia. *EBio Medicine*, **48**, 36-48. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.09.037>
- [7] Turkowski, K., Brandenburg, S., Mueller, A., *et al.* (2018) VEGF as a Modulator of the Innate Immune Response in Glioblastoma. *Glia*, **66**, 161-174. <https://doi.org/10.1002/glia.23234>
- [8] Friedman, H.S., Prados, M.D., Wen, P.Y., *et al.* (2009) Bevacizumab Alone and in Combination with Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4733-4740. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8721>
- [9] Cloughesy, T.F., Brenner, A., de Groot, J.F., *et al.* (2019) A Randomized Controlled Phase III Study of VB-111 Combined with Bevacizumab vs Bevacizumab Monotherapy in Patients with Recurrent Glioblastoma (GLOBE). *Neuro-Oncology*, noz232.

- [10] Zeng, H., Yang, Z., Xu, N., *et al.* (2017) Connective Tissue Growth Factor Promotes Temozolomide Resistance in Glioblastoma through TGF- $\beta$ 1-Dependent Activation of Smad/ERK Signaling. *Cell Death and Disease*, **8**, e2885. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.248>
- [11] Zhang, C., Zhang, X., Xu, R., *et al.* (2017) TGF- $\beta$ 2 Initiates Autophagy via Smad and Non-Smad Pathway to Promote Glioma Cells' Invasion. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, 162. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0628-8>
- [12] Dai, B., Xiao, Z., Mao, B., *et al.* (2019) lncRNA AWPPH Promotes the Migration and Invasion of Glioma Cells by Activating the TGF- $\beta$  Pathway. *Oncology Letters*, **18**, 5923-5929. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10918>
- [13] Tang, J., Yu, B., Li, Y., *et al.* (2019) TGF- $\beta$ -Activated lncRNA LINC00115 Is a Critical Regulator of Glioma Stem-Like Cell Tumorigenicity. *EMBO Reports*, **20**, e48170. <https://doi.org/10.15252/embr.201948170>
- [14] May, J.L., Kouri, F.M., Hurley, L.A., *et al.* (2019) IDH3- $\alpha$  Regulates One-Carbon Metabolism in Glioblastoma. *Science Advances*, **5**, eaat0456. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat0456>
- [15] Lei, Z., Liqun, H., Roberta, L., *et al.* (2018) IDH-Mutation Status Is Associated with Distinct Vascular Gene Expression Signatures in Lower Grade Gliomas. *Neuro-Oncology*, **20**, 1505-1516.
- [16] Hollon, T.C. and Orringer, D.A. (2018) Shedding Light on IDH1 Mutation in Gliomas. *Clinical Cancer Research*, **24**, 2467-2469. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0011>
- [17] Biedermann, J., Preussler, M., Conde, M., *et al.* (2019) Mutant IDH1 Differently Affects Redox State and Metabolism in Glial Cells of Normal and Tumor Origin. *Cancers (Basel)*, **11**, E2028. <https://doi.org/10.3390/cancers11122028>
- [18] Philip, B., Yu, D.X., Silvis, M.R., *et al.* (2018) Mutant IDH1 Promotes Glioma Formation *in Vivo*. *Cell Reports*, **23**, 1553-1564. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.133>
- [19] Miller, J.J., Loebel, F., Juratli, T.A., *et al.* (2019) Accelerated Progression of IDH Mutant Glioma after First Recurrence. *Neuro-Oncology*, **21**, 669-677. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz016>
- [20] (2019) IDH Inhibitors Target Common Glioma Mutation. *Cancer Discovery*, **9**, 992. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-ND2019-007>
- [21] Han, Y., Wu, Z., Wu, T., *et al.* (2016) Tumor-Suppressive Function of Long Noncoding RNA MALAT1 in Glioma Cells by Downregulation of MMP2 and Inactivation of ERK/MAPK Signaling. *Cell Death and Disease*, **7**, e2123. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.407>
- [22] Wu, H., Liu, L. and Zhu, J.M. (2019) MiR-93-5p Inhibited Proliferation and Metastasis of Glioma Cells by Targeting MMP2. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 9517-9524.
- [23] Wang, Z., Wang, L., Liang, Z., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA BCAR4 Promotes Growth, Invasion and Tumorigenicity by Targeting miR-2276 to Upregulate MMP7 Expression in Glioma. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 10963-10973. <https://doi.org/10.2147/OTT.S226026>
- [24] Wang, R., Zhang, S., Chen, X., *et al.* (2018) EIF4A3-Induced Circular RNA MMP9 (circMMP9) Acts as a Sponge of miR-124 and Promotes Glioblastoma Multiforme Cell Tumorigenesis. *Molecular Cancer*, **17**, 166. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0911-0>
- [25] Guo, G., Sun, Y., Hong, R., *et al.* (2019) IKBKE Enhances TMZ-Chemoresistance through Upregulation of MGMT Expression in Glioblastoma. *Clinical and Translational Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02251-3>
- [26] Wickström, M., Dyberg, C., Milosevic, J., *et al.* (2015) Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway Regulates MGMT Gene Expression in Cancer and Inhibition of Wnt Signalling Prevents Chemoresistance. *Nature Communications*, **6**, Article No. 8904. <https://doi.org/10.1038/ncomms9904>
- [27] Yu, Z., Chen, Y., Wang, S., *et al.* (2018) Inhibition of NF- $\kappa$ B Results in Anti-Glioma Activity and Reduces Temozolomide-Induced Chemoresistance by Down-Regulating MGMT Gene Expression. *Cancer Letters*, **428**, 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.04.033>
- [28] Bi, Y.M., *et al.* (2018)  $\beta$ -Catenin Contributes to Cordycepin-Induced MGMT Inhibition and Reduction of Temozolomide Resistance in Glioma Cells by Increasing Intracellular Reactive Oxygen Species. *Cancer Letters*, **435**, 66-79.
- [29] Natsume, A., Ishii, D., Wakabayashi, T., *et al.* (2005) IFN- $\beta$  Down-Regulates the Expression of DNA Repair Gene MGMT and Sensitizes Resistant Glioma Cells to Temozolomide. *Cancer Research*, **65**, 7573. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0036>
- [30] Friedmann-Morvinski, D., Narasimamurthy, R., Xia, Y., *et al.* (2016) Targeting NF- $\kappa$ B in Glioblastoma: A Therapeutic Approach. *Science Advances*, **2**, e1501292. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1501292>
- [31] Hai, L., Zhang, C., Li, T., *et al.* (2018) Notch1 Is a Prognostic Factor That Is Distinctly Activated in the Classical and Proneural Subtype of Glioblastoma and That Promotes Glioma Cell Survival via the NF- $\kappa$ B(p65) Pathway. *Cell Death & Disease*, **9**, 158. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0119-z>

- [32] Zhang, Y.Y., *et al.* (2018) Cell-Permeable NF- $\kappa$ B Inhibitor-Conjugated Liposomes for Treatment of Glioma. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, **289**, 102-113. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.09.016>
- [33] Zhao, H.F., Wang, J., Jiang, H.R., *et al.* (2016) PI3K p110 $\beta$  Isoform Synergizes with JNK in the Regulation of Glioblastoma Cell Proliferation and Migration through Akt and FAK Inhibition. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **35**, 78. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0356-5>
- [34] Lin, F., de Gooijer, M.C., Hanekamp, D., *et al.* (2016) PI3K-mTOR Pathway Inhibition Exhibits Efficacy against High-Grade Glioma in Clinically Relevant Mouse Models. *Clinical Cancer Research*, **23**. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1276>
- [35] Yu, Z., Xie, G., Zhou, G., *et al.* (2015) NVP-BEZ235, a Novel Dual PI3K-mTOR Inhibitor Displays Anti-Glioma Activity and Reduces Chemoresistance to Temozolomide in Human Glioma Cells. *Cancer Letters*, **367**, 58-68. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.007>
- [36] Xue, S., Hu, M., Iyer, V., *et al.* (2017) Blocking the PD-1/PD-L1 Pathway in Glioma: A Potential New Treatment Strategy. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, 81. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0455-6>
- [37] Ricklefs, F.L., Alayo, Q., Krenzlin, H., *et al.* (2018) Immune Evasion Mediated by PD-L1 on Glioblastoma-Derived Extracellular Vesicles. *Science Advances*, **4**, eaar2766. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar2766>
- [38] DiDomenico, J., Lamano, J.B., Oyon, D., *et al.* (2018) The Immune Checkpoint Protein PD-L1 Induces and Maintains Regulatory T Cells in Glioblastoma. *Oncoimmunology*, **7**, 2162-402X.
- [39] Nduom, E.K., Wei, J., Yaghi, N.K., *et al.* (2016) PD-L1 Expression and Prognostic Impact in Glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **18**, 195-205. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov172>
- [40] Gordana, V., Fecci, P.E., David, R., *et al.* (2015) Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) as an Immunotherapy Target in Patients with Glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **17**, 1043-1045. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov071>
- [41] Hung, A.L., Russell, M., Debebe, T., *et al.* (2018) TIGIT and PD-1 Dual Checkpoint Blockade Enhances Antitumor Immunity and Survival in GBM. *Oncoimmunology*, **7**, e1466769. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1466769>