

黄酮类化合物通过调节肿瘤微环境抑制胶质母细胞瘤相关研究进展

陈人立¹, 元旭晨^{2,3*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经外科, 浙江 杭州

³绍兴市人民医院神经外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2024年9月11日; 录用日期: 2024年10月4日; 发布日期: 2024年10月12日

摘要

胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)是脑部原发性恶性肿瘤中最常见、也是恶性程度最高的类型之一。GBM患者的预后极差,即使在标准治疗下,中位生存时间也往往不足18个月。因此,长期以来GBM一直是中枢神经系统肿瘤领域研究的热点。免疫抑制是GBM发生发展的关键环节之一,肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)异常在其中发挥了重要的作用。通过逆转TME中异常表达的细胞因子和生长受体等,可以抑制GBM的增殖和侵袭能力,并降低其恶性程度。近年来,黄酮类化合物对GBM细胞的抑制作用及其分子机制得到了深入研究,其中黄酮类化合物通过改变GBM细胞的TME发挥重要作用。研究表明,黄酮类化合物可以在遗传物质水平上降低异常细胞因子及生长受体的表达改变TME,转化免疫抑制环境,并将肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)转化为具有肿瘤抑制功能的正常巨噬细胞。本文旨在探讨黄酮类化合物通过调控TME对GBM的抑制作用,为GBM的研究提供新的思路。

关键词

胶质母细胞瘤, 肿瘤微环境, 肿瘤相关巨噬细胞, 黄酮类化合物, 细胞因子

Progress in Research on Flavonoids in Inhibiting Glioblastoma by Regulating Tumor Microenvironment

Renli Chen¹, Xuchen Qi^{2,3*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Neurosurgery, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated to School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

*通讯作者。

文章引用: 陈人立, 元旭晨. 黄酮类化合物通过调节肿瘤微环境抑制胶质母细胞瘤相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 391-397. DOI: 10.12677/acm.2024.14102670

Abstract

Glioblastoma (GBM) is one of the most common and highly malignant types of primary brain tumors. Patients with glioblastoma have a very poor prognosis, with a median survival time often less than 18 months even with standard treatment. Therefore, glioblastoma has long been a research focus in the field of central nervous system tumors. Immunosuppression is one of the key aspects in the development and progression of glioblastoma, with abnormalities in the tumor microenvironment playing a significant role. By reversing the abnormal expression of cytokines and growth receptors within the tumor microenvironment (TME), the proliferation and invasive capabilities of glioblastoma can be suppressed, reducing its malignancy. In recent years, the inhibitory effects and molecular mechanisms of flavonoids on glioblastoma cells have been extensively researched. Flavonoids play a significant role in modifying the TME of glioblastoma cells. Studies have demonstrated that flavonoids can reduce the expression of abnormal cytokines and growth receptors at the genetic level, altering the TME, transforming the immunosuppressive environment, and transforming tumor-associated macrophages (TAMs) into normal macrophages with tumor-suppressing capabilities. This article aims to explore the inhibitory effects of flavonoids on glioblastoma through the modulation of the TME, offering new perspectives for glioblastoma research.

Keywords

Glioblastoma, Tumor Microenvironment, Tumor-Associated Macrophages, Flavonoids, Cytokines

Copyright © 2024 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

胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)是侵袭性最强的 IV 级胶质细胞瘤,也是恶性程度最高的脑部原发性恶性胶质瘤[1]。据统计,GBM 发病率占有中枢神经系统恶性脑肿瘤的 50.9% [2]。目前,GBM 患者最有效的治疗方法是在尽可能不损伤大脑功能区的前提下,通过手术最大限度地切除肿瘤,术后结合放疗和替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)化疗[3]。尽管将 TMZ 纳入标准治疗提高了 GBM 患者的总生存率,但长期接受 TMZ 治疗的 GBM 患者 5 年生存率仍低于 10% [4],中位生存期仅为 15~18 个月[5]。预后不良及肿瘤细胞复发的原因众多,不仅限于:(1) 由于 GBM 细胞快速增殖和高度浸润性生长,肿瘤难以与正常脑组织完全分离,导致肿块边界不清,完全手术切除难以实现[6]。研究发现,大多数 GBM 患者即使在肿瘤边缘对正常脑组织进行了扩大切除后,仍出现肿瘤复发[7]。且扩大切除脑组织易导致患者语言、运动、感觉等多种功能受损,对患者的受益并不明显[8]。(2) 血脑屏障的存在和肿瘤快速增殖导致 GBM 肿瘤内部血管化不足及肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)异常,使得化疗药物难以到达靶点部位。(3) GBM 细胞具有明显的肿瘤异质性,同一患者的 GBM 肿瘤内常有多种亚克隆细胞,这也是临床 GBM 复发以及发生 TMZ 耐药的主要问题[9]。应用单一药物进行化学治疗往往导致肿瘤变异、耐受性增强和复发率增加。因此,为了寻找更有效的治疗方法,改变肿瘤微环境、寻找新的治疗靶点及改善 TMZ

耐药在 GBM 治疗中尤为重要。

黄酮类化合物[10]是一类以两个苯环上的酚羟基(A 环和 B 环)通过三个互相联系的中心碳原子组成的 C6-C3-C6 单元为基础结构的衍生化合物。作为一种天然化合物,其广泛存在于我们日常食用的水果、蔬菜和谷物等多种食品中[11]。流行病学研究表明,长期摄入富含黄酮类化合物的食物可降低罹患慢性病尤其是肿瘤的风险[12]。根据中央 3 个碳原子的氧化程度、B 环的连接位置等特点,以及结合不同的功能基团,黄酮类化合物通过多种途径发挥抗癌作用[13]-[15],其抗癌作用不仅与癌症的早期发生有关,还与癌症的进展和扩散相关[16]。它可以调节癌细胞生长和侵袭的关键信号通路[14],以及肿瘤进展和炎症状态改善相关基因的表达。此外,它在提高常规化疗药物的抗癌作用方面具有明显的潜力[17]。基于这些已证实的抗癌活性,本文总结了黄酮类化合物通过改变肿瘤微环境发挥抗 GBM 的作用及相关原理,为临床治疗 GBM 提供新的理论依据。

2. 胶质母细胞瘤的肿瘤微环境特点

GBM 肿瘤周围的免疫抑制性 TME 是胶质细胞瘤发生恶性进展和出现治疗抵抗的重要原因[18][19]。GBM 细胞通过分泌多种趋化因子、细胞因子和生长因子,与其周围的小胶质细胞、巨噬细胞和调节性 T 细胞构成 TME [20]。研究发现,GBM 细胞的一个显著特征是它们能够与 TME 中的邻近细胞形成细胞质连续体[21],从而将肿瘤相关遗传因素和蛋白质引入正常细胞,改变它们的表型并保护其他正遭受免疫系统或化疗、放疗攻击的肿瘤细胞[22]。肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)是 TME 中的关键免疫细胞,其丰度及类型与大多数恶性肿瘤(包括 GBM)的不良预后有关。TAM 在功能上可分为促肿瘤作用(pTAM)和抑肿瘤作用(sTAM)类型[23],每种类型包括几个亚群。大多数 TAM 是 pTAM,它们促进 GBM 细胞的恶性生长和治疗抵抗。pTAM 常表现为 M2 型巨噬细胞样表型,表达包括 CD163、ARG1 在内的标志物[24]。相比之下,sTAM 表现出 M1 型巨噬细胞的特性,并表达 M1 特异性标志物。最近的研究表明,pTAM 在 TME 中发挥免疫抑制作用,并对当前的免疫疗法产生负面影响[25]。

研究证实[26]-[28],GBM 细胞可以合成和分泌白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-6 (IL-6)、基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)、转化生长因子- β (TGF- β)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)等免疫调节细胞因子,促进其免疫逃逸和化疗耐药等恶性进程。这些免疫相关细胞因子在 GBM 中具有显著改变,与肿瘤分级、增殖和临床侵袭性密切相关。

2.1. 黄酮类化合物和 GBM 肿瘤微环境中的细胞因子

TGF- β 是一种多肽类生长因子,调节多种常见的生理和病理过程,包括血管生成、细胞增殖、伤口愈合、免疫和癌症。其每个亚型都有独特的作用,这取决于细胞类型、生长条件、分化状态和其他生长因子的存在。例如 TGF- β 1 在体外血管生成中起双向作用。高浓度的 TGF- β 1 可以抑制内皮细胞侵袭和毛细血管管腔形成,而低浓度的 TGF- β 1 可以增强内皮细胞侵袭和毛细血管管腔形成[29]。在体内,内皮细胞对 TGF- β 1 的反应可能受血管生成过程中细胞表型和周围基质组成变化的调控。TGF- β 在肿瘤发生中的作用复杂而矛盾。它在正常和肿瘤早期阶段中发挥抑制作用。然而,随着肿瘤恶性程度进展,TGF- β 的抑癌功能逐渐减弱并消失,并最终使 TGF- β 成为促癌因子[30]。TEM 中异常增加的 TGF- β 是 GBM 的致癌因子之一,其支持 GBM 细胞生长,增强 GBM 侵袭能力并促进肿瘤周围血管生成,产生免疫抑制微环境[22]。上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)是 GBM 细胞恶性程度升高的核心机制。TGF- β 可通过多种途径诱导 EMT 相关转录因子的表达增加[31]。TGF- β 作为一种血管生成因子,可以直接诱导血管生成,也可以通过增加 VEGF、PDGF 等血管生成蛋白和细胞因子间接诱导血管生成[29]。因此,在 GBM 细胞的自身分泌循环中,TGF- β 、TGF- β R 的表达增加与胶质细胞瘤的肿瘤分级成正比[32]。

血管生成是从现有血管系统中形成新血管的过程, 是多种生理和病理过程的基础, 包括肿瘤生长和转移。肿瘤必须产生新的血管供应, 才能生长到超过临界大小并发生转移[33]。GBM 是典型的促血管生成肿瘤, 表达大量的血管生成因子, 其中 VEGF 和 IGF- β 在 GBM 诱导的新生血管形成中发挥重要作用[34], 贝伐单抗是一种常用的抗新生血管形成药物, 通过抑制 VEGF 的作用来阻止肿瘤血管的形成。然而, 研究发现黄酮类化合物芦丁可以有效地降低 GBM 细胞中 IGF- β 及 VEGF 的分泌[35]。相比于贝伐单抗单一的抗 VEGF 作用, 芦丁作为一种潜在的抗肿瘤新生血管形成药物, 具有同时抑制 IGF- β 和 VEGF 的优势。Smad 信号通路在 TGF- β 诱导的 EMT 中发挥重要作用[28], 在 Ouanouki 的研究中, 黄酮类化合物花青素被发现可以显著降低 Smad2 的磷酸化水平[36], 从而减少 TGF- β 相关 mRNA 表达, 并降低 TGF- β 的分泌。体外试验中, 应用花青素处理 U87 细胞后, TGF- β 的分泌显著减少, 同时抑制肿瘤细胞 ERK 相关通路的活性, 从而抑制肿瘤细胞的 EMT 过程, 减弱其侵袭性。

2.2. 黄酮类化合物和 GBM 相关受体

表皮生长因子受体(EGFR)是一种细胞表面酪氨酸激酶型受体, 在 GBM 细胞中高度表达, 并在 GBM 的侵袭过程中发挥关键作用[37]。配体依赖性 EGFR 激活可以转导多种信号通路, 包括 Ras/MAPK 通路、PI3K/AKT 通路和磷脂酶 C/蛋白激酶 C 信号级联等。经典 EGFR 信号传导对多种细胞功能至关重要, 如生长、增殖、分化和运动。例如, EGFR/SRC/ERK 信号通路可导致 YTHDF2 位于 39 位的丝氨酸和 381 位的苏氨酸磷酸化, 从而稳定 YTHDF2 蛋白。YTHDF2 进一步促进细胞胆固醇调节异常, 增强 GBM 细胞发生、增殖和侵袭能力[38]。此外, EGFR 变异型 III (EGFRvIII)是最常见的 EGFR 变异体[39]。EGFRvIII 的表达水平越高, 标志着 GBM 的临床表型恶性程度越高[40]。EGF 通过 EGFR-ERK 和 EGFR-STAT3 信号转导诱导转录因子 TAZ, 且 EGFRvIII 突变的组成性活化导致 TAZ 的 EGF 非依赖性超活化[41]。在 GBM 干细胞样细胞中, TAZ 的过度活化可以诱导外源性有丝分裂原非依赖性生长, 并促进 GBM 细胞侵袭、放射抗性和致癌能力。

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是一种具备选择性杀死肿瘤细胞能力的抗癌剂[42], 具有较高的抗癌前景。然而, 由于许多癌症对 TRAIL 具有抗性, 因此克服肿瘤细胞对 TRAIL 的抗药性尤为重要。黄酮类化合物桑葚素[43]处理 GBM 细胞后, 可随浓度及时间依赖性地增加膜表面死亡受体 5 (DR5)表达, 并降低 XIAP 和 survivin 这两种抗凋亡蛋白的表达, 还可以通过下调 EGFR 的表达抑制 EGFR/PDGFR-STAT3 信号通路。在桑葚素与 TRAIL 共同处理 GBM 细胞时, 桑葚素能够有效抑制 EGFR/PDGFR-STAT3 通路, 从而改善 GBM 细胞对 TRAIL 的抗性, 并增强 TRAIL 对 GBM 细胞的凋亡作用。根据 Penar 等人[44]研究表明, 黄酮类化合物金雀异黄素可以有效降低 GBM 细胞中 EGFR 相关的酪氨酸磷酸化程度。在对 EGFR 高亲和配体结合结构域单克隆抗体和抗非活性结构域抗体的 GBM 细胞中, 金雀异黄素表现出良好的抑制作用, 并降低了 GBM 细胞的侵袭能力。

2.3. 黄酮类化合物和 TAMs

小胶质细胞是 GBM 发生和发展中的重要免疫效应细胞, 随着肿瘤进展, 其对 GBM 的抑制作用逐渐转变为促进肿瘤的生长、增殖及侵袭能力[45]。在 Alessandra Bispo da Silva 等人[46]的研究中, 通过在共培养小胶质细胞和胶质瘤细胞的实验中应用黄酮类化合物芦丁及槲皮素, 观察到这些黄酮类化合物对小胶质细胞介导的炎症反应和生长因子的调节作用。研究结果显示, 芦丁及槲皮素可下调肝癌源性生长因子(HDGF)、IGF 和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)等生长因子的表达, 其中 HDGF 表达降低显著抑制了胶质瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和肿瘤发生。同时, 这两种黄酮类化合物还通过上调 TNF、CCL2、CCL5 和 CX3CL1 的表达以及下调 IL-10 的表达, 逆转了小胶质细胞的促癌作用, 使小胶质细胞重新发挥

抗 GBM 细胞的作用, 从而有助于减少胶质瘤细胞的生长和迁移。

CYP-4 家族在催化各种脂肪酸羟基化中发挥重要作用, 其中 20-HETE 是花生四烯酸通过 CYP4A 羟基化后的主要产物, 也是 VEGF 介导的血管生成的重要介质[47]。近期研究表明, CYP4A 可能是 GBM 血管生成的一个有前景的治疗靶点。黄酮类化合物 FLA-16 通过降低 CYP4A 的表达, 抑制 M2 型巨噬细胞中的 PI3K/Akt 信号通路激活, 减少 TAMs 和 EPCs 衍生的 VEGF 和 TGF- β 的分泌, 从而抑制 GBM 细胞生长、繁殖以及侵袭能力, 并使 GBM 肿瘤中的血管正常化[48]。

3. 结论

GBM 是目前脑部原发性恶性肿瘤中恶性程度高、易复发且预后差的肿瘤之一。在抗 GBM 的标准治疗方案中, TMZ 是目前不可或缺的化疗药物。然而, 由于 GBM 细胞可通过多种方式对 TMZ 产生耐药性, 导致接受标准治疗的患者生存时间短且治疗副作用较多。因此, 开发新的抗 GBM 药物迫在眉睫。伴随着近年来黄酮类化合物的抗胶质细胞瘤的作用受到越来越多的关注, 其抗 GBM 的分子机制得到了进一步研究, 它具有多角度、多靶点、多功效的优点, 能够在体内和体外有效抑制 GBM 的增殖、转移、侵袭和改善预后。本文探讨了黄酮类化合物通过影响胶质瘤细胞周围的肿瘤微环境发挥抗 GBM 作用。此外, 黄酮类化合物作为天然物质, 具有相对较小的副作用。然而, 其抗 GBM 机制仍需进一步研究。目前, 学者们通过化学修饰、纳米颗粒输送以及合成制剂等多种方法, 努力克服血脑屏障对黄酮类化合物的影响, 并提高其生物利用度。此外, 黄酮类化合物还能提高化疗药物的敏感性, 是一种极具前景的抗癌药物。

参考文献

- [1] Gimble, R.C., Bhargava, S., Dixit, D. and Rich, J.N. (2019) Glioblastoma Stem Cells: Lessons from the Tumor Hierarchy in a Lethal Cancer. *Genes & Development*, **33**, 591-609. <https://doi.org/10.1101/gad.324301.119>
- [2] Ostrom, Q.T., Price, M., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K.A., Kruchko, C., *et al.* (2023) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro-Oncology*, **25**, iv1-iv99. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>
- [3] Rautajoki, K.J., Jaatinen, S., Hartewig, A., Tiisonen, A.M., Annala, M., Salonen, I., *et al.* (2023) Genomic Characterization of IDH-Mutant Astrocytoma Progression to Grade 4 in the Treatment Setting. *Acta Neuropathologica Communications*, **11**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01669-9>
- [4] Vaz-Salgado, M.A., Villamayor, M., Albarrán, V., Alía, V., Sotoca, P., Chamorro, J., *et al.* (2023) Recurrent Glioblastoma: A Review of the Treatment Options. *Cancers*, **15**, Article 4279. <https://doi.org/10.3390/cancers15174279>
- [5] Iturrioz-Rodríguez, N., Sampron, N. and Matheu, A. (2023) Current Advances in Temozolomide Encapsulation for the Enhancement of Glioblastoma Treatment. *Theranostics*, **13**, 2734-2756. <https://doi.org/10.7150/thno.82005>
- [6] Wen, P.Y. and Kesari, S. (2008) Malignant Gliomas in Adults. *New England Journal of Medicine*, **359**, 492-507. <https://doi.org/10.1056/nejmra0708126>
- [7] Wolbers, J.G. (2014) Novel Strategies in Glioblastoma Surgery Aim at Safe, Supra-Maximum Resection in Conjunction with Local Therapies. *Chinese Journal of Cancer*, **33**, 8-15. <https://doi.org/10.5732/cjc.013.10219>
- [8] Youngblood, M.W., Stupp, R. and Sonabend, A.M. (2021) Role of Resection in Glioblastoma Management. *Neurosurgery Clinics of North America*, **32**, 9-22. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.08.002>
- [9] Muir, M., Gopakumar, S., Traylor, J., Lee, S. and Rao, G. (2020) Glioblastoma Multiforme: Novel Therapeutic Targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **24**, 605-614. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1762568>
- [10] Rice-Evans, C.A., Miller, N.J. and Paganga, G. (1996) Structure-Antioxidant Activity Relationships of Flavonoids and Phenolic Acids. *Free Radical Biology and Medicine*, **20**, 933-956. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02227-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02227-9)
- [11] Sun, Q., Liu, Q., Zhou, X., Wang, X., Li, H., Zhang, W., *et al.* (2022) Flavonoids Regulate Tumor-Associated Macrophages—From Structure-Activity Relationship to Clinical Potential (Review). *Pharmacological Research*, **184**, Article 106419. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106419>
- [12] Ross, J.A. and Kasum, C.M. (2002) Dietary Flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. *Annual Review of Nutrition*, **22**, 19-34. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.1.1401.144957>

- [13] Yassin, N.Y.S., AbouZid, S.F., El-Kalaawy, A.M., Ali, T.M., Almeahadi, M.M. and Ahmed, O.M. (2022) *Silybum marianum* Total Extract, Silymarin and Silibinin Abate Hepatocarcinogenesis and Hepatocellular Carcinoma Growth via Modulation of the HGF/c-Met, Wnt/ β -Catenin, and PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article 112409. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112409>
- [14] Kim, S., Choo, G., Yoo, E., Woo, J., Han, S., Lee, J., et al. (2019) Silymarin Induces Inhibition of Growth and Apoptosis through Modulation of the MAPK Signaling Pathway in AGS Human Gastric Cancer Cells. *Oncology Reports*, **42**, 1904-1914. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7295>
- [15] Yu, H., Chen, L., Cheng, K., Li, Y., Yeh, C. and Cheng, J. (2011) Silymarin Inhibits Cervical Cancer Cell through an Increase of Phosphatase and Tensin Homolog. *Phytotherapy Research*, **26**, 709-715. <https://doi.org/10.1002/ptr.3618>
- [16] Chen, B., Li, X., Wu, L., Zhou, D., Song, Y., Zhang, L., et al. (2022) Quercetin Suppresses Human Glioblastoma Migration and Invasion via GSK3 β / β -Catenin/Zeb1 Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 963614. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.963614>
- [17] Zhai, K., Mazurakova, A., Koklesova, L., Kubatka, P. and Büsselberg, D. (2021) Flavonoids Synergistically Enhance the Anti-Glioblastoma Effects of Chemotherapeutic Drugs. *Biomolecules*, **11**, Article 1841. <https://doi.org/10.3390/biom11121841>
- [18] Ravi, V.M., Will, P., Kueckelhaus, J., Sun, N., Joseph, K., Salié, H., et al. (2022) Spatially Resolved Multi-Omics Deciphers Bidirectional Tumor-Host Interdependence in Glioblastoma. *Cancer Cell*, **40**, 639-655.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.009>
- [19] Wu, L., Wu, W., Zhang, J., Zhao, Z., Li, L., Zhu, M., et al. (2022) Natural Coevolution of Tumor and Immunoenvironment in Glioblastoma. *Cancer Discovery*, **12**, 2820-2837. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0196>
- [20] Bikfalvi, A., da Costa, C.A., Avril, T., Barnier, J., Bauchet, L., Brisson, L., et al. (2023) Challenges in Glioblastoma Research: Focus on the Tumor Microenvironment. *Trends in Cancer*, **9**, 9-27. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.09.005>
- [21] Skog, J., Würdinger, T., van Rijn, S., Meijer, D.H., Gainche, L., Curry, W.T., et al. (2008) Glioblastoma Microvesicles Transport RNA and Proteins That Promote Tumour Growth and Provide Diagnostic Biomarkers. *Nature Cell Biology*, **10**, 1470-1476. <https://doi.org/10.1038/ncb1800>
- [22] Parat, M.-O. and Riggins, G.J. (2012) Caveolin-1, Caveolae, and Glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **14**, 679-688. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos079>
- [23] Lambrechts, D., Wauters, E., Boeckx, B., Aibar, S., Nittner, D., Burton, O., et al. (2018) Phenotype Molding of Stromal Cells in the Lung Tumor Microenvironment. *Nature Medicine*, **24**, 1277-1289. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0096-5>
- [24] Tao, W., Chu, C., Zhou, W., Huang, Z., Zhai, K., Fang, X., et al. (2020) Dual Role of WISP1 in Maintaining Glioma Stem Cells and Tumor-Supportive Macrophages in Glioblastoma. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3015. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16827-z>
- [25] Zhai, K., Huang, Z., Huang, Q., Tao, W., Fang, X., Zhang, A., et al. (2021) Pharmacological Inhibition of BACE1 Suppresses Glioblastoma Growth by Stimulating Macrophage Phagocytosis of Tumor Cells. *Nature Cancer*, **2**, 1136-1151. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00267-9>
- [26] Yang, F., He, Z., Duan, H., Zhang, D., Li, J., Yang, H., et al. (2021) Synergistic Immunotherapy of Glioblastoma by Dual Targeting of IL-6 and CD40. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3424. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23832-3>
- [27] Kenig, S., Alfonso, M.B.D., Mueller, M.M. and Lah, T.T. (2010) Glioblastoma and Endothelial Cells Cross-Talk, Mediated by SDF-1, Enhances Tumour Invasion and Endothelial Proliferation by Increasing Expression of Cathepsins B, S, and MMP-9. *Cancer Letters*, **289**, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.07.014>
- [28] Joseph, J.V., Magaut, C.R., Storevik, S., Geraldo, L.H., Mathivet, T., Latif, M.A., et al. (2021) TGF- β Promotes Microtube Formation in Glioblastoma through Thrombospondin 1. *Neuro-Oncology*, **24**, 541-553. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab212>
- [29] Pepper, M.S., Vassalli, J.-D., Orci, L. and Montesano, R. (1993) Biphasic Effect of Transforming Growth Factor- β 1 on *in Vitro* Angiogenesis. *Experimental Cell Research*, **204**, 356-363. <https://doi.org/10.1006/excr.1993.1043>
- [30] Seoane, J. and Gomis, R.R. (2017) TGF- β Family Signaling in Tumor Suppression and Cancer Progression. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a022277. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022277>
- [31] Su, X., Yang, Y., Guo, C., Zhang, R., Sun, S., Wang, Y., et al. (2021) NOX4-Derived ROS Mediates TGF- β 1-Induced Metabolic Reprogramming during Epithelial-Mesenchymal Transition through the PI3K/AKT/HIF-1 α Pathway in Glioblastoma. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article 5549047. <https://doi.org/10.1155/2021/5549047>
- [32] Seystahl, K., Papachristodoulou, A., Burghardt, I., Schneider, H., Hasenbach, K., Janicot, M., et al. (2017) Biological

- Role and Therapeutic Targeting of TGF- β 3 in Glioblastoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, **16**, 1177-1186. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-16-0465>
- [33] Peleli, M., Moustakas, A. and Papapetropoulos, A. (2020) Endothelial-Tumor Cell Interaction in Brain and CNS Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7371. <https://doi.org/10.3390/ijms21197371>
- [34] Seystahl, K., Tritschler, I., Szabo, E., Tabatabai, G. and Weller, M. (2014) Differential Regulation of TGF- β -Induced, ALK-5-Mediated VEGF Release by SMAD2/3 versus SMAD1/5/8 Signaling in Glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **17**, 254-265. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou218>
- [35] Freitas, S., Costa, S., Azevedo, C., Carvalho, G., Freire, S., Barbosa, P., *et al.* (2010) Flavonoids Inhibit Angiogenic Cytokine Production by Human Glioma Cells. *Phytotherapy Research*, **25**, 916-921. <https://doi.org/10.1002/ptr.3338>
- [36] Ouanouki, A., Lamy, S. and Annabi, B. (2016) Anthocyanidins Inhibit Epithelial-Mesenchymal Transition through a TGF β /Smad2 Signaling Pathway in Glioblastoma Cells. *Molecular Carcinogenesis*, **56**, 1088-1099. <https://doi.org/10.1002/mc.22575>
- [37] Gao, X., Xia, X., Li, F., Zhang, M., Zhou, H., Wu, X., *et al.* (2021) Circular RNA-Encoded Oncogenic E-Cadherin Variant Promotes Glioblastoma Tumorigenicity through Activation of EGFR-STAT3 Signalling. *Nature Cell Biology*, **23**, 278-291. <https://doi.org/10.1038/s41556-021-00639-4>
- [38] Fang, R., Chen, X., Zhang, S., Shi, H., Ye, Y., Shi, H., *et al.* (2021) EGFR/SRC/ERK-Stabilized YTHDF2 Promotes Cholesterol Dysregulation and Invasive Growth of Glioblastoma. *Nature Communications*, **12**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20379-7>
- [39] Weller, M., Butowski, N., Tran, D., Recht, L., Lim, M., Hirte, H., *et al.* (2016) ATIM-03. Act IV: An International, Double-Blind, Phase 3 Trial of Rindopepimut in Newly Diagnosed, EGFRvIII-Expressing Glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **18**, vi17-vi18. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now212.068>
- [40] An, Z., Aksoy, O., Zheng, T., Fan, Q. and Weiss, W.A. (2018) Epidermal Growth Factor Receptor and Egfrviii in Glioblastoma: Signaling Pathways and Targeted Therapies. *Oncogene*, **37**, 1561-1575. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0045-7>
- [41] Gao, M., Fu, Y., Zhou, W., Gui, G., Lal, B., Li, Y., *et al.* (2021) EGFR Activates a Taz-Driven Oncogenic Program in Glioblastoma. *Cancer Research*, **81**, 3580-3592. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-2773>
- [42] Thorburn, A. (2007) Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) Pathway Signaling. *Journal of Thoracic Oncology*, **2**, 461-465. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31805fea64>
- [43] Park, D., Ha, I.J., Park, S., Choi, M., Lim, S., Kim, S., *et al.* (2016) Morusin Induces TRAIL Sensitization by Regulating EGFR and DR5 in Human Glioblastoma Cells. *Journal of Natural Products*, **79**, 317-323. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00919>
- [44] Penar, P.L., Khoshyomn, S., Bhushan, A. and Tritton, T.R. (1997) Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor-Associated Tyrosine Kinase Blocks Glioblastoma Invasion of the Brain. *Neurosurgery*, **40**, 141-151. <https://doi.org/10.1227/00006123-199701000-00032>
- [45] Gu, R., Zhang, X., Zhang, G., Tao, T., Yu, H., Liu, L., *et al.* (2017) Probing the Bi-Directional Interaction between Microglia and Gliomas in a Tumor Microenvironment on a Microdevice. *Neurochemical Research*, **42**, 1478-1487. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2204-1>
- [46] da Silva, A.B., Cerqueira Coelho, P.L., das Neves Oliveira, M., Oliveira, J.L., Oliveira Amparo, J.A., da Silva, K.C., *et al.* (2020) The Flavonoid Rutin and Its Aglycone Quercetin Modulate the Microglia Inflammatory Profile Improving Antiglioma Activity. *Brain, Behavior, and Immunity*, **85**, 170-185. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.003>
- [47] Chen, L., Ackerman, R. and Guo, A.M. (2012) 20-HETE in neovascularization. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **98**, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2011.12.005>
- [48] Wang, C., Li, Y., Chen, H., Zhang, J., Zhang, J., Qin, T., *et al.* (2017) Inhibition of CYP4A by a Novel Flavonoid FLA-16 Prolongs Survival and Normalizes Tumor Vasculature in Glioma. *Cancer Letters*, **402**, 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.030>