

胶质母细胞瘤中化疗耐药机制的研究进展

胡陵珊, 陈锦娣*

十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)神经肿瘤疾病诊疗中心, 湖北 十堰

收稿日期: 2026年7月1日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年8月4日

摘要

胶质母细胞瘤(Glioblastoma Multiforme, GBM)恶性程度高, 复发率近乎100%。替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)是其一线化疗药物, 但原发性和获得性耐药严重制约了临床疗效。本文系统归纳了GBM中导致TMZ耐药的演变过程及核心机制, 包括: DNA损伤修复通路异常、肿瘤干细胞的固有耐药特性、代谢的重编程、表观遗传紊乱, 以及药物外排、凋亡与自噬通路异常。这些机制相互协同, 共同构成复杂的耐药调控网络。目前, 耐药通路间的交互机制、耐药的动态演变规律以及耐药后的治疗方案仍存在诸多研究空白。未来, 借助多组学筛选新型靶点、开展多通路联合靶向治疗、开发新型免疫疗法, 有望逆转TMZ耐药, 为改善GBM患者预后提供理论依据。

关键词

胶质母细胞瘤, 替莫唑胺, 耐药机制

Recent Advances in Research on Mechanisms of Chemotherapy Resistance in Glioblastoma

Lingshan Hu, Jindi Chen*

Department of Neuro-Oncology Diagnosis and Treatment Center, Taihe Hospital (Hubei University of Medicine), Shiyan Hubei

Received: July 1, 2026; accepted: July 23, 2026; published: August 4, 2026

Abstract

Bioblastoma multiforme (GBM) is a highly malignant tumor characterized by a recurrence rate

*通讯作者。

文章引用: 胡陵珊, 陈锦娣. 胶质母细胞瘤中化疗耐药机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 326-333.
DOI: 10.12677/acm.2026.1682801

approaching 100%. Temozolomide (TMZ) serves as the first-line chemotherapy agent for GBM; however, both primary and acquired resistance significantly hinder its clinical efficacy. This paper systematically summarizes the evolution and core mechanisms of TMZ resistance in GBM, which include abnormalities in DNA damage repair pathways, intrinsic resistance characteristics of tumor stem cells, metabolic reprogramming, epigenetic dysregulation, and abnormalities in drug efflux, apoptosis, and autophagy pathways. These mechanisms act synergistically to create a complex network that regulates drug resistance. Currently, numerous research gaps persist regarding the interaction mechanisms among resistance pathways, the dynamic evolution of resistance, and post-resistance treatment strategies. In the future, leveraging multi-omics approaches to screen for novel targets, implementing multi-pathway combination targeted therapies, and developing novel immunotherapies may reverse TMZ resistance and provide a theoretical basis for improving the prognosis of GBM patients.

Keywords

Glioblastoma, Temozolomide, Mechanisms of Resistance

Copyright © 2026 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

胶质瘤起源于神经胶质细胞, 是颅内最常见的原发性恶性肿瘤[1]。其中, GBM (Glioblastoma Multiforme, GBM)是最具侵袭性的亚型, 患者中位生存期仅为 12~15 个月[2], 且复发率接近 100%。尽管近年来医学技术不断进步, 手术切除精度持续提高, 放化疗方案及靶向治疗、免疫治疗手段不断优化, 但替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)的耐药性严重制约了治疗效果, 成为临床治疗 GBM 的主要挑战[3]。研究表明, GBM 的化疗耐药机制具有多因素协同作用的特点, 涉及 DNA 损伤修复异常、肿瘤干细胞(Glioma Stem Cells, GSCs)的存在、肿瘤微环境的调控、药物外排增强、代谢重编程以及表观遗传异常等多个方面。本文系统综述 GBM 的 TMZ 耐药内在演变过程以及机制研究进展, 旨在为临床治疗策略的优化提供理论依据。

2. GBM 的 TMZ 耐药机制

化疗是 GBM 术后辅助治疗和晚期患者姑息治疗的重要手段。其中, TMZ 作为一种口服烷化剂, 已成为 GBM 化疗的一线药物[4]。该药物可用于新诊断 GBM 患者的放化疗联合治疗及后续维持治疗, 也可用于常规治疗后复发或进展的 GBM。TMZ 口服后吸收迅速, 最快 20 分钟达到血药浓度, 平均半衰期为 1.8 小时。在治疗剂量与疗程内, 它能有效发挥抗肿瘤作用。然而, 约 50%的 GBM 患者对 TMZ 治疗不敏感, 且多数初始敏感患者在治疗过程中逐渐产生获得性耐药。TMZ 耐药机制已成为近年来的研究热点, 也是制约 GBM 化疗疗效和影响患者预后的关键因素。因此, 本文将重点探讨 TMZ 化疗耐药机制, 结合最新研究进展, 系统阐述其分子调控网络及临床意义。

2.1. TMZ 耐药性的动态演变

GBM 对 TMZ 的耐药并非静态固有表型, 而是随着治疗推进持续演变的动态进化过程[5], 包括: 原发与获得性耐药共享部分基础通路, 但驱动诱因、分子特征存在显著差异; 肿瘤内部异质性与克隆演化

是耐药亚群富集、耐药表型持续升级的核心动力;长期化疗压力下耐药通路会发生代偿切换、叠加扩增,形成多层次交叉耐药网络。

原发性耐药和获得性耐药共同依赖 DNA 损伤修复、胶质瘤干细胞干性、药物外排、代谢重编程和抗凋亡自噬等耐药通路,但二者的起源、驱动分子与可逆性截然不同。原发性耐药是肿瘤天然固有表型,由 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子未甲基化、先天错配修复系统缺陷(Mismatch Repair, MMR)、预先存在的耐药 GSCs 主导[6],其遗传与表观特征稳定。获得性耐药由长期 TMZ 治疗诱导,早期以可逆表观修饰为主,长期暴露后发生 MMR 突变,并持续性自噬、间充质转化等新增耐药通路,导致耐药程度更强且更稳定[7]。

GBM 具有显著的瘤内异质性,原发灶内预先存在敏感细胞、休眠胶质瘤干细胞及少量先天耐药亚克隆[8]。长期 TMZ 治疗带来的药物筛选压力清除了大量增殖型敏感细胞,导致 GSCs 耐药克隆选择性扩增。耐药亚群进一步分支演化,分别依靠 MGMT 上调或 MMR 缺陷形成超突变表型。缺氧微环境还会筛选出高侵袭性的间充质耐药克隆,最终造成初发和复发肿瘤的分子特征差异显著,且多重耐药表型持续累积[9]。

此外,长期化疗压力会促使耐药通路产生代偿性迁移和多层叠加。肿瘤通过 MGMT 的表观修饰产生耐药性。当 MGMT 被抑制时,BER 和 HR 通路被代偿性激活,以修复烷化损伤[10]。持续药物暴露可诱发 MMR 基因突变,联合促存活信号、代谢重编程、药物外排及保护性自噬,形成稳定的多重耐药。同时,GSCs 持续富集并向高侵袭性的间充质表型转化,引发广谱多药耐药[11],显著增加复发患者的治疗难度。

2.2. DNA 损伤修复机制异常

TMZ 的抗肿瘤作用主要通过诱导肿瘤细胞 DNA 损伤,进而引发细胞周期阻滞和凋亡来实现[12]。DNA 损伤修复能力的增强是胶质瘤化疗耐药的重要机制之一,其中 MGMT 介导的修复过程尤为关键[13]。

研究表明,MGMT 的表达水平主要受其启动子区甲基化状态调控。约 40%~60%的 GBM 患者存在 MGMT 启动子甲基化。这类患者的 MGMT 基因转录受到抑制,蛋白表达水平显著降低,因而无法有效修复 TMZ 诱导的 O⁶-甲基鸟嘌呤(O⁶-methylguanine, O⁶-MeG)损伤[14]。他们对 TMZ 治疗更为敏感,中位生存期可延长至 15~18 个月。相比之下,MGMT 启动子未甲基化的患者由于 MGMT 蛋白高表达,能够快速清除 O⁶-MeG 损伤,通常对 TMZ 治疗不敏感,中位生存期仅为 8~10 个月。值得注意的是,部分 MGMT 启动子甲基化的患者在长期接受 TMZ 治疗后可能出现获得性耐药,其机制主要涉及 MGMT 启动子去甲基化、MGMT 基因扩增或转录激活[15]。

MMR 是 TMZ 获得性耐药的另一个重要机制。约 15%~20%的对 TMZ 耐药的 GBM 患者存在 MMR 相关基因的突变或表观遗传沉默,导致 MMR 系统功能丧失[16]。当 MMR 系统缺陷时,细胞无法识别 O⁶-MeG 与胸腺嘧啶的错配位点,无法启动后续的无效修复循环。这导致 DNA 损伤无法累积,肿瘤细胞因此能够耐受 TMZ 诱导的细胞毒性,最终产生耐药性。临床研究显示,对于 MMR 缺陷的 GBM 患者,即使存在 MGMT 启动子甲基化,其对 TMZ 治疗仍不敏感,且复发率更高[17]。此外,MMR 系统缺陷可与 MGMT 高表达产生协同作用,进一步增强肿瘤细胞的 TMZ 耐药性,形成所谓的“双重耐药”表型。

除了 MGMT 和 MMR,碱基切除修复(Base Excision Repair, BER) [18]和同源重组修复(Homologous Recombination, HR) [19]等 DNA 修复通路的异常激活也会导致 TMZ 耐药。BER 通路主要修复 N7-甲基鸟嘌呤和 N3-甲基腺嘌呤等轻微 DNA 损伤。TMZ 治疗后,BER 相关基因表达上调可快速修复此类损伤,减少 DNA 链断裂形成,从而降低 TMZ 的细胞毒性。HR 通路则主要修复 TMZ 诱导的 DNA 双链断裂,促进细胞存活,导致 TMZ 耐药。近年研究显示,BER 与 HR 通路协同调节肿瘤细胞对 TMZ 的耐药性,

这为逆转 TMZ 耐药提供了新的潜在治疗靶点[20]。

2.3. 肿瘤干细胞的耐药特性

GSCs 是 GBM 中的肿瘤干细胞亚群, 约占肿瘤细胞总数的 0.1%~10% [21]。它们具有自我更新能力、多向分化潜能和高侵袭性。这类细胞被认为是 GBM 复发、转移和耐药的“种子细胞”。由于 GSCs 独特的生物学特性, 它们对化疗药物具有天然抵抗能力, 这成为 GBM 化疗耐药的重要机制之一。

GSCs 的耐药性主要源于其多处于静息期, 而 TMZ 主要作用于增殖期细胞。静息期的 GSCs 能逃避 TMZ 的杀伤作用。当普通增殖期胶质瘤细胞在 TMZ 治疗后大量死亡时, GSCs 可被激活进入增殖期, 分化为新的肿瘤细胞, 从而导致肿瘤复发[5]。其次, GSCs 高表达多种 ATP 结合转运蛋白, 如 P-糖蛋白、BCRP 和 MRP1 等。这些蛋白能利用 ATP 提供的能量, 将 TMZ 主动泵出细胞外, 降低细胞内药物浓度, 使其无法达到有效治疗剂量。这是 GSCs 对 TMZ 产生固有耐药性的重要原因之一[22]。此外, GSCs 可通过激活 Notch、Hedgehog 和 Wnt 等信号通路, 维持自身干性和存活, 同时抑制凋亡相关基因的表达[23], 从而增强其对 TMZ 的耐受性。

近年来, 国内研究表明, 低水平的肿瘤坏死因子- α 可通过血管调节素增强 GSCs 的糖酵解能力, 促进其自我更新, 从而增强化疗耐药性[24]。此外, 醛脱氢酶 1 家族成员 A3 (ALDH1A3) 的高表达会导致乳酸在 GSCs 中积累, 提高 DNA 修复效率, 进而抵抗 TMZ 的杀伤作用[25]。这些发现进一步证实了 GSCs 在 TMZ 耐药机制中的关键作用。GSCs 还能通过分泌细胞因子(如 IL-6、TGF- β)和生长因子(如 EGF、FGF)来调控周围肿瘤细胞的表型, 诱导其向耐药表型转化。同时, GSCs 能重塑肿瘤微环境, 为自身存活和耐药性提供支持。值得注意的是, TMZ 治疗可能导致 GSCs 富集。虽然 TMZ 能有效杀伤普通胶质瘤细胞, 但其对 GSCs 的杀伤作用较弱, 这会导致治疗后 GSCs 在肿瘤组织中的比例显著升高[26]。这种现象不仅增强了肿瘤对 TMZ 的耐药性, 也增加了复发风险, 成为 TMZ 治疗后肿瘤易复发的主要原因之一。

GSCs 的异质性也参与了 TMZ 耐药性的调控。不同 GSCs 亚群对 TMZ 的敏感性存在显著差异。部分亚群能通过表观遗传修饰和代谢重编程等机制进一步增强耐药性。在治疗压力下, 这些耐药性 GSCs 亚群发生选择性增殖, 导致肿瘤整体对 TMZ 的耐受性显著提高。例如, CD133⁺GSCs 亚群的 MGMT 表达水平显著高于 CD133⁻亚群, 因此对 TMZ 表现出更强的耐受性[27]。值得注意的是, TMZ 治疗后, CD133⁺GSCs 亚群的比例显著升高。这些细胞可能成为肿瘤复发的“种子细胞”。

2.4. 代谢重编程

近年来的研究表明, 代谢重编程是 GBM 对 TMZ 产生耐药性的重要调控机制之一[28]。胶质瘤细胞通过改变糖代谢、脂质代谢和氨基酸代谢等途径, 适应 TMZ 的化疗压力, 从而增强其存活能力。其中, 糖代谢重编程和脂质代谢重编程的研究最为深入。在糖代谢方面, GBM 细胞常表现出 Warburg 效应, 即在有氧条件下仍优先通过糖酵解途径获取能量[29]。这种代谢方式产生大量乳酸, 维持细胞内酸性微环境。值得注意的是, TMZ 在酸性环境中的活性显著降低, 使其无法有效转化为活性代谢产物 MTIC, 从而减弱其细胞毒性作用。此外, 糖酵解过程中产生的 NADPH 能够清除 TMZ 诱导的活性氧(ROS), 减少 ROS 介导的 DNA 损伤和细胞凋亡, 进而增强肿瘤细胞对 TMZ 的耐受性[30]。

研究表明, 在 EGFR 高表达的 GBM 患者中, 肿瘤细胞表现出显著的脂质代谢重编程[31]。EGFR-AKT 通路的激活能够上调多种脂肪酸合成关键酶的表达, 从而增强脂肪酸代谢和能量生成。这一过程为肿瘤细胞在 TMZ 治疗压力下提供了充足的能量和物质支持, 进而削弱了 TMZ 的抗肿瘤效果。此外, 脂质代谢重编程可通过调节细胞膜的流动性和稳定性来增强 ABC 转运蛋白的活性, 促进 TMZ 的外排, 进一步加剧耐药性。在氨基酸代谢方面, 谷氨酰胺代谢的异常激活同样是 TMZ 耐药的重要特征。谷氨酰胺

通过提供碳源和氮源, 促进 DNA 修复相关蛋白的合成, 从而增强肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力[32]。同时, 谷氨酰胺代谢产生的 α -酮戊二酸可参与表观遗传修饰, 调控耐药相关基因的表达, 最终促进 TMZ 耐药的形成。

2.5. 表观遗传修饰异常

表观遗传修饰异常(如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控)能够精准调控 TMZ 耐药相关基因的表达, 从而参与 TMZ 耐药的形成[33]。由于这些修饰具有可逆性, 因此它们为逆转 TMZ 耐药提供了重要靶点。

在组蛋白修饰研究中, 多组学分析显示, 在 TMZ 耐药的 GBM 模型中, 组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸乙酰化(H3K9ac)通过招募 SP1 等转录因子, 显著增强 MGMT 的转录活性, 进而增强肿瘤细胞对 TMZ 的耐药性[34]。此外, 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的异常表达与 TMZ 耐药性密切相关[35]。HDAC 通过去乙酰化修饰, 一方面抑制凋亡相关基因的表达, 增强肿瘤细胞的抗凋亡能力; 另一方面促进 MGMT 的表达, 从而加剧 TMZ 耐药性。值得注意的是, HDAC 抑制剂能够有效逆转这一过程, 显著提高胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性。

非编码 RNA(包括 miRNAs、circRNAs 和 lncRNAs)是调控 TMZ 耐药性的关键分子。它们通过与耐药相关基因的 mRNA 靶向结合来调控基因表达, 从而参与 TMZ 耐药性的形成。研究发现, miR-128 通过抑制 MGMT 表达, 可增强胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性。miR-140-5p 通过靶向 EGFR, 抑制 EGFR-AKT 信号通路的激活, 从而逆转 TMZ 耐药性[36]。此外, MALAT1 通过调控 MGMT 表达和 DNA 修复通路增强 TMZ 耐药性, 而 GAS5 则通过抑制 PI3K/AKT 信号通路, 增强胶质瘤细胞对 TMZ 的敏感性[37]。

2.6. 药物外排与凋亡抑制

ABC 转运蛋白超家族的异常表达是肿瘤细胞多药耐药的主要机制之一, 也是胶质瘤对 TMZ 产生耐药的重要原因。这类转运蛋白可利用 ATP 水解提供的能量, 主动将 TMZ 及其代谢产物排出细胞外, 从而降低药物浓度, 使其无法达到有效治疗剂量[38]。在众多 ABC 转运蛋白中, BCRP 在 TMZ 耐药中发挥关键作用。研究表明, TMZ 耐药的胶质瘤细胞中 BCRP 表达显著上调, 且其表达水平与耐药程度呈正相关。通过抑制 BCRP 表达, 可显著提高细胞内 TMZ 浓度, 进而增强其抗肿瘤效果[39]。

凋亡信号通路受抑制可导致胶质瘤细胞对 TMZ 产生耐药性[40]。TMZ 通过激活内源性和外源性凋亡通路诱导肿瘤细胞凋亡。然而, 胶质瘤细胞通过多种机制抑制凋亡过程, 从而增强对 TMZ 的耐受性。例如, 调节凋亡基因的表达可抑制凋亡信号的传导。在 TMZ 耐药的胶质瘤细胞中, Bcl-2 表达显著上调, 而 Bax 表达显著下调, 导致 Bcl-2/Bax 比值升高[41]。这一变化抑制了线粒体膜电位的下降, 减少细胞色素 C 的释放, 最终阻碍 Caspase 家族的激活, 阻断凋亡过程。

PI3K/AKT 信号通路通过磷酸化 Bad 和 Caspase-9 等凋亡相关蛋白来抑制其活性。同时, 它促进抗凋亡基因的表达, 从而增强肿瘤细胞对 TMZ 的耐受性[42]。NF- κ B 信号通路则通过调控抗凋亡基因及 MGMT 的表达, 并抑制凋亡信号的传导, 促进 TMZ 耐药性的形成。此外, MAPK/ERK 信号通路的异常激活也参与了 TMZ 耐药的调控机制, 该通路通过促进肿瘤细胞增殖和抗凋亡作用来实现这一调控。

蛋白泛素化的异常调控可抑制凋亡相关蛋白的降解。例如, 富脯氨酸蛋白 11 (PRR11)通过抑制二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)的泛素化降解, 导致其在胶质瘤细胞内异常积累, 进而诱导肿瘤对铁死亡的耐受性, 并降低对 TMZ 的敏感性[43]。此外, 自噬的异常激活也参与 TMZ 耐药的调控。自噬通过清除 TMZ 诱导的受损细胞器和 DNA 损伤, 维持肿瘤细胞存活。在 TMZ 耐药的胶质瘤细胞中, 自噬相关基因(如 LC3 和 Beclin-1)的表达显著上调, 而抑制自噬可增强 TMZ 的抗肿瘤效应, 并逆转耐药性[44]。值得注意

的是, 凋亡抑制与 DNA 损伤修复、代谢重编程以及 GSCs 耐药等机制之间存在协同作用, 共同增强胶质瘤细胞对 TMZ 的耐药性。

3. 未来与展望

GBM 的化疗耐药机制极其复杂, 涉及肿瘤细胞自身分子调控、肿瘤干细胞、肿瘤微环境、药物递送等多个层面。不同治疗方式的耐药机制既有重叠又有差异。目前, 尽管国内外学者对 GBM 化疗耐药机制的研究取得了显著进展, 但仍有许多问题尚未明确。未来, 随着多组学技术的不断发展, 有望揭示更多胶质瘤 TMZ 耐药的分子机制, 并发现新的耐药靶点[45]。联合治疗策略(如 TMZ 联合 MGMT 抑制剂、HDAC 抑制剂、自噬抑制剂等)的优化可有效克服单一治疗方式的耐药性, 提高治疗效果。针对 TMZ 耐药后缺乏有效治疗方案的问题, 新型免疫疗法[46]有望为患者提供新的选择, 通过激活免疫系统、靶向肿瘤微环境中的成纤维细胞, 打破肿瘤免疫豁免, 提高疗效。随着研究的深入, 胶质瘤 TMZ 耐药问题将逐步得到解决, 为改善患者预后、提高生存率带来新的希望。

参考文献

- [1] Yang, K., Wu, Z., Zhang, H., Zhang, N., Wu, W., Wang, Z., *et al.* (2022) Glioma Targeted Therapy: Insight into Future of Molecular Approaches. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01513-z>
- [2] Yalamarty, S.S.K., Filipczak, N., Li, X., Subhan, M.A., Parveen, F., Ataide, J.A., *et al.* (2023) Mechanisms of Resistance and Current Treatment Options for Glioblastoma Multiforme (GBM). *Cancers*, **15**, Article No. 2116. <https://doi.org/10.3390/cancers15072116>
- [3] Fei, X., Wu, J., Tian, H., Jiang, D., Chen, H., Yan, K., *et al.* (2024) Glioma Stem Cells Remodel Immunotolerant Micro-environment in GBM and Are Associated with Therapeutic Advancements. *Cancer Biomarkers*, **41**, 1-24. <https://doi.org/10.3233/cbm-230486>
- [4] Jezierzański, M., Nafalska, N., Stopyra, M., Furgol, T., Miciak, M., Kabut, J., *et al.* (2024) Temozolomide (TMZ) in the Treatment of Glioblastoma Multiforme—A Literature Review and Clinical Outcomes. *Current Oncology*, **31**, 3994-4002. <https://doi.org/10.3390/curroncol31070296>
- [5] Tomar, M.S., Kumar, A., Srivastava, C. and Shrivastava, A. (2021) Elucidating the Mechanisms of Temozolomide Resistance in Gliomas and the Strategies to Overcome the Resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188616. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188616>
- [6] Eckerdt, F. and Plataniias, L.C. (2023) Emerging Role of Glioma Stem Cells in Mechanisms of Therapy Resistance. *Cancers*, **15**, Article No. 3458. <https://doi.org/10.3390/cancers15133458>
- [7] Banelli, B., Carra, E., Barbieri, F., Würth, R., Parodi, F., Pattarozzi, A., *et al.* (2015) The Histone Demethylase KDM5A Is a Key Factor for the Resistance to Temozolomide in Glioblastoma. *Cell Cycle*, **14**, 3418-3429. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1090063>
- [8] Rabé, M., Dumont, S., Álvarez-Arenas, A., Janati, H., Belmonte-Beitia, J., Calvo, G.F., *et al.* (2020) Identification of a Transient State during the Acquisition of Temozolomide Resistance in Glioblastoma. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2200-2>
- [9] Richalet, J., Hermand, E. and Lhuissier, F.J. (2024) Cardiovascular Physiology and Pathophysiology at High Altitude. *Nature Reviews Cardiology*, **21**, 75-88. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00924-9>
- [10] Gil del Alcazar, C.R., Todorova, P.K., Habib, A.A., Mukherjee, B. and Burma, S. (2016) Augmented HR Repair Mediates Acquired Temozolomide Resistance in Glioblastoma. *Molecular Cancer Research*, **14**, 928-940. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-16-0125>
- [11] Fedele, M., Cerchia, L., Pegoraro, S., Sgarra, R. and Manfioletti, G. (2019) Proneural-Mesenchymal Transition: Phenotypic Plasticity to Acquire Multitherapy Resistance in Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2746. <https://doi.org/10.3390/ijms20112746>
- [12] Qu, S., Qi, S., Zhang, H., Li, Z., Wang, K., Zhu, T., *et al.* (2023) Albumin-Bound Paclitaxel Augment Temozolomide Treatment Sensitivity of Glioblastoma Cells by Disrupting DNA Damage Repair and Promoting Ferroptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, Article No. 285. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02843-6>
- [13] Shaw, R., Basu, M., Karmakar, S. and Ghosh, M.K. (2024) MGMT in TMZ-Based Glioma Therapy: Multifaceted Insights and Clinical Trial Perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1871**, Article ID: 119673. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119673>

- [14] Della Monica, R., Cuomo, M., Buonaiuto, M., Costabile, D., Franca, R.A., Del Basso De Caro, M., *et al.* (2022) MGMT and Whole-Genome DNA Methylation Impacts on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Glioblastoma Multiforme. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 7148. <https://doi.org/10.3390/ijms23137148>
- [15] Lassman, A.B., Pugh, S.L., Wang, T.J.C., Aldape, K., Gan, H.K., Preusser, M., *et al.* (2022) Depatuxizumab Mafodotin in EGFR-Amplified Newly Diagnosed Glioblastoma: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Neuro-Oncology*, **25**, 339-350. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac173>
- [16] Lin, K., Gueble, S.E., Sundaram, R.K., Huseman, E.D., Bindra, R.S. and Herzon, S.B. (2022) Mechanism-Based Design of Agents That Selectively Target Drug-Resistant Glioma. *Science*, **377**, 502-511. <https://doi.org/10.1126/science.abn7570>
- [17] Cheng, X., An, J., Lou, J., Gu, Q., Ding, W., Droby, G.N., *et al.* (2024) Trans-Lesion Synthesis and Mismatch Repair Pathway Crosstalk Defines Chemoresistance and Hypermutation Mechanisms in Glioblastoma. *Nature Communications*, **15**, Article No. 1957. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45979-5>
- [18] Hong, B., Yang, E., Su, D., Ju, J., Cui, X., Wang, Q., *et al.* (2024) EPIC-1042 as a Potent PTRF/Cavin1-caveolin-1 Interaction Inhibitor to Induce PARP1 Autophagic Degradation and Suppress Temozolomide Efflux for Glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **26**, 100-114. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad159>
- [19] Omuro, A., Brandes, A.A., Carpentier, A.F., Idhah, A., Reardon, D.A., Cloughesy, T., *et al.* (2022) Radiotherapy Combined with Nivolumab or Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma with Unmethylated *mgmt* Promoter: An International Randomized Phase III Trial. *Neuro-Oncology*, **25**, 123-134. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac099>
- [20] Bora, A., Majhi, B., Palit, S., Patra, R. and Dutta, S. (2025) Disrupting the Base Excision Repair (BER) Pathway by Targeting the Abasic Site Enhances the Sensitivity of PARP Inhibitor in HR-Proficient Cancer Cells. *ACS Chemical Biology*, **20**, 1863-1874. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.5c00022>
- [21] Chen, J., Liu, G., Wang, X., Hong, H., Li, T., Li, L., *et al.* (2022) Glioblastoma Stem Cell-Specific Histamine Secretion Drives Pro-Angiogenic Tumor Microenvironment Remodeling. *Cell Stem Cell*, **29**, 1531-1546.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.09.009>
- [22] Xu, X., Zheng, Y., Luo, L., You, Z., Chen, H., Wang, J., *et al.* (2024) Glioblastoma Stem Cells Deliver ABCB4 Transcribed by ATF3 via Exosomes Conferring Glioblastoma Resistance to Temozolomide. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06695-6>
- [23] Yan, Y., Cheng, Y., Li, Y., Jiao, X., Liu, Y., Cai, H., *et al.* (2023) Inhibitor of Wnt Receptor 1 Suppresses the Effects of Wnt1, Wnt3a and β -Catenin on the Proliferation and Migration of C6 GSCs Induced by Low-Dose Radiation. *Oncology Reports*, **51**, Article No. 22. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8681>
- [24] Cheng, C., Cui, L., Cui, X., Zhan, Q., Ju, J., Hong, B., *et al.* (2025) ADAM12 Promotes Temozolomide Resistance in Glioblastoma by Activating the TNF- α -NF- κ B Pathway. *Cancer Letters*, **620**, Article ID: 217684. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217684>
- [25] Li, J., Garavaglia, S., Ye, Z., Moretti, A., Belyaeva, O.V., Beiser, A., *et al.* (2021) A Specific Inhibitor of ALDH1A3 Regulates Retinoic Acid Biosynthesis in Glioma Stem Cells. *Communications Biology*, **4**, Article No. 1420. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02949-7>
- [26] Chen, Z., Wang, J., Peng, P., Liu, G., Dong, M., Zhang, X., *et al.* (2024) Hypoxia-Induced TGFBI Maintains Glioma Stem Cells by Stabilizing EphA2. *Theranostics*, **14**, 5778-5792. <https://doi.org/10.7150/thno.95141>
- [27] Yoshioka, M., Noguchi, S., Iwade, Y., Kobayashi, M., Motohashi, S. and Higuchi, Y. (2025) MGMT Promoter Methylation in Glioblastoma Stem Cells: Stability during Differentiation and Comparison with Surgically-Resected Tumors. *Anticancer Research*, **45**, 4959-4969. <https://doi.org/10.21873/anticancer.17839>
- [28] Jiang, M.Q., Yu, S.P., Estaba, T., Choi, E., Berglund, K., Gu, X., *et al.* (2024) Reprogramming Glioblastoma Cells into Non-Cancerous Neuronal Cells as a Novel Anti-Cancer Strategy. *Cells*, **13**, Article No. 897. <https://doi.org/10.3390/cells13110897>
- [29] Cui, X., Zhao, J., Li, G., Yang, C., Yang, S., Zhan, Q., *et al.* (2023) Blockage of EGFR/AKT and Mevalonate Pathways Synergize the Antitumor Effect of Temozolomide by Reprogramming Energy Metabolism in Glioblastoma. *Cancer Communications*, **43**, 1326-1353. <https://doi.org/10.1002/cac2.12502>
- [30] Yan, Y., Zhou, S., Chen, X., Yi, Q., Feng, S., Zhao, Z., *et al.* (2024) Suppression of ITPKB Degradation by Trim25 Confers TMZ Resistance in Glioblastoma through ROS Homeostasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01763-x>
- [31] Zeng, Y., Zhao, L., Zeng, K., Zhan, Z., Zhan, Z., Li, S., *et al.* (2025) TRAF3 Loss Protects Glioblastoma Cells from Lipid Peroxidation and Immune Elimination via Dysregulated Lipid Metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, **135**, e178550. <https://doi.org/10.1172/jci178550>
- [32] Veeramachaneni, R.K., Suter, R.K., Rowland, E., Jermakowicz, A. and Ayad, N.G. (2024) Glutaminase 2 as a Therapeutic Target in Glioblastoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1879**, Article ID: 189182.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189182>
- [33] Bady, P., Marosi, C., Weller, M., Grønberg, B.H., Schultz, H., Taphoorn, M.J.B., *et al.* (2022) DNA Methylation-Based Age Acceleration Observed in IDH Wild-Type Glioblastoma Is Associated with Better Outcome—Including in Elderly Patients. *Acta Neuropathologica Communications*, **10**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01344-5>
 - [34] Ye, L., Gu, L., Wang, Y., Xing, H., Li, P., Guo, X., *et al.* (2024) Identification of TMZ Resistance-Associated Histone Post-Translational Modifications in Glioblastoma Using Multi-Omics Data. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14649. <https://doi.org/10.1111/cns.14649>
 - [35] Upadhyay, R., Sethy, B., Yang, W., Wu, M., Liou, K., Wu, A., *et al.* (2025) A Novel Dual CDC25-HDAC Inhibitor Suppresses Glioblastoma Progression via Chromosomal Passenger Complex Disruption. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **193**, Article ID: 118816. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118816>
 - [36] Ho, K., Hsu, S., Chen, P., Cheng, C., Liu, A., Chien, M., *et al.* (2025) Hypoxia Enhances IL-8 Signaling through Inhibiting miR-128-3p Expression in Glioblastomas. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1872**, Article ID: 119885. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2024.119885>
 - [37] Ercelik, M., Tekin, C., Pamukcu, A., Gurbuz, M., Karaman, D.S. and Tunca, B. (2026) Oleuropein- and Hydroxytyrosol-Loaded Nanoparticles: A Novel Strategy against Glioblastoma Aggressiveness. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **399**, 3055-3071. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04621-x>
 - [38] de Souza, I., Monteiro, L.K.S., Guedes, C.B., Silva, M.M., Andrade-Tomaz, M., Contieri, B., *et al.* (2022) High Levels of NRF2 Sensitize Temozolomide-Resistant Glioblastoma Cells to Ferroptosis via ABC1/MRP1 Upregulation. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 591. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05044-9>
 - [39] Amirinejad, M., Eftekhar-Vaghefi, S.H., Nematollahi Mahani, S.N., Salari, M., Yahyapour, R. and Ahmadi-Zeidabadi, M. (2024) Exposure to Low-Frequency Radiation Changes the Expression of Nestin, VEGF, BCRP and Apoptosis Markers during Glioma Treatment Strategy: An *in Vitro* Study. *Current Radiopharmaceuticals*, **17**, 55-67. <https://doi.org/10.2174/0118744710258350230921065159>
 - [40] Gürsoy, G.T., Tuncer, M.C. and Özdemir, İ. (2025) Resveratrol and Temozolomide Induce Apoptosis and Suppress Proliferation in Glioblastoma Cells via the Apoptotic Signaling Pathway. *Acta Cirúrgica Brasileira*, **40**, e405525. <https://doi.org/10.1590/acb405525>
 - [41] Zhao, K., Braun, M., Meyer, L., Otte, K., Raifer, H., Helmprobst, F., *et al.* (2024) A Novel Approach for Glioblastoma Treatment by Combining Apoptosis Inducers (TMZ, MTX, and Cytarabine) with E.V.A. (Eltanexor, Venetoclax, and A1210477) Inhibiting XPO1, Bcl-2, and Mcl-1. *Cells*, **13**, Article No. 632. <https://doi.org/10.3390/cells13070632>
 - [42] Yin, H.T., Hui, L., Yang, J.H., *et al.* (2024) Daurisoline Suppress Glioma Progression by Inhibiting Autophagy through PI3K/AKT/mTOR Pathway and Increases TMZ Sensitivity. *Biochemical Pharmacology*, **223**, Article ID: 116113. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116113>
 - [43] Miao, Z., Xu, L., Gu, W., Ren, Y., Li, R., Zhang, S., *et al.* (2024) A Targetable PRR11-DHODH Axis Drives Ferroptosis-And Temozolomide-Resistance in Glioblastoma. *Redox Biology*, **73**, Article ID: 103220. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103220>
 - [44] Xue, Y., Lu, Y., Sun, G., Fang, F., Ji, Y., Tang, H., *et al.* (2022) CN-3 Increases TMZ Sensitivity and Induces ROS-Dependent Apoptosis and Autophagy in TMZ-Resistance Glioblastoma. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **36**, e22973. <https://doi.org/10.1002/jbt.22973>
 - [45] Zhang, H., Chen, Y., Liu, X. and Deng, H. (2023) Multi-Omics Analyses Reveal Mitochondrial Dysfunction Contributing to Temozolomide Resistance in Glioblastoma Cells. *Biomolecules*, **13**, Article No. 1408. <https://doi.org/10.3390/biom13091408>
 - [46] Fan, Q., Chen, H., Wei, G., Wei, D., Wang, Z., Zhang, L., *et al.* (2025) A Review of Conjugation Technologies for Antibody Drug Conjugates. *Antibody Therapeutics*, **8**, 157-170. <https://doi.org/10.1093/abt/tbaf010>