

*А.Н. Чернов<sup>1,4</sup>, И.А. Балдуева<sup>2</sup>, Т.Л. Нехаева<sup>2</sup>, Э.С. Галимова<sup>3,6</sup>,  
Д.А. Алавердиан<sup>5</sup>, О.В. Шамова<sup>1</sup>*

## **Молекулярные механизмы множественной лекарственной устойчивости глиобластом человека**

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного административного района», Санкт-Петербург, г. Сестрорецк,

<sup>5</sup>Медицинская генетика, кафедра медицинских биотехнологий, Университета Сиены, Сиена, Италия,

<sup>6</sup>«Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук», Санкт-Петербург

**В обзоре обсуждается феномен множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) глиобластом (ГБ) в контексте экспрессии белков-переносчиков семейства ABC и процессов пролиферации, ангиогенеза, рецидивирования и гибели. Акцент делается на выявлении молекулярных мишеней среди факторов роста, рецепторов, белков сигнальной трансдукции, микроРНК, факторов транскрипции, протоонкогенов, генов-супрессоров опухолей и их полиморфных вариантов (SNP) для разработки и создания целевых противоопухолевых препаратов.**

**Ключевые слова:** обзор, глиобластома, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, факторы роста, микроРНК, онкогены

Глиобластома (ГБ) — самая распространённая, химио-, радиоустойчивая и агрессивная первичная опухоль головного мозга у людей во взрослом возрасте. В настоящее время стандарты лечения ГБ включают хирургическую резекцию с последующей адъювантной лучевой и химиотерапией, при этом объем резекции является независимым фактором риска при выживании пациента [1]. В течение десятилетий ключевым подходом в лечении ГБ являлась лучевая терапия, при этом применение такого цитостатического алкилирующего агента как темозоломид (ТД) одновременно или после лучевой терапии значительно увеличивает общую выживаемость пациентов [2]. Уже на пути обширного внедрения в клиническую практику ГБ таргетная терапия, например, бевацизумабом — рекомбинантными гиперхимерными моноклональными антителами к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) [3]. Однако, по-прежнему прогноз пациентов с ГБ неутешительный. Одногодичная общая выживаемость пациентов с ГБ составляет

только 40% [4], а продолжительность их жизни, в среднем — 22,3 мес., при этом у 100% наблюдаются рецидивы. Метастазы ГБ встречаются более чем у 40% пациентов [5].

Причина невысокой эффективности терапии ГБ кроется в развитии радио- и химиорезистентности её клеток в результате множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) — основного механизма развития резистентности к терапевтическим процедурам при лечении онкологических заболеваний и фактора неудачи многих форм терапии. Злокачественные опухоли, к которым относятся и ГБ, содержат различные по чувствительности к препаратам популяции клеток, подвергающиеся клональной селекции в направлении повышения радио- и химиорезистентности в результате применения терапевтических воздействий. При реализации такого сценария происходит рецидив опухоли, содержащей радио- и химиорезистентные клетки. Общие молекулярные механизмы МЛУ ГБ включают дерегуляцию физиологических, биохимических процессов и генетические изменения, в которых участвуют ростовые факторы, тирозинкиназные рецепторы, цитокины, сигнальные молекулы, микроРНК, регулирующие экспрессию генов-мишеней — супрессоров опухолей и протоонкогенов. С другой стороны, возникающие мутации и однонуклеотидные замены в полиморфных вариантах (single nucleotide polymorphism — SNP) генов способствуют образованию абберантных белков с проонкогенными свойствами в клетках ГБ. Эти события инициируют активацию каскадов митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), ингибирование апоптоза, регулируемого посредством белка p53, дерегуляцию клеточного цикла, стимуляцию ангиогенеза через VEGF-сигналинг и инвазию. Однако в дополнение к этим общим

изменениям в сигнальных путях также идентифицированы типы изменений, ряд из которых имеет непосредственные терапевтические применения. К ним, например, относится активирующие мутации или слияние в гене *BRAF*, наблюдаемые в пилоцитарных астроцитомах и ганглиоглиомах [6].

В силу того, что механизмы возникновения резистентности клеток носят множественный характер, в данном обзоре рассматриваются на современном уровне основные аспекты этого явления на уровне сигнальных путей и мутаций, SNP в онкогенах, генах-супрессорах опухолей.

### Множественная лекарственная резистентность и белки-транспортёры ABC семейства

В развитии МЛУ ключевую роль играют белки-транспортёры лекарственных препаратов ABC семейства. У человека идентифицировано 49 генов, кодирующих белки АТФ-связывающих транспортёров, которые разделены на 7 подсемейств: ABC1 (ABCA), MDR/TAP (ABCB), MRP (ABCC), ALD (ABCD), OABP (ABCE), GCN20 (ABCF) и White (ABCG) [7]. Большинство генов и белков, участвующих в МЛУ ГБ относятся к ABCB, ABCC и ABCG подсемействам [8].

#### ABCB

Из ABCB семейства наиболее изучен ABCB1 белок (ATP binding cassette subfamily B member 1, P-гликопротеин, P-гр), который экспрессируется на апикальной мембране эндотелиальных клеток капилляров гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и стволовых клетках глиомы [9]. Белок ABCB1 участвует в плазматическом, ликворном выведении противоопухолевых препаратов, органических катионов, углеводов, олигосахаридов, липидов, стероидов, билирубина, аминокислот и антибиотиков [9]. Разнообразие субстратов указывает на участие ABCB1 белка в защите опухолевых стволовых клеток от токсинов [10].

Регуляция активности ABCB1 осуществляется на уровне белка P-гр и гена. Исследования показали, что MAPK/ERK<sup>1/2</sup> киназный каскад, участвующий в выживании, пролиферации и подвижности клеток, активирует P-гр, тогда как p38MAPK каскад, активирующий дифференцировку, апоптоз и аутофагию клеток — супрессирует P-гр. В свою очередь, JNK(c-Jun N-терминальная киназа)/c-JUN сигналинг участвует в воспалительных реакциях и стимулирует дифференцировку, апоптоз клеток, может оказывать как положительную, так и отрицательную регуляцию экспрессии ABCB1 [11, 12]. Известно, что PI3K (фосфоинозитол-3-фосфаткиназа)/AKT (протеинкиназа-B) /NFκB (ядерный

фактор-κB) каскад способствует выживанию, пролиферации, миграции, уходу из-под апоптоза клеток, он также может через NFκB активировать промотор *ABCB1* и экспрессию Обметилгуанин-ДНК метилтрансферазы *MGMT*, а, следовательно, участвовать в формировании резистентности ГБ к ТД. Возможно, что в регуляции *ABCB1* может участвовать транскрипционный фактор, содержащий «вилочный» домен ОЗА FOXO3a, поскольку он активируется AKT/PKB, BCL2-подобным белком-11 — BIM и PLK1 (polo-подобной киназой) [13].

В опухолевых, стволовых и клетках ГЭБ наблюдается сверхэкспрессия *ABCG2* и белка устойчивости рака молочной железы BCRP, усиливающая резистентность ГБ к химиопрепаратам: митоксантону, винбластину, винкристину, ТД, топотекану, иринотекану, эпирубицину, камптотетину даунорубицину, доксорубицину и антрациклинам [14]. В клетках ГБ и ГЭБ наблюдается коэкспрессия P-гр и BCRP, что связано с их совместным функционированием в качестве транспортёров препаратов [15]. При этом экспрессия *ABCG2* ингибируется через супрессию экспрессии рецептора фактора роста эпидермиса EGFR, запускающего репликацию ДНК и пролиферацию, миграцию клеток. Супрессия экспрессии *ABCG2* также наблюдается при активации иницирующего трансляцию фактора-2α PERK/ фактора-4, активирующего транскрипцию (ATF4)/транскрипт-3, индуцируемый повреждением ДНК (DDIT3) каскада, участвующего в репрессии синтеза белка в эндоплазматическом ретикулуме при воздействии sFRP4, LRIG1 [16,17].

#### МикроРНК

Микро-РНК (miRNA) регулируют транскрипцию *ABCB1* и трансляцию белка [18]. Например, miR-200c ингибирует экспрессию P-гр через JNK сигнальный путь [19]. Есть предположение, что miR-130a активирует экспрессию *ABCB1* через PI3K/AKT/NF-κB/фосфатаза и гомолог тензина (PTEN) / механистическая мишень рапамицинкиназы (mTOR) и Wnt/β-катенин сигнальные пути, способствующие клеточной пролиферации [18, 20]. Экспрессию *ABCG2* активируют miR-328 и транскрипционный фактор EZH2 через стимуляцию генов-мишеней NF-κB [21, 22].

#### Гены ABCB1, ABCG2

Немецкие ученые изучили влияние трех SNP (C1236T, G2677T, C3435T) *ABCB1* на исход у пациентов с ГБ при лечении ТД. Многофакторный анализ показал, что CC генотип rs1128503 (T>C с. 1236) является прогностическим фактором выживаемости пациентов, получавших ТД. Пациенты-носители СТ и ТТ генотипов имели 8%-ную и 10%-ную 2-летнюю общую выживаемость по сравнению с 37%-ной выживаемостью

у пациентов с СС генотипом (P=0,02) [23]. Эти данные могут указывать на участие rs1128503 *ABCB1* в развитии резистентности клеток ГБ к ТД. В другом исследовании изучено влияние SNP *ABCG2* на показатели безсобытийной (DFS) и общей выживаемости у пациентов (n=580) с колоректальным раком, получавшим терапию оксоплатином. Установлено, что пациенты-носители СС-генотипа rs2231142 (G>T, с. 421C>A,G, p.Gln141Lys, p.Gln141Glu) *ABCG2* имели более низкую (OR=0,682, 95%CI 0,540–0,861, P=0,001) безсобытийную (DFS) и общую выживаемость (OR=0,666, 95%CI 0,527–0,843 P=0,001) по сравнению с носителями СА, АА — генотипов этого полиморфизма [24]. Поскольку белок BCRP участвует в клеточной резистентности к ТД, то возможно, что rs2231142 *ABCG2* также будет ассоциирован с ответом на терапию ТД у пациентов с ГБ.

### Участие процессов клеточной пролиферации в развитии множественной лекарственной резистентности

Пролиферацию в клетках ГБ индуцирует абберантная активация рецепторов-1,-2 эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB2), фактора роста тромбоцитов и его рецепторов PDGF/PDGFRA, -B, PI3K/AKT/NF-κB сигнальных каскадов, которые также способствуют развитию МЛУ [25]. Например, PI3K/AKT каскад активирует транскрипцию гена каталитической субъединицы альфа фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы *PIK3CA* через связывание транскрипционного фактора-1α TIF1α с его промотором, что запускает сверхэкспрессию фермента ДНК репарации MGMT, участвующего в устойчивости ГБ к ТД [26]. Активация MGMT и устойчивость клеток U87MG и U251MG ГБ к

Таблица 1. Полиморфные варианты генов, ассоциированные с риском развития ГБ

Ген	Локализация	Полиморфизм	Аллель, генотип, модель,	Белок	Литературный источник
EGF	4q25	rs4444903 (A>G, с.-382A>G, с.61)	A vs GG (OR=1,30, 95CI 0,91–1,87, AA vs GG (OR=1,76, 95%CI 0,82–3,77)	Эпидермальный фактор роста	30, da Silveira Fd CA et al., 2012
GSTP1, (GSTP)	11q13	rs1695 (A>G, с 313, p.Ile105Val)	AA; AG + GG, (HR=0,390 (0,196–0,775)	Глутатион-S-трансфераза пи-1	29, Pasqualetti F et al., 2018
EGFR (ERBB, ERBB1, HER1)	7p11.2	rs730437 (A>C, g.55147325A>C, C)33 rs1468727 (C>T, g.55162412C>T)33 rs4947986 (G>A, g.55153962G>A)34 rs723527 (A>C,G,T, g.55067179A>C)48;	CC,C (OR=1,32; 95%CI 1,05-1,66)33 CC,C (OR=1,31, 95% CI 1,04-1,65 )33 AA (OR=1,42, 95%CI: 1,06-1,91)34	Рецептор эпидермального фактора роста	32, Hou W.G. et al., 2012; 33 Andersson U et al., 2010; 49, Melin B.S. et al., 2017
MGMT	10q26.3	rs1625649 (A>C, g.129466667A>C)	AA vs CC, CA (HR=2,876 HR=5,835)	О-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза	34, Hsu C.Y. et al., 2017
ERCC1 (COFS4, RAD10, UV20)	19q13.32	rs3212986 (C>A,G,T, c.1516C>A,G,T, c.1510C>A,G,T, Gln506Lys,Glu,Ter, Gln504Lys,Glu,Ter) rs11615 (A>G, c.354, c.118C>T)	AA (OR=1,41, 95%CI 1,07–1,87)	ERCC excision repair-1, endonuclease non-catalytic subunit	41, Yuan G. et al., 2014
IDH1 (IDH; IDP)	2q34	rs11554137 (C> T, c.315C>T)47,48	GGC/GGT (HR=1,65, 95%CI 1,2–2,3)47	Изоцитратдегидрогеназа (NADP(+)-1	37, Wang XW et al., 2013; 38, Mistry AM et al., 2018
TERT	5p15.33	rs10069690 (C>T, g.1279675C>T)48		Теломераза	49, Melin B.S. et al., 2017
AKT3	1q44	rs12076373 (G>C, g.243688645G>C)50		Протеинкиназа B	50, Kinnersley B. et al., 2018
PTEN	10q23.31	rs701848 (T>A,C, с.*1516T>A,C)54;	CC vs. CT+TT OR=1.169, 95% CI 1.061-1.288;53	Гомолог фосфатазы и тензина	54,Song D-D et al., 2017
VEGFA (MVCD1, VEGF, VPF)	6p21-p12, 6p21.1	rs699947 (A>C,T, с.-2578C>A) rs1570360 (A>G, с -1154 G>A)	CC+CA OR=2,56 (1,36–4,80) C аллель OR=1,53 (1,14–2,03) GG OR=1,53 (1,03–2,29), G аллель OR=1,39 (1,01–1,91)	Фактор роста эндотелия сосудов A	60, Vasconcelos VCA et al., 2019
MTOR	1p36.22	rs143119651 (T>C, с.7496A>G, с.6248A>G, с.6815A>G, Gln2499Arg, Gln2083Arg, Gln2272Arg)		Механистическая мишень киназы рапамицина	61,Grabiner BC et al., 2014; 62,Georgescu M-M. et al., 2019
GFAP (ALXDRD)	17q21.31	rs11558961 (G>C,T, с.*28C>G, с.*28C>A)	G-аллель (OR=0,77, 95%CI 0,61-0,97 CG (OR=0,68, 95%CI 0,49-0,95)	Глиальный фибриллярный кислый белок	72, Wang J. et al., 2018

ТД наблюдаются также при формировании комплекса  $\beta$ -катенина с киназой гликоген-синтазы-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) в результате снижения уровня  $\beta$ -катенина в ядре при стимуляции транскрипционного фактора FOXO3a [27].

*Гены EGF, MGMT, GSTP1 и IDH1/2*

Каскады сигнальной трансдукции индуцируют сверхэкспрессию генов *MGMT*, *EGFR*, глутатион S-трансферазы  $\pi 1$  (*GSTP1*), которые, в свою очередь, запускают пролиферацию и развитие МЛУ [28]. Участие этих генов в прогрессии ГБ подтверждается клинико-генетическими исследованиями, в которых PFS и OS у пациентов с АА генотипом rs1695 *GSTP1*, получавших ТД, составляла 10,5 мес. и 14,3 мес. соответственно [29] (табл. 1). С прогрессированием ГБ также ассоциировано присутствие аллеля А (p=0,037) и генотипа АА (p=0,037) rs4444903 (с.61A>G) гена эпидермального фактора роста *EGF* по сравнению с генотипом GG. Пациенты-носители генотипов АА (p=0,042), AG (p=0,006) и АА + AG (p=0,008) по сравнению с GG имеют более высокий уровень EGF [30] (табл. 1).

В свою очередь, амплификация *EGFR* у пациентов с ГБ, получавших бевацизумаб (p=0,007), коррелирует с повышенным риском развития опухоли и более короткой OS (p=0,011), чем у пациентов без амплификации [31]. Носительство CC rs730437, rs1468727 и АА-генотипов rs4947986 *EGFR* ассоциировано с более высоким риском прогрессирования ГБ [32, 33] (табл. 1). Пациенты с генотипом АА rs1625649 гена *MGMT*, получавшие ТД, имели более высокий уровень метилирования промотора гена и более низкую экспрессию белка MGMT, что было ассоциировано с увеличением PFS (p=0,007), чем у пациентов с гетерозиготным (СА) или генотипом дикого типа (СС) rs1625649 [34] (табл. 1). Поэтому MGMT может служить прогностическим маркером у пожилых пациентов с ГБ, получавших монотерапию ТД [35].

Можно предполагать участие других генов в МЛУ ГБ. Например, роль изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1) в развитии ГБ подтверждается клиническими исследованиями. В 65% первичных ГБ была выявлена сверхэкспрессия гена *IDH1* дикого типа [36]. Носители GGC/GGT генотипа rs11554137 в *IDH1* гене имеют более короткую OS (10,7 мес. против 15,5 мес.; p=0,001) и PFS (6,3 мес. против 8,7 мес.; p=0,006), чем с гомозиготным GGC/GGC генотипом. Присутствие rs11554137 ассоциировано с повышенным риском (p=0,004) развития ГБ [37] (табл. 1). При этом пациенты с rs11554137 имели гораздо меньшую OS (400 сут) и PFS (207 сут), чем носители мутации R132C (451 и >860 сут соответственно) [38]. С другой стороны, мутационный статус генов *IDH1/2* ассоциирован с улучшенной

выживаемостью пациентов с олигодендроглиомами, получавших комбинированную химиорадиационную терапию [35].

Абберантную активацию пролиферации и МЛУ ГБ индуцируют мутации в генах-супрессорах опухолей. Например, в 39,5% глиом наблюдается гиперметилирование промотора гена-супрессора опухоли, кодирующего белок-3 мембраны эпителиоцитов *EMP3*, экспрессия которого коррелирует с мутациями в генах *IDH1/IDH2* и обратно коррелирует с амплификацией *EGFR* [39]. Эти взаимодействия указывают на ингибирование экспрессии *EMP3* при МЛУ. Напротив, делеция ( $\geq 150$  kb) в гене-супрессоре опухоли, кодирующего белок 1B, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности *LRP1B* достоверно ассоциирована с сокращением PFS (OR=2,26, 95% CI 1,32–3,86, p=0,003) и OS (HR=2,61, 95% CI: 1,47–4,62, p=0,001) у пациентов с ГБ [40]. Эти данные свидетельствуют о том, что мутации в генах-супрессорах могут быть ассоциированы с прогрессированием опухоли. Мутации в *IDH1/2*, делеции 1p/19q и метилирование промотора *MGMT* могут использоваться в качестве клинически значимых прогностических маркеров при диффузных глиомах [35].

#### **Участие рецидивирования в развитии множественной лекарственной резистентности**

При рецидивировании глиом наблюдается сверхэкспрессия *EGFR* и сфингозинкиназ-1-5 SphK1-2, S1P1-3, S1P5 по сравнению с нормальной тканью мозга [42]. Сфингозинкиназы катализируют образование из сфинголипида — сфингозина сфингозин-1-фосфата (S1P), который вместе с церамидом и сфингозином является вторичными мессенджерами, участвующими в пролиферации, выживании клеток и синтезе провоспалительных медиаторов [43]. Конститутивная активация EGFR или EGFRvIII стимулирует гиперактивацию Janus киназы-2 (JAK2)/сигнальный белок и активатор транскрипции-3 (STAT3) и  $\beta$ -катенин/ фактора транскрипции-4 (TCF4) сигнальных каскадов, что ассоциируется с агрессивностью, скоростью пролиферации клеток глиомы и активацией обратной транскриптазы теломеразы (TERT) [44, 45]. Эта корреляция подтверждается комбинированным применением антагониста EGFR — ирессы с ингибитором JAK2/STAT3 — JSI-124, которое вызывает гибель клеток ГБ, экспрессирующих EGFR или EGFRvIII [44]. Эта корреляция подтверждается комбинированным применением антагониста EGFR — ирессы с ингибитором JAK2/STAT3 — JSI-124, которое вызывает гибель клеток ГБ, экспрессирующих EGFR или EGFRvIII [44]. В озлокачествлении глиом также принимают участие EGFR/PTEN/AKT и транс-

формирующего фактора роста- $\beta_2$  (TGF- $\beta_2$ ) каскады [46, 47]. Например, повышение в плазме уровней TGF- $\beta_2$  у пациентов с ГБ ассоциировано с иммуносупрессией, потерей иммунного контроля над развитием опухоли, ее прогрессией и плохим прогнозом [46].

#### МикроРНК

Экспрессия miR-9 стимулирует EGFR/PTEN/АКТ каскад, который запускает прогрессию глиом [47]. Однако, другие микроРНК ингибируют экспрессию онкогенов. Например, экспрессия miR-205 снижена ( $p < 0,001$ ) у пациентов с глиомами по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом продолжительность OS у пациентов с глиомами (Gr III-IV,  $n=48$ ) и высоким уровнем miR-205 были выше (30 мес.,  $p < 0,01$ ), чем у пациентов с низким уровнем (20 мес.) [48].

#### Гены EGFR, TGFBI, AKT3 и PTEN

Международным коллективом авторов из США, Канады, Германии, Великобритании и Израиля при проведении полногеномных ассоциативных исследований с участием 12496 ГБ и 18190 контролей установлено наличие ассоциаций rs723527 (A>C,G,T, g.55067179A>C) EGFR, rs10069690 (C>T, g.1279675C>T) TERT с прогрессированием глиом до ГБ [49] (табл. 1). Также полиморфизм rs12076373 (G>C, g.243688645G>C) AKT3 был ассоциирован с прогрессированием ГБ [50]. Ген AKT3 экспрессируется на высоком уровне в глиомах и участвует в их жизнеспособности, активируя репарацию ДНК [51].

Однако не было установлено ассоциаций полиморфизмов rs1800470 (T>C, с.869) и rs1800469 (C>T, с.-509) TGFBI с риском развития ГБ [52]. PTEN снижает уровни фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), который ингибирует mTOR/АКТ сигнальный путь и рост, прогрессирование раковых клеток [53]. Однако по данным метаанализа rs701848 (T>A,C, с.\*1516T>A,C) PTEN был в рецессивной модели CC vs. CT+TT ассоциирован с развитием глиомы, рака желудка, молочной железы, эндометрия в азиатских популяциях [54].

### Участие ангиогенеза в развитии множественной лекарственной резистентности

Строма и опухолевые клетки обмениваются секреторными молекулами при формировании кровеносных и лимфатических сосудов. При этом на клетках ГБ наблюдается сильная экспрессия рецепторов 1-3 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1) и слабая экспрессия VEGFR2, VEGFR3. Коэкспрессия рецептора VEGFR1 с MGMT активирует PI3K/АКТ/mTOR каскад, который стимулирует инвазию,

пролиферацию, миграцию и МЛУ клеток ГБ [55]. Экспрессия VEGFR2 и VEGFR3 активирует MET киназу, STAT3 каскад и экспрессию CD34, Ki67 маркеров, которые подавляют VEGF/VEGFR1 каскад и усиливают МЛУ клеток ГБ. Этот механизм подтверждается использованием сильного STAT3-ингибитора SI-124, который супрессирует активность VEGFR2 и экспрессию белков CD34, антигена Ki67 и фосфорилированного STAT3 (p-STAT3) в клетках ГБ, а также их ангиогенез, пролиферацию, инвазию и миграцию [56]. В другом исследовании показано, что стимуляция VEGF/VEGFR, PI3K/АКТ/mTOR и PDGFR каскадов в клетках GB9B запускает ингибирование процесса активации каспаз-3, -9, -8 и апоптоза. Данный механизм подтверждается применением селективных ингибиторов SU1498 для VEGF/VEGFR, BEZ235 для PI3K/АКТ/mTOR и AG1433 для PDGFR, которые усиливают активацию каспаз [57]. В свою очередь в клетках ГБ фактор роста тромбоцитов-C (PDGF-C) коэкспрессируется с c-MET киназой, последняя из которых запускает фактор роста гепатоцитов (HGF)/c-MET/АКТ каскад и усиливает МЛУ [58]. При ангиогенезе также повышаются уровни экспрессии HIF-2 $\alpha$ , белка микротрубочек тубулина-3 (TUBB3) и белков промежуточных микрофиламентов — талина-1 (TLN1), тензина-1 (TNS1), актинина-1 $\alpha$  (ACTN1), винкулина (VCL), паксиллина (PXN), связывающих интегрин наружной мембраны с актиновыми микрофиламентами цитоскелета [59]. Формирование такой сети вместе с экспрессией интегринов способствует миграции клеток ГБ, их адгезии к стенкам сосудов.

#### Гены VEGFA, MTOR

Полиморфизмы rs699947 и rs1570360 фактора роста эндотелия сосудов-A VEGFA ассоциированы с повышенным риском развития ГБ (C-аллель,  $p=0,004$ ) и G-аллель ( $p=0,04$ ), GG-генотип ( $p=0,03$ ) соответственно [60] (табл. 1). В свою очередь, в ГБ может присутствовать патогенный SNP rs143119651 (T>C, с.7496A>G, Q2499R) в MTOR, который уменьшает связывание белка mTOR с его ингибитором Deptor, тем самым увеличивает устойчивость ГБ к средней депривации [61, 62] (табл. 1). Поскольку при ангиогенезе PI3K/АКТ/mTOR каскад активируется рецептором VEGFR1, то при наличии rs143119651 в MTOR клетки ГБ могут приобретать лекарственную устойчивость.

### Участие апоптоза в развитии множественной лекарственной резистентности

Феномен МЛУ ГБ ассоциирован со сверхэкспрессией фактора роста соединительной ткани

(CTGF), ингибированием апоптоза и нарушением регуляции генов *c-JUN*, *c-FOS* [63].

Известно, что апоптоз может запускать активация белка p53 и каскада каспаз. Однако, активность каспаз-9 и -3 ингибируется в результате экспрессии 27 и 72 кДа-белков теплового шока (HSP27, HSP72) через p38МАРК/митоген-активированной протеинкиназы-активированной протеинкиназы-2 (МАРКАРК2) каскад в CD133<sup>+</sup>-клетках ГБ [64]. Этот механизм свидетельствует об участии HSP27, HSP72, p38МАРК, МАРКАРК2 в развитии МЛЮ. В свою очередь, экспрессия белка p53 обратно коррелирует с MGMT в клетках ГБ. Этот механизм указывает на участие p53 в чувствительности опухоли к ТД, подтверждающийся стимулирующим действием карнозола на p53 в результате которого диссоциирует комплекс белка p53 с мышинным двойным гомологом (MDM2) и повышается содержание белка p53, что усиливает действие ТД на клетки ГБ [65]. Повышенная резистентность к цитотоксическим препаратам коррелирует со сборкой цитоскелета из промежуточных микрофиламентов и глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в ГБ [66].

#### микроРНК

Установлено, что микро-РНК регулируют транскрипцию апоптотических генов. В стволовых клетках ГБ наблюдается сверхэкспрессия miR-4284 и активация кластера микроРНК miR-183/96/182. Ингибирование этого кластера микроРНК индуцирует апоптоз, зависимый от активных форм кислорода (ROS) через p53 путь [67, 68]. МикроРНК: miR-125b, miR-34a, miR-504, miR-380-5P, miR-885-5P, miR-145, miR-34a и miR-21 регулируют экспрессию белка p53. Кроме того, miR-21 регулирует другие апоптотические белки семейства BCL-2 и каспазу-9, в то время как экспрессия BAX модулируется miR-222 и miR-34a [69].

#### Гены TP53, GFAP

Мутации в генах TP53 и ингибитора циклин-зависимой киназы-2A (CDKN2A), активация BCL-2 и ингибирование ингибитора роста-2 (ING2) подавляют активность апоптотических белков — каспазы-3 и белка, содержащего Fas-ассоциированный домен смерти (FADD), усиливая резистентность опухолевых клеток к цисплатину [70]. Также делеция нуклеотидов AAG в положении 595-597 гена TP53, приводящая к делеции Glu199 в белке p53, ассоциирована с усилением прогрессии опухоли [71]. Однако, G аллель (p=0,042) и CG-, GG-генотипы rs11558961 гена GFAP (p=0,022) ассоциированы усилением апоптоза и снижением химиорезистентности ГБ к иматинибу (10 и 50 мкг/мл) [72] (табл. 1).

## Заключение

Множественная лекарственная устойчивость ГБ ассоциирована с aberrантной активацией ростовых факторов, цитокинов, гормонов, дегуляцией экспрессии их рецепторов, сигнальных каскадов, мутациями в онкогенах, генах-супрессорах опухолей, которые также участвуют в пролиферации, ангиогенезе, репарации, рецидивировании, метастазировании, дифференцировке, апоптозе клеток ГБ. Экспрессия ABC-транспортеров в ГБ регулируется микроРНК: miR-130a, miR-200c, miR-328, транскрипционными факторами: FOXO3a, NF-κB, ATF4, фосфатазами и киназами: PI3K, AKT, PTEN, PERK, EGFR. Наличие полиморфизмов rs1128503 *ABCBI* и rs2231142 *ABCG2* может способствовать развитию химиорезистентности клеток ГБ.

При МЛЮ и пролиферации клеток ГБ наблюдается активация сигнальных каскадов: EGF/EGFR, PDGF/PDGFR, β-катенин/GSK-3β, PI3K/AKT/NF-κB. Наличие полиморфизмов rs1695 *GSTP1*, rs4444903 *EGF*, rs730437, rs1468727, rs4947986, rs723527 *EGFR*, rs3212986, rs11615 *ERCC1*, rs11554137 *IDH1*, rs1625649 *MGMT*, rs10069690 *TERT*, rs12076373 *AKT3*, rs701848 *PTEN* ассоциировано с активацией пролиферации клеток и рецидивированием ГБ. Амплификация *EGFR*, сверхэкспрессия *IDH1* и *MGMT* наблюдаются при прогрессировании ГБ.

При ангиогенезе и МЛЮ одновременно активируются сигнальные каскады: VEGF/VEGFR1-3, PI3K/AKT/mTOR; HGF-c/MET/AKT; транскрипционные факторы: STAT3. Также с ангиогенезом и МЛЮ в клетках ГБ ассоциированы полиморфизмы rs699947, rs1570360 *VEGFA*, rs143119651 *MTOR*.

В МЛЮ и апоптозе ГБ участвуют CTGF, p38МАРК/МАРКАРК2 сигнальные пути, белки: p53, BCL-2, Casp9, Casp3, GFAP и гены *c-FOS*, *c-JUN*. Ингибирование и активация апоптоза ассоциированы соответственно с делецией AAG в положении 595-597 TP53 и rs11558961 GFAP. Указанные факторы могут рассматриваться в качестве мишеней при разработке новых таргетных противоопухолевых химиопрепаратов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Laws E.R., Parney I.F., Huang W. et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J. Neurosurg.* 2003; 99: 467–73.
2. Scoccianti S., Krengli M., Marrazzo L. et al. Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost (SIB) plus temozolomide in good prognosis patients with

- glioblastoma: a multicenter phase II study by the Brain Study Group of the Italian Association of Radiation Oncology (AIRO). *Radiol. Med.* 2018;123(1): 48-62.
3. Kaka N., Hafazalla K., Samawi H. et al. Progression-Free but No Overall Survival Benefit for Adult Patients with Bevacizumab Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(11):1723.
  4. deSouza R.M., Shaweis H., Han C. et al. Has the survival of patients with glioblastoma changed over the years? *Br. J. Cancer*. 2016; 114(2):146-150.
  5. Cunha M.L.V.D., Maldaun M.V.C. Metastasis from glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *Rev Assoc. Med. Bras.* 2019; 65(3):424-433.
  6. Maraka S., Janku F. BRAF alterations in primary brain tumors. *Discov Med.* 2018;26(141):51-60.
  7. George A.M. ABC Transporters — 40 Years on. Springer, 2015: 376.
  8. Zhou S.-F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica*. 2008; 38(7-8):802-832.
  9. Wang D., Wang C., Wang L. et al. A comprehensive review in improving delivery of small-molecule chemotherapeutic agents overcoming the blood-brain/brain tumor barriers for glioblastoma treatment. *Drug Deliv.* 2019; 26(1):551-565.
  10. Coyle B., Kessler M., Sabnis D.H., Kerr I.D. ABCB1 in children's brain tumours. *Biochem Soc. Trans.* 2015; 43(5):1018-22.
  11. Yang J.M., Vassil A.D., Hait W.N. Activation of phospholipase C induces the expression of the multidrug resistance (MDR1) gene through the Raf-MAPK pathway. *Mol. Pharmacol.* 2001; 60(4):674-680.
  12. Bark H., Choi C.H. PSC833, cyclosporine analogue, downregulates MDR1 expression by activating JNK/c-Jun/AP-1 and suppressing NF-kappaB. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010; 65(6):1131-1136.
  13. Hui R.C., Francis R.E., Guest S.K. et al. Doxorubicin activates FOXO3a to induce the expression of multidrug resistance gene *ABCB1* (MDR1) in K562 leukemic cells. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7(3):670-678.
  14. Iorio A.L., da Ros M., Fantappi O. et al. Blood-brain barrier and breast cancer resistance protein: A limit to the therapy of CNS tumors and neurodegenerative diseases. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2016; 16(7):810-815.
  15. de Gooijer M.C., Zhang P., Weijer R., Buil LCM., Beijnen J.H., van Tellingen. The impact of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the brain pharmacokinetics and pharmacodynamics of a panel of MEK inhibitors. *Int. J. Cancer*. 2018; 142(2):381-391.
  16. Bhuvanlakshmi G., Arfuso F., Millward M., Dharmarajan A., Warriar S. Secreted frizzled-related protein 4 inhibits glioma stem-like cells by reversing epithelial to mesenchymal transition, inducing apoptosis and decreasing cancer stem cell properties. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0127517.
  17. Harding H.P., Zhang Y., Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature*. 1999; 397: 271-274.
  18. Zhang H.D., Jiang L.H., Sun D.W. et al. The role of miR-130a in cancer. *Breast Cancer*. 2017; 24(4): 521-527.
  19. Sui H., Cai G.X., Pan S.F. et al. miR200c attenuates P-gp-mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2014; 13(12):3137-3151.
  20. Niehrs C., Acebron S.P. Mitotic and mitogenic Wnt signaling. *The EMBO J.* 2012;31(12):2705-2713.
  21. Fan T.Y., 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.
  22. Tan J.Z., Yan Y., Wang X.X., Jiang Y., Xu H.E. EZH2: biology, disease, and structure-based drug discovery. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014;35(2):161-174.
  23. Schaich M., Kestel L., Pfirrmann M. et al. A MDR1 (ABCB1) gene single nucleotide polymorphism predicts outcome of temozolomide treatment in glioblastoma patients. *Ann Oncol.* 2009; 20(1):175-181.
  24. Hu X., Qin W., Li S. et al. Polymorphisms in DNA repair pathway genes and ABCG2 gene in advanced colorectal cancer: correlation with tumor characteristics and clinical outcome in oxaliplatin-based chemotherapy. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 285-297.
  25. Cenciarelli C., Marei H.E.S., Zonfrillo M. et al. PDGF receptor alpha inhibition induces apoptosis in glioblastoma cancer stem cells refractory to anti-Notch and anti-EGFR treatment. *Mol. Cancer*. 2014; 13(1):247.
  26. Zhang L.-H., Yin A.-A., Cheng, J.-X. et al. TRIM24 promotes glioma progression and enhances chemoresistance through activation of the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncogene*. 2015; 34(5):600-610.
  27. Xu K., Zhang Z., Pei H. et al. FoxO3a induces temozolomide resistance in glioblastoma cells via the regulation of  $\beta$ -catenin nuclear accumulation. *Oncol. Rep.* 2017;37(4):2391-2397.
  28. Gömöri É, Pál J, Kovács B, Dóczi T. Concurrent hypermethylation of DNMT1, MGMT and EGFR genes in progression of gliomas. *Diagn Pathol.* 2012; 7: 8.
  29. Pasqualetti F, Gonnelli A, Cantarella M. et al. Association of Glutathione S-Transferase P-1 (GSTP-1) rs1695 polymorphism with overall survival in glioblastoma patients treated with combined radio-chemotherapy. *Invest New Drugs*. 2018; 36(2):340-345.
  30. da Silveira Fd CA, Lopes Bde A, da Fonseca CO. et al. Analysis of EGF+61A>G polymorphism and EGF serum levels in Brazilian glioma patients treated with perillyl alcohol-based therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012; 138(8):1347-1354.
  31. Hovinga K.E., McCrea H.J., Brennan C. et al. EGFR amplification and classical subtype are associated with a poor response to bevacizumab in recurrent glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2019; 142(2): 337-345.
  32. Hou W.G., Ai W.B., Bai X.G. et al. Genetic variation in the EGFR gene and the risk of glioma in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2012;7(5): e37531.
  33. Andersson U, Schwartzbaum J, Wiklund F. et al. A comprehensive study of the association between the EGFR and ERBB2 genes and glioma risk. *Acta Oncol.* 2010; 49(6):767-775.
  34. Hsu C.Y., Ho H.L., Lin S.C. et al. The MGMT promoter single-nucleotide polymorphism rs1625649 had prognostic impact on patients with MGMT methylated glioblastoma. *PLoS One*. 2017;12(10): e0186430.
  35. Кит О.И., Водолажский Д.И., Росторгуев Э.Е. и др. Молекулярно-генетические маркеры глиом. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2017;35(4):132-140.
  36. Calvert A.E., Chalastanis A., Wu Y. et al. Cancer-associated IDH1 promotes growth and resistance to tar-

- geted therapies in the absence of mutation. *Cell Rep.* 2017;19(9):1858-1873.
37. Wang X.W., Boisselier B., Rossetto M. et al. Prognostic impact of the isocitrate dehydrogenase 1 single-nucleotide polymorphism rs11554137 in malignant gliomas. *Cancer.* 2013;119(4):806-813.
  38. Mistry A.M., Vnencak-Jones C.L., Mobley B.C. Clinical prognostic value of the isocitrate dehydrogenase 1 single-nucleotide polymorphism rs11554137 in glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2018;138(2): 307-313.
  39. Shu C., Wang Q., Yan X. et al. Whole-Genome Expression Microarray Combined with Machine Learning to Identify Prognostic Biomarkers for High-Grade Glioma. *J. Mol Neurosci.* 2018;64 (4):491-500.
  40. Tabouret E., Labussière M., Alentorn A. et al. LRP1B deletion is associated with poor outcome for glioblastoma patients. *J. Neurol. Sci.* 2015;358(1-2):440-443.
  41. Yuan G., Gao D., Ding S. et al. DNA repair gene ERCC1 polymorphisms may contribute to the risk of glioma. *Tumour Biol.* 2014;35(5):4267-4275.
  42. Bien-Miller S., Lange S., Holm T. et al. Expression of S1P metabolizing enzymes and receptors correlate with survival time and regulate cell migration in glioblastoma multiforme. *Oncotarget.* 2016;7(11):3031-3046.
  43. Olivera A, Spiegel S. Sphingosine kinase: a mediator of vital cellular functions. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2001;64(1-4):123-34.
  44. Lo H.-W., Cao X., Zhu H. et al. Constitutively activated STAT3 frequently coexpresses with epidermal growth factor receptor in high-grade gliomas and targeting STAT3 sensitizes them to irressa and alkylators. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(19):6042-6054.
  45. Zhang J.-X., Zhang J., Yan W. et al. Unique genome-wide map of TCF4 and STAT3 targets using ChIP-seq reveals their association with new molecular subtypes of glioblastoma. *Neurooncol.* 2013;15(3):279-289.
  46. Hau P., Jachimczak P., Schlaier J. et al. TGF- $\beta$ 2 signaling in high-grade gliomas. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011;12(12):2150-2157.
  47. Wu Z., Wang L., Li G. et al. Increased expression of microRNA-9 predicts an unfavorable prognosis in human glioma. *Mol. Cellular Biochem.* 2013; 384(1-2):263-268.
  48. Yue X., Lan F., Hu M. et al. Downregulation of serum microRNA-205 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma. *J. Neurosurg.* 2016;124(1):122-128.
  49. Melin B.S., Barnholtz-Sloan J.S., Wrensch M.R. et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet.* 2017; 49(5):789-794.
  50. Kinnersley B., Houlston R S., Bondy M.L. Genome-Wide Association Studies in Glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(4):418-428.
  51. Turner K.M., Sun Y., Ji P. et al. Genomically amplified Akt3 activates DNA repair pathway and promotes glioma progression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(11):3421-3426.
  52. de Castro J.V., Gon alves C.S., Costa S et al. Impact of TGF-1 -509C/T and 869T/C polymorphisms on glioma risk and patient prognosis. *Tumour Biol.* 2015;36(8):6525-6532.
  53. Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009;4: 127-150.
  54. Song D-D, Zhang Q, Li J-H et al. Single nucleotide polymorphisms rs701848 and rs2735343 in PTEN increases cancer risks in an Asian population. *Oncotarget.* 2017; 8(56):96290-96300.
  55. Tamura R., Morimoto Y., Kosugi K. et al. Clinical and histopathological analyses of VEGF receptors peptide vaccine in patients with primary glioblastoma — a case series. *BMC Cancer.* 2020;20(1):196.
  56. Yuan G., Yan S., Xue H. et al. JSI-124 suppresses invasion and angiogenesis of glioblastoma cells *in vitro*. *PLoS One.* 2015;10(3): e0118894.
  57. Popescu A.M., 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.
  58. Hochart A., Leblond P., Le Bourhis X. et al. MET receptor inhibition: Hope against resistance to targeted therapies? *Bull. Cancer.* 2017;104(2):157-166.
  59. Kang W., Kim S.H., Cho H.J. et al. Talin1 targeting potentiates anti-angiogenic therapy by attenuating invasion and stem-like features of glioblastoma multiforme. *Oncotarget.* 2015;6(29):27239-27251.
  60. Vasconcelos VCA, Lourenço GJ, Brito ABC et al. Associations of VEGFA and KDR single-nucleotide polymorphisms and increased risk and aggressiveness of high-grade gliomas. *Tumour Biol.* 2019;41(9): 1010428319872092.
  61. Grabiner BC, Nardi V, Birsoy K. et al. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. *Cancer Discov.* 2014;4(5): 554-63.
  62. Georgescu M-M, Li Y, Islam MZ et al. Mutations of the MAPK/TSC/mTOR pathway characterize periventricular glioblastoma with epithelioid SEGA-like morphology-morphological and therapeutic implications. *Oncotarget.* 2019;10(40):4038-4052.
  63. Zeng H., Yang Z., Xu N. et al. Connective tissue growth factor promotes temozolomide resistance in glioblastoma through TGF- $\beta$ 1-dependent activation of Smad/ERK signaling. *Cell Death Dis.* 2017;(6): e2885.
  64. 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.
  65. Giacomelli C., Natali L., Trincavelli M.L. 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.
  66. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem Res.* 2000;25(9-10): 1439-51.
  67. 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.
  68. Tang H., Biana 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):221-231.
  69. 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.
  70. Zhang Y, Dube C, Gibert M Jr. et al. The p53 Pathway in Glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2018;10(9): pii E297.
  71. Anselmo NP, Rey JA, Almeida LO et al. Concurrent sequence variation of TP53 and TP73 genes in anaplastic astrocytoma. *Genet Mol. Res.* 2009;8(4):1257-1263.



72. Wang J., Wang M.L., Wang C.H. et al. A novel functional polymorphism of GFAP decrease glioblastoma susceptibility through inhibiting the binding of miR-139. *Aging* (Albany NY). 2018;10(5): 988-999.

Поступила в редакцию 07.09.2020 г.

*A.N. Chernov<sup>1,4</sup>, I.A. Baldueva<sup>2</sup>, T.L. Nekhaeva<sup>2</sup>,  
E.S. Galimova<sup>3,6</sup>, D.A. Alaverdian<sup>5</sup>, O.V. Shamova<sup>1</sup>*

**The molecular mechanisms of multidrug resistance of human glioblastomas**

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg,  
<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg,

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg,

<sup>4</sup>Department of Clinics and Genetics investigations, Saint-Petersburg City Hospital №40 of Resort District, Saint-Petersburg,

<sup>5</sup>Medical Genetics, Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italy,

<sup>6</sup>Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

In review discusses the phenomenon of drug resistance of GB in the context of the expression of ABC family transporter proteins and the processes of proliferation, angiogenesis, recurrence and death. The emphasis is on the identifying for molecular targets among growth factors, receptors, signal transduction proteins, microRNAs, transcription factors, proto-oncogenes, tumor suppressor genes and their polymorphic variants (SNPs) for the development and creation of targeted anticancer drugs.

Key words: review, glioblastoma, multidrug resistance, chemotherapy, growth factors, microRNAs, oncogenes