

УДК 615.277.3:616-006.484.04

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-2-50-54



## Фармакологические мишени стволовых клеток глиобластомы

С.В. Зайцев<sup>1</sup>, Е.С. Пугачева<sup>1</sup>, А.А. Косьянова<sup>1</sup>, О.И. Пак<sup>1</sup>, И.С. Брюховецкий<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Школа медицины и наук о жизни, Медицинский комплекс Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия<sup>2</sup> Лаборатория сравнительной биохимии, Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Россия

**Цель:** поиск фармакологических мишеней для повышения эффективности химиолучевой терапии. **Материалы и методы:** использован высокочувствительный транскриптомный анализ на микрочипах высокой плотности, рутинные клеточные технологии и современный биоинформационный анализ. **Результаты:** идентифицировано 677 генов CD133<sup>+</sup> ОСК, усиливших экспрессию в 2 и более раз по сравнению с дифференцированными ОК (ДОК): выявлено 13 транскриптов, критически усиливших уровень синтеза в ОСК (> 4 раз): *akt1*, *hdac1*, *ctnnb1*, *ahnak2*, *daam*, *pik3cg*, *mctp1*, *il31ra*, *ca9*, *csnk2b*, *col6a1*, *col6a3* и *lambd1*. **Заключение:** фармакологическими мишенями в ОСК являются белки AKT1, HDAC1, CTNNB1 – продукты экспрессии генов *akt1*, *hdac1*, *ctnnb1*, к целям второго порядка следует отнести белковые продукты генов *ahnak2*, *daam*, *pik3cg*, *mctp1*, *il31ra*, *ca9*, *csnk2b*, *col6a1*, *col6a3* и *lambd1*.

**Ключевые слова:** глиобластома, опухолевые стволовые клетки, фармакологические мишени

Поступила в редакцию: 26.03.2025. Получена после доработки: 09.04.2025. Принята к публикации: 11.06.2025

**Для цитирования:** Зайцев С.В., Пугачева Е.С., Косьянова А.А., Пак О.И., Брюховецкий И.С. Фармакологические мишени стволовых клеток глиобластомы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;2:50–54. doi: 10.34215/1609-1175-2025-2-50-54

**Для корреспонденции:** Зайцев Сергей Викторович – канд. биол. наук, зав. лабораторией молекулярной и клеточной нейробиологии департамента фармации и фармакологии Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0002-1312-8308; e-mail: zaytcev.svi@dvfu.ru

## Pharmacological targets of glioblastoma stem cells

S.V. Zaitsev<sup>1</sup>, E.S. Pugacheva<sup>1</sup>, A.A. Kos'yanova<sup>1</sup>, O.I. Pak<sup>1</sup>, I.S. Bryukhovetskiy<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Eastern Federal University, Vladivostok, Russia<sup>2</sup> A.V. Zhirmunsky National Marine Biology Research Center, Vladivostok, Russia

**Objective.** To identify pharmacological targets to enhance the effectiveness of chemoradiotherapy. **Materials and methods.** A highly sensitive transcriptomic analysis using high-density microarrays, routine cell technologies, and advanced bioinformatic analysis were employed. **Results.** A total of 677 genes were identified in CD133<sup>+</sup> glioblastoma stem cells (GSCs) with expression levels increased by two-fold or more compared to differentiated glioblastoma cells (DGCs). Among them, 13 transcripts demonstrated a critically elevated expression in GSCs (more than 4-fold), including: *akt1*, *hdac1*, *ctnnb1*, *ahnak2*, *daam*, *pik3cg*, *mctp1*, *il31ra*, *ca9*, *csnk2b*, *col6a1*, *col6a3* and *lambd1*. **Conclusion.** The primary pharmacological targets in glioblastoma stem cells (GSCs) are the proteins AKT1, HDAC1, and CTNNB1 – the products of the *akt1*, *hdac1*, and *ctnnb1* genes. Secondary targets include the protein products of the *ahnak2*, *daam*, *pik3cg*, *mctp1*, *il31ra*, *ca9*, *csnk2b*, *col6a1*, *col6a3*, and *lambd1* genes.

**Keywords:** glioblastoma, cancer stem cells, pharmacological targets

Received 26 March 2025; Revised 9 April 2025; Accepted 11 June 2025

**For citation:** Zaitsev S.V., Pugacheva E.S., Kos'yanova A.A., Pak O.I., Bryukhovetskiy I.S. Pharmacological targets of glioblastoma stem cells. *Pacific Medical Journal*. 2025;2:50–54. doi: 10.34215/1609-1175-2025-2-50-54

**Corresponding author:** Sergey V. Zaitsev, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory, Department of Pharmacy and Pharmacology, School of Medicine and Life Sciences, FEFU (10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-1312-8308; e-mail: zaytcev.svi@dvfu.ru

Глиобластома – смертоносная опухоль мозга, практически резистентная к лечению. Медиана выживаемости больных – 15 мес. [1]. Резистентность к лечению связана [2] с опухолевыми стволовыми клетками (ОСК). Облучение и цитостатики не способны уничтожать клетки этого типа [3] в организме больного, что диктует необходимость поиска фармакологических мишеней для повышения эффективности химиолучевой терапии, что является целью данной работы и актуальной проблемой молекулярной онкологии.

Высокая пластичность является главной характеристикой ГБ, при этом свойства ОСК могут проявлять как опухолевые клетки (ОК), экспрессирующие на мембране ключевой маркер ОСК – антиген CD133, так и клетки, лишенные данного маркера. В связи с этим для достижения поставленной цели выполнено сравнительное транскриптомное исследование CD133<sup>+</sup> и CD133 – клеток ГБ с последующим биоинформационным анализом наблюдаемых изменений.

---

Материалы и методы

---

Исследование одобрено Этическим комитетом Школы биомедицины ДВФУ (протокол № 2 от 28.11.2018 г.). Для транскриптного и протеомного анализа использованы реагенты: ацетонитрил (Prolabo), муравьиная кислота (F0507), мочеви́на (U5378), бикарбонат аммония (BioUltra, 09830), дитиотреитол (43815, BioUltra), йодацетамид (I1149), 2,2,2-трифторэтанол (T63002, Reagent Plus), уксусная кислота (A6283 Reagent Plus), соляная кислота (BioReagent, H1758). Смесь ингибиторов протеазы (P8340), набор для лизиса клеток млекопитающих (MCL1), фосфатно-солевой буфер (PBS, P5493), трипсин (протеомный класс, T7575), трихлорэтилфосфат (TCEP, 07296), трифторуксусные кислоты для анализа белковых последовательностей (TFA, 299537) – компании Merck. Сверхчистую воду получали, используя систему очистки воды Milli-Q® CLX 7000 (Millipore). RNeasy Mini Kit (Qiagen), Bioanalyzer Agilent 2100 (Agilent), Agilent RNA Pico 6000 Kit (Agilent), GeneChip™ Human Gene 2.0 ST Array (Applied Biosystems™), GeneChip™ Hybridization, Wash, and Stain Kit (Applied Biosystems™, 900720). Все реагенты и материалы производства США.

В работе использованы клетки ГБ линии U-87 MG (ATCC® – HTB-14) – IDH-*wild type* ГБ человека. Линия получена из Американской коллекции клеточных культур (ATCC) и предоставлена профессором университета Уппсалы *Hari Sharma*. Характеристики культуры соответствуют паспортным параметрам и подтверждены сертификатами соответствия ISO 9001, ISO 13485, ISO/IEC 17025 и ISO 17034. Клетки протестированы на контаминацию микоплазмой с помощью Universal Mycoplasma Detection Kit (ATCC® 30-1012K™).

Клетки культивировали при стандартных условиях ( $t$  37 °C, 5% CO<sub>2</sub>) в 6-луночных планшетах со средой «*Dulbecco's Modified Eagle Medium*» (DMEM) с добавлением 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) с пенициллином/стрептомицином (100 Ед/мл, антибиотика-антимикотика 100X до достижения 80% конфлюэнтности монослоя. Адгезировавшие ОК снимали с помощью ферментативной диссоциации (0,05% trypsin-EDTA, 1:4 при 37 °C, 10 мин.) и центрифугировали (120 g, 4 мин.), сливали надосадочную жидкость, добавляли свежей среды, ресуспендировали и использовали после 3-го пассажа. Все реагенты производства Gibco (США).

Получение ОСК проводили при культивировании ОК линии U87 MG во флаконах T75 при 37 °C, в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>, в среде «DMEM/F12» с пониженным содержанием сыворотки и добавлением L-глутамина; B27; FGF- $\beta$ , 20 нг/мл; EGF, 20 нг/мл; пенициллина/стрептомицина по 100 Ед/мл; гепарина (5 мкг/мл). Реагенты производства Gibco (США). Добавление свежих ростовых факторов проводили каждые 3 дня. Для селекции ОСК использовали иммуносортинг на магнитных шариках, покрытых иммобилизованными на них антителами к антигену CD133 (130-105-226; Miltenyi Biotec, Inc.).

**Транскриптомный анализ.** Выделение тотальной РНК, процессирование, амплификацию и мечение образцов проводили в соответствии с инструкцией компании-производителя (протокол GeneChip WT PLUS) и гибридизовали в печи GeneChip 640. Промывку и сканирование проводили с использованием системы GeneChip (Affymetrix, США), используя программное обеспечение Affymetrix GCOS. Данные обрабатывали, используя программы AffymetrixR DataMining Tool 3.0 (Affymetrix, США), DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery; <https://david.ncifcrf.gov>).

**Биоинформационный анализ** молекулярных функций генов и белков, их роль в биологических процессах аннотированы с использованием баз данных «PubMed», «PANTHER» (<https://www.pantherdb.org>), «Gene Ontology» (<http://www.geneontology.org>), «KEGG» (<https://www.genome.jp/kegg/>) и «STRING v10» (<https://string-db.org/>), The Cancer Genome Atlas Program «TCGA».

---

Результаты

---

**Сравнительная транскриптомная характеристика CD133 (+) и CD133 (-) клеток ГБ линии U87MG**

Среди 21 100 идентифицированных генов статистически значимые изменения экспрессии ( $p < 0,05$ ) были характерны для 1805 дифференциально экспрессированных генов (ДЭГ), среди которых выявлено 677 генов, экспрессия которых в CD133(+) ОСК была в 2 и более раз выше по сравнению с CD133(-) ОК. По данным базы данных онтологии генов (GO) и сигнальных путей (KEGG) установлена принадлежность этих генов к жизненным процессам ОСК (рис.).

Самое большое число ДЭГ относились к кластеру сигнальной трансдукции – 350 генов, а также к ключевым жизненным процессам ОСК: клеточной адгезии – 92, апоптозу – 78, иммуносупрессии – 50, деления клеток – 54, миграции клеток – 53 (рис. А). Результаты KEGG-анализа показали, что наибольшее число ДЭГ обогащены в онкогенных сигнальных каскадах, внутриклеточных сигнальных путях PI3K-Akt; Wnt-25, молекул клеточной адгезии и обмена кальция (рис. Б). Результаты биоинформационного анализа с использованием программы DAVID показали, экспрессия 13 ДЭГ в CD133(+) ОСК была 4 и более раз выше, чем CD133(-) ОК (табл.), что позволяет считать их особо важными фармакологическими целями.

---

Обсуждение полученных результатов

---

Из 21 100 генов, идентифицированных на основании соответствующих уровней мРНК, дифференциально экспрессированными были только 1805 (8,5%), из которых экспрессия только 679 генов была более чем в 2 раза выше в ОСК по сравнению с ДОК. Результаты KEGG-анализа показали, что 350 из этих ДЭГ (51,5% от 679) были обогащены в кластере генов-посредников



Рис. Результаты биоинформационного анализа транскриптомных профилей ОСК линии U87 MG.

Таблица

Гены CD133(+) ОСК, аннотированные The Cancer Genome Atlas Program (TCGA), экспрессия которых в 4 и более раз превышала CD133(-) ОК

| ID (мРНК)     | Международное название                                                 | Отношение ОСК/ДОК* |
|---------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>akt1</i>   | РАС серин/треонин-протеинкиназа1                                       | 8,1                |
| <i>ahnak2</i> | Нуклеопротеин 2                                                        | 4,3                |
| <i>daam1</i>  | Активатор морфогенеза 1, ассоциированный с Dishevelled                 | 4,4                |
| <i>hdac1</i>  | Диацетилаза гистонов 1                                                 | 8,1                |
| <i>pik3cg</i> | Каталитическая субъединица γ фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы | 4,1                |
| <i>mctpl</i>  | Множественный белок 1, содержащий домен C2 и трансмембранный домен     | 4,4                |
| <i>il31ra</i> | Рецептор интерлейкина-31 А                                             | 4,2                |
| <i>ca9</i>    | Карбоангидраза IX                                                      | 4,1                |
| <i>csnk2b</i> | Казеин киназа 2β                                                       | 4,9                |
| <i>ctnnb1</i> | Катенин β                                                              | 12,8               |
| <i>col6a1</i> | Коллаген типа VIα1                                                     | 4,2                |
| <i>col6a3</i> | Коллаген типа VIα3                                                     | 4,1                |
| <i>lambd1</i> | Ламинин, субъединица β1                                                | 4,8                |

\* Отношение экспрессии белков в клетках CD133+ к CD133-. Данные представлены в нормализованных единицах.

внутриклеточной сигнальной трансдукции, что характеризует ОСК как особо открытую систему для взаимодействия с микроокружением, свидетельствует о большой пластичности ОСК и наличии особых механизмов для реализации ее пролиферативного потенциала. Не менее важно, что 25 ДЭГ в ОСК ассоциированы с сигнальным каскадом кальция, что в связке с иммуносупрессией обеспечивает подавление локального воспаления и препятствует построению фиброзной капсулы, способной инкапсулировать хронифицирующийся флогогенный очаг. Еще более важно, что 53 ДЭГ связаны с процессами миграции, а в совокупности 92 гена клеточной адгезии и 26 генов молекул клеточной адгезии регулируют механизмы взаимодействия с ВКМ. В этом контексте заслуживает

особого внимания наличие 54 ДЭГ, ассоциированных с процессом пролиферации, 19 ДЭГ сигнальных путей PI3K-AKT и 25 ДЭГ сигнального пути Wnt; вместе это комплекс ДЭГ, напрямую связанных с реализацией плюрипотентных свойств и пролиферативной активностью СКГ [4], что требует первоочередного внимания.

Особый интерес представляют ДЭГ, уровень синтеза которых усилен в ОСК в 8 раз. Выявлены три особо важные цели – *akt1*, *hdac1* и *ctnnb1*. Центральным из идентифицированных ДЭГ является *ctnnb1*/β-катенин – важнейший компонент канонического сигнального пути Wnt [5], что сближает ОСК с нормальными стволовыми клетками. В дифференцированных клетках β-катенин постоянно образуется

и разрушается ферментом GSK-3 $\beta$ . По данным Rashmi Srivastava [6], инактивация GSK-3 $\beta$  позволяет ОСК пролиферировать путем симметричного деления, подавляет аутофагию, обеспечивает переход от выживания к пролиферации, активизирует ангиогенез, фокальную адгезию и взаимодействие с внеклеточным матриксом. Указанное обстоятельство позволяет считать эту цель патогенетически обоснованной и приоритетной.

При этом Barzegar Behrooz приводит данные [7], что фермент GSK-3 $\beta$  испытывает мощное влияние со стороны белка AKT1, продукта экспрессии гена *akt1*, ключевого компонента сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Данный белок способен подавлять функциональную активность GSK-3 $\beta$  и повышать содержание CTNNB1/ $\beta$ -катенина. Branavan Manoranjan в соавторстве с одним из авторов концепции ОСК глиобластомы Sheila Singh [8] приводит аргументы в пользу существования сигнальной оси CD133-AKT-Wnt, напрямую, без участия wnt-лигандов, способной регулировать активность генов плюрипотентности и пролиферативной активности ОСК. В пользу этого тезиса в нашем исследовании указывает многократное повышение содержание мРНК гена *akt1* и *ctnnb1*, белка CTNNB1 в CD133<sup>+</sup> ОСК, а также значимое повышение AKT1 в облученных ОК. Указанные обстоятельства позволяют рассматривать AKT1 как приоритетную цель. По данным Kyung-Ho Jung [9], ее поражение потенциально возможно с использованием препарата из группы НПВС – цефекоксиба, который угнетает AKT1 и снижает содержание  $\beta$ -катенина в ОСК. При этом свободно проходит через гематоэнцефалический барьер.

Важно, что помимо *ctnnb1* и *akt1* в CD133<sup>+</sup> ОСК многократно усилена экспрессия генов *col6a1* и *lamb1* – белковых субъединиц коллагена и ламинина – компонентов системы фокальной адгезии и рецепторного взаимодействия с внеклеточным матриксом, уровень экспрессии которых в ОСК усилен более чем в 4 раза. По данным Ding-Xi Liu [10], активность этих механизмов напрямую связана с содержанием  $\beta$ -катенина, это позволяет предположить, что подавление AKT1 и CTNNB1 может нарушить механизмы формирования ниши ОСК и стать сигналом к апоптозу, что ставит новые задачи для дальнейших экспериментов.

ДЭГ *hdac1* играет особо важную роль в биологии ОСК, продукт его экспрессии – белок HDAC1 модифицирует гистоновые белки и регулирует экспрессию генов, управляющих пролиферацией ОСК, подавляет механизмы пластичности и репарации ДНК, усиливает эффект лучевой и химиотерапии. По данным Adarsh Gopinathan [11], для поражения этой мишени потенциально привлекательны вальпроевая кислота и вориностат, что позволяет перейти к клиническому применению полученных данных уже в ближайшее время.

Далее целесообразно остановиться на мишенях, уровень экспрессии которых в ОСК усилен более 4 раза.

Ген *ahnak2*, белковый продукт которого АННАК нуклеопроtein 2 усиливает экспрессию в ОСК более

чем в 4 раза. По данным базы GC, функция белка связана с передачей кальциевых сигналов через кальциевые каналы. Ген описан Bi-Tian Zhang [12] в списке генов, обеспечивающих функционирование сигнального пути PI3K-Akt, что является дополнительным аргументом в пользу рассмотрения AKT1 как приоритетной мишени.

Ген *pik3cg*, каталитическая субъединица  $\gamma$  фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы, – каталитическая субъединица фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) класса IB, усиливает экспрессию в ОСК более чем в 4,1 раза по сравнению с ДОК. Mehrdad Hashemi [13] указывает, что инактивация этого гена – основной способ регуляции сигнальной оси PTEN/PI3K/AKT при лечении ГБ. При этом важно заметить, что данный автор не указывает способа инактивации этой мишени, в то время как Barzegar Behrooz [7] говорит, что подавление нижележащего фермента – AKT1 представляет собой большую клиническую перспективу. В свете данной дискуссии важно, что оба автора признают роль этой мишени в регуляции функции ОСК, что позволяет считать ее патогенетически значимой и важной.

Ген *mctp1*, кодирующий множественный белок 1, содержащий домен C<sub>2</sub> и трансмембранный домен, усиливает экспрессию в ОСК более чем в 4 раза по сравнению с ДОК. Информация о роли этого гена или кодируемого им белка в биологии ОСК практически отсутствует. По данным баз биологической информации GC и STRING, этот белок, негативно регулирующий эндоцитоз и ответ на окислительный стресс, вовлечен в процессы кальциевой трансмиссии и синаптической пластичности. Роль данной мишени в терапии ГБ нуждается в дальнейшем уточнении.

Ген *il31ra* кодирует белок рецептора интерлейкина-31A, усиливает экспрессию в ОСК более чем в 4 раза по сравнению с ДОК. По данным базы STRING, продукт экспрессии гена IL31RA – белковая субъединица рецептора для интерлейкина-6, регулирующая аттрактивно-пермиссивные отношения между различными клеточными элементами в очаге воспаления. Chaosai Zhang [14] высказано мнение, что через эту мишень возможно управление энергетическим метаболизмом ОК, однако более целесообразно рассматривать эту мишень в контакте потенциальной чувствительности к иммунотерапии.

Ген *sa9*, белковый продукт которого карбоангидраза IX усиливает экспрессию в ОСК в 4,1 раза по сравнению с ДОК. По данным базы GC, этот ген кодирует белок семейства цинковых металлоферментов, катализирующих обратимую гидратацию CO<sub>2</sub>. Информация о его роли в клетках ГБ практически отсутствует, эта мишень нуждается в дальнейшем изучении.

Ген *csnk2b*, казеин киназа 2 $\beta$ , усиливает экспрессию в ОСК более чем в 4 раза по сравнению с ДОК. CSNK2B – компонент канонического сигнального пути Wnt – регулирует клеточный цикл, апоптоз и транскрипцию, является важнейшим компонентом «комплекса деградации»  $\beta$ -катенина, участвует в модуляции сигналинга

NF- $\kappa$ B в клетках ГБ. Michael Latour [15] предлагает рассматривать эту мишень вместе с  $\beta$ -катенином и продуктом экспрессии гена *daam1* – активатором морфогенеза 1, ассоциированным с *Dishevelled* как единый комплекс целей сигнального пути Wnt. Однако такой подход не всегда оправдан, поскольку разрушение компонентов «комплекса деградации»  $\beta$ -катенина не способствует снижению функциональной активности ОСК. Более целесообразно рассматривать эти ДЭГ как мишени второго порядка, потенциально применимые для подавления ОСК.

В свете сказанного ОСК представляет собой открытую систему, располагающую особыми внутриклеточными молекулярными механизмами для межклеточного взаимодействия. Регуляция этих целей возможна с использованием как специфических таргетных средств, так и репозиционируемых лекарственных препаратов.

#### Выводы

Фармакологическими мишенями в ОСК являются белки AKT1, HDAC1, CTNNB1 – продукты экспрессии генов *akt1*, *hdac1*, *ctnnb1*, к целям второго порядка следует отнести белковые продукты генов *ahnak2*, *daam*, *pik3cg*, *mctp1*, *il31ra*, *ca9*, *csnk2b*, *col6a1*, *col6a3* и *lambd1*.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – БИС

Сбор и обработка материала – ПОИ, КАА, ПЕС

Биоинформационный анализ – БИС

Статистическая обработка – ЗСВ

Написание текста – БИС, ПОИ

Редактирование – ЗСВ

#### Литература / References

- Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA*. 2023 Feb 21;329(7):574–587. doi: 10.1001/jama.2023.0023
- Sloan AR, Silver DJ, Kint S, Gallo M, Lathia JD. Cancer stem cell hypothesis 2.0 in glioblastoma: Where are we now and where are we going? *Neuro Oncol*. 2024 May 3;26(5):785–795. doi: 10.1093/neuonc/noae011
- Yabo YA, Niclou SP, Golebiewska A. Cancer cell heterogeneity and plasticity: A paradigm shift in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2022 May 4;24(5):669–682. doi: 10.1093/neuonc/noab269
- Kim KH, Migliozi S, Koo H, Hong JH, Park SM, Kim S, Kwon HJ, Ha S, Garofano L, Oh YT, D'Angelo F, Kim CI, Kim S, Lee JY, Kim J, Hong J, Jang EH, Mathon B, Di Stefano AL, Bielle F, Laurence A, Nesvizhskii AI, Hur EM, Yin J, Shi B, Kim Y, Moon KS, Kwon JT, Lee SH, Lee SH, Gwak HS, Lasorella A, Yoo H, Sanson M, Sa JK, Park CK, Nam DH, Iavarone A, Park JB. Integrated proteogenomic characterization of glioblastoma evolution. *Cancer Cell*. 2024 Mar 11;42(3):358–377.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2023.12.015
- Bryukhovetskiy I. Cell-based immunotherapy of glioblastoma multiforme. *Oncol Lett*. 2022 Apr;23(4):133. doi: 10.3892/ol.2022.13253
- Srivastava R, Dodda M, Zou H, Li X, Hu B. Tumor Niches: Perspectives for Targeted Therapies in Glioblastoma. *Antioxid Redox Signal*. 2023 Nov;39(13–15):904–922. doi: 10.1089/ars.2022.0187
- Barzegar Behrooz A, Talaie Z, Jusheghani F, Los MJ, Klonisch T, Ghavami S. Wnt and PI3K/Akt/mTOR Survival Pathways as Therapeutic Targets in Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 25;23(3):1353. doi: 10.3390/ijms23031353
- Manoranjana B, Chokshi C, Venugopal C, Subapanditha M, Savage N, Tatari N, Provias JP, Murty NK, Moffat J, Doble BW, Singh SK. A CD133-AKT-Wnt signaling axis drives glioblastoma brain tumor-initiating cells. *Oncogene*. 2020 Feb;39(7):1590–1599. doi: 10.1038/s41388-019-1086-x
- Jung KH, Lee JH, Kim M, Lee EJ, Cho YS, Lee KH. Celecoxib-Induced Modulation of Colon Cancer CD133 Expression Occurs through AKT Inhibition and Is Monitored by 89Zr Immuno-PET. *Mol Imaging*. 2022 Jan 7;2022:4906934. doi: 10.1155/2022/4906934
- Liu DX, Hao SL, Yang WX. Crosstalk Between beta-CATENIN-Mediated Cell Adhesion and the WNT Signaling Pathway. *DNA Cell Biol*. 2023 Jan;42(1):1–13. doi: 10.1089/dna.2022.0424
- Gopinathan A, Sankhe R, Rath E, Kodi T, Upadhyay R, Pai KSR, Kishore A. An in silico drug repurposing approach to identify HDAC1 inhibitors against glioblastoma. *J Biomol Struct Dyn*. 2024 Apr 30;1–14. doi: 10.1080/07391102.2024.2335293
- Zhang BT, Leung PC, Wong CK, Wang DJ. The Immunomodulatory Effects of Vitamin D on COVID-19 Induced Glioblastoma Recurrence via the PI3K-AKT Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 2;25(23):12952. doi: 10.3390/ijms252312952
- Hashemi M, Etemad S, Rezaei S, Ziaolhagh S, Rajabi R, Rahmanian P, Abdi S, Koohpar ZK, Rafiei R, Raei B, Ahmadi F, Salimimoghadam S, Aref AR, Zandieh MA, Entezari M, Taheriazam A, Hushmandi K. Progress in targeting PTEN/PI3K/Akt axis in glioblastoma therapy: Revisiting molecular interactions. *Biomed Pharmacother*. 2023 Feb;158:114204. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114204
- Zhang C, Wang M, Ji F, Peng Y, Wang B, Zhao J, Wu J, Zhao H. A Novel Glucose Metabolism-Related Gene Signature for Overall Survival Prediction in Patients with Glioblastoma. *Biomed Res Int*. 2021 Jan 22;2021:8872977. doi: 10.1155/2021/8872977
- Latour M, Her NG, Kesari S, Nurmammedov E. WNT Signaling as a Therapeutic Target for Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 5;22(16):8428. doi: 10.3390/ijms22168428