

· 述 评 ·

光明与挑战:胶质瘤靶向治疗前沿进展[☆]苏东元* 康春生^{*◎}

【作者简介】康春生教授,博士研究生导师,天津医科大学总医院神经病学研究所副所长,神经肿瘤实验室主任,兼任中国医师协会胶质瘤专业委员会副主任委员兼基础与转化化学组组长,中国神经科学学会神经肿瘤专业委员会副主任委员,中国抗癌学会脑胶质瘤专业委员会副主任委员。2008 年入选教育部新世纪人才计划并获得天津市青年科技奖,2012—2013 年作为访问学者在美国杜克大学医学中心进修学习,2014—2018 年入选天津市特聘教授,2019 年入选国家百千万人才工程并被授予“有突出贡献中青年专家”荣誉称号,2020 年被授予国务院特殊津贴专家。2014—2018 年任 Cancer Letters 编辑,2014 年开始任 Neuro Oncol 杂志编辑。自 2010 年至今,累计获得科技部、教育部和国家自然科学基金委员会资助 10 余项研究计划,研究方向包括纳米医学、肿瘤分子分型、信号通路和小分子药物研发等。以通信作者在 *Adv Mater*、*Nat Comm*、*Neuro Oncol*、*Clin Cancer Res*、*PNAS* 等高水平杂志发表研究论文 150 余篇,累计获得 4 项省部级科学技术进步奖一等奖和 1 项国家科学技术进步奖二等奖。

【摘要】胶质瘤是成人最常见的恶性原发性脑肿瘤,特点是恶性进展迅速、复发率和致死率高。其主要治疗方式是手术和术后放、化疗。替莫唑胺作为胶质瘤临床治疗的一线化疗药,能有效改善患者预后,但其耐药问题却日益严峻。随着分子标志物检测水平的提高和精准医疗的提出,胶质瘤的靶向、个体化治疗策略也日新月异。胶质瘤新型标志物的发现,如:长链非编码 RNA *HOTAIR*(*HOX* antisense intergenic RNA)、聚合酶 I 和转录本释放因子 (polymerase-1 and transcript release factor, PTRF/Cavin1)、*MET* 等和计算机辅助药物设计 (computer-aided drug design, CADD) 等新技术的应用使得胶质瘤靶向药物的设计和研发进入一个新篇章。由于胶质瘤的异质性,单一靶向药物作用有限,在未来,物理、化学和生物等干预措施的结合才是胶质瘤治疗的突破方向。

【关键词】胶质瘤 靶向治疗 分子标志物 计算机辅助药物设计 PTRF/Cavin1 *HOTAIR* *MET*

【中图分类号】R651

【文献标识码】A

Light and challenges: Advances in targeted therapy for glioma. SU Dongyuan, KANG Chunsheng. Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Tianjin 300052, China; Lab of Neuro-oncology, Tianjin Neurological Institute, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China. Tel: 022-60817499.

【Abstract】Glioma is the most common malignant primary brain tumor in adults, characterized by rapid malignant progression, high recurrence rates, and high mortality. The main treatment methods are surgery followed by radiotherapy and chemotherapy. Temozolomide, as the first-line drug for glioma treatment, is exposed to increasingly severe issues with drug resistance, which significantly impacts the efficacy and prognosis for glioma patients. With advancements in molecular biomarker detection and the emergence of precision medicine, targeted and individualized treatment strategies for glioma patients are evolving rapidly. The discovery of new glioma biomarkers, such as long non-coding RNA *HOTAIR*

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2025.01.001

[☆] 科技部重点研发计划(编号:2023YFC2510005)

* 天津医科大学总医院,天津市神经病学研究所神经肿瘤研究室(天津 300052)

◎ 通信作者(E-mail: kang97061@tmu.edu.cn)

(HOX antisense intergenic RNA), polymerase I and transcript release factor (PTRF/Cavin1), and *MET*, along with the application of new technologies like computer-aided drug design (CADD), has ushered in a new era for the design and development of targeted drugs for glioma. Due to the heterogeneity of glioma, the effectiveness of single-target drugs is limited. In the future, a combination of physical, chemical, and biological interventions will be the breakthrough direction for glioma treatment.

【Keywords】 Glioma Targeted therapy Molecular biomarkers Computer-aided drug design PTRF/Cavin1 *HOTAIR* *MET*

胶质瘤是成人最常见的恶性原发性脑肿瘤,特点是恶性进展迅速、复发率和致死率高,其主要治疗方式包括最大范围手术切除和术后放疗辅助替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 化疗^[1]。此外,电场治疗作为新兴的治疗手段被证实能够延长胶质瘤患者的生存时间^[2]。胶质瘤具有分子异质性,通过对胶质瘤分子谱的分析,普遍发生突变的关键基因和核心通路被识别出来^[3]。这些分子标志物用于胶质瘤的诊断和分类,如异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, *IDH*) 突变、端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse tranase, *TERT*) 突变、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, *MGMT*) 启动子甲基化状态等,且与疗效和预后密切相关。因此,针对不同胶质瘤患者的靶向治疗个体化策略被提出^[4]。近些年来,已经有许多靶向抑制剂进入了临床试验,但效果甚微。血管内皮生长因子抗体贝伐单抗能够延长无进展生存,但不能延长总体生存^[5-6]。靶向胶质瘤中其他通路如磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、p53、视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 扩增或者突变等的抑制剂,在临床试验中并未改善患者预后。其原因包括代偿机制的激活、靶点覆盖率不足、有限的血脑屏障透过率以及药物耐受性和安全性差等^[7]。以上结果也提示我们:开发新靶点抑制剂、采取多靶点联合治疗,同时提高药物血脑屏障穿透率和耐受性等策略能够使胶质瘤患者获得最大受益。

1 胶质瘤靶向治疗基础研究进展

1.1 长链非编码 RNA 与胶质瘤治疗 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) HOX 转录仪 (HOX antisense intergenic RNA, *HOTAIR*) 能够与 Zeste 增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 结合促进胶质瘤细胞周期进展,且血清中 *HOTAIR* 也被确定为胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 诊断和预后的标志物^[8-9]。计算机辅助药物设计 (computer-aided drug design, CADD) 是一个新兴的领域,其高通量筛选和快速的特点对于新药研发领域产生重大影响。此外,将 CADD 与人工智能 (artificial intelligence, AI)、机器学习 (machine learning, ML) 和深度学习 (deep learning, DL) 技术相结合来处理大量的生物数据,进一步降低了与药物开发过程相关的时间和成本^[10], CADD 的出现使得靶向 lncRNA 和蛋白相互作用成为可能。LI 等^[11]通过分子对接和结构模拟开发了一种小分子化合物 AQB, 通过选择性阻断 *HOTAIR*-EZH2 的相互作用上调 APC2 表达从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号转导抑制胶质瘤增殖。低剂量的 AQB 和 EZH2 抑制剂 DZNep 的组合疗法能够有效抑制小鼠体内 PDX 胶质瘤模型的生长并延长生存期。WANG 等^[12]发现 *HOTAIR* 通过抑制核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 上游蛋白 UBXN1 的表达,促进 I κ B α 磷酸化导致磷酸化 NF- κ B 核转位,诱导胶质瘤免疫逃逸。基于上述研究,ZHAO 等^[13]开发了 *HOTAIR* 靶向抑制剂 EPIC-0412,其通过作用于 p21-E2F1 DNA 损伤修复轴和 ATF3-p-p65-MGMT 轴,增强 TMZ 的化疗效果,提供了表观遗传药物增敏 TMZ

的临床前证据。此外, YANG等^[14]发现 ATF3 可以抑制 p300、p-p65、p-Stat3 和 SP1 募集到 MGMT 启动子区, 通过表观重编程抑制 MGMT 表达, 而 EPIC-0628 通过抑制 HOTAIR-EZH2 轴上调 ATF3 表达, 在体内和体外增强了 TMZ 对 GBM 的疗效。除了 HOTAIR 外, XIN 等^[15]发现 lncRNA PRADX (PRC2 and DDX5 associated lncRNA) 能够与 EZH2 蛋白相互作用, 影响 PRC2 复合体的核转位, 促进胶质瘤细胞 DNA 损伤修复基因转录和 MGMT 表达, 而 PRADX-EZH2 靶向阻断剂 EPIC-0307 通过逆转上述效应在体内增强 TMZ 的化疗效果。

1.2 小凹蛋白 PTRF 与胶质瘤治疗 小凹是一种纳米级 (60~80 nm) 的杯状内陷的质膜, 并通过小窝蛋白 (caveolin) 的存在而被鉴定出来, 在细胞内吞作用、胆固醇和脂质代谢以及细胞信号转导中均发挥着重要作用^[16]。聚合酶 I 和转录释放因子 (polymerase-1 and transcript release factor, PTRF/Cavin1) 是 Cavin 蛋白家族的重要成员之一, PTRF/Cavin1 可以被 caveolin-1 募集至质膜, 成为小凹的重要组成部分之一, 并促进小凹的形成和功能完善^[17]。WANG 等^[18]通过多模板同源建模分析、分子动力学模拟和蛋白对接分析解析了 PTRF/Cavin1 和 caveolin-1 互作的三维结构和关键氨基酸残基; 发现 PTRF/Cavin1 同源三聚体与 caveolin-1 的结合与胶质瘤细胞外囊泡的产生有关, 并促进囊泡的生成、转运、分泌和摄取, 进而增加细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 介导的 TMZ 外排导致胶质瘤细胞化疗抵抗^[19]。基于此, HONG 等^[20]通过基于受体的虚拟筛选 (receptor-based virtual screening, RBVS) 筛选出小分子药物 EPIC-1042, 它能够有效阻断 PTRF 与 caveolin-1 的结合并抑制小细胞外囊泡 (small EVs, sEVs) 的外排, 从而抑制 TMZ 以 sEVs 为载体的外流, 增加细胞内 TMZ 的浓度。此外, EPIC-1042 能够增加 PARP1 (poly ADP-ribose polymerase 1) 上结合的 p62, 进而促进 PARP1 转位至自噬溶酶体中进行降解, 抑制碱基切除修复 (base excision repair, BER) 途径和 MGMT 的 PAR 酰化 (PAR

ylation), 最终达到增敏 TMZ 的作用。YI 等^[21]发现转录释放因子 (polymerase I and transcript-release factor, PTRF) 触发细胞质磷脂酶 A2 (cytosolic phospholipase A2, cPLA2) 介导的磷脂重塑途径, 从而促进 GBM 肿瘤增殖并抑制肿瘤免疫反应, 而抑制 cPLA2 活性可阻断肿瘤增殖并阻止 PTRF 诱导的肿瘤免疫抑制; 此外, PTRF 能够正向调节 GBM 细胞对外泌体的吸收。基于上述研究发现, 一种由外泌体介导的 cPLA2-siRNA/二甲双胍联合靶向递送策略被开发, 并通过抑制磷脂和线粒体代谢在体内实现抗胶质瘤作用^[21-22]。

1.3 受体酪氨酸激酶通路与胶质瘤治疗 受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 是一类单跨膜受体, 其细胞内激酶结构域与细胞外模块偶联以启动受体信号转导, 在细胞间及其与细胞外环境的通信中发挥作用, 对维持成体机体稳态至关重要^[23]。RTKs 在胶质瘤中存在异常高表达、突变或拷贝数改变, 最常受影响的 RTK 包括 EGFR、血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor, VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 和肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR 或 c-Met)^[24]。

在约 60% 的 GBM 中, EGFR 发生突变、重排、选择性剪接和 (或) 局部扩增。其中, EGFR 变体 III (EGFRvIII) 是 GBM 中最常见的突变之一, 发生在约 30% 的患者中^[25]。CUI 等^[26]研究表明 EGFR/AKT 通路的激活可以通过 NF- κ B 依赖的方式上调脂肪酸合成代谢关键酶 ACSS3、ACSL3、ELOVL2 的表达, 从而促进 GBM 的能量代谢和胆固醇合成。此外, 抑制胆固醇生成关键酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR) (甲羟戊酸途径) 能够降低细胞膜上 EGFR 的水平, 进而抑制 EGFR/AKT 信号转导。联用使用奥希替尼 (第三代 EGFR 抑制剂) 和阿托伐他汀, 分别靶向 EGFR/AKT 和甲羟戊酸途

径,可增强 TMZ 在 GBM 细胞和动物模型中的抑瘤作用。MIKLJA 等^[27]发现达沙替尼能够有效抑制具有各种 *PDGFRA* 变异的小鼠和人类原代高级别胶质瘤 (high grade glioma, HGG) 细胞的增殖,此外,体内实验证实依维莫司能够增强达沙替尼在治疗 *PDGFRα* 驱动的 HGG 中的疗效。PENG 等^[28]进一步揭示了 *HIF1α* 可调控 *PDGF-D* 和 *PDGFRα* 的表达,从而激活 AKT 通路促进 GBM 的恶性进展。靶向 *HIF1α*-*PDGFRα*-AKT 前馈通路可显著抑制体内 GBM 的生长。ZISI 等^[29]报道称, BMH-21 (一种 RNA 聚合酶 I 转录的小分子抑制剂) 与成纤维细胞生长因子受体抑制剂 Erdafitinib 协同作用,可在体内实验中抑制胶质瘤增殖。HU 等^[30]研究表明, MET 改变[包括 MET 外显子 14 跳跃 (MET ex14) 和 PTPRZ1-MET (ZM) 融合]常见于继发性 GBM,这种高级别脑肿瘤通常由低级别胶质瘤在 5~10 年内进展而来。针对 MET 靶点设计的特异性抑制剂 PLB-1001 能够显著抑制 MET 驱动的神神经胶质瘤细胞系和异种移植瘤的进展。基于此展开的一项针对复发性高级别胶质瘤[具有 ZM 融合和(或) MET ex14 突变]的 I 期开放标签研究表明, PLB-1001 单药疗法具有良好的安全性并带来临床获益。此外, ZUCKERMANN 等^[31]研究显示,存在 MET 融合突变的儿童型弥漫性高级别胶质瘤 (pHGG) 的体内模型中,联合使用 MET 抑制剂卡马替尼与放疗可显著延长同种异体移植小鼠的生存率和生存时间。

1.4 代谢通路与胶质瘤治疗 高级别胶质瘤 (尤其是胶质母细胞瘤) 表现出显著的代谢可塑性,常伴随快速进展和治疗抵抗的特性。CHEN 等^[32]研究表明, GBM 干细胞通过产生大量磷酸肌酸 (PCr), 稳定 BRD2 蛋白, 重塑肿瘤细胞的表观遗传景观, 从而促进 GBM 细胞的生存。使用环肌酸治疗能够显著抑制 GBM 肿瘤生长, 并增强荷瘤小鼠对 BRD2 抑制剂的敏感性, 为针对高代谢特性的胶质瘤开发靶向药物提供了理论依据。LI 等^[33]研究发现, GBM 中 *ALDH1A3* 可通过介导 PKM2 的四聚化, 诱导胶质母细胞瘤干细胞 (glioblastoma stem cell,

GSC) 发生糖代谢重编程, 进而产生大量乳酸。细胞内乳酸堆积导致 XRCC1 在 K247 位点发生乳酸化, 从而核转位增强并促进 DNA 修复。小分子化合物 D34-919 可通过阻断 *ALDH1A3* 与 PKM2 之间的结合, 逆转 GBM 细胞的代谢重编程, 并增强 GBM 小鼠的放化疗效果。WU 等^[34]通过 CRISPR 筛选发现 YRDC 是 GSC 中关键的 tRNA 修饰酶, 其催化 ANN 解码 tRNA 上 N⁶-苏氨酰氨基甲酰腺苷 (t⁶A) 的形成。靶向 YRDC 可减少 t⁶A 的生成, 从而抑制 GSC 的整体翻译, 最终在体内和体外显著抑制肿瘤生长。此外, 限制饮食中 YRDC 底物苏氨酸的摄入可以减缓小鼠异种移植瘤的生长, 并增强化疗和抗有丝分裂疗法的效果, 为饮食干预治疗胶质瘤提供了新方向。ZHANG 等^[35]针对药物跨血脑屏障的挑战, 开发了一种新型替莫唑胺纳米胶囊 (ApoE-MT/siPKM2 NC)。该递送平台以 siPKM2 为内核, 以甲基丙烯酸酯-TMZ (MT) 为外壳, 实现了 siPKM2 和 TMZ 的联合靶向递送。体内实验^[35]表明, ApoE-MT/siPKM2 NC 具有良好的靶向性, 并显著延长了荷瘤裸鼠的生存期, 为代谢治疗结合化疗提供了创新策略。

2 胶质瘤靶点治疗临床试验进展

Vorasidenib (AG-881) 是一种新型脑渗透双重抑制剂, 可靶向抑制突变型 IDH1 酶和突变型 IDH2 酶。在一项针对复发性或进展性胶质瘤的 I 期临床试验^[36]中, 结果显示: 在非增强型胶质瘤患者中, 单药治疗的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 36.8 个月 (95%CI: 11.2~40.8), 而在增强型胶质瘤患者中, 中位 PFS 为 3.6 个月 (95%CI: 1.8~6.5)。该研究表明 Vorasidenib 耐受性良好, 并在复发性或进展性非增强型 IDH 突变的低级别胶质瘤患者中表现出初步的抗肿瘤活性。Dabrafenib 是一种针对 BRAF V600 突变的选择性抑制剂, Trametinib 则是 MEK1/2 抑制剂。在一项针对 BRAF V600 突变儿童低级别胶质瘤的 II 期临床试验中, Dabrafenib 联合 Trametinib 治疗组中

47% 的患者达到总体缓解,而标准治疗组仅有 11% (风险比 4.31; 95%CI: 1.7~11.2; $P<0.001$)。此外,联合治疗组的中位 PFS 为 20.1 个月,而标准治疗组仅为 7.4 个月 (风险比 0.31; 95%CI: 0.17~0.55; $P<0.001$)。研究表明,在 BRAFV600 突变的儿童低级别胶质瘤患者中, Dabrafenib 联合 Trametinib 作为一线治疗比标准化疗具有更高的疗效、更长的 PFS 和更好的安全性^[37]。然而,在针对 GBM 的临床试验中,治疗效果并不理想。在一项针对新诊断的 *MGMT* 启动子非甲基化 GBM 的 III 期临床试验^[38] 中, TMZ 联合放疗组的生存期优于纳武利尤单抗联合放疗组,并且未发现纳武利尤单抗新的安全性信号。此外,另一项针对新诊断 GBM 的 III 期临床试验^[39] 显示,在基于 TMZ 的标准治疗中加入 Marizomib (一种新型泛蛋白酶体抑制剂) 未能改善患者的总体生存期 (overall survival, OS) 或 PFS。目前,中国正在开展多项针对胶质瘤的单一或联合治疗临床试验。例如,北京天坛医院正在进行“Tris-CAR-T 细胞治疗复发 GBM 的单臂、单中心探索性临床研究”(国际临床研究注册号: NCT05577091), 旨在评估 Tris-CAR-T 细胞制剂在复发性 GBM 患者中的疗效及安全性, 为当前无标准疗法的复发性 GBM 提供新的治疗策略。此外,中生康元生物科技(北京)有限公司研发的个性化树突状细胞注射液 ZSNeo-DC1.1 正在首都医科大学附属北京天坛医院开展 I 期临床试验 (国际临床研究注册号: NCT06253234)。该试验针对年龄 18~75 岁, 经标准治疗后复发或进展的 WHO III-IV 级脑胶质瘤患者, 探索 ZSNeo-DC1.1 的安全性和初步疗效。

3 结语与展望

近年来,越来越多的靶向药物被用于胶质瘤的临床治疗,为患者提供了丰富的个性化治疗策略。然而,由于血脑屏障的存在、肿瘤微环境的复杂性、组织异质性以及药物耐受性等问题,胶质瘤的治疗仍面临严峻挑战。此外,由于肿瘤在诊断和复发期间的动态变化,很少有预后或预测性生物标志物能

够保持稳定^[4]。为此,识别并阐明复杂的机制、开发更高效的药物递送系统、选择精准有效的体内外模型、改良临床试验设计、在严格筛选的患者群体中测试药物以及在治疗前后通过更及时和精确的分子诊断来提高治疗的精准性,这些措施是未来靶向药物研发和治疗的重要方向。

免疫治疗作为肿瘤治疗的一个新兴领域,在多种癌症中已取得显著进展。PD-1/PD-L1、CTLA4 和 TIM3 等经典检查点抑制剂在临床前及临床试验中表现良好^[4]。考虑到胶质瘤的固有异质性及其逃避和抵抗单一疗法的能力,未来的治疗方案将探索物理(超声、热疗、3D 打印植入物)、化学(放疗、化疗、靶向递送技术)和生物(免疫调节剂、外泌体、细胞基递送系统)等多维干预措施的结合,从而开发更新颖、更有效、低毒性的联合疗法。特别是在免疫治疗和纳米医学领域的进展,两者的结合可能带来显著的临床影响。

参 考 文 献

- [1] SCHAFF L R, MELLINGHOFF I K. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults[J]. JAMA, 2023, 329(7): 574-587.
- [2] STUPP R, TAILLIBERT S, KANNER A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma [J]. JAMA, 2017, 318(23): 2306-2316.
- [3] WEN P Y, WELLER M, LEE E Q, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(8): 1073-1113.
- [4] YANG K, WU Z, ZHANG H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 39.
- [5] CHINOT O L, WICK W, MASON W, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy-Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 709-722.
- [6] GILBERT M R, SULMAN E P, MEHTA M P. Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2014, 370(21): 2048-2049.

- [7] LE RHUN E, PREUSSER M, ROTH P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 80: 101896.
- [8] AHMAD F, SUDESH R, AHMED A T, et al. The multifaceted functions of long non-coding RNA HOTAIR in neuropathologies and its potential as a prognostic marker and therapeutic biotarget [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2024, 26: e11.
- [9] TAN S K, PASTORI C, PENAS C, et al. Serum long noncoding RNA HOTAIR as a novel diagnostic and prognostic biomarker in glioblastoma multiforme[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 74.
- [10] VEMULA D, JAYASURYA P, SUSHMITHA V, et al. CADD, AI and ML in drug discovery: A comprehensive review[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 181: 106324.
- [11] LI Y, REN Y, WANG Y, et al. A Compound AC1Q3QWB Selectively Disrupts HOTAIR-Mediated Recruitment of PRC2 and Enhances Cancer Therapy of DZNep[J]. *Theranostics*, 2019, 9 (16): 4608–4623.
- [12] WANG Y, YI K, LIU X, et al. HOTAIR Up-Regulation Activates NF- κ B to Induce Immunoescape in Gliomas[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785463.
- [13] ZHAO J, YANG S, CUI X, et al. A novel compound EPIC-0412 reverses temozolomide resistance via inhibiting DNA repair/ MGMT in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(5): 857–870.
- [14] YANG E, HONG B, WANG Y, et al. EPIC-0628 abrogates HOTAIR/EZH2 interaction and enhances the temozolomide efficacy via promoting ATF3 expression and inhibiting DNA damage repair in glioblastoma[J]. *Cancer Lett*, 2024, 588: 216812.
- [15] XIN L, TAN Y, ZHU Y, et al. EPIC-0307-mediated selective disruption of PRADX-EZH2 interaction and enhancement of temozolomide sensitivity to glioblastoma via inhibiting DNA repair and MGMT [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(11): 1976–1988.
- [16] KOVTUN O, TILLU V A, JUNG W, et al. Structural insights into the organization of the cavin membrane coat complex[J]. *Dev Cell*, 2014, 31(4): 405–419.
- [17] HILL M M, BASTIANI M, LUETTERFORST R, et al. PTRF-Cavin, a conserved cytoplasmic protein required for caveola formation and function[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 113–124.
- [18] WANG L, YANG C, WANG Q, et al. Homotrimer cavin1 interacts with caveolin1 to facilitate tumor growth and activate microglia through extracellular vesicles in glioma[J]. *Theranostics*, 2020, 10(15): 6674–6694.
- [19] YANG E, WANG L, JIN W, et al. PTRF/Cavin-1 enhances chemo-resistance and promotes temozolomide efflux through extracellular vesicles in glioblastoma[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4330–4347.
- [20] HONG B, YANG E, SU D, et al. EPIC-1042 as a potent PTRF/Cavin1-caveolin-1 interaction inhibitor to induce PARP1 autophagic degradation and suppress temozolomide efflux for glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(1): 100–114.
- [21] YI K, ZHAN Q, WANG Q, et al. PTRF/cavin-1 remodels phospholipid metabolism to promote tumor proliferation and suppress immune responses in glioblastoma by stabilizing cPLA2[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(3): 387–399.
- [22] ZHAN Q, YI K, CUI X, et al. Blood exosomes-based targeted delivery of cPLA2 siRNA and metformin to modulate glioblastoma energy metabolism for tailoring personalized therapy[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(11): 1871–1883.
- [23] TRENNER R, JURA N. Receptor tyrosine kinase activation: From the ligand perspective[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 63: 174–185.
- [24] CHENG F, GUO D. MET in glioma: signaling pathways and targeted therapies[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 270.
- [25] DEWDNEY B, JENKINS M R, BEST S A, et al. From signalling pathways to targeted therapies: unravelling glioblastoma's secrets and harnessing two decades of progress[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 400.
- [26] CUI X, ZHAO J, LI G, et al. Blockage of EGFR/AKT and mevalonate pathways synergize the antitumor effect of temozolomide by reprogramming energy metabolism in glioblastoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(12): 1326–1353.
- [27] MIKLJA Z, YADAV V N, CARTAXO R T, et al. Everolimus improves the efficacy of dasatinib in PDGFR α -driven glioma[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5313–5325.
- [28] PENG G, WANG Y, GE P, et al. The HIF1 α -PDGFD-PDGFR α axis controls glioblastoma growth at normoxia/mild-hypoxia and confers sensitivity to targeted therapy by echinomycin[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 278.
- [29] ZISI A, KANELIS D C, MOUSSAUD S, et al. Small molecule-mediated disruption of ribosome biogenesis synergizes with FGFR inhibitors to suppress glioma cell growth[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(6): 1058–1072.
- [30] HU H, MU Q, BAO Z, et al. Mutational Landscape of Secondary Glioblastoma Guides MET-Targeted Trial in Brain Tumor[J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1665–1678.
- [31] ZUCKERMANN M, HE C, ANDREWS J, et al. Capmatinib is an effective treatment for MET-fusion driven pediatric high-grade glioma and synergizes with radiotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23 (1): 123.
- [32] CHEN L, QI Q, JIANG X, et al. Phosphocreatine Promotes Epi-

- genetic Reprogramming to Facilitate Glioblastoma Growth Through Stabilizing BRD2[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1547–1565.
- [33] LI G, WANG D, ZHAI Y, et al. Glycometabolic reprogramming-induced XRCC1 lactylation confers therapeutic resistance in ALDH1A3-overexpressing glioblastoma[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(8): 1696–1710.
- [34] WU X, YUAN H, WU Q, et al. Threonine fuels glioblastoma through YRDC-mediated codon-biased translational reprogramming [J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(7): 1024–1044.
- [35] ZHANG Y, MA H, LI L, et al. Dual-Targeted Novel Temozolomide Nanocapsules Encapsulating siPKM2 Inhibit Aerobic Glycolysis to Sensitize Glioblastoma to Chemotherapy[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(29): e2400502.
- [36] MELLINGHOFF I K, PENAS-PRADO M, PETERS K B, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(16): 4491–4499.
- [37] BOUFFET E, HANSFORD J R, GARRÈ M L, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(12): 1108–1120.
- [38] OMURO A, BRANDES A A, CARPENTIER A F, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1): 123–134.
- [39] ROTH P, GORLIA T, REIJNEVELD J C, et al. Marizomib for patients with newly diagnosed glioblastoma: A randomized phase 3 trial[J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(9): 1670–1682.
- (收稿日期:2024-09-03 录用日期:2025-01-27)
(责任编辑:甘章平)

欢迎关注《中国神经精神疾病杂志》微信公众号。本刊已于2014年1月开通微信公众号“中国神经精神疾病杂志”，欢迎关注！打开微信扫描下方二维码，或在微信“添加朋友”中查找“nervousmental”，即可关注。本刊将在此平台定时推送近期杂志刊出的文章，您也可以查看近年杂志目录、本刊举办会议和继续教育等信息。

