

胶质瘤放化疗敏感性的研究进展

钟佳伟¹,牟福玲¹,孙鹏飞²

(1. 兰州大学第二临床医学院,甘肃 兰州 730030;2. 兰州大学第二医院,甘肃 兰州 730030)

摘要:脑胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,放化疗是脑胶质瘤综合治疗的重要手段,然而胶质瘤,尤其胶质母细胞瘤是血管化程度最高的恶性肿瘤,肿瘤常处于缺氧状态,放化疗常呈现出抵抗性。探索胶质瘤放化疗敏感性的影响因素及其内在机制,有助于改善胶质瘤患者的预后。本文从胶质瘤缺氧微环境、胶质瘤干细胞及微小 RNA 等方面阐述了胶质瘤放化疗敏感性的调节机制。

关键词:胶质瘤;缺氧微环境;胶质瘤干细胞;微小 RNA

中图分类号:R739.41 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2020)04-0299-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.04.A010

Research Progress on Sensitivity of Glioma to Chemoradiotherapy

ZHONG Jia-wei¹,MOU Fu-ling¹,SUN Peng-fei²

(1. The Second School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;

2. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Glioma is the most common primary intracranial malignant tumor, radiotherapy and chemotherapy is an important means of glioma treatment. However, glioma, especially glioblastoma, is the malignant tumor with the highest degree of vascularization, the tumor is often in hypoxia status, and the resistance to chemoradiotherapy is common. The exploration of factors influencing the sensitivity of glioma to chemoradiotherapy and its mechanism is helpful to improve the prognosis of glioma patients. In this article, the regulatory mechanism related to the sensitivity of glioma to chemoradiotherapy was discussed in terms of hypoxic microenvironment, glioma stem cells and miRNA.

Key words: glioma; hypoxic microenvironment; glioma stem cells; miRNA

神经胶质瘤约占原发性中枢神经系统恶性肿瘤的 80%,具有高侵袭性、易复发、高死亡率等特性。尽管近年来显微外科技术、神经影像技术及放化疗治疗方案等方面均取得了明显进步,但胶质瘤,尤其高级别胶质瘤患者预后仍然不佳。目前,手术切除联合术后放化疗是胶质瘤治疗的标准治疗模式,其中放化疗对改善胶质瘤患者预后具有重要作用。研究表明肿瘤乏氧微环境是影响放化疗疗效的关键因素,缺氧与肿瘤血管生成、侵袭性,放化疗抵抗密切相关。近年来随着胶质瘤干细胞和微小 RNA 研究的深入,胶质瘤放化疗敏感性的机制研究

成为胶质瘤研究的热点。

1 胶质瘤乏氧微环境与放化疗敏感性

正常组织氧张力低于生理需求时导致缺氧适应性反应,该生理学反应有助于细胞损伤的修复。众多实体瘤中,胶质母细胞瘤(glioblastoma,GBM)是血管化程度最高的恶性肿瘤,血管网结构异常导致肿瘤血供紊乱,随之形成肿瘤乏氧微环境。缺氧被认为是肿瘤血管生成的主要驱动力,与胶质瘤侵袭性和放化疗敏感性密切相关,阐明肿瘤乏氧微环境调节的细胞通路是创新胶质瘤治疗方法、提高放化疗敏感性的关键。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factors,HIFs)是乏氧微环境中肿瘤血管生成的关键

收稿日期:2020-01-14;修回日期:2020-03-06

基金项目:甘肃省自然科学基金(17JR5RA249);兰大二院人才引进项目(1deyrczx201536)

通信作者:孙鹏飞,E-mail:ery_sunpf@lzu.edu.cn

因子,HIF-1 和 HIF-2 作为转录调控因子,具有特有的靶基因,而HIF-3 的靶基因尚不明确。HIF-1 调控缺氧的急性适应性反应,而 HIF-2 和 HIF-3 在慢性缺氧时表达上调;HIF-1 表达水平下降时,HIF-2 和 HIF-3 表达升高,内皮细胞慢性缺氧可诱导 HIF-1 向 HIF-2 和 HIF-3 信号转换^[1]。HIF-1 是由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚基组成的异二聚体转录子,其活性主要依赖于 HIF-1 α 的表达水平。研究表明 GBM 细胞放射处理后 HIF-1 α 反义转录上调,而 HIF-1 α 主要通过调节 Bax、Bcl-2 和 caspase-7 表达来增强 GBM 细胞放射抵抗性^[2]。

鉴于 HIF-1 α 在胶质瘤放化疗抵抗中的重要性,靶向 HIF-1 α 的治疗成为胶质瘤治疗的一种策略。HIF-1 α 抑制剂(Vitexin)联合高压氧明显增强鼠胶质瘤模型的放射治疗敏感性,其机制可能与降低谷胱甘肽生成,抑制 HIF-1 α 及其下游基因(*VGEF*、*GLUT-1*、*GLUT-3*)表达,最终导致胶质瘤细胞抗氧化能力下降相关^[3]。基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase, MMP-2)能够降解多种细胞外基质,并诱导血管生成,进而促进肿瘤侵袭和转移。近期研究^[4]表明杜仲中的总黄酮能够抑制 GBM 细胞的增殖、迁移和侵袭,而放疗联合杜仲明显增强了放疗所致的细胞凋亡,其机制为杜仲抑制了 HIF-1 α /MMP-2 的表达,从而增强了 GBM 细胞的放射敏感性。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是 GBM 的首选化疗药物,克服 TMZ 的耐药性是近年来研究的热点。Tang 等^[5]采用 HIF-1 α 基因敲除 U251 细胞株研究 TMZ 化疗敏感性时发现,HIF-1 α 基因表达下调增强了 TMZ 的细胞增殖、侵袭/迁移抑制及凋亡诱导和促分化效应,从而增强了 U251 细胞对 TMZ 的敏感性。分子机制分析^[5]证实 TMZ 能显著上调 6-氧-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(*O*⁶-methylguanineDNA-methyltransferase, MGMT)和 Notch1 通路的基因表达,而这种基因表达上调效应可因 HIF-1 α 基因敲除而消失。另有研究^[6]显示缺氧环境下 Notch1 信号通路激活显著增强 HIF-1 的转录活性,而 HIF-1 α 敲除显著降低 Notch1 通路激活诱导的糖酵解,说明 Notch1 通路和 HIF 协同调节糖酵解信号通路,进而影响肿瘤细胞干性和治疗敏感性。Bazzoni 等^[7]证实 TMZ 的耐药性与 Notch1 上调有关,而 Notch 作为信号调节通路中心,与 HIF-1 α 、PI3K/AKT、NF- κ B、STAT3 和

Wnt/ β -catenin 等通路均存在关联,这些通路联合参与肿瘤细胞的分化、增殖和存活。Luo 等^[8]鼠体内外研究发现 HIF-1 α 经 RNA 干扰沉默后异位移植胶质瘤放疗效果明显增强,放疗敏感性增加与 Cdc2、cyclin B1 和 Bcl-2 基因表达调控相关,提示 HIF-1 α 基因沉默联合放疗通过细胞周期和凋亡相关信号通路调节增强了胶质瘤放疗疗效。因此,HIF-1 α 表达水平与胶质瘤放化疗敏感性密切相关,HIF-1 α 通路可作为调节胶质瘤放化疗敏感性的有效靶点。

2 胶质瘤干细胞与放化疗敏感性

胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)是指神经胶质瘤细胞中所包含的一种具有自我更新能力的亚群,具有高致瘤性、自我更新能力和放化疗抵抗等特性,被认为是胶质瘤复发的关键因素之一。研究表明 GSCs 主要存在于肿瘤缺氧区域,缺氧有助于 GSCs 维持增殖和分化潜能,而 GSCs 的存在是 GBM 放化疗抵抗的重要因素^[9]。缺氧环境下 HIF-1 α 促进泛素特异肽酶 22(ubiquitin-specific processing peptidase 22, USP22)和 B 细胞特异性鼠白血病病毒整合位点 1 (B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1, BMI1) 表达,而 USP 22 与 BMI-1 均可促进 GSCs 干性表达和细胞存活,从而促进 GBM 细胞的放化疗抵抗^[10]。Lee 等^[11]研究 TMZ 诱导、构建的人源化异位 GBM 复发模型时发现,肿瘤中存在明显的未分化细胞亚群表型转化,即非干性胶质瘤细胞向干性胶质瘤细胞表型和功能的转换,且 TMZ 治疗显著增加了单细胞转化率;TMZ 治疗诱导 HIFs(HIF-1 α 、HIF-2 α)表达上调,而敲除 HIFs 表达则抑制非干性胶质瘤细胞向干性胶质瘤细胞表型的转换。因此,TMZ 化疗诱导 GBM 细胞 HIFs 的表达,进而促进胶质瘤细胞获得干性,最终导致肿瘤复发,HIFs 可作为提高 GBM 化疗敏感性、抑制肿瘤复发的潜在靶点。EGFR 激活是 GBM 中常见的现象,而 GBM 对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)具有耐药性,克服这种耐药性对于 GBM 的治疗至关重要。布瑞哌啶是一种多巴胺受体激动剂,研究表明其具有抗肿瘤干细胞活性和化疗增敏效应^[12]。Suzuki 等^[13]研究证实布瑞哌啶在体内外均可增强奥希替尼对 GSCs 的化疗敏感性,增敏机制可能与抑

制凋亡抑制基因(survivin)的表达有关,而 survivin 具有抑制细胞凋亡,促进细胞有丝分裂、细胞转化,并参与血管生成和肿瘤细胞耐药性产生。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases,HDACs)具有组蛋白去乙酰化作用,通过抑制 HDACs 来保持蛋白质中的乙酰化状态,从而发挥抗肿瘤效应。HDAC6 在 GSCs 特性维持中发挥重要作用,放疗后 GBM 细胞获得放射抵抗性的潜在机制之一是细胞核 HDAC6 蛋白表达增加;HDAC6 敲除通过促进放射诱导的凋亡、自噬或衰老,以及降低 GBM 干性潜能而影响 GBM 细胞放射性抵抗^[14]。SHH 通路参与 GSCs 表型的调节,而 HDAC6 是 SHH 通路激活的关键酶、且为 SHH 靶基因表达完全抑制所必需^[15]。Yang 等^[16]研究表明 HDAC6 在 GSCs 中的表达高于非 GSCs,而 Tubacin(HDAC6 抑制剂)下调 SHH 信号通路因子,如 Gli1、Ptch1/2 表达,进而抑制 GSCs 增殖、促进其凋亡,并增加 GSCs 的放射敏感性。另有研究^[17]表明 GSCs、GBM 细胞可表达肿瘤特异性细胞表面波形蛋白(cell surface vimentin,CSV),抗 CSV 单克隆抗体(86 C)可诱导 GSCs 凋亡,CSV 可作为 GBM 治疗的潜在靶点。Noh 等^[18]进一步研究发现 86C 联合 TMZ 可降低 GSCs 对 TMZ 的抵抗性、有效恢复 GSCs 对 TMZ 的敏感性,并因 TMZ 剂量降低而减轻了化疗药物的细胞毒性。

3 miRNA 对胶质瘤放化疗敏感性的调节

MicroRNA (miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,其在动植物中参与转录后基因表达调控。miRNA 参与 DNA 损伤修复、细胞周期检测点、细胞凋亡、肿瘤微环境等的调节,从而影响肿瘤的发生、发展及治疗疗效。越来越多的研究^[19-20]证实 miRNA 参与了胶质瘤放化疗敏感性的调节,其有望成为胶质瘤治疗的新靶点。miRNA 通过调节 PI3K/Akt、NF- κ B、MAPK 及 TGF β 等与放射治疗疗效相关的信号通路,进而影响胶质瘤的放射敏感性^[21]。此外,miRNA 亦通过影响信号通路中的关键分子,如 BRCA1、ATM、p53、HIF-1 及 VEGF,从而增强 miRNA 对放射敏感性的调节作用,比如 HIF-1 α 促进 VEGF 的表达,而

VEGF 表达亦受 miRNA 的调控,且已证明乏氧微环境影响大多数 miRNA^[21]。

3.1 miRNA 对 HIFs 的调节

HIFs 是胶质瘤缺氧适应性反应的重要调节因子,研究证实多种 miRNA 与 HIFs 的调控有关。Chang 等^[22]研究表明 miR-203 通过调节 PI3K/AKT 和 JAK/STAT3 信号通路抑制 DNA 损伤修复,miR-203 下调 ATM、PI3K-AKT、JAK-STAT3、VEGF 和 HIF-1 α 表达,miR-203 过表达可抑制肿瘤侵袭和转移,进而参与胶质瘤细胞放射敏感性的调节。miR-200c 通过激活 EGFR 相关信号,抑制胶质瘤细胞 VEGF 和 HIF-1 α 表达,增加胶质瘤放射敏感性^[23]。雷帕霉素(mammalian target of rapamycin,mTOR)是多种细胞分化、增殖和迁移的关键调节因子,而 miR-451 通过靶向 Cab39 而调节 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路、抑制胶质瘤细胞的生长和侵袭^[24]。Lo 等^[25]研究显示 miR-675-5P 在常氧条件下可诱导胶质瘤出现缺氧,而缺氧条件下 miR-675-5P 耗竭,明显抑制肿瘤血管生成,且 miR-675-5P 和 HIF-1 间存在反馈调节。另有研究^[26]证实 miR-215 表达与 HIF-1 α 和 GBM 进展呈正相关。miRNAs 通过选择性靶向 HIFs、进而调节 HIF 亚型间的转换,从而为抗 HIFs 治疗提供新策略^[1]。Huang 等^[27]研究显示 HIF-1 α 通过负调控 miR-224-3p 表达来影响 GBM 细胞的活性和化疗敏感性。

3.2 miRNA 对 DNA 损伤修复、细胞周期及凋亡的调节

miRNA 在 DNA 损伤修复中发挥重要作用,而放射敏感性与 DNA 损伤修复关系密切,因此,miRNA 影响胶质瘤放射敏感性的研究受到广泛关注。共济失调毛细血管扩张突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated protein,ATM)是参与 DNA 损伤修复的重要蛋白激酶,可促进 DNA 损伤修复。研究显示 miR-203、miR-26a 和 miR-223 均可通过抑制 ATM 表达,进而影响 DNA 修复,提高胶质瘤细胞的放射敏感性^[28]。MiR-338 是一种脑特异性 miRNA,其靶向涉及细胞增殖和分化的信号通路。Besse 等^[29]研究发现 miR-338-3p/5p 在 GBM 和正常脑组织中的表达存在差异,GBM 细胞(A172、T98G、U87MG)转染 miR-338-5p 可显著降低细胞增殖、促进细胞周期阻滞及细胞凋亡,并明显增加 GBM 细胞的放射敏感

性^[28]。Fan等^[30]研究显示 miR-183 过表达抑制放射抵抗 GBM 细胞(U251R)凋亡,转染 miR-183 抑制剂的 U251R 细胞 EGFR 和 p-Akt 表达降低,而转染 miR-183 类似物的 U251 细胞 EGFR 和 p-Akt 表达升高;鼠移植瘤模型实验证实 miR-183 抑制剂抑制肿瘤生长,而 miR-183 类似物促进肿瘤生长。因此,miR-183 过表达通过上调 EGFR/Akt 通路促进 GBM 的放射性抵抗,miR-183 可作为改善 GBM 放疗抵抗性的潜在靶点。

3.3 miRNA 对 GSCs 的调节

GSCs 的干性是基因表达和转录后调控的产物,该过程受 miRNAs 调控,且这种调控对肿瘤生长及复发具有重要影响。致癌性 miRNA 表达上调将增强细胞侵袭性,降低细胞凋亡率,以及神经肿瘤干细胞去分化。研究表明 miR-10b 在 GSCs 中过度表达,而在神经干细胞(neural stem cells,NSCs)中表达缺乏,靶向下调 miR-10b 表达可抑制 GSCs 的增殖和存活,从而提高胶质瘤放疗敏感性,同时保护正常神经组织^[31]。miR-145 是 GSCs 中的典型低表达 miRNA,研究^[32]证实 miR-145 通过靶向 SOX2-Wnt/ β -catenin 信号通路增强去甲氧基姜黄素(demethoxycurcumin,DMC)对 GSCs 化疗的敏感性,miR-145 表达上调增强了 DMC 对细胞增殖的抑制率。Huang 等^[33]研究表明 miR-93 可通过抑制多种自噬调节因子(如 BECN1/Beclin 1、ATG5、ATG4B 和 SQSTM1/p62)的表达来抑制 GSCs 的自噬活性,从而增强胶质瘤的放疗敏感性。

3.4 其他

MiR-15b 与 P53 间互为调节,增强其表达水平,两者协同抑制胶质瘤细胞的增殖、侵袭,促进胶质瘤细胞凋亡^[34]。研究^[35]证实 miR-212 可以增强胶质瘤细胞的放射抵抗,其可能机制为 miR-212 通过与 BRCA1 3'-非翻译区间的相互作用而负性调控 BRCA1 的表达,而 BRCA1 表达与胶质瘤细胞放射敏感性密切相关,提示 miR-212/BRCA1 轴在胶质瘤放射治疗中可能发挥潜在作用。Li 等^[36]研究发现 miR-663 可使 GBM 细胞(A172、U87)的增殖、迁移和侵袭性显著下降,而 TGF- β 1 是 miR-663 作用的直接靶点。GBM 细胞 miR-663 表达上调将抑制 TGF- β 1 的表达,而 TGF- β 1 表达上调显著逆转 miR-663 表达上调对胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭的抑制效应。

综上所述,肿瘤乏氧微环境、GSCs 及 miRNA 是影响胶质瘤放疗敏感性的重要因素,其内在机制错综复杂,尤其 miRNA 参与了 HIFs、GSCs 及信号调节通路关键因子(P53、BRCA1、TGF- β 1 等)的调节,随着 miRNA 研究的深入,其有望成为改善胶质瘤放疗敏感性的潜在靶点。

参考文献:

- [1] Serocki M, Bartoszewski S, Janaszak-Jasiecka A, et al. MiRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(2): 183–202.
- [2] Liao K, Ma X, Chen B, et al. Upregulated AHIF-mediated radioresistance in glioblastoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(2): 617–623.
- [3] Xie T, Wang JR, Dai CG, et al. Vitexin, an inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 α , enhances the radiotherapy sensitization of hyperbaric oxygen on glioma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [4] Wang Y, Tan X, Li S, et al. The total flavonoid of eucommia ulmoides sensitizes human glioblastoma cells to radiotherapy via HIF- α /MMP-2 pathway and activates intrinsic apoptosis pathway[J]. *Oncol Targets Ther*, 2019, 12: 5515–5524.
- [5] Tang JH, Ma ZX, Huang GH, et al. Downregulation of HIF-1 α sensitizes U251 glioma cells to the temozolomide (TMZ) treatment[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 343(2): 148–158.
- [6] Moriyama H, Moriyama M, Ozawa T, et al. Notch signaling enhances stemness by regulating metabolic pathways through modifying p53, NF- κ B, and HIF-1 α [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(13): 935–947.
- [7] Bazzoni R, Bentivegna A. Role of notch signaling pathway in glioblastoma pathogenesis [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 292.
- [8] Luo Z, Bai M, Xiao X, et al. Silencing of HIF-1 α enhances the radiation sensitivity of human glioma growth in vitro and in vivo[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 89: 168–174.
- [9] Fidoamore A, Cristiano L, Antonosante A, et al. Glioblastoma stem cells microenvironment: the paracrine roles of the Niche in drug and radioresistance [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 6809105.
- [10] Qiu GZ, Liu Q, Wang XG, et al. Hypoxia-induced USP22-BMI1 axis promotes the stemness and malignancy of glioma stem cells via regulation of HIF-1 α [J]. *Life Sci*, 2020, 247: 117438.
- [11] Lee G, Auffinger B, Guo D, et al. Dedifferentiation of glioma

- cells to glioma stem-like cells by therapeutic stress-induced HIF signaling in the recurrent GBM model [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(12):3064–3076.
- [12] Suzuki S, Yamamoto M, Togashi K, et al. In vitro and in vivo anti-tumor effects of brexpiprazole, a newly-developed serotonin-dopamine activity modulator with an improved safety profile[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(37):3547–3558.
- [13] Suzuki S, Yamamoto M, Sanomachi T, et al. Brexpiprazole, a serotonin-dopamine activity modulator, can sensitize glioma stem cells to osimertinib, a third-generation EGFR-TKI, via survivin reduction [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7):947.
- [14] Marampon F, Megiorni F, Camero S, et al. HDAC4 and HDAC6 sustain DNA double strand break repair and stem-like phenotype by promoting radioresistance in glioblastoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2017, 397:1–11.
- [15] Dhanyamraju PK, Holz PS, Finkernagel F, et al. Histone deacetylase 6 represents a novel drug target in the oncogenic hedgehog signaling pathway [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3):727–739.
- [16] Yang W, Liu Y, Gao R, et al. HDAC6 inhibition induces glioma stem cells differentiation and enhances cellular radiation sensitivity through the SHH/Gli1 signaling pathway [J]. *Cancer Lett*, 2018, 415:164–176.
- [17] Noh H, Yan J, Hong S, et al. Discovery of cell surface vimentin targeting mAb for direct disruption of gbm tumor initiating cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44):72021–72032.
- [18] Noh H, Zhao Q, Yan J, et al. Cell surface vimentin-targeted monoclonal antibody 86C increases sensitivity to temozolomide in glioma stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 433:176–185.
- [19] Ghasabi M, Mansoori B, Mohammadi A, et al. MicroRNAs in cancer drug resistance: basic evidence and clinical applications[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2152–2168.
- [20] Toraih EA, EL-Wazir A, Abdallah HY, et al. Deregulated microRNA signature following glioblastoma irradiation[J]. *Cancer Control*, 2019, 26(1):1073274819847226.
- [21] Zhao L, Bode AM, Cao Y, et al. Regulatory mechanisms and clinical perspectives of miRNA in tumor radiosensitivity[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11):2220–2227.
- [22] Chang JH, Hwang YH, Lee DJ, et al. MicroRNA-203 modulates the radiation sensitivity of human malignant glioma cells[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(2):412–420.
- [23] Koo T, Cho BJ, Kim DH, et al. MicroRNA-200c increases radiosensitivity of human cancer cells with activated EGFR-associated signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (39):65457–65468.
- [24] Nan Y, Guo H, Guo L, et al. MiRNA-451 inhibits glioma cell proliferation and invasion through the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling pathway by targeting Cab39 [J]. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2018, 29(3):156–166.
- [25] Lo Dico A, Costa V, Martelli C, et al. MiR675-5p acts on HIF-1 α to sustain hypoxic responses; a new therapeutic strategy for glioma[J]. *Theranostics*, 2016, 6(8):1105–1118.
- [26] Hu J, Sun T, Wang H, et al. MiR-215 is induced post-transcriptionally via HIF-Drosha complex and mediates glioma-initiating cell adaptation to hypoxia by targeting KDM1B[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(1):49–60.
- [27] Huang S, Qi P, Zhang T, et al. The HIF-1 α /miR-224-3p/ATG5 axis affects cell mobility and chemosensitivity by regulating hypoxia-induced protective autophagy in glioblastoma and astrocytoma[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3):1759–1768.
- [28] Bahreyni-Toossi MT, Dolat E, Khanbabaei H, et al. MicroRNAs: Potential glioblastoma radiosensitizer by targeting radiation-related molecular pathways[J]. *Mutat Res*, 2019, 816–818:111679.
- [29] Besse A, Sana J, Lakomy R, et al. MiR-338-5p sensitizes glioblastoma cells to radiation through regulation of genes involved in DNA damage response[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6):7719–7727.
- [30] Fan H, Yuan R, Cheng S, et al. Overexpressed miR-183 promoted glioblastoma radioresistance via down-regulating LRIG1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:1554–1563.
- [31] Diana A, Gaido G, Murtas D. MicroRNA signature in human normal and tumoral neural stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4123.
- [32] Qian C, Wang B, Zou Y, et al. MicroRNA 145 enhances chemosensitivity of glioblastoma stem cells to demethoxycurcumin[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:6829–6840.
- [33] Huang T, Wan X, Alvarez AA, et al. MIR93 (microRNA -93) regulates tumorigenicity and therapy response of glioblastoma by targeting autophagy [J]. *Autophagy*, 2019, 15(6):1100–1111.
- [34] Sun G, Wang Y, Zhang J, et al. MiR-15b/HOTAIR/p53 form a regulatory loop that affects the growth of glioma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6):4540–4547.
- [35] He X, Fan SJ. hsa-miR-212 modulates the radiosensitivity of glioma cells by targeting BRCA1 [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3):977–984.
- [36] Li Q, Cheng Q, Chen Z, et al. MicroRNA-663 inhibits the proliferation, migration and invasion of glioblastoma cells via targeting TGF- β 1[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2):1125–1134.