

# STUDI LITERATUR PROSPEK TERAPI GEN PADA GLIOBLASTOMA BERDASARKAN JENIS ONKOGEN

Cut Meutia Fajrina<sup>1\*</sup>, Niken Ayu Lestari<sup>2</sup>, Firda Oktoviana<sup>3</sup>, Diki<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Program Studi Biologi, Universitas Terbuka, Jakarta*

<sup>2</sup>*Program Studi Biologi, Universitas Terbuka, Yogyakarta*

<sup>3</sup>*Program Studi Biologi, Universitas Terbuka, Jakarta*

<sup>4</sup>*Program Studi Biologi, Universitas Terbuka, Tangerang Selatan*

\*Penulis korespondensi: [cutmeutiafa@gmail.com](mailto:cutmeutiafa@gmail.com)

## ABSTRAK

Glioblastoma Multiforme (GBM) adalah kanker otak primer yang paling ganas akibat tumorigenesis sel glial di otak dan sumsum tulang belakang yang dipicu oleh mutasi genetik. Saat ini terapi yang sudah ada belum menunjukkan keberhasilan dalam meningkatkan kelangsungan hidup penderita GBM. Penelitian terbaru mulai berfokus pada klasifikasi dan mekanisme molekuler onkogen yang terlibat dalam berbagai sub tipe-sub tipe GBM. Perlu diadakan penelitian yang lebih lanjut dalam mengidentifikasi onkogen sebagai target yang tepat untuk merealisasikan model terapi gen terbaru yang terbukti lebih menjanjikan. Artikel ini akan membahas beberapa perkembangan terbaru dalam terapi gen berdasarkan jenis onkogen yang sedang diteliti untuk pengobatan GBM. Hasil studi literatur pada jurnal-jurnal yang terbit setelah 2017 menunjukkan EGFR sebagai onkogen target terapi dengan tingkat keberhasilan yang signifikan.

**Kata kunci:** glioblastoma, onkogen, terapi gen.

## 1 PENDAHULUAN

Glioblastoma Multiforme (GBM) adalah tumor otak yang paling umum terjadi. Terhitung lebih dari 60% tumor otak primer, GBM adalah jenis kanker yang sulit disembuhkan (Diki 2020). Kelangsungan hidup rata-rata pasien dengan glioblastoma hanya 12-14 bulan, bahkan setelah pengobatan dengan terapi komprehensif termasuk pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi (Yang et al. 2021). Dalam dekade terakhir, meskipun target terapi baru ditemukan, monoterapi telah gagal dalam uji klinis pada GBM (Ghosh, Nandi, and Bhattacharjee 2018) dan karena patogenezisnya yang kompleks, perawatan dengan pembedahan dan dengan bantuan obat sering kali tidak efektif (Huang et al. 2019). Oleh karena itu, perlu diadakan studi lebih lanjut untuk menemukan target baru untuk diagnosis dan pengobatannya. Beberapa dekade terakhir berbagai penelitian di bidang biologi glioma telah menghasilkan strategi-strategi baru dalam mengungkap mekanisme genetik dan penanda molekuler pada onkogen glioma termasuk GBM (Chen et al. 2017). Strategi seperti terapi gen, terapi microRNA (miRNA), sel punca, dan imunoterapi berpotensi mengarah pada pengobatan GBM yang efektif (Rajesh, Pal, and Chakraborty 2017, 606).

Artikel ini berfokus pada pendekatan terapi gen, yaitu bentuk pengobatan pada GBM yang menggunakan materi genetik untuk mengganti onkogen. Saat ini, tinjauan sistematis dan meta-analisis untuk mengevaluasi efek terapi gen pada pasien GBM di Indonesia masih belum memadai. Studi seperti ini memberikan kerangka penting untuk pengembangan dan pengujian terapi baru untuk sub tipe GBM tertentu, oleh karena itu perlu ringkasan literatur terkini tentang terapi gen berdasarkan jenis onkogennya yang dapat menjadi sumber rujukan.

Penelitian ini berangkat dari pertanyaan mengenai onkogen mana yang paling memungkinkan untuk digunakan sebagai target terapi gen pada GBM. Perlu diadakan penelitian yang lebih lanjut dalam mengidentifikasi onkogen yang paling tepat untuk merealisasikan model terapi gen terbaru yang terbukti lebih menjanjikan. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi terapi-terapi gen yang sudah ada sehingga ditemukan terapi baru yang paling tepat bagi penyakit GBM. Tulisan ini terdiri atas pendahuluan, metode, pembahasan tentang GBM dalam hal klasifikasi subtype, onkogen dan terapinya masing-masing, kemudian ditutup dengan kesimpulan.

## 2 METODE

Penelitian ini dilakukan dengan metode studi pustaka melalui pencarian pada mesin pencari Google Scholar untuk memperoleh berbagai artikel dari database Nature, Springer Nature, MDPI, Elsevier, Researchgate, dan situs-situs universitas di Indonesia. Artikel-artikel yang dipilih merupakan hasil yang ditemukan pada 5 halaman pertama pada Google Scholar yang terbit setelah tahun 2017. Dari hasil pencarian tersebut, artikel-artikel yang bersifat *open access* kami pelajari satu per satu. Kemudian, hasil tersebut dipilah lagi berdasarkan relevansi dengan kata kunci yang relevan dengan pertanyaan dan tujuan penelitian pada artikel ini. Pencarian kata kunci dilakukan dalam dua tahap, pertama dalam Bahasa Indonesia dan kemudian dalam Bahasa Inggris. Kata kunci pencarian dalam Bahasa Indonesia adalah “Terapi gen”, “Glioblastoma” dan “Onkogen”, sementara itu dalam Bahasa Inggris adalah “Gene Therapy”, “Glioblastoma” dan “Oncogene”.

## 3 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1 Klasifikasi subtype Glioblastoma berdasarkan onkogennya

Glioblastoma multiforme (GBM) adalah tumor otak ganas primer yang paling umum dan menyebabkan 60% tumor otak pada orang dewasa. Insiden global GBM adalah <10 per 100.000 orang dan meningkat selama dekade terakhir. Di Indonesia, data di RSCM tahun 2001-2010 melaporkan kejadian glioblastoma sebanyak 42 kasus atau sekitar 23,5% dari seluruh tumor astrositik (Kristiani 2015). Pasien GBM memiliki prognosis yang buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 1 tahun sejumlah 37,2%, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sejumlah 5,1% dan kelangsungan hidup rata-rata 10 bulan (D'Alessio et al. 2019). Oleh karena itu, GBM digolongkan sebagai Grade IV oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) (Ghosh, Nandi, and Bhattacharjee 2018, 1).

**Tabel 1.** Klasifikasi Subtipe Glioblastoma Multiforme menurut *The Cancer Genome Atlas* dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO)

Subtipe GBM	Onkogen yang telah diidentifikasi
Classical	CDKN2A, EGFR, NES, PTEN, Notch, SHH pathway, IGFBP2
Mesenchymal	NF1, PTEN, TP53, TNF, NF-kB pathway, IGFBP2
Proneural	PDGFRA, IDH1, PIK3A/PIK3R1, CDKN2A, PTEN, SOX, DCX, DLL3, ASL1, TCF4, Notch
Neural	EGFR, NEFL, GABRA1, SYT1, SLC12A5, NRAS
Glioblastoma, <i>wild-type</i> IDH1	TERT, TP53, EGFR, PTEN
Glioblastoma, mutasi pada IDH1	TERT, TP53, ATRX

Studi ekspresi gen di GBM telah mengidentifikasi beberapa jenis subtipe, beberapa di antaranya memiliki korelasi tinggi dengan perubahan genetik tertentu. Dalam penelitiannya, Riemenschneider et al. meneliti klasifikasi molekuler berbasis ekspresi onkogen yang kuat dari GBM berdasarkan subtipe-subtipe yang ditetapkan oleh WHO dan menemukan ekspresi gen EGFR, NF1, dan PDGFRA/IDH1 masing-masing menentukan subtipe Klasik, Mesenkim, dan Proneural.

### **3.1.1 Classical Glioblastoma**

Onkogen EGFR merupakan salah satu yang paling banyak dibahas pada subtipe GBM ini. EGFR atau *epidermal growth factor receptor* merupakan bagian yang berperan penting pada regulasi pertumbuhan sel, diferensiasi, siklus sel, dan tumorigenesis. Aktivasi EGFR dapat disebabkan oleh mutasi pada gen EGFR, seperti mutan EGFRvIII. Sekitar 97% tumor dalam subtipe ini membawa salinan ekstra dari gen EGFR, dan sebagian besar memiliki ekspresi EGFR yang lebih tinggi daripada umumnya. Dalam perkembangan tumorigenesisnya, subtipe ini sering dihubungkan dengan diferensiasi sel astrosit. (Riemenschneider et al.)

Menurut Zhang et al., GBM subtipe Classic menunjukkan perubahan yang menyimpang karena ditemukannya amplifikasi kromosom 7 dan hilangnya kromosom 10. Selain itu, jalur pensinyalan Notch (NOTCH3, Neurogenic locus notch homolog protein 3; JAG1, Jagged1; LFNG, Lunatic fringe) dan prekursor saraf serta penanda sel induk NES sangat diekspresikan dalam subtipe ini. IGFBP2 mRNA dan proteinnya juga ditemukan menunjukkan upregulasi secara signifikan pada subtipe GBM ini (Merulla AE, et al 2022). Dengan radioterapi dan kemoterapi yang agresif, hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan tingkat mortalitas yang signifikan pada pasien dengan subtipe Classical.

### **3.1.2 Mesenchymal Glioblastoma**

Berdasarkan penelitian Verhaak et al., GBM subtipe ini dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek. Setelah kambuh, glioma ganas sering berkembang menjadi subtipe mesenchymal. Kelas Mesenchymal banyak dihubungkan dengan penanda molekuler pada kultur sel astroglia. Pasien dengan subtipe ini menunjukkan ekspresi IGFBP2 yang tinggi (Merulla AE, et al 2022), serta penanda mikroglia seperti gen-gen CD68, PTPRC, dan TNF, banyak diekspresikan dalam subtipe Mesenchymal dan kumpulan sampel murine astroglial.

### **3.1.3 Proneural Glioblastoma**

Menurut penelitian Riemenschneider et al., tumor subtype Proneural diasosiasikan dengan kelangsungan hidup yang lebih panjang dibandingkan subtipe yang proliferasif seperti Mesenchymal. Dua onkogen utama yang memicu GB subtipe Proneural adalah perubahan PDGFRA dan mutasi pada IDH1. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Verhaak et al., GBM sekunder yang paling umum terjadi diklasifikasikan dalam subtipe ini; tiga dari empat tumor yang diketahui sebagai GBM sekunder ditemukan pada kelompok Proneural. Subtipe ini banyak terjadi pada pasien yang berusia relatif lebih muda dan erat kaitannya dengan diferensiasi sel oligodendrosit.

Penambahan temozolomide ke radioterapi konvensional secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup pasien yang termasuk subtipe Classical GB, tetapi tidak mempengaruhi kelangsungan hidup pasien yang termasuk subtipe Proneural GB. Ini menunjukkan adanya kemungkinan untuk membedakan antara subtipe GBM yang relevan secara klinis.

### 3.1.4 Neural Glioblastoma

GBM dengan penanda neural seperti SYT1 (Synaptotagmin 1), SLC12A5 (Solute carrier family 12 members 5), GABRA1 (Gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1) dan NEFL (Neurofilament light polypeptide) diklasifikasikan ke dalam subtype Neural. Penelitian oleh Merulla AE et al menunjukkan bahwa ada upregulasi NRAS mRNA pada subtype ini. Menurut Verhaak et al., subtype Neural menunjukkan hubungan yang kuat dengan diferensiasi oligodendrosit dan astrosit. Selain itu, subtype ini cenderung lebih responsif terhadap radiasi dan kemoterapi.

### 3.1.5 Glioblastoma IDH

Isocitrate dehydrogenase 1 dan 2 (IDH1 dan IDH2) adalah enzim utama yang berfungsi pada persimpangan metabolisme sel, regulasi epigenetik, keadaan redoks, dan perbaikan DNA. Menurut Molenaar et al. (2018), mutasi pada gen yang mengkode enzim ini terjadi pada berbagai jenis keganasan tumor, termasuk lebih dari 80% glioma tingkat rendah dan GBM sekunder. Mutasi IDH1 dan 2 dikaitkan dengan kelangsungan hidup pasien yang relatif panjang pada pasien glioma maupun GBM.

Mutasi IDH1 dan 2 adalah target terapeutik yang penting karena berlangsung pada proses awal dalam onkogenesis. Molenaar et al. (2018) memprediksi bahwa mayoritas dari efek seluler mutasi IDH1 dan 2 adalah banyaknya perubahan pada biologis tumor selama onkogenesis. Oleh karena itu, banyak penelitian telah dikhususkan untuk penemuan kerentanan tertentu dalam hal respon metabolisme dan kerusakan DNA. Hal ini menghasilkan pemahaman yang lebih menyeluruh tentang sensitivasi sel kanker yang disebabkan oleh mutasi IDH1 dan 2 terhadap kemoterapi atau radioterapi konvensional.

## 3.2 Perkembangan terapi gen pada GBM berdasarkan onkogen

Pemahaman yang berkembang pesat tentang subtype molekuler glioma memiliki sejumlah implikasi dan aplikasi klinis yang dapat diterapkan pada penanganan GBM. Aplikasi ini mencakup diagnostik, pengujian patologis, perencanaan uji klinis, dan pengobatan yang ditargetkan (Chen et al. 2017, 292). Ada kemungkinan bahwa GBM dengan subtype tertentu berkembang sebagai hasil dari penyebab yang berbeda atau sel asal yang berbeda. Oleh karena itu, penelitian terhadap GBM berdasarkan subtype dan masing-masing onkogenya dapat memberikan pemahaman yang lebih jelas mengenai patologi GBM. Beberapa subtype GBM primer langka telah diidentifikasi berdasarkan histologi, termasuk giant cell glioblastoma dan epithelioid glioblastoma. Berdasarkan hasil studi literatur, ditemukan beberapa jurnal 6 tahun terakhir yang membahas terapi pada berbagai macam subtype glioblastoma sesuai jenis onkogenya seperti pada tabel 2.

Di antara berbagai onkogen GBM, terapi pada onkogen EGFR adalah salah satu yang paling banyak disebutkan dalam hasil pencarian. Di antara terapi yang menunjukkan aktivitas pada sel GBM adalah Erlotinib, vaksinasi EGFR rindopepimut dan antibodi anti EGFR. Permasalahan yang dihadapi adalah kurang efektifnya monoterapi pada uji klinis walaupun onkogen baru telah ditemukan (Ghosh, Nandi, and Bhattacharjee 2018) dikarenakan sulitnya menyeberangkan obat melalui BBB (*blood-brain barrier*), oleh karena itu ketiga terapi pada EGFR tersebut menggunakan strategi terapi kombinasi.

Terapi menggunakan erlotinib dan vaksin EGFR masing-masing menunjukkan hasil yang signifikan jika dikombinasikan dengan temozolomide (TMZ). TMZ merupakan salah satu agen kemoterapeutik yang sering diteliti pada penanganan tumor otak karena dapat menyeberangi BBB. Pearson et al (2017) dalam penelitiannya menyebutkan terapi kombinasi Erlotinib, sebuah tyrosine

kinase inhibitor pada EGFR, dan TMZ telah diteliti dalam beberapa uji fase II dan hasilnya menunjukkan peningkatan dalam ketahanan hidup pasien GBM. Terapi ini bertujuan untuk mencegah terjadinya fosforilasi otomatis oleh tyrosine kinase pada domain intrasel EGFR. Namun, Erlotinib tidak efektif pada pasien yang kembali kambuh GBM. Sebagaimana yang telah dibahas oleh Ghosh et al (2018), selain menyebabkan myelotoxicity dan gejala gangguan pencernaan, TMZ juga mengakibatkan efek samping yang parah seperti kerusakan DNA toksik dan resistensi terhadap obat pada pasien GBM.

TMZ juga digunakan pada terapi vaksinasi EGFR, rindopepimut, yang menargetkan sel GB yang memiliki EGFR<sup>viii</sup> yang telah mutasi dengan cara memicu respon imunitas humoral. Sebagaimana yang diteliti oleh Rutkowska et al (2019), uji klinis fase II menunjukkan pasien yang diterapi dengan kombinasi rindopepimut dan TMZ mengalami ketahanan hidup selama 24 bulan (median) setelah operasi dan kemoterapi. Namun demikian, terapi ini gagal menghasilkan peningkatan ketahanan yang signifikan pada uji klinis fase III. TMZ hanyalah salah satu dari solusi masalah BBB, masih banyak terapi kombinasi lainnya seperti adenovirus (Ad-p53) pada pemberian *wild-type* p53 untuk memicu apoptosis sel pada Giant Cell GB.

**Tabel 2.** Terapi berdasarkan subtype GBM dan jenis onkogen

Subtype GBM	Onkogen	Terapi	Pustaka	Komentar
Classical GB	EGFR	Kombinasi erlotinib dan temozolomide (TMZ)	Pearson and Regad 2017	Terapi berhasil pada pasien, namun tidak efektif pada GBM yang kambuh.
		Vaksin EGFR Rindopepimut dan TMZ	Rutkowska et al. 2019	Berhasil memperpanjang usia ketahanan sepanjang 24 bulan pada pasien GB uji klinis fase II, namun tumor tumbuh kembali.
		<i>Anti-EGFR antibody–drug conjugates</i>	Pearson and Regad 2017	Terapi sedikit mengurangi pertumbuhan sel, namun perlu penelitian lanjutan tentang ukuran antibodi yang terlalu besar untuk menyebrangi BBB.
		microRNA	Hsu et al. 2021	Nanoteknologi dengan terapi microRNA dapat menjadi solusi permasalahan BBB, namun belum uji klinis belum direplikasi.
	Notch	microRNA	Li et al. 2018	Terapi berhasil pada tikus, namun perlu penelitian lanjutan mengenai efek sampingnya.

Subtipe GBM	Onkogen	Terapi	Pustaka	Komentar
Mesenchymal GB	NF1	Trametinib	Touat et al. 2017	Terapi hanya dicantumkan sebagai kandidat terapi.
Proneural/ RTK GB	PDGFRA	Sunitinib	Pearson and Regad 2017	Terapi ini ditemukan tidak cocok pada pasien GBM.
	Notch	microRNA	Li et al. 2018	Terapi berhasil pada tikus, namun efek samping masih perlu penelitian lanjutan.
Proneural/ IDH mutant GB	IDH	Vaksin inhibitor IDH	(Touat et al. 2017)	Terapi menunjukkan aktivitas pada model praklinis, masih tahap evaluasi pada uji klinis.
Epithelioid GB	BRAF V600E	Vemurafenib	(Touat et al. 2017)	Terapi efektif pada non-GBM, namun belum pada GBM
Giant cell GB	TP53	Pemberian <i>wild-type p53</i> dengan adenovirus (Ad-p53)	(Pearson and Regad 2017)	Terapi pada fase I berhasil memicu apoptosis sel pada tumor

Terapi kombinasi yang saat ini paling banyak diteliti adalah penggunaan nanoteknologi dengan microRNA sebagai solusi masalah pengiriman obat yang sulit menyeberangi BBB menuju target onkogen. Permasalahan ini dibahas oleh Pearson et al (2017) pada terapi GBM dengan antibodi anti EGFR, yang hasilnya sedikit mengurangi pertumbuhan sel, akan tetapi ukuran antibodi terlalu besar untuk menyeberangi BBB. Banyak jurnal yang membahas nanoteknologi dengan terapi microRNA dapat menjadi solusi permasalahan ini, salah satunya yang ditulis oleh Hsu et al (2021) tentang *iron-oxide magnetic nanoparticles* (MNPs) yang ditemukan memiliki efek anti tumor yang signifikan pada EGFR<sup>wt</sup>, walaupun ini belum dapat direplikasi pada uji klinis. Selain itu, penelitian oleh Li et al (2018) pada onkogen Notch1 menggunakan microRNA miR-139-5p juga menemukan adanya pengurangan pertumbuhan tumor pada tikus dan memperpanjang ketahanan usianya. Berbagai terapi lainnya pada onkogen yang berbeda juga telah dibahas di jurnal-jurnal hasil pencarian kami, seperti terapi menggunakan trametinib pada NF1, sunitinib pada PDGFR, vaksin inhibitor pada IDH, serta vemurafenib pada BRAF<sup>V600E</sup>. Sebagian dari terapi ini ditemukan hanya berpengaruh pada pasien glioma dan tidak cocok pada pasien GBM, yaitu terapi subitinib (Pearson et al 2017) dan vemurafenib (Touat et al 2017). Sebagian yang lain menunjukkan aktivitas pada onkogen, namun penelitiannya masih di tahap praklinis maupun evaluasi uji klinis, seperti yang dicantumkan oleh Touat et al (2017) tentang terapi vaksinasi inhibitor IDH dan trametinib.

#### 4 KESIMPULAN

Berbagai penelitian praklinis hingga klinis pada pasien telah berkembang dalam strategi terapi gen, akan tetapi saat ini GBM pada dasarnya tetap belum dapat disembuhkan. Perlu diadakan penelitian yang lebih lanjut dalam mengidentifikasi onkogen yang paling tepat untuk merealisasikan model terapi gen terbaru yang terbukti lebih menjanjikan. Heterogenitas GBM menunjukkan bahwa pengobatan individual berdasarkan sub tipe GBM dan onkogenya merupakan strategi klinis yang efektif. Mutasi atau amplifikasi gen EGFR pada sub tipe Classic, mutasi gen pada TP53, IDH1 dan PDGFR pada sub tipe Proneural, dan mutasi gen NF1 pada sub tipe Mesenchymal merupakan target terapeutik yang menjanjikan. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa menargetkan molekul-molekul ini mendukung perkembangan penelitian terapi gen dan pengobatan.

Berdasarkan studi literatur sederhana yang kami telah lakukan, kami menemukan bahwa EGFR merupakan salah satu jenis onkogen GBM yang paling banyak diteliti menggunakan berbagai jenis terapi gen. Tingkat keberhasilan terapi gen pada EGFR ditemukan lebih signifikan dibandingkan pada onkogen-onkogen lainnya. Namun demikian, ada pula beberapa permasalahan baru yang muncul pada terapi-terapi tersebut, salah satunya adalah BBB (*blood-brain barrier*) sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan nanoteknologi microRNA sebagai cara pengiriman obat ke sel-sel kanker GBM sebagai alternatif dari agen kemoterapeutik dengan memiliki efek samping resiko tinggi seperti TMZ.

## DAFTAR PUSTAKA

### Jurnal

- Binder, Zev A., Amy Haseley Thorne, Spyridon Bakas, Chirstos Davatzikos, Frank B. Furnari, and Donald M. O'Rourke. 2018. "Epidermal Growth Factor Receptor Extracellular Domain Mutations in Glioblastoma Present Opportunities for Clinical Imaging and Therapeutic Development." *Cancer Cell*, no. 34 (July), 163-177. 10.1016/j.ccell.2018.06.006.
- Chen, Ricky, Matthew Smith-Cohn, Adam L. Cohen, and Howard Colman. 2017. "Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance." *Neurotherapeutics* 14 (March): 284-297. 10.1007/s13311-017-0519-x.
- Choi, Dongsic, Laura Montermini, Dae-Kyum Kim, Brian Meehan, Frederick P. Roth, and Janusz Rak. 2018. "The Impact of Oncogenic EGFRvIII on the Proteome of Extracellular Vesicles Released from Glioblastoma Cells." *Molecular & Cellular Proteomics*, (July). 10.1074/mcp.RA118.000644.
- D'Alessio, Alessio, Gabriella Proietti, Gigliola Sica, and Bianca Maria Scicchitano. 2019. "Pathological and Molecular Features of Glioblastoma and Its Peritumoral Tissue." *Cancers*, no. 11 (April), 469. 10.3390/cancers11040469.
- Diki, Diki. 2020. "Prospek N6-Metiladenosin Bagi Terapi Glioblastoma Multiforme." In *Seminar Nasional Online Biologi Penyakit*. Surabaya: CV Conquera Enterprise. ISBN: 978-623-94972-0-0.
- Geraldo, Luiz H., Celina Garcia, and Anna C. da Fonseca. 2019. "Glioblastoma therapy in the age of molecular medicine." *Trends in Cancer* 5, no. 1 (January): 46-65. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.11.002>.
- Ghosh, Debarati, Saikat Nandi, and Sonali Bhattacharjee. 2018. "Combination therapy to checkmate Glioblastoma: clinical challenges and advances." *Clinical and Translational Medicine* 7:33. 10.1186/s40169-018-0211-8.
- Gunawan, Pricilla Y. 2020. *Hubungan Karakteristik Biologi Molekuler, Derajat Glioma, dan Lokasi Tumor dengan Perbaikan Status Fungsional pada pasien Glioma*. Makassar: Dissertation. Universitas Hassanuddin, Makassar.

- Hsu, Jen-Fu, Shih-Ming Chu, Chen-Chu Liao, Chao-Jan Wang, Yi-Shan Wang, Mei-Yin Lai, Hsiao-Chin Wang, Hsuan-Rong Huang, and Ming-Horng Tsai. 2021. "Nanotechnology and Nanocarrier-Based Drug Delivery as the Potential Therapeutic Strategy for Glioblastoma Multiforme: An Update." *Cancers* 13, no. 2 (January): 195. 10.3390/cancers13020195.
- Huang, Juan, Jialong Yu, Lin Tu, Nanqu Huang, Hang Li, and Yong Luo. 2019. "Isocitrate dehydrogenase Mutations in Glioma: From Basic Discovery to Therapeutics Development." *Frontiers in Oncology* 9 (June): 506. 10.3389/fonc.2019.00506.
- Kristiani, Erna. 2015. "Gambaran Klinikopatologik Astrositoma High Grade." *Medicinus* 4 (8): 302-312. pISSN: 1978-3094.
- Kwiatkowska, Aneta, Mohan S. Nandhu, Prajna Behera, Antonio Choicca, and Mariano S. Viapiano. 2013. "Strategies in Gene Therapy for Glioblastoma." *Cancers* 5:1271.
- Li, Jianlong, Qingbin Li, Lin Lin, Rui Wang, Lingchao Chen, Wenzhong Du, Chuanlu Jiang, and Ruiyan Li. 2018. "Targeting the Notch1 oncogene by miR-139-5p inhibits glioma metastasis and epithelial-mesenchymal transition (EMT)." *BMC Neurology* 18 (August): 133. 10.1186/s12883-018-1139-8.
- Li, Tao, M. Elizabeth Forbes, Gregory N. Fuller, Jiabo Li, Xuejun Yang, and Wei Zhang. 2019. "IGFBP2: integrative hub of developmental and oncogenic signaling network." *Oncogene*, (December). 10.1038/s41388-020-1154-2.
- Malueka, Rusdy G., Yudiyanta Yudiyanta, and Ahmad Asmedi. 2017. "Peran Penanda Molekuler Pada Terapi Glioma." *Neurona* 35, no. 1 (Desember): 36-45.
- Merulla AE, Stella M, Barbagallo C, Battaglia R, Caponnetto A, Broggi G, Altieri R, Certo F, Caltabiano R, Ragusa M, et al. circSMARCA5 Is an Upstream Regulator of the Expression of miR-126-3p, miR-515-5p, and Their mRNA Targets, *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 2 (IGFBP2)* and *NRAS Proto-Oncogene, GTPase (NRAS)* in Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(22):13676. <https://doi.org/10.3390/ijms232213676>
- Molenaar, Remco J., Jaroslaw P. Maciejewski, Johanna W. Wilmink, and Cornelis J. van Noorden. 2018. "Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses." *Oncogene* 37, no. 43 (January): 5810. [dx.doi.org/10.1038/s41388-018-0455-1](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0455-1).
- Nobusawa, Sumihito, Takuya Watanabe, Paul Kleihues, and Hiroko Ohgaki. 2009. "IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas." *Clinical Cancer Research* 15, no. 19 (October): 6002-6007. 10.1158/1078-0432.CCR-09-0715.
- Pearson, Joshua R., and Tarik Regad. 2017. "Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2, no. 17040 (September). 10.1038/sigtrans.2017.40.
- Rajesh, Y., Ipsita Pal, and Sandipan Chakraborty. 2017. "Insights into molecular therapy of glioma: current challenges and next generation blueprint." *Acta Pharmacologica Sinica* 38:591-613. 10.1038/aps.2016.167.
- Riemenschneider, Markus J., Judith W. Jeuken, Pieter Wesseling, and Guido Reifenberger. 2010. "Molecular diagnostics of gliomas: state of the art." *Acta Neuropathologica* 120, no. 5 (August): 567-584. [doi.org/10.1007/s00401-010-0736-4](https://doi.org/10.1007/s00401-010-0736-4).
- Rutkowska, Adrianna, Ewelina Stoczyńska-Fidelus, Karolina Janik, Aneta Włodarczyk, and Piotr Piotr. 2019. "EGFRvIII: An Oncogene with Ambiguous Role." *Journal of Oncology* 2019 (December): 20 pages. 10.1155/2019/1092587.

- Taylor, Olivia G., Joshua S. Brzozowski, and Kathryn A. Skelding. 2019. "Glioblastoma Multiforme: An Overview of Emerging Therapeutic Targets." *Frontiers in Oncology* 9, no. 963 (September): 1. 10.3389/fonc.2019.00963.
- Touat, M., A. Idbaih, M. Sanson, and K. L. Ligon. 2017. "Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights Author." *Annals of Oncology* 28, no. 7 (July): 1457-1472. 10.1093/annonc/mdx106.
- Verhaak, Roel G., Katherine A. Hoadley, Elizabeth Purdom, and Charles M. Perou. 2010. "Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1." *Cancer Cell* 17, no. 1 (January): 98-110. doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.020.
- Yang, Qiang, Yanghao Zhou, Jin Chen, Ning Huang, Zhigang Wang, and Yuan Cheng. 2021. "Gene Therapy for Drug-Resistant Glioblastoma via Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles Combined with Focused Ultrasound." *International Journal of Nanomedicine* 16 (February): 185-199.
- Yohana. 2020. "Pendeteksian petanda kepuncaan glioblastoma multiforme." *Jurnal Biomedika Kesehatan* 3, no. 1 (Maret): 39-45. 10.18051/JBiomedKes.2020.V3.39-45.
- Zhang, Pei, Qin Xia, Liqun Liu, Shouwei Li, and Lei Dong. 2020. "Current Opinion on Molecular Characterization for GBM Classification in Guiding Clinical Diagnosis, Prognosis, and Therapy." *Frontiers in Molecular Bioscience* 7 (September). <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.562798>.
- Zhang, Ying, Collin Dube, and Myron Gibert Jr. 2018. "The p53 Pathway in Glioblastoma." *Cancers*, no. 10 (September), 297. 10.3390/cancers10090297