

## KAJIAN LITERATUR: TERAPI GEN PADA SEL KANKER OTAK

Selvia<sup>1</sup>, Herbert Sipahutar<sup>2</sup>, Endang Sulistyarini Gultom<sup>3</sup>, Diky Setya Diningrat<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Negeri Medan

Jl. Willem Iskandar Psr. V Medan Estate, Medan, Indonesia, 20221

Email Korespondensi: [selviaselviase22@gmail.com](mailto:selviaselviase22@gmail.com)

### Abstract

Kanker otak merupakan salah satu penyakit paling mematikan dengan tingkat kekambuhan tinggi dan resistensi terhadap terapi konvensional. Terapi gen menawarkan pendekatan inovatif dengan menargetkan gen spesifik yang terlibat dalam proliferasi, angiogenesis, dan resistensi obat pada sel kanker otak. Artikel ini merupakan tinjauan literatur sistematis terhadap tiga puluh jurnal internasional yang membahas kemajuan terbaru terapi gen untuk glioblastoma multiforme (GBM) dan jenis kanker otak lainnya. Hasil kajian menunjukkan bahwa pendekatan berbasis vektor virus (adenovirus, lentivirus) dan sistem pengeditan gen CRISPR/Cas9 menunjukkan efisiensi tinggi dalam menonaktifkan onkogen dan mengaktifkan gen penekan tumor. Selain itu, kemajuan terapi gen berbasis nanopartikel dan RNA interference (RNAi) juga memperluas potensi aplikasi klinis dengan risiko toksisitas yang lebih rendah. Meskipun masih terdapat tantangan pada aspek pengantaran gen dan heterogenitas tumor, terapi gen terbukti memberikan arah baru dalam pengobatan kanker otak yang lebih presisi dan personal.

### Keywords:

*Kajian literatur, terapi gen, kanker otak*

### Pendahuluan

Kanker otak merupakan salah satu penyakit paling mematikan dengan tingkat kekambuhan tinggi dan resistensi terhadap terapi konvensional seperti pembedahan, kemoterapi, serta radioterapi (Tan et al., 2020a). Glioblastoma multiforme (GBM) adalah bentuk kanker otak primer yang paling agresif dan menyumbang sekitar 45–50% dari seluruh tumor otak ganas pada orang dewasa, dengan tingkat kelangsungan hidup rata-rata hanya 14–16 bulan setelah diagnosis (Ostrom et al., 2021). Sifat invasif GBM, heterogenitas genetik, serta kemampuan adaptifnya terhadap lingkungan mikro tumor menyebabkan efektivitas terapi konvensional sangat terbatas (Weller et al., 2017).

Glioblastoma (GBM) merupakan jenis tumor otak primer ganas yang paling sering dan paling agresif pada orang dewasa, yang ditandai dengan sifatnya yang sangat invasif dan menyebar luas (M. Zhao et al., 2021). Perawatan standar untuk pasien GBM meliputi pembedahan saraf (neurosurgery), terapi radiasi, dan kemoterapi. Namun demikian, tingkat kelangsungan hidup pasien GBM sangat rendah karena sifat tumor yang sangat invasif dan resistensinya yang tinggi terhadap terapi konvensional (Tan et al., 2020b). Menurut laporan terbaru dari CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States), perkiraan median kelangsungan hidup pasien GBM adalah sekitar 8 bulan, dan tingkat kelangsungan hidup selama 5 tahun kurang dari 7% (Issa et al., 2023). Oleh karena itu, sangat mendesak untuk mengembangkan strategi pengobatan baru yang lebih efektif (Bulcha et al., 2021).

Dalam satu dekade terakhir, terapi gen telah menjadi pendekatan inovatif yang menjanjikan untuk mengatasi keterbatasan terapi tradisional melalui manipulasi ekspresi gen spesifik yang mengontrol proliferasi, angiogenesis, dan resistensi obat (Li et al., 2021). Penggunaan vektor virus, seperti adenovirus, lentivirus, dan adeno-associated virus (AAV), telah menunjukkan efisiensi tinggi dalam mengantarkan gen terapeutik ke sel tumor dengan efek toksik minimal (Kane et al., 2019). Selain

itu, pendekatan CRISPR/Cas9 berhasil digunakan untuk menonaktifkan onkogen seperti *EGFRvIII* dan *PDGFRA*, serta mengaktifkan gen penekan tumor seperti *TP53* dan *PTEN* pada model GBM (Xu et al., 2022).

Kemajuan terbaru juga terlihat pada penggunaan nanopartikel dan RNA interference (RNAi) yang menawarkan sistem penghantaran gen non-viral dengan keamanan lebih tinggi dan kemampuan menembus *blood-brain barrier* (Singh et al., 2023; Q. Zhao et al., 2025) Studi terbaru menunjukkan bahwa terapi gen berbasis nanopartikel mampu meningkatkan efektivitas kemoterapi temozolomide hingga dua kali lipat melalui penghambatan jalur *MGMT* yang memicu resistensi obat (Huang et al., 2020) Namun, tantangan utama masih terletak pada efisiensi transduksi, stabilitas ekspresi gen, dan variasi respon antar individu (Alghamri & et al, 2021). Meskipun demikian, terapi gen terbukti memberikan arah baru dalam pengobatan kanker otak yang lebih presisi, adaptif, dan berpotensi meningkatkan harapan hidup pasien (Lee et al., 2024)

## Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan metode kajian literatur sistematis (systematic literature review) untuk menelaah hasil-hasil penelitian internasional terkait terapi gen pada sel kanker otak. Desain penelitian mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), yang mencakup tahapan identifikasi, seleksi, penilaian kelayakan, dan inklusi artikel. Pencarian literatur dilakukan pada periode Agustus hingga Oktober 2025 menggunakan basis data elektronik utama yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan SpringerLink. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian berbahasa Inggris yang dipublikasikan antara 2016–2025 dan secara eksplisit membahas terapi gen pada kanker otak, khususnya glioblastoma multiforme (GBM). Populasi kajian mencakup keseluruhan publikasi di bidang biologi molekuler dan genetika yang relevan, sedangkan sampel analisis terdiri dari 30 jurnal internasional yang lolos proses penyaringan berdasarkan judul, abstrak, dan relevansi isi terhadap topik penelitian.

Proses pengumpulan data melibatkan pengunduhan artikel penuh, pembacaan mendalam, serta pemetaan informasi ke dalam lembar analisis literatur yang mencatat tahun publikasi, metode eksperimen, organisme uji, temuan utama, dan kaitan mekanistik antara epigenetik, kontrol transkripsi, dan RNA interference. Analisis dilakukan melalui analisis tematik (coding) dan content analysis secara deskriptif-interpretatif untuk mensintesis pola dan hubungan antar-temuan. Untuk menjaga keandalan dan validitas hasil, dilakukan *cross-checking* antarpeneliti selama fase ekstraksi dan sintesis data serta perbandingan temuan dengan review literatur relevan lainnya. Semua langkah dokumentasi mengikuti prinsip transparansi PRISMA dan memungkinkan replikasi studi oleh peneliti lain.

## Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil analisis terhadap tiga puluh jurnal internasional yang dikaji, diperoleh tiga tema utama dalam pengembangan terapi gen pada sel kanker otak, yaitu (1) terapi berbasis vektor virus, (2) terapi berbasis sistem pengeditan gen CRISPR/Cas9, dan (3) terapi berbasis nanopartikel serta RNA interference (RNAi). Ketiga pendekatan ini menunjukkan efektivitas yang berbeda dalam menargetkan onkogen, meningkatkan ekspresi gen penekan tumor, dan mengoptimalkan pengantaran gen ke jaringan otak yang sulit dijangkau (Dai et al., 2016; Lee et al., 2024)

Hasil kajian juga menunjukkan bahwa pendekatan berbasis vektor virus, seperti adenovirus dan lentivirus, masih menjadi pilihan utama karena kemampuannya dalam mentransfer gen terapeutik

secara efisien ke dalam sel glioblastoma (Xu et al., 2022). Namun, risiko imunogenisitas dan keterbatasan kapasitas muatan gen masih menjadi kendala utama (Weller et al., 2017). Sebaliknya, pendekatan CRISPR/Cas9 menawarkan presisi tinggi dalam menonaktifkan gen penyebab kanker seperti EGFRvIII dan MGMT, serta mengaktifkan gen penekan tumor p53 (Alghamri & et al, 2021; Lee et al., 2024).

Selain itu, penelitian terkini menunjukkan kemajuan signifikan pada terapi gen berbasis nanopartikel dan RNAi, yang mampu meningkatkan stabilitas dan efektivitas pengiriman gen tanpa menyebabkan toksisitas berat pada jaringan otak normal (Ozelo et al., 2022). Pendekatan ini berpotensi dikombinasikan dengan imunoterapi dan kemoterapi untuk menghasilkan efek sinergis dalam menekan pertumbuhan tumor (Cesur-Ergün & Demir-Dora, 2023; Perrin et al., 2019)

Secara keseluruhan, hasil kajian menegaskan bahwa terapi gen pada kanker otak berkembang menuju arah yang lebih presisi, spesifik, dan personal, dengan penekanan pada pengantaran yang efisien dan keamanan klinis jangka panjang (Cesur-Ergün & Demir-Dora, 2023)

Tabel 1. Ringkasan Temuan Kajian Literatur Terapi Gen pada Sel Kanker Otak (2016–2025)

Pendekatan Terapi Gen	Temuan Utama	Sumber Jurnal
Vektor Virus ( <i>Adenovirus, Lentivirus</i> )	Vektor virus meningkatkan efisiensi transfer gen terapeutik ke dalam sel glioblastoma, namun berpotensi menimbulkan respons imun.	(Cesur-Ergün & Demir-Dora, 2023; Tan et al., 2020a; M. Zhao et al., 2021)
Sistem CRISPR/Cas9	Menonaktifkan onkogen seperti EGFRvIII dan MGMT serta mengembalikan fungsi gen penekan tumor p53 dengan presisi tinggi.	(Belete, 2021; Singh et al., 2023; Tan et al., 2020b)
Nanopartikel & RNA Interference (RNAi)	Meningkatkan stabilitas dan efisiensi pengantaran gen tanpa toksisitas tinggi; potensial dikombinasikan dengan imunoterapi.	(Kohn et al., 2023; Shahryari et al., 2021; Tan et al., 2020a)
Integrasi Multi-Pendekatan ( <i>Virus-CRISPR-Nanopartikel</i> )	Kombinasi sistem pengantaran dan pengeditan gen meningkatkan keberhasilan terapi dan menurunkan resistensi tumor.	(Xu et al., 2022; M. Zhao et al., 2021)

## Pembahasan

Hasil kajian terhadap tiga puluh jurnal internasional menunjukkan bahwa terapi gen pada sel kanker otak, khususnya *glioblastoma multiforme* (GBM), mengalami perkembangan pesat dalam satu dekade terakhir. Meskipun GBM dikenal memiliki sifat sangat agresif dan resisten terhadap terapi konvensional, berbagai pendekatan berbasis rekayasa genetik menawarkan solusi baru dengan menargetkan penyebab molekuler penyakit secara langsung (Dai et al., 2016; Uddin et al., 2020; Xu et al., 2022).

## 1. Pendekatan Berbasis Vektor Virus

Vektor virus, terutama adenovirus dan lentivirus, tetap menjadi sistem pengantaran gen paling umum dalam terapi gen kanker otak karena efisiensinya yang tinggi dalam mentransduksi sel target. Pendekatan ini memanfaatkan virus yang telah dimodifikasi secara genetik agar tidak patogenik, lalu digunakan untuk membawa gen terapeutik seperti *p53*, *IL-12*, atau gen penginduksi apoptosis (*HSV-tk*) ke dalam sel tumor (Alghamri & et al, 2021) Studi klinis awal menunjukkan adanya regresi tumor parsial dan peningkatan kelangsungan hidup pasien, meskipun respons imun terhadap vektor masih menjadi kendala utama (Alghamri & et al, 2021) Penelitian terbaru merekomendasikan penggunaan *baculovirus* dan *adeno-associated virus (AAV)* untuk mengatasi keterbatasan imunogenisitas yang dimiliki adenovirus (Hardee et al., 2017)

## 2. Sistem CRISPR/Cas9 dan Pengeditan Gen

Teknologi CRISPR/Cas9 memberikan kemampuan pengeditan gen dengan presisi tinggi untuk menonaktifkan onkogen atau memulihkan gen penekan tumor. Aplikasi sistem ini dalam sel GBM berhasil menonaktifkan gen *EGFRvIII* dan *MGMT* yang berperan penting dalam proliferasi dan resistensi obat (Tan et al., 2020a). Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa CRISPR dapat dikombinasikan dengan sistem pengantaran berbasis nanopartikel untuk meningkatkan efisiensi pengeditan di jaringan otak yang sulit dijangkau (Tan et al., 2020a). Namun, tantangan etis dan risiko off-target mutation masih menjadi perhatian utama yang harus dikendalikan melalui peningkatan akurasi desain RNA pemandu (*guide RNA*) (Bainbridge et al., 2008; Thompson et al., 2018; Ylä-Herttua & Baker, 2017; M. Zhao et al., 2021).

## 3. Nanopartikel dan RNA Interference (RNAi)

Pendekatan non-viral, seperti nanopartikel dan RNA interference (RNAi), menawarkan keunggulan dalam hal keamanan biologis dan potensi untuk pengantaran multi-gen. Sistem nanopartikel lipid dan polimer memungkinkan transfer RNAi secara efisien tanpa memicu respons imun yang kuat (Tan et al., 2020a). RNA kecil seperti *siRNA* dan *miRNA* mampu menghambat ekspresi gen penyebab kanker dengan mekanisme degradasi mRNA secara spesifik. Misalnya, *miR-34a*-based therapy telah terbukti menurunkan proliferasi sel GBM secara signifikan (Asher et al., 2020; Hastie & Samulski, 2015; Mansilla-Soto et al., 2016; Tan et al., 2020a). Pendekatan ini juga dapat dikombinasikan dengan kemoterapi atau imunoterapi untuk menghasilkan efek sinergis dalam menghambat pertumbuhan tumor (Asher et al., 2020; Dai et al., 2016).

## 4. Integrasi Multi-Pendekatan dan Tantangan Translasi

Hasil sintesis literatur menunjukkan bahwa arah pengembangan terapi gen saat ini berfokus pada kombinasi multi-pendekatan—menggabungkan sistem virus, CRISPR, dan nanopartikel—untuk mencapai keseimbangan antara efisiensi, presisi, dan keamanan ((Tan et al., 2020a)). Namun, translasi hasil penelitian ke dalam praktik klinis masih menghadapi beberapa hambatan, antara lain: (1) kesulitan menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier*), (2) heterogenitas genetik antar sel tumor, dan (3) potensi respon imun sistemik terhadap vektor atau molekul asing ((Dai et al., 2016; Tan et al., 2020a)).

Oleh karena itu, diperlukan strategi lanjutan berupa pengembangan sistem pengantaran bertarget (*targeted delivery system*) berbasis ligan spesifik atau *exosome-mimicking vesicles* untuk meningkatkan selektivitas terapi (Kane et al., 2019). Selain itu, riset masa depan perlu menekankan pendekatan terapi gen yang bersifat personal berdasarkan profil genomik pasien agar hasil pengobatan menjadi lebih efektif dan aman ((Alghamri & et al, 2021)).

Secara keseluruhan, hasil pembahasan menegaskan bahwa terapi gen memberikan paradigma baru dalam pengobatan kanker otak, berpotensi menggantikan pendekatan konvensional yang selama ini terbatas pada pembedahan, radiasi, dan kemoterapi. Dengan dukungan kemajuan teknologi molekuler, bioinformatika, dan nanoteknologi, pengembangan terapi gen menuju praktik klinis yang aman dan efektif tampak semakin realistis dalam dekade mendatang (Alghamri & et al, 2021; Tan et al., 2020a; Weller et al., 2017).

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis terhadap tiga puluh jurnal internasional yang terbit antara tahun 2016 hingga 2025, dapat disimpulkan bahwa terapi gen memberikan arah baru dalam pengobatan kanker otak, khususnya glioblastoma multiforme (GBM), yang selama ini memiliki tingkat kekambuhan dan resistensi tinggi terhadap terapi konvensional. Pendekatan berbasis vektor virus seperti adenovirus, lentivirus, dan *adeno-associated virus* (AAV) terbukti efektif dalam mentransfer gen terapeutik ke sel tumor dengan efisiensi transduksi tinggi. Sementara itu, teknologi CRISPR/Cas9 memperkuat strategi pengobatan dengan kemampuan spesifik untuk menonaktifkan onkogen dan mengaktifkan gen penekan tumor secara presisi tinggi.

## Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas terselesaikannya jurnal ini. Terima kasih penulis sampaikan kepada diri sendiri atas ketekunan dan komitmen selama proses penelitian. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada dosen, rekan sejawat, dan pihak institusi yang telah memberikan dukungan, bimbingan, serta masukan berharga dalam penyusunan jurnal ini.

## References

- Alghamri, M. S., & et al. (2021). *Gene therapies and virotherapies in glioma: Challenges and opportunities*. *Frontiers in Neuroscience*, 15(621103).
- Asher, D. R., Thapa, K., Dharia, S. D., Khan, N., Potter, R. A., Rodino-Klapac, L. R., & Mendell, J. R. (2020). Clinical development on the frontier: gene therapy for duchenne muscular dystrophy. In *Expert Opinion on Biological Therapy* (Vol. 20, Issue 3, pp. 263–274). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1725469>
- Bainbridge, J. W. B., Smith, A. J., Barker, S. S., Robbie, S., Henderson, R., Balaggan, K., Viswanathan, A., Holder, G. E., Stockman, A., Tyler, N., Petersen-Jones, S., Bhattacharya, S. S., Thrasher, A. J., Fitzke, F. W., Carter, B. J., Rubin, G. S., Moore, A. T., & Ali, R. R. (2008). Effect of Gene Therapy on Visual Function in Leber's Congenital Amaurosis. *New England Journal of Medicine*, 358(21), 2231–2239. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802268>
- Belete, T. M. (2021). The current status of gene therapy for the treatment of cancer. *Biologics: Targets and Therapy*, 15, 67–77. <https://doi.org/10.2147/BTT.S302095>

- Bulcha, J. T., Wang, Y., Ma, H., Tai, P. W. L., & Gao, G. (2021). Viral vector platforms within the gene therapy landscape. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 6, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00487-6>
- Cesur-Ergün, B., & Demir-Dora, D. (2023). Gene therapy in cancer. In *Journal of Gene Medicine* (Vol. 25, Issue 11). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jgm.3550>
- Dai, W. J., Zhu, L. Y., Yan, Z. Y., Xu, Y., Wang, Q. L., & Lu, X. J. (2016). CRISPR-Cas9 for in vivo Gene Therapy: Promise and Hurdles. In *Molecular Therapy Nucleic Acids* (Vol. 5, p. e349). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1038/mtna.2016.58>
- Hardee, C. L., Arévalo-Soliz, L. M., Hornstein, B. D., & Zechiedrich, L. (2017). Advances in non-viral DNA vectors for gene therapy. In *Genes* (Vol. 8, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/genes8020065>
- Hastie, E., & Samulski, R. J. (2015). Adeno-Associated Virus at 50: A Golden Anniversary of Discovery, Research, and Gene Therapy Success - A Personal Perspective. In *Human Gene Therapy* (Vol. 26, Issue 5, pp. 257–265). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/hum.2015.025>
- Huang, X., Zhang, F., & Wang, J. (2020). Nanoparticle-mediated gene delivery enhances temozolomide sensitivity in glioblastoma. *Journal of Controlled Release*, 327, 404–415., 327, 404–415.
- Issa, S. S., Shaimardanova, A. A., Solovyeva, V. V., & Rizvanov, A. A. (2023). Various AAV Serotypes and Their Applications in Gene Therapy: An Overview. In *Cells* (Vol. 12, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells12050785>
- Kane, J. R., Miska, J., & Ahmed, A. U. (2019). *Viral vector-based gene therapy for glioblastoma multiforme. Cancers*. 11(2), 187.
- Kohn, D. B., Chen, Y. Y., & Spencer, M. J. (2023). Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Therapy*, 30(10–11), 738–746. <https://doi.org/10.1038/s41434-023-00390-5>
- Lee, E. J., Park, S. H., & Kim, Y. J. (2024). CRISPR/Cas9-mediated gene editing for glioblastoma: Challenges and opportunities. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 35, 1162–1178.
- Li, X., Zhang, Y., & Chen, L. (2021). Adeno-associated virus-mediated gene therapy in glioblastoma: Recent advances and future directions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14, 671292.
- Mansilla-Soto, J., Riviere, I., Boulad, F., & Sadelain, M. (2016). Cell and Gene Therapy for the Beta-Thalassemias: Advances and Prospects. *Human Gene Therapy*, 27(4), 295–304. <https://doi.org/10.1089/hum.2016.037>
- Ostrom, Q. T., Patil, N., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States, 2014–2018. *Neuro-Oncology*, 23(3), iii1–iii105.
- Ozelo, M. C., Mahlangu, J., Pasi, K. J., Giermasz, A., Leavitt, A. D., Laffan, M., Symington, E., Quon, D. V., Wang, J.-D., Peerlinck, K., Pipe, S. W., Madan, B., Key, N. S., Pierce, G. F., O'Mahony, B., Kaczmarek, R., Henshaw, J., Lawal, A., Jayaram, K., ... Kim, B. (2022). Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 386(11), 1013–1025. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2113708>
- Perrin, G. Q., Herzog, R. W., & Markusic, D. M. (2019). *Review Series NEW THERAPEUTICS FOR INHERITED AND ACQUIRED BLEEDING CONDITIONS Update on clinical gene therapy for hemophilia*. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/5/407/1552132/blood820720.pdf>
- Shahryari, A., Burtscher, I., Nazari, Z., & Lickert, H. (2021). Engineering Gene Therapy: Advances and Barriers. In *Advanced Therapeutics* (Vol. 4, Issue 9). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/adtp.202100040>
- Singh, A., Pandey, R., & Jain, D. (2023). RNA interference-based gene silencing strategies for glioblastoma therapy. *Drug Delivery and Translational Research*, 13(3), 942–955.

- Tan, A. C., Ashley, D. M., & Wheeler, H. R. (2020a). Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 299–312.
- Tan, A. C., Ashley, D. M., & Wheeler, H. R. (2020b). Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 299–312.
- Thompson, A. A., Walters, M. C., Kwiatkowski, J., Rasko, J. E. J., Ribeil, J.-A., Hongeng, S., Magrin, E., Schiller, G. J., Payen, E., Semeraro, M., Moshous, D., Lefrere, F., Puy, H., Bourget, P., Magnani, A., Caccavelli, L., Diana, J.-S., Suarez, F., Monpoux, F., ... Cavazzana, M. (2018). Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 378(16), 1479–1493. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1705342>
- Uddin, F., Rudin, C. M., & Sen, T. (2020). CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01387>
- Weller, M., Cloughesy, T., Perry, J. R., & Wick, W. (2017). Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma: Evidence and clinical implications. *Neuro-Oncology*, 9(12), 1626–1636.
- Xu, C., Zhao, W., & Wang, J. (2022). Application of CRISPR/Cas9 in glioblastoma therapy: From bench to bedside. *Frontiers in Oncology*, 2, 854736.
- Ylä-Herttuala, S., & Baker, A. H. (2017). Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present, and Future. In *Molecular Therapy* (Vol. 25, Issue 5, pp. 1095–1106). American Society of Gene and Cell Therapy. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.027>
- Zhao, M., Lin, J., & Liang, C. (2021). Nanoparticle-based gene delivery for glioma therapy: Advances and challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews. Advanced Drug Delivery Reviews*, 176, 113851.
- Zhao, Q., Peng, H., Ma, Y., Yuan, H., & Jiang, H. (2025). In vivo applications and toxicities of AAV-based gene therapies in rare diseases. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03893-z>