

Biomarcadores y genes relacionados con el desarrollo del glioblastoma en adultos.

Biomarkers and genes related to the development of glioblastoma in adults.

Jerónimo Arbeláez-Posada^{1,a}.

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Jerónimo Arbeláez Posada

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0006-8105-6197>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: jeronimo.arbelaez@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RESUMEN

El glioblastoma es un tumor del sistema nervioso central (SNC) perteneciente a la familia de los gliomas. Este tumor suele presentar una elevada resistencia a los tratamientos convencionales debido a su alta heterogeneidad celular; por ello, se ha optado por el uso de técnicas diagnósticas avanzadas capaces de aportar información relevante sobre el tumor, los tejidos adyacentes y los biomarcadores relacionados. Precisamente por su gran variabilidad, estos marcadores biológicos constituyen un foco de estudio esencial en los glioblastomas, ya que proporcionan información crucial para conocer el pronóstico y las posibles terapias para el paciente, resultando fundamentales para un abordaje integral de la neoplasia.

Palabras clave: Glioblastoma, biomarcadores, glioma, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Glioblastoma is a central nervous system (CNS) tumor belonging to the glioma family. This tumor typically presents high resistance to conventional treatments due to its high cellular heterogeneity; therefore, the use of advanced diagnostic techniques capable of providing relevant information about the tumor, adjacent tissues, and related biomarkers has been chosen. Precisely because of their great variability, these biological markers constitute an essential focus of study in glioblastomas, as they provide crucial information to determine the prognosis and possible therapies for the patient, making them fundamental for a comprehensive approach to the neoplasm.

Key words: Glioblastoma, biomarkers, glioma, central nervous system.

RECIBIDO: 05 de junio de 2025.

ACEPTADO: 17 de febrero de 2026.

Arbeláez-Posada J. Biomarcadores y genes relacionados con el desarrollo del glioblastoma en adultos. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(2):105-110.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Los gliomas son tumores cerebrales del sistema nervioso central (SNC), siendo el glioblastoma el tipo más común y agresivo. Se trata de una neoplasia cerebral incurable que se caracteriza por su elevada capacidad de invasión, colonización y heterogeneidad celular.^{1,2} Los glioblastomas suelen presentar resistencia a las modalidades terapéuticas convencionales como la radioterapia, la quimioterapia y la resección quirúrgica, lo que dificulta significativamente su tratamiento.^{1,3,4}

El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más frecuente y agresivo en adultos, representando aproximadamente el 49 % de todos los tumores malignos del SNC.⁵⁻⁷ Su incidencia anual global se estima en tres a cuatro casos por cada 100.000 personas, con una mayor prevalencia en hombres y una edad media al diagnóstico de 64 años.^{5,8} La localización más común del glioblastoma corresponde a las regiones supratentoriales del encéfalo, afectando los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital.^{5,8,9}

A pesar de los avances terapéuticos —que incluyen la citorreducción quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia adyuvante con temozolomida—, el pronóstico sigue siendo desfavorable, con una mediana de supervivencia de 12 a 15 meses y una tasa de supervivencia a cinco años inferior al 5%.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA

A nivel genético, el glioblastoma presenta una amplia variedad de alteraciones, entre las que destacan la amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mutaciones variables en el promotor de la telomerasa (TERT) y diversas aberraciones cromosómicas; todos estos factores contribuyen a la marcada resistencia terapéutica que caracteriza a este tumor.¹¹⁻¹³

El microambiente tumoral es fundamental para la progresión del glioblastoma.¹⁴ Células inmunitarias como los macrófagos asociados al tumor (TAM) generan un estado de inflamación crónica que estimula la angiogénesis, la inmunosupresión y la invasión tisular.^{14,15}

Una de las marcas distintivas del glioblastoma es su elevada capacidad para infiltrar el parénquima circundante, lo que hace que su resección quirúrgica completa sea prácticamente imposible.^{16,17} Este patrón infiltrativo responde a múltiples variables, entre las que destaca la presencia de células madre del glioma (glioma stem cells) dentro de la masa tumoral, las cuales poseen una alta capacidad de autorrenovación y diferenciación que promueve el desarrollo y la recurrencia tumoral.^{14,16}

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con glioblastoma pueden presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que destacan: déficits neurológicos focales, disfunción cognitiva, cefalea, crisis epilépticas, afectación de pares craneales y signos de hipertensión intracraneal como diplopía y náuseas, entre otros.¹⁸⁻²¹ Diversos estudios han demostrado una posible correlación entre las manifestaciones clínicas iniciales y la tasa de supervivencia del paciente, actuando también como indicadores de la progresión tumoral.^{18,22}

AYUDAS DIAGNÓSTICAS

Las técnicas avanzadas de resonancia magnética (RM) son fundamentales para el diagnóstico preciso de las neoplasias del SNC. La imagen ponderada por difusión (DWI) evalúa la integridad celular mediante la medición del movimiento browniano de las moléculas de agua en el tejido; esta técnica ha mostrado eficacia para determinar el grado tumoral, la infiltración peritumoral y los cambios asociados al tratamiento en el glioblastoma.^{23,24}

Por otro lado, la imagen por tensor de difusión (DTI) es útil para caracterizar la microarquitectura celular. Esta técnica, a partir de datos de difusión, realiza un modelado tensorial capaz de cuantificar la anisotropía fraccional y la difusividad.²³ La DTI suele emplearse en la planificación preoperatoria, ya que permite evaluar la integridad de los tractos de sustancia blanca en las regiones peritumorales, aspecto crucial para delimitar la infiltración tumoral del glioblastoma.^{23,25}

La resonancia magnética funcional (RMF) también se utiliza ampliamente en el abordaje de los tumores del SNC. Esta técnica mide de forma indirecta la actividad neuronal mediante la señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD).^{23,26} La señal BOLD evalúa la transición entre hemoglobina oxigenada y desoxigenada en la vasculatura de la sustancia gris, permitiendo valorar la integridad funcional y los cambios vasculares en estructuras elocuentes adyacentes al tumor.^{23,26,27}

La biopsia líquida constituye una de las herramientas diagnósticas que mayor relevancia ha adquirido en los últimos años debido a su alta precisión y carácter mínimamente invasivo en comparación con las biopsias tisulares convencionales.^{28,29} Esta técnica consiste en la obtención de información diagnóstica mediante la detección de biomarcadores moleculares específicos en diversos fluidos corporales. En el caso del glioblastoma, la biopsia líquida facilita la identificación de biomarcadores tumorales, el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la evaluación de la respuesta terapéutica.²⁸⁻³⁰

Gracias a los continuos avances en las técnicas de neuroimagen diagnóstica, resulta cada vez más accesible obtener información precisa para el diagnóstico efectivo de neoplasias complejas como el glioblastoma.²³

AYUDAS DIAGNÓSTICAS ENFOCADAS EN PRUEBAS MOLECULARES

Para la caracterización de los gliomas se recurre al uso de diversas pruebas moleculares capaces de identificar marcadores tumorales y alteraciones en el microambiente.³¹ Los biosensores colorimétricos son ensayos moleculares ampliamente utilizados debido a su accesibilidad y bajo costo; sin embargo, suelen caracterizarse por una menor especificidad.³³ Esta técnica se basa en virajes de color producidos por distintas reacciones químicas, tales como la oxidación mediada por peroxidasas o mecanismos análogos.³⁴ En el contexto del glioblastoma, se emplean para detectar marcadores específicos y orientar el diagnóstico.³¹ Actualmente, la tecnología de estas pruebas se optimiza mediante la incorporación de nanopartículas que incrementan su especificidad.^{23,31}

Los biosensores electroquímicos son herramientas moleculares con un uso creciente en el diagnóstico de múltiples patologías debido a su alta versatilidad. Esta técnica se fundamenta en la detección de señales electroquímicas para el diagnóstico oncográfico. En el caso de los gliomas, se utiliza un tipo de biosensor capaz de medir variaciones en la corriente eléctrica para el reconocimiento de biomarcadores específicos. Por su precisión, eficiencia e invasividad mínima, los biosensores electroquímicos adquieren cada vez mayor relevancia en el diagnóstico del glioblastoma.³¹

La espectroscopia Raman es una técnica analítica basada en la dispersión inelástica de la luz al interactuar con el tejido, lo que permite conocer sus propiedades biomoleculares.³¹ En el diagnóstico de los gliomas, esta técnica contribuye a la detección de biomarcadores específicos y a la diferenciación histológica entre distintos tipos de gliomas. Dichas características han favorecido la implementación progresiva de esta herramienta diagnóstica.^{31,32}

Los biosensores ópticos cobran cada vez mayor relevancia en el diagnóstico clínico debido a su rapidez y alta precisión, permitiendo obtener información tisular en tiempo real. Estos dispositivos aprovechan las propiedades de la luz para caracterizar los tejidos, existiendo diversas variantes según el requerimiento clínico. En el glioblastoma, los biosensores ópticos resultan de gran utilidad para diferenciar el tejido tumoral del peritumoral, lo que facilita la delimitación del área de tratamiento. Por lo tanto, constituyen una tecnología prometedora que aporta información relevante para el manejo de los tumores del SNC.^{31,32}

BIOMARCADORES Y GENES RELACIONADOS

Según la definición del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), “un biomarcador es una molécula biológica presente en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos que indica un proceso normal o anormal, una condición o una enfermedad”.³⁶ Los biomarcadores son fundamentales en la evaluación del glioblastoma, ya que pue-

den indicar la progresión tumoral y la predisposición genética a ciertos tipos de neoplasias.^{36,37} En la Tabla 1 se resumen algunos de los principales biomarcadores estudiados.

CONCLUSIONES

El glioblastoma constituye uno de los tumores del SNC de mayor complejidad terapéutica. Esto responde a su fisiopatología multifacética, caracterizada por una rápida proliferación celular, una marcada heterogeneidad intratumoral y una elevada capacidad infiltrativa. Debido a ello, su presentación clínica es heterogénea —variando desde cefalea inespecífica hasta déficits neurológicos focales o cognitivos—, lo que suele retrasar el diagnóstico oportuno y ensombrece el pronóstico.

Las herramientas diagnósticas convencionales, como la resonancia magnética estructural, continúan siendo pilares fundamentales. Sin embargo, el desarrollo tecnológico ha impulsado la integración de modalidades avanzadas de alta precisión como la RMF, la DTI y la biopsia líquida. Gracias a estas innovaciones, se ha logrado optimizar el diagnóstico precoz y certero de diversas neoplasias del SNC, incluido el glioblastoma. Asimismo, es preciso destacar el papel determinante de las pruebas moleculares. Desde alternativas accesibles como los biosensores colorimétricos hasta metodologías avanzadas como la espectroscopia Raman, estas herramientas han demostrado una gran utilidad para caracterizar el tejido tumoral. Además, permiten identificar biomarcadores específicos, esenciales para la clasificación integrada de los tumores cerebrales.

Los biomarcadores han demostrado un alto valor diagnóstico y pronóstico en el glioblastoma, siendo los más estudiados IDH, MGMT, TERT y EGFR. Cada uno de estos marcadores aporta información clave sobre la biología tumoral y permite predecir la respuesta a esquemas quimioterapéuticos como la temozolomida, consolidándose como elementos indispensables para la personalización del tratamiento.

Para concluir, resulta imperativo continuar investigando el impacto clínico de los biomarcadores en el glioblastoma. Su caracterización no solo permite perfeccionar la estratificación pronóstica, sino que también consolida las bases para el desarrollo de terapias dirigidas que optimicen el manejo del paciente.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IGA)

El autor declara que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

Tabla 1. Biomarcadores y su importancia

Biomarcador	Importancia
Isocitrato deshidrogenasa (IDH)	- La IDH es una enzima que participa en el ciclo de Krebs además, es un importante protector contra la senescencia celular replicativa. La IDH es fundamental para la clasificación de los gliomas.³⁸ Pacientes con mutación en IDH suelen tener un mejor pronóstico de supervivencia en comparación con los pacientes con gliomas de tipo salvaje de IDH.^{38,39} - Los glioblastomas con tipo salvaje de IDH suelen aparecer en pacientes mayores de 50 años, suelen ser de mal pronóstico y difícil tratamiento.^{38,39} - Por otro lado, el glioblastoma con mutación en IDH suele ser más común en adultos jóvenes y, suelen ser secundarios a la evolución de un glioma de grado menor preexistente.^{38,39}
MGMT	- Este gen se ubica en el cromosoma 10q26 y codifica para una proteína de reparación del ADN, esta proteína juega un rol fundamental en la reparación del daño por aductos alquilados.⁴⁰ - Cuando ocurre una metilación del gen MGMT este se inactiva causando que ciertos daños en el ADN se vuelvan irreversibles.⁴¹ Es indicativo de buen pronóstico ya que fármacos alquilantes como la temozolamida tienen un mayor efecto.^{34,35,41} Glioblastoma acompañado de mutación en IDH y MGMT muestran mejor pronóstico que pacientes con solo uno de estos biomarcadores.^{34,41}
Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	El EGFR es un receptor transmembrana con actividad tirosina quinasa.^{42,43} Este receptor actúa en varias vías de señalización que inhiben la apoptosis, promueven la supervivencia celular y promueven la proliferación celular.^{40,42,43} Estas vías de señalización pueden causar disminución en la efectividad de la temozolamida.^{40,42,43} Esto suele ser causado por una mutación en el gen que codifica para la EGFR ubicado en el cromosoma 7p12.^{40,43}
Telomerasa transcriptasa inversa (TERT)	- La TERT es un complejo enzimático capaz de extender los telómeros a partir de una molécula de ARN nativa como plantilla.^{44,45,46} Mutaciones en el TERT reactivan la telomerasa evitando el acortamiento de los telómeros. En glioblastoma con IDH de tipo salvaje, una mutación en el TERT suele ser indicativo de un pronóstico desfavorable.^{40,44,45} - Este tipo de biomarcador suele estar muy presente en pacientes con glioblastoma, por esto uno de los posibles enfoques terapéuticos en este caso es la inactivación del TERT, sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado la eficacia clínica de muchos de los tratamientos con este enfoque.^{40,44,45}
Mecanismo de error de apareamiento (MMR)	La función del MMR es corregir sustituciones de bases y demás errores generados durante la replicación del ADN. Mutaciones en el MMR están relacionadas con la inestabilidad microsatelital.^{47,48}
TP53	- El gen TP53 está ubicado en el cromosoma 17q13.1, este codifica la proteína p53 fundamental para la regulación del ciclo celular, apoptosis y respuesta al daño en el ADN.⁴⁹ - En el 78% de pacientes con glioblastoma suele presentarse mutaciones en la TP53. La acumulación de p53 mutada es una característica central en las células tumorales.^{40,49}
Pérdida de heterocigosidad (LOH)	- La LOH es un evento genético que suele afectar genes supresores de tumores como el TP53 y el PTEN, esto causa una reducción de la capacidad del organismo para protegerse de la tumorigénesis.^{40,50} - La LOH en glioblastomas suelen observarse en los cromosomas 7, 9p, 10, 17p, 19q y 22, la LOH en 10q23 está presente en un 70% de los glioblastomas primarios.⁴⁰

REFERENCIAS

- Gisina A, Kholodenko I, Kim Y, Abakumov M, Lupatov A, Yarygin K. Glioma Stem Cells: Novel Data Obtained by Single-Cell Sequencing. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22):14224. DOI: 10.3390/ijms232214224.
- Massagué J, Ganesh K. Metastasis-Initiating Cells and Ecosystems. *Cancer Discov.* 2021; 11(4):971-94. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0010.
- Venkataramani V, Yang Y, Schubert MC, Reyhan E, Tetzlaff SK, Wißmann N, *et al.* Glioblastoma hijacks neuronal mechanisms for brain invasion. *Cell.* 2022; 185(16):2899-917.e31. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.054.
- Sathe A, Grimes SM, Lau BT, Chen J, Suarez C, Huang RJ, *et al.* Single-Cell Genomic Characterization Reveals the Cellular Reprogramming of the Gastric Tumor Microenvironment. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(11):2640-53. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3231.
- Han H, Du A, Li J, Han H, Feng P, Zhu Y, *et al.* Transitioning from molecular methods to therapeutic methods: An in-depth analysis of glioblastoma (Review). *Oncol Rep.* 2025; 53(4):48. DOI: 10.3892/or.2025.8881.
- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-18. *Neuro Oncol.* 2021; 23(12 Suppl 2):iii1-iii105. DOI: 10.1093/neuonc/noab200.
- Karipidis K, Baaken D, Loney T, Blettner M, Brzozek C, Elwood M, *et al.* The effect of exposure to radiofrequency fields on cancer risk in the general and working population: A systematic review of human observational studies - Part I: Most researched outcomes. *Environ Int.* 2024; 191:108983. doi: 10.1016/j.envint.2024.108983.
- Ungan G, Pons-Escoda A, Ulinic D, Arús C, Ortega-Martorell S, Olier I, *et al.* Early pseudoprogression and progression lesions in glioblastoma patients are both metabolically heterogeneous. *NMR Biomed.* 2024; 37(4):e5095. DOI: 10.1002/nbm.5095.
- Yi GZ, Zhang HY, Que TS, Qu SQ, Li ZY, Qi ST, *et al.* Identification of the clinical and genetic characteristics of gliomas with gene fusions by integrated genomic and transcriptomic analysis. *Eur J Med Res.* 2025; 30(1):49. DOI: 10.1186/s40001-025-02306-y.
- Thornton ZA, Andrews LJ, Zhao H, Zheng J, Paternoster L, Robinson JW, *et al.* Brain multi-omic Mendelian randomisation to identify novel drug targets for gliomagenesis. *Hum Mol Genet.* 2025; 34(2):178-92. DOI: 10.1093/hmg/ddae168.
- Shen Y, Thng DKH, Wong ALA, Toh TB. Mechanistic insights and the clinical prospects of targeted therapies for glioblastoma: a comprehensive review. *Exp Hematol Oncol.* 2024; 13(1):40. DOI:10.1186/s40164-024-00512-8.
- Chen W, Wang Y, Zhao B, Liu P, Liu L, Wang Y, *et al.* Optimal Therapies for Recurrent Glioblastoma: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021; 11:641878. DOI: 10.3389/fonc.2021.641878.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8):1231-51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- Alorfi NM, Ashour AM, Alharbi AS, Alshehri FS. Targeting inflammation in glioblastoma: An updated review from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(21):e38245. DOI: 10.1097/MD.00000000000038245.
- Wu Q, Berglund AE, Etame AB. The Impact of Epigenetic Modifications on Adaptive Resistance Evolution in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2021 22(15):8324. DOI: 10.3390/ijms22158324.
- Gilard V, Tebani A, Dabaj I, Laquerrière A, Fontanilles M, Derrey S, *et al.* Diagnosis and Management of Glioblastoma: A Comprehensive Perspective. *J Pers Med.* 2021; 11(4):258. DOI:10.3390/jpm11040258.
- Mikkelsen VE, Solheim O, Salvesen Ø, Torp SH. The histological representativeness of glioblastoma tissue samples. *Acta Neurochir (Wien).* 2021; 163(7):1911-20. doi: 10.1007/s00701-020-04608-y.
- Bruhn H, Tavelin B, Rosenlund L, Henriksson R. Do presenting symptoms predict treatment decisions and survival in glioblastoma? Real-world data from 1458 patients in the Swedish brain tumor registry. *Neurooncol Pract.* 2024; 11(5):652-9. DOI: 10.1093/nop/npae036.
- Mrowczynski OD, Yang AL, Liao J, Rizk E. The Potential of Glioblastoma Patient Symptoms to Diagnose and Predict Survival. *Cureus.* 2021; 13(7):e16675. DOI: 10.7759/cureus.16675.
- Wang ZL, Zhang CB, Liu YQ, Wang Z, Jiang T. Peripheral blood test provides a practical method for glioma evaluation and prognosis prediction. *CNS Neurosci Ther.* 2019; 25(8):876-83. DOI: 10.1111/cns.13120.
- Lassman AB, Wen PY, van den Bent MJ, Plotkin SR, Walenkamp AME, Green AL, *et al.* A Phase II Study of the Efficacy and Safety of Oral Selinexor in Recurrent Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(3):452-60. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2225.
- Bruhn H, Blystad I, Milos P, Malmström A, Dahle C, Vrethem M, *et al.* Initial cognitive impairment predicts shorter survival of patients with glioblastoma. *Acta Neurol Scand.* 2022; 145(1):94-101. DOI:10.1111/ane.13529.
- Bernstock JD, Gary SE, Klinger N, Valdes PA, Ibn Essayed W, Olsen HE, *et al.* Standard clinical approaches and emerging modalities for glioblastoma imaging. *Neurooncol Adv.* 2022; 4(1):vdac080. DOI: 10.1093/oaajnl/vdac080.
- Ye Z, Gary SE, Sun P, Mustafi SM, Glenn GR, Yeh FC, *et al.* The impact of edema and fiber crossing on diffusion MRI metrics assessed in an ex vivo nerve phantom: Multi-tensor model vs. diffusion orientation distribution function. *NMR Biomed.* 2021; 34(1):e4414. DOI: 10.1002/nbm.4414.
- Zukotynski KA, Vajapeyam S, Fahey FH, Kocak M, Brown D, Ricci KI, Onar-Thomas A, *et al.* Correlation of 18F-FDG PET and MRI Apparent Diffusion Coefficient Histogram Metrics with Survival in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Report from the Pediatric

- Brain Tumor Consortium. *J Nucl Med.* 2017; 58(8):1264-9. DOI: 10.2967/jnumed.116.185389.
26. Henderson F, Abdullah KG, Verma R, Brem S. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential. *Neurosurg Focus.* 2020; 48(2):E6. DOI: 10.3171/2019.11.FOCUS19785.
27. Azad TD, Duffau H. Limitations of functional neuroimaging for patient selection and surgical planning in glioma surgery. *Neurosurg Focus.* 2020; 48(2):E12. DOI: 10.3171/2019.11.FOCUS19769.
28. Balana C, Castañer S, Carrato C, Moran T, Lopez-Paradis A, Domenech M, *et al.* Preoperative Diagnosis and Molecular Characterization of Gliomas With Liquid Biopsy and Radiogenomics. *Front Neurol.* 2022; 13:865171. DOI: 10.3389/fneur.2022.865171.
29. Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic - implementation issues and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 18(5):297-312. DOI: 10.1038/s41571-020-00457-x.
30. Gatto L, Franceschi E, Di Nunno V, Tosoni A, Lodi R, Brandes AA. Liquid Biopsy in Glioblastoma Management: From Current Research to Future Perspectives. *Oncologist.* 2021; 26(10):865-78. DOI: 10.1002/onco.13858.
31. Thenuwara G, Curtin J, Tian F. Advances in Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches for Gliomas: A Comprehensive Review. *Sensors (Basel).* 2023; 23(24):9842. doi: 10.3390/s23249842.
32. Wen PY, Stein A, van den Bent M, De Greve J, Wick A, de Vos FYFL, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(1):53-64. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00578-7.
33. McNamara C, Mankad K, Thust S, Dixon L, Limback-Stanic C, D'Arco F, *et al.* 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. *Neuroradiology.* 2022; 64(10):1919-50. DOI: 10.1007/s00234-022-03008-6.
34. Nguyen N, Redfield J, Ballo M, Michael M, Sorenson J, Dibaba D, *et al.* Identifying the optimal cutoff point for MGMT promoter methylation status in glioblastoma. *CNS Oncol.* 2021; 10(3):CNS74. DOI: 10.2217/cns-2021-0002.
35. Patil VM, Menon N, Chatterjee A, Tonse R, Choudhari A, Mahajan A, *et al.* Mebendazole plus lomustine or temozolomide in patients with recurrent glioblastoma: A randomised open-label phase II trial. *EClinicalMedicine.* 2022; 49:101449. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101449.
36. Chiu FY, Yen Y. Imaging biomarkers for clinical applications in neuro-oncology: current status and future perspectives. *Biomark Res.* 2023; 11(1):35. DOI: 10.1186/s40364-023-00476-7.
37. Li YP, Liu Y, Xiao LM, Chen LK, Tao EX, Zeng EM, *et al.* Induction of cancer cell stemness in glioma through glycolysis and the long noncoding RNA HULC-activated FOXM1/AGR2/HIF-1 α axis. *Lab Invest.* 2022; 102(7):691-701. doi: 10.1038/s41374-021-00664-9.
38. Adilay HU, Evran S, Katar S, Ozdemir A, Kayhan A, Avcikurt AS, *et al.* AGR2 Gene Expression in Glioblastoma: A Novel Molecular Potential Target for Diagnosis and Treatment. *Turk Neurosurg.* 2023; 33(2):265-71. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.37436-21.2.
39. Chen X, Liu J, Li Y, Zeng Y, Wang F, Cheng Z, *et al.* IDH1 mutation impairs antiviral response and potentiates oncolytic virotherapy in glioma. *Nat Commun.* 2023; 14(1):6781. DOI: 10.1038/s41467-023-42545-3.
40. Senhaji N, Squalli Houssaini A, Lamrabet S, Louati S, Bennis S. Molecular and Circulating Biomarkers in Patients with Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(13):7474. DOI: 10.3390/ijms23137474.
41. Ashkan K, Baig Mirza A, Soumpasis C, Syrris C, Kalaitzoglou D, Sharma C, *et al.* MGMT Promoter Methylation: Prognostication beyond Treatment Response. *J Pers Med.* 2023; 13(6):999. DOI:10.3390/jpm13060999.
42. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022 12(1):31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
43. Lin B, Ziebro J, Smithberger E, Skinner KR, Zhao E, Cloughesy TF, *et al.* EGFR, the Lazarus target for precision oncology in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2022; 24(12):2035-62. DOI: 10.1093/neuonc/noac204.
44. Wu Y, Zhou J, Zhang J, Tang Z, Chen X, Huang L, *et al.* Pertinence of glioma and single nucleotide polymorphism of TERT, CCDC26, CDKN2A/B and RTEL1 genes in glioma: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13:1180099. DOI: 10.3389/fonc.2023.1180099.
45. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, *et al.* Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers (Basel).* 2022; 14(10):2412. DOI:10.3390/cancers14102412.
46. Arita H, Narita Y, Fukushima S, Tateishi K, Matsushita Y, Yoshida A, *et al.* Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol.* 2013; 126(2):267-76. DOI:10.1007/s00401-013-1141-6.
47. Lin K, Gueble SE, Sundaram RK, Huseman ED, Bindra RS, Herzon SB. Mechanism-based design of agents that selectively target drug-resistant glioma. *Science.* 2022; 377(6605):502-11. DOI: 10.1126/science.abn7570.
48. Yue Q, Wang Z, Shen Y, Lan Y, Zhong X, Luo X, *et al.* Histone H3K9 Lactylation Confers Temozolomide Resistance in Glioblastoma via LUC7L2-Mediated MLH1 Intron Retention. *Adv Sci (Weinh).* 2024; 11(19):e2309290. DOI: 10.1002/advs.202309290.
49. Pratt D, Abdullaev Z, Papanicolau-Sengos A, Ketchum C, Panneer Selvam P, Chung HJ, *et al.* High-grade glioma with pleomorphic and pseudopapillary features (HPAP): a proposed type of circumscribed glioma in adults harboring frequent TP53 mutations and recurrent monosomy 13. *Acta Neuropathol.* 2022; 143(3):403-14. DOI:10.1007/s00401-022-02404-9.
50. Qin T, Mullan B, Ravindran R, Messinger D, Siada R, Cummings JR, *et al.* ATRX loss in glioma results in dysregulation of cell-cycle phase transition and ATM inhibitor radio-sensitization. *Cell Rep.* 2022; 38(2):110216. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110216.