

PREDIKSI PERAN CURCUMINOID PADA CURCUMA LONGA SEBAGAI INHIBITOR GSK-3 TERHADAP PERTUMBUHAN DENTIN TERSIER

PREDICTION OF THE ROLE OF CURCUMINOIDS IN CURCUMA LONGA AS GSK-3 INHIBITORS ON TERTIER DENTIN GROWTH

Naila Robbaniyya Fithriyya¹, Hanifah Nur Syafa¹, Dwi Cinthya Financia¹, Nadya Elsa Cahyaningrum¹, Husni Rama Wijayanti¹, Haidy Lailatun Nabila¹, Salma Kaltsum Kayana¹, Ghaida Humaira Susilo Putri¹, Nurul Hasanah Tanjung¹, Pratiwi Nur Widyaningsih², Ryana Budi Purnama³, Tirta Wardana^{4,*}

¹Mahasiswa Pendidikan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No.1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

²Departemen Konservasi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No.1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

³Ilmu Material dan Teknologi Kedokteran Gigi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No.1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

⁴Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No.1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Karies merupakan penyakit rongga mulut dengan insidensi yang tinggi terjadi di seluruh dunia. Regenerasi dentin tersier belakangan telah banyak dikembangkan sebagai alternatif treatment pada karies. Curcuminoid diketahui memiliki kemampuan menghambat GSK-3 β dalam jalur persinyalan Wnt sehingga mampu mempercepat pembentukan dentin reparatif. Penelitian ini bertujuan mengetahui peran dari curcuminoid sebagai GSK-3 β inhibitor dalam memodulasi pembentukan dentin tersier melalui jalur Wnt. Analisis secara insilico dilakukan dengan menggunakan online database dan software. Pengumpulan data dilakukan melalui Protein Data Bank <https://www.rcsb.org/> dan PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> yang kemudian dilanjutkan dengan Analisis interaksi antara protein dengan senyawa bioaktif melalui website STITCH <http://stitch.embl.de/> dan STRING <https://string-db.org/>. Hasil yang didapatkan protein STK3 yang berikatan dengan curcuminoid memiliki hippo signaling pathway yang menghambat GSK-3 β dalam jalur Wnt. Kesimpulan dari penelitian yaitu Curcuminoid memiliki potensi mempercepat perkembangan dentin tersier.

Kata kunci: Curcuminoid, Curcuma Longa, GSK-3 β inhibitor, Dentin regenerasi

ABSTRACT

Caries is one of the most common oral diseases. Tertiary dentin regeneration has recently been developed as an alternative treatment for caries. Curcuminoids are known to have the ability to inhibit GSK-3 β in the Wnt signalling pathway to accelerate the

formation of reparative dentin. This study aimed to investigate curcuminoids as GSK-3 β inhibitors in modulating tertiary dentin formation through the Wnt pathway. Insilico analysis has been carried out using an online database and software. Data collection is done through the Protein Data Bank <https://www.rcsb.org/> dan PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. The analysis of interactions between proteins and bioactive compounds through the STITCH website <http://stitch.embl.de/> dan STRING <https://string-db.org/>. The results obtained that STK3 protein that binds to curcuminoids has a hippo signalling pathway that inhibits GSK-3 β in the Wnt pathway. The study concludes that curcuminoids have the potential to accelerate the development of tertiary dentin. Keywords: Curcuminoid, Curcuma Longa, GSK-3 β inhibitor, Dentin regeneration

Penulis korespondensi:

Nama: Tirta Wardana

Institusi: Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

Alamat institusi. Jl. Dr. Gumbreg No. 1 Purwokerto, Jawa Tengah Indonesia

Email: tirta.wardana@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Kesehatan dan kebersihan rongga mulut merupakan salah satu indikator dalam menentukan status kesehatan individu. Perawatan untuk menjaga kesehatan gigi dan mulut perlu dilakukan, apabila tidak dirawat dengan baik tidak menutup kemungkinan akan terjadi karies dan penyakit periodontal (Anindita, Kiswaluyo, and Handayani 2018). Berdasarkan data Riskesdas 2018, prevalensi penyakit gigi dan mulut di Indonesia tergolong masih cukup tinggi yaitu 57,6% (Saputra et al. 2021). Salah satu penyakit yang sering timbul adalah karies, terbukti dari rendahnya angka menyikat gigi dengan benar yaitu 2,8%. Karies atau yang dikenal sebagai gigi berlubang adalah penyakit jaringan gigi dengan karakteristik kerusakan jaringan, dimulai dari lapisan email, dentin, dan meluas ke arah pulpa yang dapat menyebabkan rasa sakit, tanggalnya gigi, dan infeksi serta nekrosis gigi (Farges et al. 2015). Karies gigi terbentuk oleh empat faktor, yaitu karbohidrat atau glukosa, mikroorganisme, kondisi rongga mulut dan saliva, serta waktu (Farges et al. 2015).

Perawatan karies gigi secara umum yaitu melakukan restorasi atau penambalan gigi. Baru-baru ini pada tahun 2017 sebuah penelitian oleh King's College London mengemukakan bahwa Tideglusib yaitu salah satu obat Alzheimer dapat menjadi alternatif untuk perawatan gigi berlubang karena berbagai kemampuannya untuk meregenerasi dentin baru pada gigi sehingga memicu remineralisasi (Neves et al. 2017). Mekanisme kerjanya adalah dengan membentuk tersier (reparatif) dentin secara cepat setelah adanya jaringan yang rusak dan pulpa yang terkena. Jaringan yang rusak tersebut akan muncul jalur pensinyalan Wnt/ β -cat dalam jaringan yang merupakan respons awal langsung terhadap kerusakan jaringan dan berperan penting untuk merangsang perbaikan berbasis seluler di semua jaringan dan akan segera aktif (MacDonald, Tamai, and He 2009). Proses pengaktifan tersebut dapat berjalan cepat dengan adanya penghambatan pada GSK-3 yang merupakan salah satu protein kinase yang berperan penting pada proses pensinyalan tersebut. Obat tideglusib memiliki kandungan sintesis ataupun kimia yang memungkinkan terjadinya kontraindikasi ataupun efek samping obat terhadap kondisi sistemik orang yang sehat (Hostiuc et al. 2019; NCT01976065 2013), oleh sebab itu diperlukan alternatif bahan

lain untuk merangsang pembentukan dentin tersier serta memiliki efek samping obat yang minimal.

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki hutan hujan tropis terbesar di dunia dan memiliki potensi sebagai produsen tanaman obat dunia. Sekitar 40.000 jenis tanaman obat yang telah dikenal di dunia, 30.000-nya disinyalir berada di Indonesia (Cahyaningsih, Magos Brehm, and Maxted 2021; Syahdi et al. 2019). Kunyit banyak dibudidayakan di Asia Selatan khususnya di India, Cina Selatan, Taiwan, Indonesia (Jawa), dan Filipina. Kunyit pada umumnya dikonsumsi orang Asia baik sebagai bumbu dapur, jamu, sebagai obat, ataupun kosmetik. Kunyit sangat bermanfaat untuk kesehatan karena fungsinya sebagai anti oksidan, anti inflamasi, anti mikroba, pencegah kanker, dan menurunkan kadar lemak darah dan kolesterol, serta sebagai pembersih darah (Ahmad et al. 2020; Mashhadi et al. 2013; Ramírez-Tortosa et al. 1999).

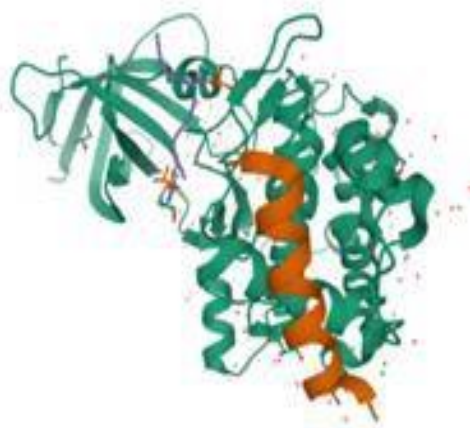
Curcuma longa mengandung bahan aktif berupa cyclokurmin, dihydrokurmin, demethoxykurkumin dan curcuminoid. Curcuminoid terdiri dari curcumin atau 1,7-bis(4hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,6-dion, 10% desmetoksicumin atau 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(4-hidroksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion dan 1-5% bisdesmetoksicurcumin atau 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion (Anisa et al. 2020; Yuan Shan and Iskandar 2018). Kemampuan curcuminoid untuk menghambat GSK-3 telah banyak dilakukan penelitian untuk berbagai macam penyakit. Berdasarkan latar belakang diatas, perlu dilakukan penelitian mengenai pemanfaatan bahan alam berupa senyawa curcuminoid pada Curcuma longa Sebagai GSK-3 Inhibitor yang akan Memodulasi Perkembangan Dentin Tersier dalam Regenerasi Gigi Melalui Jalur Wnt.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan laptop dengan Windows 10 Pro OS 64bit. Prosesor yang digunakan yaitu AMD E1-1200 APU dengan Radeon™ HD Graphics 1.40 GHz. Penelitian ini menggunakan pendekatan bioinformatika guna mempelajari bahan alam dan interaksinya dengan protein dalam tubuh pada proses pembentukan dentin tersier. Model protein Glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3 β) (kode: 4NM5) diperoleh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Selanjutnya, mencari senyawa bioaktif spesifik melalui PubChem database (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), diperoleh senyawa Curcuminoid. Dilanjutkan dengan mencari interaksi antara protein dengan senyawa bioaktif melalui Stitch Version 5.0 website (<http://stitch.embl.de/>). Kemudian mencari pathway yang sesuai pada interaksi antara protein GSK-3 β dengan Curcuminoid dalam pembentukan dentin tersier melalui String website (<https://string-db.org/>) pada bagian KEGG Pathway.

HASIL DAN PEMBAHASAN

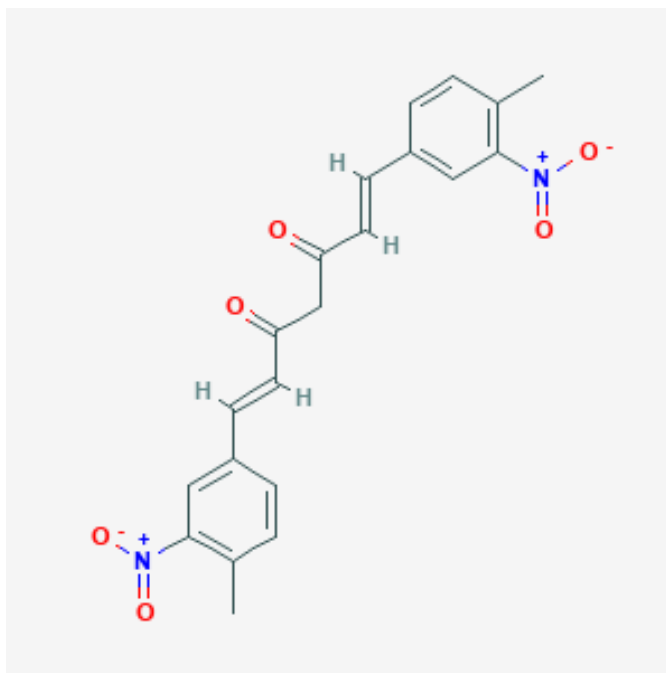
Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) adalah anggota protein kinase yang merupakan sekelompok enzim yang mengkatalisasi transfer dari gugus fosfat dari adenosin trifosfat (ATP) untuk menargetkan substrat (Beurel, Grieco, and Joje 2015; Pandey and DeGrado 2016; Stamos et al. 2014). Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) diekspresikan didalam semua jaringan. Serin atau treonin kinase merupakan contoh GSK-3 yang mentransfer gugus fosfat ke residu serin atau treonin dari substratnya (Doble and Woodgett 2003). Protein kinase berperan mengendalikan hampir semua aspek kehidupan sel dan kematian sel dengan cara mengkatalisis fosforilasi protein berupa proses pasca translasi dalam sel hidup. Struktur GSK dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Analisis struktur protein GSK3 dengan kode 4NMN5 dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>)

Mekanisme fosforilasi yang mengatur proses biologis yang kompleks, termasuk pensinyalan sel, metabolisme (pengaturan glukosa), apoptosis, transportasi seluler, proliferasi, dan komunikasi intraseluler (Martínez-Reyes and Chandel 2020; Sever and Brugge 2015; Ward and Thompson 2012). Peran tambahan GSK-3 dalam proses biologis cenderung diidentifikasi untuk masa depan. Fosforilasi merupakan langkah pengaturan utama yang menginisiasi, meningkatkan, atau menghambat fungsi substrat target. GSK-3 ini merupakan bagian dari jalur pensinyalan Wnt. Perubahan jalur Wnt sebagai respon awal kerusakan jaringan akan mempengaruhi sekresi dentin reaksioner. Dikarenakan, aktivasi Wnt melalui bahan/obat penghambat GSK-3 akan meningkatkan sekresi dentin reaksioner (Birjandi, Suzano, and Sharpe 2020; Neves and Sharpe 2018; Zaugg et al. 2020). Pembentukan dentin tersier terjadi ketika turunan matriks dentin dan produk kerusakan dari pulpa mempengaruhi migrasi sel pulpa (Song et al. 2017). Sel-sel punca mesenkim pulpa gigi akan berdiferensiasi menjadi sel-sel mirip odontoblast baru yang mengeluarkan bentuk dentin tersier (reparatif). Dentin tersier ini akan terbentuk menyerupai pita tipis dentin yang menutup pulpa dari infeksi bakteri.

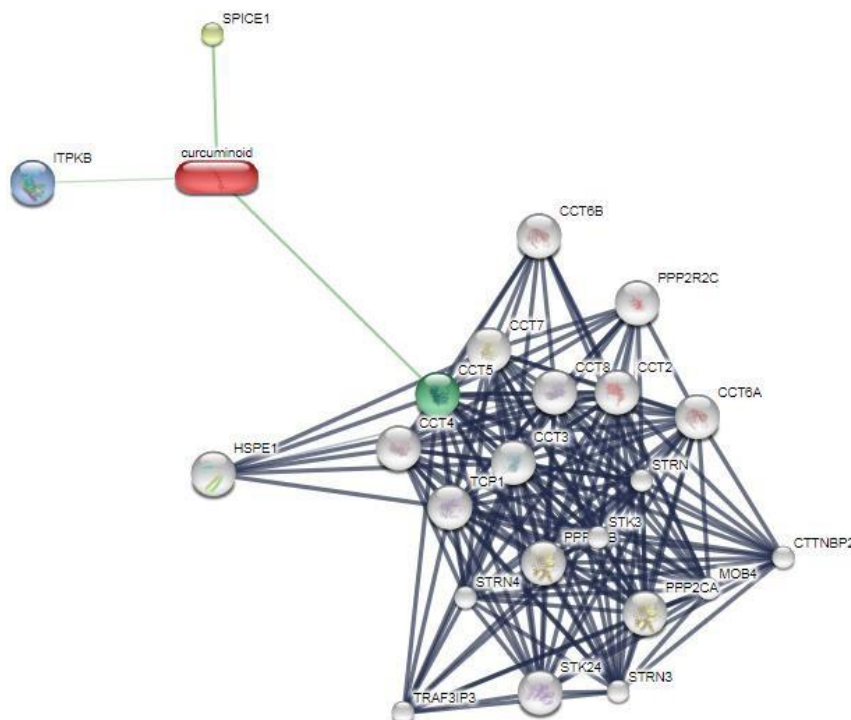
Hasil analisis menggunakan web string diketahui bahwa senyawa bioaktif curcuminoid akan berikatan dengan STK-3 dalam tubuh yang berperan dalam memodulasi pembentukan dentin tersier (Beurel et al. 2015; Stamos et al. 2014). STK-3 atau serin/treonin-protein kinase 3 adalah protein kinase yang berperan dalam respon sel terhadap pengobatan pada pertumbuhan, panas, bahan kimia, atau agen pemicu apoptosis. Aktivasi senyawa ini berguna untuk menahan kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan. Setelah terjadi ikatan curcuminoid dengan STK-3 ini, dapat memunculkan penghambatan GSK-3 dalam jalur pensinyalan Wnt (Da Rocha et al. 2015; Sever and Brugge 2015; Ward and Thompson 2012; Wu and Pan 2010).



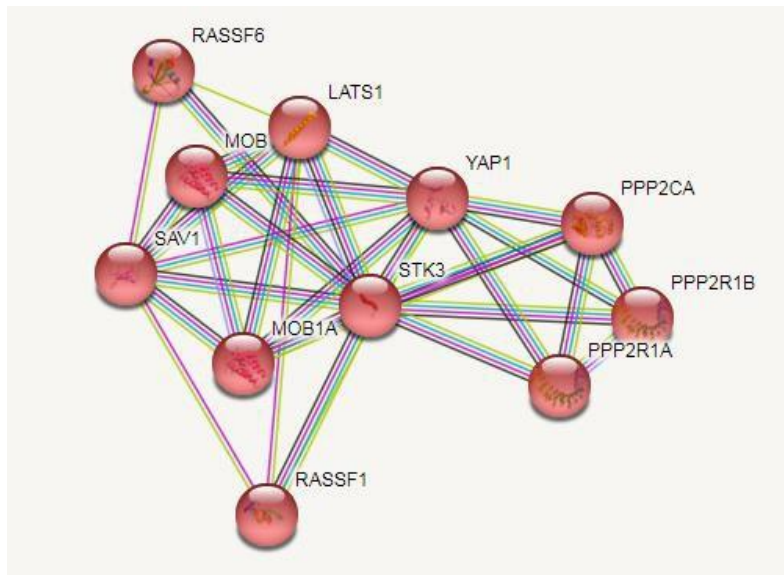
Gambar 2. Analisis struktur kimia curcuminoid menggunakan PubChem database <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Proses pensinyalan Wnt terjadi ketika Wnt mengikat tujuh reseptor transmembran Frizzled (Fzd) dan protein yang berhubungan dengan reseptor lipoprotein (LRP) 5/6 (MacDonald and He 2012). Hal ini akan mengaktifkan protein Disheveled (Dvl). Dvl kemudian mengikat ke terminal C dari Fzd juga merekrut Axin dari kompleks penghancuran β -catenin, yang biasanya terdiri dari Axin, Glikogen Sintase Kinase-3 β (GSK-3 β), dan Adenomatosa Poliposis Coli (APC). Setelah itu, regulator pensinyalan Wnt, salah satunya adalah Tankyrase (TNKS) akan memfosforilasi Axin sehingga dapat dihancurkan oleh sistem proteasome yang berada dimana-mana (MacDonald and He 2012; Wu and Pan 2010). Lalu

β -catenin akan difosforilasi oleh kompleks APC-Axin-GSK- β -catenin khususnya adalah GSK-3 β dan selanjutnya akan melakukan sistem secara normal.



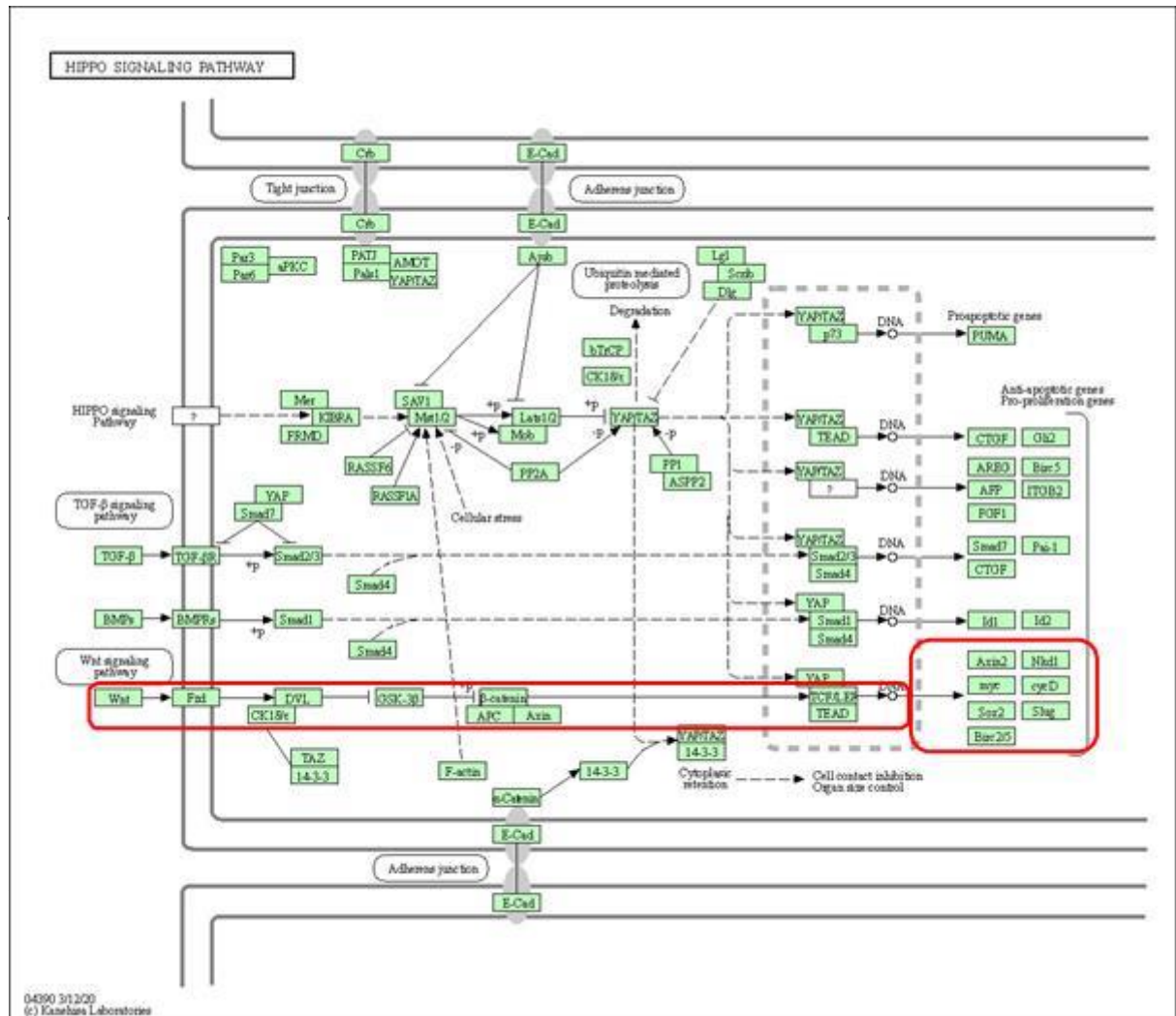
Gambar 3. Struktur Protein Curcuminoid Dengan penggunaan web <http://stitch.embl.de/> dapat diketahui bahwa kandungan curcuminoid berikatan dengan berbagai protein, salah satunya adalah STK3.



Gambar 4. Dengan penggunaan web <https://string-db.org/> untuk mengetahui protein network analysis dari STK3. Didapatkan terdapat total 11 nodes dan 32 edges. Nodes merupakan gambaran protein yang berinteraksi dan edges yang menghubungkan nodes menunjukkan adanya hubungan antar protein.

Berdasarkan analisis KEGG pathways didapatkan adanya *Hippo signaling pathway* yang didalamnya terdapat Wnt signaling pathway. Wnt signaling pathway

didapatkan Wnt yang menginduksi Fzd. Selanjutnya, Fzd dapat menginduksi DVL dan DVL akan menghambat GSK-3 β . GSK-3 β menghambat Beta catenin, APC dan Axin, sehingga menginduksi pembentukan TCF/LEF dan TEAD. Akibatnya terjadi induksi pembentukan gen anti apoptosis atau gen pro proliferasi yaitu Axin2, Nkd1, myc, cycD, Sox2, Slug, dan Birc 2/5.



Rosanti, T.I., Sugeng, J.M, dan Wayan, T.A. 2017. Bancroftian filariasis transmission parameters after the fifth year of Filariasis mass drug administration in Pekalongan city. *National Public Health Journal* 12(1): 22-27.

Gambar 5. Analisis interaksi menggunakan KEGG Pathways melalui Hippo signaling pathway dan Wnt signaling pathway.

Ketika pensinyalan Wnt dihambat, Akumulasi β -catenin karena tidak terfosforilasi akan diangkut ke nukleus dan memulai transkripsi gen target Wnt (Bharadwaj et al. 2020; Kiu and Nicholson 2012). Inhibitor pada GSK-3 β oleh ikatan senyawa bioaktif STK-3 dan curcuminoid dengan media transport spon kolagen Kolspon, akan terjadi di kompleks penghancuran β -catenin. Molekul-molekul itu akan mengganggu kemampuan kompleks untuk mendegradasi β -catenin. β -catenin akan terakumulasi dalam nukleus dan

menyampaikan sinyal Wnt lebih jauh untuk memulai proses transkripsi. Proses transkripsi ini melibatkan gen Axin2, myc, Sox2, Birc 2/5, Nkd1, cyc D, dan Slug sehingga dentin tersier akan terbentuk dengan cepat.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan diatas, senyawa bioaktif curcuminoid dalam *Curcuma longa* akan berikatan dengan protein STK3 pada jaringan yang mengalami kerusakan. Hal ini akan menghambat pembentukan GSK-3 β pada jalur persinyalan Wnt sehingga memacu aktivitas faktor pro proliferasi guna pembentukan dentin tersier.

UCAPAN TERIMA KASIH

Laporan penelitian ini merupakan tugas dari Blok Elektive di program studi S1 Pendidikan Dokter Gigi, Universitas Jenderal Soedirman. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu terlaksanakannya kegiatan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Rabia Shabir, Muhammad Bilal Hussain, Muhammad Tauseef Sultan, Muhammad Sajid Arshad, Marwa Waheed, Mohammad Ali Shariati, Sergey Plygun, and Mohammad Hashem Hashempur. 2020. "Biochemistry, Safety, Pharmacological Activities, and Clinical Applications of Turmeric: A Mechanistic Review." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020. doi: 10.1155/2020/7656919.
- Anindita, Yona, Kiswaluyo Kiswaluyo, and Ari Tri Wanodyo Handayani. 2018. "Hubungan Tingkat Kebersihan Gigi Dan Mulut Dengan Karies Pada Nelayan Di Pesisir Pantai Watu Ulo Kabupaten Jember." *Pustaka Kesehatan* 6(2):345. doi: 10.19184/pk.v6i2.8654.
- Anisa, Devi Nur, Chairil Anwar, Hapin Afriyani, and Bandar Lampung. 2020. "Sintesis Senyawa Analog Kurkumin Berbahan Dasar." *Analit: Analytical and Environmental Chemistry* 5(01):74–81.
- Beurel, Eleonore, Steven F. Grieco, and Richard S. Jope. 2015. "Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3): Regulation, Actions, and Diseases." *Pharmacology and Therapeutics* 148:114–31.
- Bharadwaj, Uddalak, Moses M. Kasembeli, Prema Robinson, and David J. Tweardy. 2020. "Targeting Janus Kinases and Signal Transducer and Activator of Transcription 3 to Treat Inflammation, Fibrosis, and Cancer: Rationale, Progress, and Caution." *Pharmacological Reviews* 72(2):486–526. doi: 10.1124/pr.119.018440.
- Birjandi, Anahid A., Fernanda R. Suzano, and Paul T. Sharpe. 2020. "Drug Repurposing in Dentistry; towards Application of Small Molecules in Dentin Repair." *International Journal of Molecular Sciences* 21(17):1–9. doi: 10.3390/ijms21176394.
- Cahyaningsih, Ria, Joana Magos Brehm, and Nigel Maxted. 2021. "Gap Analysis of Indonesian Priority Medicinal Plant Species as Part of Their Conservation Planning." *Global Ecology and Conservation* 26. doi: 10.1016/j.gecco.2021.e01459.
- Doble, Bradley W., and James R. Woodgett. 2003. "GSK-3: Tricks of the Trade for a Multi-Tasking Kinase." *Journal of Cell Science* 116(7):1175–86.
- Farges, Jean Christophe, Brigitte Alliot-Licht, Emmanuelle Renard, Maxime Ducret, Alexis Gaudin, Anthony J. Smith, and Paul R. Cooper. 2015. "Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries." *Mediators of Inflammation* 2015:230251.

- Hostiuc, Sorin, Paula Perlea, Mihai Marinescu, Catalin Dogaroiu, and Eduard Drima. 2019. "GSK-3 Inhibitors and Tooth Repair: An Ethical Analysis." *Frontiers in Pharmacology* 9(7):1495. doi: 10.3389/fphar.2018.01495.
- Kiu, Hiu, and Sandra E. Nicholson. 2012. "Biology and Significance of the JAK/STAT Signalling Pathways." *Growth Factors* 30(2):88–106.
- MacDonald, Bryan T., and Xi He. 2012. "Frizzled and LRP5/6 Receptors for Wnt/ β -Catenin Signaling." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4(12). doi: 10.1101/cshperspect.a007880.
- MacDonald, Bryan T., Keiko Tamai, and Xi He. 2009. "Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases." *Developmental Cell* 17(1):9–26.
- Martínez-Reyes, Inmaculada, and Navdeep S. Chandel. 2020. "Mitochondrial TCA Cycle Metabolites Control Physiology and Disease." *Nature Communications* 11(1).
- Mashhadi, Nafiseh Shokri, Reza Ghiasvand, Gholamreza Askari, Mitra Hariri, Leila Darvishi, and Mohammad Reza Mofid. 2013. "Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Effects of Ginger in Health and Physical Activity: Review of Current Evidence." *International Journal of Preventive Medicine* 4:S1–7.
- NCT01976065. 2013. "Regeneration of Pulp-Dentin Development in Teeth With Necrotic Pulps and Immature Roots." *Regeneration of Pulp-Dentin Development in Teeth With Necrotic Pulps and Immature Roots*.
- Neves, V. C. M., and P. T. Sharpe. 2018. "Regulation of Reactionary Dentine Formation." *Journal of Dental Research* 97(4):416–22. doi: 10.1177/0022034517743431.
- Neves, Vitor C. M., Rebecca Babb, Dhivya Chandrasekaran, and Paul T. Sharpe. 2017. "Promotion of Natural Tooth Repair by Small Molecule GSK3 Antagonists." *Scientific Reports* 7:39654. doi: 10.1038/srep39654.
- Pandey, Mukesh K., and Timothy R. DeGrado. 2016. "Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3)-Targeted Therapy and Imaging." *Theranostics* 6(4):571–93.
- Ramírez-Tortosa, M. C., M. D. Mesa, M. C. Aguilera, J. L. Quiles, L. Baró, C. L. Ramirez-Tortosa, E. Martinez-Victoria, and A. Gil. 1999. "Oral Administration of a Turmeric Extract Inhibits LDL Oxidation and Has Hypcholesterolemic Effects in Rabbits with Experimental Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 147(2):371–78. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00207-5.
- Da Rocha, Alisson L., Bruno C. Pereira, José R. Pauli, Dennys E. Cintra, Claudio T. De Souza, Eduardo R. Ropelle, and Adelino S. R. Da Silva. 2015. "Downhill Running-Based Overtraining Protocol Improves Hepatic Insulin Signaling Pathway without Concomitant Decrease of Inflammatory Proteins." *PLoS ONE* 10(10). doi: 10.1371/journal.pone.0140020.
- Saputra, Dandy Iqbal, Arwinda Nugraheni, Aras Utami, and Avina Anin Nasia. 2021. "Correlation Behavior of Mantaining Oral and Dental Health and Environmental Factors With Dental Caries in 11-12 Years Old Children in Sd Negeri 1 and Mi Negeri Kalikurmo Bringin Subdistrict." *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)* 10(1):60–63. doi: 10.14710/dmj.v10i1.30009.
- Sever, Richard, and Joan S. Brugge. 2015. "Signal Transduction in Cancer." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 5(4). doi: 10.1101/cshperspect.a006098.
- Song, Minju, Bo Yu, Sol Kim, Marc Hayashi, Colby Smith, Suhjin Sohn, Euseong Kim, James Lim, Richard G. Stevenson, and Reuben H. Kim. 2017. "Clinical and Molecular Perspectives of Reparative Dentin Formation: Lessons Learned from Pulp-Capping Materials and the Emerging Roles of Calcium." *Dental Clinics of North America* 61(1):93–110.

- Stamos, Jennifer L., Matthew Ling Hon Chu, Michael D. Enos, Niket Shah, and William I. Weis. 2014. "Structural Basis of GSK-3 Inhibition by N-Terminal Phosphorylation and by the Wnt Receptor LRP6." *ELife* 2014(3). doi: 10.7554/eLife.01998.
- Syahdi, Rezi Riadhi, Jasmine Tiara Iqbal, Abdul Munim, and Arry Yanuar. 2019. "HerbalDB 2.0: Optimization of Construction of Three-Dimensional Chemical Compound Structures to Update Indonesian Medicinal Plant Database." *Pharmacognosy Journal* 11(6):1189–94. doi: 10.5530/pj.2019.11.184.
- Ward, Patrick S., and Craig B. Thompson. 2012. "Signaling in Control of Cell Growth and Metabolism." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4(7):1–15. doi: 10.1101/cshperspect.a006783.
- Wu, Dianqing, and Weijun Pan. 2010. "GSK3: A Multifaceted Kinase in Wnt Signaling." *Trends in Biochemical Sciences* 35(3):161–68.
- Yuan Shan, Chu, and Yoppi Iskandar. 2018. "Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Farmakologi Tanaman Kunyit (*Curcuma Longa* L.)." *Pharmacia* 16:547–55.
- Zaugg, L. K., A. Banu, A. R. Walther, D. Chandrasekaran, R. C. Babb, C. Salzlechner, M. A. B. Hedegaard, E. Gentleman, and P. T. Sharpe. 2020. "Translation Approach for Dentine Regeneration Using GSK-3 Antagonists." *Journal of Dental Research* 99(5):544–51. doi: 10.1177/0022034520908593.