



# Peran NGAL, MMP-9, dan NGAL/MMP-9 pada Tumor Otak

Yaumil Reiza

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

## ABSTRAK

Tumor otak memiliki prognosis buruk, karena meskipun telah ditemukan modalitas diagnostik dan terapeutik terbaru yang dapat meningkatkan luaran, rekurensi masih sering terjadi. Baru-baru ini, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), yang berikatan dengan enzim matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) membentuk kompleks NGAL/MMP-9, ditemukan berperan dalam proses perkembangan berbagai jenis keganasan. Substansi-substansi ini diketahui mendukung perkembangan tumor dengan cara mendegradasi membran basal dan matriks ekstraseluler, serta memungkinkan angiogenesis, invasi, dan metastasis tumor. Pada artikel ini, akan dibahas mengenai peran NGAL, MMP-9, dan NGAL/MMP-9 pada tumor otak.

**Kata kunci:** Matriks metalloproteinase-9, MMP-9, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL, tumor otak

## ABSTRACT

Brain tumors usually have poor prognosis, because they often recurs although various diagnostic and therapeutic modalities have been created to improve outcomes. Recently, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), which binds matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) enzyme, forms the NGAL/MMP-9 complex that is found to play a role in the development of malignancies. These substances are known to support tumor development by degrading the basal membrane and extracellular matrix, and allowing tumor angiogenesis, invasion, and metastasis. This article will discuss the role of NGAL, MMP-9, and NGAL/MMP-9 in brain tumors. **Yaumil Reiza. The Role of NGAL, MMP-9, and NGAL/MMP-9 in Brain Tumors.**

**Keywords:** Brain tumors, matrix metalloproteinase-9, MMP-9, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL

## PENDAHULUAN

Salah satu tumor yang memiliki prognosis buruk adalah tumor otak. Meskipun jinak, tumor otak tetap berbahaya sama seperti tumor ganas, tergantung lokasi tumor; tumor yang terletak di bagian otak yang penting akan menimbulkan gejala serius.<sup>1</sup> Angka harapan hidup penderita tumor otak dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu usia, stadium, jenis histopatologi, ada atau tidaknya defisit neurologis, dan modalitas terapi.<sup>2</sup>

Saat ini, telah ditemukan modalitas diagnostik dan terapeutik terbaru yang dapat meningkatkan luaran penderita tumor otak. Akan tetapi, rekurensi masih sering terjadi meskipun setelah pengobatan yang adekuat. Baru-baru ini, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) ditemukan berperan dalam proses perkembangan berbagai jenis keganasan.<sup>3</sup> NGAL dapat berikatan dengan enzim matriks metalloproteinase-9 (MMP-

9) membentuk kompleks NGAL/MMP-9. MMP-9 mendukung perkembangan tumor dengan cara mendegradasi membran basal dan matriks ekstraseluler, membebaskan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), serta memungkinkan angiogenesis, invasi, dan metastasis tumor.

### NGAL, MMP-9, dan NGAL/MMP-9

*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), atau lipokalin-2, merupakan protein berukuran 25 kDa yang berasal dari superfamili lipokalin. Struktur inti NGAL terdiri dari delapan jenis untai  $\beta$ -barrel antiparalel yang memiliki ikatan hidrogen. Struktur ini berbentuk seperti kelopak atau cangkir, dengan situs pengikatan ligan bersifat tertutup. Semua *loop* menghubungkan helai  $\beta$ -hairpin yang pendek, kecuali *loop* pertama yang menggambarkan lingkaran  $\Omega$  besar yang biasanya melipat kembali ke barrel, sebagian konstiksi situs mengikat. Terdapat

heliks pendek di N-terminal dan heliks- $\alpha$  di C-terminal.<sup>4</sup>

NGAL dapat ditemukan dalam bentuk monomer (25 kDa), homodimer (45 kDa), dan heterodimer (135 kDa) apabila terkonjugasi dengan gelatinase B melalui ikatan kovalen.<sup>5</sup> NGAL difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubulus proksimal oleh jalur bergantung-megalin. NGAL disintesis di dalam sumsum tulang selama proses mielopoiesis dan kemudian disimpan di dalam granul-granul neutrofil.<sup>6</sup> Selain pada jaringan hematopoietik seperti sumsum tulang, NGAL juga diekspresikan di dalam jaringan nonhematopoietik.<sup>7</sup> NGAL diekspresikan dengan kuat pada duktus payudara, ginjal, hepar, paru, trakea, usus halus, sumsum tulang, kelenjar timus, prostat, jaringan adiposa, dan makrofag. NGAL diekspresikan dengan lemah pada pankreas, kelenjar endometrium, dan leukosit, tidak diekspresikan sama sekali



pada otak, jantung, otot rangka, limpa, testis, ovarium, dan kolon.<sup>8</sup> Ekspresi NGAL ditemukan dalam berbagai keadaan seperti inflamasi, infeksi, intoksikasi, iskemia, cedera ginjal akut (*acute kidney injury*/AKI), dan keganasan.<sup>6</sup> NGAL dapat dideteksi secara fisiologis dalam batas tertentu dalam darah, urin, bilasan bronkoalveolar, cairan pleura, cairan peritoneum, dan cairan serebrospinal.<sup>9,10</sup>

Fungsi NGAL antara lain: 1) *transporter* senyawa-senyawa hidrofobik kecil seperti prostaglandin, retinoid, asam arakidonat, hormon-hormon, dan asam lemak, 2) antibakteri dengan cara mengganggu penyerapan zat besi yang dimediasi oleh siderofor bakteri, sehingga menghambat pertumbuhan sel bakteri, 3) berpartisipasi dalam proses pertumbuhan, perkembangan, dan diferensiasi berbagai jenis jaringan tubuh manusia sejak fase embrionik, 4) kemoatraktan untuk neutrofil, 5) *inhibitor* stres oksidatif oleh enzim superoksida dismutase (SOD) and heme oksigenase (HO), 6) berperan dalam proses penyembuhan luka, 7) mengatur proliferasi dan sintesis tulang rawan, dan 8) mendukung proliferasi sel-sel epitel tubulus ginjal.<sup>4,6,8,11,12</sup> Pada sistem saraf pusat, NGAL berfungsi menginduksi aktivasi mikroglia, menstimulasi migrasi mikroglia, menurunkan pembentukan *neural spine*, mendukung astrositosis reaktif, dan mensensitisasi mikroglia, astrosit, dan neuron terhadap apoptosis.<sup>13</sup>

Enzim matriks metalloproteinase (MMP) dapat mendegradasi matriks ekstraseluler seperti kolagen dan elastin, sehingga memicu perkembangan tumor. MMP dapat dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kolagenase (MMP-1, 8, 13, dan 18), gelatinase (MMP-2 dan MMP-9), stromelisin (MMP-3, 10, 11, dan 12), matrilisin (MMP-7 dan MMP-26), dan tipe membran (MMP-14, 15, 16, 25). Sebagian besar MMP diproduksi oleh sel-sel stroma seperti fibroblas, sel-sel vaskular, dan sel-sel inflamatori. Disregulasi ekspresi MMP, terutama MMP-9, terkait dengan potensi invasi suatu keganasan. Pada sebagian besar kanker, MMP-9 ditemukan dalam bentuk pro-MMP-9 yang merupakan bentuk zimogen inaktif dari enzim tersebut.<sup>10,14</sup>

Komponen-komponen MMP-9 meliputi peptida sinyal hidrofobik untuk sekresi, *domain* propeptida untuk latensi enzim, *domain* katalitik dengan situs pengikat seng,

*domain* pengikat kolagen di dalam *domain* katalitik, dan *domain* C-terminal mirip-hemopexin yang terhubung dengan *domain* katalitik melalui *domain* O-glikosilasi yang fleksibel. Enzim ini disekresikan dalam bentuk zimogen inaktif (pro-MMP-9, 92 kDa), dengan *domain* propeptida membentuk bagian aktif yaitu MMP-9 (82 kDa).<sup>10</sup> Aktivitas enzim MMP diregulasi oleh berbagai proses, di antaranya kontrol transkripsi, sekresi dari sel sebagai prekursor inaktif, dan inhibisi fungsional oleh *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP), yang terdiri dari TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, dan TIMP-4. TIMP-1 mengikat MMP-9 secara spesifik.<sup>14</sup>

MMP-9 memiliki berbagai target seperti matriks ekstraseluler, sitokin, faktor pertumbuhan, kemokin, dan reseptor faktor pertumbuhan. Dengan mendegradasi komponen matriks ekstraseluler dan membran basal, terutama kolagen tipe IV, MMP-9 memfasilitasi penyebaran sel tumor.<sup>14</sup> MMP-9 yang aktif melepaskan molekul-molekul aktif terkait dengan pertumbuhan sel, invasi, dan angiogenesis tumor, seperti VEGF, *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ 1, dan *fibroblast growth factor* (FGF)-2 yang dapat mendukung angiogenesis dan pertumbuhan tumor. MMP-9 juga mengaktifkan *pro-tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , proTGF- $\beta$ 1 dan Kit-ligand, serta memediasi proteolisis berbagai kemokin yang berakibat langsung terhadap pertumbuhan tumor (*IFN- $\gamma$ -induced T cell-activated chemokine*, I-TAC), migrasi (*stromal-cell derived factor-1*, SDF-1), dan angiogenesis (*interleukin-8*, IL-8; *platelet factor-4*, PF-4; *monokine induced by interferon- $\gamma$* , MIG; SDF-1).<sup>10</sup> Pertumbuhan sel tumor yang diperantarai MMP-9 terjadi baik di lokasi primer tumor maupun di lokasi metastasisnya.<sup>14</sup>

NGAL dapat berikatan dengan MMP-9 membentuk kompleks MMP-9/NGAL melalui ikatan disulfida, sehingga mencegah degradasi MMP-9 dan meningkatkan aktivitas enzim tersebut.<sup>3</sup> Ekspresi kompleks NGAL/MMP-9 sering berkorelasi dengan perilaku agresif dan sifat invasif dari sel-sel neoplastik. Kompleks ini dapat meningkatkan aktivitas enzim MMP-9 melalui proses autokatalisis, sehingga sel-sel kanker dapat menginvasi melalui membran basal.<sup>10</sup>

**NGAL, MMP-9, dan NGAL/MMP-9 pada Tumor Otak**

Pada penelitian Liu, *et al*, yang melibatkan 111 orang pasien glioma (35 *low-grade* dan 76 *high-grade*), ditemukan bahwa ekspresi NGAL sangat meningkat, terutama pada sitoplasma. Peningkatan ekspresi NGAL juga berhubungan signifikan dengan derajat histopatologi glioma ( $p < 0.001$ ). Peningkatan ekspresi NGAL juga berkaitan dengan prognosis buruk dan penurunan tingkat kelangsungan hidup (*risk ratio* = 2,30; 95% CI 1,28 s/d 4,13;  $p < 0,005$ ).<sup>15</sup>

Penelitian Barresi, *et al*, melibatkan 42 spesimen tumor otak, terdiri dari 15 kasus metastasis dan 27 kasus tumor primer. Ekspresi NGAL ditemukan pada kasus tumor otak primer *high-grade* seperti glioblastoma dan oligoastrocitoma anaplastik, namun tidak ditemukan pada tumor otak yang lebih jinak, termasuk metastasis. Terdapat hubungan signifikan antara ekspresi NGAL dan indeks proliferasi yang tinggi pada tumor primer ( $p = 0,0352$ ).<sup>16</sup>

Smith, *et al*, mendeteksi adanya ekspresi MMP-9 dan NGAL/MMP-9 yang signifikan pada urin pasien tumor otak dibandingkan kontrol ( $p < 0,001$ ). Pewarnaan imunohistokimia pada jaringan tumor juga mendeteksi adanya NGAL dan MMP-9. Reseksi bedah tumor ditemukan dapat menurunkan kadar MMP urin pasien.<sup>17</sup>

Reszec, *et al*, meneliti ekspresi MMP-9 dan VEGF pada 136 orang pasien meningioma (56 pria dan 80 wanita) dengan 93 kasus *low-grade* dan 43 kasus *high-grade*. Pada kelompok meningioma *low-grade*, ekspresi MMP-9 ditemukan pada 65 dari 93 kasus (69,9%), sedangkan pada kelompok meningioma *high-grade*, ekspresi MMP-9 ditemukan pada 40 dari 43 kasus (93,1%). Terdapat hubungan signifikan antara ekspresi MMP-9 dan derajat tumor ( $p = 0,003$ ). Penelitian tersebut juga menemukan adanya hubungan signifikan antara ekspresi MMP-9 dan edema otak peritumoral ( $p = 0,028$ ).<sup>18</sup>

Kwon, *et al*, menemukan bahwa ekspresi MMP-9 yang tinggi pada meningioma berhubungan dengan invasi lokal ( $p = 0,018$ ) dan rekurensi tumor ( $p = 0,001$ ),<sup>19</sup> sementara Barresi, *et al*, menemukan bahwa ekspresi MMP-9 yang tinggi berhubungan dengan rekurensi tumor hanya jika tidak terdapat ekspresi reseptor progesteron (*progesterone receptor*, PR).<sup>20</sup> Pada penelitian Ma, *et al*, yang melibatkan 32 orang pasien glioma *low-*



*grade* dan 48 orang pasien glioma *high-grade*, pewarnaan imunohistokimia MMP-9 positif ditemukan pada 60/80 orang pasien (75,0%), glioma *high-grade* menunjukkan hasil positif yang lebih signifikan (46/48 atau 95,8%) dibandingkan dengan glioma *low-grade* (14/32 atau 43,8%).<sup>21</sup>

Pada penelitian yang melibatkan 35 orang pasien glioma, ditemukan hasil ekspresi positif dari MMP-9 (88,6%), NGAL/MMP-9 (85,7%), dan dimer MMP-9 (62,9%) pada urin pasien sehari sebelum operasi. Kompleks NGAL/MMP-9 terutama tidak ditemukan pada pasien kontrol, sehingga memberi kesan bahwa kompleks ini spesifik pada glioma. Kadar MMP-9, NGAL/MMP-9, dan dimer MMP-9 meningkat signifikan pada sampel urin sehari setelah operasi, namun menurun hingga lemah atau tidak terdeteksi pada sampel urin seminggu pasca-operasi, sehingga memberi kesan bahwa pengangkatan tumor glioma menurunkan kadar MMP-9 urin. Dengan demikian, peningkatan aktivitas MMP-9 memiliki korelasi kuat dengan adanya glioma.<sup>22</sup> Selain dalam urin, MMP-9 juga dapat ditemukan dalam cairan serebrospinal (*ceresbrospinal fluid/CSF*) pasien tumor otak dengan hasil sitologi CSF positif. Demikian pula halnya dengan pro-MMP-9, prekursor MMP-9, ditemukan juga dalam CSF tanpa memandang hasil sitologi.<sup>23</sup>

Xue, *et al*, menemukan pada 62 kasus glioma (11 *grade* I dan II, 18 *grade* III, dan 33 *grade* IV), ekspresi MMP-9 lebih tinggi signifikan pada jaringan tumor *grade* IV dibandingkan dengan jaringan tumor *grade* I-II dan III (p

<0,001), sehingga memberi kesan bahwa makin tinggi derajat tumor, makin tinggi pula ekspresi MMP-9. Peningkatan ekspresi MMP-9 juga berhubungan dengan luaran klinis buruk pasien tumor otak, sehingga dapat digunakan untuk prediksi tingkat kelangsungan hidup pasien tumor otak. Selain itu, peningkatan ekspresi MMP-9 meningkatkan proliferasi sel secara signifikan (p<0,001), dan terdapat peningkatan jumlah *copy* gen MMP-9 pada 23/62 jaringan tumor (37,1%), dengan rincian pada glioma *grade* I-II sebanyak 9,1%, *grade* III sebanyak 27,8%, dan *grade* IV sebanyak 51,5%.<sup>24</sup>

### Diskusi

Hasil-hasil penelitian mengenai peran NGAL, MMP-9, dan NGAL/MMP-9 pada tumor otak lebih banyak ditemukan pada glioma atau meningioma. Meskipun secara teoritis pertumbuhan sel tumor diperantarai oleh substansi-substansi ini baik di lokasi tumor primer maupun lokasi metastasisnya, penelitian tidak menemukan adanya ekspresi NGAL, MMP-9, ataupun NGAL/MMP-9 pada tumor otak metastasis. Hal ini memberi kesan bahwa pada tumor otak, NGAL, MMP-9, dan NGAL/MMP-9 spesifik untuk tumor otak primer.

Glioma merupakan tumor otak yang berasal dari sel glia. Ada tiga jenis sel glia yang dapat menghasilkan tumor, yaitu astrosit yang menghasilkan astrositoma, oligodendrosit yang menghasilkan oligodendroglioma, dan sel ependimal yang menghasilkan ependimoma. Glioblastoma multiforme merupakan bentuk glioma yang paling ganas

(*grade* IV) karena sel-selnya bereproduksi dengan cepat dan disokong oleh jaringan pembuluh darah yang luas.<sup>25</sup> Hal ini tentu sejalan dengan fungsi NGAL yang dapat meningkatkan aktivitas enzim MMP-9 dengan cara berikatan membentuk kompleks NGAL/MMP-9. MMP-9 diketahui dapat melepaskan VEGF yang berperan dalam angiogenesis tumor, yang berperan dalam pembentukan vaskularisasi pada tumor dengan derajat histopatologis yang lebih tinggi.<sup>24</sup>

Demikian pula halnya pada meningioma, diketahui ekspresi MMP-9 berkaitan dengan proliferasi sel dan edema otak. Hal ini disebabkan MMP-9 dapat memengaruhi jalur MAP kinase yang berperan dalam aktivasi proliferasi sel.<sup>18</sup> Konsentrasi VEGF yang tinggi ditemukan pada meningioma yang secara alamiah kaya pembuluh darah.<sup>25</sup>

### SIMPULAN DAN SARAN

NGAL melindungi MMP-9 dari degradasi proteolitik dan meningkatkan aktivitas enzimatisnya dengan cara membentuk kompleks MMP-9/NGAL, yang berperan dalam proses pertumbuhan sel, invasi, dan angiogenesis suatu tumor, salah satunya tumor otak, sehingga diduga baik NGAL, MMP-9, maupun MMP-9/NGAL dapat dijadikan *biomarker* keganasan. Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan apakah substansi-substansi ini dapat digunakan untuk penanganan tumor otak, baik primer maupun metastasis, sehingga membuka jalan yang lebih lebar bagi terciptanya modalitas diagnostik dan terapeutik yang lebih efektif.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Hakim AA. Kasus-kasus tumor otak di Rumah Sakit H. Adam Malik dan Rumah Sakit Haji Medan tahun 2003-2004. *Maj Kedokt Nusantara*. 2005;38(3):242-5.
2. Widjanarko AS. Angka harapan hidup dua tahun penderita low grade glioma dan high grade glioma yang mendapatkan terapi radiasi. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011. Available from: [http://eprints.undip.ac.id/32807/1/Adi\\_Satria.pdf](http://eprints.undip.ac.id/32807/1/Adi_Satria.pdf)
3. Candido S, Maestro R, Polesel J, Catania A, Maira F, Signorelli SS, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer. *Oncotarget*. 2014; 5(6):1576-94. doi: 10.18632/oncotarget.1738
4. Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, Fazio MR, Bono C, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: A new protein enters the scene. *Cancer Lett*. 2010;288(1):10-6. doi: 10.1016/j.canlet.2009.05.027
5. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(1):129-69. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.008
6. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207(4): 663-72. doi:10.1111/apha.12054
7. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif*. 2014;37(4):304-10. doi: 10.1159/000364937
8. Lim R, Ahmed N, Borregaard N, Riley C, Wafai R, Thompson EW, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) an early screening biomarker for ovarian cancer: NGAL is associated with epidermal growth factor-induced epithelio-mesenchymal transition. *Int J Cancer*. 2007;120(11):2426-34. doi: 10.1002/ijc.22352
9. Lippi G, Meschi T, Nouvenne A, Mattiuzzi C, Borghi L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cancer. *Adv Clin Chem*. 2014;64:179-219. doi: 10.1016/B978-0-12-800263-6.00004-5
10. Bouchet S, Bauvois B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), pro-matrix metalloproteinase-9 (pro-MMP-9) and their complex pro-MMP-9/NGAL in



- leukaemias. *Cancers (Basel)*. 2014;6(2):796–812. doi: 10.3390/cancers6020796
11. Tong Z, Wu X, Ovcharenko D, Zhu J, Chen CS, Kehrer JP. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J*. 2005;391(Pt 2):441-8. doi: 10.1042/BJ20051020
  12. Chakraborty S, Kaur S, Tong Z, Batra SK, Guha S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Structure, function, and role in human pathogenesis. In: Veas F, editor. *Acute phase proteins – Regulation and functions of acute phase proteins*. Rijeka, Croatia: In Tech; 2011. doi: 10.5772/18755
  13. Gouweleeuw L, Naudé PJW, Rots M, DeJongste MJL, Eisel ULM, Schoemaker RG. The role of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as biological constituent linking depression and cardiovascular disease. *Brain Behav Immun*. 2015;46:23-32. doi:10.1016/j.bbi.2014.12.026
  14. Ricci S, Bruzzese D, DiCarlo A. Evaluation of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, NGAL and MMP-9/NGAL complex in urine and sera from patients with bladder cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2527–32. doi: 10.3892/ol.2015.3558
  15. Liu MF, Jin T, Shen JH, Shen ZY, Zheng ZC, Zhang ZL, et al. NGAL and NGALR are frequently overexpressed in human gliomas and are associated with clinical prognosis. *J Neurooncol*. 2011;104:119-27. doi: 10.1007/s11060-010-0486-0
  16. Barresi V, Tuccari G, Barresi G. NGAL immunohistochemical expression in brain primary and metastatic tumors. *Clin Neuropathol*. 2010;29:317-22.
  17. Smith ER, Zurakowski D, Saad A, Scott RM, Moses MA. Urinary biomarkers predict brain tumor presence and response to therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2378-86. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1253
  18. Reszec J, Hermanowicz A, Rutkowski R, Turek G, Mariak Z, Chyczewski L. Expression of MMP-9 and VEGF in meningiomas and their correlation with peritumoral brain edema. *Biomed Res Int*. 2015;2015:646853. doi: 10.1155/2015/646853.
  19. Barresi V, Alafaci C, Caffo M, Barresi G, Tuccari G. Clinicopathological characteristics, hormone receptor status and matrix metallo-proteinase-9 (MMP-9) immunohistochemical expression in spinal meningiomas. *Pathol Res Pract*. 2012;208(6):350-5. doi: 10.1016/j.prp.2012.02.013
  20. Kwon MJ, Sung CO, Kang SY, Do IG, Suh YL. Differential expression of extracellular matrix-related genes in rare variants of meningioma. *Human Pathol*. 2013; 44(2):260–8. doi: 10.1016/j.humpath.2012.05.019
  21. Ma C, Li Y, Zhang X, Zhao G, Xu H. Levels of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 proteins in patients with glioma. *J Int Med Res*. 2014;42(1):198-204. doi: 10.1177/0300060513481924
  22. Liu MF, Hu YY, Jin T, Xu K, Wang SH, Du GZ, et al. Matrix metalloproteinase-9/neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex activity in human glioma samples predicts tumor presence and clinical prognosis. *Dis Markers*. 2015;2015:138974. doi: 10.1155/2015/138974
  23. Russell MD, Young AMH, Karri SK. Biomarkers of pediatric brain tumors. *Front Pediatr*. 2013;1:7. doi: 10.3389/fped.2013.00007
  24. Xue Q, Cao L, Chen XY, Zhao J, Gao L, Li SZ, et al. High expression of MMP9 in glioma affects cell proliferation and is associated with patient survival rates. *Oncol Lett*. 2017;13(3):1325-1330. doi: 10.3892/ol.2017.5567
  25. Ropper AH, Samuels MA. *Adams & Victor's Principles of Neurology*. 9<sup>th</sup> ed. United States of America: The McGraw-Hill Co; 2009.