

Meningiomlarda miRNA'lar Biyobelirteç Olarak Kullanılabilir mi?

Can miRNAs be Used As a Biomarkers in Meningioma's?

Hasan DAĞLI¹, Özlem GÜLBAHAR²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Kahramanmaraş, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Ankara, Türkiye

Özet

Primer beyin tümörleri glial veya non-glial ve benign veya malign olarak sınıflandırılır. Meningiomas en yaygın görülen benign intrakranial tümörlerdir. Meningiom ismi 'Meninks' denilen beyin zarının tümörü anlamına gelse de aslında örümcek ağı şeklindeki 'araknoid' zarından (araknoid şapka hücrelerden) kaynaklandığı gösterilmiştir. Meningiomasların büyük çoğunluğu iyi huylu, iyi sınırlı, yavaş büyüyen ve cerrahi ile tedavi edilebilir tümörlerdir. Meningiom hastalarında prognozu en çok etkileyen rezeksiyonun derecesi ile histolojik derecedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre meningiomasların büyük çoğunluğu grade I (tipik/benign), %10'dan az bir kısmı grade II (atipik/intermediate) ve III (anaplastik/malign) tümörlerdir. Meningiom tümörleri doku biyopsisi alınarak patolojik inceleme ile değerlendirilmektedir. Henüz tanısal ve prognostik amaçlı kullanılabilecek, non-invaziv olarak elde edilen kan örneklerinde çalışılabilecek bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Girişimsel bir tanı yöntemi olan biyopsinin riskli olabilmesi ve değerlendirmenin subjektif olması gibi sebeplerle serum gibi non-invaziv örneklerde bakılabilecek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. MikroRNA'lar (miRNA) gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel seviyede düzenleyen, 18-22 nükleotit uzunluğunda, endojen, protein kodlamayan RNA molekülleridir. Son yıllarda, miRNA'ların tümörler dâhil çeşitli patolojik durumlar için potansiyel biyobelirteç olmaları konusunda giderek artan araştırmalar yapılmaktadır. miRNA'lar belirli şartlar altında onkogen veya tümör supresor olarak fonksiyon görebilmektedirler. Proliferasiyondan invazyona, metastazdan anjiogeneze kadar tümör oluşumu ve gelişimine katkıda bulunan birçok hücrenel süreçte rol oynadıklarına dair kanıtlar vardır. Bu derlemede, bu moleküllerin meningioma teşhisi ve prognozundaki roller ve potansiyel terapötik etkilerini ele almayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Biyobelirteç, Meningiom, miRNA, miR-145, miR-34a-3p

Abstract

Primary brain tumors are classified as glial or non-glial and benign or malignant. Meningiomas are common benign intracranial tumors. Although the name meningioma refers to a tumor of the lining of the brain called the 'Meninx', it has actually been shown to originate from the spider web-shaped 'arachnoid' membrane (arachnoid cover cells). The vast majority of meningiomas are benign, well circumscribed, slow growing and surgically treatable tumors. The degree of resection and histological degree are the most influential factors in the prognosis of meningioma patients. According to the World Health Organization (WHO) classification, the vast majority of meningiomas are grade 1 (typical/benign), less than 10% grade II (atypical/moderate) and III (anaplastic/malignant) tumors. Meningioma tumors are pathologically evaluated by taking tissue biopsy. There is no biomarker that can be used for diagnostic and prognostic purposes in blood samples obtained non-invasively. Biomarkers that can be evaluated in non-invasive samples such as serum are needed because biopsy, which is an interventional diagnostic method, can be risky and evaluation is subjective. MicroRNAs are 18-22 nucleotide-long, endogenous, non-protein-coding RNA molecules that negatively regulate gene expression at the post-transcriptional level. In recent years, there has been increasing research on miRNAs as potential biomarkers for various pathological conditions, including tumors. miRNAs can function as oncogenes or tumor suppressors under certain conditions. There is evidence that they play a role in many cellular processes that contribute to tumor formation and development, from proliferation to invasion, from metastasis to angiogenesis. In this review, we aimed to discuss the roles of these molecules in the diagnosis and prognosis of meningioma, and their potential therapeutic effects.

Keywords: Biomarker, Meningioma, miRNA, miR-145, miR-34a-3p

Yazışma Adresi: Hasan DAĞLI, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Avşar Kampüsü 46100, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905452826301

Email: hasandagli63@gmail.com.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-2756-6277, 0000-0003-0450-4305

Geliş tarihi: 07.10.2021

Kabul tarihi: 25.10.2021

DOI: 10.17517/ksutfd.1004412

GİRİŞ

Primer beyin tümörleri glial veya non-glial ve benign veya malign olarak sınıflandırılır. Menenjiomlar en yaygın görülen benign intrakranial tümörlerdir. Tüm beyin tümörlerinin yaklaşık üçte birini oluşturan tümörlerdir (1,2). Bu tümörlerde tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu veya onkojenlerin aşırı ekspresyonu sonucu spesifik gen işlev bozuklukları ortaya çıktığı düşünülmektedir. Menenjiom, araknoidin dış tabakasından kaynaklanan en genel primer intrakraniyal tümörlerden biridir. Menenjiomların %90'ından fazlası asemptomatiktir. Semptom gösterenler ise tümörün büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bağlıdır. Baş ağrısı, hipopoksi, konfüzyon, nöbetler ve nörolojik bozukluklar en sık görülen semptomlardır. Menenjiomun neden olduğu bu semptomlar genellikle spesifik değildir. Tümörün yeri ve büyüklüğüne ve çevredeki yapılarla birlikte tümör tutulumuna bağlıdır (1,3). Son yıllarda menenjiom vakaları önemli ölçüde artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), yaygınlık istatistikleri 1988–2002 döneminde 100.000 kişide 4.52'den 2010–2014 döneminde 8.3'e yükseldiği raporlanmıştır. Pediatrik insidansı erişkin insidansından daha düşüktür ve menenjiomların sadece %1'ine ve çocukluk çağında ise merkezi sinir sistemi tümörlerinin %2'sine tekabül eder. Yaşla birlikte prevalansı artar. Menenjiomlar en çok orta ve ileri yaş yetişkinlerde görülmekle birlikte, çocuklarda da rastlanabilmektedir (4). Orta yaş hastalar arasında belirgin olarak kadın cinsiyet daha ağır basmakta olup kadın/erkek (K/E) oranı yaklaşık 3/2 veya 2/1 kadardır (5). Otopsi ve görüntüleme çalışmaları sonucunda elde edilen bulgular, subklinik menenjiomların prevalansının kabaca nüfusun %3'ünü oluşturduğunu göstermektedir (6).

Menenjiomların Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre menenjiomların büyük çoğunluğu grade I (tipik/benign), %10'dan az bir kısmı grade II (atipik/intermediate) ve III (anaplastik/malign) tümörlerdir (**Tablo 1**). Menenjiomların %90'ı tipik olarak yavaş büyüyen iyi huylu tümörler olmasına rağmen Grade 2 tümörlerin lokal nüks riski oransal olarak daha yüksektir. Grade 3 tümörlerse anaplastik özellikte olup lokal nüks riski en yüksek olan gruptur ve ölümcül seyir gösterebilirler (7).

Tablo 1. Menenjiomların histolojik alttipleri.

Histolojik Alt tipleri	
Tipik/Benign (Grade I)	Meningotelyal, Fibröz veya Fibroblastik, Geçişli veya Karışık, Psammomatöz, Anjiyomatöz, Mikrokistik, Salgı, Lenfoplazmasit Açısından Zengin ve Metaplastik Menenjiom
Atipik/Intermediate (Grade II)	Kordoid, Açık Hücre, Atipik ve Beyin Invaziv Menenjiom
Anaplastik/Malign (Grade III)	Papiller, Rabdoid ve Anaplastik veya Malignant Menenjiom

Risk Faktörleri

Menenjiomda tanımlanan en önemli çevresel risk faktörü iyonlaştırıcı radyasyona (IR) maruz kalınması olarak raporlanmıştır (7). Bir diğer risk faktörü de hormonlardır. Elde edilen yeni bulgular hormonlar ve menenjiom arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Kadınlarda puberte sonrası hastalık insidansında artış erkeklere karşı 2:1 iken özellikle doğurganlığın olduğu dönemlerde bu oran (3.15:1) daha da artmaktadır (8-10). Sentetik bir steroidal antiandrojen olan siproteron asetat gibi hormonlar, menenjiomların gelişme ve büyüme riskini 11 kata kadar artırır (11). Her ne kadar kafa travması bir risk faktörü olarak öne sürülse de literatürde sonuçlar birbiriyle çelişmektedir (12). Cep telefonu kullanımının menenjiom için bir risk olup olmadığı sorusu, kamuoyunun yakından takip ettiği merak konusudur. Yapılan birkaç çalışmada cep telefonu kullanımı ve beyin tümörleri arasındaki ilişki olduğuna dair kanıtlara rastlanmaktadır (13). Yine mesleki ya da endüstriyel olarak çalışan kişilerin belirli kimyasallara maruz kalınması menenjiom riskini tetiklemektedir (14). Diyet öncesi ve sonrası hastalıkla ilişkisi olmadığına dair çalışmalar da raporlanmıştır (15). Son olarak beyin tümörü hastaların eşlerinde ve birinci derece akrabalarında menenjiom riskinin iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (16).

Tanı

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) preoperatif tanıda hastalığın teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır. MRG, menenjiomu teşhis etmek için en yaygın görüntüleme yöntemi olan radyasyon içermeyen non-invaziv bir tekniktir. Buna ek olarak, preoperatif MRG beyninin görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri ve ADC oranları, (tipik)/(atipik/anaplastik) menenjiomdan ayırt edilmesinde önemli bir role sahiptir (17). Menenjiom tanısı esas olarak patolojik sonuçlarla doğ-

gulanır. Cerrahi patoloji altın standarttır ve menenjiomu kesin olarak teşhis etmek için postoperatif histopatolojik inceleme analiz yoluyla biyopsi veya lezyon dokuları gözlemlenebilir (18).

Menenjiomda Biyobelirteçler

Biyobelirteçler hastalıkların taramasında, tanı konulmasında, evrelemede ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde kullanılabilen testlerdir. Özellikle tümörlerde bu amaçlarla kullanılacak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Günümüzde doku örneklerine ait genetik ve/veya immünohistokimyasal biyobelirteçlerin önemi iyi bilinmekle birlikte, biyopsi gibi girişimlerin doğasından kaynaklanan riskler nedeniyle dolaşımdaki biyobelirteçlere özellikle ihtiyaç olduğu açıktır (19). Erken tanı konulmasında veya prognostik açıdan değerlendirmede kullanılacak non-invaziv (veya minimal invaziv) biyobelirteçlerin tanımlanması son derece önemlidir. Beyin tümörleri için dolaşımdaki biyobelirteçler, özellikle cerrahinin kontrendike olduğu durumlarda veya biyopsi sonuçlarının kesin olmadığı durumlarda, teşhis amaçlı kullanılabilen yararlı ve kolay erişilebilir moleküller olarak tanımlanabilir (20).

miRNA'ların Biyobelirteç Olarak Rolü

MikroRNA'lar (miRNA), transkripsiyon sonrası düzeyde gen ekspresyonunu modüle edebilen, 18-22 nükleotit uzunluğunda, endojen, kodlamayan RNA molekülleridir (21). Normal fizyolojik koşullar altında, miRNA'lar hücre proliferasyonu, farklılaşması, metabolizması ve hücre ölümü dâhil olmak üzere bilinen tüm biyolojik süreçlerin düzenlenmesine rol oynayabilen moleküllerdir (21,22). miRNA ifadesinde görülen anormalliklerin kanser başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23). Nitekim miRNA'ların tümör baskılayıcı ya da onkogenik özellikler sergileyebileceği yapılan birçok çalışmada açıkça ortaya konulmuştur (24). Bu nedenle, miRNA'ların tek veya küçük bir alt kümesindeki değişikliklerin birçok mRNA'nın ekspresyon paterni üzerinde dramatik etkileri olduğu ve bunun da hücreleri dönüşüme ve değişime yönlendirdiği ifade edilmektedir (25,26).

Menenjiom ve miRNA ilişkisi konusunda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalarda, menenjiom için tanısal veya prognostik biyobelirteçler olarak dolaşımdaki miRNA'ların kullanılması araştırılmıştır. Menenjiomlarda hücre migrasyonu ve invazyonunu düzenleyen mikroRNA'ların belirlenmesi hastalığın prognozu açısından önemlidir. Saydam O ve ark. mi-

R200a'nın menenjiom hücrelerinde göç etme yeteneğini düzenlediğini saptamışlardır (27). Araştırmacılar tarafından miR200a, bir miRNA profillemeye çalışmasının ardından, menenjiom patojenisitesine dâhil edilmiştir. miRNA'ların β -katenin proteinine ait mRNA'yı doğrudan hedeflediği ve Wnt sinyal yoluna müdahale ederek bu tümör tipinin büyümesini etkilediği gösterilmiştir (27-29). miR-21 ekspresyonu, grade 1 lezyonlara kıyasla grade 2 ve 3 lezyonlarda anlamlı bir artış gösterirken, miRN107 ekspresyonu, grade 2 ve grade 3 lezyonlarda grade 1 lezyonlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. miR-137 ve miRNA-29b ekspresyonu, grade 1 tümörlere kıyasla grade 2 ve grade 3 lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma göstermiştir (4). Başka bir çalışmada, menenjiom hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırabilecek yeni ve farklı 6 miRNA (miR-106a-5p, miR-219-5p, miR-375, miR-409-3p miR-197 ve miR-224) paneli belirlenmiştir (20). Buna karşın menenjiomlu hastalarda miR-185-5p22, miR-21-5p, miR-128-3p veya miR-342-3p23'ün plazma düzeylerinin gözle görülür şekilde değişmediği gözlemlenmiştir (30). Ayrıca, yapılan çalışmalarda menenjioma spesifik miRNA'lar cerrahi öncesi ve sonrası menenjiom hastalarında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu da bize miRNA'ların, klinik uygulamada cerrahi rezeksiyonun etkisini yüksek duyarlılık ve özgüllük ile izlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak, miR-409-3p yüksek ekspresyonu ve miR-224 düşük ekspresyonunun menenjiom hastalarında daha yüksek rekürrens oranları ile korele olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur(27,21-35). Maomao Wang ve ark. yaptığı bir çalışmada menenjiomlarda miR-224'ün ERG2-BAK ile indüklenen apoptoz yolunu aktive ederek apoptozu tetiklediğini bulmuşlardır (33).

Yine yapılan çalışmalarda miR-145 ifadesinin baskılanması atipik ve anaplastik tümörlerde, migrasyonu ve proliferasyonunu tetiklediğini in vivo ve in vitro gösterilmiştir. miR-145 kollajen tip V (COL5A1) ifadesini baskılayarak atipik ve anaplastik tümörlerde anti migrasyon ve anti proliferasyon etki göstermektedir (36). miR-335 özellikle grade III aşırı eksprese olarak menenjiomlarda onkogenik olarak işlev görür. Ayrıca miR-335 Rb1 inhibe ederek menenjiomlarda protein seviyesini düşürür (36). Menenjiomlarda miR-136 BCL2'nin ifadesini düzenlerken, miR-34a JUN ifadesini düzenler (37). miR-497, CCND1, CCND2, CDK6, IGF1R, MAP2K1 ve RAF1 ifadelerini düzenlediği ifade edilmektedir (36). Son olarak miR-376c IGF1R ve TGFA ifadelerini dü-

zenlerken, miR-195 CCND1, VEGF, FASN, CDK, E2F3, MAPK8, RAF1, BDNF, CDK4, CX3CL1 ifadelerini düzenlediği gözlenmiştir (38).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Menenjiom hastalığının tanısı ve prognozunun değerlendirilmesinde henüz bilinen bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Son on yılda epigenetik faktörlerin tümör patogenezinde önemli roller oynadığı gösterilmiştir. Özellikle miRNA'lar gibi kodlamayan RNA molekülleri menenjiomlarda potansiyel yeni terapötik hedefler olabilir. Böylece, hem non-invaziv olarak erken dönemde kolaylıkla tümör tanısı konulabilecek, hem de prognostik açıdan cerrahi öncesi planlamalar yapılabilecek ve intraoperatif olarak yaşanan zorlukların bir kısmı (biyopsi sonucunu bekleme vb) ortadan kaldırılabilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Gyawali S, Sharma P, Mahapatra A. Meningioma and psychiatric symptoms: an individual patient data analysis. *Asian journal of psychiatry*. 2019;42:94-103.
- TURNOG- Türk Nöroşirürji Derneği Nöroonkolojik Cerrahi Öğretim ve Eğitim Grubu <https://www.turnog.com/turnogDATA/userfiles/file/Meningiomlar.pdf> (21.10.2021).
- Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncology*. 2018;14(21):2161-2177.
- Katar S, Baran O, Evran S, Cevik S, Akkaya E, Baran G et al. Expression of miRNA-21, miRNA-107, miRNA-137 and miRNA-29b in meningioma. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2017;156:66-70.
- Söylemezoğlu F. Meningioma sınıflaması ve histopatolojik özellikleri. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2011;21:84-90.
- Murnyák B, Bognár L, Klekner Á, Hortobágyi T. Epigenetics of meningiomas. *BioMed research international*. 2015;2015:532451.
- Galani V, Lampri E, Varouksi A, Alexiou G, Mitselou A, Kyritsis AP. Genetic and epigenetic alterations in meningiomas. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2017;158:119-125.
- Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review. *Journal of neuro-oncology*. 1996;29(3):197-205.
- Gazzeri R, Galarza M, Gazzeri G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(23):2411-2412.
- Claus EB, Black PM, Bondy ML, Calvocoressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL et al. Exogenous hormone use and meningioma risk: what do we tell our patients? *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007;110(3):471-476.
- Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(6):965-968.
- Nordenskjöld AC, Bujila R, Aspelin P, Flodmark O, Kaiser M. Risk of Meningioma after CT of the Head. *Radiology*. 2017;285(2):568-575.
- Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Hardell L. Meningioma patients diagnosed 2007–2009 and the association with use of mobile and cordless phones: A case-control study. *Environmental health*. 2013;12(1):1-10.
- Connelly JM, Malkin MG. Environmental risk factors for brain tumors. *Current neurology and neuroscience reports*. 2007;7(3):208-214.
- Yuniarti H, Subagio HW, Puruhita N, Murbawani EA, Nugrohowati AK, Priambada D et al. Body Mass Index and Waist Hip Ratio as a Risk Factor for Meningioma Incidence. *Current Nutrition & Food Science*. 2021;17(7):782-788.
- Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of neuro-oncology*. 2010;99(3):307-314.
- Çelik AO, Umul A, Demirtaş H. Radiological Appearance of Unique Cystic Degeneration in Secretory Meningioma. *Causa-Pedia* 2015;4:1273.
- Wang L, Chen S, Liu Y, Zhang H, Ren N, Ma R et al. The biological and diagnostic roles of MicroRNAs in meningiomas. *Rev Neurosci*. 2020 Oct 25;31(7):771-778
- Westphal M, Lamszus K. Circulating biomarkers for gliomas. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):556-566.
- Schonberg DL, Lubelski D, Miller TE, Rich JN. Brain tumor stem cells: Molecular characteristics and their impact on therapy. *Molecular aspects of medicine*. 2014;39:82-101.
- Ergun S, Tayeb TS, Arslan A, Temiz E, Arman K, Safdar M et al. The investigation of miR-221-3p and PAK1 gene expressions in breast cancer cell lines. *Gene*. 2015;555(2):377-381.
- Bukhari SI, Truesdell SS, Vasudevan S. Analysis of MicroRNA-mediated translation activation of in vitro transcribed reporters in quiescent cells. *Methods Mol Biol*. 2018;1686:251-264.
- Reddy KB. MicroRNA (miRNA) in cancer. *Cancer cell international*. 2015;15(1):1-6.
- Tie Y, Liu B, Fu H, Zheng X. Circulating miRNA and cancer diagnosis. *Sci China C Life Sci*. 2009 Dec;52(12):1117-1122
- Reddy KB. MicroRNA (miRNA) in cancer. *Cancer cell international*. 2015;15(1):38.
- Ergun S, Arman K, Temiz E, Bozgeyik I, Yumrutaş Ö, Safdar M et al. Expression patterns of miR-221 and its target Caspase-3 in different cancer cell lines. *Molecular biology reports*. 2014;41(9):5877-5881.
- Saydam O, Shen Y, Würdinger T, Senol O, Boke E, James MF et al. Downregulated microRNA-200a in meningiomas promotes tumor growth by reducing E-cadherin and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Molecular and cellular biology*. 2009;29(21):5923.
- Redova M, Sana J, Slaby O. Circulating miRNAs as new blood-based biomarkers for solid cancers. *Future oncology*. 2013;9(3):387-402.
- Pardo O. Meningioma dissemination and growth: a role for microRNAs. *Oncogene*. 2015;34(14):1743-1744.
- Zhi F, Shao N, Li B, Xue L, Deng D, Xu Y et al. A serum 6-miRNA panel as a novel non-invasive biomarker for meningioma. *Scientific reports*. 2016;6:32067.
- Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. Corrigendum: MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat*

- Cell Biol. 2011 Apr;13(4):423-433.
32. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, Sewer A, Iovino N, Aravin A et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*. 2007;129(7):1401-1414.
 33. Wang M, Deng X, Ying Q, Jin T, Li M, Liang C. MicroRNA-224 targets ERG2 and contributes to malignant progressions of meningioma. *Biochemical and biophysical research communications*. 2015;460(2):354-361.
 34. Kliese N, Gobrecht P, Pachow D, Andrae N, Wilisch-Neumann A, Kirches E et al. miRNA-145 is downregulated in atypical and anaplastic meningiomas and negatively regulates motility and proliferation of meningioma cells. *Oncogene*. 2013;32(39):4712-4720.
 35. Senol O, Schaaij-Visser T, Erkan E, Dorfer C, Lewandrowski G, Pham T et al. miR-200a-mediated suppression of non-muscle heavy chain IIb inhibits meningioma cell migration and tumor growth in vivo. *Oncogene*. 2015;34(14):1790-1798.
 36. Mitha R, Shamim MS. Significance of micro-RNA expression in patients with meningioma. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2020;70(7):1287.
 37. Ludwig N, Kim Y-J, Mueller SC, Backes C, Werner TV, Galata V et al. Posttranscriptional deregulation of signaling pathways in meningioma subtypes by differential expression of miRNAs. *Neuro-oncology*. 2015;17(9):1250-1260.
 38. Heneghan HM, Miller N, Kelly R, Newell J, Kerin MJ. Systemic miRNA-195 differentiates breast cancer from other malignancies and is a potential biomarker for detecting noninvasive and early stage disease. *The oncologist*. 2010;15(7):673.