

## Nöro-Onkolojide Genetik

*Genetics in Neuro-Oncology*

Benign, Atipik ve Anaplastik Meningiomlarda Genetik Değişiklikler

*Genetic Alteration in Benign, Atypical, and Anaplastic Meningiomas*

# Benign, Atipik ve Malign Meningiomlardaki Genomik Değişiklikler

Dr. Ali ARSLANTAŞ

Osman Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Eskişehir

Son dönemlerde tıp bilimine damgasını vuran ve belki de geleceğin en popüler tedavi yöntemi olacak gen terapisinin en gözde kitlelerinden biri olacağı düşünülen meningiomlarla ilgili olarak önemli sayıda sitogenetik çalışmalar halen süregelmektedir. Santral sinir sistemi tümörleri ile ilgili olarak FISH ile başlayan moleküler sitogenetik çalışmalar CGH (Comparative Genomic Hybridization) ve Microarray CGH ile hızla devam etmektedir.(1,2,3,7).

Meningiomlar sitogenetikler tarafından ilk çalışılan solid tümörlerden biridir. Meningiomların sitogenetik analizlerinde %75 oranında kromozomal anomalilere rastlanılır.

Meningiomlu olguların %40-70'inde 22.nci kromozomun kaybı en sık rastlanılan aberrasyondur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, NF-2 geni denilen tümör supresyon geninin 22q12 lokusunda yer aldığı ve bu bölgede mutasyonu olan olguların çoğunda meningiom gelişimiyle bağlantısının olduğunu ortaya koymuştur.

Benign meningiomlardaki genomik değişiklikler:

Evre 1 denilen bu meningiomlarda kromozom 22 kaybı % 40-70 oranında saptanmıştır. Arslantaş ve ark. nın çalışmasında bu oran % 47 olarak tespit edilmiştir (2). Kromozom 22 anomalisi meningiomun başlangıç evresinde sıklıkla ortaya çıkan bir durumdur. NF2 denilen tümör supresör gen 22q12 de lokalize olup bu kromozomdaki 22q12 delesyonu için ana hedeftir. Aynı zamanda MNI, BAM22 ve INI1 kromozom 22q'de lokalize diğer genler olup bunların meningiom tümörogenezisteki rolleri henüz tam anlaşılammıştır (8,12,13). Bazı olgularda kromozom 22 de anomali olmaması alternatif başka mekanizmaları da düşündürmüştür. Arslantaş ve ark. nın çalışmasında evre 1 meningiomlu olguların

% 20'sinde kromozom 22 anomalisi saptanmayıp önemli oranda 1p kaybı tespit edilmiştir (2). Yirmi ikinci kromozom kaybı dışında sık rastlanılan ve özellikle atipik ve malign meningiomlarda sıklıkla tespit edilen 1p kaybının tümör progresyonun bir habercisi olabileceği belirtilmiştir (2,4,13). Son zamanlarda kromozom 1'in kısa kolu olan 1p üzerinde yapılan yüksek rezolüsyonlu analizlerle meningiomlardaki çeşirli tümör supresör genlerin 1p36, 1p34-p32 ve 1p21-p22 bölgelerinde bulunduğu ve bu bölgelerin ana hedef bölgeler olduğu ortaya konmuştur (4,5,9,11). 1p36.3 bölgesindeki p73 geni, 1p36.1-p34 bölgesindeki doku non spesifik alkalın fosfataz Alp1 geni ve 1p32 bölgesindeki CDKN2C geninin meningiomlardaki tümör süpresör genler olabileceği bildirilmiştir (5,9,10). Arslantaş ve ark.nın serisinde de 1p'deki en sık delesyon bölgesi olarak 1p34-pter tespit edilmiş olup, 1p bölgesi sadece meningiomdaki evre 1 e dönüşümde değil malign progresyona gelişimde de primer odak bölgesi olabileceği vurgulanmıştır (2). 1p dışında 3p delesyonları da benign meningiomlarda tümörogeneziste etkili olabilir. Kromozom 14 q kaybı son zamanlarda benign meningiomlar yanı sıra atipik meningiomlarda bildirilmiş olup ayrıca 1p/14q kombine kayıpları atipik ve anaplastik meningiomlarda özellikle vurgulanmıştır (8,13).

Atipik meningiomlardaki genomik değişiklikler:

Benign atipik ve anaplastik meningiomlarda saptanan kromozomal anomalilere bakıldığında evre arttıkça anomali sayısında artmaktadır. 1p monozominin progresyonla bağlantılı olduğu çeşitli serilerde vurgulanmıştır (4,9,11,13). Arslantaş ve ark.nın atipik meningioma serisinde de 1p kaybı en sık rastlanılan genomik anomalidir (2). 1p/14q delesyonları evre

1'de %14, evre 2 de %40, evre 3'de ise % 66 olarak saptanmıştır (2). Bu bulgular meningiom progresyonunda 1p/14q delesyonlarının etkili olduğunu göstermektedir (13).

Monozomi 10q24-qter atipik meningiomlarda sık rastlanılan diğer bir anomalidir. Kromozom 10q mutasyonlarına evre 2 meningiomlarda % 27-50 oranında rastlanılır (13). Benign meningiomlarda nadir ancak atipik ve malign meningiomlarda sık rastlanılan diğer bir anomali 18q kayıplarıdır (8,13). 18q21 de lokalize olan MADH2, MADH4, APM-1 ve DCC tümör supresör genlerinin meningiom patogenezinde çok etkin rolleri olduğu bilinmemekle birlikte, ileri araştırmalarda göz önünde tutulmalıdır (6).

17q23 amplifikasyonu evre 2 ve evre 3 meningiomlarda görülen anomaliler olup evre 2 den 3'e geçişte etkin rol oynayabilir (4,13). Weber evre 2 meningiomda 17 q amplifikasyonunu % 5 olarak belirtse de Cai, evre 1 ve 2 de 17q23 amplifikasyonunu saptamamıştır (4,13). Arslantaş ve ark. ise evre 3de 17q amplifikasyonunda sıklık tespit ederken. evre 2'de 17q21-qter bölgesinde (% 70 oranında) artış/amplifikasyon tespit etmiştir (2).

Anaplastik meningiomlardaki genomik değişiklikler:

En sık rastlanılan 1p kaybı ve 17 q artış/amplifikasyonudur (2). Ayrıca 9p delesyonuna da evre 3'de sık rastlanılmıştır (13). 9p21 de lokalize CDKN2A, p14,CDKN2B tümör supresör genlerindeki mutasyonlar meningiomun malign progresyonunda etkili olabilir. 1p,9p,14q ve 17 q deki lokalize kanser bağlantılı genlerin geç tümör gelişimde rol oynadığı kuvvetli bir ihtimal gibi görülse de daha fazla moleküler çalışmalara yönelinmesi gerekliliği tartışmasız bir gerçektir.

## KAYNAKLAR

1. Arslantaş A, Artan S, Oner U, Muslumanoglu H, Durmaz R, Cosan E, Atasoy MA, Başaran N, Tel E: The importance of genomic copy number changes in the prognosis of glioblastoma multiforme. *Neurosurg. Rev*, 27 (1): 58-64, 2004
2. Arslantaş A, Artan S, Öner Ü, Durmaz R, Müslümanoğlu H, Atasoy MA, Başaran N, Tel E: Comparative genomic hybridization analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningiomas. *Acta Neurol Belg*. 102: 53-62, 2002
3. Arslantaş A, Artan S, Öner Ü, Durmaz R, Müslümanoğlu H, Atasoy MA, Başaran N, Tel E: Detection of chromosomal imbalances in spinal meningiomas by comparative genomic hybridization. *Neurol Med-Chir (Tokyo)* 43: 12-19, 2003
4. Bello MJ De Campos JM, Vaquero J Kusak ME, Sarasa JL: High-resolution analysis of chromosome arm 1p alterations in meningioma. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 120: 30-36, 2000
5. Bostrom J, Meyer-Puttlitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG: Alterations of the Tumor Suppressor Genes CDKN2A (p16(INK4a)), p14 (ARF), CDKN2B (p15(INK4b)), and CDKN2C (p18(INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am. J. Pathol*, 159: 661-669, 2001
6. Buschges R, Bostrom J, Wolter M ve diğerleri: Analysis of human meningiomas for aberrations of the MADH2, MADH4, APM-1, and DCC tumor suppressor genes on the long arm of chromosome 18. *Int. J. Cancer*, 92: 551-4, 2001
7. Durmaz R, Arslantaş A, Artan S, Özön YH, Işıksay S, Başaran N, Tel E: The deletion of 22q13 in both intracranial and spinal meningiomas in a patient (case report). *Clin Neurol Neurosurg*. 100: 219-23, 1998
8. Lekanne Deprez RH, Riegmann PH, Van Drunen E, Warringa UL, Groen NA: Cytogenetic, molecular genetic and pathological analyses in 126 meningiomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 54: 224-235, 1995
9. Leuraud P, Marie Y, Robin E, Huguët S, He J: Frequent loss of 1p32 region but no mutation of the p18 tumor suppressor gene in meningiomas. *J. Neurooncol.*, 50: 207-213, 2000
10. Lomas J, Bello MJ, Arjona D, Gonzales-Gomez P, Alonso ME: Analysis of p73 gene in meningiomas with deletion at 1p. *Cancer Genet Cytogenet.*, 129: 88-91, 2001
11. Muller P, Henn W, Niedermayer I, Ketter R, Feiden W: Deletion of chromosome 1p and loss of expression of alkaline phosphatase indicate progression of meningiomas. *Clin. Cancer Res.*, 5: 3569-357, 1999
12. Schmitz U, Müeller W, Weber M, Sevenet N, Delattre O: INI1 mutations in meningiomas at a potential hotspot in exon 9. *Br. J. Cancer*, 84: 199-201, 2001
13. Weber RG, Bostrom J, Wolter M. ve diğerleri: Analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningiomas: Toward a genetic model of meningioma progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 14719-24, 1997