

# GENETİK AÇIDAN TİMOMALAR

## Nüket YÜRÜR KUTLAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-posta: nykutlay@medicine.ankara.edu.tr

doi:10.5152/tcb.2011.19

Timik epitelial hücre tümörleri olan timomaların histolojik olarak sınıflandırılmalarına ek olarak, bu alt gruplarda izlenen farklı biyolojik davranışların mekanizmasını açıklamak, aynı zamanda prognostik ya da diyagnostik “genetik marker”ları tanımlanmak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bugün için amaçlanan hedefe ulaşıldığını söylemek zordur. Ancak gelişen teknolojik olanaklarla son 10 yılda yapılan çalışmalar sonucunda hedeflenen araştırma alanlarının belli bölgelerde yoğunlaştığını belirtebiliriz.

İlk yapılan araştırmalar genellikle belli bir kromozomal yeni düzenleme ile birliktelik gösteren olgu sunumlarından oluşmaktadır (1).

Bugüne kadar sitogenetik analiz sonrası saptanıp, yayınlanan tekrar eden iki kromozomal yeni düzenleme vardır. Diferansiye olmamış timus tümörlerinde (C tip), t (15;19)(q15;p13) üç ayrı olguda saptanmıştır (2). Delesyon (6)(p22p25), farklı iki olguda (A ve AB tip timoma) sitogenetik olarak, ayrıca moleküler sitogenetik yöntemin (CGH-Comparative Genomic Hybridizaion) kullanıldığı bir çalışmada olmak üzere üç farklı benign timoma hastasında gösterilen tekrar eden sitogenetik yeni bir düzenlenmedir (2, 3). Ayrıca Zettl ve ark. tarafından yapılan çalışmada del (6) (p22p25)bölgesini kapsayan del (6) (p21~ pter) bulgusunun, B3 yada C tip timomalı 25 olgunun hiçbirinde bulunmadığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmaların daha çok moleküler sitogenetik yöntemlerle yapılması analiz edilen bölgelerin daha ayrıntılı olarak çalışılmasına, kısa sürede daha fazla olgu çalışılmasına olanak vermektedir. Ancak t (15;19) gibi dengeli değişikliklerin CGH gibi yöntemlerle saptanması olanaksız olduğu için bu ve benzeri dengeli değişiklikler atlanabilmektedir. Yeni çalışmalarda t (15;19) rastlanmamasının nedeni yön-

tem seçilimi olabilir. Bununla birlikte benign timomada del (6) (p22p25), malignde ise t (15;19) (q15;p13), “sito-genetik marker” için aday değişiklikler gibi gözükmemektedir. Ancak klinik uygulamaya girmeden önce aynı düzensizliklerin yeni serilerde varlığının araştırılması gerekir.

Zettl A ve ark. tarafından yapılan çalışmada 12 tane tip A, 16 tane tip B ve 9 tane tip C olmak üzere toplam 37 timoma olgusu CGH ve FISH (Flouescence In Situ Hybridizaion) yöntemleriyle incelenmiştir (3). Bu çalışmada yukarıda söz edilen del (6) (p21~ pter) olgusu dışındaki tip A timomalı olgularda (11 olgu) CGH yöntemi ile herhangi bir kromozomal kayıp ya da kazanım saptanmamıştır. B3 tip timomalarda ise %69 1q kazanımı, %38 bütün olarak kromozom 6 (monozomi6) ya da q kolu kayıpları ve %31 13q kaybı; C tip timomalarda ise %56 1q kaybı, %33 17q ve parsiyel/tam kromozom 18 kazanımı, %67 16q kaybı, %44 parsiyel/tam kromozom 6 kaybı ve %33 3p ve 17p kaybı saptanmıştır. Bu araştırmada benign timomalarla malign formları arasında genetik değişiklikler açısından fark olduğu gösterilmiştir.

WHO sınıflandırmasına göre tanımlanan farklı gruplara (A, B3 ve C) eşlik eden genetik anomalileri tanımlamak amacıyla Zhou ve ark. tarafından yapılan araştırmada 26 timomalı olguda 48 bölge mikrosatellit analiz ile incelenmiştir (4). Heterozigotluk kaybı (LOH), mikrosatellit instabilitesi ya da amplifikasyon araştırılmış, patoloji saptanan bölgeler CGH ile doğrulanmıştır. En sık 6q23.3-25.3 bölgesinde LOH saptanmıştır. Bu bölge dışında 3p22-24.2, 3p14.2, 5q21, 6p21, 6q21-22.1, 7p21-22, 8q11.21-23, 13q14 ve 17p13.1 bölgelerinde LOH saptanmıştır. Analiz sonuçları timoma gruplarıyla karşılaştırıldığında araştırmacılar tarafından

tümör gelişimi ile ilgili iki farklı yolak tanımlanmıştır (Şekil 1). Bu sonuçlara göre 6q23.3-25.3 ve 5q21 bölgelerindeki LOH kilit noktalardır. APC tümör supresor bir gen olup 5q21 bölgesinde yerleşiktir. APC değişiklikleri 3p22-24.2, 13q14 (RB)ve 17p13.1 (p53) bölgelerinde saptanan LOH ile anlamlı birliktelik göstermektedir. İlginç olarak tip A timomalarda yalnız 6q23.3-25.3 bölgesinde LOH saptanmış tanımlanan öteki sık LOH gösteren bölgelerle ilgili hiç bir değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle 6q23.3-25.3 bölgesindeki heterozigotluk kaybının, benign timoma gelişim nedenlerinden olabileceği ileri sürülmüştür.

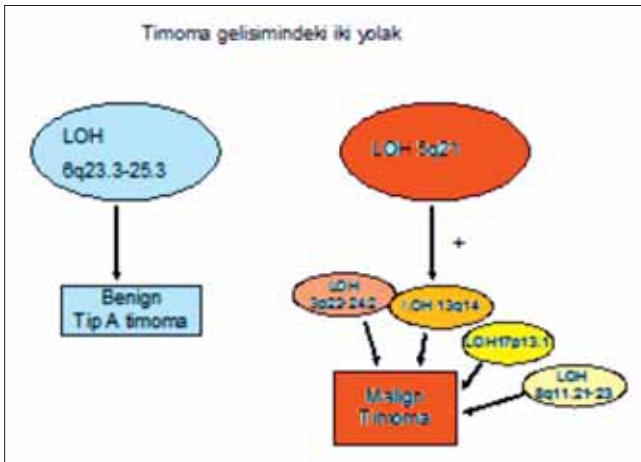
Timoma ve 6. kromozom arasındaki ilişkinin sorumlu lokus açısından bakıldığında araştırmalara göre değiştiği dikkat çeker. Yapılan araştırmaların az sayıda olması ve bu araştırmalardaki olgu sayıları göz önüne alındığında daha fazla veriye gereksinim olduğu açıktır. Araştırmalar arasında izlenen bu çelişiklere rağmen 6. kromozom üzerinde odaklanılmaya devam edilmiştir. Altıncı kromozomla ilgili 41 bölge ile ilgili mikrosatellit analizinin yapıldığı 40 timomalık bir seride heterozigotluk kaybı açısından beş hedef bölge tanımlanmış (5). Bu araştırmada LOH en sık 6q25.2 ve sonrasında 6q25.2-25.3 bölgesinde saptanmıştır. Üçüncü sırada 6p21.31, dördüncü ve beşinci hedef

bölge olarak sırasıyla 6q14.1-14.3 ve 6q21 yer almıştır. Bu veriler Zhou ve ark. çalışmasıyla örtüşmektedir. Inoue ve ark. mikrosatellit analizini sonuçlarını, CGH ile doğrulamışlardır. Hiç bir olguda 6. kromozom kazanımına rastlanmamıştır. Monozomi 6 ise B2, B3 ve C tip timomalarda saptanmıştır. Ancak 6q25.2 bölgesiyle ilgili heterozigotluk kaybının her grupta görüldüğü ve sıklığının alt gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı belirtilmiştir. Heterozigotluk kaybı ve mikrosatellit insitabilitesi birlikte değerlendirildiğinde, genetik anomali görülme sıklığının, WHO sınıflandırmasına göre tanımlanan gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirtilmiştir (Tablo 1).

Inoue ve ark. bir önceki araştırmalarını destekler nitelikte 57 hastalık serilerinde mikrosatellit analiz ve CGH birlikte kullanmışlar (6). LOH için 6. kromozomda daha önceki çalışmalarında da tanımladıkları dört bölgeyi en sık hedef olarak yine saptanmışlar. Ancak bu bölgelerin timoma tiplerinde görülme sıklıkları farklılık göstermiştir. 6p21.3 ve 6q25.2-25.3 bölgelerindeki LOH tüm timoma tiplerinde görülürken, 6q14-15 ve 6q21 A ve AB tip timomalarda daha az saptanmıştır. Ayrıca 5q21-22 bölgesindeki LOH ile RB ve p53 LOH birlikteleri B2-B3 karışımı timomalarda saptanması, Zhou ve ark. patolojik yollarını destekler niteliktedir.

Penzel ve ark. CGH ile inceledikleri 28 olgu ile Zettl A ve ark. tarafından çalışılan 37 olgunun birlikte değerlendirildiği araştırmada iki ana grup oluşturulmuştur (7). İlk grup 1q kazanımı ile karakterizedir. C ve B3 timomada bulunan bu grup iki alt gruba ayrılır. Birinci alt grupta 1q kazanımına ek olarak 6q ve 16q kaybı gözlenirken, ikinci alt grup ek olarak tekrara eden anomali içermeyen olguları kapsamaktadır. İkinci ana grup tüm timoma tiplerini kapsayan heterojen ve özgün kromozomal düzensizliği olmayan bir grup olarak tanımlanmıştır. Kromozomal dengesizlik en sık olarak C tip timomalarda saptanmıştır.

Oligonükleotid microarray teknolojisi kullanılarak 6. kromozomla ilgili gen ekspresyonlarının incelendiği Sasaki H ve ark. tarafından yapılan araştırmada invaziv timomalarda altıncı kromozomda lokalise, aşırı eksprese olan birçok gen tanımlanmıştır (8). Ancak bu çalışma araştırmaya katılan olgu sayısı ve istatistiksel yöntemlerin kullanımı açısından eleştirilmiştir (9). Bununla birlikte aynı araştırma grubun oligonükleotid microarray ve sonuçları doğrulamak amacıyla RT-PCR yöntemlerini kullanarak yaptıkları 36 timoma hastalı serilerinde iki aday (cJUN, ALO50002) genin invaziv timomalarda aşırı ifade bulduğu gösterilmiştir. Bu genlerden cJUN bilinen bir onkogenken, ikinci aday bilinmeyen bir gendir (10).



Şekil 1. Timoma gelişiminde iki yolak

**Tablo 1.** WHO timoma tipleri ve 6. kromozomda anomali görülme sıklığı (5)

Timoma tipi	Genetik anomali sıklığı
A	%10.8
AB	%12.6
B2	%20
B3	%26
C	%34.8

Son olarak 39 timoma dokusundan elde edilen cDNA materyalinde array-CGH yöntemiyle kromozom 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13 ve 18 kayıpları incelenmiştir. Timomadaki klinik davranış ve subgruplar temel alınarak genetik farklılıklar değerlendirilmeye çalışılmış. A ve B tip timomalarda farklı olarak kümelenen 36 gen gösterilmiştir. Bu genler temel alındığında AB tip timomaların moleküler düzeydede heterojen olduğu görülmüştür. Ayrıca A, B (1, 2) ve B3 alt gruplarını ayırabilen 33 gen tanımlanmıştır. Son olarak bu çalışmada A ve B3 tip timomaları ayıracak 70 gen seçilebilmiştir (11, 12).

Bugüne kadar yapılan genetik araştırmaların sonuçlarını özetleyecek olursak, A tip timomalar dışında daha heterojen bir yapının olduğunu, C tip timomalarda kromozomal anomalinin en fazla olduğunu, malignite düzeyi ile genetik anomali sıklığının arttığını belirtebiliriz. Henüz kromozomal ya da moleküler düzeyde tanımlanmış "genetik marker"lar olmamakla birlikte, 6., 5. ve 1. kromozom yeni düzenlenmeleri ve belli genler, sınıflandırma ve prognostik belirteç ile ilgili çalışmalar için hedef oluşturmaktadır. Genellikle tanımlanan genler farklı kanserin patolojisi ile ilişkilendirilmiş, tümör supresör ya da tamir mekanizmalarıyla ilişkili genlerdir. Eşlik eden sitogenetik değişiklikler nedeniyle incelenen olgularla birlikte daha geniş serilerde yapılacak moleküler sitogenetik ve genetik çalışmalar söz konusu belirteçlerin tanımlanmasının yanı sıra hastalığın gelişim yollarının anlaşılmasına da katkı sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

- Goh SGN, Lau L-C, Sivaswaren C, et al. Pseudodicentric (16;12)(q11;p11.2) in a type AB (mixed) thymoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2001;131:42-7.
- Herens C, Radermecker M, Servais A, et al. Deletion(6)(p22p25) is a recurrent anomaly of thymoma: report of a second case and review of the literature. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2003;146:66-9.
- Zettl A, Ströbel P, Wagner K, et al. Recurrent genetic aberrations in thymoma and thymic carcinoma. *American Journal of Pathology* 2000;157:257-66.
- Zhou R, Zettl A, Ströbel P, et al. Thymic epithelial tumors can develop along two different pathogenic pathways. *American Journal of Pathology* 2001;159:1853-60.
- Inoue M, Marx A, Zettl A, et al. Chromosome 6 suffers frequent and multiple aberrations in thymoma. *American Journal of Pathology* 2002;161:1507-13.
- Inoue M, Starostik P, Zettl A, et al. Correlating genetic aberrations with world health organization-defined histology and stage across the spectrum of thymomas. *Cancer Research* 2003;63:3708-15.
- Penzel R, Hoegel J, Schmitz W, et al. Cluster of chromosomal imbalances in thymic epithelial tumours are associated with the WHO classification and the staging system according to Masaoka. *Int. J. Cancer*, 2003; 105:494-8
- Sasaki H, Fujii Y, Ide N. Chromosome 6 abnormalities correlated with thymoma progression. *American Journal of Pathology* 2003;163:2635-6.
- Starostik P. Author's reply. *American Journal of Pathology* 2003;163:2636.
- Sasaki H, Ide N, Fukui I, et al. Gene expression analysis of human thymoma correlates with tumor stage. *Int. J. Cancer* 2002;101:342-7.
- Lee G Y, Yang WI, Jeung HC, et al. Genome-wide genetic aberrations of thymoma using cDNA microarray based comparative genomic hybridization. *BMC Genomics* 2007;8:305.
- Taylor MD, Jones DR, Genetic markers of mediastinal tumors. *Thorac Surg. Clin* 2009;19:17-27.