

Prostat kanseri ve apoptozis ilişkisi

The relationship between prostate cancer and apoptosis

Funda Kosova¹, Zeki Arı²

¹Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZET

Prostat erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olup, erkek üretrasının başlangıç kısmını oluşturur. Prostat karsinomu erkek cinste en çok görülen internal malignitedir. Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer alır. Malign hastalıklar, klasik olarak kontrolsüz aşırı hücre proliferasyonunun olduğu hastalıklar olarak bilinir. Oysa aşırı proliferasyonun yanında azalmış apoptozisin de malignite gelişimine katkıda bulunduğu görülmüştür. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) birçok hastalıkta önemli rol oynar ve serbest radikal hasarı, sitokinler ve inflamatuvar yaralanma tarafından tetiklenir. Bu derleme; apoptozis ve kanser arasındaki ilgi çekici bağlantıları göstermek ve bu konuda araştırma yapmak isteyenlere toplu bir kaynak sunmak amacıyla yapıldı. *Klin Deney Ar Derg 2011; 2(1): 124-131*

Anahtar kelimeler: Prostat, kanser, apoptozis.

ABSTRACT

Prostate is the largest accessory gland of male genital tract and the beginning part of male urethra. Prostate cancer is the most common internal malignancy in males. Prostate cancer is ranked as second in death from to cancer. A malignant disease is known as uncontrolled proliferation of cells. Beside excessive proliferation, decreased apoptosis was also observed contribute to the development of malignancy. Apoptosis (programmed cell death) plays an important role in many diseases and free radical damage, triggers by cytokines and inflammatory injury. This review has been prepared to show the interesting link between apoptosis and cancer and to provide collective source to who want to do research on this subject. *J Clin Exp Invest 2011; 2(1): 124-131*

Key words: Prostate, cancer, apoptosis.

GİRİŞ

Prostat, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olup erkek üretrasının başlangıç kısmını oluşturur. Kısmen tubuloalveoler bezlerden kısmen de bu bezlerin arasını dolduran ara dokudan yapılmış olan prostat bezi 3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında iri bir ceviz büyüklüğünde olup, yaklaşık 18-20 gr ağırlığındadır. Prostat bezi küçük pelvisin (pelvis minör) aşağı bölümünde, symphysis pubis'in arka sınırının gerisinde, amulla rectin'in önünde diaphragma urogenitale'nin yukarısında ve mesanenin altında bulunur. Kabaca koni şeklinde olan prostat bezinin tabanı (mesaneye bakan yüzü) yukarıda, arkaya yönelmiş tepesi aşağıda bulunur. Prostatın tabanı komşusu olduğu mesane ile devamlılık halindedir.^{1,2}

Bazı tümörler prostat bezinin belli bölgelerini etkilediği için prostat bezinin loblarının tarifi önemlidir. Bezin rektal komşuluğunu dorsal lob oluşturur. Bu kısım hariç üretranın etrafını median lob oluşturur. Daha ön kısımda ise lateral loblar vardır.^{1,3} Bazı anatomistler ise bezin loblarını üretra ve ductus ejaculatorius'ları kullanarak adlandırmışlardır. Buna göre üretranın önünde kalan kısmına lobus anterior, üretranın arkasında kalan kısmına lobus posterior, üretra ile ductus ejaculatorius'lar arasında kalan kısmına lobus

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Funda Kosova

Celal Bayar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyokimya AD, Manisa, Türkiye Email: fundakosova@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 03.11.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 30.11.2010

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

medius ve yan taraflarda kalan kısımlara ise lobus lateralis adı verilmiştir.^{1,4-8}

Prostat bezini oluşturan glandular dokular da 3 farklı alt zon şeklinde incelenebilir. Bunlardan periferik zon dokunun % 70'ini, santral zon % 25'ini ve transisyonel zon ise % 5'ini oluşturur. Prostat bezinin zonal anatomisi özellikle klinik olarak çok önemlidir, çünkü birçok karsinoma periferik zon kaynaklıdır. Halbuki benign prostat hiperplazisi (BPH) transisyonel zonu tutar. Ductus ejaculatoriusu çevreleyen santral zon hastalıklardan nadiren etkilenir.^{9,10}

Prostat sıvısı alkalen, yani baziktir. Prostat sıvısı; su, sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, kalsiyum, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipidler, prostaglandinler, fibrinojen, seminaplasmin adı verilen antibiyotik, β -mikroseminoprotein ve prostat spesifik antijen (PSA) içerir. 8-10 Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin; sitrat, osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. Prostatik asit fosfatazın (PAF) semendeki görevi net olarak bilinmemekle birlikte metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır.¹¹

PSA prostat kanseri tanısında, evrelemesinde ve hastaların izleminde kullanılan en önemli tümör belirleyicisidir.¹² PSA, 33 kDa ağırlığında % 93 aminoasit, % 7 karbohidrat içeren tek zincirli bir glikopeptid olup, kallikrein gen ailesinden olan bir serin proteazdır. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir ve prostat asinüsünü döşeyen epitel hücrelerinde üretilerek prostat kanal sistemine salınmaktadır. Seminal veziküllerde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır.¹³ PSA yalnızca prostat dokusuna spesifik olmasına karşın prostat kanseri için spesifik değildir. Prostat kanserinden şüphelenilen hastalarda ancak çok yüksek düzeylerde (>50 ng/ml) bulunduğu tek başına kanser için spesifiktir.¹⁴ PSA'nın çok küçük bir kısmı prostatın yapısal dü-

zeninde bozukluk olması ile asinüslerden stromaya, buradan da lenfatik ve kapiller yolu ile sistemik dolaşıma geçmektedir.¹⁵

Prostat hastalıklarını benign (tümoral olmayan) ve malign (tümoral) olarak iki sınıfta inceleyebiliriz:

1- Benign prostat hastalıkları:

Benign prostat hiperplazisi, prostat patolojileri arasında en sık rastlanılan durumdur ve genellikle 40 yaş üzerindeki erkeklerin hastalığıdır. 50 yaş üzerindeki erkeklerin % 50'sinde, 60-70 yaş arasındakilerin % 65'inde ve 80 yaş üzerinde olanların % 90'ında BPH gelişmektedir. Benign prostat büyümesi genellikle prostattaki hücrelerin büyümesi (hipertrofisi) nedeniyle olmayıp hücre sayısının anormal artışı (hiperplazi) nedeniyledir.^{16,17}

Prostatit, prostat iltihabına verilen genel bir isimdir. Prostat, enfeksiyondan veya prostatı etkileyen başka faktörlerden dolayı iltihaplanabilir. BPH ve prostat kanseri genellikle 50 yaş üzeri erkeklerde görülmesine karşın, 50 yaş altındaki erkeklerde ise prostatit sendromları daha sık görülmektedir. Kronik prostatite neden olduğu genel olarak kabul edilen mikroorganizmalar Tablo 1'de verilmiştir.¹⁸

2- Malign prostat hastalıkları:

Prostat karsinomu erkek cinste en sık görülen internal malignitedir. Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer alır. Gelişiminde hormonal faktörler önemlidir. Genellikle 50 yaş üzeri erkeklerin hastalığıdır.¹⁹ Ailesinde, özellikle birinci derece akrabasında prostat kanseri olanlarda risk daha yüksektir.²⁰ İlerleyen yaşla birlikte semptom vermeyen mikroskobik boyuttaki insidental karsinom odakları otopsi çalışmalarında % 70'lere varan oranda izlenmektedir.¹⁹

Prostat karsinomu olgularının büyük bir kısmı glandın periferik kısmından, posterior lobundan gelişir. Bu alanda tümöre orijin oluşturan komponent sekonder duktus ve asinüslerdir. Primer olarak adlandırılan büyük duktuslardan da tümör gelişmektedir. Mikroskobik olarak prostat karsinomlarının büyük kısmı adenokarsinom tipin-

de olup oldukça diferansiye görünümünden az diferansiye formlara kadar değişen bir spektrum içinde gelişebilir.²¹

Prostat kanserlerinin çoğu lokalize hastalıklarla birlikte bulunur, cerrahi ve radyasyon gibi tedaviler ile tedavi edilebilir. Metastatik hastalığın gelişimi en sonunda ölümcül olmaktadır. Aktif sistemik tedavilere rağmen, metastatik fenotip hastalığın ilerlemesi ve nihayetinde ölüm ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, prostat kanserinde sistemik tedaviler sınırlıdır.²² Kanser, bazı genlerin ardışık değişikliklerinin birikimini içeren bir kompleks multistep sürecin sonucudur. Retinoblastom proteini (Rbp), kanser hücrelerini mutasyona uğratmakta ya da inaktive etmektedir. Prostat kanserinde Rbp'nin inaktivasyonu malign transformasyon için çok önemlidir.²³ Son zamanlardaki gelişmelere rağmen, prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi olarak kabul edilmektedir. 1940'larda androjen baskılayıcı tedavi gelişimiyle androjen reseptör rolü üzerindeki ilk çalışmalardan bu yana, prostat kanserinin başlaması ve ilerlemesinin altında yatan temel mekanizmanın ne olduğu ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmıştır.²⁴ Androjen reseptörünün prostat kanserinin büyümesi ve gelişmesi için çok önemli rol oynadığı bulunmuştur.²⁵ Prostat kanseri, erkek üriner sistemindeki en tanıdık tümörlerden biri olup, görülme sıklığı son yıllarda Çin'de artmaktadır. Prostat kanserinin tespiti için prostat spesifik antijeni (PSA) en sık kullanılan belirteç olmakla birlikte özgüllüğü düşüktür. Prostat kanseri tanısında yeni belirteçler bulmak için çok sayıda araştırma yapılmaktadır.²⁶ Prostat kanseri gelişimi için tanı göstergeleri (örneğin; PSA taraması) rutin olarak kullanılmaktadır. Kimyasallarla kanserden korunma (chemoprevention), invaziv veya klinik bakımdan önemli olan hastalığın gelişme riskini azaltmak suretiyle kimyasal maddeleri karsinogenezin kontrolünde kullanır. Bu durum, pre-malign hücrelerde cytostasis veya apoptozisin tetiklenmesiyle başarılabilir. Prostat tümörü gelişiminin ağrısız oluşu göz önüne alınırsa,

chemoprevention malignitenin geciktirilmesinde potansiyel olarak oldukça yüksek etkiye sahip bir yaklaşım olarak görünmektedir.²⁷

Moleküler patogenezi ve prostat kanseri ilerlemesinin nedeni iyi bilinmemektedir. Genetik-moleküler mekanizmaların prostat tümörogenezi ve hastalık gelişiminde etkili olduğu düşünülmüştür. Kanser gelişimi sırasında, ilgili mutasyonların başlamasından dolayı kontrol edilemez bir çoğalma işlemi hücrelerde yer alır. Tümör varlığının biyokimyasal indikatörleri olan tümör belirteçleri, hücre yüzey antijenleri, sitoplazma proteinleri, enzimler ve hormonlardan oluşur. Apoptozis olarak bilinen programlı hücre ölümü ve anjiogenez, karsinogenezin şiddeti ile kuvvetli korelasyon gösterir. Böylesi durumlarda çalışılan biyo-belirteçler diagnostik araştırma, tümör gelişimi ve kanser tedavisinde yardımcı olan önemli faktörlerdir. Amerikan patolojistlerin görüşüne göre prostat karsinomu kategori III'ün prognostik faktörlerinden oluşan böyle belirteçlere, onların prognostik değerini gösterecek yeterince iyi çalışılmamış diğer tüm faktörlere bakıldığı gibi bakılmaktadır. Hücre çoğalması lehine apoptotik kontrol kaybı, prostat kanseri başlangıcı ve ilerlemesinden sorumlu olabilir.²⁸

APOPTOZİS

Hücre ölümlerinin iki şekli vardır: nekrozis ve apoptozis. Bunların her ikisi de hücre ölümüne öncülük ederken, hücre morfolojik ve biyokimyasal olarak sıralı bazı reaksiyonların içine girer. Nekrozis, hücre plazmasının yarılmaması ve hücre membranının rüptüre olması ile karakterizedir ve bu, akut inflamatuvar cevaba neden olur. Bunun tersine, apoptozis veya programlı hücre ölümü, hücre ölümlerinin fizyolojik formudur. Hücreler, çok yaşlandıkları zaman veya hasarlandıkları zaman kendi kendilerini yok ederler. Bu olay hücrelerden gelen sinyallere bağlı olarak düzenlenir. Bu DNA fragmentasyonu, plazma membranının şişmesi ve hücre volümünde büzüşme gibi farklı biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile olur. Sitokin ve

growth faktör gibi bir çok hormonun, apoptozisin başlamasını önleyen, dokuya spesifik, yaşamsal faktörler olarak hareket ettiği bilinmektedir. Diğer taraftan birçok hormonun apoptozis prosesini artırdığı veya azalttığı bilinmektedir.²⁹

Kromatinlerin bulunuşu ve nükleer fragmentasyon sıklığı, apoptoziste karakteristiktir. Bütün bu olaylar sitoplazmada gerçekleşmektedir. Programlı hücre ölümü prokaryotiklerde nadir olarak görülmesine rağmen optimal şartlar altında tek hücreli organizmalarda tanımlanmaktadır. Programlı hücre ölümü memelilerin normal gelişimi sırasında sık rastlanan temel bir özelliktir.^{19,30,31}

Malign hastalıklar, klasik olarak kontrolsüz aşırı hücre proliferasyonunun olduğu hastalıklar olarak bilinir. Oysa aşırı proliferasyonun yanında azalmış apoptotik hücre ölüm hızının da malignite gelişimine katkıda bulunduğu görülmüştür. Zamanı geldiğinde normal olarak apoptozise gidemeyen ve bundan dolayı beklenenden daha uzun süre yaşayan hücreler, genomlarında mutasyonların sona ermesiyle malign hücrelere dönüşme potansiyeli taşırlar.³¹

Her saniyede yaklaşık bir milyon hücre apoptozisle vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bunların yerine yenileri yapılmaktadır. Yapım (mitozis) ile yıkım (apoptozis) arasında kontrollü bir denge vardır. İşte bu dengenin apoptozisin lehine veya aleyhine bozulması birçok önemli hastalığın patogeneze katkıda bulunur. Apoptozisin gereksiz yere oluştuğu veya hızlandığı hastalıklara örnek olarak; AIDS, nörodejeneratif hastalıklar, insüline bağımlı tip diabet, hepatit C enfeksiyonu, MI, ateroskleroz gibi hastalıklar verilirken, apoptozisin yavaşladığı hastalıklara örnek olarak ise otoimmün hastalıklar ve kanser verilebilir.³¹

Apoptozis; toksik kimyasallar, kemoterapötikler, iyonize radyasyon ve oksidanların dahil olduğu çeşitli stimülatörlerle başlatılabilir. ROT ve oksidatif hasar, apoptozisin başlamasını etkilemektedir. Diğer bir bakış açısı da, genomik DNA ve deoksiniükleotid havuzundaki

oksidatif hasarın, karsinojenik oluşumların başlangıcı ile bağlantılı olabildiğidir.³² Apoptozis ayrıca reaktif oksijen radikallerinin (oksidatif stres) hem mitokondri, hem plazma membranı ve hem de genom üzerinde oluşturdukları hasara bağlı olarak da başlatılabilir.³³

Apoptozis, antikanser aktivite için en kabul edilebilir mekanizmalardan biridir. Apoptozisin düzenleyici mekanizmaları çok komplekstir. ROS, kaspazın aktivasyonu, tümör nekroz edici faktör (TNF), protein kinaz ve mitokondriyal yolak apoptozisin temelini oluştururlar.³⁴

Apoptozisin mekanizması gerçek anlamda tam olarak açıklanamamasına rağmen, apoptozis ile bağlantı kurulan en önemli olay kaspazların aktivasyonudur.^{35,36} Kaspazlar kalsiyum bağımsız hücre içi sistein proteaz sınıfının en önemli bölümünü oluştururlar.^{19,37} Bu endoproteazlar inaktif prekürsör olarak hücre sitoplazmasında bulunurlar ve çoğu proapoptotiktir.^{37,38} Kaspazlar; üç subünit [NH₂ terminal subünit, geniş subünit (~ 20 kDa veya p20) ve küçük subünit (~10kDa veya p10) içeren prokaspazlar (30-50 kDa)] olarak sentezlenirler. Şu ana kadar 14 tanesi tanımlanmıştır ve çoğu apoptozisde rol almaktadır. Kaspazlar biyolojik fonksiyonlarına göre 3 ana grupta incelenmektedir.^{13,14,21}

a- Sitokin aktivasyonu yapanlar: Kaspaz-1, -4, -5, -11, -12, -13 ve -14'ü içermektedir. Sitokin sekresyonu ve inflamasyondan sorumludurlar. Ayrıca kaspaz-1, -4 ve -5 tetrapeptid olup kendi kendilerine aktive olabilmektedirler.

b- Apoptozisi başlatanlar: Kaspaz-2, -8, -9 ve -10'u içermektedir.

c- Apoptozisi yürütenler (efektör grup): Kaspaz-3, -6 ve -7'yi içermektedir (Tablo 2).

Apoptotik süreçte kaspaz-3'ün en önemli rolü üstlendiği ve kaspaz-9'un da kaspaz-3'e benzer özellikler taşıdığı son çalışmalarda gösterilmiştir.^{39,40} DNase aktivasyonuna sebep olan

kaspaz-3'ün DNA fragmantasyonunda direkt rolü olduğu düşünülmektedir.^{41,42}

Tablo 1. Prostatite sebep olduğu kabul edilen mikroorganizmalar ve olası etkenler.¹⁸

| Genel kabul görmüş mikroorganizmalar | Olası etkenler |
|--------------------------------------|-------------------------|
| <i>E. coli</i> | <i>S. saprophyticus</i> |
| <i>K. pneumoniae</i> | <i>S. aureus</i> |
| <i>P. mirabilis</i> | <i>S. epidermidis</i> |
| <i>P. aeruginosa</i> | <i>M. genitalium</i> |
| <i>E. faecalis</i> | <i>U. urealyticum</i> |

Tablo 2. Bilinen kaspazlar.³⁹

| | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Kaspaz-1 (ICE) | Kaspaz-8 (FLICE, MACH, Mch 5) |
| Kaspaz-2 (ICH-1) | Kaspaz-9 (ICE-LAP 6, Mch 6) |
| Kaspaz-3 (CPP32, Yama, Apopain) | Kaspaz-10 (Mch 4, FLICE 2) |
| Kaspaz-4 (ICErel-II, TX, ICH 2) | Kaspaz-11 (ICH-3) |
| Kaspaz-5 (ICErel-III, TY) | Kaspaz-12 |
| Kaspaz-6 (Mch 2) | Kaspaz-13 (ERICE) |
| Kaspaz-7 (Mch 3, ICE-LAP 3, CMH-1) | Kaspaz-14 (MICE) |

Başlatıcı kaspazlar apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara naklederek. Efektör kaspazlar ise ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre morfolojisinin meydana gelmesine neden olurlar. Bir kaspaz inhibitörleri ailesi olan IAP (inhibitors of apoptosis) kaspazları selektif olarak inhibe ederler. Böylece apoptotik mekanizmayı durdururlar. Bu inhibitörler birçok malign hücre tarafından ifade edilmektedirler. IAP'ler ayrıca hücre siklusunu da etkileyerek apoptozisi durdurabilirler. Kaspazdaki defektler otoimmün hastalıklara, kanser ve bazı nörolojik bozuklukların oluşumuna katkıda bulunabilir.^{43,44} Kaspazlar apoptozisi aktive eden sinyaller tarafından tetiklenip, apoptozisin her üç yolunda da aktif olarak görev alırlar.^{37,45}

Apoptozisin oluşum yolları

1. Mitokondri/sitokrom-C aracılı apoptozis oluşturulması (intrinsik yol):

Mitokondri normal şartlar altında ATP oluşturmak üzere sitokrom-c bulundurulur. Mitokondrial stres durumlarında serbestleşen sitokrom-c apoptotik

hücre ölümünde kaspaz-3 aktivasyonunda önemli rol oynar.^{21,46} Sitokrom-c, mitokondri iç membranında bulunan elektron transport zincirinin bir proteindir. Son yıllarda anlaşılan önemiyle apoptozis sürecinde merkezi bir konuma oturmuştur. Bu yüzden de sitokrom-c'nin mitokondriden sitoplazmaya salınması apoptozis yoluna girmiş bir hücrede geri dönüşümsüz (irreversibl) bir döneme girildiğine işaret eder. Sitokrom-c, mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış bir şekilde mitokondriden apoptozis-indükleyici faktör (AIF) ile birlikte sitoplazmaya salınır.⁴⁴ Sitokrom-c sitoplazmik protein olan apoptotic protease activating factor-1'e (APAF-1) bağlanır ve onu aktive eder, ardından ATP'nin de katılımıyla "apoptozom" adı verilen bir kompleks oluşur. Bu kompleks inaktif olan prokaspaz-9'un aktif kaspaz-9 haline dönüşmesini sağlar. Aktif kaspaz-9 ise efektör kaspazlardan prokaspaz-3'ü aktive eder. Aktif kaspaz-3 de ICAD'ı (inhibitor of caspase deoksiribonukleotid) CAD (caspase active deoksiribonukleotid) haline getirir ve kaspaza bağlı apoptozis mekanizması başlar.^{24,47}

2. Dış sinyallerle apoptozisin tetiklenmesi (ekstrinsik yol):

Apoptozis klasik olarak, hücre ölüm reseptörleri olarak bilinen Fas (diğer isimleriyle APO-1, CD95) ve tümör nekroz faktör reseptörü-1'in (TNFR-1) ilgili ligandları ile etkileşime girmesi (uyarılmaları) sonucu indüklenir. Bu reseptörler TNFR gen ailesinin üyeleridir. Bunların apoptotik hücre ölümünü başlatan kaspaz kaskadını aktive ettiği bilinmektedir. Fas FASR reseptörlerine ve TNF de TNFR-1 reseptörlerine bağlanır. Daha sonra her ikisi de ölüm uyarıcılarını (FADD ve TRADD) uyarır. Bu sitozolik ölüm reseptörleri prokaspaz-8'e direkt olarak bağlanırlar. Bu bağlanma mekanizması kaspaz-8'in aktivasyonuna neden olur. Aktif kaspaz-8 ise efektör kaspazlardan prokaspaz-3'ü aktive eder ve apoptosiz başlar.^{19,21,47}

3. Endoplazmik retikulum aracılı apoptozis oluşturulması:

Endoplazmik retikulum (ER); protein sentezi, protein katlanması, strese karşı hücrel cevap ve hücre içi Ca⁺⁺ seviyelerini düzenler, uzun süreli endoplazmik retikular stres hücre ölümüne katkıda bulunur ve birçok farklı nörodejeneratif hastalığın patojenisiyle bağlantılıdır. Hücre ölümünün başlamasında ER'nin merkezi rolü olmasına rağmen, uzun süreli stresin nedeni anlaşılammıştır. Kaspaz ailesinin bir üyesi olan nöron ve diğer hücrelerdeki kaspaz-12'nin ER ile primer ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kaspaz-12, ER'deki stresten sonuçlanan apoptosizde özellikle bulunmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda kaspaz-12'nin miktar artışının sadece ER'deki strese bağlı olmadığı, ER'nin yüzeyindeki sitozolik kaspaz-7'nin translokasyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli ER stresinde sitoplazmanın içerisinde aktif kaspaz-12'nin hareketi kolaylaşır ve burada kaspaz-9 ile etkileşir ve böylece ER stresinin oluşturduğu apoptosiz kaskadı başlamış olur.^{34,36,47}

Apoptozis ve prostat kanseri arasındaki ilişki

Serbest oksijen radikalleri; inflamatuvar hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz, kanser vb. birçok hastalığın temelini oluşturmaktadır.⁴⁸ İnflamatuvar hücreler tarafından üretilen oksidatif stres ürünlerinin karaciğer, gastrik ve diğer epitel-yum kanserlerinde olduğu gibi prostat kanseri oluşumunda da öncülük eden mekanizmalardan biri olduğu savunulmuştur.⁴³ Diğer taraftan prostat kanserlerini diğer kanserlerden farklı yapan özellik, prostat kanserlerinin multifokal yapıda olmasıdır. Buradaki esas önemli özellik DNA hasarındaki defekt ve pathwaydeki kontrol merkezlerinin belirtileridir.^{49,50}

Oksidatif stres, prostat kanserinin gelişimini etkilemekte ve ayrıca hipoksi, inflamasyon ve sıklıkla DNA baz lezyonlarına da bağlı olmaktadır.⁵¹ ROT'nin, DNA hasarı oluşturduğu bilindiğine göre, bu ürünler prostatı malign transformasyona son derece eğilimli yapabilmektedir.^{50,51}

DNA hasarına hücrel cevap, hücrelerin yaşlanması, apoptozis, hasar tamiri, hücre siklusunun bloklanmasıyla oluşmaktadır.⁵⁰ Yapılan çalışmalara göre ROT, bazlar arasındaki bağlarda kırıklıklar, tiamin ve guanin bazlarında ve DNA çapraz bağlarında yer değişiklikleri gibi DNA hasarına neden olabilmektedir. Oksidatif DNA hasarı genetik hasarın birikmesine katkıda bulunmaktadır.³⁰ Virüslerle enfekte olmuş veya kalıcı DNA hasarı olmuş hücreler, sıklıkla apoptozisle kendilerini öldürürler.

Malign hastalıklar, klasik olarak kontrolsüz bir aşırı hücre proliferasyonunun olduğu hastalıklar olarak bilinir. Oysa aşırı proliferasyonun yanında azalmış apoptotik hücre ölüm hızının da malignite gelişimine katkıda bulunduğu görülmüştür. Zamanı geldiğinde normal olarak apoptozise gidemeyen dolayısıyla beklenenden daha uzun süre yaşayan hücreler, sonlandırdıkları mutasyonların etkisiyle malign hücrelere dönüşme potansiyeli taşırlar.³¹

Hücre popülasyon dinamiğinde, karşılıklı olgu olarak Apoptozis ve kanser ile sık sık karşılaşıla-

bilmektedir. Azalmış apoptozis, otoimmün hastalıklar ve birçok kanser için karakteristiktir. ROT ve ROT'nin ürünlerinin kanserde anahtar rol oynadığı ve oksidatif hasarın apoptozisin başlatılmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Böylece ROT ürünleri, oksidatif hasar ve apoptozisin birbirleriyle güçlü ilişkileri vardır.³²

Apoptozis ve programlanmış hücre ölümü birçok hastalıkta önemli rol oynar ve serbest radikal hasarı, sitokinler ve inflamatuvar yaralanma tarafından tetiklenir.⁵² Son zamanlarda yapılan araştırmalarda apoptozis yoluyla hücre ölümünün artması ya da azalmasının kanser, otoimmün bozukluklar, viral infeksiyonlar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir.^{53,54}

Sonuç olarak, oksidatif hasar ve apoptozis arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğu ve bu durumun da özellikle kanser oluşumunda etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu yazı apoptozis ve kanser arasındaki ilgi çekici bağlantıları göstermek ve bu konuda araştırma yapmak isteyenlere toplu bir kaynak sunmak amacıyla yapıldı.

KAYNAKLAR

- Arıncı K. Uygulamalı Anatomi, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara 1993.
- Erkoçak A.: Özel Histoloji, 4. Baskı, Ankara Tıp Yayını, Ankara 1982.
- Tortora GJ. Principles of human Anatomy, 4. ed. Harper and Row Publishers, New York 1986.
- Arıncı K. Anatomi, 4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 2006.
- Elhan, A. İnsan Anatomi Atlası (çeviri: Köpf-Maier, P Wolf-Heidegger's Atlas of Human Anatomy. 5. ed., Güneş Kitabevi, Ankara 2001.
- Elhan, A. Temel Klinik Anatomi (çeviri. Moore KL.), İkinci baskı, Güneş Kitabevi, 2006.
- Gökmen FG. Sistemik Anatomi, Güven Yayınevi, İzmir 2003.
- Şakul BU. TUS için Anatomi, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 2001.
- Drake RI, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for student, Churchill Livingstone, 2005.
- Standring S. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practise, 38. ed., Churchill Livingstone, New York 2005.
- Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): Design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. Contemp Clin Trial 2009;30:81-87.
- Chu TM, Kawinski E, Hibi N, et al. Prostate specific antigen domain of human prostate specific antigen identified with monoclonal antibodies. J Urol 1989;141:152-158.
- Lilja H: A kallikrein like serin protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76:1889-1892.
- Christensson A, Björk T, Nilsson O, et al: Serum prostate specific antigen complexed to 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993;150:100-105.
- Mc Cormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al: Molecular form of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. Urology 1995;45:729-744.
- Youlanda T Logan, Pharm D, Myra T. Belgeri, Pharm D, CGR BCPS 2 Monotherapy versus combination drug therapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia, Am J Geriatr Pharmacother 2005;3:103-114.
- Mark J. Speakman. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): More than treating symptoms? Eur Urology 2008;7:680-689.
- Mete Ç. Kronik prostatit/Kronik pelvik ağrı sendromu, Türk Üroloji Dergisi 2005;31:569-573.
- Akdaş A, Çevik İ. BPH-Benign Prostat Hiperplazisi. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996.
- Canatan H, Halifeoğlu İ, Gürsu MF, Ardıçoğlu A, et al. Serum leptin düzeylerinin prostat kanserli ve benign prostat hiperplazili hastalarda ve sağlıklı kontrollerde (genç ve yaşlı) saptanması. Fırat Tıp Dergisi 2004;9:112-115.
- Gleason DF. Histologic gradeing of prostate cancer. A perspective. Hum Pathol 1992;23:273-279.
- Hwang C, Heath EI. Angiogenesis inhibitors in the treatment of prostate cancer, J Hematol Oncol 2010;3:26-30.
- Noonan EJ, Place RF, Basak S, Pookot D, Li LC. MiR-449a causes Rb-dependent cell cycle arrest and senescence in prostate cancer cells. Oncotarget 2010;1:349-358.
- Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. Genes Dev 2010;24:1967-2000.

25. Choi KC, Park SY, Lim BJ, Sung AR, Lee YH. Procyanidin B3, an inhibitor of histone acetyltransferase, enhances the action of antagonist for prostate cancer cells via inhibition of p300-dependent acetylation of androgen receptor. *Biochem J* 2010;3:23-29.
26. Luo B, Wang AL. An update of the markers for prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010;16:531-535.
27. Hail N, Chen P, Bushman LR. Teriflunomide (leflunomide) promotes cytostatic, antioxidant, and apoptotic effects in transformed prostate epithelial cells: Evidence supporting a role for teriflunomide in prostate cancer chemoprevention. *Neoplasia* 2010;12:464-475.
28. da Motta VP, Malafaia O, Ribas-Filho JM, et al. CASPASE-3 and CD-34 expression in prostate adenocarcinoma. *Rev Col Bras Cir* 2009;36:223-229.
29. Warner TF. Apoptosis. *Lancet* 1972;2:1252-258.
30. Yan L, John M, Qiaohong L. Chemoprotective effects of curcuma aromatica on esophageal carcinogenesis. *Ann Surg Oncol* 2008;515-523.
31. Ulukaya E. Apoptozis Ders Notları Ankara, 2003
32. Wei Q, Kazimierz S, Kadiiska M. Mechanism of arsenic-induced cross tolerance to nickel cytotoxicity, genotoxicity and apoptosis in rat liver epithelial cells. *Toxicological Science* 2001;63:189-195.
33. Kiess W, Gallaher B. Hormonal control of programmed cell death/apoptosis. *European Journal of Endocrinology* 1998;138:482-491.
34. Sanmartín C, Plano D, Palop JA. Selenium compounds and apoptotic modulation: a new perspective in cancer therapy. *Mini Rev Med Chem* 2008;8:1020-1031.
35. Choen GM. Caspases, the executioners of apoptozis. *Biochem J* 1997;326:1-16.
36. Lee D, Scott AL, Jerry AL. Potent and selective nonpeptide inhibitors of caspases 3 and 7 inhibit apoptozis and maintain cell functionally. *J Biol Chem* 2000;275:16007-16014.
37. Ozawa H, Keone RW, Marcilla AE. Therapeutic strategies targeting caspase inhibition following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2002;177:306-313.
38. Wang KK. Calpain and caspase can you tell the difference? *Trends Neuroscience* 2000;23:20-26.
39. Keane RW, Kraydieh S, Lotock G. Apoptotic and anti-apoptotic mechanisms following spinal cord injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:422-429.
40. Li M, Ona Vo, Chen M. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase 1 and 3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience* 2000;99:333-342.
41. Mukae N, Enari M, Sakahiro H, et al. Molecular cloning and characterization of human caspase activated DNase. *Proc Natl Acad* 1998;95:9123-9128.
42. Nuttal ME, Nadeau DP, Fisher PW, et al. Inhibition of caspase 3 like activity prevents apoptozis while retaining functionality of human condryocytes in-vitro. *J Bone Joint Surg* 2000;18:356-363.
43. Kidd VJ, Lahti JM, Teitz T. Proteolytic regulation of apoptozis. *Semin Cell Dev Biol* 2000;11:191-201.
44. Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF). *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:95-100.
45. Zhang Z, Kreps CJ, Guth L. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the etiological role of the inflammatory response. *Exp Neurol* 1997;143:141-152.
46. Chu TM, Kawinski E, Hibi N, et al. Prostate specific antigen domain of human prostate specific antigen identified with monoclonal antibodies. *J Urol* 1989;141:152-156.
47. Ricci JE, Gottlieb RA, Gren DR. Caspase-mediated loss of mitochondrial function and generation of reactive oxygen species during apoptozis. *J Cell Biology* 2003;160:65-75.
48. Kalra N, Prasad S, Shukla Y. Antioxidant potential of black tea against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced oxidative stress in Swiss albino mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2005;24:105-114.
49. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
50. Taija M, Kiviharju-af H, Marikki L. Genetic changes and DNA damage responses in the prostate. *Prostate* 2008;68:902-918.
51. De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG. Inflammation, atrophy and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol* 2007;25:398-400.
52. Lu J, ashwell K, Ken WS, Waite P. Advances in spinal cord injury: Role of apoptozis. *Spine* 2000;25:1859-1866.
53. Helts SW. To die or not to die: An overview of apoptozis and its role in disease. *JAMA* 1998;278:300-307.
54. Kiess W, Gallaher B. Hormonal control of programmed cell death apoptozis. *Eur J Endocrin* 1998;18:482-491.