

# PROSTAT KANSERİ: ANDROJEN RESEPTÖRÜ SİNYAL MEKANİZMASI

## PROSTATE CANCER: SIGNALING MECHANISM OF ANDROGEN RECEPTOR

Yalçın ERZURUMLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 32260, Çünür, Isparta, Türkiye

**Cite this article as:** Erzurumlu Y. Prostate Cancer: Signal Mechanism of Androgen Receptor. Med J SDU 2021; 28(1): 187-198.

### Öz

Prostat kanseri erkek bireylerde cilt kanserinden sonra en sık rastlanan ve bireylerin yaşamını yitirmesi ile sonuçlanan ikinci kanser türüdür. Normal prostat ve prostat kanseri gelişiminde hücrelerin androjenlere gereksinim duyduğu bilinmektedir. Androjenler hücrelerdeki steroid-nükleer reseptör süper ailesi üyesi olan androjen reseptörünü uyararak özelleşmiş transkripsiyonel süreci başlatmaktadır. Çeşitli nedenlerle bozulan bu sinyal iletimi sonucunda prostat kanseri gelişmektedir. Bu derlemede prostat kanserinin genel özellikleri, hücresel androjenler ve androjen reseptörünün moleküler yapısı hakkında bilgiler özetlenmiştir. Aynı zamanda prostat kanseri hücrelerinin kullandığı iki majör mekanizma; androjen reseptörünün doğrudan androjen uyarımı ile düzenlenen sinyal iletiminin mekanizması ve büyüme faktörleri, interlökinler ya da kinaz ailesinin üyesi olan moleküller aracılığıyla düzenlenen alternatif sinyal mekanizmaları özetlenerek tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Androjen, Androjen reseptörü, Prostat kanseri,

### Abstract

Prostate cancer is the second most common form of cancer in male individuals, resulting in the death of individuals. It is known that cells require androgens in normal prostate and prostate cancer development. Androgens initiate the specialized transcriptional process by stimulating the androgen receptor, a member of the steroid-nuclear receptor superfamily in cells. It is known that prostate cancer develops due to the androgen receptor signal that is impaired for various reasons. In this review, information about general features of prostate cancer, cellular androgens, and molecular structure of androgen receptor is summarized. In addition, the mechanism of signal transduction regulated by direct androgen stimulation of the androgen receptor and alternative signaling mechanisms mediated by growth factors, interleukins, or proteins that are members of the kinase family will be summarized and discussed in detail.

**Keywords:** Androgen, Androgen receptor, Prostate Cancer

### Giriş

#### Prostat Kanseri

Prostat bezi pelviste yer alan ceviz büyüklüğünde, kapsülle çevrelenen fibromusküler ve glandüler salgılama yeteneğine sahip bir organdır. Prostat bezinin

içinden ejakulatuar ve üretra adı verilen iki adet kanal geçmektedir. Bu kanallardan üretra miksiyonda rol oynarken ductus ejakulatuar kanal ise ejakülasyon esnasında seminal sıvıların atımını kontrol etmektedir. Prostat bezinin içerisinde yaklaşık 50 adet tübülo alveolar yapıda küçük bez yapısının yer aldığı

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** yalcin.erzurumlu@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 24.04.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.09.2020

**ORCID IDs of the authors:** Y.E. 0000-0001-6835-4436

görülmektedir. Bu yapılar sekresyondan sorumlu özelleşmiş hücre topluluklarıdır. Bu hücre gruplarının genetik faktörler ya da çeşitli çevresel uyarılar sonrasında kontrolsüz şekilde büyümeye başlaması ve yayılması sonucunda prostat kanseri gelişmektedir (1, 2).

1950'lerden bu yana prostat kanserinin tedavisinde orşektomi yöntemi ile dolaşımdaki androjen düzeylerinin düşürülmesi amaçlanmıştır. Kimyasal kastrasyon tedavide bu amaçla tercih edilen diğer bir yöntemdir. Lüteinleştirici hormon salınan hormon (LHRH) analoglarının kullanımı ile pitüvar hipotalamus sinyalinin bloke edilmesi androjen üretimini engellenmektedir. Bu analoglar başarılı bir şekilde sirküler testosteronun %95'ini bloke ederken adrenal bez orijinli üretilen dihidroepiandrojen gibi diğer androjen öncüllerinin üretimine herhangi bir etkisi olmamaktadır. Bu nedenle androjen öncüllerinin aktif androjenik bileşiklerine dönüşümü devam etmektedir. Buna bağlı olarak tedavi sürecinde total androjen blokajı gerçekleştiren bileşiklerin uygulanması sıklıkla tercih edilmektedir (1).

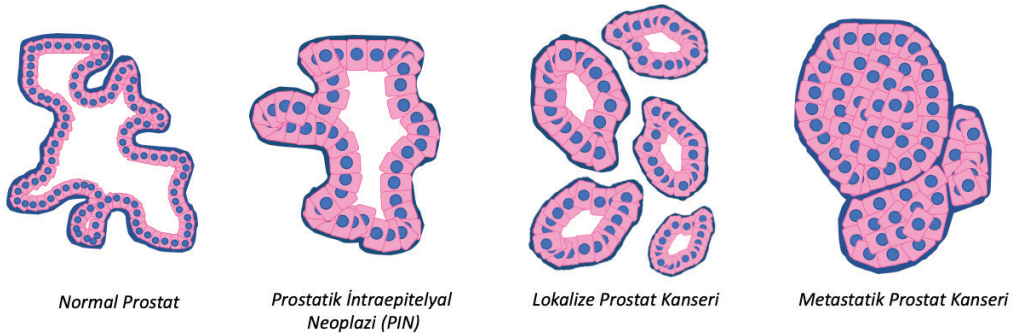
Nöroendokrin (NE) hücreler normal prostat bez dokusunun epitelyal kompartmanlarında minör hücre popülasyonlarını oluşturmaktadır. Bu hücreler normal prostat epitelinin farklılaşması ve büyümesinin düzenlenmesinde görev almaktadır. Prostatik adenokarsinoma hücrelerinde NE fenotipinin kazanımı kastrasyona direnç ve tümör progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (2). Tipik olarak prostatik NE hücreleri post-mitotik hücreler olarak ifade edilmektedir. Bu hücrelerde androjen reseptörü (AR) ifadesi gözlenmediğinden androjenden yoksun bırakma tedavilerine karşı direnç gözlenmemektedir. Özellikle NE hücrelerinin sekrete ettikleri bombesin gibi nöropeptidlerin hormon yoksunluğunda kanser hücrelerinin proliferatif özelliklerini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca bombesinin

Src-bağımlı olarak AR aktivasyonunu tetiklediği belirlenmiştir. Prostat kanseri vakalarının düşük yüzdesi NE kanseri olarak sınıflandırılrsa da bu fenotipin prostat kanserindeki rolüne ilişkin detayların anlaşılması önem taşımaktadır (3).

Prostat kanseri tipik olarak prostat bezinin periferik zonundan başlayıp iç kısma doğru ilerlediğinde bez içerisinde hapsedilmiş bir formu oluşturmaktadır. Bu form lokal prostat kanseri olarak ifade edilmektedir. Bireylerde farklı yollar ile gelişen prostat kanseri görece olarak yavaş büyümektedir ancak metastaz ile başta kemik, lenf nodları ve beyin olmak üzere, vücudun diğer bölümlerine yayılma eğiliminde olan metastatik türlerinin daha agresif karaktere sahip olduğu bilinmektedir. Histolojik açıdan ele alındığında normal prostat bezi, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), yerleşik prostat kanseri ve metastatik prostat kanserine kadar geçen dönüşüm sürecinde hücrelerin fenotipik olarak büyük oranda farklılaştığı gözlenmektedir (Şekil 1). Özellikle prostat kanserinin geç dönemlerinde kanser hücrelerinin artan metastaz kabiliyeti sebebiyle insan hayatını ciddi şekilde tehdit etmektedir (4).

Prostat kanserinde AR'nin üstlenmiş olduğu rolün dışında doku mikroçevresinde kastrasyon dirençli prostat kanseri (Castration Resistance Prostate Cancer, CRPC) hücrelerinin gelişimi önemli bir faktördür. Kastrasyon dirençli çevrede büyüyen prostat hücreleri otokrin davranırken, stromal hücreler parakrin sinyaller ile epitelyal hücreleri aktive edebilmektedir (5). Bu süreç prostat karsinogenezinde mikroçevre etkisinin anlaşılmasının ne kadar önemli olduğunun altını çizmektedir.

Testis gibi androjen üreten dokuların androjenden bağımsız olarak hayatta kalarak çoğalma yeteneği kazanmaları kastrasyon dirençli olarak ifade edilmekte olup prostat kanserindeki bu direnç CRPC olar-



**Şekil 1**

Normal Prostat, Prostat İntraepitelyal Neoplazi, Lokalize Prostat Kanseri ve Metastatik Prostat Kanserlerinin Histolojik İllüstrasyonu

ak ifade edilmektedir (6). Fenotipik olarak CRPC'ye geçiş normal hormon tedavisini takiben gözlenmektedir. Hormon tedavisi uygulanan hastalarda tedaviyi takiben geçen 2 yılda tümör daha agresif bir yapı sergileyerek androjen bağımsız forma dönüşmektedir. Tedavi sonrası prostat hücrelerinde kritik öneme sahip protein düzeylerinde ve sinyal kaskatlarının aktivitelerinde büyük oranda değişim meydana gelmektedir (7). Ayrıca tedavi öncesinde hastalarda ağırlıklı olarak CRPC hücrelerinin geliştiği gözlenmiştir. Bu nedenle CRPC'de büyük oranda AR ve AR'nin genomik aktivitesinden kaynaklı PSA gibi androjen hedef genlerin ifadesi sürmektedir. Diğer yandan prostat kanseri vakalarının çoğunda kastrasyon sonrası AR'yi uyaraabilecek testosteron ve 5- $\alpha$  dihidrotestosteron (DHT) düzeyleri saptanmıştır (8).

CRPC gelişiminin gözlemlendiği birçok durumda transkripsiyonel olarak AR aktiftir. AR mRNA ifadesini arttıran mekanizmalardan bir tanesi AR geninin amplifiye olmasıdır. Bu durum CRPC vakalarının %20-33'lük bölümünde gözlenmektedir. Ayrıca CRPC vakalarının %10'luk bir bölümünde nokta ve somatik mutasyonlar ile AR'nin transkripsiyonel aktivitesindeki değişimlerin meydana geldiği belirlenmiştir (9). Androjen bağımlı prostat kanseri hücre hattı olan LNCaP'ler ile oluşturulan zenograf fare modellerinde prostat kanser hücrelerinin sahip oldukları steriojenik özellikleri nedeniyle androjenden yoksun ortamlarda canlılıklarını devam ettirebildiği gözlenmiştir (10). Bu durum prostatik androjen ile testiküler androjenin yer değiştirebilmesi ile açıklanmaktadır. Bu nedenle belki de CRPC gelişim sürecinde takip edilen tedavi yaklaşımlarında androjenlerin kaynağı olan steriojenik yolların hedef alınması tercih edilmelidir (8).

## Androjenler

Androjenik steroidler sistemsel düzeyde gelişimde ve fizyolojik yanıtların aktarımında oldukça karmaşık

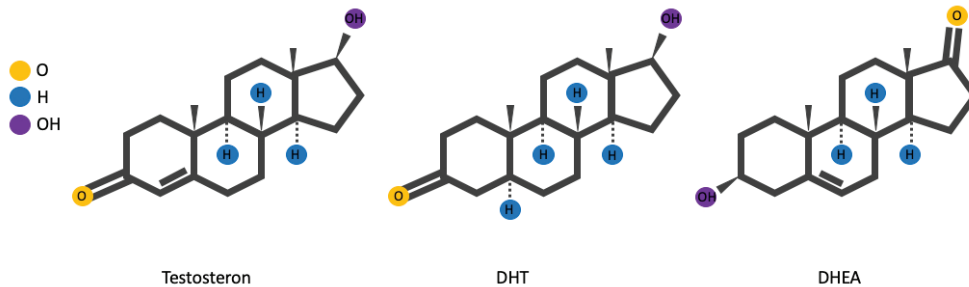
roller üstlenmektedir (11). Androjenlerin kemik, kas, prostat, adipoz doku, üreme, kardiyovasküler, immün, nöronal ve hematopoetik sistemler üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Fizyolojik olarak androjenler erkek bireylerde, libido, spermatogenezis, kas kütlesi, kas uzunluğu, kemik mineral yoğunluğu ve eritropoiesis kontrol etmektedir. Biyolojik etkinliğe sahip bir çok androjenik bileşik bulunmaktadır (12).

Testosteron kolesterolden türevlenen en güçlü doğal androjendir. Primer olarak testislerdeki leyding hücrelerinden ve daha düşük düzeylerde ise adrenal korteks, karaciğer ve kadınlarda overden sentezlenmektedir. Testosteron dışındaki diğer androjenik bileşikler dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHT'dir. DHEA AR üzerinde zayıf agonistik aktiviteye sahipken testosteron ve DHT güçlü bir uyarıcı olarak majör fizyolojik endojen androjen grubunu oluşturmaktadır (Şekil 2) (14, 15). Prostat bezi ve genital dokularda yüksek miktarlarda ifade olan sitokrom p450 ve 5- $\alpha$  redüktaz enzimi AR'ye testosterondan çok daha yüksek bağlanma ilgisine sahip olan DHT dönüşümünü katalize etmektedir (16).

Testosteron biyokimyasal düzeyde prostat bezi hücrelerindeki AR'lere bağlanarak sinyal iletimini düzenlemektedir. Aynı zamanda enzimatik olarak estradiole dönüştürülerek östrojen reseptörü (ER) uyarımında gerçekleştirilmektedir (15). Testosteronun AR ile etkileşiminin yanında, progesteron (PR) ve ER'ye de düşük afinitelerde bağlanarak farklı hücreler sinyal yollarını aktive edebildiği bilinmektedir (11).

## Androjen Reseptörü

Canlılardaki tüm nükleer reseptör süper ailesi üyelerinin tek bir atasal genden duplikasyonlar ve ekzonların yer değiştirmesi ile 500-830 milyon yıl önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (17, 18). Ortaya atılan bu hipotez denizanası (Cnidaria) gibi çeşitli organiz-



Şekil 2

Majör androjenik steroid bileşikler

malarda fonksiyonel nükleer reseptörlerin varlığının saptanması ile desteklenmektedir (19). AR bugün yaklaşık 100 adet üyesi bulunan steroid-nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Diğer steroid reseptörler gibi çözünen bir protein olan AR ligand ile uyarılabilen hücre içi transkripsiyon faktörü olarak işlev göstermektedir (11).

AR geni 1981 yılında Migeon ve arkadaşları tarafından X kromozomunun q11-12 pozisyonunda tanımlanmıştır. 1998 yılında ise Lubahn ve arkadaşları tarafından ilk kez klonlanmıştır ve yine aynı yıllarda farklı araştırmacılar tarafından da cDNA'sı klonlanmıştır. Geçmişten günümüze kadar insan genomunda yer alan yalnızca tek kopya AR geni tanımlanmıştır (11). AR geni 90 kilo baz' dan daha uzun bir genomik diziyeye sahip olup 8 ekzonik bölge tarafından kodlanmaktadır. 919 aminoasitlik protein yapısına sahip olan AR evrimsel süreçte fonksiyonel 4 major domain şeklinde organize olmuştur (19).

AR aracılı kontrol edilen gen ifadeleri erkek bireylerdeki pubertal dönem ve cinse özgü farklılaşmaları sıkı şekilde düzenlemektedir. Temel olarak AR prostat, iskelet kası, karaciğer ve merkezi sinir sistemi gibi androjenlerin hedef aldığı dokularda ifade olmaktadır. Ayrıca adrenal bez, epididimis ve prostat bezinde de yüksek düzeylerde ifade olduğu bilinmektedir (11).

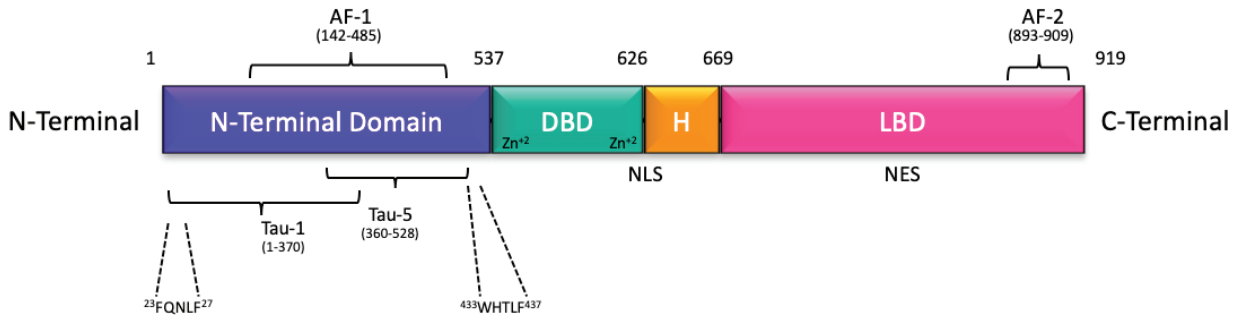
AR proteininin sahip olduğu domainler sırasıyla N-terminal transaktivasyon domaini (NTD), DNA bağlanma domaini (DBD), dirsek domaini (hinge region) ve C-terminal ligand bağlanma domainidir (Şekil 3) (8). Modülatör bir role sahip olan NTD (1586 bp) ekzon 1, DBD ekzon 2 ve 3 (152 ve 117 bp), LBD ise uzunlukları 131- 288 bp arasında değişen 5 ekzon tarafından kodlanmaktadır (11).

Yapısal olarak steroid hormon reseptörleri benzer

protein organizasyonlarına sahiptirler. Bu reseptörlerin DBD'leri arasındaki homoloji oranı %59-82 arasında değişkenlik göstermektedir. Gözlenen bu farklılığın nedeni steroid reseptörlerin seçici olarak özgül DNA dizilerine bağlanma özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun DNA-reseptör sterik etkileşimindeki benzerlik ile ilişkili olduğu önerilmiştir. Steroid reseptörlerin LBD'leri arasında %22-55'lik homoloji gözlenirken bu düşük dizi benzerliğinin steroid reseptörlerinin 3 boyutlu protein yapıları arasındaki homolojiyi etkilemediği görülmüştür (11).

AR'nin yapısal organizasyonunda transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu-1 (Activation function-1, AF-1) ve transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu-2 (Activation function-2, AF-2) olarak ifade edilen iki adet özelleşmiş sinyal dizisi bulunmaktadır. N-terminalinde yer alan ve maksimal AR aktivitesi için gerekli olduğu bilinen ligand bağımsız AF-1'in farklı steroid hormon reseptörleri arasında varyasyon gösterdiği, AR'nin C-terminalindeki ligand bağlanma domaininde yer alan ve AR koregülatör proteinlerinin bağlanması ve N-terminal LBD'leri arasındaki etkileşimi koordine eden ligand bağımlı işlev gösteren AF-2'nin ise büyük oranda korunduğu belirlenmiştir. AR ve diğer steroid hormon nükleer reseptörlerinin AF-2 sinyal dizileri arasında gözlenen farklılıklar yapısal ve fonksiyonel düzeydeki özelleşmeler ile reseptörün protein-protein etkileşimlerinde özgül hareket edebilmesine aracılık ettiği gösterilmiştir (Şekil 3) (20).

Nükleusa geçiş için gerekli olan nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) dirsek ve DBD bölgelerinin arasında yer almaktadır (11). AF-1 transkripsiyonel aktivasyon üniteleri (TAUs) olarak ifade edilen birbiri içerisine geçmiş TAU1 ve TAU5 (TAU1; 1-370, TAU5; 360-528) adı verilen bölümlere sahiptir. Fonksiyonel çalışmalar TAU1'in ligand bağlanma aktivitesi için önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur. TAU1'deki muta-



Şekil 3

Androjen reseptörünün protein organizasyonu. N terminal domain, DNA bağlanma domaini (DBD), dirsek bölgesi (H), Ligand bağlanma domaini (LBD). AF-1 - transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu-1, AF-2 - transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu-2, NLS - nükleer lokalizasyon sinyali, NES - nükleer eksport sinyali.

syonların AR'nin ligand bağlama domain aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir (Şekil 3) (1). N-terminal domaininde yer alan diğer özelleşmiş bölüm trinükleotit tekrarları içeren 3 adet mikrosatellit bölgedir. Bu bölgelerden ikisi poly-glutamin (Poly-Q) diğeri ise poly-glisin (Poly-G) tekrarlarını içermektedir. Trinükleotid sayısındaki artışların AR'nin NTD ile LBD etkileşimleri, genel AR aktivitesi ve bazal AR ifade düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür (8). Glutamin aminoasitini kodlayan CAG tekrar sayılarının normal bireylerde 8-30 arasındadır. Bu tekrar sayılarındaki değişimler AR'nin stabilitesini etkilemektedir. Yaygın olarak 18 CAG üçlü nükleotid tekrarlarına frekansına rastlanırken bu tekrarların sayısının 40 ve üzerinde de olduğu belirlenmiştir. Bu artış sonucunda AR agregasyona uğramaktadır. Bu nedenle bireylerde Kennedy sendromu ve nöromusküler rahatsızlıklar gibi nörodegeneratif hastalıkların geliştiği belirlenmiştir. *In vitro* çalışmalar bu tekrar sayılarındaki minimal artışların reseptörün transkripsiyonel aktivitesini kuvvetlendirdiği, azalmaların ise aşırı aktivite gösteren reseptör formasyonuna dönüşüme yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle tekrar sayılarındaki değişimlerin prostat kanserine yakalanmada önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (8). Tekrar eden CAG dizileri  $19 \geq$  ise BPH ve  $28 \geq$  ise prostat kanseri şeklindeki risk grupları tanımlanmıştır (21, 22).

Nükleer reseptörlerin DBD'lerindeki aminoasit kompozisyonları özelleşmiş DNA-protein etkileşim paternlerini ortaya koymaktadır. DBD steroid hormon nükleer reseptör ailesinin farklı üyeleri arasında en çok korunan bölgedir. Tüm steroid hormon nükleer reseptörlerinin DBD'leri, spesifik DNA konsensüs dizilerini tanıyan iki çinko parmak yapısından oluşmaktadır. Bu çinko parmaklar AR-aracılı regüle olan genlerin promotörü ve enhanser bölgelerinde yer alan androjen cevap element (ARE)'leri ile doğrudan etkileşimi kolaylaştırılmaktadır. Korunmuş DBD'ler reseptörün seçici ARE bölgelerine olan ilgisi ile ilişkili olmakla birlikte özgül aktivitesini düzenlemektedir. DBD'lerin bu özelliği AR ile sıkı şekilde regüle edildiği bilinen probasin ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi AR hedef genlerinin glukokortikoid reseptör (GR) gibi diğer steroid hormon reseptörleri ile regülasyonunun evrimsel olarak önüne geçilmesi için gelişmiş bir mekanizmadır (17, 18, 20).

AR'nin DBD'sinde 9 adet sistein rezidüsü bulunmaktadır. Bunlardan 8 tanesi çinko atomunun etrafında sıralanarak 2 adet tetrahedral yapının oluşumuna katkı sağlamaktadır. 2. çinko atomunu ve sistein rezidüsünü içeren çinko parmak benzeri yapı reseptör-DNA etkileşiminde rol oynamaktadır. İlk çinko parmak formu P-box (AR'nin Gly577, Ser578 Cys579, Lys580 ve Val581 aminoasitleri) adı verilen

bir yapı ile reseptör element özgüllüğünü belirlemektedir. D-box adı verilen ikinci çinko parmak yapısı (Ala596, Ser597, Lys598, Asn599 ve Asp600 aminoasitleri) DNA'nın şeker-fosfat bağı ile reseptör arasındaki etkileşimini stabilize etmektedir (1).

AR'nin LBD ve DBD bölgeleri arasında proteine konformasyonel esneklik kazandıran dirsek bölgesi yer almaktadır (11). Bu bölge AR-DNA etkileşimi ve AR'nin dimerizasyonu sırasında proteine gereken esnekliği kazandırarak biyolojik fonksiyonu için gereken konformasyonel değişime yardımcı olmaktadır (1).

LBD 11-12 adet heliks ve 1 adet  $\beta$ -tabaka katlanma motifi içermektedir. LBD içerisinde yer alan AF-2 ile ilişkili sürdürülen mutagenез çalışmaları bu bölgedeki mutasyonlar sonucunda ligand bağlama yeteneğini kaybetmeyen ve sürekli olarak aktif reseptör formlarının oluşabileceğini göstermiştir. AF-2'de yer alan 3, 4 ve 12. heliks yapıları AR'nin hormonal regülasyonunda rol oynayan testosteron molekülünün bağlanmasından sorumlu olan özelleşmiş bölgeyi oluşturmaktadır (8).

#### Androjen Cevap Elementleri

Ligand ile stimüle olan AR androjene cevap veren genlerin cis-acting element olarak adlandırılan ARE'lerine seçici olarak bağlanarak AR hedef genlerinin transkripsiyonel aktivitesini düzenlemektedir (24). Palindromik dizi düzenine sahip olan klasik ARE (cARE)'ler iki adet heksamerik yarımşar bölgenin çevrelediği 3–5 bp'lik aralayıcı dizinin de dahil olduğu 15 bp uzunluğundaki özgül dizilerdir. Seçici ARE (sARE) olarak tanımlanan bölgeler ise cARE'lerden farklı olarak direkt tekrar düzenine sahiptirler (Şekil 4) (25). AR'nin seçici şekilde bağlandığı DNA segmentleri büyük oranda korunan ve benzer organizasyonlara sahip konsensüs diziler şeklinde organize olmuştur. AR hedef genlerinin regülatör bölgelerinde en az 9 nükleotidin eşleşme gösterdiği konsensüs ARE dizileri tanımlanmıştır (24, 25). Bu düzenleyici bölgeler doku özgül kontrol edilen genlerin promotör bölgelerinin içinde ya da promotör bölge yakınında organize olmaktadır (24).

AR'ye benzer şekilde GR, PR, ER, mineralokortikoid (MR) ve vitamin D reseptörü (VDR) 'nün de içinde yer aldığı steroid ve nükleer hormon reseptör süper ailesinin üyelerinde de korunmuş DNA ve ligand bağlanma bölgeleri tanımlanmıştır (17). Fonksiyonel analizlerde GR'lerin yüksek afinite ile bağlandığı konsensüs dizi, 5'-AGAACA-3' olarak tanımlanmıştır. AR'nin de bu ve bu diziyeye çok yakın nükleotid dizilimlerine sahip DNA bölgeleri ile etkileşime geçebildiği gösterilmiştir. Her ne kadar çok sayıdaki gende yer

alan hormon cevap elementlerine ilişkin korunmuş diziler GRE ve ARE konsensüs dizilerine çok yakın ya da identik düzeyde benzerlik gösterse de *in vivo* yanıtları farklıdır. Bunun altında yatan neden olarak doku özgül ifade olan reseptör, ligand ve ko-regülatörler ile kromatin organizasyonunda gözlenen farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (27).

### Androjen Reseptör Sinyali

Ligand varlığında AR'nin DNA'ya bağlanma eylemleri literatürde yaygın olarak "genomik" "klasik" veya "kanonik" AR sinyali olarak ifade edilmektedir. AR biyolojik olarak testosteron ve DHT'nin de dâhil olduğu endojen androjenlerin bağlanması ile aktive olmaktadır (11). AR, androjenleri nanomolar düzeylerinde oldukça güçlü bir afinite ile bağlamaktadır (28). DHT testosterona göre daha aktif bir ligandır. DHT testosterona oranla AR'ye iki kat daha yüksek afinite ile bağlanma özelliğindedir ve testosterona göre AR'den 5 kat daha düşük ayrışmaktadır (29).

Fizyolojik şartlar altında testosteron ve DHT hücrelerin sitoplazmasında yer alan AR'ye bağlanarak AR'de sitokiyometrik bir değişime yol açar. Bu değişim AR'nin aktif bir transkripsiyon faktörü formuna dönüşümünü uyarır. Aktivasyon sonrasında hücrenin nükleusuna transfer olan AR seçici olarak AR hedef genlerinin ifadesini düzenlemektedir. Diğer steroid reseptörlerine benzer şekilde ligand ile uyarılmayan AR hücrenin sitoplazmasında ısı şok proteinleri -90, -70- 56 (Heat Shock Protein, HSP-90, -70- 56), sitoskelet elemanları ve diğer şaperon proteinleri ile stabilize edilmektedir. Bu etkileşimlerin korunması AR'nin kararlı bir formda tutulması, istenmeyen protein etkileşimlerinin engellenmesi ve protein stabilitesinin sürdürülmesi açısından önemlidir (8). Sitoskelet elemanı olan filamin proteini AR'ye verimli bir şekilde ligand bağlanabilmesi için AR'nin doğru konformasyonel pozisyonunun korunmasını modüle etmektedir (30). Androjenler, AR'nin filamin A (FlNA) ile olan etkileşimini kuvvetlendirmektedir. Bu etkileşime  $\beta$ -integrin 1'in katılımı ve sonrasında Rac1 ile fokal adhezyon kinaz (FAK)'ın aktivasyonu ile hücre migrasyonu ileri düzeyde koordine edilmektedir. Oluşan bu kompl-

eks AR sinyalizasyonu ve aktin filamanları arasında bir köprü görevi üstlenerek hücre migrasyonunun düzenlenmesi, metastaz ve kanser gelişimi gibi birçok hücrel mobiliteyi ve değişimi yönlendirmektedir (31). AR'ye testosteron bağlanması sonrasında gerçekleşen konformasyonel değişim ile AR'nin terminalinde açığa çıkan 23FQNL27 motifi kofaktör etkileşim yüzeyi oluşturmaktadır (Şekil 3). Ligand aracılı koordine edilen bu etkileşimler transkripsiyonel aktivite, stabilizasyon ve diğer aktivatörler ile sürdürülen etkileşimler için son derece kritiktir. Konformasyonel değişim AR'nin bağlı bulunduğu HSP proteinlerinden ayrılarak homo-dimerize olmasına ve fosforilasyona uğramasına aracılık etmektedir. Androjen/AR kompleksi transkripsiyonel süreci modüle etmek üzere dimerize olarak nükleusa transloke olmaktadır. Bu süreçte ARA70, FlNA ve importin- $\alpha$ 'nın yer aldığı protein kompleksi, AR'nin nükleer lokalizasyon sinyaline (NLS) bağlanarak AR'nin nükleusa geçişini hızlandırmaktadır. Translokasyonu tamamlayan AR, AR hedef genlerinin promotör ya da promotör bölge yakınında yer alan enhanser bölgelerindeki ARE'leri tarayarak DNA-protein etkileşimini gerçekleştirmektedir (Şekil 5) (9).

Androjen ile uyarılan AR eş zamanlı olarak çok sayıda kofaktör ile kompleksler oluşturarak reseptör aktivitesini kuvvetlendirmektedir. AR'nin kofaktör proteinlerinden en iyi anlaşılana p160 protein ailesidir. Bu aile SRC-1/NCOA1 (Steroid Receptor Coactivator-1/Nuclear Receptor Coactivator-1), SRC-2/NCOA2/TIF-2/GRIP-1 (Transcriptional Intermediary Factor 2/Glucocorticoid Receptor Interacting Protein-1) ve SRC-3/NCOA3/AIB1/pCIP/RAC-3 (Amplified in Breast Cancer-1 Protein/CBP-Interacting Protein/Receptor-Associated Coactivator 3) üyelerinden oluşmaktadır (1). AR'nin ARE'ler ile etkileşimine histon asetil transferaz (HAT) enzimleri, ko-regülatörler ve genel transkripsiyon faktörü üyelerinin katılımı ile çekirdek transkripsiyon modülü tamamlanarak gen ifadesi düzenlenmektedir (8).

Ligand ile etkileşimini kaybeden AR H bölgesinde yer alan nükleer eksport sinyali (NES) aracılığı ile nükle-



Şekil 4

Klasik ve seçici androjen cevap elementi konsensus dizileri.

ustan tekrar sitoplazmaya geri transporta olabilmektedir ya da alternatif olarak spesifik bir E3 ubiquitin ligaz enzimi aracılığıyla ubiquitine edilerek proteozomal yıkıma yönlendirilmektedir (32).

### Androjen Reseptörü Koregülatör Proteinleri

Bugüne kadar 200'e yakın aktivatör ya da baskılayıcı özellikteki AR koregülatör proteini tanımlanmıştır (9). Bu regülatörler AR'nin ligand ile uyarıldığı/uyarılmadığı durumlarda AR'nin hücre içi lokalizasyonu, DNA bağlanma yeteneği, nükleer translokasyonu, stabilitesi, kromatinin yeniden şekillendirilmesi ve bazal transkripsiyon kompleksi ile süren etkileşimlerin düzenlenmesi gibi çok sayıdaki özelleşmiş fonksiyondan sorumludur (33).

Koregülatör proteinler moleküler şaperonlar, AR'nin olgunlaşması ve yöneliminden sorumlu proteinler, transkripsiyonel koordinatörler ve DNA yapısını modifiye ediciler proteinler olmak üzere 4 sınıfta gruplandırılmıştır (9). Çok sayıdaki ko-regülatör protein AR'nin NTD domaininde yer alan 23FQNL27 ve 433WHTLF437 amfiyotik amino asit motifleri aracılığıyla AR ile etkileşimini sürdürmektedir (Şekil 3). Bu özelleşmiş motifler AR'nin N- ve C- terminal etkileşimlerini sıkı şekilde kontrol ederek AR aracılığıyla süren sinyal iletimini düzenlemektedir (34).

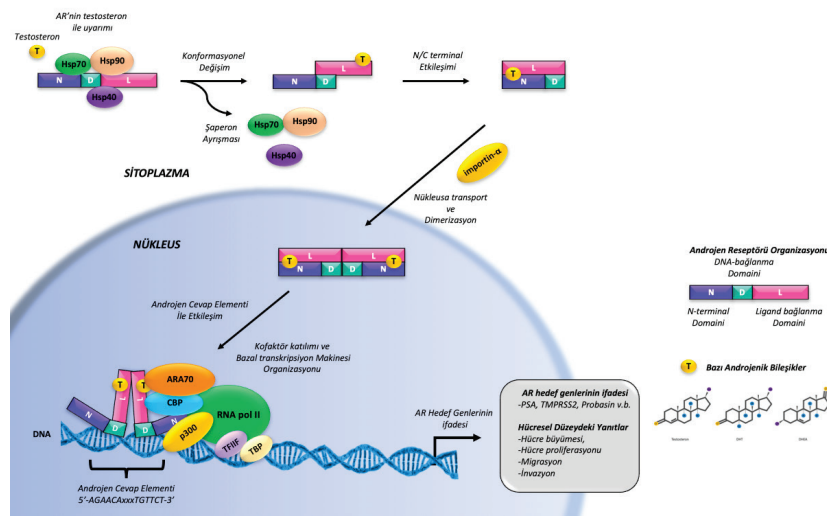
### Ko-aktivatörler

Ligand ile uyarılan AR'nin transaktivasyon yeteneği ve ko-aktivatörlere olan ilgisi artmaktadır. Bugüne kadar karakterize edilen çok sayıda AR ko-aktivatör proteini bulunmaktadır (SRC-1,2,3 p300, CBP, TRIM68, RNF6, Cdc25, ARA24, 55 v.b.) (35). SRC-1, TIF2 ve GRIP1 gibi SRC/p160 üyesi koaktivatörler

benzer yapısal organizasyonlara sahiptir. Bu koaktivatörler LXXLL merkezi peptid motifine sahip olan HAT ve diğer kofaktörlerin transkripsiyonel protein platformuna katılmasına aracılık etmektedir. Benzer şekilde AR ilişkili protein (AR associated, ARA) kofaktörleride AR'nin biyolojik aktivitesi için gereklidir. ARA proteinlerinin isimlendirilmesinde protein üyelerinin özgül moleküler ağırlıklarından faydalanılmıştır (ARA24, ARA55, ARA70 v.b.). Koaktivatörlerden en iyi bilinenlerinden birisi olan ARA70 sitozolde AR'nin stabilizasyonu, ligand seçiciliği ve transaktivasyon yeteneğinin kuvvetlendirilmesi gibi görevleri bulunmaktadır (8).

### Ko-repressörler

AR ko-repressörleri androjen yanıt genlerinin transkripsiyonlarını AR'nin protein-protein ve protein-DNA etkileşimlerini bozarak baskılamaktadır. Bugüne kadar çok sayıda AR ko-repressör proteini karakterize edilmiştir (ARA67, NCoR, SMRT/NCoR2, FilaminA, Cyclin D1 v.b.) (35). NCoR ve SMRT biyolojik rolü en iyi anlaşılan AR ko-repressör proteinleridir. SMRT, AR'ye ligand bağlı olduğu ya da olmadığı durumlarda AR'nin NTD ve LBD domainleri ile etkileşim halindedir. NCoR ise yalnızca AR'nin ligand bağlı formu üzerine etki göstermektedir. Bu ko-repressörler AR'nin N- ve C- terminal etkileşimlerini bozarak ko-aktivatör SRC/p160 ile yarışarak AR'nin aktivitesini düzenlemektedir. Bir diğer ko-repressör protein DNA formasyonunu düzenleyici özellikteki histon deasetilaz (HDAC) enzimidir. AR'nin yer aldığı bazal transkripsiyon faktörü kompleksine HDAC'ın katılımı sonrasında nükleozom yapısı yeniden düzenlenerek protein kompleksi ile DNA arasındaki etkileşim bozulmaktadır (8). Bu yol ile transkripsiyonel süreç düzenlenmektedir.



Şekil 5

Genomik androjen reseptörü sinyalizasyonu mekanizması.

## Alternatif Androjen Reseptör Sinyal Yolakları

Klasik AR sinyal yolağı dışında interlökinler, büyüme faktörleri ve hücre için kinaz grubu proteinler ile düzenlenen AR sinyal iletimi "non-genomik" "non-klasik" veya "non-kanonik" AR sinyali olarak ifade edilmektedir (36). Bu bölümde bu mekanizmalara ilişkin genel bilgilere yer verilmektedir (Şekil 6).

### İnterlökinler

İnterlökin 6 (IL-6), IL-6 reseptörüne gp80 ve gp130 altbirimleri aracılı olarak bağlanmaktadır. Bu etkileşim hücre içerisinde janus kinazların (JAK) fosforilasyonuna neden olarak bir dizi sinyal kaskatını tetiklemektedir. Fosforile JAK sinyal transducer ve transkripsiyon aktivatör faktör 3 (STAT3)'ün fosforilasyonunu tetikleyerek nükleusa göç etmesine aracılık etmektedir. Bu süreçte hücreye özgül mitojen activated protein kinaz (MAPK) ve fosfotidilinositol 3 kinaz (PI3K) yolağı da aktive olabilmektedir.

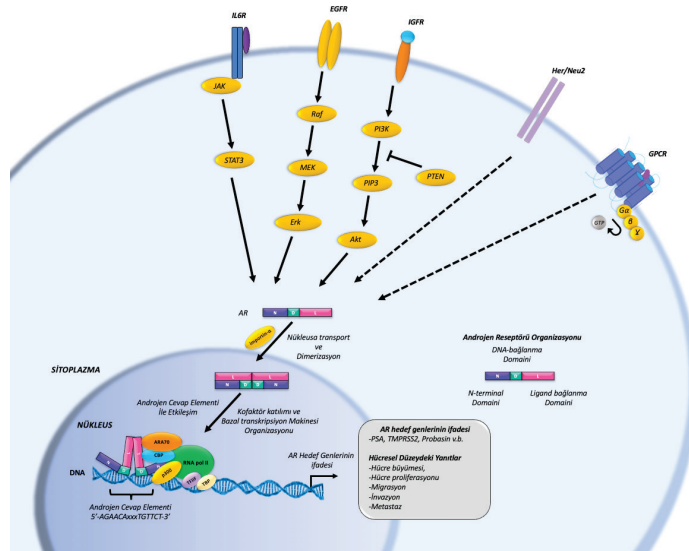
DeneySEL çalışmalar dolaşımdaki sirküler IL-6 düzeylerinin AR regülasyonu ile ilişkili olduğunu ve ilerlemiş prostat kanseri, uzak bölge metastaz ile metastaz ilişkili morbidite oranlarıyla doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (37, 38). IL-6'nin AR üzerindeki etkisi ligand bağımlı AR aktivasyonu, tümör formasyonu, kastrasyona direnç gelişimi, bazal AR ifade düzeylerindeki değişim ve AR'nin diğer sinyal yolakları ile etkileşimine bağılı olarak değişebilmektedir (37, 39). Androjen varlığındaki IL-6 uyarımının AR'nin p300 koaktivatörü ile etkileşimini engelleyerek PSA ifadesini transkripsiyonel düzeyde inhibe ettiğini göstermiştir.

Diğer yandan androjen yokluğundaki uzun süreli IL-6 uyarımının STAT sinyali aracılığıyla AR ve PSA aktivasyonuna neden olduğu görülmüştür. Serin 773 pozisyonundan fosforile STAT3'ün doğrudan AR'nin NTD domaini ile etkileşime geçtiği ve AR'nin transaktivasyonuna aracılık ettiği rapor edilmiştir (39).

Prostat kanseri ile ilişkilendirilen bir diğer sitokin interlökin-8 (IL-8)'dir. IL-8 serum düzeylerindeki değişim prostat kanserinin klinik safhaları ile ilişkilendirilmiştir. IL-6'ya benzer şekilde in vitro ve in vivo çalışmalarda IL-8'in tümör büyümesini kuvvetlendirdiği bildirilmiştir. Prostat kanseri hücrelerinde IL-8'in siRNA ile ifadesinin susturulması sonrası apoptotik hücre ölümünün tetiklendiği ve kemoteropötik ilaçlara karşı hücreSEL duyarlılığın arttığı rapor edilmiştir (40).

### Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörlerinin ve reseptör tirozin kinazların ifadelerinde sıklıkla gözlenen artışların prostat kanseri gelişimini pozitif yönde etkilediği bilinmektedir. Ko-regülatörlerin ve AR'nin fosforilasyon, asetilasyon, metilasyon, palmitilasyon ve ubiquitinasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlara uğramasının neden olduğu hatalı regülasyonlar sinyal yolaklarında alternatif yanıtların oluşumuna neden olmaktadır. Bu süreç prostat kanserini hedefleyen efektif terapilerin geliştirilmesi ve uygulanmasındaki en önemli engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle büyüme faktörü reseptörleri aracılı süren sinyal iletimleri karsinogenez sürecine yön vermektedir. IGF-1, KGF ve HER-2/Neu gibi reseptör tirozin kinazların androjen bağımsız olarak AR'yi aktive edebildiği belirlenmiştir (8).



Şekil 6

Alternatif androjen reseptörü sinyal mekanizması.



Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve onun membran reseptörü olan Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'nün prostatında dâhil olduğu çok sayıda kanser tipinin gelişiminde önemli rollere sahiptir. EGFR özellikle CRPC metastazı ve gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Prostat kanserinde EGF ve EGFR aktivasyonu MAPK sinyal kaskatını aktive etmektedir (41). LNCaP hücreleri ile sürdürülen çalışmalarda androjen yokluğunda EGF uygulaması sonrası Sarkoma ilişkili kinaz (Src) ve Ack1 kinaz proteinlerinin AR'yi tirozin 267 ve 534 pozisyonundan fosforile ettiği bu yol ile AR sinyal iletimini düzenlediği rapor edilmiştir (42). Bir başka çalışmada prostat kanser hücrelerinde EGF'nin IL-6 ifadesini arttırarak AR sinyalizasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (43). Metastatik gelişimde karsinogenez ile paralellik gösteren artmış EGFR düzeyleri EGFR'yi terapötik açıdan potansiyel bir hedef haline getirmektedir. Androjen bağımlı ve bağımsız prostat kanseri zenograf modelleri ile sürdürülen çalışmalarda EGFR sahip olduğu tirozin kinaz aktivitesinin selektif olarak Gefitinib inhibitörü ile baskılanmasının antitümöral bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (44). Bir başka çalışmada ekotopik AR ifade eden DU145 prostat kanseri hücre hattında EGF uygulaması sonrasında AR aracılı reporter gen transkripsiyonunun uyarıldığı gösterilmiştir (45).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aracılı sinyal iletiminin biyolojik süreçlerde oldukça önemlidir. Ekotopik AR ifade eden DU145 hücrelerine IGF-1 uygulamasının ARE içeren promotorleri uyarabildiği ve androjen uygulana eş bir yanıt elde edildiği rapor edilmiştir (46).

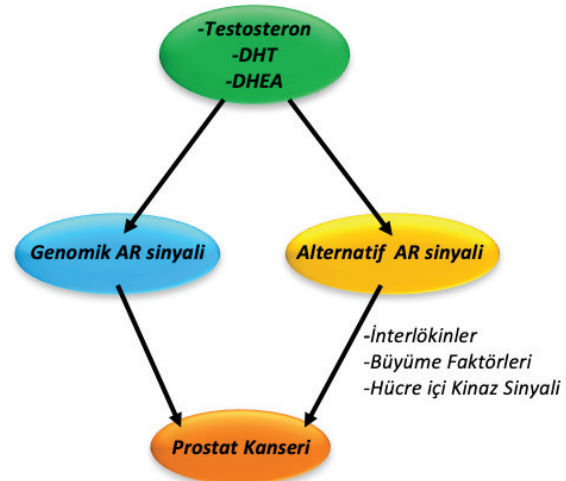
Büyüme faktörlerinin bir diğer üyesi olan TGF- $\beta$  normal prostat dokusunda prostat epitelinin büyümesi ve prostatik stromanın farklılaşması üzerine inhibitör etki göstermektedir. TGF- $\beta$  sinyalinin aracı molekülleri olan Smad protein grubu fosforilasyon yolu ile regüle olan transkripsiyon faktörleri olarak görev yapmaktadır. AR'nin Smad3 ile etkileşime girdiği rapor edilmiştir. AR negatif prostat kanseri hücre hattı DU145 ve PC3 ile sürdürülen çalışmalarda Smad3 ve AR ko-transfeksiyonu sonrasında Smad3'ün AR transaktivasyonunu kuvvetlendirdiği belirlenmiştir. Buna karşın Smad4'ün AR ile doğrudan etkileşimiyle transaktivasyonu tersine çevirebilme yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Bu modelde Smad4 ve AR etkileşiminin Smad3-AR interaksiyonunu bozduğu ve bu yol ile AR sinyal yolağı üzerinde negatif regülatör etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (47).

#### Hücre içi Kinaz Sinyali Aracılı gerçekleşen AR Regülasyonu

Kinaz sinyal kaskatları protein-protein etkileşimlerini hızla düzenleyerek çok sayıdaki hücrel aktiviteyi kontrol edebilme yeteneğine sahiptir. Karsinogenez sürecinde özellikle bozulmuş ya da aksamış kinaz aracılı sinyal iletim mekanizmaları ön plana çıkmaktadır. Kinaz ailesi proteinlerin aktivitesinde meydana gelen değişimlerin prostat kanserinin de dâhil olduğu çok sayıdaki kanser tipinin gelişimi ve ilerleyişinde rol oynadığı bilinmektedir. Prostat kanserinin gelişimi ve kastrasyona karşı direnç kazanmasının altında yatan nedenlerin doğru olarak anlaşılabilmesi için AR ve AR'nin hücre içi diğer sinyal iletim mekanizmaları ile etkileşiminin ve keşif noklarının belirlenmesi önem taşımaktadır (48).

AR'nin reseptör tirozin kinaz grubundan HER-2/neu ve G coupled protein reseptör (GPCR)'nün substuratu olduğu belirlenmiştir (8). AR transaktivasyonu ligand varlığında ya da yokluğunda sahip olduğu serin rezidülerinin fosforilasyonu ile düzenlenebilmektedir. Androjenlerin AR'ye bağlanması sonrası kinaz proteinleri ile gerçekleşen fosforilasyonun (Ser80, Ser93 ve Ser641) AR'yi proteolitik degradasyondan koruduğu düşünülmektedir. Diğer yandan AR'nin genomik aktivitesi Ser213, Ser506 ve Ser650 rezidülerinden gerçekleşen fosforilasyon yolu ile düzenlenmektedir. MAPK, p38 c-Jun, N terminal kinaz (JNK) ya da Akt aracılı gerçekleşen AR fosforilasyonunun düşük androjen düzeylerinde etkin AR yanıtlarının oluşumunu güçlendirici bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (8).

Non-genomik AR aktivitesi klasik AR sinyal yolağıyla sürekli olarak etkileşim içerisindedir. AR aracılı aktive olan kinazların oto-fosforilasyonu otokrin olarak pozitif feed-back gerçekleştirmektedir. ERK1/2, PI3K



Şekil 7 Prostat kanserinde androjen sinyalizasyonu

ve Akt kinazlar androjen varlığında ya da yokluğunda AR'nin fosforilasyonunu düzenlemektedir. Bu mekanizma değişen androjen düzeylerinde AR'nin adaptif genomik aktivitesine büyük katkılar sağlamaktadır (8). Benzer şekilde MAPK sinyal yolağının devamındaki birçok anahtar molekül AR'yi regüle edebilmektedir. Günümüzde bu anahtar moleküllerden yalnızca birkaçının AR ile arasındaki ilişkinin detayları karakterize edilebilmiştir.

MAPK sinyal yolağının bir üyesi olan Src güçlü bir onkogendir ve çok sayıdaki kanser türünde aktive olduğu belirlenmiştir. Androjen yokluğunda LNCaP ve LAPC-4 hücrelerinde Src AR'yi Tirozin-534 pozisyonundan fosforile ederek AR'nin transkripsiyonel aktivitesini uyarılmaktadır (49). P42/44 (ERK1 ve ERK2) MAPK sinyal yolağın diğer bir efektör protein grubudur. MAPK aktivitesinin artışı prostat kanserinde ilerleyen gleason ve tümör dereceleri ile ilişkilendirilmiştir. CRPC ve ileri evre prostat kanserinde MAPK yolağının aşırı aktive olduğu rapor edilmiştir (50).

AR doğrudan ya da androjen uyarımı sonrasında PI3K'in p85 alt ünitesi ile etkileşime geçebilmektedir. Bu yol ile AR sinyal yolağı için efektör protein Akt kinazın (Akt/PKB, serin, treonin kinaz) aktive olduğu belirlenmiştir (8). CRPC'de PI3K yolağının regülatör role sahip olduğu bilinmektedir. PI3K aktivasyonu ile hücreler için ikincil mesajcı olan fosfotidil inositol 4,5 bifosfat (PIP2)'tan fosfotidil inositol 3,5 trifosfat (PIP3) oluşumunu uyarılmaktadır. Bu mesajcı Akt'ın da dâhil olduğu birçok kinaz grubu proteinin konformasyonel değişimine ve fosforilasyonuna aracılık eder. Aktif Akt aracılı hücre sağkalımı ve proliferasyonu, büyüme ve anjiyogenez gibi çeşitli temel hücresel prosesler için gereken proteinlerin sentezine yönelik sinyal iletimi uyarılmaktadır (51). Akt kinazlar direkt olarak AR'yi fosforilasyon yolu ile aktive edebilmektedir. PI3K yolağının alt basamağında yer alan Akt'ın aktivitesi PTEN aracılı baskılanmaktadır. PTEN'de gözlenen değişim ve delesyonlar androjen bağımlı prostat kanserlerinde ve CRPC vakalarında yaygın olarak karşılaşılmaktadır (8). Bu nedenle PTEN birincil prostat kanseri tedavisi sonrası hastalığın nüksetmesi ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir (52). CRPC vakalarının %79'u, primer prostat tümörlerin ise %20-27'sinde PTEN ifadesinde kayıpların gözlemlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca PTEN ifadesindeki değişimlerin Gleason skorlaması ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (53).

AR sinyal yolu regülasyonunda görev alan bir diğer protein Protein kinaz A (PKA)'dır. PKA hücre içi cAMP düzeylerini regüle etmektedir. cAMP düzeylerine etki eden Forskolin ajanının adenil siklaz enzimini aktive

ederek hücre içi cAMP düzeylerini arttırdığı bilinmektedir. Artan cAMP düzeyleri aracılığıyla PKA aktivasyonu gerçekleşmektedir. Bir androjen antagonisti olan bikalütamit varlığında sürdürülen çalışmalarda ligand uyarımından bağımsız PKA aracılı AR aktivasyonunun gerçekleşebildiği gösterilmiştir (54)

Nükleer faktör Kappa B (Nf-κB) prostatında dâhil olduğu birçok kanser türü için kritik öneme sahip transkripsiyon faktörü ailesi üyesidir. Androjen bağımlı grafter ile kıyaslandığında androjen bağımsız hücrelerde ve androjen bağımsız zenograf modellerinde artan Nf-κB aktivitesi gözlenmektedir. Benzer şekilde metastatik prostat kanseri ve lokal yerleşim gösteren prostat kanserlerinde de artan Nf-κB ifadesi gözlenmiştir (55). Deneysel çalışmalar Nf-κB/p52'nin androjen bağımsız AR aktivasyonu yolu ile AR hedef genlerinin ifadesini transkripsiyonel düzeyde arttırabildiğini göstermiştir. Ayrıca Nf-κB/p52'nin AR'nin NTD bölgesi ile etkileşiminin AR'nin nükleer translokasyonunu kuvvetlendirdiği ve AR hedef genlerinin promotör bölgesine p300 gibi AR ko-aktivatör proteinlerinin katılımını güçlendirerek transaktivasyon sürecine katkı sağladığı gösterilmiştir (56).

## Sonuç

Prostat kanseri hücrelerinde büyük oranda değişime uğramış AR sinyal iletimi gözlenmektedir (36). Bu değişimlere hücre içi ve hücre dışı çeşitli uyarılar sebep olabilmekle birlikte kromozomal değişimler ve mutasyonlarında neden olabildiği bilinmektedir (26). Karsinogenez sürecinde değişen sinyal kaskatlarının mekanistik olarak karakterize edilmesi ve bu mekanizmaların AR sinyal iletimi ile ilişkilerinin anlaşılabilmesi prostat kanserine yönelik geliştirilecek alternatif tedavi yaklaşımları için kritik bir süreçtir.

## Kaynaklar

1. Brooke GN, Parker MG, Bevan CL. Mechanisms of androgen receptor activation in advanced prostate cancer: differential co-activator recruitment and gene expression. *Oncogene*, 2008;27:2941-2959.
2. Sciarra A, Innocenzi M, Ravazioli M, Minisola F, Alfaroni A, Cattarino, S. et al. Role of Neuroendocrine Cells in Prostate Cancer Progression. *Urologia* 2011;78(2):126-31.
3. Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(22):1687-97.
4. Galani P. DIAGNOSIS & PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2015;3(5).
5. Dutt SS, Gao AC. Molecular mechanisms of castration-resistant prostate cancer progression. *Future Oncol*. 2009;5(9):1403-1413.
6. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS. et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell*. 2010;18(1):11-22.

7. Huang Y, Xianhan J, Liang X, Jiang G. Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett.* 2018;15(5):6063–6076.
8. Bennett NC, Gardiner RA, Hooper JD, Johnson DW, Gobe GC. Molecular Cell Biology of Androgen Receptor Signalling. *J Biochem Cell Biol.* 2010;42(6):813-27.
9. Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer Development and Progression. *J. Carcinog.* 2011;10:20.
10. Locke JA, Guns ES, Lubik AA., Adomat HH, Hendy SC, Wood CA. et al. Androgen Levels Increase by Intratumoral De novo Steroidogenesis during Progression of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Research.* 2008;68(15).
11. Gao W, Reiser PJ, Coss CC. Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. *Endocrinology.* 2005;146(11):4887–4897.
12. Hiort O, Holterhus PM, Nitsche EM. Physiology and pathophysiology of androgen action. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12(1):115–132.
13. Osterberg EC, Bernie AM, Ramasamy R. Risks of testosterone replacement therapy in men. *Indian J Urol.* 2014;30(1):2–7.
14. Liu L, Kang J, Ding X, Chen D, Zhou Y, Ma H. Dehydroepiandrosterone-Regulated Testosterone Biosynthesis via Activation of the ERK1/2 Signaling Pathway in Primary Rat Leydig Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(5):1778–1792.
15. Miller KK, Al-Rayyan N, Ivanova MM. DHEA metabolites activate estrogen receptors alpha and beta. *Steroids.* 2013;78(1):15–25.
16. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(1):3–23.
17. Rastinejad F, Huang P, Chandra V, Khorasanizadeh S. Understanding nuclear receptor form and function using structural biology. *J Mol Endocrinol.* 2013;51(3):T1–T21.
18. Gurel I, Livshits G. Phylogeny of vertebrate nuclear receptors--analysis of variance components in protein sequences. *Coll Antropol.* 2003;27(2):599–610.
19. Thornton JW. Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(10):5671–5676.
20. Jiménez-Panizo A, Pérez P, Rojas AM, Fuentes-Prior P, Estébanez-Perpiñá E. Non-canonical dimerization of the androgen receptor and other nuclear receptors: implications for human disease. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(8):R479–R497.
21. Montgomery JS, Price DK, Figg WD. The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer. *J Pathol.* 2001;195(2):138–146.
22. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(24):2009–2017.
23. Giorgetti E, Lieberman AP. Polyglutamine androgen receptor-mediated neuromuscular disease. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(21):3991–3999.
24. Sahu B, Pihlajamaa P, Dubois V, Kerkhofs S, Claessens F, Jänne OA. Androgen receptor uses relaxed response element stringency for selective chromatin binding and transcriptional regulation in vivo. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(7):4230–4240.
25. Shaffer PL, Jivan A, Dollins DE, Claessens F, Gewirth DT. Structural basis of androgen receptor binding to selective androgen response elements. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(14):4758–4763.
26. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63–89.
27. Bolton EC, So AY, Chaivorapol C, Haqq CM, Li H, Yamamoto KR. Cell- and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor. *Genes Dev.* 2007;21(16):2005–2017.
28. Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(1):3–15.
29. Kempainen JA, Langley E, Wong CI, Bobseine K, Kelce WR, Wilson EM. Distinguishing androgen receptor agonists and antagonists: distinct mechanisms of activation by medroxyprogesterone acetate and dihydrotestosterone. *Mol Endocrinol.* 1999;13(3):440–454.
30. Wang C, Young WJ, Chang C. Androgen effects on the solubility and conformational change of the androgen receptor in baculovirus expression system. *Mol Cell Biochem.* 1999;195(1-2):19–23.
31. Castoria G, Giovannelli P, Di Donato M, Ciociola A, Hayashi R, Bernal F, et al. Role of non-genomic androgen signalling in suppressing proliferation of fibroblasts and fibrosarcoma cells. *Cell Death Dis.* 2014;5(12):e1548.
32. Gong Y, Wang D, Dar JA, Singh P, Graham L, Liu W, et al. Nuclear export signal of androgen receptor (NESAR) regulation of androgen receptor level in human prostate cell lines via ubiquitination and proteasome-dependent degradation. *Endocrinology.* 2012;153(12):5716–5725.
33. Lee DK, Chang C. Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4043–4054.
34. Askev EB, Bai S, Parris AB, Minges JT, Wilson EM. Androgen receptor regulation by histone methyltransferase Suppressor of variegation 3-9 homolog 2 and Melanoma antigen-A11. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;443:42–51.
35. Shiota M, Yokomizo A, Naito S, Fujimoto N. Alteration of androgen receptor cofactor in prostate cancer. *Nihon Rinsho.* 2011;69 Suppl 5:108-111.
36. Lamont KR, Tindall DJ. Minireview: Alternative activation pathways for the androgen receptor in prostate cancer. *Mol Endocrinol.* 2011;25(6):897–907.
37. Hobisch A, Eder IE, Putz T, Horninger W, Barthsch G, Klocker H, et al. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res.* 1998;58(20):4640–4645.
38. Malinowska K, Neuwirt H, Cavarretta IT, Bektic J, Steiner H, Dietrich H, et al. Interleukin-6 stimulation of growth of prostate cancer in vitro and in vivo through activation of the androgen receptor. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):155–169.
39. Aaronson DS, Muller M, Neves SR, Chung WC, Jayaram G, Iyengar R, et al. An androgen-IL-6-Stat3 autocrine loop re-routes EGF signal in prostate cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;270(1-2):50–56.
40. Singh RK, Lokeshwar BL. Depletion of intrinsic expression of Interleukin-8 in prostate cancer cells causes cell cycle arrest, spontaneous apoptosis and increases the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Mol Cancer.* 2009;8:57.
41. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento FP, Rosa GD, Staibano S, D'armiento M et al. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8(11):3438–3444.
42. Liu Y, Karaca M, Zhang Z, Gioeli D, Earp HS, Whang YE. Dasatinib inhibits site-specific tyrosine phosphorylation of androgen receptor by Ack1 and Src kinases. *Oncogene.* 2010;29(22):3208–3216.
43. Léotoing L, Manin M, Monté D, Baron S, Communal Y, Lours C, et al. Crosstalk between androgen receptor and epidermal growth factor receptor-signalling pathways: a molecular switch for epithelial cell differentiation. *J Mol Endocrinol.* 2007;39(2):151–162.
44. Sirotak FM, She Y, Lee F, Chen J, Scher HI. Studies with CWR22 xenografts in nude mice suggest that ZD1839 may have a role in the treatment of both androgen-dependent and androgen-independent human prostate cancer. *Clin Cancer*

- Res. 2002;8(12):3870–3876.
45. Abreu-Martin MT, Chari A, Palladino AA, Craft NA, Sawyers CL. Mitogen-activated protein kinase kinase 1 activates androgen receptor-dependent transcription and apoptosis in prostate cancer. *Mol Cell Biol.* 1999;19(7):5143–5154.
  46. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A, et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res.* 1994;54(20):5474–5478.
  47. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev.* 2004;25(2):276–308.
  48. Wu JD, Haugk K, Woodke L, Nelson P, Coleman I, Plymate SR. Interaction of IGF signaling and the androgen receptor in prostate cancer progression. *J Cell Biochem.* 2006;99(2):392–401.
  49. Guo Z, Dai B, Jiang T, Xu K, Xie Y, Kim O, et al. Regulation of androgen receptor activity by tyrosine phosphorylation. *Cancer Cell.* 2006;10(4):309–319.
  50. Gioeli D, Mandell JW, Petroni GR, Frierson HF Jr, Weber MJ. Activation of mitogen-activated protein kinase associated with prostate cancer progression. *Cancer Res.* 1999;59(2):279–284.
  51. Sarkar S, Das SA. Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. *Biomed Eng Comput Biol.* 2016; 7(Suppl 1): 1–15.
  52. Ayala G, Thompson T, Yang G, Frolov A, Li R, Scardino P, et al. High levels of phosphorylated form of Akt-1 in prostate cancer and non-neoplastic prostate tissues are strong predictors of biochemical recurrence. *Clin Cancer Res.* 2004;10(19):6572–6578.
  53. Bertram J, Peacock JW, Fazli L. Loss of PTEN is associated with progression to androgen independence. *Prostate.* 2006;66(9):895–902.
  54. Nazareth LV, Weigel NL. Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway. *J Biol Chem.* 1996;271(33):19900–19907.
  55. Ismail HA, Lessard L, Mes-Masson AM, Saad F. Expression of NF-kappaB in prostate cancer lymph node metastases. *Prostate.* 2004;58(3):308–313.
  56. Nadiminty N, Lou W, Sun M. Aberrant activation of the androgen receptor by NF-kappaB2/p52 in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2010;70(8):3309–3319.