

Benign Prostat Hiperplazisi ve Büyüme Faktörleri

Benign Prostatic Hyperplasia and Growth Factors

Yrd. Doç. Dr. Özkan Polat Yrd. Doç. Dr. Osman Gül Dr. Okan Biçgi
Opr. Dr. İsa Özbey Prof. Dr. Yılmaz Bayraktar

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum

Özet: Benign prostat hiperplazisi (BPH), etyolojisi tam olarak anlaşılamamış hiperplazik bir durumdur. Normal prostat dokusunun hiperplaziye gidişine etkili olduğu varsayılan kimi teoriler ileri sürülmüştür. Bunlardan "embriyonel yeniden uyanma teorisi"ne göre çeşitli faktörlerin prostat dokusuna etkisi hiperplaziye yol açmaktadır. Bu faktörlerin değişik adlar ile anılmalarına karşın, tümünün birer "büyüme faktörü" olduğu bildirilmektedir. Bu derlemede, çeşitli büyüme faktörlerinin prostat dokusu ve BPH gelişimi üzerine olan etkileri güncel kaynakların ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Büyüme faktörleri, benign prostat hiperplazisi

Summary: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a hyperplastic disorder of unknown etiology. Many theories have been proposed to explain the development of BPH. As the reawakening theory proposed, some so called the growth factors, are the main factors affecting hyperplasia of the prostate tissue. In this article the effects of various growth factors on prostate tissue and BPH are reviewed.

Key Words: Growth factors, benign prostatic hyperplasia

Benign prostat hiperplazisi (BPH), DNA sentezi artması sonucu, prostat hücre sayısının çoğalmasıyla belirlidir, erkeklerde prostatın en sık hiperplazik hastalığıdır. Yaşla birlikte BPH sıklığı artmakta olup, 50 yaşın üzerindeki erkeklerde % 85 BPH nedeni semptomlar meydana gelir (1). Prostatta hücre büyümesi, hücre ölümü ile hücre proliferasyonu arasındaki dengeye bağlıdır. Bu iki durumu düzenleyen moleküler mekanizmaların bozulması benign prostat hiperplazisi olarak adlandırılan anormal büyümelere yol açar (1).

A. Hücre Büyümesi

Multifaktöriyel olan bu durumun yaş ve özellikle dihidrotestesteron (DHT) olmak üzere androjenlerle kesin ilişkisi gösterilmiştir (2, 3). Etiyolojide yer alan görüşler şunlardır (2, 3):

1. Dihidrotestesteron: Testesterondan, 5-alfa redüktaz enziminin etkisiyle oluşan, DHT'un prostat epitel hücrelerindeki özgül nükleer androjen reseptörlerine bağlanması sonucu, hücre büyümesi ve proliferasyonu oluşur. Otuz yaşından önce kastre edilenlerde, BPH

gelişmemesi ve erişkin erkeklerde kastrasyon sonrası, prostat volümünün % 50-70 oranında azalması bu görüşü desteklemektedir.

2. Östrojen: Özellikle stromal komponentte olmak üzere, hiperplastik prostat dokusunda östrojen reseptörleri saptanmıştır. Yaşla birlikte androjen/östrojen oranının östrojen yönünde bozulması, BPH gelişiminde östrojenlerin sinerjik etkisini düşündürmektedir.

3. Kök Hücre (Stem-cell): Isaacs ve Coffey, prostatta kök hücreleri (stem-cells), güçlendirilmiş hücreler (amplifying cells) ve geçiş hücreleri (transit cells) olmak üzere üç tür hücre tanımlamışlardır (3). BPH'de normal prostat dokusuna göre daha çok kök hücresi bulunduğu saptanmıştır. Prostatik epitel sekretuar luminal, bazal ve endokrin-parakrin hücreler olmak üzere 3'e ayrılır (4). Bu durum, hücre proliferasyonunun uyarılmasıyla, BPH gelişimi görüşünü ortaya çıkarmıştır.

4. Embriyonel yeniden uyanma: Normal ve hiperplastik prostat dokusundan elde edilen "büyüme faktörleri (growth factors-GF)" adı verilen polipeptid ya da glikoprotein yapısındaki hormonal yapılar, hücre bölünmesi ve ayrımlaşmasını sağlayarak, BPH gelişiminde etkin olurlar.

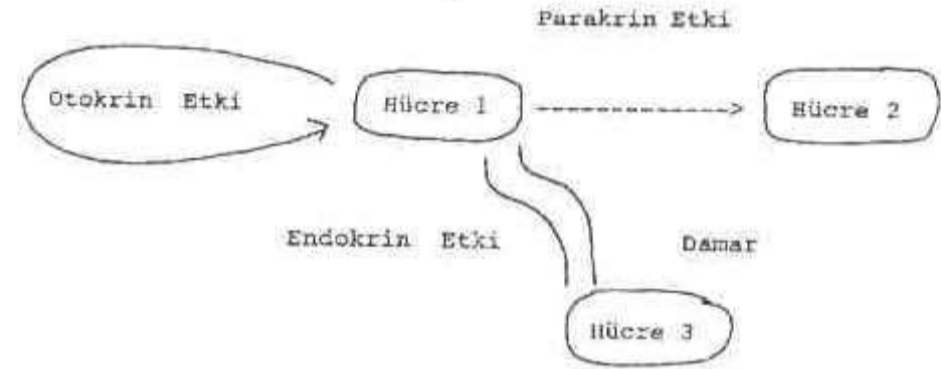
B. Hücre Ölümü

Burada önemli olan programlanmış hücre ölümü yani apoptozistir (1, 5). Prostat apoptozisinin düzenlenmesinde iki protein rol oynar. 1. TGF-beta, fizyolojik durumlarda prostatik apoptozisin oluşumunu sağlar. 2. bcl-2, potent apoptozis supresörüdür.

BPH'li dokuda sekretuar ve bazal prostat epitel hücrelerinde apoptotik indeks normal prostata göre daha azdır (1). Oysa proliferatif indeks hiperplastik dokuda daha yüksektir.

Ürogenital sistem biyolojisi üzerinde yapılan çalışmalarda, histolojik ve patolojik olarak, kendi mikro çevrelerinde ortak bir sinyal sistemi kullanarak, birçok etkileşim gerçekleştiren, çeşitli hücre kümeleri tanımlanmıştır (6, 7). İlk kez 1960'lı yıllarda Dr. Stanley Cohen, bu ortak sinyal sisteminin insan idrarında saptanan yeni bir hormon olduğunu bildirmiş ve buna "Epidermal Growth Factor-EGF" adını vermiştir (8). Daha sonra, bulunan birçok büyüme faktörüyle birlikte, EGF'nin özellikleri tanımlanmıştır (7). Hücre proliferasyonunun

koordinasyonu ve organizasyonundaki ortak sinyal sistemini oluşturan büyüme faktörleri, embriyogenezis, yara iyileşmesi ve karsinogenezis gibi fizyolojik ve patolojik işlemlerin mediatörleridir (7). Yarılanma ömrü kısa ve bazal serum düzeyleri düşük olan büyüme faktörlerinin endokrin, otokrin ve parakrin etkileri vardır (6, 7) (Şekil 1).



Şekil 1. Büyüme faktörlerinin etki yolları.

Büyüme faktörleri (Tablo I) reseptöre bağlanarak tirozin kinaz enzimini aktive eder ve intrasellüler sinyalleri DNA'ya ileten olaylar zincirini başlatır (6, 7). Bunlardan başka nötrofiller, sitokinler, hematolojik büyüme faktörleri, nöral ve testiküler büyüme faktörlerinin de hücre çoğalması ve ayrımlaşmasında görevi vardır (6).

Tablo I. Benzer yapısal ve fonksiyonel özellikler gösteren büyüme faktörleri.

A-EGF	C-ILGF
EGF	ILGF-1
TGF-alfa	IGLF-2
Amfiregülin	Relaksin
HBEGF	D-TGF-beta
Kripto	TGF-beta-1
B-FGF	TGF-beta-2
Asidik FGF	TGF-beta-3
Bazık FGF	TGF-beta-4
İnterlökin-2	TGF-beta-5
Histamin	Aktivin
KGF	İnhibin
FGF-5	Kemik morfojenik proteinler
	MIF

Epidermal Growth Factor (EGF): İlk kez erişkin erkek farelerin submaksiller bezlerinden elde edilen polipeptid yapıda bir hormondur. Farelerde submaksiller bezlerin EGF konsantrasyonunun, androjen konsantrasyonuna bağımlı, plazma düzeyinin ise androjenlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir (8). Yetişkin erkek farelerin kastre

edilmeleriyle, submaksiller bezlerin EGF konsantrasyonunu azalmış, ekzojen androjen verilmesi sonrası artmıştır (8, 9). EGF, tükürük, süt ve idrardan başka, prostat salgısında da büyük oranda vardır (5, 7). EGF'nin prostat bezi üzerindeki etkileri, düz kas kontraksiyonlarının denetimi, hücre proliferasyonu, pH ayarlaması ve membran iyon akışının regülasyonu biçimindedir (7).

EGF ve TGF-alfa, ektoderm, endoderm ve mezoderm hücrelerinin proliferasyonunda etkilidirler. Aynı zamanda embriyogenezis, hücresel ayrışma ve anjiogeneziste de etkilidir. TGF-alfa, patolojik hücreler yanında, birçok normal hücrede de saptanmıştır (6).

Fibroblast Growth Factor (FGF): Epitelyal, stromal ve nöroektodermal hücreler için mitojenik etkilidir, aynı reseptörü kullanırlar. Bunun yanında, fibroblastlar tarafından üretilen ve salgılanan KGF, yalnız epitelyal hücreleri stimüle eder. EGF, BPH'li kimselerin prostatlarında normalin iki katı bulunur ve epitelyal hiperplaziden sorumludur (6, 9, 10). EGF, güçlü anjiogenik etki ile, endotelial proliferasyon, migrasyon ve neovaskülarite oluşturucu etki de gösterir (11, 12). Ayrıca kollajen, fibronektin ve proteoglikan sentezini de artırır. Genel olarak bazik FGF, mezodermal ve ektodermal kaynaklı hücreler için potent mitojenik etkilidir (13).

Insulin-like Growth Factor (ILGF): Bu kümedeki üyeler insülin ve proinsülin ile yüksek oranda yapısal ve fonksiyonel benzerlik gösterir (14). Etkilerini de insülin reseptörleri üzerinden yaparlar (15). Bunlar otokrin ya da parakrin yolla malign ya da normal stromal, epitelyal ya da nöroektodermal hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederler (15). ILGF kümesindeki büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe eden, bağlayıcı proteinler de tanımlanmıştır (16).

Transforming Growth Factor TGF-Beta: Bu büyüme faktörleri, birçok dokuda bulunmakla birlikte, birincil olarak embriyogenik germ tabakalarında bulunur ve kompleks multifonksiyonel biyolojik etki gösterirler (17). Hücre türüne ve hücre ayrışmasının evresine göre inhibitör yada stimülatör etkilidirler. Ayrıca, epitelyal hücreleri inhibe ederken, mezenkimal hücreleri stimüle ederler. Anjiogenezis ve ekstrasellüler matriks oluşumunu artırır. Hücre adhezyonunu ve hücresel ayrışmayı sağlarlar. Bu özelliklerinden dolayı, embriyogenezis ve karsinogeneziste önemli görevi vardır (18).

İn situ hibridizasyon, northern blot analizleri, immüno-doküman kimyasal incelemeler ve in vitro hücre proliferasyonunu ölçen yöntemlerle büyüme faktörlerinin yapısı ve özellikleri belirlenebilmektedir. Buna karşın, tanısal amaçlı rutin klinik kullanımların olmamasının nedeni; buldukları lokal doku ortamındaki fiziksel ayrışmalar, konsantrasyonlarındaki değişimler, diğer endokrin faktörlerle etkileşimleri ve hücreler üzerindeki etkilerinin inhibitör ve stimülatör olarak zaman ve konsantrasyona göre değişebilmesidir (6, 18).

Normal Prostat Dokusu ve Büyüme Faktörleri

Normal prostat dokusunda EGF, TGF ve ILGF birçok üyesi saptanmıştır (19). Büyüme faktörleri, prostat hücrelerinin homeostazisinde androjenlere bağımlı olarak inhibitör ya da stimülatör etki gösterirler (6).

EGF ve TGF-alfa, prostat epitel hücrelerinin en etkili iki mitojenidirler. Prostat dokusu, prostat salgısı ve idrarda yüksek oranda saptanmıştır. Hangi tür prostat hücrelerinde sentez edildikleri henüz bilinmemektedir (6, 20).

Prostatın stromal hücrelerinde androjen stimülasyonuna bağımlı olarak KGF sentezi yapılır. Stromal hücreler KGF reseptörü taşımazlar ve KGF'ye yanıt vermezler. Epitelyal hücreler ise KGF reseptörlerini taşıdıkları için uyarılarak proliferasyon olurlar (21).

FGF, TGF-alfa ve EGF kümelerinin diğer üyeleri hem epitelyal, hem de stromal hücreler için mitojenik etki gösterirler, KGF yalnız epitelyal hücreler için mitojeniktir (21).

Normal prostat epitel hücrelerinin proliferasyonuna olabildiği için, insülin varlığı gereklidir (6). Prostatın epitelyal ve stromal hücrelerinde in vivo ve in vitro olarak insülin reseptörlerinin aynısı olan ILGF-1 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (22). ILGF-1, stromal hücrelerde m-RNA sentezini sağlar. ILGF ve KGF, birincil olarak, stromal hücreler tarafından üretilirler ve parakrin etkiyle prostat epitel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederler (2, 15). TGF-beta-1, normal prostat epitel hücre proliferasyonunu inhibe eder. Asidik FGF ise bu etkiyi ortadan kaldırır (6, 23).

Stimülatör ve inhibitör büyüme faktörleri, androjenlere bağımlı olarak, normal prostat dokusunun stromal ve epitelyal komponentlerini etkileyerek büyümeyi dengede tutarlar (6).

Kastrasyondan sonra EGF, interlökin ve EGF üretiminde azalma, ILGF-1'de ise artma olur. Böylece ILGF'nin hücresel proliferasyon etkisi devam eder. Androjen ablasyonu sonucu TGF-beta-1 sayısı ve bunların reseptörleri artar. Bu da prostat dokusunun involüsyonuna yol açar. Androjen replasmanı ile EGF, bazik-FGF, ILGF düzeyleri artar, TGF-beta-1 ve TGF reseptörlerinin sayısı azalır. Böylece prostat dokusu yeniden normal büyüklüğüne ulaşır (24). Büyüme faktörlerinin normal prostat dokusuna etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak, normal prostat dokusu büyümesi, büyüme faktörleri tarafından direkt, androjenler tarafından ise indirekt olarak regüle edilir (20).

BPH ve Büyüme Faktörleri:

Mc Neal, prostatın anatomik ve morfolojik özelliklerini dikkate alarak zonları tanımlamıştır. BPH, transizyonel zon ve periüretral bezlerden kaynaklanırken, prostat kanseri % 75 oranında periferik zondan kökenini alır (25).

Büyüme faktörleri, prostatta hücre büyümesi, büyümenin durdurulması (arrest) ve hücre ölümü ile ilişkilidir. Normalde prostatik homeostazis bu üç olayın dengesiyle kontrol edilir. Büyüme faktörleri, bu olayda majör komponentlerdir ve kültür ortamında prostat epitel hücrelerinde proliferasyona yol açtıkları gösterilmiştir (22). Herhangi bir büyüme faktörünün üretiminde ya da etkisinde dengesizlik olması prostatın anormal büyümesi ile sonuçlanacaktır. Özellikle, EGF, TGF-beta, KGF ve bazik-FGF potansiyel olarak BPH oluşumunda önemli faktörlerdir.

EGF, FGF ya da KGF'in artmış ekspresyonu ya da TGF-beta'nın azalmış ekspresyonu, bu olayın temelini oluşturmaktadır.

Androjen ve EGF reseptörleri, temel olarak prostat epitelinin bazal tabakalarında bulunur. Östrojen reseptörleri ise sıklıkla stromal komponentte lokalizedir (26). EGF reseptörleri, transizyonel zonda periferik zona göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca, transizyonel zondaki reseptörlerin büyüme faktörlerini bağlama kapasitesinin de daha yüksek olduğu

anlaşılmıştır. İn vitro çalışmalarda bu reseptörlerin büyüme faktörlerine cevap verdiği gösterilmiştir (27). BPH'de bir transizyonel zon hastalığıdır (25). McNeal, BPH etiolojisinde büyüme faktörlerinin çok önemli etkisi olduğunu ve temel olayın "embriyojenik yeniden uyanma" olduğunu belirtmiştir. Farelerde bir büyüme faktörü olan interlökin-2'nin prostat volümünde 20 kat artışa yol açtığı gösterilmiştir (6).

Prostatta FGF kümesinin bir üyesi olan KGF üretilmekte ve yalnız fibroblastlardan salınmaktadır. Bu üretim androjenler tarafından regüle edilmektedir. Fibroblastlarda KGF reseptörleri bulunmadığı için buna yanıt vermezken, bu reseptörleri içeren epitel hücreleri KGF tarafından stimüle edilir. Böylece KGF, epitelyal hücre proliferasyonunda önemli etki yapar (6, 21, 28). Stromal hücreler ise KGF reseptörü içermezler.

TGF-beta, çok yönlü bir büyüme faktörüdür. Varlığı BPH'de artmıştır. Epitelyal hücrelere etkisi, stromal hücrelerden değişiktir. Epitelyal hücrelere inhibitör etki yapar. TGF-beta, tek başına epitelyal hücre ölümünden sorumludur. Bu hücrelerin büyümesini arreste uğratar. EGF ya da TGF-alfa ise, ancak TGF-beta'nın yokluğunda epitelyal hücre proliferasyonunu gerçekleştirebilir. Bu nedenle, TGF-beta hücre proliferasyonu, arresti ve hücre ölümünü regüle eder. TGF-beta'nın stromal hücreler üzerinde etkisi iyi tanımlanmamıştır.

Bazik-FGF, prostat stromal hücreleri için etkili bir mitojendir. Bu faktör BPH'de yükselmiştir. Bazik-FGF prostatik epitelyal hücrelere direkt etki etmesede, indirekt olarak stromal hücreler bazik-FGF tarafından stimüle edildiğinden, stroma epitel etkileşme mekanizması ile epitelyal hücreler üzerinde de etkili olacaktır. Hayvan çalışmalarında, fonksiyonel olarak bazik-FGF'e benzer İnt-2 proteinin transjenik farelerde aşırı üretimi ile klinik glandüler BPH'e benzer şekilde prostat epitel hücrelerinde benign bir büyüme gösterilmiştir. Bazik-FGF'ün sellüler mekanizması tam bilinmemesine karşın ekstrasellüler alanda bol miktarda bulunmaktadır.

Tümör belirleyicisi olarak kullanılıp kullanılmayacakları araştırılmakta olan büyüme faktörleri, bugün için BPH etiolojisinin açıklanmasında en önemli öğelerdir.

Kaynaklar

1. Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol* 1996; 27: 668-75.
2. Story TM, Begun FP, Hopp AK. Regional concentration of basic fibroblast growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. *J Urol* 1995; 153: 839-45.
3. Sant GR, Long JP. Benign prostatic hyperplasia: Pathophysiologic Principles of Urology. 3rd ed., Philadelphia: Blackwell Scientific Publications 1994; 123-54.
4. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate: simultaneous demonstration of cell-specific epithelial markers. *Hum Pathol* 1994; 25: 42-6.
5. Wertin P, Stattin P, Damber J, Bergh A. Castration therapy rapidly induces apoptosis in a minority and decreases cell proliferation in a majority of human prostatic tumors. *Am J Pathol* 1995; 146: 1368-75.
6. Steiner MS. Review of peptid growth factors in benign prostatic hyperplasia and urologic malignancy. *J Urol* 1993; 153: 1085-95.
7. Evliyaoğlu Y. Büyüme faktörleri ve testisteki etkileri. *Ürol Bült* 1994; 195: 5-10.
8. Cohen S, Starkey RH, Orth ND. Epidermal growth factor: Identification of a new hormone in human urine. *Science* 1975; 199: 800-1.
9. Chung L, Kozlowski MJ, Grayhack JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995; 22 (2): 237-50.
10. Story TM, Begun FP, Hopp KA. Regional concentration of basic fibroblast growth factor in normal human prostates. *J Urol* 1994; 153:843-6.
11. Sasse J, Story TM, Kakuska D. A growth factor in bovine and human testes structurally related to basic fibroblast growth factor. *J Urol* 1988; 140: 422-5.
12. Jinno H, Ueda K, Otagure K. Prostate growth factor in the extracts of benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol* 1986; 12: 41-5.
13. Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L. Structural characterization and biologic functions of fibroblast growth factor. *Endocrine Rev* 1987; 8: 95-9.
14. Peehl DM, Wong ST, Rubin JS. Keratinocyte growth factor modifies the response of prostatic epithelial cells to stimulatory and inhibitory factors. *Soc Basic Urol Res* 1993; 7: 3-7.
15. Iwamura M, Suiss PM, Casamento JB. Insulin like growth factor-1: Action and receptor characterization in human prostate cancer lines. *Prostate* 1993; 22: 243-8.
16. Pfeil SJ, Oechsner M, Naumann A. Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors. *Endocrinol* 1990; 127: 69-73.
17. Matuo JL, McKeehan WL, Yan GC. Potential role of HBGF and TGF-beta on prostate growth. *Adv Exp Med Biol* 1992; 324: 107-9.
18. Moses HL, Yang EY, Pietenpohl JA. TGF-beta stimulation and inhibition of cell proliferation: New mechanistic insights. *Cell* 1990; 63: 245-7.
19. Steiner MS. Role of peptide growth factors in the prostate. *Urol* 1993; 42: 99-110.
20. Kasselberg AG, Orth DN, Gray ME. Immunocytochemical localization of human epidermal growth factor/urogastrone in several human tissues. *J Histochem Cytochem* 1985; 33: 315-8.
21. Alarid ET, Cunha GR, Young P. Evidence for an organ- and sex- specific role of basic fibroblast growth factor in the development of fetal mammalian reproductive tract. *Endocrinol* 1991; 129: 2148-50.
22. McKeehan WL, Adams PS, Fast D. Different hormonal requirements for androgen independent growth of normal and tumor epithelial cells from rat prostate. *In Vitro Cell Dev Biol* 1987; 23: 147-9.
23. Story MT, Jacobs Sc, Sasse J. Characterization of growth factors derived from the rat ventral prostate. *J Urol* 1988; 139-1106-9.
24. Marchese C, Rubin J, Ron D. Human keratinocyt growth factor activity on proliferation and differentiation of human keratinocytes. *J Cell Physiol* 1990; 144: 326-8.
25. Hiramatsu M, Kashimata M, Minami N. Androgenic regulation of epidermal growth factor in the mouse ventral prostate. *Biochem Int* 1988; 17: 311-4.
26. Feneley MR, Puddefoot JR, Xia S. Zonal biochemical and morphological characteristics in BPH. *Br J Urol* 1995; 75: 608-13.
27. Conolly JM, Rose DP. Production of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta by the androgen responsive LNCaP human cancer cell line. *Prostate* 1990; 16: 209-12.
28. Brolin J, Skoos L, Ekman P. Immunohistochemistry and biochemistry in detection of androgen, progesterone and estrogen receptors in benign and malignant human prostatic tissue. *Prostate* 1992; 20: 281-6.