

## Prostat Spesifik Antijen'in Tarihi\*

### History of Prostate Specific Antigene

Oktay Özman<sup>i</sup>, Zübeyr Talat<sup>ii</sup>, Ahmet Erözenci<sup>ii</sup>

<sup>i</sup> Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<https://orcid.org/0000-0003-2499-8947>

<sup>ii</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<https://orcid.org/0000-0002-0507-6552>

#### ABSTRACT

Prostat Spesifik Antijen (PSA) keşfinden 35 yıl sonra prostat kanseri tanı, evreleme ve tedavisinde klinisyenlerin vazgeçemeyeceği bir tümör belirteci haline gelmiştir. Buna rağmen PSA ile ilgili çeşitli tartışmalar süregelmektedir. En eski tartışmalardan biri de PSA'nın keşfi ile ilgilidir. T. Ming Chu, 1984 yılında PSA'nın keşfi ilan edildi. Protein, 4446122 patent numarası ile onun adına patentlendi. Ödüllerin hepsini Chu topladı. Fakat antijenin keşfinde Rubin Hyman Flocks, Richard J. Ablin gibi başka birçok bilim adamının yadsınamaz payı vardı. Flocks çalışmalarının planlama safhasında prostata özgü bir protein elde etme hedefi ile yola çıkmıştı. Her ne kadar keşfettiği proteinin prostata spesifik olduğunu geç fark etse de kronolojik olarak bugün adına PSA denilen proteini ilk bulan kendisi olabilir. Flocks'un kaderini Kristof Kolomb'unkine benzetebiliriz. Amerigo Vespucci keşfettiği toprakların yeni bir yer olduğunu görüp kendi adını vermişti. T. Ming Chu da tam olarak böyle yaptı. Konu ile ilgili kaleme alınmış makalelerde Flocks'a neredeyse hiç atıfta bulunulmamıştır. Oysa Rubin Hyman Flocks, PSA hakkında o günden oldukça isabetli yargılara varmıştır. Keşif prostat kanserine karşı yaklaşımı kökten değiştiren sonuçları beraberinde getirdi. Buna rağmen Chu'nun ödülleri arasında henüz Nobel Ödülü yoktur. Bu durum PSA'nın keşfi ile ilgili tartışmaların hala diri olduğunun dolaylı bir göstergesi olarak yorumlanmıştır.

Keywords: Prostat Spesifik Antijen, Rubin Hyman Flocks, Ming Chu

#### Öz

Prostate Specific Antigen (PSA) has become an indispensable tumor marker for the diagnosis, staging, and treatment of prostate cancer 35 years after the discovery. Nevertheless, various discussions on PSA are ongoing. One of the oldest discussions is about the discovery of PSA. In 1984, T. Ming Chu was named PSA's explorer. The protein was patented on its name with patent number 4446122. Chu collected all the prizes. But many other scientists, such as Rubin Hyman Flocks and Richard J. Ablin, had an undeniable share in discovering the antigen. Flocks set out to achieve a prostate-specific protein in the planning phase of his work. He did not realize that the protein he had discovered was prostate specific. In this case, Flocks may be the first to discover the antigen chronologically. We can compare the fate of Flocks to Christopher Columbus. Amerigo Vespucci saw that the lands he reached were unknown places and gave his name there. That's exactly what T. Ming Chu did. There is almost no reference to Flocks in the articles. Rubin Hyman Flocks, however, has made quite accurate decisions about the PSA. The discovery led to radical changes in the approach to prostate cancer. Nevertheless, there is no Nobel Prize yet. This was interpreted as an indirect indication that the debate on PSA discovery is still alive.

Anahtar Kelimeler: Prostate Specific Antigene, Rubin Hyman Flocks, Ming Chu

\* Lokman Hekim Dergisi, 2019; 9 (2): 184-188

DOI: 10.31020/mutftd.543502

e-ISSN: 1309-8004

Geliş Tarihi – Received: 22 Mart 2019; Kabul Tarihi - Accepted: 14 Mayıs 2019

İletişim - Correspondence Author: Oktay Özman <ozmanoktay@hotmail.com >

## Prostat Spesifik Antijen'in Tarihi

Son sözü baştan söylemek gerekirse PSA(Prostat Spesifik Antijen)'nin kimin tarafından keşfedildiği hala tartışmalı bir konudur.<sup>1</sup> Kanserli dokudan elde edilen hücrelerin tavşana enjekte edilmesi ile tavşan kanında hücre proteinlerine karşı gelişecek antikorlar kanser tedavisinde kullanılabilir mi? Bu immünoterapi hipotezi 1960'lı ve 1970'li yıllar boyunca immünolojik çalışmalara damgasını vurdu.<sup>2</sup> Çalışmaların hiçbiri etkili ve güvenli bir immünoterapi geliştirilmesini sağlayamadı fakat bu minvaldeki bazı çalışmaların çığır açan başka yan sonuçları oldu. Öyle ki bunlardan bir tanesi 20. yüzyılda devrim yaratan bilimsel buluş ilan edildi (PSA).

T. Ming Chu, 1984 yılında PSA'nın kaşifi ilan edildi ve protein onun adına patentlendi. Ödüllerin hepsini Chu toplasa da antijenin keşfinde başka birçok bilim adamının yadsınamaz payı vardı. Keşfin prostat kanserine karşı yaklaşımı kökten değiştiren sonuçlarına rağmen Chu'nun ödülleri arasında henüz Nobel Ödülü yoktur. Bu durum da PSA'yı aslında kimin keşfettiği tartışmalarının varlığını sürdürdüğünün dolaylı bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

## Erken Dönem İmmünolojik Çalışmalar

Ablin ve arkadaşları 1970 yılında jel difüzyon yöntemi ile prostatta çeşitli antijenlerin varlığını gösterdi. Ablin iki sene içinde prostatik dokulardaki antijenler hakkında beş farklı makale daha kaleme almış olsa da tek bir prostat spesifik antijenden bahsetmemişti. Çalışmalarında prostata spesifik iki farklı antijen rapor edilmişti. Daha sonra bunlardan birinin, artık prostata özgü bir enzim olmadığı bilinen ve prostat kanserinde eski önemini yitirmiş olan prostatik asit fosfataz olduğu anlaşılmıştır. Ablin diğer protein için de prostata spesifik gama-beta bölgesine göç ettiğini ve asit fosfatazdan ayırt edilebildiğini rapor etmişti.<sup>3</sup> Bu durumun ne kadar keşif sayılabileceği şüpheli olsa da Ablin'in 2012 yılında, PSA'nın prostat kanseri taraması için kullanımına dair tartışmaların arttığı bir dönemde The Wall Street Journal'a verdiği bir röportajda kendisinden PSA'yı keşfeden adam olarak bahsedilmiştir. Yazıda PSA'yı keşfeden adamın, onun rutin tarama için uygun olmadığını söylediği vurgulanmıştır.<sup>4</sup>

Oysa prostata spesifik antijenlerden ilk bahseden Ablin değildir.<sup>5</sup> Prostatı immünolojik olarak tanımlamak, kanser tedavisinde hedef olabilecek antijenler saptamak, kronik prostatitin patogeneğinde yattığını düşündüğü antijen-antikor ilişkilerini ortaya koymak gibi hedeflerle Ablin'den on sene önce prostatik dokular üzerinde çalışan Flocks bugün hala geçerliliğini koruyan isabetli yargılara varmıştır.<sup>3</sup> Yazarın gözlemlerinden biri prostata spesifik bu antijenlerin malign ve benign dokularda benzerlik gösterdiği ve kansere özgü spesifik bir antijenin izole edilemeyeceğiydi. Yarım asra yakın bir zaman geçse de kimse Flocks'un haksız olduğunu iddia edebilecek durumda değil. Yazar ayrıca bazı prostatik dokulara karşı antikorların semenin aglütinasyonuna neden olduğunu da rapor etmişti.<sup>3</sup> Bugün PSA'nın yegâne görevinin semenin likefaksiyonunu sağlamak olduğunu biliyoruz. O halde Flocks'un PSA'nın varlığını ve fonksiyonunu indirekt yoldan gözlemleyerek ve bugün hala ürolojinin en canlı tartışmalarından olan en büyük kusurunu öngörerek keşfine en çok yaklaşan bilim adamı olduğu söylenebilir.

Amerika'da bu çalışmalar sürerken farklı bir amaçla da olsa Japonya'da prostatik antijenler üzerinde araştırmalar yapan bir grup daha vardı. Hara ve arkadaşları tecavüz vakalarında adli bir kanıt olarak kullanılabilecek antijenler bulmak amacıyla semende araştırmalar yapıyordu.<sup>3</sup> Hedefleri semeni antijenik olarak kimliklendirmektir. Yazar 1966 yılında gama seminoprotein adını verdiği ve prostata özgü olduğunu savunduğu bir protein bulduğunu rapor etti.<sup>6</sup> Daha sonraki yıllarda Japonca literatürde bu proteinin PSA ile benzerlikler gösterdiğini rapor eden yazılar yayımlansa da İngilizce kaynaklarda yeterince yer bulamadı. Hara ve ekibi o dönemki çalışmalarını tamamı aynı dergide olmak üzere "Forensic immunological study of body fluids and secretions." ortak başlığı ile yayımlamıştı. Raporların son üçünde beş yıllık bir döneme yayılan çalışmaların meyvesi olan gama seminoprotein vurgulanmıştı.

PSA'nın henüz saklı duran gerçeği, başka amaçlarla da olsa gizeminin etrafında dolanan bu üç bilim adamını onun keşfine yaklaştırmıştı. PSA ile ilgili erken dönem çalışmalarını yapan bu üç yazara da hakkını teslim etmek gerektiğinden bu metinde PSA'nın kaşifi olarak tek bir kişiden bahsedilmeyecektir. Kaldı ki bu üç yazar da tek başlarına değil alanında uzman birçok başka bilim insanıyla çalışmalarını yürütmüşlerdir.

Daha sonraki yıllarda ilk olarak Li ve Beling'in birlikte yürüttükleri çalışmalarda PSA benzeri antijenlerin keşfinden bahsedilmektedir. Yeni bir bilimsel yöntemin tanımlandığı ve sıkça uygulandığı dönemlerde

bilimin yanıt aradığı birbirinden farklı alanlardan sorulara bu yeni yöntemle çözümler aramak bilim tarihinde sıkça görülmüş bir eğilimdir. PSA'nın keşfedildiği bu dönemlere denk gelen immünolojik gelişmeler farklı disiplinlerden birçok bilim adamı ve klinisyenin aklındaki sorular için cazip bir cevap kaynağı olmuştur. Li ve Beling de sperm hücrelerinin mobilizasyonlarını bozduğu gösterilen antikörlere dair hayvan deneylerinden yola çıkarak infertilite çalışmaları yürütmüşlerdir.

**Tablo 1.** PSA'nın Keşfinin Kronolojisi<sup>3</sup>

Yıl	Kişi	Keşif
1960	Rubin H Flocks	Species-specific prostate antigens
1964	Mitsuwo Hara	Unique antigen in the semen
1970	Richard J Ablin	Prostate specific antigen
1971	Mitsuwo Hara	γ-seminoprotein
1973	Tien Shun Li Carl G Beling	Purification of E1 antigen
1978	George Sensabaugh	p30
1979	Ming C Wang	Prostate antigen from prostate tissue
1980	Lawrence C Papsidero	Prostate specific antigen from blood
1984	T. Ming Chu	Prostate specific antigen patent

Tıpkı Hara gibi insan seminal sıvısı ile çalışan iki bilim adamı 1973 yılında yayımladıkları bir makalede iki antijen izole ettiklerini rapor etti. E1 ve E2 adını verdikleri bu antijenlerden ilkinin PSA ile benzerlik gösterdiğini sonraki yıllarda gösterilse de Li ve Beling antijenlerin seminal sıvıya özgün olduğu ve prostat kaynaklı olmadıklarını düşünüyordu.<sup>7,8</sup>

Tecavüz vakalarında kanıt olarak kullanılmak üzere seminal işaretleyici protein araştırmaları yapan bir başka bilim adamı da George Sensabaugh'tu. Yaptığı jel elektroforez çalışmaları sonucunda p41 ve p30 adını verdiği iki bilinmeyen semen proteini keşfetti.<sup>9</sup> Proteinlerin ismi moleküler ağırlıklarından geliyordu. Sensabaugh, Li'den temin ettiği antikörlere sayesinde p30'un aslında E1 olduğunu gösterdi. Fakat Li ve Beling'in gözleminde farklı olarak yazar bu yeni proteinin kaynağı olarak prostatı gösterdi. Sensabaugh, p30 varlığını serum ve diğer vücut sıvılarında araştırırsa da dönemin yöntemleri ile olumlu bir sonuç elde edemedi. p30'un daha hassas yöntemlerle bu sıvılarda da saptanabileceği ve muhtemelen semende olduğunun %1'inden bile daha az bir konsantrasyon göstereceği öngörüsü o zamanki yayınlarında mevcuttu. Görüldüğü gibi Sensabaugh da PSA ile ilgili isabetli yargılara varmıştı. Zaten 1990 yılında yayımladığı bir makalede p30 ile artık iyi bilinen bir protein olan PSA arasındaki benzerlikleri geç de olsa rapor etmişti.<sup>10</sup>

Tablo 1'de PSA'nın keşfine katkıları olan çeşitli çalışmaların kronolojisi verilmiştir. Nihayetinde son yirmi yılda yapılan bütün bu çalışmalar bir araya getirildiğinde PSA'ya dair bir vizyon ortaya konabilir; varlığı farklı araştırmacılar tarafından ortaya konmuş, prostat kaynaklı ve organa spesifik, malign ve benign prostatik hadiselerde de üretilen, semeni likefiye eden ve daha düşük konsantrasyonlarda da olsa kanda saptanabileceği öngörüsü ortaya konmuş bir antijen...

### Roswell Park Çalışmaları ve Klinik Kullanım

E1, γ-seminoprotein, p30 ya da PSA... Sanıldığından daha değerli olabilir miydi? Bu sorunun cevabı Roswell Park Kanser Enstitüsü'nde 1979 yılından itibaren yapılan çalışmalar ile netleşmiş oldu. Chu tarafından oluşturulan prostat kanseri araştırma grubu bu protein üzerinde çalışmaya karar verdi. Çalışma grubu, aynı yıl Wang'ın öncülüğünde yayımlanan ve ürolojinin kilometre taşlarından biri sayılan makalede prostat kanseri hücrelerinden PSA adı verdikleri bir proteini saflaştırdıklarını rapor etti.<sup>11</sup>

Makale 1979 yılında yayımlandı ve gösterdiği başarıdan dolayı yıllar sonra, 2002'de yeniden yayımlandı. Wang ve arkadaşları bu yeni proteine PA (prostat antijen) adını vermişlerdi. Makalenin ilk paragrafında ise yapılanın yeni bir antijen keşfetmekten ziyade bilinen bir proteini saflaştırmak olduğu vurgulanarak Ablin'in erken dönem çalışmalarına atıf yapılmıştı. Makalenin tartışma kısmında da yenilenen Ablin atıflarına rağmen iki grup aynı proteini saflaştırdıklarını kanıtlayacak bir materyal paylaşımında bulunmadı.

Roswell Park'taki araştırma grubu daha sonraki makalelerinde PA'nın prostata spesifik olduğunu rapor etti ve ilk defa PSA kısaltması kullandı. Enstitü, izleyen yıllarda PSA'nın prostat hastalıklarında klinik kullanımı ile ilgili birçok çalışmaya daha imza attı. Başkanlığında yürütülen bu çalışmalar sayesinde Chu, bilimsel alanda birçok ödüle layık görüldü.<sup>3</sup>

Wang'tan sonra PSA ile ilgili kilometre taşı kabul edilen bir başka çalışmaya Stamey ve arkadaşları imza attı. Fakat bundan önce, şimdiye dek prostat dokusu ve semende varlığı gösterilen PSA'nın serumdaki varlığı kanıtlanmalıydı. Yapbozun eksik parçası gene Chu ile birlikte çalışan Papsidero'dan geldi. Papsidero metastatik prostat kanserli erkeklerin serumunda PSA'nın varlığını gösterdi.<sup>12</sup> Bu keşif prostat kanseri tanısında serum PSA'nın kullanımı için bir milat oldu. Papsidero, Chu ya da Ablin kadar ünlü biri olmadı. Belki de bunun sebebi makalenin yazarlar kısmında en sonda Chu'nun isminin yazmasıydı.

Roswell Park kaynaklı çalışmalar sayesinde PSA'nın klinik kullanımı ile ilgili çokça yol kat edilse de en ünlü çalışma bu grubun dışından geldi. 1987 yılında Stamey ve arkadaşları PSA'nın prostat kanseri için bir tümör belirteci olduğunu gösterdi.<sup>13</sup>

Roswell Park'taki çalışmalar sayesinde PSA soğuk laboratuvar köşelerinden gün yüzüne çıktı. PSA'nın klinikte kullanılabileceğinin gösterilmesi bir şeye daha neden oldu. Büyük resim, o ana dek prostat antijenleri üzerinde çalışmış bilim adamlarının kafasında netleşmeye başladı. Keşifleri sandıklarından daha önemli olabiliyordu. Böylece bilim tarihinin en ilginç dönemlerinden birine girilmiş oldu. Makale savaşları başladı. Laboratuvarlar arasında yaklaşık on yıl süren bu savaşın klinisyenleri ne kadar etkilediği bilinmez ama PSA'nın klinik faydalarını gösteren çalışmalar 90'ların sonlarına dek gecikti.

Gecikmenin diğer bir sebebi bütün bu tartışmaların üzerine ardı ardına gelen PSA'nın sanıldığı gibi o kadar da prostata özgü olmadığını rapor eden çalışmalar oldu. Hali hazırda PSA zaten kansere özgü de değildi.

### Tartışmalar

PSA'nın keşfinin Chu adına patentlenmesinin ardından tartışmalar başlamış oldu. Chu ve ekibinden özellikle Wang, gerçek keşfin kendisi olduğunu kabul ettikleri Ablin de dahil olmak üzere diğer tüm yazarlara karşı tezler ileri sürdü. Sensabaugh, Hara, Li ve Ablin'den oluşan karşı grup ile Roswell Park ekibi arasındaki tartışmalar yaklaşık on sene sürdü.

1985: Wang ortadaki kafa karışıklığını gidermek amacıyla bir makale yayımladı. (Which prostate antigen is which?) Fakat kafalar bu makale ile biraz daha karışmış oldu. İlk makalede PSA'nın keşfini Ablin'e atfetmişlerdi. Bu kez gene onun ifadeleriyle Ablin'in tarif ettiği proteinin sadece normal prostat dokusunda saptandığı, hiperplastik ve malign prostat dokularında varlığı rapor edilmediği için PSA olamayacağı vurgulandı.<sup>14</sup>

1987: Hara'nın ekibinden Akiyama'nın gama seminoprotein keşfinden 16 yıl sonra yayımladığı makale her yönüyle dikkat çekiciydi.<sup>15</sup> Yazının başlığından itibaren gama seminoprotein aslında PSA olduğu vurgusu bariz bir şekilde kendini gösteriyordu (The chymotrypsin-like activity of human prostate-specific antigen, gamma-seminoprotein). Fakat ilginç bir şekilde ne giriş ne de tartışma kısmında diğer antijenlere (PSA, p30, E1) ya da yazarlarına herhangi bir atıf yoktu. Akiyama sanki onlar yokmuş gibi davranmıştı. PSA'ya atıf yaptığı kısımlarda bile Chu ve ekibinin makaleleri yerine başka yazarların benzer çalışmalarını kaynak göstermişti.

1989: Hara keşfettiği protein olan gama-seminoprotein aslında PSA olduğunu tekrar vurgulama ihtiyacı hissederek proteinin biyokimyasal detaylarını da içeren bir makale yayımladı.<sup>16</sup>

1993: Ablin sessizliğini bozdu ve Wang'ın iddialarına cevap veren bir makale yayımladı.<sup>17</sup> Aslında Ablin başından beri, PSA'nın patenti alındıktan sonra hızlanan kronoloji tartışmalarının içinde oldu. Dönem dönem farklı yazarlar tarafından kaleme alınan PSA'nın keşfine dair kronolojik metinlere editör mektupları ile cevap vermeye çaba gösterdi. Patent sahibi Chu'nun adının hiç geçmediği bu mektuplarda keşifte en büyük krediyi, kendisinin keşfettiği PSA'nın en başarılı confirmasyonunu yapan Wang'ın hak ettiğini vurguluyordu.<sup>18,19</sup>

1994: Chu'nun ekibinden Wang, Hara, Sensabaugh ve Li'nin keşfettikleri antijenlerin PSA'nın özelliklerini karşılamadığını ileri sürdü.<sup>20</sup> Li ve Beling'in keşifleri olan E1'e karşı savunmaları yazarların kendi makalelerinde zaten belirtmiş oldukları E1'in prostat kaynaklı olmadığı ifadesinden ibaretti. Gama seminoproteine karşı savunmalarında da Hara'nın rapor ettiği verilerin kendi bulguları ile uyuşmadığını vurgulamakla yetindiler. Sensebaugh'un p30'u elde ettiği yöntemle PSA'yı izole etmenin de mümkün olamayacağı iddia edildi. Fakat Roswell Park ekibi, hiçbir zaman diğer laboratuvarlarla antijen preparatı alışverişinde bulunmadı.

Sensabaugh yukarıdaki makalenin yayımlandığı derginin editörüne mektup yazarak karşılık verdi. 1990 yılında kendisinin ve Stamey'inin grubunun kaleme aldığı makaleleri kaynak göstererek p30'un PSA olduğunu tekrar vurguladı. Hatta Hara ve ekibinin çalışmalarına atıf yaparak gama seminoprotein de aynı protein olduğunu iddia etti.

### Sonuç

PSA'nın gerçek kaşifi kim, bilmiyoruz (4446122 numaralı patente rağmen). Her şey geçmişte olup bitti. Artık geçmişin karanlığında kaybolmuş bu konu üzerinde az da olsa mesai harcamak bize de kendi kanaatimizi belirtmek hakkı veriyor. Çalışmalarının planlama safhasında koyduğu hedeflere bakılarak vardığı sonucun tesadüfi olmadığı kanaatine varılan ve kronolojik olarak da keşfi ilk gerçekleştiren Flocks (Nesbit ile birlikte transüretal prostatektomiye tarif eden kişi) bu ünvanı en çok hak etmiş bilim adamı olmalıdır. Ayrıca konu ile ilgili kaleme alınmış makalelerde kendisine neredeyse hiç atıfta bulunulmaması ve PSA hakkında o günden oldukça isabetli yargılara varması nedenlerinden ötürü Rubin Hyman Flocks anılmaya değer bulunmuştur.

### Kaynaklar

1. Najeeb MA., et al., *A novel classification of prostate specific antigen (PSA) biosensors based on transducing elements*. Talanta, 2017. 168: p. 52-61.
2. Catalona WJ., History of the discovery and clinical translation of prostate-specific antigen. Asian Journal of Urology, 2014; 1(1): 12-14.
3. Rao AR., Motiwala HG., Karim OMA., The discovery of prostate-specific antigen. BJU International, 2008; 101(1): 5-10.
4. Blog H., *Should men get PSA tests to screen for prostate cancer?*, in *The Wall Street Journal*. 2012.
5. Flocks RH. et al., Studies on the Antigenic Properties of Prostatic Tissue I. The Journal of Urology, 1960;84(1): 134-143.
6. Hara MIT. et al., Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. Nippon Hoigaku Zasshi, 1966;20: 356.
7. Li TS., Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. Fertil Steril, 1973; 24(2): 134-44.
8. Sokoll LJ., Chan DW, Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. Urol Clin North Am, 1997; 24(2): 253-9.
9. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. J Forensic Sci, 1978; 23(1): 106-15.
10. Sensabaugh GF., Blake ET. Seminal plasma protein p30: simplified purification and evidence for identity with prostate specific antigen. J Urol, 1990; 144(6): 1523-6.
11. Wang MC. et al., Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol, 1979; 17(2): 159-63.
12. Papsidero LD. et al., A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res, 1980; 40(7): 2428-32.
13. Stamey TA. et al. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. New England Journal of Medicine, 1987;317(15): 909-916.
14. Wang MC. et al., Which prostate antigen is which? Clin Chem, 1985; 31(8): 1405-6.
15. Akiyama K. et al., The chymotrypsin-like activity of human prostate-specific antigen, gamma-seminoprotein. FEBS Lett, 1987; 225(1-2): 168-72.
16. Hara M., Kimura H. Two prostate-specific antigens, gamma-seminoprotein and beta-microseminoprotein. J Lab Clin Med, 1989; 113(5): 541-8.
17. Ablin RJ. On the identification and characterization of prostate-specific antigen. Hum Pathol, 1993; 24(7): 811-2.
18. Ablin RJ. A retrospective look at studies on prostate-specific antigen. Clin Chem, 1985;31(3): 497-8.
19. Ablin RJ. Prostate-specific antigen: chronology of its identification. Oncology (Williston Park), 1998; 12(7): 1016.
20. Wang MC. Papsidero LD. Chu TM. Prostate-specific antigen, p30, gamma-seminoprotein, and E1. Prostate, 1994; 24(2): 107-10.