

DERLEME/Review:

PROSTATE KANSERİ HÜCRELERİNDE ANDROJEN BASKILAMA TEDAVİSİNE DİRENÇ GELİŞİMİNİN MEKANİZMALARI
THE MECHANISMS OF THE RESISTANCE TO ANDROGEN ABLATION TREATMENT IN PROSTATE CANCER CELLS

Çağ ÇAL, Adnan ŞİMŞİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ABSTRACT

Introduction: Prostate neoplasm is an important health problem, which is especially common in older age men. Although the standard treatment of metastatic prostate neoplasm is androgen ablation, the resistance to the treatment will develop in most of the patients, in time. There is no efficient treatment modality for these patients. It is required to determine the changes in prostate cancer cells to prevent the development of treatment resistance.

Androgens are important in prostate development, and the androgen ablation and receptor blockade are effective treatment modalities in prostate cancer. For these reasons, it is inevitable for androgen receptors to play a role in the development of resistance to hormonal treatment. Since prostate cancer is a heterogeneous disease, it is necessary to investigate the different mechanisms which may have a role in the disease progression.

Key words: Prostate neoplasm, androgen ablation, resistance, mechanism

ÖZET

Prostat kanseri, ileri yaştaki erkeklerde daha sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Metastatik prostat kanserinde standart tedavinin androjen ablasyonu olmasına rağmen, olguların önemli bir bölümünde zamanla tedaviye direnç gelişecektir. Bu hastalarda etkin bir tedavi yöntemi ise bulunmamaktadır. Bu nedenle tedaviye direnç gelişiminin önlenmesi için prostat kanser hücrelerinde oluşan değişimin belirlenmesi zorunludur.

Androjenler prostat bezinin gelişiminde önemlidir ve prostat kanserinin tedavisinde androjen ablasyonu ve reseptör blokajı etkin yöntemlerdir. Bundan dolayı, hormonal tedavilere direnç gelişimde androjen reseptörlerinin rol oynaması kaçınılmazdır. Yine de prostat kanseri gibi heterojen bir hastalık söz konusu olduğunda hastalığın seyrini etkileyebilecek birden fazla mekanizmanın araştırılmasında yarar vardır.

Anahtar Kelimeler: Prostate kanseri, androjen ablasyonu, direnç, mekanizma

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) öngörülerine göre 2004 yılında 230.110 erkek prostat kanseri tanısı alacak ve aynı yıl 29.900 olgu bu hastalığa bağlı yaşamını yitirecektir¹. Bu verilere göre ABD’de prostat kanseri %33 oranı ile en sık görülen malinite ve ikinci en sık ölüm nedeni olacaktır.

Prostat kanseri (PKa) tanısında parmakla rektal inceleme (PRI) ve prostat spesifik antijenin (PSA) tarama amacıyla yaygın kullanımının erken evredeki tümör olgularının saptanmasında önemli bir artış sağlamasına karşın, bu hastaların bir bölümü küratif amaçlı tedaviler sonrasında nüks eden ileri evre hastalıkla karşılaşmaktadır^{2,3}. Ayrıca, azımsanmayacak sayıda hasta da daha en baştan ileri evre prostat kanseri ile başvurmaktadır. Prostatik karsinogeneizde androjenlerin rolü halen belirsizlikler içermesine rağmen

ileri evre PKa sağıtımında tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Androjen baskılama tedavisi, dolaşımdaki androjen konsantrasyonunun azaltılması veya androjen reseptörlerinin aktivasyonunun önlenmesi amacıyla uygulanmaktadır. Bu tedaviye %80 olguda objektif ve/veya subjektif yanıt alınır da elde edilen yanıt kalıcı değildir. Sonuçta, hastalık androjen baskılanmasına yanıtsız hale gelmekte ve “Hormona Dirençli Prostat Kanseri” (HDPK) olarak tanımlanmaktadır. Hastaların sahip oldukları prognostik faktörlere bağlı değişim görülmekle birlikte androjen baskılanması uygulanan olgularda ortalama 1-4 yıl içerisinde HDPK gelişmektedir^{4,5}. HDPK olgularında ise serum PSA düzeyindeki artışın belirlenmesinden sonraki ortalama yaşam süresi 12-18 aydır⁶.

HDPK tanısı alan hastaların sağıtımında kullanılabilecek etkin ve kalıcı bir tedavi yöntemi

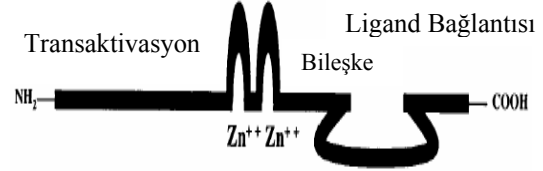
minin bulunması bir anlamda bu evredeki hastalıkta ortaya çıkan moleküler değişimlerin tanımlanması ile mümkün olabilecektir. Genel hatlarıyla bu değişimde hastalığın geliştiği prostat kanser hücre klonlarının androjenlere bağımlı olmaması, kanser hücrelerinin hormonal tedavilerle sağlanan androjensiz ortama uyum sağlayarak yaşamlarını sürdürebilme yetenekleri, androjen reseptörlerindeki farklılaşma ve hücrelerde androjen reseptörü ileti sistemi dışındaki alternatif yollardan sinyal iletiminin sürdürülmesi olası moleküler mekanizmalardır.

Androjenler ve Androjen Reseptörleri

Prostat dokusunun gelişimi, farklılaşması ve devamlılığının sürdürülmesi androjenlere, özellikle testosteron ve dihidrotestosterona bağlıdır. Bu androjenlerin bulunmadığı durumlarda prostat dokusu apoptoze gider ve belirgin atrofi gelişir⁷. Androjenlerin prostat hücreleri üzerindeki proliferatif ve farklılaştırıcı etkileri androjen reseptörü (AR) aracılığıyla gerçekleşir. Dihidrotestesteronun (DHT) AR ile bağlanması sonucunda prostat hücresi içerisinde oluşan DHT-AR kompleksi DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu uyuracak olan DNA'daki androjen yanıt elemanına bağlanır. AR proteini X kromozomu üzerindeki AR geni tarafından kodlanır. AR proteininin aktivitesi AR genindeki CAG tekrarlarının uzunluğu ile doğrudan ilişkilidir⁸ ve aktivite AR koaktivatörleri ile güçlendirilmektedir. *In vitro* çalışmalarda, ARA54, ARA55, ARA70, ARA160, p160, BRCA1, AIB1 ve CBP (kortizol bağlayan protein) gibi belirli koaktivatörlerin AR'nin transkripsiyonal aktivitesini birkaç kat arttırdığı belirlenmiştir⁹⁻¹¹. Prostat içerisindeki androjenik etkinin düzeyinin belirlenmesinde bir diğer etken ise androjen reseptörlerinin yoğunluğudur. Ayrıca, prostatın ve özellikle ileri evre prostat tümörlerinin gelişiminde steroidler, peptid büyüme faktörleri ve sitokinlerin yanı sıra bu moleküllerle reseptörlerinin yıkımı arasındaki karmaşık etkileşim de rol oynamaktadır.

Androjen reseptörleri, karboksi terminal (C-terminal) ligand bağlanma alanı, DNA-bağlanma alanı ve amino-terminal (N-terminal) transaktivasyon alanı olarak üç ana bölümden oluşmaktadır (Şekil 1). Ligand bağlanma alanı ve DNA-bağlanma alanını ayıran bölge (hinge) AR'nin sitoplazmadan nukleusa geçişini sağlar. Amino-

terminal bölge çeşitli poliglutaminler (17-29 arasında değişen) ve transkripsiyonel aktiviteyi düzenleyen poliglisin lipidlerini içermektedir. Bağlantı (ligand) olmadığı durumlarda AR aktivasyonu birkaç ısı-şok (*heat-shock*) proteini ile korunur.



Şekil 1. Androjen reseptörü.

Ligand bağlanma bölgesindeki rezidüer de transkripsiyonun düzenlenesine etki ederler ve AF-2 olarak isimlendirilirler. Androjen reseptörünün bu bölgesi hormon bağımlı olarak koregülatör proteinleri grubunu, p160 koaktivatörleri (örneğin steroid reseptör koaktivatör-1 (SRC-1)) tanıır¹². Prostat kanserinde yoğunlukları artan bu koaktivatörler androjenik etkiden bağımsız olarak glutaminden zengin amino-terminal bölgeyi etkilerler.

AR'nin aktivitesi büyük oranda N-terminal ve karboksi-terminal bağlanma alanları arasındaki etkileşimle belirlenir^{13,14}. Diğer bir tanımla, AR agonist ve antagonistleri N/C etkileşimini üzerindeki etkilerine göre birbirlerinden ayrılabilirler¹⁵. AR'nün işlevinin yitirilmesi, AR- bağlanma yeteneği korunurken N/C etkileşimini bozan mutasyonlarla gelişebilir^{16,17}. AR agonist ve antagonistleri reseptörün fosforilasyonunu farklı olarak düzenlerler. Genelde fosforilasyon düzeyi raporör gen aktivitesinin uyarılmasıyla ilişkilidir¹⁸.

AR dalak ve kemik iliği dışında vücudun tüm dokularında bulunmaktadır^{19,20}.

Androjen Reseptörleri ve Prostat Kanseri

Çoğu prostat kanseri hastasının yakınmalarının androjen ablasyonu tedavisi ve/veya AR blokajı uygulanmasından sonra giderileceği ve tümör boyutunda azalma olacağı bilinmektedir. Uzun süre devam edecek olan bu tedavinin kanser hücreleri üzerinde yaratacağı değişimler kaçınılmaz olarak ortaya çıkacaktır. Söz konusu değişimleri *in vitro* ortamda belirlemek için sıklıkla

LNCaP prostat kanseri hücre kültürlerinden yararlanılmaktadır²¹⁻²³.

Steroid hormonların bulunmadığı bir ortamla karşılaşan hücreler proliferasyondaki gerilemenin ardından süratle yaşamlarını sürdürebilecekleri çeşitli adaptasyon mekanizmalarından yararlanmaya başlarlar. Hücrelerin öncelikli özelliği bazal proliferasyon düzeyinde düzelme ve düşük doz androjenlere duyarlılıkta artmadır. Hormonal tedavilere duyarlı yapıya sahip olan LNCaP hücre kültürleri uzun süreli hormonal baskılama sonrasında oluşan değişiklikler ile androjen reseptör blokleri ilaçların antagonistik etkisi de agonistik hale dönüşmektedir.

AR'lerinin tümör progresyonuna etki edebileceği üç farklı mekanizma bulunmaktadır:

1- Reseptör ekspresyonu ve aktivasyonunda artış

Nüks prostat kanseri olgularında AR ekspresyonunun gösterilmesi ve endokrin tedavi sonrası progresyon zamanı ile AR arasında bir ilişki olduğunun belirlenmesinden sonra reseptör ekspresyonu ve aktivasyonunda artış hormonal tedavilere direnç gelişiminde önemli bir başlık haline geldi^{24,25}. Aynı bulgular metastatik hastalarda endokrin tedavi öncesi ve sonrası yapılan araştırmalarla da ortaya konuldu²⁶.

2- Nokta mutasyonlar

AR yoğunluğundaki artışın AR genindeki değişimlere paralel olması doğaldır. Hormon dirençli kanser olgularının %30 kadarında düşük androjen düzeylerinde de prostat kanser hücrelerinin çoğalmalarını sürdürebilmelerine olanak sağlayan gen amplifikasyonuna bağlı AR ekspresyonunda artış görülmektedir^{27,28}. Normal prostatta androjenik etki basamaklarını başlatmak için gereken doku DHT düzeyinin tanımlanmamış olmasına karşın androjen baskılama tedavisi alanlarda mutant androjen reseptörlerinin androjenlere aşırı duyarlı hale gelmesi adrenal kökenli olabilecek en düşük androjenik uyarının dahi androjenik etkiyi tetiklemesine olanak tanır^{29,30}. Ayrıca nokta mutasyonlar sonrasında AR çok sayıda steroid tarafından aktive edilebilir hale gelir^{31,32}. Deneyisel çalışmalar androjenlerin ortamda bulunmadıkları durumlarda estradiol, vitamin D, insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi

non-androjenik faktörlerin de androjenik etkiyi başlattıklarını göstermektedir^{33, 34}.

AR genindeki ekson H' de oluşan mutasyon sonrasında wild-tip treonin alaninle yer değiştirir. Bu değişim sonucunda AR'sine bağlanan östrojenik ve progesteronik steroidler, adrenal androjenler ve hidroksiflutamid, nilutamid gibi anti-androjenler hücre proliferasyonunda ve AR'nin transkripsiyon işlevinde artışa neden olurlar³⁵⁻³⁷.

AR nokta mutasyonları erken evre prostat kanserlerinde sık değildir³⁸⁻⁴¹. AR mutasyonlarının az sayıda hücrede olduğu için saptanamayabileceği düşüncesini dışlamak için mikrodiseksiyon materyalinde yapılan çalışmada metastatik hastalarda %21 oranında saptanan mutasyonlar metastaz olmayan olgularda hiç saptanmamıştır⁴¹.

3- Ligand bağımsız aktivasyon

AR ile progesteron ve glukokortikoid reseptörleri arasındaki yapısal benzerlikten dolayı AR'nin de ligand bağımsız olarak aktive olamayacağı düşüncesi uzun yıllar varlığını korumuştur. Ancak araştırmalar sonucunda büyüme faktörleri, sitokinler, epidermal büyüme faktörü reseptörü ilişkili molekül HER-2/neu (*ErbB2*), peptid hormonlar, nörotransmitterler ve interleukin-6 (IL-6) gibi farklı bileşenlerin ligand bağımsız olarak AR'lerini aktive edebileceği saptanmıştır⁴²⁻⁴⁵. IL-6, AR aktivitesinde rol oynayan en önemli non-steroidal düzenleyicidir.

Hücre proliferasyonu ve apoptozis üzerine çok sayıda etkisi olan IL-6 prostat kanserli hastaların serumlarında ve bazı olguların doku özütlerinde yüksek düzeyde bulunur^{46,47}. IL-6'nın androjeniz ortamlarda AR üzerindeki uyarıcı etkisi, androjenlerin oluşturdukları maksimum etkinin yaklaşık %50 kadarı gibi yüksek bir boyuta ulaşabilir. Ayrıca ortamda androjen yoğunluğu düşük boyutlardayken AR üzerine uyarıcı etki IL-6 tarafından potansiyelize edilir. Bu sinerjik etkileşim androjenlerin dolaşımdaki varlığının devam ettiği olgularda klinik olarak büyük önem taşır. Ortamda onkostatin M ve IL-6 bulunduğunda AR aktivasyonu non-steroidal antiandrojenler tarafından engellenememektedir⁴⁸.

Prostat kanserinde IL-6'nın etkinliğini irdeleyen bir diğer çalışma endojen PSA geni üzerinde gerçekleştirilmiştir⁴⁵. Buna göre androjeniz

ortamda IL-6, PSA m-RNA düzeyini iki kat artırmaktadır.

IL-6, LNCaP hücre kültürleri üzerinde büyümeyi önleyici etkiye sahiptir. Ancak, IL-6 üretmeyen LNCaP hücreleri uzun süreli olarak IL-6 tedavisine maruz kaldıklarında bu inhibitör etkiden kurtulmaktadırlar⁴⁶. Bu değişimin nedeni hücre döngüsünde ortaya çıkan farklılaşmadır. Uzun süreli IL-6 tedavisinin LNCaP hücreleri üzerinde oluşturduğu diğer bir yan etki AR ekspresyonundaki iki kat artıştır. Bunun sonucunda hücrelerin androjen bağlama kapasiteleri de artmaktadır.

Hormon bağımsız PKa hücre kültürü DU-145 ile yapılan çalışmalarla, AR'nin ligand bağımsız olarak insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) tarafından aktive edildiği saptanmıştır⁴⁹. Prostattaki büyüme KGF aracılığıyla parakrin⁵⁰, EGF ve IGF-I aracılığıyla otokrin ve parakrin olarak gerçekleşmektedir^{51,52}.

Ligand bağımsız olarak AR aktivasyonunun gerçekleştiği bir diğer yol forskolin aracılığıyla protein kinaz A üzerinden olmaktadır⁴⁴. Bununla birlikte, AR'nin ligand bağımsız aktivasyonu hücre tipi ve kullanılan araca bağlıdır.

EGF reseptörü ailesine ait bir molekül olan HER-2/neu aracılığıyla AR aktivasyonu sağlanabilmektedir. Hayvan modellerinde HER-2/neu düzeyindeki artışın tümör büyümesi ve PSA üretiminde uyarıcı etki oluşturduğu saptanmıştır. Mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolunun HER-2/neu tarafından AR aktivasyonuna gereksinim duyduğu bilinmektedir⁵³. AR aktivasyonu MAPK yoluyla ligand bağımlı ve bağımsız olarak EGF tarafından uyarılmaktadır⁵⁴.

Onkostatın M'nin PC-3 ve DU145 hücre kültürlerinde proliferasyonu uyardığı bilinmektedir. Onkostatın M etkisini Stat-3 (signal transducers and activators of transcription) yoluyla üzerinden gerçekleştirmektedir⁴⁸. Onkostatın M'nin DU-145 hücrelerindeki AR üzerine uyarıcı etkisi ligand bağımsız olarak gerçekleşmekte ve aditif olarak androjenik etkiyi güçlendirmektedir. Bu etki hidroksiflutamid ve bikalutamid kullanılarak engellenmek istendiğinde antiandrojenlerin (özellikle hidroksiflutamid) etkisinin güçlü agonist

yanıtı neden olduğu görülecektir⁴⁸. Bu gözlem bir anlamda antiandrojen çekilme sendromunun ardındaki moleküler mekanizmanın açıklanmasında yol gösterici olabilir.

AR ve Koaktivatörleri Arasındaki Etkileşimde Değişimler

AR'nin hedef dokudaki etkisi histon asetilaz içeren moleküller ve deasetilaz aktivitesi arasındaki etkileşimle yani ko-aktivatör (aktive edici) ve ko-represör (baskılayıcı) sistemiyle oluşmaktadır. AR reseptörlerine eşlik eden yeni moleküllerin tanımlanması sonrasında yeni bir çalışma sahası ortaya çıkmıştır. Ancak bu yeni bulguların prostat kanseri açısından önemini değerlendirebilmek kolay değildir. Bunun başlıca nedenleri; farklı düzenleyici proteinlerin AR üzerindeki etkilerinin benzer olması ve düzenleyicilerden birisinin etkinliği baskılandığında diğerinin olasılıkla eksikliği dengeleyici bir rol almasıdır.

İlk ko-aktivatör rolü DU-15 prostat kanseri hücrelerinde ARA-70 için belirlenmiştir⁹. ARA 70'in östradiol ve non-steroidal antiandrojenler tarafından gerçekleştirilen AR uyarımında etkili olduğu düşünülmektedir^{55,56}. Ancak ARA-70 aracılığıyla sağlanan AR aktivitesindeki artış diğer ko-aktivatörlerin aktivasyon gücünden farklı değildir^{57,58}. Buna karşın, androjen ve östradiole mutant AR tarafından yanıt oluşumunda ARA 70'in transgenik prostat kanserindeki rolü bilinmemektedir⁵⁹. Buna karşın östradiole yanıt oluşumunda ARA 160 işlev görmemektedir.

In vitro ortamda transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) PKa hücrelerine inhibitör etki oluşturmaktadır. Diğer taraftan, *in vivo* ortamda TGF- β immunosupresif ve anjiyogenik etki yaratarak prostat kanser hücrelerinin çoğalmasını uyarmaktadır⁶⁰. TGF- β 'nin AR üzerine etkisi ise net olarak tanımlanamamıştır. Ko-aktivatör yada ko-represör olarak işlev görebilir ve her iki durumda da TGF- β için aracı molekül Smad3 olacaktır^{61,62}.

Koaktivatör TIF-2 ve SRC-1 ile prostat kanseri nüksü arasında ilişki bulunmaktadır⁶³. Ayrıca tümör derecesi ve evresinin yüksek olmasıyla koaktivatör RAC3 arasında da belirgin bir ilişki olduğu ve ekspresyonunun hastalığa özgü yaşam süresi üzerine olumsuz etki yapacağı bilinmektedir⁶⁴.

AR Reseptörü Dışı Yollarla HRPK Gelişimi

Nöroendokrin diferansiyasyon

Hormonal tedavilere dirençli prostat kanseri gelişiminde AR'leri önemli rol oynamalarına rağmen dirençli hücreler AR dışındaki yollarla da kullanabilirler. Bu tip yollardan birisi şüphesiz nöroendokrin diferansiyasyondur. Prostat adenokanserinde fokal nöroendokrin diferansiyasyon (NE) prevalansı tümör örneğinin alındığı kaynağa ve kullanılan belirleme yöntemine göre %30-100 arasında değişmektedir. *In vitro* yada *in vivo* ortamda uzun süreli antiandrojen tedavi uygulaması sonrasında daha sık görülen NE hücreler⁶⁵ non-mitotik karakterdedir ve AR taşımazlar⁶⁶. NE hücreler çevresinde karsinom proliferasyonu görülmesi^{67,68} bu hücrelerin androjen dirençli hücre gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. NE hücrelerden sekrete edilen paratiroid hormon-ilişkili protein, nörotransmitter serotonin, nöropeptid hormon bombesin, kalsitonin, kromagranin A, nörotensin ve tiroid stimulator hormon gibi nörosekretuar ürünler androjen dirençli hücrelere progresyona katkıda bulunabilirler⁶⁹⁻⁷².

Androjen ablasyonu sonrasında NE diferansiyasyon gelişimi mekanizması net olmamakla birlikte, LNCaP ve PC3 hücre kültürlerinin uzun süreli IL-6 ile tedavilerinin NE diferansiyasyona yol açtığı bilinmektedir^{73,74}. LNCaP hücrelerinde IL-6 aracılığıyla NE diferansiyasyon gelişimi sürecine fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) aktivasyonu eşlik etmektedir. IL-6 uyarısı ile oluşan bu NE diferansiyasyon Etk'nin dominant-negatif mutant formu aracılığıyla engellenebilir. Ayrıca IL-6 Janus kinaz yolağı üzerinden STAT3 gibi STAT (signal transducer and activators of transcription)'ları da aktifleyerek⁷⁵ PC3 ve LNCaP hücrelerinde NE diferansiyasyona neden olabilir⁷⁶.

Androjen ablasyonu sonrasında NE hücrelerin çoğalmasını açıklayabilecek *in vivo* veri bulunmamasına rağmen hormona dirençli prostat kanseri hastalarında dolaşımdaki IL-6 düzeyinin arttığı bilinmektedir⁷⁷. Serum IL-6 düzeyindeki artışın PI3K-Etk-STAT3 sinyal yolağını aktifleyerek prostat tümörlerinde NE diferansiyasyona yol açması olasıdır.

Apoptozisin önlenmesi

Androjen dirençli prostat kanseri hücrelerinin farklı yollarla da kullanması olasıdır. Androjenlerin ortamdaki uzaklaştırılmasından sonra normal ve androjene bağımlı malin hücrelerde apoptozise gidiş tetiklenir. Ancak hormona dirençli hücrelerde apoptozis görülmez⁷⁸. PI3 kinaz ve ilişkili yollar gibi antiapoptotik yolların aktivasyonu androjen dirençli hücrelerin yaşamlarını sürdürmelerinde kritik rol oynayabilir. PI3 kinaz, IL-6 ve Her-2/Neu gibi hücrenin yaşamını sürdürmesine katkıda bulunan birçok faktör tarafından aktive edilebilir. PI3K, fosfatidilinositol'ü fosforile ederek D-3 fosfatidilinositol oluşturması sonucunda hücreleri apoptozisten koruyan düzenleyici moleküllerden birisi olan protein kinaz B (PKB) aktif hale geçer^{79,80}.

Prostat, beyin, meme, endometrium ve böbrek tümörlerinde PTEN tümör baskılayıcı geni inaktive edilmektedir⁸¹. PKA hücrelerinde PTEN işlevinin yok olması silinme, mutasyon ve ksenograf modellerinde metilasyon aracılığıyla olmaktadır⁸²⁻⁸⁵. Prostat kanserlerinde PTEN mutasyonlarının göreceli olarak az olmasına karşın ileri evre tümörlerde PTEN inaktivasyonu daha sık görülür^{83,86,87}. Böylece, androjen ablasyonunun oluşturduğu selektif baskı sonucunda PTEN işlevinin kayıp olması tümör hücrelerinin yaşamlarını sürdürmelerine katkıda bulunabilir. PTEN işlevinin, AR sinyal iletimini engelleyici bir etkisinin olduğu son çalışmalarla gösterilmiştir⁸⁸.

PKA hücrelerinde PTEN'nin kaybı ve PKB/Akt aktivasyonu apoptozisi engelleyen Bcl-2 ve Bcl-XL gibi proteinlerin işlev görmeleri için uygun bir ortam yaratabilir. Bcl-2 ailesinin proapoptotik üyesi Bad'nin PKB/Akt ile fosforilasyonu Bcl-2 ve Bcl-XL gibi antiapoptotik proteinlerin oluşumuna neden olmaktadır⁸⁹. Normal prostat dokusunda Bcl-2'nin bazal epitelial hücrelerden eksprese edilmesine karşın luminal hücrelerde bu gerçekleşmez^{89,90}. Bcl-2'nin aşırı eksprese edilmesi androjen bağımlılıktan androjen bağımsızlığa dönüşüme etki edebilir⁹¹⁻⁹³. Bcl-2 aşırı ekspresyonunun erken evre tümörlerde de görülebilmeye karşın ileri evre prostat kanserlerinde ekspresyon artışı çok daha sık saptanır⁹². Bu *in vivo* gözlem *in vitro* verilerle de desteklenmektedir. LNCaP hücrelerinin androjensiz ortamda kalmaları yoğun Bcl-2 ekspresyonuyla hücreleri apoptozisten korumakta ve hücreleri

androjene daha az duyarlı hale getirmektedir⁹³. Androjen ablasyonu tedavisi sonrasında Bad inaktivasyonu ve Bcl-2 ekspresyonu sonucunda prostat kanser hücreleri apoptozisten korunmakta ve androjen duyarlı hücreler hormona dirençli hale gelmektedir.

SONUÇ

Androjenlerin prostat kanseri gelişimindeki etki mekanizmalarının tam olarak belirlenememesine rağmen özellikle ileri evre prostat kanserinde androjen baskılama tedavilerinin yeri ve etkinliği tartışılmaz. Ancak androjen baskılamasına başlandığı an tedaviye direnç gelişiminin de başlangıç noktasıdır. Bu nedenle, yeterli süre androjen baskılaması uygulanan hastalarda klinik olarak saptanabilecek direnç gelişimi ve sonrasında hastanın prostat kanseri nedeniyle yaşamını yitirmesi kaçınılmaz olmaktadır.

Hormonal tedaviye direnç gözlenen hastalara uygulanabilecek etkin ve standart bir tedavi henüz tanımlanmamıştır. Birçok tedavi yaklaşımı hastalara palyatif yanıtlardan öte bir yarar sağlamamaktadır. Androjen baskılamasına dirençli hastalık sorununun aşılabılmesinde en önemli basamak prostat kanser hücrelerinde gözlenen bu gelişimin mekanizmalarını tanımlamak ile olasıdır.

Androjenik etkinin oluşması AR aracılığıyla mümkün olduğu için hormonal tedavilere direnç gelişiminde de AR'nin önemli bir rol oynaması kaçınılmazdır. Bununla beraber, AR'ye bağımlı ve bağımsız farklı yolların direnç gelişimi üzerine etkisinin olması hastalığın bu evresine geçişi net olarak anlamayı güçleştirmektedir. Yine de özellikle son yıllarda yoğunlaşan çalışmaların ardından elde edilen bilgilerin ışığında hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemeler hormona dirençli prostat kanserinin tedavisinde geleceğe ümitle bakılmasını sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- **Jemal A, Tiwari RC, Murray T:** Cancer Statistics 2004. *CA Cancer J Clin.* 54: 8-29, 2004.
- 2- **Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL et al:** Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: Long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 28: 39-45, 1994.
- 3- **Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al:** Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or

lower) prostate cancer. *J Urol.* 152: 1850-1857, 1994.

- 4- **Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al:** A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med.* 321: 419-424, 1989.
- 5- **Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, et al:** Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: Results of a cooperative intergroup study (INT 0036). *Semin Oncol.* 21: 613-619, 1994.
- 6- **Newling DW, Denis L, Vermeylen K:** Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. Analysis of the criteria of evaluation used in the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group Study 30853. *Cancer* 72: 3793-3798, 1993.
- 7- **Trapman J, Brinkmann AO:** The androgen receptor in prostate cancer. *Pathol Res Pract.* 192: 752-760, 1996.
- 8- **Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL:** The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res.* 22: 3181-3186, 1994.
- 9- **Yeh S, Chang C:** Cloning and characterization of a specific coactivator, ARA70, for the androgen receptor in human prostate cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 93: 5517-5521, 1996.
- 10- **Park JJ, Irvine RA, Buchanan G, et al:** Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) is a coactivator of the androgen receptor. *Cancer Res.* 60: 5946-5949, 2000.
- 11- **Yeh S, Chang HC, Miyamoto H, et al:** Differential induction of the androgen receptor transcriptional activity by selective androgen receptor coactivators. *Keio J Med.* 48: 87-92, 1999.
- 12- **Bevan CL, Hoare S, Claessens F, et al:** The AF1 and AF2 domains of the androgen receptor interact with distinct regions of SRC1. *Mol Cell Biol.* 19: 8383-8392, 1999.
- 13- **Ikonen T, Palvimo JJ, Janne OA:** Interaction between the amino- and carboxyl-terminal regions of the rat androgen receptor modulates transcriptional activity and is influenced by nuclear receptor coactivators. *J Bio Chem.* 272: 29821-29828, 1997.
- 14- **He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, et al:** Activation function 2 in the human androgen receptor ligand binding domain mediates interdomain communication with the NH(2)-terminal domain. *J Biol Chem.* 274: 37219-37225, 1999.
- 15- **Kemppainen JA, Langley E, Wong CI, et al:** Distinguishing androgen receptor agonists and antagonists: distinct mechanisms of activation by

- medroxyprogesterone acetate and dihydrotestosterone. *Mol Endoc.* 13: 440–454, 1999.
- 16- **Langley E, Kempainen JA, Wilson EM:** Intracellular NH₂-/carboxyl-terminal interactions in androgen receptor dimerization revealed by mutations that cause androgen insensitivity. *J Biol Chem.* 273: 92–101, 1998.
- 17- **Thompson J, Saatcioglu F, Janne OA, et al:** Disrupted amino- and carboxyl-terminal interactions of the androgen receptor are linked to androgen insensitivity. *Mol Endoc.* 6: 923–35, 2001.
- 18- **Wang LG, Liu XM, Kreis W, et al:** Phosphorylation/dephosphorylation of androgen receptor as a determinant of androgen agonistic or antagonistic activity. *Bio Bioph Res Com.* 259: 21–28, 1999.
- 19- **Lindzey J, Kumar MV, Grossman M, et al:** Molecular mechanisms of androgen action. *Vitam Horm.* 49: 383–432, 1994.
- 20- **Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, et al:** Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med.* 332: 1393–1398, 1995.
- 21- **Kokontis J, Takakura K, Hay N, et al:** Increased androgen receptor activity and altered c-myc expression in prostate cancer cells after long-term androgen deprivation. *Cancer Res.* 54: 1566–73, 1994.
- 22- **Culig Z, Hoffmann J, Erdel M, et al:** Switch from antagonist to agonist of the androgen receptor blocker bicalutamide is associated with prostate tumor progression in a new model system. *Br J Cancer.* 81: 242–251, 1999.
- 23- **Gao M, Ossowski L, Ferrari AC:** Activation of Rb and decline in androgen receptor protein precede retinoic acid-induced apoptosis in androgen-dependent LNCaP cells and their androgen-independent derivative. *J Cell Phys.* 179: 336–346, 1999.
- 24- **Sadi MV, Walsh PC, Barrack ER:** Immunohistochemical study of androgen receptors in metastatic prostate cancer –comparison of receptor content and response to hormonaltherapy. *Cancer.* 67: 3057–3064, 1991.
- 25- **Van der Kwast TH, Schalken J, Ruizeveld de Winter JA, et al:** Androgen receptors in endocrine-therapy-resistant human prostate cancer. *Int J Cancer* 48: 189–193, 1991.
- 26- **Hobisch A, Culig Z, Radmayr C, et al:** Androgen receptor status of lymph node metastases from prostate cancer. *Prostate.* 28: 129–135, 1996.
- 27- **Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, et al:** In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet.* 9: 401–406, 1995.
- 28- **Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, et al:** Androgen receptor gene amplification: A possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res.* 57: 314–319, 1997.
- 29- **Kokontis JM, Liao S:** Molecular action of androgen in the normal and neoplastic prostate. *Vitam Horm* 55: 219–307, 1999.
- 30- **Culig Z, Hobisch A, Bartsch G, et al:** Expression and function of androgen receptor in carcinoma of the prostate. *Microsc Res Tech.* 51: 447–455, 2000.
- 31- **Veldscholte J, Voorhorts-Ognik MM, Bolt-de Vries J, et al:** Unusual specificity of the androgen receptor in the human prostate tumor cell line: LNCaP high affinity for progestagenic and estrogenic steroids. *Biophys Acta.* 1052: 187–94, 1990.
- 32- **Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, et al:** A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem Biophys Res Commun* 17: 534–540, 1990.
- 33- **Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, et al:** Regulation of prostatic growth and function by peptide growth factors. *Prostate.* 28: 392–405, 1996.
- 34- **Gnanapragasam VJ, McCahy PJ, Neal DE, et al:** Insulin-like growth factor II and androgen receptor expression in the prostate. *BJU Int.* 86: 731–735, 2000.
- 35- **Veldscholte J, Berrevoets CA, Zegers ND, et al:** Hormone-induced dissociation of the androgen receptor-heat-shock protein complex: Use of a new monoclonal antibody to distinguish transformed from nontransformed receptors. *Biochemistry.* 31: 7422–7430, 1992.
- 36- **Montgomery BT, Young CY, Bilhartz DL, et al:** Hormonal regulation of prostate-specific antigen (PSA) in the human adenocarcinoma cell line, LNCaP. *Prostate.* 21: 63–73, 1992.
- 37- **Tan J, Sharief Y, Hamil KG, et al:** Dehydroepiandrosterone activates mutant androgen receptors expressed in the androgen-dependent human prostate cancer xenograft CWR22 and LNCaP cells. *Mol Endoc.* 11: 450–459, 1997.
- 38- **Culig Z, Klocker H, Eberle J, et al:** DNA sequence of the androgen receptor in prostatic tumor cell lines and tissue specimens assessed by means of the polymerase chain reaction. *Prostate.* 22: 11–22, 1993.
- 39- **Elo JP, Kvist L, Leinone K:** Mutated human androgen receptor gene detected in a prostate cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endoc Met.* 80: 3494–3500, 1995.

- 40- **Evans BAJ, Harper ME, Daniells CE, et al:** Low incidence of androgen receptor gene mutations in human prostatic tumors using single strand conformation polymorphism analysis. *Prostate*. 28: 162–171, 1996.
- 41- **Marcelli M, Ittmann M, Mariani S, et al:** Androgen receptor mutations in prostate cancer. *Cancer Res*. 60: 944–949, 2000.
- 42- **Craft N, Shostak Y, Carey M, et al:** A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med*. 5: 280–285, 1999.
- 43- **Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, 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*. 54: 5474–5478, 1994.
- 44- **Nazareth LV, Weigel NL:** Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway. *J Biol Chem* 271: 19900–19907, 1996.
- 45- **Hobisch A, Eder IE, Putz T, et al:** Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res*. 58: 4640–5, 1998.
- 46- **Twilley DA, Eisenberger MA, Carducci MA, et al:** Interleukin-6: a candidate mediator of human prostate cancer morbidity. *Urology* 45: 542–549, 1995.
- 47- **Giri D, Ozen M, Ittmann M:** Interleukin-6 is an autocrine growth factor in human prostate cancer. *Am J Pathol*. 159: 2159–2165, 2001.
- 48- **Godoy-Tundidor S, Hobisch A, Pfeil K, et al:** Acquisition of agonistic properties of nonsteroidal antiandrogens after treatment with oncostatin M in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res*. 8: 2356–2361, 2002.
- 49- **Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, 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*. 54: 5474–5478, 1994.
- 50- **Yan G, Fukabori Y, Nikolaropoulos S, et al:** Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal-to-epithelial-cell andromedin. *Mol Endoc*. 6: 2123–2128, 1992.
- 51- **Connolly JM, Rose DP:** Regulation of DU145 human prostate cancer cell proliferation by insulin-like growth factors and its interaction with the epidermal growth factor autocrine loop. *Prostate*. 24: 167–175, 1994.
- 52- **Nickerson T, Chang F, Lorimer D, et al:** *In vivo* progression of LAPC-9 and LNCaP prostate cancer models to androgen independence is associated with increased expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptor (IGF-IR). *Cancer Res*. 61: 6276–6280, 2001.
- 53- **Yeh S, Lin HK, Kang HY, et al:** From HER2/Neu signal cascade to androgen receptor and its coactivators: A novel pathway by induction of androgen target genes through MAP kinase in prostate cancer cells. *PNAS*. 96: 5458–5463, 1999.
- 54- **Gupta C:** Modulation of androgen receptor (AR)-mediated transcriptional activity by EGF in the developing mouse reproductive tract primary cells. *Mol Cell Endoc*. 152: 169–178, 1999.
- 55- **Miyamoto H, Yeh S, Wilding G, et al:** Promotion of agonist activity of antiandrogens by the androgen receptor coactivator, ARA70, in human prostate cancer DU145 cells. *PNAS* 95: 7379–7384, 1998.
- 56- **Yeh S, Miyamoto H, Shima H, et al:** From estrogen to androgen receptors: a new pathway for sex hormones in prostate. *PNAS* 95: 5527–5532, 1998.
- 57- **Alen P, Claessens F, Schoenemakers E, et al:** Interaction of the putative androgen receptor-specific coactivator ARA70/ELE1 alpha with multiple steroid receptors and identification of an internally deleted ELE1beta isoform. *Mol Endoc*. 13: 117–128, 1999.
- 58- **Gao T, Brantley K, Bolu E, et al:** RFG (ARA70, ELE1) interacts with the human androgen receptor in a ligand-dependent fashion, but functions only weakly as a coactivator in cotransfection assays. *Mol Endoc*. 13: 1645–1656, 1999.
- 59- **Han G, Foster BA, Mistry S, et al:** Hormone status selects for spontaneous somatic androgen receptor variants that demonstrate specific ligand and cofactor dependent activities in autochthonous prostate cancer. *J Biol Chem*. 276: 11204–11213, 2001.
- 60- **Steiner M:** Transforming growth factor-beta and prostate cancer. *W J Urology*. 13: 329–36, 1995.
- 61- **Kang HY, Lin HK, Hu YC, et al:** From transforming growth factor-beta signaling to androgen action: identification of Smad3 as an androgen receptor coregulator in prostate cancer cells. *PNAS*. 98: 3018–3023, 2001.
- 62- **Hayes SA, Zarnegar M, Sharma M, et al:** SMAD3 represses androgen receptor-mediated transcription. *Cancer Res*. 61: 2112–2118, 2001.
- 63- **Gregory CW, He B, Johnson RT, et al:** A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res*. 61: 4315–4319, 2001.
- 64- **Gnanapragasam VJ, Leung HY, Pulimood AS, et al:** Expression of RAC3, a steroid hormone

- ne receptor co-activator in prostate cancer. *Br J Cancer*. 85: 1928–1936, 2001.
- 65- **Abrahamsson PA:** Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate*. 39: 135–148, 1999.
 - 66- **Bonkhoff H:** Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: Morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate Suppl*. 8: 18–22, 1998.
 - 67- **Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, et al:** Relation of endocrine- paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Prostate*. 19: 91–98, 1991.
 - 68- **Bonkhoff H, Stein U, Remberger K:** Endocrine–paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. *Hum Pathol*. 26: 167–170, 1995.
 - 69- **Seuwen K, Pouyssegur J:** Serotonin as a growth factor. *Biochem Pharmacol*. 39: 985–990, 1990.
 - 70- **Willey JC, Lechner JF, Harris CC:** Bombesin and the C-terminal tetradecapeptide of gastrin-releasing peptide are growth factors for normal human bronchial epithelial cells. *Exp Cell Res*. 153: 245–248, 1984.
 - 71- **Dalsgaard CJ, Hultgardh-Nilsson A, Haegstrand A, et al:** Neuropeptides as growth factors. Possible roles in human diseases. *Regul Pept*. 25: 1–9, 1989.
 - 72- **Iwamura M, Abrahamsson PA, Foss KA, et al:** Parathyroid hormone-related protein: A potential autocrine growth regulator in human prostate cancer cell lines. *Urology*. 43: 675–679, 1994.
 - 73- **Diaz M, Abdul M, Hoosein N:** Modulation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer by interleukin-1 and -2. *Prostate Suppl*. 8: 32–36, 1998.
 - 74- **Mori S, Murakami-Mori K, Bonavida B:** Interleukin-6 induces G1 arrest through induction of p27 (Kip1), a cyclin-dependent kinase inhibitor, and neuron-like morphology in LNCaP prostate tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 257: 609–614, 1999.
 - 75- **Tsai YT, Su YH, Fang SS, et al:** Etk, a Btk family tyrosine kinase, mediates cellular transformation by linking Src to STAT3 activation. *Mol Cell Biol*. 20: 2043–2054, 2000.
 - 76- **Spiotto MT, Chung TD:** STAT3 mediates IL-6-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells. *Prostate*. 42: 186–195, 2000.
 - 77- **Drachenberg DE, Elgamal AA, Rowbotham R, et al:** Circulating levels of interleukin-6 in patients with hormone refractory prostate cancer. *Prostate*. 41: 127–133, 1999.
 - 78- **Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT:** Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate*. 28: 251–265, 1996.
 - 79- **Alessi DR, James SR, Downes CP, et al:** Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B α . *Cur Biol*. 7: 261–269, 1997.
 - 80- **Datta SR, Brunet A, Greenberg ME:** Cellular survival: A play in three Acts. *Genes Dev*. 13: 2905–27, 1999.
 - 81- **Ali IU, Schriml LM, Dean M:** Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: A tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J Natl Cancer Inst*. 91: 1922–1932, 1999.
 - 82- **Li J, Yen C, Liaw D, et al:** PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 275: 1943–1947, 1997.
 - 83- **Cairns P, Okami K, Halachmi S, et al:** Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. *Cancer Res*. 57: 4997–5000, 1997.
 - 84- **Feilotter HE, Nagai MA, Boag AH, et al:** Analysis of PTEN and the 10q23 region in primary prostate carcinomas. *Oncogene*. 16: 1743–1748, 1998.
 - 85- **Whang YE, Wu X, Suzuki H, et al:** Inactivation of the tumor suppressor PTEN/MMAC1 in advanced human prostate cancer through loss of expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95: 5246–5250, 1998.
 - 86- **Suzuki H, Freije D, Nusskern DR, et al:** Interfocal heterogeneity of PTEN/MMAC1 gene alterations in multiple metastatic prostate cancer tissues. *Cancer Res*. 58: 204–209, 1998.
 - 87- **McMenamin ME, Soung P, Perera S, et al:** Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. *Cancer Res*. 59: 4291–4296, 1999.
 - 88- **Li P, Nicosia SV, Bai W:** Antagonism between PTEN/MMAC1/TEP-1 and androgen receptor in growth and apoptosis of prostatic cancer cells. *J Biol Chem*. 276: 20444–20450, 2001.
 - 89- **Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al:** Bcl2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*. 88: 6961–6965, 1991.
 - 90- **McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al:** Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 52: 6940–6944, 1992.
 - 91- **Colombel M, Olsson CA, Ng PY, et al:** Hormone-regulated apoptosis results from reentry of dif-

- ferentiated prostate cells onto a defective cell cycle. *Cancer Res.* 52: 4313–4319, 1992.
- 92- **Colombel M, Symmans F, Gil S, et al:** Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate cancers. *Am J Pathol.* 143: 390–400, 1993.
- 93- **Raffo AJ, Perlman H, Chen MW, et al:** Overexpression of bcl-2 protects prostate cancer cells from apoptosis *in vitro* and confers resistance to androgen depletion *in vivo*. *Cancer Res.* 55: 4438–4445, 1995.