

**T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İLİMLERDE YATAYAN PROSTAT KANSERİ BAZI HASTALARDA  
VOLTAJ KAPILI SODYUM KANALLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL  
OLARAK İNCELENMESİ**

**Cemal ÇAVUŞ**

**BİYOLJİ ANABİLİM DALI**

**İLİMLER  
2018**

kmza

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ulaí ALABALIK

**Not:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişilerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak gösterilmeden kullanış 5846 sayış Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## KÇK NDEK KLER

### Sayfa No

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖZET .....                                                                    | i   |
| ABSTRACT .....                                                                | ii  |
| TELEKKÜR .....                                                                | iii |
| LEK KLLER D K Z K N K .....                                                   | iv  |
| Ç K ZELGELER D K Z K N K .....                                                | v   |
| S K M GELER D K Z K N K .....                                                 | vi  |
| 1. G K R K L .....                                                            | 1   |
| 2. ÖNCEK K ÇALI L MALAR .....                                                 | 4   |
| 2.1. K yon Kanallar e .....                                                   | 4   |
| 2.1.1. Ligand kap d e iyon kanallar e .....                                   | 5   |
| 2.1.1.1. Hücre d e i ligand kap d e kanallar .....                            | 6   |
| 2.1.1.2. Hücre içi ligand kap d e iyon kanallar e .....                       | 6   |
| 2.1.2. Voltaj kap d e iyon kanallar e .....                                   | 7   |
| 2.1.2.1. Voltaj kap d e kalsiyum kanallar e (VGCaC) .....                     | 8   |
| 2.1.2.2. Voltaj kap d e potasyum kanallar e (VGKC) .....                      | 9   |
| 2.1.2.3. Voltaj Kap d e Sodyum Kanallar e (VGSC) .....                        | 9   |
| 2.2. Prostat Kanseri ve K yon Kanallar e .....                                | 13  |
| 2.2.1. Prostat bezinin yap e .....                                            | 13  |
| 2.2.2. Prostat e baz e hastal e k l a r e ve prostat kanseri ili i kisi ..... | 14  |
| 2.2.3. Prostat kanseri .....                                                  | 16  |
| 3. MATERYAL ve YÖNTEM .....                                                   | 24  |
| 3.1. Materyal .....                                                           | 24  |
| 3.2. Yöntem .....                                                             | 24  |
| 3.2.1. İmmünohistokimyasal boyama .....                                       | 24  |
| 4. ARA L TIRMA BULGULARI ve TARTILMA .....                                    | 26  |
| 5. SONUÇLAR ve ÖNER KLER .....                                                | 33  |
| KAYNAKLAR .....                                                               | 34  |
| ÖZGEÇ M K L .....                                                             | 44  |
| EKLER .....                                                                   | 45  |

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### İLANLIURFA'DA YAŞAYAN PROSTAT KANSERLİBAZİ HASTALARDA VOLTAJ KAPILI SODYUM KANALLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

Cemal ÇAVUĞ

Harran Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hatice AKTAĞ  
Yıl:2018, Sayfa: 45

Prostat kanseri en sık tanılan kötü huylu tümörlerden olup erkeklerdeki tümörlere bakıldığında ölümlerin önde gelen ikinci nedenidir. Diğer kanserlerde olduğu gibi prostat kanserinin tedavisinde de metastaz temel problemdir. Üstelik lokalize evredeyken tümörün metastatik yayılım gösterip göstermeyeceği belirlenememektedir. Prostat kanserinin erken dönemde belirti vermemesi nedeniyle çok sayıda bireyde hastalık teşhis edildiğinde metastaz da gelişmiştir. Prostat bezinin kontrolsüz büyümesi ile gelişen prostat kanserinin ilerleyip metastaz yapmasında voltaj kapılı sodyum kanallarının çok önemli rolleri olduğu yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Voltaj kapılı sodyum kanalları iki alt üniteden (Ü ve •) meydana gelen transmembran proteinleridir. Ü alt ünitesini kodlayan on (SCN1A ile SCN5A, SCN7A, SCN9A ile SCN11A), • alt ünitesini kodlayan dört adet (SCN1B ile SCN4B) gen bulunmaktadır. Bu çalışmada prostat doku örneklerinde Ü alt ünitesi SCN9A geni tarafından kodlanan (Nav1.7) voltaj kapılı sodyum kanal proteininin varlığını immünohistokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma; 2012-2014 yılları arasında İlanlıurfa'daki çeşitli hastanelere genitoüriner sistem rahatsızlıkları nedeniyle başvuran bazı hastaların prostat doku örnekleri ile gerçekleştirilmiştir. Doku örnekleri; Normal prostat, Benign prostat hiperplazisi (BPH), Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), Nonmetastatik prostat kanseri ve Metastatik prostat kanseri olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Nav1.7 monoklonal antikor kullanılarak yapılan immünohistokimyasal boyama sonucunda elde edilen bulgular karşılaştırılmış ve literatür bilgisinin aksine Nav1.7 monoklonal antikor ile dokularda boyanma olmadığının tespit edilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Prostat kanseri, metastaz, voltaj kapılı sodyum kanalı, immünohistokimya

## ABSTRACT

### MSc Thesis

#### AN IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATION OF VOLTAGE GATED SODIUM CHANNELS IN SOME PROSTATE CANCER PATIENTS LIVING IN SANLIURFA

Cemal ÇAVUL

Harran University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biology

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Hatice AKTAŁ

Year: 2018, Page: 45

Prostate cancer is the most commonly diagnosed malignant tumors and is the second leading cause of deaths related to tumors in men. As in other cancers, metastasis is the main problem in the treatment of prostate cancer. Moreover, it can not be determined whether the localized tumor will have the metastatic spread. Metastasis has also developed when the disease is diagnosed in most individuals because of the prostate cancer don't display early symptoms. As results of the studies, it has been revealed that the voltage-gated sodium channels had important roles in metastatic process of prostate cancer developed with uncontrolled growth of the prostate gland. Voltage gated sodium channels are transmembrane proteins that consist of two subunits ( $\alpha$  and  $\beta$ ). There are 10 (*SCN1A* to *SCN5A*, *SCN7A*, *SCN9A* to *SCN11A*), and 4 (*SCN1B* to *SCN4B*) genes that encoding the  $\alpha$  and  $\beta$  subunits, respectively. In this study, it was aimed to investigate immunohistochemically the presence of the (Nav1.7) voltage-gated sodium channel protein which encoded by the *SCN9A* gene in prostate tissue specimens. This study was performed on prostate tissue samples of some patients who applied to several Sanliurfa Hospitals due to genitourinary system disorders between 2012 and 2014. Tissue samples were classified into 5 groups including Normal prostate, Benign prostatic hyperplasia (BPH), Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), Nonmetastatic prostate cancer, and Metastatic prostate cancer. The findings obtained by immunohistochemical staining using Nav1.7 monoclonal antibody were compared and it was determined that there was no staining in tissues as a result of using Nav1.7 monoclonal antibody contrary to literature information.

**Key words:** Prostate cancer, metastasis, voltage gated sodium channel, immunohistochemistry

## TELEKKÜR

Tez çalışmamda, yardımlarını esirgemeyen ve akademik gelişimime katkı sağlayan danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice AKTAĞ'a;

Prostat doku örneklerinin teminini sağlayan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı ve Mehmet Akif Ersoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı çalışanlarına;

İmmünohistokimyasal boyama işlemleri ve sonuçların analizinde yardımlarını esirgemeyen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Ulal ALABALIK'a ve Biyolog Ali DEMİR'e telekkür ederim.



## İLEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| İlekil 2.1. İyon kanallarē A) Ligand kapēē iyon kanalē B) Voltaj kapēē iyon kanalē C) Mekanik kapēē iyon kanalē.....                                                                                                                                                                                                              | 4  |
| İlekil 2.2. Ligand kapēē kanallar: (A) Hücre dēē ligand kapēē kanal (B,C) Hücre içi ligand kapēē kanallar. ....                                                                                                                                                                                                                   | 6  |
| İlekil 2.3. Voltaj kapēē iyon kanallarē ve ilgili proteinler arasēdaki moleküler ve evrimsel iliēkiler .....                                                                                                                                                                                                                      | 7  |
| İlekil 2.4. Voltaj kapēē sodyum kanalē Ü ve • alt ünitelerinin topolojisi. ....                                                                                                                                                                                                                                                   | 10 |
| İlekil 2.5. Prostat bezinin anatomik zonlarē.....                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 13 |
| İlekil 2.6. Prostat karsinogenezi ve progresyonu sērasēda meydana gelen fenotipik deēilimler.....                                                                                                                                                                                                                                 | 15 |
| İlekil 2.7. Dünya Saēlāk Örgütü, Uluslararası Kanser Araētırma Dairesi (IARC) verilerine göre Türkiyeēde ve Dünyaēda kanser istatistikleri: (A) Türkiyeēde erkeklerde organlara göre kanser görölme sēklēē (B) Dünyaēda erkeklerde organlara göre kanser görölme sēklēē (C) Türkiyeēde erkeklerde kansere baēlı ölüm sēklēē ..... | 16 |
| İlekil 2.8. Metastatik sūreēte VGSCēlerin rolleri .....                                                                                                                                                                                                                                                                           | 20 |
| İlekil 4.1. Saēan beyincik dokusunun görüntüsü (pozitif kontrol) .....                                                                                                                                                                                                                                                            | 26 |
| İlekil 4.2. Normal prostat dokusu.....                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 27 |
| İlekil 4.3. BPH histopatolojik görüntüsü .....                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 28 |
| İlekil 4.4. Prostatik intraepitelyal neoplazi(PIN) histopatolojik görüntüsü.....                                                                                                                                                                                                                                                  | 29 |
| İlekil 4.5. Prostat kanseri histopatolojik görüntüsü. ....                                                                                                                                                                                                                                                                        | 30 |
| İlekil 4.6. Metastatik Prostat kanseri histopatolojik görüntüsü .....                                                                                                                                                                                                                                                             | 31 |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Çizelge 2.1. İyon kanallarının sınıflandırılması.....                                                                          | 5  |
| Çizelge 2.2. VGSC alt ünitelerini kodlayan genler, kromozomal ve doku lokasyonlarına eksprese<br>oldukları kanser türleri..... | 12 |
| Çizelge 2.3. VGSC'ler tarafından düzenlenen metastatik hücre davranışları .....                                                | 21 |
| Çizelge 3.1. Antikora ait genel bilgiler .....                                                                                 | 25 |

## SİMGELER DİZİNİ

|       |                                              |
|-------|----------------------------------------------|
| BPH   | Benign Prostat Hiperplazisi                  |
| HGPIN | İleri Evre Prostatik İntraepitelyal Neoplazi |
| PCA-3 | Prostat Kanseri Antijeni-3                   |
| PIA   | Proliferatif İnflamatuvar Atrofi             |
| PIN   | Prostatik İntraepitelyal Neoplazi            |
| PSA   | Prostat Spesifik Antijen                     |
| VGCaC | Voltaj Kapasitör Kalsiyum Kanalı             |
| VGIC  | Voltaj Kapasitör İyon Kanalı                 |
| VGKC  | Voltaj Kapasitör Potasyum Kanalı             |
| VGSC  | Voltaj Kapasitör Sodyum Kanalı               |



## 1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünme ve büyümesi sonucu olmaktadır (Kumar ve ark., 2015). Her yıl dünya çapında yaklaşık 14 milyon kişiye kanser tanısı konulmakta ve yılda yaklaşık 8.2 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Stewart ve Wild, 2014). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun yayınladığı Türkiye Kanser İstatistikleri raporunda Dünya Sağlık Örgütü'nün 2030 yılında kanser tahisi koyulmuş kişi sayısının 22 milyona ulaşacağı yönündeki tahminine yer verilmektedir. Raporda ayrıca Türkiye'de 2010-2014 yılları arasında 339982 kanser vakasının tespit edildiği ve yılda ortalama 163417 kişinin kanser tanısı aldığı bildirilmektedir (Lencan ve Keskinöç, 2017).

Prostat kanseri batı toplumlarında erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 2018 yılında 164690 yeni prostat kanseri vakası beklenmektedir. Prostat kanseri, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır ve bunların yaklaşık %9'undan sorumludur (Siegel ve ark., 2018). Ülkemizde ise prostat kanseri, %13 oranıyla ikinci sıradaki kansere bağlı ölüm nedenidir (Lencan ve Keskinöç, 2017). Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. ABD'de erkeklerde 49 yaşına kadar prostat kanseri oluşma olasılığı yaklaşık 1/403 iken, bu oran 60-69 yaş aralığında 1/21, 70 yaş üzerinde ise 1/12 olmaktadır. Tüm yaşlar birlikte değerlendirildiğinde bir erkekte prostat kanseri görülme olasılığının 1/9 olduğu ortaya çıkmıştır (Siegel ve ark. 2018). Ülkemizde bu oran 50-69 yaş aralığında %13, 70 yaş ve üzerinde ise %18.4 bulunmuştur (Lencan ve Keskinöç, 2017).

Prostat kanserinin prognozu kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın ortaya çıkışında ve ilerlemesinde genetik ve çevresel etkiler rol oynayabilmektedir. Küçük hacimli kanserlerin metastatik formlara doğru düzensiz bir biçimde ilerlemesi söz konusu olabilir (Reiter ve De Kornion, 2005). Kansere bağlı ölümler incelendiğinde, ölüme neden olan esas etkenin primer tümörden kökenlenen sekonder tümörler, yani metastazlar olduğu dikkati çekmektedir (Nandana ve Chung, 2014; Nelson ve ark.,

2015). Prostat kanseri erken dönemde belirti vermediğinden, hastalık telhis edilğinde çoğunlukla metastazların da gelişmiş olduğu görülmektedir. Bu nedenle, metastatik sürecin mekanizmasının anlaşılması için günümüze dek pek çok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla yürütülen çalışmalar, diğer başka faktörlerin yanı sıra, iyon kanallarının, birçok kanserin gelişiminde ve yayılmasında önemli rollere sahip olduğunu göstermiştir. Bu kanallardan özellikle voltaj kapalı sodyum kanallarının (VGSC), bir çok metastatik davranış ile bağlantılı olduğu ve kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini güçlendirdiği görülmüştür (Grimes ve ark., 1995; Laniado ve ark., 1997; Diss ve ark., 2001; Bennett ve ark., 2004; Diss ve ark., 2005, Nakajima ve ark., 2009; Patel ve Brackenbury, 2015).

Açık kapanması hücre membranındaki elektriksel potansiyel değişimleri ile kontrol edilen VGSC'ler, Ü ve • alt ünitelerinden oluşan transmembran proteinleridir (Hille, 2001). Kanalın poru oluşturan kısmına içeren Ü alt ünitesini kodlayan on adet gen tespit edilmiştir. Bu genlerden SCN4A iskelet kasında (kanal: Nav1.4) SCN5A ise kalp kasında (kanal: Nav1.5) bulunurken diğerleri sinir dokusunda gösterilmiştir (Goldin, 2002). VGSC'lerin, sinir, kas ve kalp hücreleri gibi elektriksel olarak uyarılabilir hücrelerin (Clare ve ark., 2000; Diss ve ark., 2004; George, 2005; Fiske ve ark., 2006) yanı sıra osteoblast, fibroblast, endotelial hücreler (Diss ve ark., 2004; Fiske ve ark., 2006) ve lenfositler (Diss ve ark., 2004; Fiske ve ark., 2006; Jean Yves ve ark., 2007) gibi elektriksel olarak uyarılabilir olmayan hücrelerde de bulunduğu dair kanılar vardır. Hücre membranının elektriksel yükünün hücrelerin hayati fonksiyonlarına farklılaşması ve ölümünü kontrol ettiği/düzenlediği bilinmektedir (Razik ve Cidlowski 2002; Lang ve ark., 2005; Ashcroft 2006). Özellikle prostat ve meme kanseri hücre soyları üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalarla VGSC'lerin motilite ve invazyon (Grimes ve ark., 1995; Laniado ve ark., 1997, Bennet ve ark., 2004; Roger ve ark., 2007; Gillet ve ark., 2009; House ve ark., 2010; Hernandez-Plata ve ark., 2011) morfolojik genişleme (Fraser ve ark., 1999), galvanotaksis (Djamgoz ve ark., 2001; Fraser ve ark., 2005), salgılayıcı membran aktivitesi (Mycielska ve ark., 2003; Onganer ve Djamgoz, 2005), gen ekspresyonu (Mycielska ve ark., 2005; Brackenbury ve Djamgoz, 2006) ve adezyon (Palmer ve ark., 2008) gibi metastaz ile ilişkili hücre davranışlarında önemli roller oynadığı ortaya

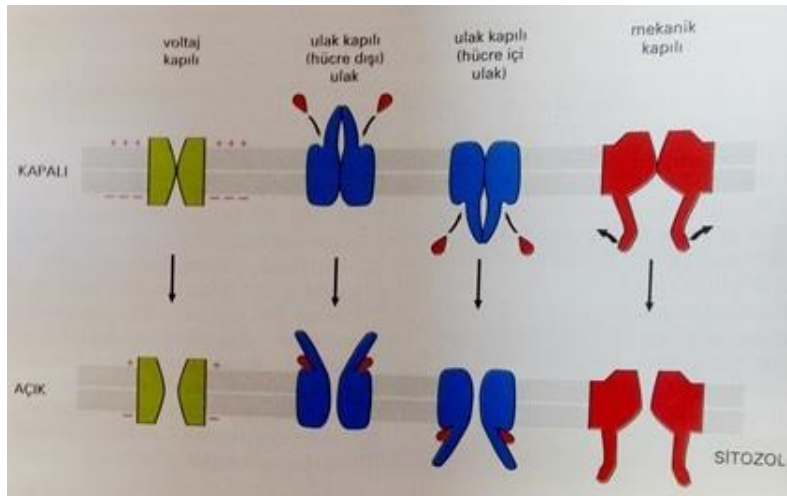
çıkarmıştır. VGSClerin metastaz ile ilişkisi Yıldırım ve ark. (2012) tarafından *in vivo* olarak da kanıtlanmıştır, artan VGSC ekspresyonunun prostat kanseri metastazlarına güçlendirdiği gösterilmiştir. Günümüze dek yapılan ve devam eden çalışmaların ışığında, VGSCler ile metastaz ilişkisinin anlaşılması sonucu VGSClerin, kanser hücrelerinin metastatik potansiyelinde kuvvetlendirici bir etkiye sahip olduğu ve kanalların bloklanmasıyla metastatik ilerlemenin baskılanabileceği hipotezi doğmuştur. Bu bulgular insan dokularının kullanıldığı birkaç çalışma ile desteklenmiştir (Diss ve ark., 2004; Suy ve ark., 2012). Ancak ülkemizde bu konudaki çalışmalar yetersiz olup bölgesel ve etnik farklılıklar göz önüne alınarak araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Yukarıda bahsedilenlerden hareketle, bu tez çalışmasında, İstanbul ilindeki bazı hastanelere 2012-2014 yılları arasında çeltili genitoüriner sistem rahatsızlıkları ile başvuran hastalardan alınan prostat dokusu örneklerinde Nav1.7 monoklonal antikor ile voltaj bağımlı sodyum kanallarını ifadeleyerek kanal varlığını ve yoğunluğunun protein düzeyinde immünohistokimyasal olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. ÖNCEKÇALIMLAR

### 2.1. İyon Kanalları

İyonların geçişini düzenleyerek membran potansiyelinin oluşumuna aracılık eden iyon kanalları bütün hücrelerde plazma ve organel zarlarında bulunan transmembran proteinleridir. Bu kanallar  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{H}^+$  gibi çeşitli iyonların hücre içi ile dışı arasında taşınmasına aracılık eder. Bu kanallar, yüksek düzeyde seçicidir. Bu nedenle hücre membranında her iyon için spesifik kanallar mevcuttur (Hille, 2001). Sürekli açık olan sızdıran kanallara dâhil kalan iyon kanalları spesifik bir uyarıya cevap olarak kısa bir süre açılıp sonra tekrar kapanmasını sağlayan kapılara sahiptir. Bu özellik, onları hücre zarında bulunan basit geçitler olmaktan çıkartmaktadır. İyon kanallarının açık veya kapalı olma durumu, hücre zarı potansiyelindeki değişim (voltaj kapalı iyon kanalları), nörotransmitter ya da iyon gibi hücre dışı bir ligandın kanala bağlanması (ligand kapalı iyon kanalları) şeklindeki farklı mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir (Şekil 2.1.) (Terlau ve Stühmer, 1998; Pollard ve Earnshaw, 2004; Alberts ve ark., 2008; Alexander ve ark., 2017). Ayrıca hücre iskeletinde meydana gelen değişimlere cevap olarak açılıp kapanan (mekanik kapalı kanallar) veya sürekli açık olan kanallar da diğer kanallar başlıca altında bir sınıfta toplanmaktadır (Çizelge 2.1) (Alberts ve ark., 2008; Alexander ve ark., 2017)



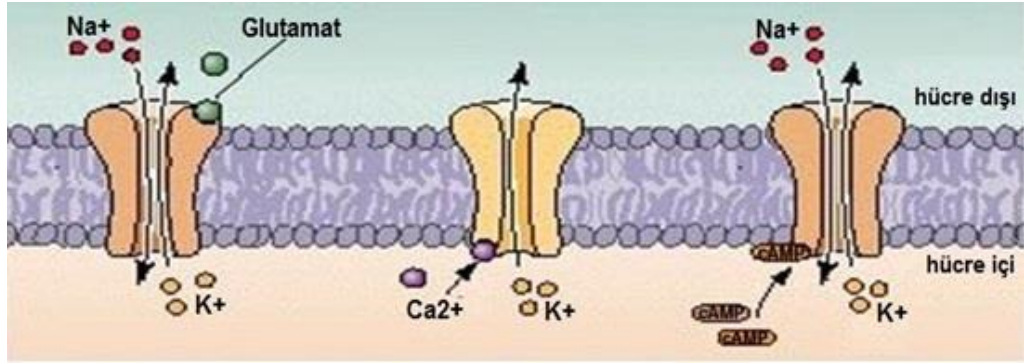
Şekil 2.1. İyon kanalları A) Ligand kapalı iyon kanalı B) Voltaj kapalı iyon kanalı C) Mekanik kapalı iyon kanalı (Alberts ve ark., 2008).

Çizelge 2.1. İyon kanallarının sınıflandırılması (Alexander ve ark., 2017)

| <i>İyon kanal ailesi</i>     | <i>İyon kanalları</i>                |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Voltaj kapalı iyon kanalları | CatSper ve 2-por kanalları           |
|                              | Siklik nükleotid ilişkili kanallar   |
|                              | Potasyum kanalları                   |
|                              | Ryanodine reseptörleri               |
|                              | Voltaj kapalı kalsiyum kanalları     |
|                              | Voltaj kapalı proton kanalları       |
|                              | Voltaj kapalı sodyum kanalları       |
| Ligand kapalı iyon kanalları | 5-HT <sub>3</sub> reseptörleri       |
|                              | Proton kapalı iyon kanalları (ASICs) |
|                              | Epitelyal sodyum kanalları           |
|                              | GABAA reseptörleri                   |
|                              | İyonotropik glutamat reseptörleri    |
|                              | IP <sub>3</sub> reseptörleri         |
|                              | Nikotinik asetil kolin reseptörleri  |
|                              | P <sub>2</sub> X reseptörleri        |
| Diğer iyon kanalları         | ZAC                                  |
|                              | Aquaporinler                         |
|                              | Klor kanalları                       |
|                              | Konneksinler ve Panneksinler         |
|                              | Piezo kanalları                      |
|                              | Sodyum sızma kanalları               |

### 2.1.1. Ligand kapalı iyon kanalları

Açmak için nörotransmitterler veya kimyasal ajanlar gibi özel bir liganda ihtiyaç duyan ligand kapalı iyon kanallarının yapısı iyi tanımlanmıştır (Purves ve ark., 2001). Ligandın kanala bağlanma bölgesine bağlı olarak; hücre dışı ligand kapalı kanallar (Şekil 2.2.A) ve hücre içi ligand kapalı kanallar (Şekil 2.2.B,C) olarak iki ana grupta toplanmaktadır.



Nörotransmitter reseptörü

Ca<sup>2+</sup> ile aktive K<sup>+</sup> kanalı

Siklik nükleotid kapalı kanal

(A)

(B)

(C)

Şekil 2.2. Ligand kapalı kanallar: (A) Hücre dışı ligand kapalı kanal (B,C) Hücre içi ligand kapalı kanallar

#### 2.1.1.1. Hücre dışı ligand kapalı kanallar

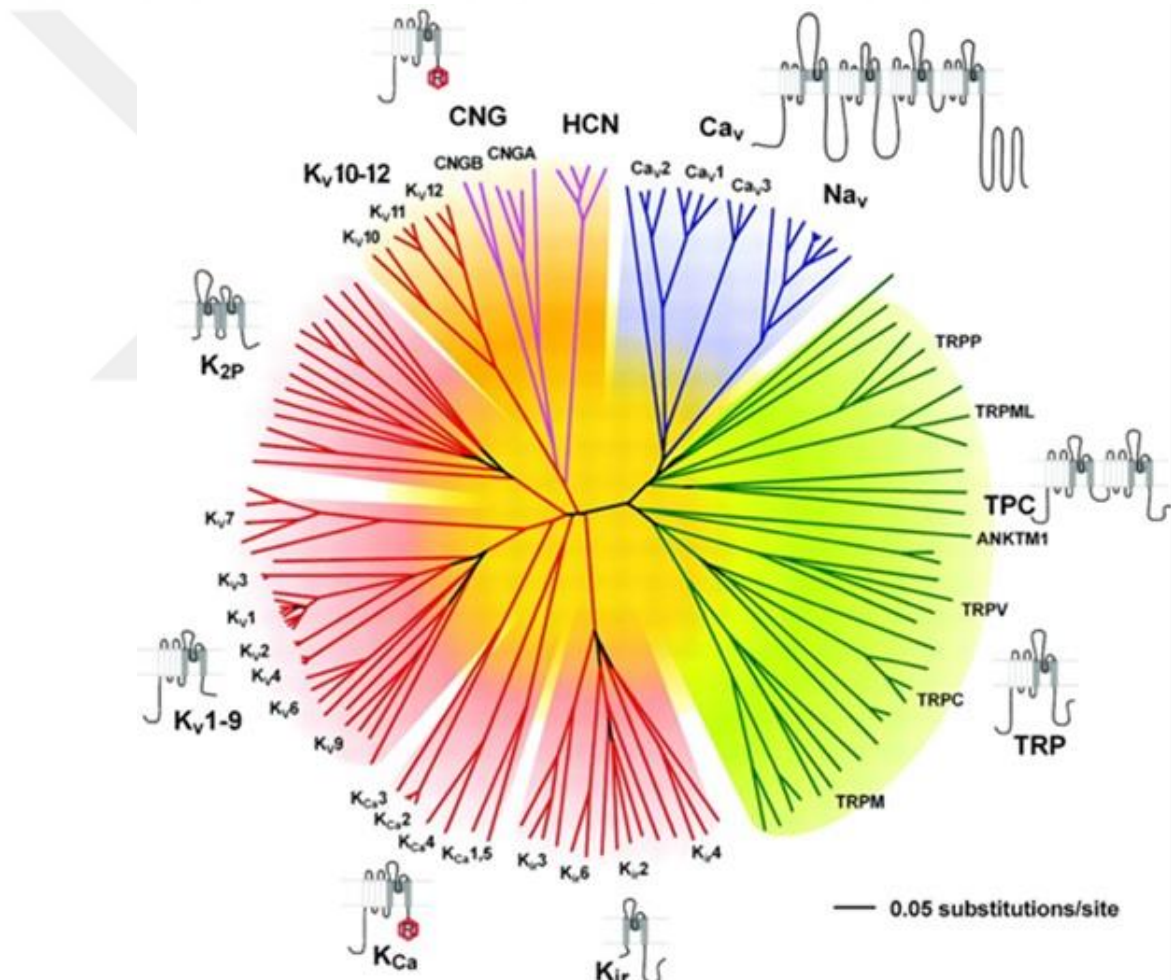
Hücre dışı ligand kapalı iyon kanalları bir nöronun aksonu ile diğer nöronun dendriti veya kas hücreleri arasındaki iletişimi sağlarlar. Bu iletişim sinaps yoluyla gerçekleşir. İletici taraf yani presinaptik uç, nörotransmitter olarak adlandırılan kimyasalların ekzositozu için özelleştirilmiştir. Bu nörotransmitterler, glutamat, asetilkolin, serotonin, glisin ve  $\gamma$ -aminobutirik asit (GABA)dır. (Şekil 2.2.A) (Purves ve ark., 2001).

#### 2.1.1.2. Hücre içi ligand kapalı iyon kanalları

Sitoplazmik Ca<sup>2+</sup>, halkasal nükleotidler (örneğin cAMP) veya trimerik guanozin trifosfataz (GTPaz)ın alt birimlerine duyarlı bu kanallar, evrimsel olarak K<sup>+</sup> kanallarından farklılaşmışlardır (Şekil 2.2.B,C) (Connolly ve Wafford, 2004; Purves ve ark., 2001). Hücre içi ligand kapalı kanallar, daha çok duyu organlarındaki hücrelerde duyu iletiminde görev alırlar. Örneğin koku veya diğer elektrik sinyaline dönüştürürler (Purves ve ark., 2001).

### 2.1.2. Voltaj kapđėiyon kanallarė

Hücrelerdeki bütün fizyolojik süreçler, kâşmen voltaj kapâğıyon kanalı(VGIC) proteini üst ailesi üyeleri tarafından yönlendirilir. 143 üyeden olulan bu protein süper ailesi, G proteinine bağılıreseptörlerden ve protein kinazlardan sonra üçüncü sırayı alan en büyük sinyal iletim protein gruplarından biridir (Şekil 2.3). Bu ailedeki birçok iyon kanalı membran depolarizasyonuna yanlı olarak açılı ve yüksek derecede voltaja bağımlığı gösterir. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> kanallarının dahil olduğu bu aile (Şizelge 2.1) yapısal olarak birbirleriyle ilgili 143 sinyal proteininden olumaktadır (Yu ve Catterall, 2004).



Şekil 2.3. Voltaj kaplı iyon kanalları ve ilgili proteinler arasındaki moleküler ve evrimsel ilişkiler (Catterall ve ark., 2017).

VGİC'lerin en önemli fizyolojik rolü, elektriksel sinyallerin oluşumunu sağlamaktır. Kas kasılması hormon salgılanması çevresel uyarıların alınması bilginin değerlendirilmesi ve oluşan cevabın periferik dokulara iletilmesi gibi işlevler elektriksel sinyaller tarafından kontrol edilir. Ayrıca, VGİC'ler sekresyon, gen ekspresyonu, hücre bölünmesi ve hücre ölümü gibi hücresel olayların kontrolünde de görev alan moleküllerdir (Yu ve ark., 2005; Kondratskyi ve ark., 2015; Rao ve ark., 2015). VGİC'lerin yapısal ve işlevsel açıdan bu denli çeşitlilik göstermesinin altında yatan mekanizmalar arasında; kanalların eksprese oldukları genlerin çeşitliliğinin yanı sıra mRNA transkriptlerinin alternatif kesilip eklenmesi sonucu kanal kinetikinde farklılaşma yolu açan fosforilasyon ve glikolizasyon gibi transkripsiyon sonrası değişiklikler ile kanal proteinin hücre içi lokalizasyonu ve hücre zarındaki yoğunlukları sayılabilir (Schulz ve ark., 2008).

#### 2.1.2.1. Voltaj kapı kalsiyum kanalları (VGCaC)

Poru oluşturan bir ÜL alt birimi ile yaklaşık dört yardımcı alt birimden (ÜL, •, ..., ü) oluşan kompleks proteinler olan (Catterall, 2000) voltaj kapı kalsiyum kanalları (VGCaC), membranın depolarizasyonuna yanıt olarak açılır ve  $Ca^{2+}$  akışına aracılık eder. Böylece hücre içine giren  $Ca^{2+}$  ikincil mesajcı olarak davranır ve pek çok farklı hücre tipinde kasılma, salgılama, nörotransmisyon ve gen ifadesi gibi hücre içi süreçleri düzenler (Catterall, 2011). İskelet kası kalp kası düz kas, endokrin hücreler, sinir hücre gövdeleri ve duyu hücreleri gibi birçok hücrede bulunan VGCaC'ler, kasılma, hormon sekresyonu, transkripsiyonun düzenlenmesi, iletme ve duyu hücrelerinden nörotransmitter salınması gibi birçok fonksiyona sahiptir (Catterall ve ark., 2017).

Kalsiyum kanallarında meydana gelen mutasyonlar bazı kalıtsal hastalıklara neden olmaktadır. Bunlar arasında kardiyak aritmi, otizm ve gelişimsel anomaliler ile karakterize Timothy sendromu (Splawski ve ark., 2004; Splawski ve ark., 2005), migren tipi baş ağrısı (Pietrobon ve Striessnig, 2003), kalıtsal gece körlüğü (Beck-Hansen ve ark., 1998) sayılabilir.

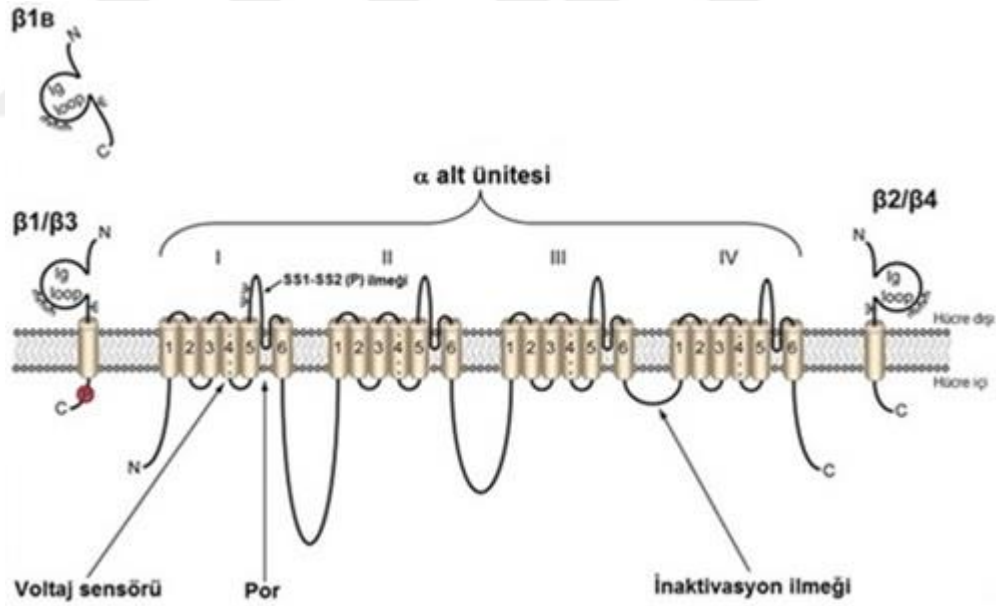
### 2.1.2.2. Voltaj kapalı potasyum kanalları (VGKC)

Potasyum kanalları potasyum iyonunu elektrokimyasal gradiente doğrultusunda hücre zarından taşıyan transmembran proteinlerdir (Hille, 2001). Tek ve büyük bir protein ailesinin üyeleri olan potasyum kanal ailesi, en çeşitli ve en yaygın membran protein sınıfını temsil ederler (Şekil 2.3) (MacKinnon, 2003; Kuang ve ark., 2015). Bu sınıf içerisinde voltaj kapalı potasyum kanalları (VGKC) hücre zarı potansiyelindeki voltaj değişimlerine duyarlıdır. (Gutman ve ark., 2005; Yu ve ark., 2005; Kuang ve ark., 2015). Bütün memelilerde VGKCler dört Üaltbiriminden oluşur (Wulff ve ark., 2009). VGKCler, çeşitli hücresel süreçlerde önemli bir düzenleyici olarak rol oynamaktadır. Bu proteinler, apoptozun düzenlenmesinin yanı sıra hücrede farklılaşma, büyümenin düzenlenmesi ve migrasyon süreçlerine katılmaktadırlar (Wang, 2004; Urrego ve ark., 2014). Bu kanalların doğru çalışması kardiyak aktivitenin sürdürülmesinde nörotransmitterlerin ve hormonların salınması için gereklidir (Wulff ve ark., 2009). VGKCleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, epizodik ataksi ve epilepsi gibi nörolojik hastalıklar ile kalp hastalıkları ve şekerli hastalığa neden olabilir (Lehmann-Horn ve Jurkat-Rott, 1999; Kullmann ve Hanna, 2002; Abriel ve ark., 2013; Villa ve Combi, 2016). Ayrıca VGKClerin malign tümörleri de içeren tümör başlangıç ve gelişme süreçleriyle bağlantılı olduğu da gösterilmiştir (Cherubini ve ark., 2000; Laniado ve ark., 2000; Pillozzi ve ark., 2002; Lastraioli ve ark., 2004).

### 2.1.2.3. Voltaj kapalı sodyum kanalları (VGSC)

Voltaj kapalı sodyum kanalları (VGSC), sinir ve kas gibi uyartılabilir hücrelerdeki elektrik sinyali üzerinde çalışmaları yapan Hodgkin ve Huxley tarafından 1952 yılında keşfedilmiştir. Devam eden çalışmalarda kanalları bloklayan nörotoksinler kullanılarak yapı ve fonksiyonları anlaşılmıştır. VGSCler, sinir, kas ve nöroendokrin gibi elektriksel olarak uyartılabilir hücrelerdeki aksiyon potansiyelinin başlatılmasında ve çoğaltılmasından sorumludur (Hille, 2001). Ayrıca fizyolojik rollerinin tam olarak bilinmediği elektriksel olarak uyartılabilir olmayan hücrelerde de düşük seviyelerde eksprese edilirler (Black ve Waxman, 2013).

Transmembran proteinler olan VGSC'ler, yapısal olarak  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerinden oluşur (Şekil 2.4). 260 kDa büyüklüğe sahip olan  $\alpha$  alt ünitesi, dört homolog domainden meydana gelir. Her bir domainde altı adet transmembran segmenti (S1-S6) ile S5 ve S6 segmentleri arasında yerleşmiş bir ilave segment [SS1 ve SS2 (P) ilmeki] bulunur. S5 ve S6 segmentleri porun iç boşluğunu oluştururken; ilmek, dış girişi kaplar ve pordan iç çıkışta aktivasyon kapışını oluşturur. Her domaindeki S4 segmenti üçüncü pozisyonunda pozitif yüklü aminoasit (genellikle arjinin) rezidüleri taşır. Bu rezidüler, voltaj sensörü olarak görev yapar ve depolarizasyona cevap olarak kanal aktivasyonunu başlatmak için membran boyunca hareket eder. III ve IV nolu domainleri hücre içinde birbirine bağlayan kısma ilmek, inaktivasyon ilmeki, inaktivasyon ilmeki, kanalın içine doğru katlanarak membranın devam eden depolarizasyonu sırasında poru içeriden bloklar (Catterall, 1995).  $\alpha$  alt ünitesini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, insanlarda epilepsi, uzun QT sendromu ve hiperkalemik periyodik felç gibi paroksizmal bozukluklar ile farelerde motor uç plakası hastalığı ve serebellar ataksiyle ilişkilendirilmiştir (Isom, 2001).



Şekil 2.4. Voltaj kapılı sodyum kanalının  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerinin topolojisi. (Brackenbury ve Isom, 2011)

$\beta$  alt üniteleri, 33-36 kDa büyüklüğünde olup bugüne kadar beş farklı izoformu ( $\beta 1$  ve  $\beta 4$ ,  $\beta 1B$ ) bulunmuştur (Şekil 2.4).  $\beta 1$  ve  $\beta 4$  alt üniteleri, immüloglobülin (Ig) ilmeki içeren bir hücre dışı N-terminal bölgesi, bir transmembran alan ve bir küçük hücre içi C-terminal alanından oluşan benzer bir tip I membran topolojisini

paylaşırlar. • 1B, • 1 alt ünitesinin alternatif splay (birleştirme) varyantı olup diğer • alt ünitelerinden farklı bir C-terminal bölgesine sahiptir. Hücre adezyon moleküllerinin immünoglobulin üst ailesinin üyesi olan • alt üniteleri, hücre dışı matriks ve hücre içi iskelet ile etkileşimde bulunarak hücre adezyonunu ve göçü düzenlemektedir. Aynı zamanda Ü alt ünitesinin kinetiklerini ve voltaj bağımlılığını değiştirerek hücresel uyardabilirliği düzenler. Ayrıca, bazı • alt üniteleri Ü alt ünitelerinden bağımsız olarak çalışabilir. Böylece, • alt birimleri, gelişme ve hastalık sırasında kritik roller üstlenirler. Elektriksel uyardabilme, yapma, göç, yol bulma ve kopyalamayı düzenleyen çoklu sinyal yollarına aracılık eden • alt ünitelerinin anormal ifadesi veya bozulmuş fonksiyonu, epilepsi, kardiyak aritmi, multipl skleroz, Huntington hastalığı, nöropsikiyatrik bozukluklar, nöropatik ve inflamatuvar ağrı ve kanser gibi çok çeşitli fizyopatolojik rahatsızlıkla sonuçlanabilir (Isom, 2001; Brackenbury ve Isom, 2011).

VGSC'lerin Ü alt ünitesini kodlayan on (*SCN1A* ile *SCN5A*, *SCN7A*, *SCN9A* ile *SCN11A*) (Catterall, 2000); • alt ünitelerini kodlayan dört adet gen (*SCN1B* ile *SCN4B*) (Brackenbury ve Isom, 2011) bulunmaktadır. VGSC'lerin alt ünitelerini kodlayan genler, bu genlerin kromozomal lokasyonlarıyla bu proteinlerin ekspres oldukları dokular ve kanser tipleri Çizelge 2.2'de verilmiştir (Goldin ve ark., 2000; Brackenbury, 2012; Suy ve ark., 2012; HGNC, 2018a,b,c).

VGSC alt tiplerinin adlandırılmasında, kanalların aminoasit dizilimlerindeki benzerlik esas alınarak aile ve alt tipleri belirtilmektedir. Bu adlandırmada, kanalın geçirgenliğe sahip olduğu iyonun kimyasal sembolü (sodyum: Na) ve kanalın esas fizyolojik regülatörü (voltaj: v) ifade edilir. Bu ifadeyi (Nav) takip eden rakam ise spesifik izoformları tarif etmektedir. (Ör: Nav1.1) (Goldin ve ark., 2000).

Çizelge 2.2. VGSC alt ünitelerini kodlayan genler, kromozomal ve doku lokasyonları, ekspresyon oldukları kanser türleri (HGNC, 2018a,b,c).

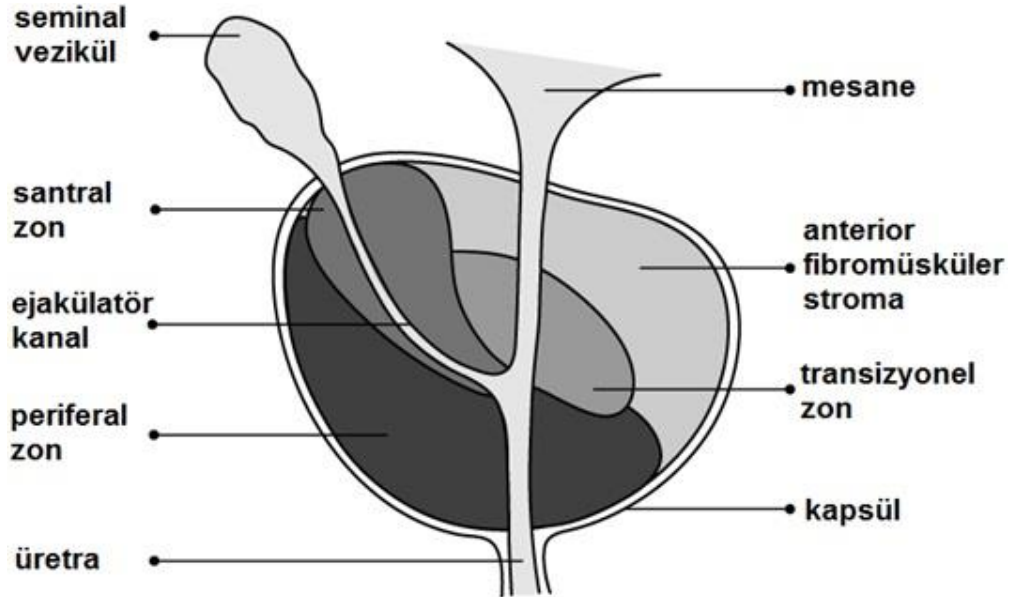
|                                 | Kanal<br>tipi | Sembol             | Sinonimler                                                              | Lokas-<br>yon<br>(kromo-<br>zom) | Lokasyon<br>(doku)                                             | Kanser tipi                                                                                              |
|---------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Üst ünitelerini kodlayan genler | Nav1.1        | SCN1A              | Nav1.1, GEFSP2, HBSCI, NAC1, SMEI                                       | 2q24.3                           | MSS<br>PSS                                                     | Over                                                                                                     |
|                                 | Nav1.2        | SCN2A              | Nav1.2, HBSCII, HBSCI                                                   | 2q24.3                           | MSS                                                            | Servikal, prostat, mezotelyoma, over                                                                     |
|                                 | Nav1.3        | SCN3A              | Nav1.3                                                                  | 2q24.3                           | MSS                                                            | Over, prostat, küçük hücreli akciğer kanseri                                                             |
|                                 | Nav1.4        | SCN4A              | Nav1.4, HYPP, SkM1                                                      | 17q23.3                          | İskelet kası                                                   | Servikal, over, prostat                                                                                  |
|                                 | Nav1.5        | SCN5A              | Nav1.5, LQT3, HB1, HBBB, PFHB1, IVF, HB2, HH1, SSS1, CDCD2, CMPD2, ICCD | 3p22.2                           | Sinirsiz iskelet kası<br>Kalp                                  | Meme, kolon, lenfoma, over nöroblastoma, akciğer (küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan)                |
|                                 | Nav2.1<br>Nax | SCN7A              | Nav2.1, Nav2.2, NaG                                                     | 2q24.3                           | Kalp, uterus, iskelet kası, astrositler, Dorsal kök gangliyonu |                                                                                                          |
|                                 | Nav1.6        | SCN8A              | Nav1.6, NaCh6, PN4, CerIII, CIAT                                        | 12q13.13                         | MSS<br>PSS                                                     | Meme, servikal lenfoma, melanoma, mezotelyoma, prostat, akciğer (küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan) |
|                                 | Nav1.7        | SCN9A              | Nav1.7, PN1, NE-NA, NENA, ETHA                                          | 2q24.3                           | PSS<br>Schwann hücreleri                                       | Meme, servikal lenfoma, over, mezotelyoma, prostat, akciğer (küçük hücreli olmayan)                      |
|                                 | Nav1.8        | SCN10A             | Nav1.8, hPN3, SNS, PN3                                                  | 3p22.2                           | Dorsal kök gangliyonu                                          | Prostat                                                                                                  |
| Nav1.9                          | SCN11A        | Nav1.9, NaN, SNS-2 | 3p22.2                                                                  | PSS                              | Lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri                         |                                                                                                          |
| Alt ünitelerini kodlayan genler | •1<br>•1B     | SCN1B              |                                                                         | 19q13.11                         | MSS, PSS, Kalp, Glia iskelet kası, Böbreküstü,                 | Meme, servikal,prostat, akciğer (küçük hücreli olmayan)                                                  |
|                                 | •2            | SCN2B              |                                                                         | 11q23.3                          | MSS, PSS, Kalp, Glia                                           | Meme, servikal,prostat, akciğer (küçük hücreli olmayan)                                                  |
|                                 | •3            | SCN3B              | HSA243396                                                               | 11q24.1                          | MSS, PSS, Böbreküstü, Böbrek                                   | Prostat, akciğer (küçük hücreli olmayan)                                                                 |
|                                 | •4            | SCN4B              | LQT10                                                                   | 11q23.3                          | MSS, PSS, Kalp, iskelet kası                                   | Meme, servikal,prostat, akciğer (küçük hücreli olmayan)                                                  |

MSS: Merkezi sinir sistemi, PSS: Periferik sinir sistemi

## 2.2. Prostat Kanseri ve İyon Kanalları

### 2.2.1. Prostat bezinin yapısı

Mesanenin altına ve rektumun önüne yerleşmiş karmaşık bir bez olan prostat, histolojik olarak birbirinden farklı özelliklere sahip epitel hücreler ile fibromusküler bir stromadan meydana gelir. Prostatta üç anatomik bölge ile fibromusküler bir stroma ayırt edilmektedir (Şekil 2.5): *Transizyonel zon*, üretrayı çevreleyen bölüm olup tüm prostatın % 5'inden azını oluşturur. Prostatın salgı yapan kısmının yaklaşık  $\frac{1}{4}$ 'ü *santral zon*dır. Bu bölüm, ejakülatör kanalları çevreleyerek mesane tabanına doğru uzanır. Prostatın en büyük bölümü olan *periferal zon*, salgılama fonksiyonu sergileyen kalan  $\frac{3}{4}$ 'lük bölümdür. Prostatın, üst, yan ve arka kısımlarını içerir. Mesane boynundan başlayarak üretranın ön yarısını saran *anterior fibromusküler stroma* ise bağ dokusu ve düz kastan oluşmaktadır (Scher ve ark., 2015). Benign prostat hiperplazisinin (BPH) santral ve transizyonel zonlardan, prostat kanserinin ise büyük çoğunlukla periferal zondan geliştiği bildirilmiştir (Kıncı, 1995; Junqueira ve ark., 1998; Bonkhoff ve Remberger, 1998).



Şekil 2.5. Prostat bezinin anatomik zonları (Canadian Cancer Society, 2018).

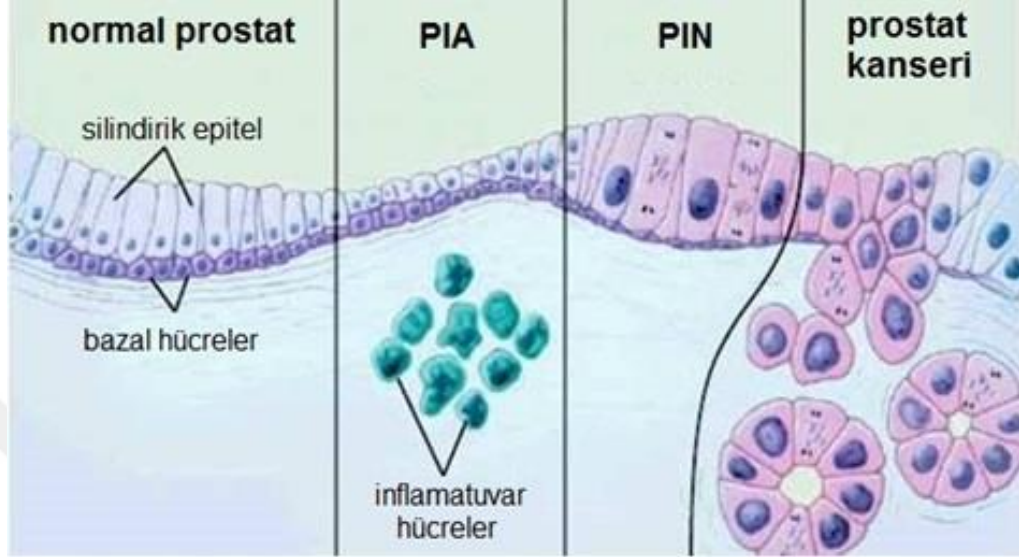
### 2.2.2. Prostatin bazı hastalıkları ve prostat kanseri ilişkisi

Prostat dokusunda hormonlara ve büyüme faktörlerine farklı cevaplar oluşturan üç tip epitel hücresi bulunur: Bazal hücreler, sekretuar luminal hücreler ve nöroendokrin hücreler. Bazal hücreler androjenden bağımsız olup prostat epitelinin proliferasyon bölgesini oluşturur. Sekretuar luminal hücreler ise androjene bağımlıdır ve sürekli proliferasyon kabiliyetine sahiptirler. Östrojen, bazal hücrelerde proliferasyonu stimüle ederken; androjen, bu hücrelerin sekretuar luminal hücrelere farklılaşmasını sağlamaktadır. Bireyin yaşı ile ilerlemesiyle prostat dokusundaki östrojen / androjen oranı artar ve bu hormon dengesizliği prostat bezinin büyümesine yani **benign prostat hiperplazisine** (BPH) neden olabilir (Bonkhoff ve Remberger, 1998).

Prostatin büyümesiyle ilişkili iki hastalık mevcuttur: epitelyal ve mezenkimal bileşenleri etkileyen BPH ve kanser. BPH, idrar kanalı (üretra) çevresinde bulunan prostat hücrelerinin kontrolsüz çoğalışı idrar torbası (mesane) çıkışını tıkanmasıyla idrar akışına engel olması durumudur. Ancak BPH ve kanser arasında direkt etiyolojik bir ilişki yoktur. Sadece anatomik orijinlerinin yakın olması ve 40 yaş üstü erkeklerde yüksek insidansları bakımından benzerlik gösterirler (Scher ve ark., 2015).

Bakteri ve virüsler gibi enfeksiyöz ajanlar ve beslenme alışkanlıkları fiziksel travmalar gibi çevresel faktörlere maruz kalmak ve hormonal dengesizlikler, prostatin yaralanmasına ve **proliferatif inflamatuvar atrofi** (PIA) olarak adlandırılan kronik iltihaplanma ve rejeneratif risk faktörü lezyonlarının gelişimine yol açmaktadır (Şekil 2.6) (De Marzo ve ark., 2007; Al-Marhoon, 2008). Prostat biyopsisinde dikkat çeken bulgulardan birisi olan PIA'da prostat hücreleri normalden daha küçük görünür ve bölgede inflamasyon belirtileri bulunur (American Cancer Society, 2016). Hem epitelyal hem de stromal bölgelerde mononükleer ve / veya polimorf nükleer inflamatuvar hücreler olmak üzere iki farklı hücre tabakası varlığının yanısıra değişik miktarlarda fibroz ve stromal atrofiye rastlanır (De Marzo ve ark., 1999). Proliferatif inflamatuvar atrofi, kanser olmamakla

birlikte, morfolojik çalışmalar PIA'nın sıklıkla ileri evre prostatik intraepitelyal neoplaziye komlu alanlarda bulunduğunu ve prostat kanseri için prekürsor lezyon olabileceğini göstermektedir (Putzi ve ark., 2000).

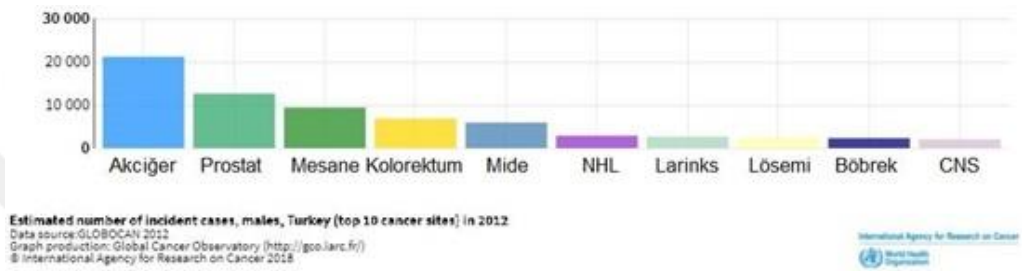


Şekil 2.6. Prostat karsinogenezi ve progresyonu sırasında meydana gelen fenotipik değişimler. PIA: proliferatif inflamatuvar atrofi, PIN: prostatik intraepitelyal neoplazi (Nelson ve ark., 2003).

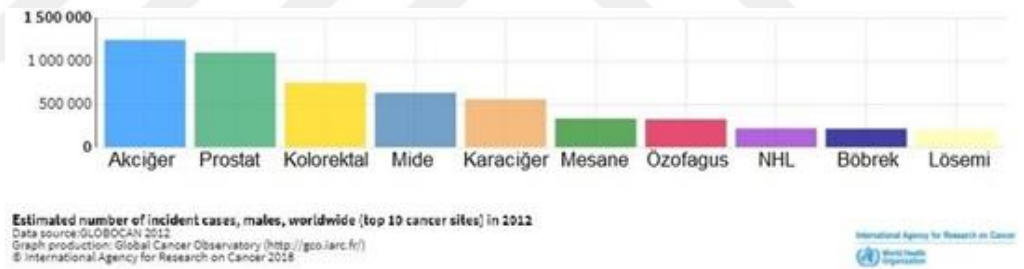
**Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)**, yapısal olarak benign görünen asini içinde sitolojik olarak atipik veya displastik epitel hücrelerinin varlığı ile tanımlanır ve düşük ya da yüksek derece olarak sınıflandırılır (Şekil 2.6). Sadece ileri evre PIN (HGPIN) bazen invazif karsinomlar için prekürsor olarak düşünülür. Çünkü HGPIN, öncelikli olarak kanserlerin çoğunun ortaya çıktığı periferik bölgede geliştiğinden kanser gelişiminden 10 yıl (veya daha fazla) önce ortaya çıkar ve geniş ölçüde HGPIN'di prostatlar çok odaklı tümörler taşırlar. Bunun ardından prostat bezini çevreleyen bazal hücre tabakasının kaybı ve nükleer pleomorfizm ve belirgin nükleuslu anaplastik hücre morfolojisinin gelişimi ile tümör bazal membrana invaze olur, lokal olarak yayılır ve metastaz balar. Tüm lezyonlar, bireyin ömrü boyunca invazif prostat kanserine ilerlemez (Scher ve ark., 2015). Bazı vakalarda, prostatta kanserin PIN'e oranla daha genç yaşta ortaya çıktığını gösterilmesi ve santral yerleşimli düşük dereceli adenokarsinomlarla PIN ilişkisinin periferik yerleşimli kanserlerdeki kadar belirgin olmaması gibi nedenlerle PIN'in her prostat kanseri için prekürsor olmayabileceği bildirilmiştir (Özgök, 2018).

### 2.2.3. Prostat kanseri

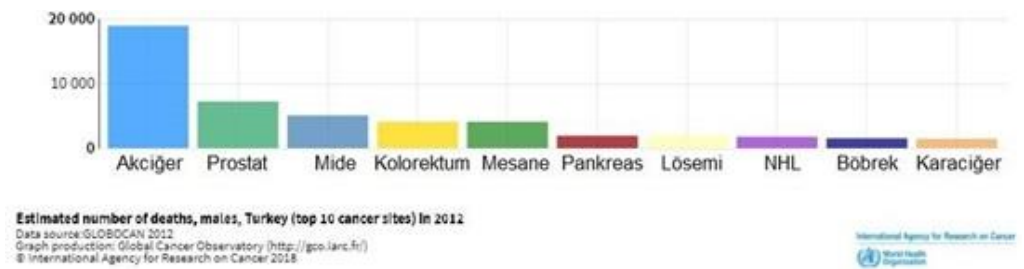
Epidemiyolojik çalışmalar, prostat kanserinin hem görülme sıklığı hem de kansere bağlı ölüm nedeni olarak üst sıralarda olduğunu ortaya koymaktadır. Prostat kanseri her dokuz erkekten birinde görülme sıklığı ile dünyada ve ülkemizde erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür (İlcan ve Keskin, 2017; Siegel ve ark., 2018) (Şekil 2.7.A,B). Ayrıca prostat kanseri, ülkemizde kansere bağlı ölüm nedeni sıralamasında da ikinci sırada yer almaktadır (Şekil 2.7.C).



(A)



(B)



(C)

Şekil 2.7. Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Kanser Araştırma Dairesi (IARC) verilerine göre Türkiye'de ve Dünya'da kanser istatistikleri: (A) Türkiye'de erkeklerde organlara göre kanser görülme sıklığı (B) Dünya'da erkeklerde organlara göre kanser görülme sıklığı (C) Türkiye'de erkeklerde kansere bağlı ölüm sıklığı (IARC, 2018).

Prostat kanseri, diğer kanserlerde olduğu gibi, tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin aktivasyonu ile sonuçlanan bir takım somatik, genetik ve epigenetik değişikliklerin birikmesi ile ortaya çıkar. Ayrıca, tümörün ilerlemesini kolaylaştıran bir genetik kararsızlık da altta yatan temel nedenlerden biridir. Bu genetik ve epigenetik değişiklikler prostat kanserinin "nasıl" ortaya çıktığı konusunda çok önemli bilgiler vermekle birlikte "neden" bu kadar yaygın olduğunu açıklamaz (De Marzo ve ark., 2007). Prostat kanseri gelişiminde en tutarlı risk faktörleri ilerleyen yaş, aile öyküsü ve beslenme rejimi olarak belirtilmektedir (De Marzo ve ark., 2007; Patel ve Klein, 2009).

Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Siegel ve ark., (2018), ABD'de erkeklerde 49 yaşına kadar prostat kanseri oluşma olasılığının yaklaşık 1/403 iken, bu oranı artarak 70 yaş üzerinde 1/12 olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde de ilerleyen yaşla birlikte insidans artmış benzer olup bu oran 50-69 yaş aralığında %13, 70 yaş ve üzerinde ise %18.4 bulunmuştur (İlcan ve Keskin, 2017). Birinci derece yakınlarından birinde prostat kanseri görülen bir bireyin prostat kanserine yakalanma riski, akrabalarında prostat kanseri bulunmayan bir bireyden iki kat daha fazladır. Etnisite de prostat kanseri insidansını etkileyen faktörlerden biridir. Bu durum, farklı etnik kökene sahip grupların genetik yapılarının farklılığından kaynaklanabilir. Ayrıca, beslenme, obezite, çevresel faktörler, genitoüriner enfeksiyonlar ve yaşam tarzı ile hormonal değişiklikler prostat kanseri riskini etkilemektedir (Patel ve Klein, 2009; Scher ve ark., 2015).

Prostat kanseri ile ilgili nedeni halen tam olarak açıklanamayan üç önemli sorun bulunmaktadır: Kanser, genitoüriner sistem içerisinde oldukça çarpıcı bir organ seçiciliğine sahiptir. Örneğin ABD'de ortalama 200000 civarında yeni prostat kanseri vakası görülürken seminal vezikül kanseri vaka sayısı 50'nin altındadır (De Marzo ve ark., 2007). Ayrıca prostat kanseri insidansı coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. ABD ve Batı Avrupa ile karşılaştırıldığında, Güneydoğu ve Doğu Asya'da prostat kanseri insidans ve ölüm oranları çok daha düşüktür. Bu sorunun temelinde genetik faktörler ve ırksal farklılıkların rol oynayabileceği ifade edilmekle birlikte, Batıya göç eden Çinli ve Japon erkeklerdeki prostat kanseri insidansının

burada yaşıyan erkeklerdeki orana benzer bulunması beslenme rejimi gibi çevresel faktörlerin de önemli bir etken olduğunu göstermektedir (De Marzo ve ark., 2007; Patel ve Klein, 2009). Çözilemeyen üçüncü bir sorun ise kanserin, prostatın belirli anatomik zonlarında görülmesidir. Çoğu kanser lezyonu bezin periferik zonunda ortaya çıkar, transizyonel zonunda daha az görülür ve santral zonda ise lezyona rastlanmaz (De Marzo ve ark., 2007).

Prostat kanseri, esas olarak periferik zondaki sekreter luminal hücrelerden kökenlenmektedir. Ancak tüm vakaların yaklaşık %10'u nöroendokrin farklılaşmasıyla oluşan, az diferansiye ve androjen bağımsız tümörlerdir. Hücre siklusunun G<sub>0</sub> evresinde bulunan nöroendokrin tümör hücreleri proliferasyona katılmazken, serotonin, bombesin gibi büyümeyi düzenleyici ürünler salgılayarak komşu ekzokrin hücreler üzerinde parakrin etki yaparlar. Böylece komşu hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederler. Nükleer androjen reseptörü taşımayan nöroendokrin hücreler, radyoterapiye ve kemoterapiye ekzokrin tümör hücrelerinden daha dirençlidir. Dolayısıyla androjene ve hormon tedavisine duyarlı olan prostat kanserlerinde hücre popülasyonunun nöroendokrin tipte olduğu bildirilmektedir (Bonkhoff ve Remberger, 1998).

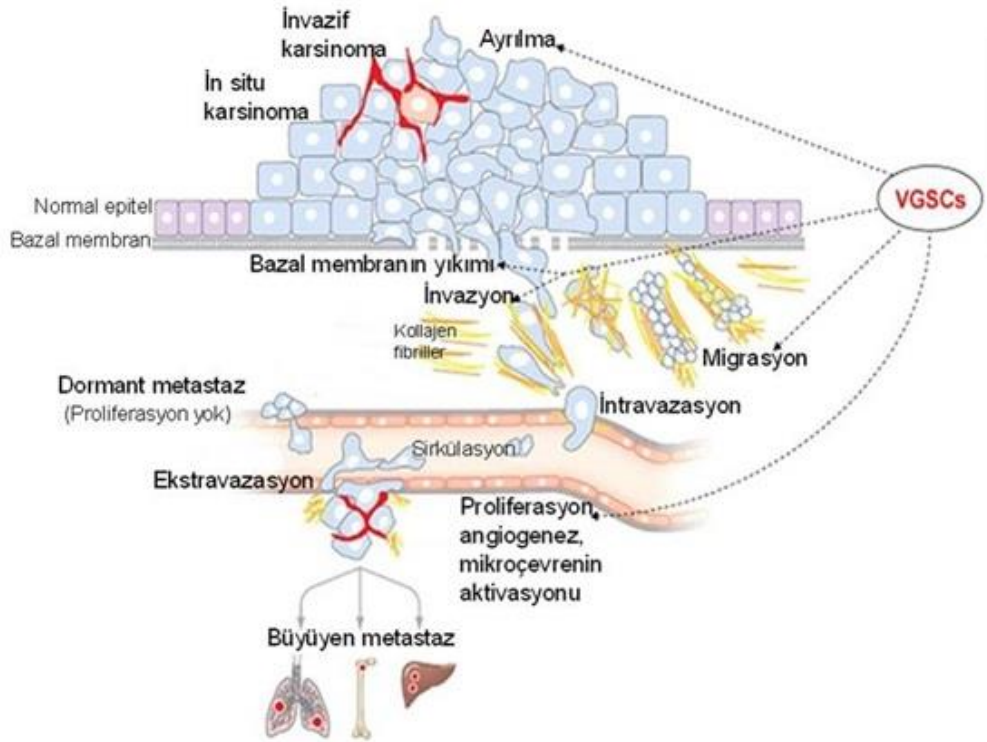
Prostat kanserinin oluşumu ve gelişmesinde 5, 7, 8, 10, 13, 16, 17 ve 18. kromozomlarda mutasyonlar meydana gelebileceği belirtilmektedir (Kallioniemi ve Visakorpi, 1996; Bonkhoff ve Remberger, 1998; Weber, 2007). Normal prostat epitelinin prostat kanserine dönüşmesi sırasında; çeşitli hücre adezyon moleküllerinin (integrin, E-cadherin, tenascin, c-CAM) kaybedildiği bildirilmiştir (Foster ve ark., 1999). Ayrıca neoplastik bazal membrandaki hemidesmozomların yapısında yer alan tip IV kollagenin 5 ve 6 zincirleri ile laminin V ve tip VII kollagenin bulunmadığı gösterilmiştir (Bonkhoff ve Remberger, 1998; Foster ve ark., 2002). Bu şekilde bazal membran ve spesifik adezyon moleküllerinin tümör hücreleri tarafından farklı tipte sentezlenmesi sonucu, tümör hücrelerinin hücre dışı matriksi olarak dışarıya yayılmalarının kolaylaşabileceği ifade edilmiştir (Bonkhoff ve Remberger, 1998).

Prostat kanserinde tanı konulması için rektal muayene, ultrasonografi, kanda tümör belirleyicilerinin [PSA ve Prostat asit fosfataz (PAP)] aranması trans rektal ultrasonografi (TRUS), intravenöz piyelogram (IVP) ve biyopsi gibi yöntemler kullanılmaktadır (Kırcı, 1995). Ayrıca son zamanlarda prostat kanser antijeni-3 (PCA3) testi de önem kazanmıştır. Bu test, idrara dökülen prostat epitel hücrelerindeki kansere özgü olan PCA3'ün mRNA düzeyinde aranmasını içermektedir (Scher ve ark., 2015).

PSA düzeyleri yükselmiş olan erkeklerde prostat kanserinin potansiyel varlığını değerlendirmek için biyopsi uygulanır. Biyopsiden sonra, prostat dokusunun histopatolojik derecelendirmesi, Gleason skorlaması (2-10) ile gerçekleştirilir. Organa sınırlı primer tümörden tam invazif duruma (T1-T4); lenf nodu tutulumu olup olmamasına (N0-N1) ve uzak metastazların varlığı ve derecesine (M0-M1a-c) bakılarak tahsis konur. (Shen ve Abate-Shen, 2010).

Prostat kanseri tahsisi konulduğunda, hastalığın evresi, hastanın yaşı gibi kriterler göz önüne alınarak prostatın cerrahi çıkarılması (radikal prostatektomi), eksternal radyoterapi veya brakiterapi, hormon tedavisi ya da bekleyerek izleme gibi tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir (Kırcı, 1995). Ancak prostat kanseri erken dönemde belirti vermemektedir. ilerleyen evrelerde prostat bezinin büyümesine bağlı olarak idrar yapmada zorluk, idrarda veya semende kan görülmesi, ağrı ve erektile fonksiyon kaybı gibi belirtiler ile tahsis edilmektedir. Prostat kanserinden meydana gelen ölümlerin de büyük oranda metastaz gelişiminden kaynaklandığı bildirilmiştir (Hanahan ve Weinberg, 2000; Brackenbury ve Djamgoz, 2006; Fairhurst ve ark., 2015). Prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiş 1589 kişiden elde edilen otopsi bulgularına göre prostat kanseri için en yaygın metastatik alanlar sırasıyla kemik, akciğer, karaciğer ve plevradır (Bubendorf ve ark., 2000). Prostat kanserinin genellikle bu alanlara metastaz yapmasında bu organlardan salınan IGF I ve IGF II (IGF: insülin benzeri büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerinin ve büyüme faktörü reseptörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (Ritchie ve ark., 1997a; Figueroa ve ark., 1998).

Hareket yeteneği kazanmış bir tümör hücresinin primer tümörden ayrılmasıyla başlayan metastatik süreçte, tümör hücresi, kan veya lenf yoluyla göç ederek uzak alanlara yerleşir ve bu bölgelerde sekonder tümörleri oluşturur (Woodhouse ve ark., 1997). Metastatik sürecin gelişiminde hücre çoğalmasında uyaran sitokinler, hücre iskeleti elemanları hücre adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriksi yıkarıcı enzimler ile bu enzimlerin inhibitörleri ve iyon kanal aktivitesi gibi pek çok faktör yer almaktadır (Woodhouse ve ark., 1997; Fraser ve ark., 2003). İyon kanallarının, özellikle voltaj bağımlı sodyum kanallarının (VGSC), birçok hücresel davranışın düzenlenmesinin yanı sıra kanser gelişimi ve kanserin metastatik davranış ile bağlantılı olan hücrelerin hareketlenmesi (motilite), göç etmesi (migrasyon) ve diğer dokulara girmesinde (invazyon) rol oynadığı bildirilmiştir (Şekil 2.8) (Djamgoz ve Onkal, 2009). Ancak bu kanalların, kanser gelişiminin hangi aşamasında sürece dahil olduğu kesin olarak bilinmemektedir (Kunzelmann, 2005).



Şekil 2.8. Metastatik süreçte VGSClerin rolleri (Onkal ve Djamgoz, 2009)

VGSC'lerin kanser ve metastatik süreçteki rollerini araştırmak için tetrodotoksin gibi nörotoksinlerin kullanıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Meme [MDA-MB-231] (Roger ve ark., 2003; Fraser ve ark., 2005; Brackenbury ve ark., 2007; Chioni ve ark., 2009; Krasowska ve ark., 2009; Yang ve ark., 2012), prostat [MAT-LyLu, AT-2, PC-3, PC-3M, DU145, LNCaP] (Grimes ve ark., 1995; Laniado ve ark., 1997; Smith ve ark., 1998; Fraser ve ark., 1999; Fraser ve ark., 2003; Mycielska ve ark., 2003; Krasowska ve ark., 2004; Mycielska ve ark., 2005; Brackenbury ve ark., 2006; Uysal-Onganer ve Djamgoz, 2007; Palmer ve ark., 2008; Jansson ve ark., 2012), over [Caov-3, SKOV-3] (Gao ve ark., 2010), kolon kanserleri [HT29, SW620, SW480, HEK293, Caco-2] (House ve ark., 2010), küçük hücreli akciğer kanseri [H69, H209, H510] (Onganer ve ark., 2005), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri [H23, H460, Calu-1, A549] (Roger ve ark., 2007), servikal kanser [CaC primer kültür] (Hernandez-Plata ve ark., 2012), lösemi [JURKAT] (Fraser ve ark., 2004), melanoma [HTB-66] (Carrithers ve ark., 2009) ve mezotelyoma [MPM] (Fulgenzi ve ark., 2006) hücre soyları ile yapılan çalışmalarla VGSC'lerin uzama, galvanotaksis, endositik membran aktivitesi, morfolojik değişim, migrasyon, invazyon, adezyon, vesiküler pattern oluşumu gibi birçok metastatik hücre davranışında güçlendirici bir faktör olarak rol oynadığı *in vitro* olarak ortaya çıkarılmıştır (Çizelge 2.3) (Brackenbury, 2012).

Çizelge 2.3. VGSC'ler tarafından düzenlenen metastatik hücre davranışları (Brackenbury, 2012)

| Hüresel aktivite             | Kanser türü                                                                              | İlgili alt ünite            |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Uzama                        | Meme, prostat                                                                            | Nav1.7, • 1                 |
| Galvanotaksi                 | Meme, prostat                                                                            | Nav1.5, Nav1.7              |
| Lateral motilite             | Meme, mezotelyoma prostat                                                                | Nav1.5, Nav1.7, • 1, • 2    |
| Transwell migrasyon          | Meme, prostat                                                                            | Nav1.5, Nav1.7              |
| Endositik membran aktivitesi | Meme, prostat, küçük hücreli akciğer kanseri                                             | Nav1.5, Nav1.7              |
| Veziküler patern oluşumu     | Meme, prostat                                                                            | Nav1.7                      |
| Adezyon                      | Meme, prostat                                                                            | Nav1.5, Nav1.7, • 1, • 2    |
| Gen ekspresyonu              | Meme, kolon prostat                                                                      | Nav1.5, Nav1.7, • 1         |
| İnvazyon                     | Meme, servikal, kolon, lenfoma, melanoma, prostat, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri | Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, • 2 |

Bennett ve ark. (2004), düşük metastatik özellikteki insan prostat kanseri LNCaP hücreleri ile yaptıkları çalışmalarında, metastazın başlaması için VGSC ekspresyonunun önemli ve yeterli olduğunu tespit etmişlerdir. Devam eden çalışmalarla artan VGSC ekspresyonunun metastatik hücre davranışını güçlendirdiği *in vivo* olarak da gösterilmiştir (Yıldırım ve ark., 2012).

Kanser hücrelerinde membran potansiyeli, epitel ve nöronlar gibi farklılaşmış hücrelerde ölçülenden farklıdır (Kunzelmann, 2005). Tipik bir nöronun dinlenme halindeki potansiyeli -65 mV iken (Purves ve ark., 2001), metastatik MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinin membran potansiyelleri -15 ila -30 mV arasında bulunmuştur (Roger ve ark., 2003; Fraser ve ark., 2005; Brackenbury, 2012; Yang ve ark., 2012). Depolarizasyonun ardından birkaç milisaniye içinde VGSC'ler açılır, hızlı bir şekilde inaktive olur ve repolarizasyona kadar inaktif olarak kalır (Hille, 2001). Bu nedenle, depolarize dinlenme potansiyelleri ile kanser hücrelerinde, VGSC'lerin büyük çoğunluğu inaktive edilmiş olacaktır (Catterall, 2014). Ancak, Nav1.5 dahil olmak üzere bazı VGSC'ler tamamen inaktif olmaz ve Na<sup>+</sup> akımını yavaş da olsa sürekli bir şekilde devam eder (Crill, 1996; Ju ve ark., 1996). VGSC'leri sürekli şekilde eksprese eden kanser hücrelerinde Na<sup>+</sup> iyonlarının hücre içine akımının migrasyon ve invazyon gibi metastatik hücre davranışlarını pH'ye deiktirip hücre dışı matrisi yıkararak, gen ekspresyonunu etkileyerek veya hücre içi Ca<sup>2+</sup> seviyelerini düzenleyerek güçlendirebileceği önerilmektedir (Brackenbury, 2012).

Yüksek metastatik özelliğe sahip, seçan prostat kanseri hücre soyu olan MAT-LyLu hücrelerinde en az yedi farklı VGSC ü alt tipi mRNA bulunmaktadır. En yüksek mRNA seviyesi SCN9A, SCN1A ve SCN7A alt tiplerine aittir. Farklı metastatik kapasiteye sahip insan ve seçan prostat kanseri hücre soylarında gerçekleştirilen moleküler biyolojik incelemeler, SCN9A geninin yüksek metastatik hücrelerde yavaş metastatik hücrelerden üç kat daha fazla eksprese edildiğini göstermektedir (Diss ve ark. 2001). *Ex vivo* olarak yapılan incelemelerle, SCN9A gen ekspresyonunun, ileri evre prostat kanserli hasta dokularında, normal prostat dokusundan yaklaşık 20 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Diss ve ark., 2005). Bir başka araştırma sonucunda ise yüksek metastatik özellikteki bir meme kanseri hücre

soyunda (MDA-MB231) metastazın *SCN5A* geninin yüksek oranda eksprese edilmesiyle bağlantı olduğu belirlenmiştir (Fraser ve ark., 2005). Elde edilen kanıtlar, prostat kanserinde metastazların önlenmesi için özellikle VGSC'leri, yeni ve kullanılabir terapötik hedef haline getirmiştir.



### 3. MATERİYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

Bu tez çalışmasında, 2012 ÷ 2014 yılları arasında, farklı zamanlarda Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ile Mehmet Akif Erman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne çeşitli genitouriner sistem rahatsızlıklarıyla başvuran hastalardan alınan prostat örnekleri kullanılmıştır. Biyopsi sonucunda teşhisi ve / veya evrelemesi uzman doktorlar tarafından yapılmış olan doku örnekleri,

- I- Normal prostat (n=4),
- II- Benign prostat hiperplazisi (BPH) (n=6),
- III- Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) (n=4),
- IV- Nonmetastatik prostat kanseri (n=5),ve
- V- Metastatik prostat kanseri (n=5),

olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Tez çalışması için gerekli etik kurul onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 15/04/2014 tarih ve 05/04 sayılı karar (EK-1) ile alınmıştır.

#### 3.2. Yöntem

##### 3.2.1. İmmünohistokimyasal boyama

VGSC proteinin belirlenebilmesi için; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ve Mehmet Akif Erman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı arşivlerinde bulunan parafine gömülmüş prostat doku örneklerinden 3 ÷ 4 µm kalınlığında kesitler alınmış ve streptavidin horse radish peroksidaz metodu ile immünohistokimyasal boyama yapılmıştır (Diss ve ark., 2005). Bu amaçla kesitler, pozitif yüklü lamlara yapıştırılmış ve bir gece (14 ÷ 16 sa) 56 °C'deki etüvde bekletilmiştir. İmmünohistokimyasal boyama prosedürü otomatik

immünohistokimya cihazında (Ventana, Roche, USA) yapılmıştır. Cihaz, iki aşamalı çalışma sistemine sahiptir. Birinci basamakta deparafinizasyon ve antijen geri kazanma işlemleri; ikinci basamakta ise antikor inkübasyonu, kromojen (diamino benzoik asit, DAB) ve zıya boya (Mayer hematoksilin) uygulanması işlemleri gerçekleştirilmiştir. Antijen geri kazanma sitrat tamponu içerisinde yapılmıştır. Primer antikor inkübasyonu için 1:200 oranında dilüe edilmiş Anti-Sodium channel Nav1.7 monoklonal antikor (Millipore, Merck, USA) kullanılmıştır. Antikora ait bilgiler Çizelge 3.1'de verilmiştir. Primer antikor inkübasyon süresi, 1 saat olarak uygulanmıştır. Cihaz çalışması bitirdikten sonra, lamalar, deterjanlı su ile 1-2 dakika yıkanmıştır. Artan alkol serisinden (her birisinde 1-2 dakika) geçirilip kurutulmuş ve ardından 1-2 dakika ksilol uygulanmış, balzam damlatılarak lamel ile kapatılmıştır. Pozitif kontrol olarak üretici firmanın önerisine göre seçen beyincik dokusu tercih edilmiştir. Negatif kontrol kesitlerine primer antikor uygulanmamıştır. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda uzman patolog gözetiminde analiz edilmiş ve fotoğrafları çekilmiştir.

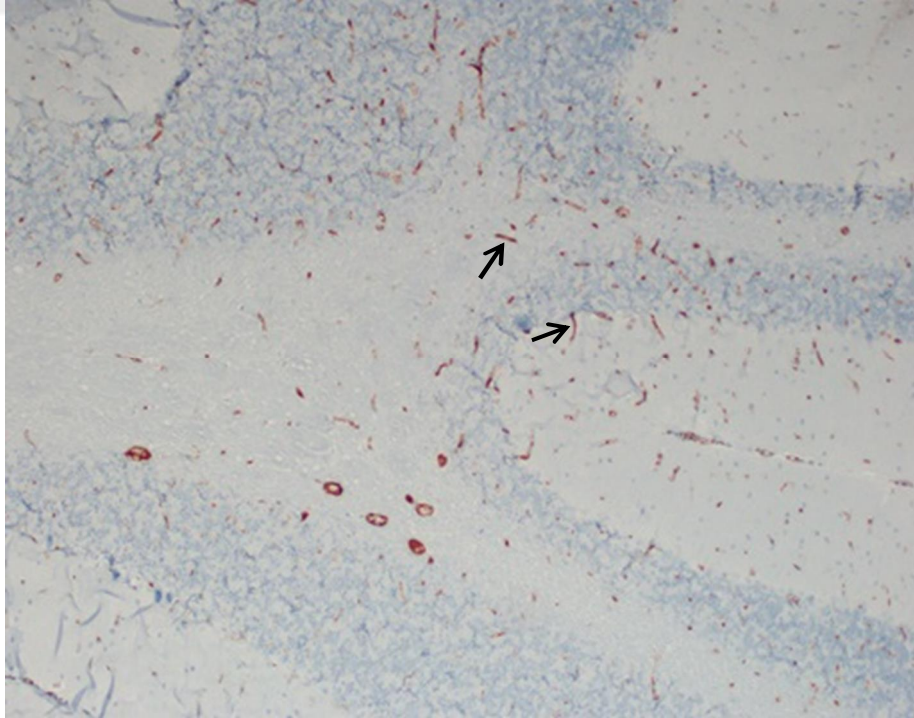
Çizelge 3.1. Antikora ait genel bilgiler

| Antikor                    | Klon       | Konsantrasyon | Üretici Firma | Pozitif Kontrol |
|----------------------------|------------|---------------|---------------|-----------------|
| Anti-Sodium channel Nav1.7 | Monoklonal | 1:400         | Millipore     | Seçen beyincik  |

#### 4. ARAĖTIRMA BULGULARI ve TARTIĖMA

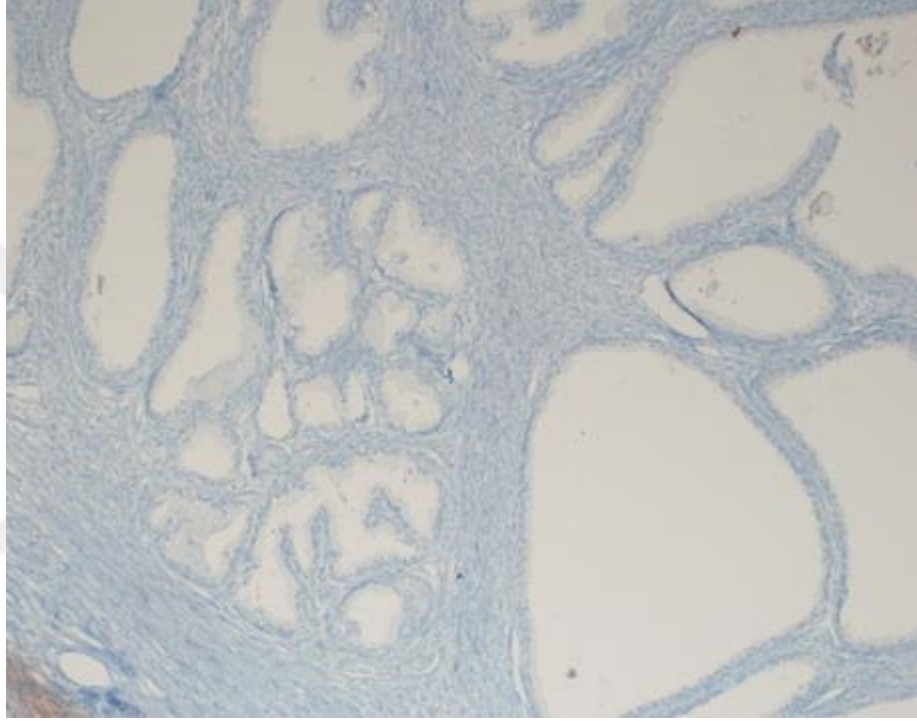
Bu Ćalıřma, Ülkemiz GüneydoĖu Anadolu Bölgesi ĖanĖurfa ilindeki Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi ile Mehmet Akif Ėan EĖitim ve Arağtırma Hastanesi'ne, 2012-2014 yĖllarĖarasında, ĆelĖitli genitoüriner sistem rahatsızlıklarĖile bağvuran hastalardan alınmĖ prostat dokusu örnekleri ile gerĖekleĖtirilmiřtir. Prostat doku örneklerinde, Nav1.7 monoklonal antikoru ile voltaj kapĖı sodyum kanallarĖı Ėıretleyerek kanal varlığının ve yoğunluğunun protein düzeyinde immünohistokiyasal olarak arağtışması amaçlanmĖtır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) (n=6), prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) (n=4), nonmetastatik prostat kanseri (n=5) ve metastatik prostat kanseri (n=5) dokularĖndan elde edilen bulgular normal prostat dokusu (n=4) ile karĖılaĖtırılmĖtır.

Pozitif kontrol olarak kullanĖılan seçan beyincik dokusu örneğinde VGSC'lerin bulunduğu bölgeler Ėekil 4.1'de görölmektedir.

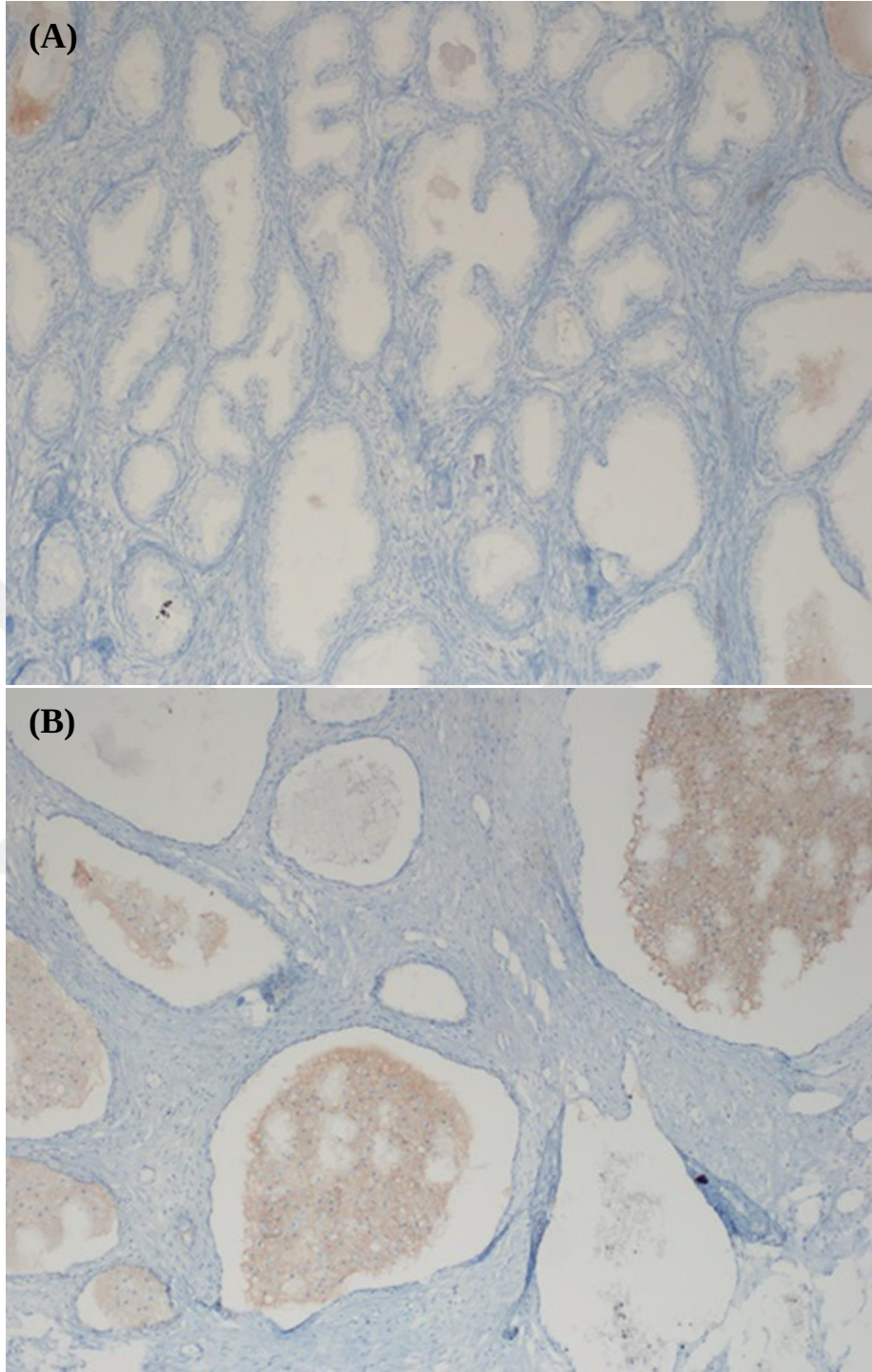


Ėekil 4.1. Seçan beyincik dokusunun görünüşü (pozitif kontrol) (Büyütme oranĖ 10x)

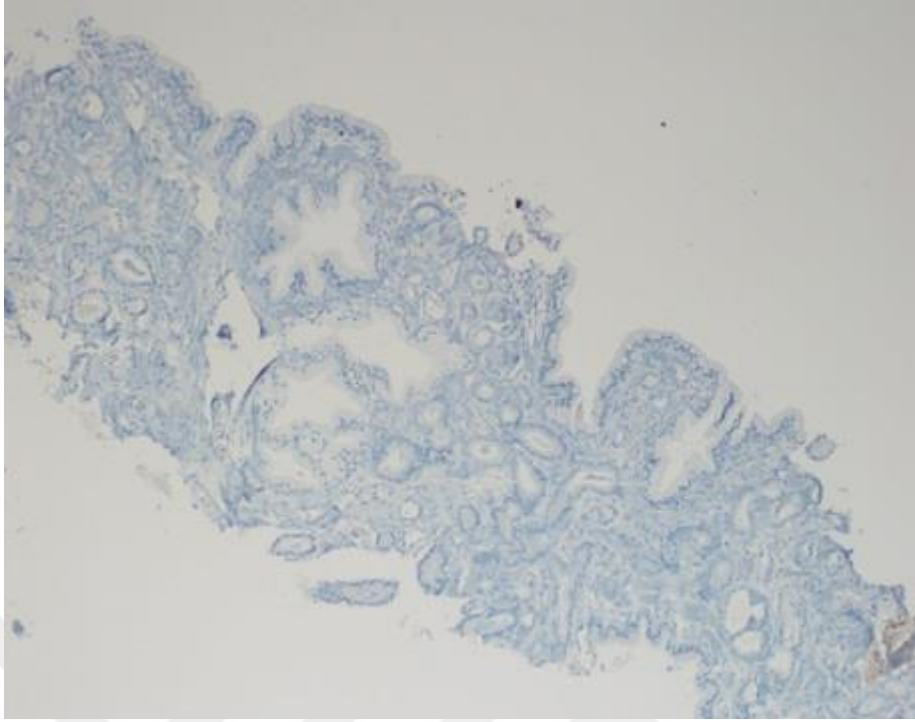
Pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında normal prostat dokusu ( ekil 4.2) ve benign prostat hiperplazili ( ekil 4.3.A,B) doku örneklerinin yanė sėra prostatik intraepitelyal neoplazili doku ( ekil 4.4), nonmetastatik prostat kanseri dokusu ( ekil 4.5) ve metastatik prostat kanseri ( ekil 4.6)  rneklerinde de dikkat çekici bir boyanma olmadığ   r lm  t r. VGSC er, insan prostat dokusunda Nav1.7 monoklonal antikoru ile immünohistokimyasal olarak gösterilememiştir.



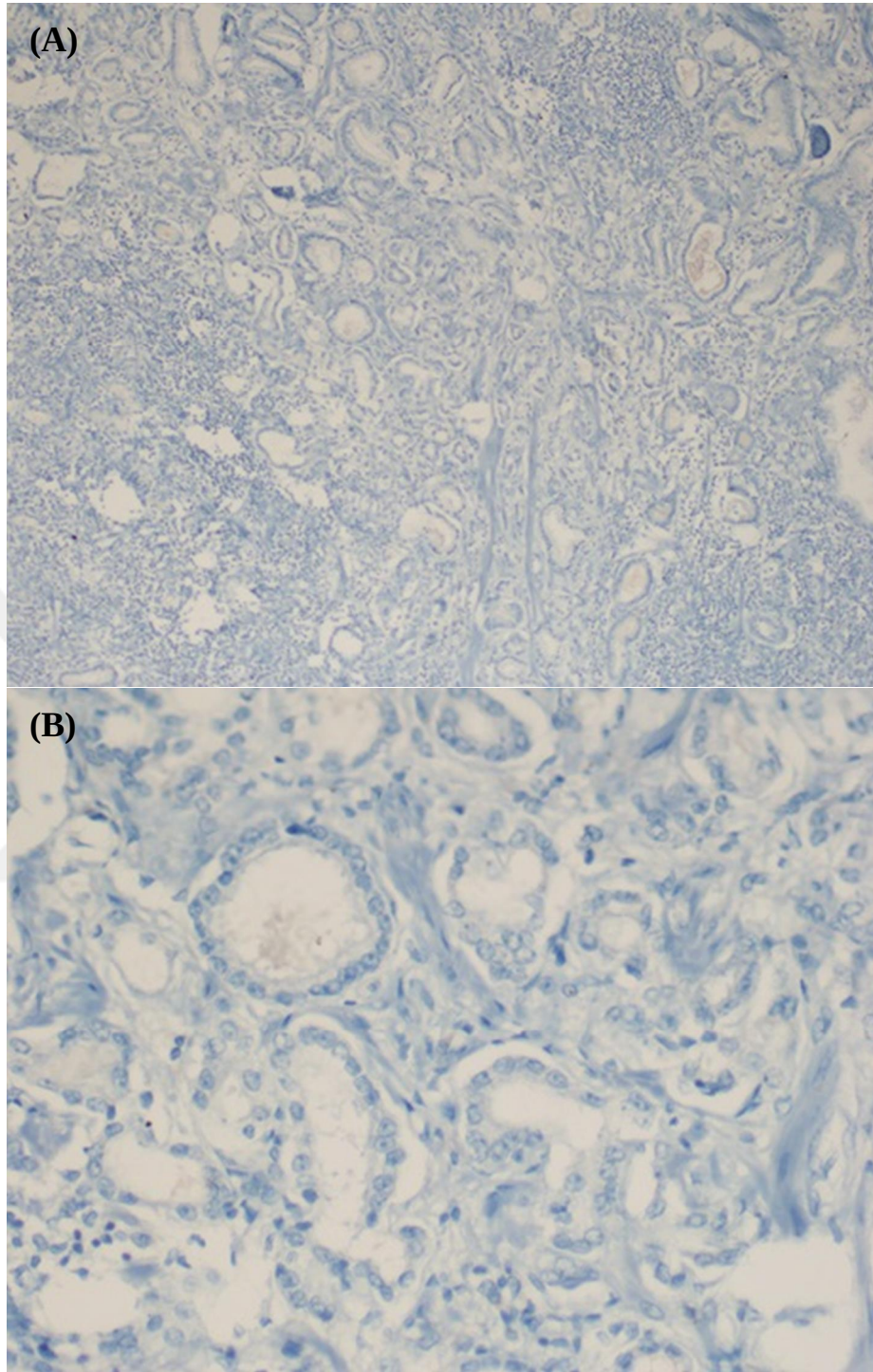
 ekil 4.2. Normal prostat dokusu (B y tme oranė 10x)



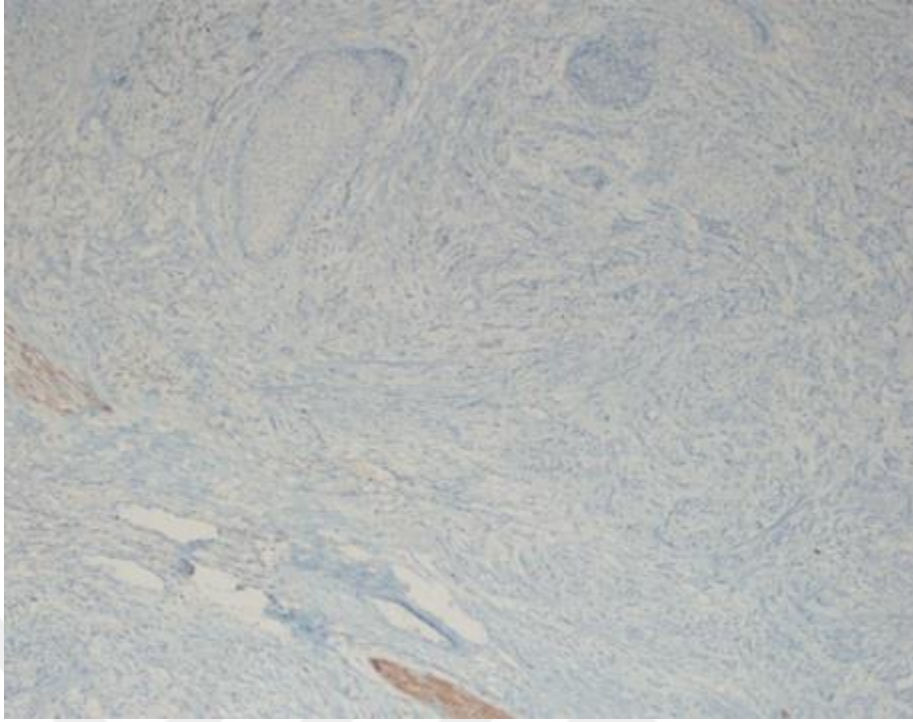
Ėekil 4.3. BPH histopatolojik görüntüsü (B y tme oran  10x)



Ėekil 4.4. Prostatik intraepitelyal neoplazi(PIN) histopatolojik görüntüsü (Büyütme oran  4x)



Ėekil 4.5. Prostat kanseri histopatolojik görüntüsü. [Büyütme oranı (A) 4x (B) 40x]



Ėekil 4.6. Metastatik Prostat kanseri histopatolojik görüntüsü (Büyütme oran  10x)

Felipe ve ark., (2012), kanser hücre proliferasyonunu düzenleyen voltaj kap   potasyum kanalları Kv1.3 ve Kv1.5 n tümörlerin malignansi derecesi için biyobelirteç olarak kullan labileceklerini önermiştir. Palmieri ve arkadaşlarının 2012 de yaptıkları  al maya atıfta bulunan Rao ve ark., (2015), voltaj kap   kalsiyum kanal  CACNA2D3 n  meme kanserinde metastaz gelişme riski için biyobelirteç aday  olabileceğini ifade etmektedir. Günümüze dek yapılan çok sayıda  al ma ile prostat, meme, kolon, glioma gibi  el itli kanser tiplerinde özellikle metastatik sürecin ba lamas  ve ilerlemesinde VGSC lerin katk  n  bulunduğu gösterilmiştir (Laniado ve ark., 1997; Anderson ve ark., 2003; Preussat ve ark., 2003; Fraser ve ark., 2005; Fiske ve ark., 2006). Voltaj kap   sodyum kanallar n , kanser hücrelerinin metastatik potansiyelinde kuvvetlendirici bir etkiye sahip olduğunu gösteren  al malar n sonuçları hücresel uyar abilirlik (CELEX) hipotezini do urmu tur. Bu hipoteze göre, metastaz n ba lamas nda VGSC ekspresyonu artmaktadır. Bunun sonucunda güçlü metastatik karsinoma hücreleri uyar abilir hale gelmekte ve bu membran uyar abilirli i, kanser hücrelerini hiperaktif ve invazif yaparak metastaz  desteklemektedir (Djamgoz, 2014). Diss ve ark. (2001), yüksek metastatik özellikteki insan ve s  an prostat kanseri hücrelerinin (PC-3 ve MAT-

LyLu) zayıf metastatik olanlara (LNCaP ve AT-2) oranla daha fazla VGSC (özellikle *SCN9A*) eksprese ettiğini göstermişlerdir. Araştırmacılar, *ex vivo* olarak da benzer sonuçlara ulaşmışlar, *SCN9A* gen ekspresyonunu ileri evre prostat kanseri hastalarına ait prostat dokularında normal prostat dokusundan daha yüksek (yaklaşık 20 kat) bulmuşlardır (Diss ve ark., 2005). Biriken kanılar, VGSClerin hem metastazların önlenmesi için yeni ve önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini hem de tarama ve teşhis amacıyla biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, normal prostatın yanı sıra benign prostat hiperplazisi, prostatik intraepitelyal neoplazi, non-metastatik prostat kanseri ve metastatik prostat kanseri teşhisi konulmuş prostat örneklerinde de voltaj kapalı sodyum kanalının varlığı protein düzeyinde immünohistokimyasal olarak gösterilememiştir. Ancak bu sonuçlar, normal prostat dokusunda ve hasta örneklerinde VGSClerin bulunmadığını kesin olarak söylemez; çünkü VGSClerin Ü alt ünitesini kodlayan 10 farklı gen bulunmaktadır (Goldin, 2002). Farklı Gleason skoruna sahip insan prostat kanseri doku örneklerinde VGSCleri kodlayan başka bir gen olan *SCN10A* (Nav1.8) varlığını immünohistokimyasal yöntemle araştırdığımız bir çalışmada; Nav1.8'e karşı üretilmiş antikor ile yapılan işaretleme sonucunda, boyanma yoğunluğundaki artış, artan Gleason skoru ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Böylece Nav1.8'in bir biyobelirteç aday ve aynı zamanda yeni bir tedavi hedefi seçeneği olabileceği önerilmiştir (Suy ve ark., 2012). Bölgesel ve eşsal farklılıkları göz önüne aldığımızda çalışmalarımız, diğer VGSC antikorlarıyla sürdürülmesi ve bulgularımızın moleküler tekniklerle konfirme edilmesi planlanmaktadır.

## 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, Lânlâurfa ilinde bulunan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanelerine 2012-2014 yılları arasında çeşitli genitoüriner sistem rahatsızlıkları ile başvuran hastalardan alınan prostat dokusu örneklerinde voltaj bağımlı sodyum kanal varlığı ve yoğunluğunun araştırılması amaçlanmıştır. Hastalardan alınan ve ilgili hastanelerin Patoloji arşivlerinde bulunan parafine gömülmüş prostat dokusu örneklerinden alınan kesitler Nav1.7 monoklonal antikoruna iletilenerek VGSCler protein düzeyinde immünohistokimyasal olarak araştırılmıştır.

Çalışma sonucunda, pozitif kontrol olarak kullanılan sıçan beyincik dokusu dâhilindeki prostat doku örneklerinin hiçbirisinde (normal prostat, benign prostat hiperplazisi, prostatik intraepitelyal neoplazi, non-metastatik prostat kanseri ve metastatik prostat kanseri) voltaj bağımlı sodyum kanalı varlığına Nav1.7 antikoruna ile immünohistokimyasal olarak gösterilememiştir. Ancak VGSClerin 5 alt ünitesini kodlayan 10 farklı gen bulunduğu için çalışmamız, diğer VGSC antikorlarıyla sürdürülmesi ve bulguların diğer moleküler tekniklerle konfirme edilmesi planlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- ANDERSON, J. D., HANSEN, T. P., LENKOWSKI, P. W., WALLS, A. M., CHOUDHURY, I. M., SCHENCK, H. A., FRIEHLING, M., HOLL, G. M., PATEL, M. K., SIKES, and BROWN, M. L. A., 2003. Epidermal growth factor potentiates in vitro metastatic behaviour of human prostate cancer PC-3M cells: involvement of voltage-gated sodium channel. *Molecular Cancer*, 1149-1154.
- ABRIEL, H. and ZAKLYAZMINSKAYA, E.V., 2013. Cardiac channelopathies: genetic and molecular mechanisms. *Gene*, 517(1): 1-11.
- ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K. and WALTER, P., 2008. Hücrenin Moleküler Biyolojisi. 4. Baskı Çeviri Editörleri; BUYRU, N., DALAY, N., ÖZGÜÇ, M., ÖZTÜRK, M. ve SAKIZLI, M., Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Yayınları 1463s.
- ALEXANDER, S.P.H., KELLY E, MARRION, N.V., PETERS, J.A., FACCENDA, E., HARDING, S.D., PAWSON, A.J., SHARMAN, J.L., SOUTHAN, C., BUNEMAN, O.P., CIDLOWSKI, J.A., CHRISTOPOULOS, A., DAVENPORT, A.P., FABBRO, D., SPEDDING, M., STRIESSNIG, J. and DAVIES, J.A., 2017. CGTP Collaborators. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18: Overview. *Br J Pharmacol.*, 174 Suppl 1: S1-S16.
- AL-MARHOON, M. S., 2008. Is there a role for Helicobacter pylori infection in urological diseases? *Urology Journal*, 5(3): 139-143.
- AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS), 2016. Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. [online]. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8795.00.pdf>. [Ziyaret tarihi: 03/03/2018].
- ASHCROFT, F. M., 2006. From molecule to malady. *Nature*, 440 (23): 440-447.
- BECH-HANSEN, N. T., NAYLOR, M. J., MAYBAUM, T. A., PEARCE, W. G., KOOP, B., FISHMAN, G. A., METS, M., MUSARELLA, M. A., and BOYCOTT, K. M., 1998. Loss-of-function mutations in a calcium-channel  $\alpha_1$ -subunit gene in Xp11.23 cause incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nature Genet.*, 19: 264-267.
- BENNETT, E. S., SMITH, B. A. and HARPER, J. M. 2004. Voltage-gated  $\text{Na}^+$  channels confer invasive properties on human prostate cancer cells. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 447: 908-914.
- BLACK, J. A. and WAXMAN, S. G., 2013. Noncanonical roles of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 80(2): 280-291.
- BONKHOF, H. and REMBERGER, K., 1998. Morphogenetic concepts of normal and abnormal growth in the human prostate. *Virchows Arch.*, 433: 195-202.
- BRACKENBURY, W. J. and DJAMGOZ, M. B., 2006. Activity-dependent regulation of voltage-gated  $\text{Na}^+$  channel expression in Mat-LyLu rat prostate cancer cell line. *J Physiol.*, 573(2): 343-356.
- BRACKENBURY, W. J., CHIONI, A. M., DISS, J. K. J. and DJAMGOZ, M. B., 2007. The neonatal splice variant of Nav1.5 potentiates in vitro invasive behaviour of MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.*, 101: 149-160.

- BRACKENBURY, W. J. and ISOM, L. L., 2011. Na channel • subunits: overachievers of the ion channel family. *Frontiers in Pharmacology*, 2: 53.
- BRACKENBURY, W.J., 2012. Voltage-gated sodium channels and metastatic disease. *Channels (Austin)*. 2012 Sep-Oct;6(5):352-61. doi: 10.4161/chan.21910. Epub
- BUBENDORF, L., SCHOPFER, A., WAGNER, U., SAUTER, G., MOCH, H., WILLI, N., GASSER, T. C. and MIHATSCH, M. J., 2000. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.*, 31: 578ñ583.
- CANADIAN CANCER SOCIETY, 2018. The prostate. [online], <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/prostate/prostate-cancer/the-prostate/?region=mb>. [Ziyaret tarihi: 02/03/2018].
- CARRITHERS, M. D., CHATTERJEE, G., CARRITHERS, L. M., OFFOHA, R., IHEAGWARA, U., RAHNER, C. and WAXMAN, S. G., 2009. Regulation of podosome formation in macrophages by a splice variant of the sodium channel SCN8A. *Journal of Biological Chemistry*, 284(12): 8114-8126.
- CATTERALL, W. A., 1995. Structure and Function of Voltage Gated Ion Channels. *Annual Review of Biochemistry*, 64: 493-531.
- CATTERALL, W. A., 2000. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 26(1): 13-25.
- CATTERALL, W. A., 2011. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harbor Perspective Biol.*, 3: a003947
- CATTERALL, W. A., PEREZ-REYES, E., SNUTCH, T. P. and STRIESSNIG, J., 2017. Voltage-gated calcium channels, introduction. [online] IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=80>. [Ziyaret tarihi: 28/02/2018].
- CATTERALL, W. A., ALDRICH, R., ATTALI, B. BECIROVIC, E., BIEL, M., CHANDY, K. G., et al., 2018. Voltage-gated ion channels. [online] IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=696>. [Ziyaret tarihi: 28/02/2018].
- CHERUBINI, A., TADDEI, G.L., CROCIANI, O., PAGLIERANI, M., BUCCOLIERO, A. M., FONTANA, L., NOCI, I., BORRI, P., BORRANI, E., GIACHI, M., BECCHETTI, A., ROSATI, B., WANKE, E., OLIVOTTO, M. and ARCANGELI, A., 2000. HERG potassium channels are more frequently expressed in human endometrial cancer as compared to non-cancerous endometrium. *Br. J. Cancer*, 83: 1722ñ1729.
- CHIONI, A. M., BRACKENBURY, W. J., CALHOUN, J. D., ISOM, L. L. and DJAMGOZ, M. B. A., 2009. A novel adhesion molecule in human breast cancer cells: Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel • subunit. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41: 1216ñ1227.
- CLARE, J. J., TATE, S. N., NOBBS, M. and ROMANOS, M. A., 2000. Reviews Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets. *Therapeutic*

- Focus, 5 (11): 506-520.
- CONNOLLY, C. N. and WAFFORD, K. A., 2004. The Cys-loop superfamily of ligand-gated ion channels: the impact of receptor structure on function. *Biochem Soc Trans.*, 32(3): 529-534.
- CRILL, W. E., 1996. Persistent sodium current in mammalian central neurons. *Annual Review of Physiology*, 58(1): 349-362.
- DE MARZO, A. M., MARCHI, V. L., EPSTEIN, J. I. and NELSON, W. G., 1999. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *The American Journal of Pathology*, 155(6): 1985-1992.
- DE MARZO, A. M., PLATZ, E. A., SUTCLIFFE, S., XU, J., GRÖNBERG, H., DRAKE, C. G. and NELSON, W. G., 2007. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7(4): 256-269.
- DISS, J. K. J., ARCHER, S. N., HIRANO, J., FRASER, S. P. and DJAMGOZ, M. B. A., 2001. Expression profiles of voltage-gated Na<sup>+</sup> channel  $\alpha$ -subunit genes in rat and human prostate cancer cell lines. *The Prostate*, 48: 165-178.
- DISS, J. K. J., FRASER, S. P. and DJAMGOZ, M. B. A., 2004. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channels: multiplicity of expression, plasticity, functional implications and pathophysiological aspects, *European Biophysics Journal*, 33: 180-193.
- DISS, J. K. J., STEWART, D., PANI, F., FOSTER, C. S., WALKER, M. M., PATEL, A., and DJAMGOZ, M. B., 2005. A potential novel marker for human prostate cancer: voltage-gated sodium channel expression in vivo. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 8(3): 266-273.
- DJAMGOZ, M. B., MYCIELSKA, M., MADEJA, Z., FRASER, S. P. and KOROHOODA, W., 2001. Directional movement of rat prostate cancer cells in direct-current electric field: involvement of voltage-gated Na<sup>+</sup> channel activity. *Journal of Cell Science*, 114(14): 2697-2705.
- DJAMGOZ, M. B. A., 2014. Biophysics of Cancer: Cellular Excitability (óCELEXó) Hypothesis of Metastasis. *J Clin Exp Oncol.*, S1: 005.
- FAIRHURST, C., WATT, I., MARTIN, F., BLAND, M. and BRACKENBURY, W. J., 2015. Sodium channel-inhibiting drugs and survival of breast, colon and prostate cancer: a population-based study. *Scientific Reports*, 5: 16758.
- FELIPE, A., BIELANSKA, J., COMES, N., VALLEJO, A., ROIG, S., RAMÓN, Y., CAJAL, S., and FERRERES, J. C., 2012. Targeting the voltage-dependent K<sup>+</sup> channels Kv1. 3 and Kv1. 5 as tumor biomarkers for cancer detection and prevention. *Current Medicinal Chemistry*, 19(5): 661-674.
- FIGUEROA, J. A., DE RAAD, S., TADLOCK, L., SPEIGHTS, V. O. and RINEHART, J. J., 1998. Differential expression of insulin-like growth factor binding proteins in high versus low gleason score prostate cancer. *The Journal of Urology*, 159(4): 1379-1383.
- FISKE, J. L., FOMIN, V. P., BROWN, M. L., DUNCAN, R. L. and SIKES, R. A., 2006. Voltage-sensitive ion channels and cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 25: 493-500.
- FOSTER, C. S., CORNFORD, P., FORSYTH, L., DJAMGOZ, M. B. A. and KE, Y.,

1999. The cellular and molecular basis of prostate cancer, *British Journal of Urology*, 83: 171-194.
- FOSTER, C. S., DODSON, A., KARAVANA, V., SMITH, P. H. and KE, Y., 2002. Prostatic stem cells. *Journal of Pathology*, 197: 551-565
- FRASER, S. P., DING, Y., LIU, A., FOSTER, C. S. and DJAMGOZ, M. B. A., 1999. Tetrodotoxin suppresses morphological enhancement of the metastatic MAT-LyLu rat prostate cancer cell line. *Cell and Tissue Research*, 295: 505-512.
- FRASER, S. P., SALVADOR, V., MANNING, E. A., MIZAL, J., ALTUN, S. and RAZA, M. 2003. Contribution of functional voltage-gated Na<sup>+</sup> channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: I. lateral motility. *Journal of Cellular Physiology*, 195: 479-487.
- FRASER, S. P., DISS, J. K. J., LLOYD, L. J., PANI, F., CHIONI, A. M., GEORGE, A. J. and DJAMGOZ M. B., 2004. T-lymphocyte invasiveness: control by voltage-gated Na<sup>+</sup> channel activity. *FEBS Lett.*, 569: 191-194.
- FRASER, S. P., DISS, J. K. J., CHIONI, A. M., MYCIELSKA, M. E., PAN, H., YAMACI, R. F., PANI, F., SIWY, Z., KRASOWSKA, M., GRZYWNA, Z., BRACKENBURY, W. J., THEODOROU, D., KOYUTURK, M., KAYA, H., BATTALOĞLU, E., TAMBURRO DE BELLA, M., SLADE, M.J., TOLHURST, R., PALMIERI, C., JIANG, J., LATCHMAN, D. S., COOMBES, R. C. and DJAMGOZ, M. B. A., 2005. Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. *Clinical Cancer Research*, 11(15): 5381-5389.
- FULGENZI, G., GRACIOTTI, L., FARONATO, M., SOLDVIERI, M. V., MICELI, F., AMOROSOC, S., ANNUNZIATO, L., PROCOPIO, A. and TAGLIALATELA, M., 2006. Human neoplastic mesothelial cells express voltage-gated sodium channels involved in cell motility. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38: 1146-1159.
- GAO, R., SHEN, Y., CAI, J., LEI, M. and WANG, Z., 2010. Expression of voltage-gated sodium channel subunit in human ovarian cancer. *Oncology Reports*, 23: 1293-1299.
- GEORGE, A. L., 2005. Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(8): 1990-1999.
- GILLET, L., ROGER, S., BESSON, P., LECAILLE, F., GORE, J., BOUGNOUX, P. and LE GUENNEC, J. Y., 2009. Voltage-gated sodium channel activity promotes cysteine cathepsin-dependent invasiveness and colony growth of human cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 284(13): 8680-8691.
- GOLDIN, A. L., 2002. Evolution of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels. *The Journal of Experimental Biology*, 205: 575-584.
- GOLDIN, A. L., BARCHI, R. L., CALDWELL, J. H., HOFMANN, F., HOWE, J. R., HUNTER, J. C., KALLEN, R. G., MANDEL, G., MEISLER, M. H., NETTER, Y. B., NODA, M., TAMKUN, M. M., WAXMAN, S. G., WOOD, J. N. and CATTERALL, W. A., 2000. Nomenclature of Voltage-Gated Sodium Channels. *Neuron*, 28: 365-368.
- GRIMES, J. A., FRASER, S. P., STEPHENS, G. J., DOWNING, J. E. G.,

- LANIADO, M. E., FOSTER, C. S., ABEL, P. D. and DJAMGOZ, M. B. A., 1995. Differential expression of voltage-activated Na<sup>+</sup> currents in two prostatic tumour cell lines: contribution to invasiveness in vitro. *FEBS Letters*, 369: 290-294.
- GUTMAN, G. A., CHANDY, K. G., GRISSMER, S., LAZDUNSKI, M., MCKINNON, D., PARDO, L. A., ROBERTSON, G. A., RUDY, B., SANGUINETTI, M. C., STÜHMER, W. and WANG, X., 2005. International union of pharmacology. LIII. nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev*, 57: 473-508.
- HANAHAN, D. and WEINBERG, R. A., 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100: 57-70.
- HERNANDEZ-PLATA, E., ORTIZ, C. S., MARQUINA-CASTILLO, B., MEDINA-MARTINEZ, I., ALFARO, I., BERUMEN, J., RIVERA, M. and GOMORA, J. C., 2011. Overexpression of Nav1.6 channels is associated with the invasion capacity of human cervical cancer. *Inter Journal of Cancer*, 130(9): 2013-2023.
- HGNC HUGO Gene Nomenclature Committee, 2018a. Gene Family: Sodium voltage-gated channels (SCN). [online] <http://www.genenames.org/cgi-bin/genefamilies/set/184>, [Ziyaret tarihi: 15 Mart 2018].
- HGNC HUGO Gene Nomenclature Committee, 2018b. Symbol Report: SCN7A. [online] [https://www.genenames.org/cgi-bin/gene\\_symbol\\_report?hgnc\\_id=HGNC:10594](https://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=HGNC:10594), [Ziyaret tarihi: 15 Mart 2018].
- HGNC HUGO Gene Nomenclature Committee, 2018c. Gene Family: Sodium voltage-gated channel beta subunits. [online] <https://www.genenames.org/cgi-bin/genefamilies/set/1204>, [Ziyaret tarihi: 15 Mart 2018].
- HILLE, B., 2001. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd, Ed. Sinauer Associates Inc. 847s.
- HOUSE, C. D., VASKE, C. J., SCHWARTZ, A. M., OBIAS, V., FRANK, B., LUU, T., et al., 2010. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel SCN5A is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion. *Cancer Res.*, 70: 6957-6967.
- IARC, 2018. Cancer today. [online], <http://gco.iarc.fr/today/home>. [Ziyaret tarihi: 15 Mart 2018].
- ISOM, L.L., 2001. Sodium Channel • Subunits: Anything but Auxiliary, *Neuroscientist*, 7(1): 42-54.
- İNCİ O., 1995. *Ürogenital Tümörler*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 186s.
- JEAN-YVES, L. G., HALIMA, O.-A., OLIVIER, S., PIERRE, B., AHMED, A. and CHRISTOPHE, V., 2007. Voltage-gated ion channels, new targets in anti-cancer research. *Recent Patents on Anti-cancer Drug Discovery*, 2: 189-202.
- JU, Y. K., SAINT, D. A. and GAGE, P. W., 1996. Hypoxia increases persistent sodium current in rat ventricular myocytes. *The Journal of Physiology*, 497(2): 337-347.
- JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J. and KELLEY, R. O., 1998. *Temel Histoloji*, 8. Baskı Çeviri editörü: Yener Aytekin, Barış Kitabevi, İstanbul, 975-95331-2-X.
- KALLIONIEMI, O. P. and VISAKORPI, T., 1996. Genetic basis and clonal

- evolution of human prostate cancer. *Advances in Cancer Research*, 68: 226-255
- KONDRATSKYI, A., KONDRATSKA, K., SKRYMA, R. and PREVARSKAYA, N., 2015. Ion channels in the regulation of apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1848: 2532-2546.
- KRASOWSKA, M., GRZYWNA, J. Z., MYCIELSKA, M. E. and DJAMGOZ, M. B. A., 2004. Patterning of endocytic vesicles and its control by voltage-gated  $\text{Na}^+$  channel activity in rat prostate cancer cells: fractal analysis. *European Biophysics Journal*, 33: 535-542.
- KRASOWSKA, M., GRZYWNA, Z.J., MYCIELSKA, M.E. and DJAMGOZ, M.B.A., 2009. Fractal analysis and ionic dependence of endocytotic membrane activity of human breast cancer cells. *Eur Biophys J*, 38: 1115-1125.
- KUANG, Q., PURHONEN, P. and HEBERT, H., 2015. Structure of potassium channels. *Cellular and molecular life sciences*, 72(19): 3677-3693.
- KULLMANN, D. M. and HANNA, M. G., 2002. Neurological disorders caused by inherited ion-channel mutations. *Lancet Neurol*, 1(3): p. 157-166.
- KUMAR, V., ABBAS, A. K. and ASTER, J. C., 2015. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (Ninth edition.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 265-340.
- KUNZELMANN, K., 2005. Ion channels and cancer. *The Journal of Membrane Biology*, 205: 159-173.
- LANG, F., FÖLLER, M., LANG, K.S., LANG, P.A., RITTER, M., GULBINS, E., VERENINOV, A. and HUBER, S.M., 2005. Ion channels in cell proliferation and apoptotic cell death. *The Journal of Membrane Biology*, 205: 147-157.
- LANIADO, M.E., FRASER, S.P. and DJAMGOZ, M.B.A., 2001. Voltage-gated  $\text{K}^+$  channel activity in human prostate cancer cell lines of markedly different metastatic potential: Distinguishing characteristics of PC-3 and LNCaP cells. *Prostate*, 45: 1-15.
- LANIADO, M.E., LALANI, E-N., FRASER, S.P., GRIMES, J.A., BHANGAL, G., DJAMGOZ, M.B.A. and ABEL, P.D., 1997. Expression and functional analysis of voltage-activated  $\text{Na}^+$  channels in human prostate cancer cell lines and their contribution to invasion in vitro. *American Journal of Pathology*, 150(4): 1213-1221
- LASTRAIOLI, E., GUASTI, L., CROCIANI, O., POLVANI, S., HOFMANN, G., WITCHEL, H., BENCINI, L., CALISTRI, M., MESSERINI, L., SCATIZZI, M., MORETTI, R., WANKE, E., OLIVOTTO, M., MUGNAI, G. and ARCANGELI, A., 2004. *herg1* gene and *HERG1* protein are overexpressed in colorectal cancers and regulate cell invasion of tumor cells. *Cancer Res.*, 64: 606-611.
- LEHMANN-HORN, F. and JURKAT-ROTT, K., 1999. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev*, 79(4): 1317-72.
- MACKINNON, R., 2003. Potassium channels. *FEBS Letters*, 555(1): 62-65.
- MYCIELSKA, M. E., FRASER, S. P., SZATKOWSKI, M. and DJAMGOZ, M. B. A., 2003. Contribution of functional voltage-gated  $\text{Na}^+$  channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: II. Secretory membrane activity. *Journal of Cellular*

- Physiology, 195: 461-469.
- MYCIELSKA, M. E., KRASOWSKA, M., GRZYWNA, Z. and DJAMGOZ, M. B. A., 2005. Endogenous and exogenous citrate transport and release in prostatic preparations: semi-polarized two-dimensional cultures of human PNT2-C2 cells and isolated tubules and segments of rat prostate. *The Prostate*, 65: 88-99.
- NAKAJIMA, T., KUBOTA, N., TSUTSUMI, T., OGURI, A., IMUTA, H., JO, T., OONUMA, H., SOMA, M., MEGURO, K., TAKANO, H., NAGASE, T. and NAGATA, T., 2009. Eicosapentaenoic acid inhibits voltage-gated sodium channels and invasiveness in prostate cancer cells. *Br J Pharmacol.*, 156(3): 420-431.
- NANDANA, S. and CHUNG, L. W. K., 2014. Prostate cancer progression and metastasis: potential regulatory pathways for therapeutic targeting. *Am J Clin Exp Urol.*, 2(2): 92-101.
- NELSON, M., YANG, M., MILLICAN-SLATER, R. and BRACKENBURY, W. J., 2015. Nav1.5 regulates breast tumor growth and metastatic dissemination in vivo. *Oncotarget*, 6: 32914-32929.
- NELSON, W. G., DE MARZO, A. M. and ISAACS W. B., 2003. Prostate cancer. *N Engl J Med.*, 349: 366-381.
- ONGANER, P. U. and DJAMGOZ, M. B., 2005. Small-cell lung cancer (human): potentiation of endocytic membrane activity by voltage-gated Na<sup>+</sup> channel expression in vitro. *J. Membr. Biol.*, 204: 67-75.
- ONGANER, P. and DJAMGOZ, M.B.A., 2007. Epidermal growth factor potentiates in vitro metastatic behaviour of human prostate cancer PC-3M cells: involvement of voltage-gated sodium channel, *Molecular Cancer*, 6:76.
- ONKAL, R. and DJAMGOZ, M. B. A., 2009. Molecular pharmacology of voltage-gated sodium channel expression in metastatic disease: Clinical potential of neonatal Nav1.5 in breast cancer. *Eur J Pharmacol.*, 625(1-3): 206-219.
- ÖZGÖK, Y., 2018. Prostat kanseri patolojisi. [online]. <http://www.yasarozygok.com/uzmanlik/uroonkoloji/prostat-kanseri/> [Ziyaret tarihi: 03/03/2018].
- PALMER, C.P., MYCIELSKA, M. E., BURCU, H., OSMAN, K., COLLINS, T., BECKERMAN, R., PERRETT, R., JOHNSON, H., AYDAR, E. and DJAMGOZ, M. B. A., 2008. Single cell adhesion measuring apparatus (SCAMA): application to cancer cell lines of different metastatic potential and voltage-gated Na<sup>+</sup> channel expression. *European Biophysics Journal*, 37: 359-368.
- PATEL, A. R. and KLEIN, E. A., 2009. Risk factors for prostate cancer. *Natural Clinical Practice Urology*, 6 (2): 87-95.
- PATEL, F. and BRACKENBURY, W. J., 2015. Dual roles of voltage-gated sodium channels in development and cancer. *Int J Dev Biol.* 59(7-9): 357-366.
- PIETROBON, D. and STRIESSNIG, J., 2003. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*, 4: 386-398.
- PILLOZZI, S., BRIZZI, M. F., BALZI, M., CROCIANI, O., CHERUBINI, A., GUASTI, L., BARTOLOZZI, B., BECCHETTI, A., WANKE, E., BERNABEI, P. A., OLIVOTTO, M., PEGORARO, L. and ARCANGELI, A., 2002. HERG potassium channels are constitutively

- expressed in primary human acute myeloid leukemias and regulate cell proliferation of normal and leukemic hemopoietic progenitors. *Leukemia*, 16: 1791-1798.
- POLLARD, T. D. and EARNSHAW, W. C., 2004. *Cell Biology*, 1st ed., Saunders, USA, 0-7216-33609
- PREUSSAT, K., BEETZ, C., SCHREY, M., KRAFT, R., WOLFL, S., KALFF, R. and PATT, S., 2003. Expression of voltage-gated potassium channels Kv1.3 and Kv1.5 in human gliomas. *Neurosci. Lett.*, 346: 33-36.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G. J. and FITZPATRICK, D., 2001. Editors. *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10799/>
- PUTZI, M. J. and DE MARZO, A. M., 2000. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*, 56(5): 828-832.
- RAO, V.R., PEREZ-NEUT, M., KAJA S. and GENTILE, S., 2015. Voltage-Gated Ion Channels in Cancer Cell Proliferation. *Cancers*, 7: 849-875.
- RAZIK, M. A., and CIDLOWSKI, J. A. 2002. Molecular interplay between ion channels and the regulation of apoptosis. *Biological Research*, 35: 203-207.
- REITER, R. E. and DE KORNION, J. B., 2005. Prostat kanserinin epidemiyolojisi, etiyolojisi ve önlenmesi. Çeviri: Anafarta K, Yaman Ö, ed. Campbell Üroloji. 1 Baskı İstanbul, Günel Kitapevi, 3003-4.
- RITCHIE, C. K., ANDREWS, L. R., THOMAS, K. G., TINDALL, D. J. and FITZPATRICK, L. A., 1997. The effects of growth factors associated with osteoblasts on prostate carcinoma proliferation and chemotaxis: Implications for the development of metastatic disease. *Endocrinology*, 138 (3): 1145-1149.
- ROGER, S., BESSON, P. and LE GUENNEC, J. Y., 2003. Involvement of novel fast inward sodium current in the invasion capacity of a breast cancer cell line. *Biochim. Biophys. Acta*, 1616: 107-111.
- ROGER, S., ROLLIN, J., BARASCU, A., BESSON, P., RAYNAL, P. I., IOCHMANN, S., LEI, M., BOUGNOUX, P., GRUEL, Y. and LE GUENNEC, J. Y., 2007. Voltage-gated sodium channels potentiate the invasive capacities of human non-small-cell lung cancer cell lines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 39: 774-786.
- SCHER, H.I., SCARDINO, P.T. and ZELEFSKY, M.J., 2015. Cancer of the prostate. DEVITA, VT J.R., LAWRENCE, T.S. and ROSENBERG, S.A., 2015. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. (10th Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 68: pp. 932-980.
- SCHULZ, D. J., TEMPORAL, S., BARRY D. M. and GARCIA, M. L., 2008. Mechanisms of voltage-gated ion channel regulation: from gene expression to localization. *Cell. Mol. Life Sci.*, 65: 2215 - 2231.
- SHEN, M. M. and ABATE-SHEN, C., 2010. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes & development*, 24(18): 1967-2000.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D. and JEMAL, A., 2018. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 68: 7-30.

- SMITH, P., RHODES, N. P., SHORTLAND, A. P., FRASER, S. P., DJAMGOZ, M. B. A., KE, Y. and FOSTER, C. S., 1998. Sodium channel protein expression enhances the invasiveness of rat and human prostate cancer cells. *FEBS Letters*, 423: 19-24.
- SPLAWSKI, I., TIMOTHY, K. W., SHARPE, L. M., DECHER, N., KUMAR, P., BLOISE, R., and TAGER-FLUSBERG, H., 2004. Cav1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*, 119(1): 19-31.
- SPLAWSKI, I., TIMOTHY, K. W., DECHER, N., KUMAR, P., SACHSE, F. B., BEGGS, A. H., SANGUINETTI, M. C. and KEATING, M. T., 2005. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102: 8089-8096.
- STEWART, B.W. and WILD, C.P., 2014. World Cancer Report 2014. Lyon: WorldHealth Organization; IARC Nonserial Publication, 632s.
- STROM, T. M., NYAKATURA, G., APFELSTEDT-SYLLA, E., HELLEBRAND, H., LORENZ, B., WEBER, B. H. and SAUER, C., 1998. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nature Genetics*, 19(3): 260-263.
- STUART, J. M. and LEE, N. H., 2010. Voltage-gated Na<sup>+</sup> channel SCN5A is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion. *Cancer Research*, 70(17): 6957-6967.
- SUY, S., HANSEN, T. P., AUTO, H. D., KALLAKURY, B. V. S., DAILEY, V., DANNER, M., MACARTHUR, L., ZHANG, Y., MIESSAU, M. J., COLLINS, S. P. and BROWN, M. L., 2012. Expression of voltage-gated sodium channel Nav1.8 in human prostate cancer is associated with high histological grade. *J Clin Exp Oncol*, 1:2.
- LENCAN, K., KESKİNKILIÇ, B. 2017. Türkiye kanser istatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, 58 sayfa.
- TERLAU, H. and STÜHMER, W., 1998. Structure and function of voltage-gated ion
- URREGO, D., TOMCZAK, A. P., ZAHED, F., STÜHMER, W. and PARDO, L. A., 2014. Potassium channels in cell cycle and cell proliferation. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 369(1638): 20130094.
- VILLA, C. and COMBI, R., 2016. Potassium Channels and Human Epileptic Phenotypes: An Updated Overview. *Front Cell Neurosci*, 10: 81.
- WANG, Z., 2004. Roles of K<sup>+</sup> channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. *Pflügers Archiv*, 448(3): 274-286.
- WEBER, G.F., 2007. Molecular mechanisms of individual malignancies, In: *Molecular Mechanisms of Cancer*, Section V, Springer, Netherlands, pp. 482-486.
- WOODHOUSE, E. C., CHUAQUI, R. F. and LIOTTA, L., 1997. General mechanisms of metastasis. *Cancer Supplement*, 80(8): 1529-1537.
- WULFF, H., CASTLE, N. A. and PARDO, L. A., 2009. Voltage-gated Potassium Channels as Therapeutic Drug Targets. *Nat Rev Drug Discov*, 8(12): 982-1001.
- YANG, M., KOZMINSKI, D. J., WOLD, L. A., MODAK, R., CALHOUN, J. D., ISOM, L. L., and BRACKENBURY, W. J., 2012. Therapeutic potential for phenytoin: targeting Na(v)1.5 sodium channels to reduce migration and invasion in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*

- 134(2): 603-615.
- YILDIRIM, S., ALTUN, S., GUMUSHAN, H., PATEL, A. and DJAMGOZ, M. B., 2012. Voltage-gated sodium channel activity promotes prostate cancer metastasis in vivo. *Cancer Letters*, 323: 58-61.
- YU, F. H. and CATTERALL, W. A., 2003. Overview of voltage-gated sodium channel family. *Genome Biology*, 4(3): 207/1-207/7.
- YU, F. H. and CATTERALL, W. A., 2004. The VGL-chanome: a protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. *Sci STKE*, 253:15.
- YU, F. H., YAROV-YAROVY, V., GUTMAN, G. A. and CATTERALL, W. A., 2005. Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev*, 57: 387-395.



## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Cemal ÇAVUŞ  
**Uyruğu** : T.C.  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Mardin / 01.01.1982  
**Telefon** : 544 453 09 64  
**e-mail** : cemalcavus1@gmail.com

### EĞİTİM

| Derece     | Adı                                                                      | İlçe / İl  | Bitirme Yılı |
|------------|--------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|
| Lise       | Mardin Lisesi                                                            | Mardin     | 2000         |
| Üniversite | Dicle Üniversitesi Fen<br>Edb.Fak.                                       | Diyarbakır | 2006         |
| Y.Lisans   | Harran Üniversitesi Fen<br>Bilimleri Enstitüsü<br>Biyoloji Anabilim Dalı | Şanlıurfa  |              |

### İŞ DENEYİMİ

| Yıl       | Kurum          | Görevi  |
|-----------|----------------|---------|
| 2005-2010 | İstanbul Üniv. | Biyolog |
| 2010-2012 | Dicle Üniv.    | Biyolog |
| 2012-     | Harran Üniv.   | Biyolog |

### UZMANLIK ALANI:

**YABANCI DİLLER:** İngilizce

## EKLER

### EK1: Etik kurul belgesi

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Yaşayan Prostat Kanseri Bazı Hastaların Nav1.7 Gen Ekspresyon Profili Bakımından İncelenmesi adlı tez önerisine ait etik kurul onay belgesi aşağıdadır. Tezi başlıkları 16.03.2018 tarihinde yapılan tez savunmasında Ölanlarfa'da Yaşayan Prostat Kanseri Bazı Hastalarda Voltaj Kapalı Sodyum Kanallarının İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi olarak tez jürisi tarafından değiştirilmiştir.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                         | <b>T.C.<br/>HARRAN ÜNİVERSİTESİ<br/>TIP FAKÜLTESİ<br/>Etik Kurul Başkanlığı</b> |
| Sayı : 74059997.050.01.04/56<br>Konu : Proje                                                                                                                                                                                                                                                             | 21/04/2014                                                                      |
| <b>Sayın Yrd. Doç.Dr. Hatice AKTAŞ</b><br>Fen-Edebiyat Fakültesi<br>Genel Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi                                                                                                                                                                                           |                                                                                 |
| Yürütücüsü olduğunuz "Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Yaşayan Prostat Kanseri Bazı Hastaların Nav1.7 Gen Ekspresyon Profili Bakımından İncelenmesi" başlıklı çalışma Etik Kurul Onayı verilmesine ilişkin, Kurulumuzun 15.04.2014 tarih ve 05 nolu oturum 04 sayılı kararı yazımız ekinde gönderilmektedir. |                                                                                 |
| Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                 |
| <b>Doç.Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU</b><br>Etik Kurul Başkanı                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                 |
| <b>EK: Etik Kurul Kararı (1 Adet)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                 |
| Tıp Fakültesi Morfoloji Binası Diyarbakır yolu üzeri Yenişehir Kampüsü 63300 ŞANLIURFA<br>Telefon : (0 414 ) 318 30 31 – 318 30 00 Fax: (0 414) 318 31 92 e-mail: etik.kurul@yahoo.com                                                                                                                   |                                                                                 |

|                                                                    |              |
|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>HARRAN ÜNİVERSİTESİ<br/>TIP FAKÜLTESİ<br/>Etik Kurul Kararı</b> |              |
| <b>TARİH</b>                                                       | : 15/04/2014 |
| <b>OTURUM</b>                                                      | : 05         |
| <b>SAAT</b>                                                        | : 14:00      |

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14/05/04                                                                      | <b>Karar:</b> Üniversitemiz Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç.Dr. Hatice AKTAŞ'ın sorumlu araştırmacı olduğu "Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Yaşayan Prostat Kanseri Bazı Hastaların Nav1.7 Gen Ekspresyon Profili Bakımından İncelenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul Onayı verilmesine,<br><br>Oybirliğiyle / Oyçokluğuyla karar verilmiştir. |
| <b>ASLI GİBİDİR</b><br><b>Doç.Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU</b><br>Etik Kurul Başkanı |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |