

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2 (SGLT-2)
İNİHİTÖRÜ EMPAGLİFLOZİNİN DOSETAKSEL İLE
KOMBİNASYONUNUN PROSTAT KANSERİ HÜCRE
HATLARINDA ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Selda Nur AKDENİZ

Danışman
Prof. Dr. Ahmet CUMAOĞLU

Yüksek Lisans Tezi

Ağustos 2025
KAYSERİ

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2 (SGLT-2)
İNİHİTÖRÜ EMPAGLİFLOZİNİN DOSETAKSEL İLE
KOMBİNASYONUNUN PROSTAT KANSERİ HÜCRE
HATLARINDA ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Selda Nur AKDENİZ

Danışman
Prof. Dr. Ahmet CUMAOĞLU

Ağustos, 2025
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı Soyadı: Selda Nur AKDENİZ

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK

"Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2 (Sglt-2) İnhibitorü Empagliflozinin Doksetsel ile Kombinasyonunun Prostat Kanseri Hücre Hatlarında Antiproliferatif Etkisinin Değerlendirilmesi" adlı yüksek lisans tezi Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Selda Nur AKDENİZ

Danışman

Prof. Dr. Ahmet CUMAOĞLU

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Behzat ÇİMEN

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Ahmet CUMAOĞLU danışmanlığında **Selda Nur AKDENİZ** tarafından hazırlanan "**Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörü Empagliflozinin Doksetsel İle Kombinasyonunun Prostat Kanseri Hücre Hatlarında Antiproliferatif Etkisinin Değerlendirilmesi**" adlı bu çalışma Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

...../...../.....

JÜRİ

Danışman: Prof. Dr Ahmet CUMAOĞLU

Üye: Dr.Öğretim Üyesi Mehmet Akif BAKTIR

Üye: Dr.Öğretim Üyesi Hatice BEKÇİ

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve
..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Aydın ALAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle danışmanlığımı üstlenen ve tezimin başlangıcından bitimine kadar geçen süreçte bana her zaman yol gösteren, çok kıymetli bilgilerini ve alanındaki yetkinliği ile tecrübelerini bana aktararak farklı bakış açısı kazandıran, akademi hayatıma ışık tutan, çalışmamın labaratuvar aşaması da dahil olmak üzere tüm aşamalarında yardım ve emeklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet CUMAOĞLU'na sonsuz şükranlarımı sunarım.

Hayatımın her alanında olduğu gibi tez çalışmamı hazırlama sürecimde de maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, aldığım tüm kararlarda yanımda olarak motive eden haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Selda Nur AKDENİZ

Kayseri, Ağustos, 2025

**SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRÜ
EMPAGLİFLOZİNİN DOSETAKSEL İLE KOMBİNASYONUNUN PROSTAT
KANSERİ HÜCRE HATLARINDA ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Selda Nur AKDENİZ

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı,

Yüksek Lisans Tezi, Ağustos, 2025

Danışman: Prof. Dr. Ahmet CUMAOĞLU

ÖZET

Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, kanser tedavisindeki potansiyel terapötik uygulamaları nedeniyle dikkat çekmiştir. Yakın zamanda yapılan Mendelian randomizasyon ve gözlemsel analizler, SGLT2 inhibisyonunun prostat kanseri riskini azaltmadaki koruyucu rolünü desteklemektedir. Ayrıca, prostat kanseri hasta örneklerinde SGLT2 ekspresyonu immünohistokimya yoluyla doğrulanmıştır. Seçici bir SGLT2 inhibitörü olan empagliflozinin tek başına ya da dosetaksel gibi kemoterapötik ajanlarla birlikte prostat kanseri tedavisindeki terapötik potansiyeli büyük ölçüde keşfedilmemiştir. Bu çalışmada empagliflozinin LNCaP ve DU-145 prostat kanseri hücrelerinde dosetaksel ile kombinasyon halinde sitotoksik ve sinerjik etkileri araştırılmıştır. Hücre canlılığı MTT testi kullanılarak değerlendirilmiş ve sinerji Chou- Talalay yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Empagliflozinin tek başına ve dosetaksel ile kombinasyon halinde p-AMPK α , p-p70S6K1, p-PRAS40 ve p-Akt gibi temel moleküler hedefler üzerindeki etkilerini incelemek için Western blot analizi yapılmıştır. Empagliflozin hem LNCaP hem de DU-145 hücrelerinde konsantrasyona bağlı sitotoksik etkiler sergilemiş ve DU-145 hücrelerinde daha yüksek bir etki gözlenmiştir. Dosetaksel ile kombine edildiğinde, empagliflozin, kombinasyon indeksi değerlerinin <1 olmasıyla sinerjik aktivite göstermiştir. Empagliflozin p-AMPK α 'yı yukarı regüle etmiş ve p-p70S6K1 ve p-PRAS40'ı aşağı regüle etmiştir. Dosetaksel ile kombinasyon bu etkileri daha da artırmıştır. Özellikle, empagliflozin tek başına LNCaP hücrelerinde p-Akt'ı aşağı regüle ederken DU-145 hücrelerinde aşağı regüle etmemiş ve hücre hattına özgü farklılıkları vurgulamıştır. Empagliflozin prostat kanseri hücre canlılığını azaltır ve dosetakselin sitotoksik etkilerini artırarak prostat kanseri tedavisi için umut verici bir kombinasyon stratejisi önerir. Bu bulguların translasyonel uygunluğunu değerlendirmek için ilave in vivo çalışmalara ve klinik denemelere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dosetaksel; Empagliflozin; Prostat kanseri AMPK α ; PRAS40; p70S6K1

**EVALUATION OF THE ANTIPROLIFERATIVE EFFECT OF THE
COMBINATION OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 (SGLT-2)
INHIBITOR EMPAGLIFLOZIN AND DOCETAXEL IN PROSTATE CANCER
CELL LINES**

Selda Nur Akdeniz

Erciyes University, Institute of Health Sciences Faculty of Pharmacy Department of

Biochemistry, Master's Thesis, August 2025

Supervisor: Proffesor Ahmet CUMAOĞLU

ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have gained attention for their potential therapeutic applications in cancer treatment. Recent Mendelian randomization and observational analyses support the protective role of SGLT2 inhibition in reducing prostate cancer risk. Additionally, SGLT2 expression in prostate cancer patient samples has been confirmed through immunohistochemistry. The therapeutic potential of empagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in treating prostate cancer, either alone or with chemotherapeutic agents like docetaxel, remains largely unexplored. This study investigated the cytotoxic and synergistic effects of empagliflozin in combination with docetaxel in LNCaP and DU-145 prostate cancer cells. Cell viability was assessed using the MTT assay, and synergy was evaluated using the Chou-Talalay method. Western blot analysis was conducted to examine the effects of empagliflozin, alone and in combination with docetaxel, on key molecular targets, including p-AMPK α , p-p70S6K1, p-PRAS40, and p-Akt. Empagliflozin exhibited concentration-dependent cytotoxic effects in both LNCaP and DU-145 cells, with a higher potency observed in DU-145 cells. When combined with docetaxel, empagliflozin demonstrated synergistic activity, as indicated by combination index values <1 . Empagliflozin upregulated p-AMPK α and downregulated p-p70S6K1 and p-PRAS40. The combination with docetaxel further enhanced these effects. Notably, empagliflozin alone downregulated p-Akt in LNCaP cells but not in DU-145 cells, highlighting cell-line-specific differences. Empagliflozin reduces prostate cancer cell viability and enhances the cytotoxic effects of docetaxel, suggesting a promising combination strategy for prostate cancer therapy. Additional *in vivo* studies and clinical trials are needed to assess the translational relevance of these findings.

Keywords: AMPK α ; Docetaxel; Empagliflozin; Prostate cancer; PRAS40, p70S6K1

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Kanseri.....	3
2.2. Prostat Kanserinin Biyolojik Sınıflandırması.....	5
2.2.1. Endokrinle Yönlendirilen Aşama	6
2.2.1.1. Endokrinle Yönlendirilen Aşamının Moleküler Mekanizmaları	7
2.2.2. Mikroçevreye Bağlı Aşama (Endokrin-Parakrin Geçişi).....	8
2.2.2.1. Mikroçevreye Bağlı Aşamının Moleküler Mekanizmaları.....	11
2.2.3. Tümör Hücreleri Otonom Evresi	15
2.2.3.1. Tümör Hücreleri Otonom Aşamalarının Moleküler Mekanizmaları	16
2.3. Prostat kanserinde Dositaksel	17
2.4. Glikoz ve Taşıyıcılarının Kanserdeki Rolü.....	19
2.5. Kansere Hücreleri/Dokularında SGLT2 Ekspresyonu	21
2.6. SGLT2 İnhibitörlerinin Özellikleri	22
2.7. SGLT2 İnhibitörlerinin Kanserdeki Mevcut Durumu	26
2.7.1. SGLT2 İnhibitörlerinin Kanserdeki Antikanser Potansiyeli	26
2.7.2. Kansere Karşı Etkinliklerin Moleküler Mekanizmaları	30

2.7.3. Kanserde SGLT2 İnhibitörlerinin Klinik Kanıtları	32
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	34
3.1. Reaktifler	34
3.2. Hücre Kültürü	34
3.3. Hücre Canlılık Testi	34
3.4. Protein Ekstraksiyonu ve Western Blot Analizi.....	35
3.5. İstatistiksel analiz.....	35
4.BULGULAR.....	36
4.1. Empagliflozin' in prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonu üzerine dozetaksel ile sinerjistik etkisi	36
4.2. Empagliflozin' in dozetaksel ile LnCAP ve DU-145 prostat kanseri hücrelerinde AKT/mTOR ve AMPK/mTOR sinyal yolağı üzerine sinerjistik etkisi.....	39
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	43
6. KAYNAKLAR	48
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

AMP	: Adenozin monofosfat
AMPK α	: AMP ile aktive olan protein kinaz α
APC	: Anafaz-Promotör Kompleksi
AR	: Androjen reseptörü
AURKA	: Aurora kinaz A
Cyp17	: Bir steroid sentez enzimi
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHT	: 5 α -dihidrotestosteron
DHT	: Dihidrotestosteron
HIF-1	: Hipoksiye duyarlı faktör 1
mCRPC	: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri
NEPC	: Nöroendokrin prostat kanseri
PCPT	: Prostate Cancer Prevention Trial
PLK1	: Polo benzeri kinaz 1
PSA	: Prostat spesifik antijen
REDEEM	: Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management trial
SCPC	: küçük hücreli prostat kanseri
SHBG	: Seks hormon-bağlayıcı globulin
SGLT	: Sodyum-glukoz bağlantılı taşıyıcı
SRD5A	: 5- α -redüktazlar

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. SGLT2 İnhibitörlerinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	24
Tablo 2.2. SGLT2 İnhibitörlerinin Kansere Mücadele Etkinlikleri.	26
Tablo 4.1. Farklı kombinasyon rejimlerinde hesaplanan kombinasyon indeks değerleri. Veriler, her biri üç kez tekrarlanan deneylerden elde edilen ortalama değerler \pm standart sapma (SD) olarak sunulmuştur (n = 3).	38



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Prostat kanserinin DHT'ye bağımlı fazı.	6
Şekil 2.2.	Prostat kanseri ilerlemesi için spiral model	9
Şekil 2.3.	Spiral modeli kullanan terapötik tedavilerin olası sonuçları.....	13
Şekil 2.4.	SGLT2 inhibitörlerinin kanser karşıtı etkilerinin mekanizmaları	31
Şekil 4.1.	Empagliflozin ve dosetaksel' in 48 saat tek başına insan androjene reseptör pozitif LnCAP ve androjen reseptör negatif DU-145 hücrelerinde sitotoksik etkileri. n=4	36
Şekil 4.2.	Dosetaksel Empagliflozin kombinasyonlarının LnCAP ve DU-145 hücre canlılığı üzerine etkisi. n=4.....	37
Şekil 4.3.	Farklı kombinasyon rejimlerinin kombinasyon indeks (CI).....	38
Şekil 4.4.	Dosetaksel, empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonunun sırasıyla 18 µM, 380 µM ve 18 µM/380 µM konsantrasyonlarda 24 ve 48 saat süreyle LnCAP hücrelerinde AMPK, AKT, PRAS40 ve P70SK6 fosforilasyonları üzerine etkileri. (n=3, *p<0, 05 kontrol grubu ile kıyaslandığında).....	40
Şekil 4.5.	Dosetaksel, empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonunun sırasıyla 16 µM, 260 µM ve 16 µM/260 µM konsantrasyonlarda 24 ve 48 saat süreyle DU-145 hücrelerinde AMPK, AKT, PRAS40 ve P70SK6 fosforilasyonları üzerine etkileri. (n=3, *p<0, 05 kontrol grubu ile kıyaslandığında).....	42

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanserinin yaygın olarak görülmesi ve buna bağlı ölümler, dünya çapında sağlık sistemleri için önemli zorluklar teşkil etmektedir. Prostat kanseri, 2022 yılında dünya genelinde 1, 46 milyondan fazla yeni tanı konmuş vakadan ve 396.792 ölümden sorumludur (Bray ve ark., 2024). Mevcut eğilimler devam ederse, prostat kanseri yükünün önemli ölçüde artacağı ve 2040 yılına kadar 2, 17 milyon yeni vakayı ve 0, 72 milyondan fazla ölümü aşacağı tahmin edilmektedir (Kalita ve ark., 2024).

Prostat kanseri için standart kemoterapi esas olarak dosetaksel'e dayanırken, hormonal tedavi tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Neredeyse tüm hastalar başlangıçta hormonal tedaviye yanıt verirken, bu yanıtın süresi aylardan yıllara kadar değişirken hastalık kaçınılmaz olarak kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) olarak bilinen ölümcül aşamaya ilerleyebilir. Kastrasyona dirençli prostat kanserinde dosetaksel, androjen reseptörü (AR) hedefleyen ajanlara dirençli hastalar için önemli bir terapötik seçenek olarak hizmet etmektedir. Bununla birlikte, direnç tipik olarak 7 ila 8 aylık medyan prostat spesifik antijen (PSA) yanıt süresinden sonra gelişir (Tannock ve ark., 2004; Watson ve ark., 2015). Bu bulgular, yeni terapötik hedefleri ve yenilikçi kombinasyon yaklaşımlarını entegre ederek tedavi stratejilerini optimize etme ihtiyacını vurgulamaktadır.

Zheng ve arkadaşları, Mendelian randomizasyonu ve gözlemsel analiz kullanarak SGLT2 inhibisyonunun prostat kanseri riskini azaltmadaki faydalı etkisini destekleyen çok sayıda kanıt sağlayan bir çalışma yürütmüştür (Zheng ve ark., 2024). Dahası, SGLT2'nin ifadesi insan prostat kanseri örneklerinde immünohistokimya yoluyla doğrulanmıştır (Scafoglio ve ark., 2015).

Empagliflozin, diğer SGLT2 inhibitörleri arasında SGLT1'e (2680:1) kıyasla SGLT2 için en yüksek seçiciliklerden birini göstermektedir. Bununla birlikte hem tek başına hem de dosetaksel ile kombinasyon halinde terapötik etkileri prostat kanserinde büyük ölçüde keşfedilmemiştir.

Hipotezimiz empagliflozinin hücre içi adenosin monofosfat (AMP) seviyelerini yükselterek AMP ile aktive olan protein kinaz α 'nın (AMPK α) aktivasyonuna yol açtığını öne sürmektedir. AMPK α , rapamisin kompleksinin memeli hedefini 1 (mTORC1) ve onun aşağı akış hedefi olan p70-S6 kinaz 1'i (p70S6K1) inhibe ederek hücrel süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Chaube ve ark., 2015). Prolin bakımından zengin 40 kDa'lık Akt substratı (PRAS40) hem bir Akt substratı hem de mTORC1'in bir bileşeni olarak işlev görür. PI3K/Akt ve mTOR yollarının kesiştiği noktada yer alan PRAS40, prostat kanserinde önemli bir rol oynar ve fosforilasyonu sıklıkla tümör ilerlemesiyle bağlantılıdır. Akt tarafından fosforile edildiğinde, PRAS40 mTORC1'den ayrılır ve böylece mTORC1 aktivitesi üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır (Kazi ve Lang 2010; Shipitsin ve ark., 2014).

Bu çalışmanın amacı empagliflozinin antikanser etkilerini ve dosetaksel ile potansiyel sinerjik etkilerini LNCaP ve DU-145 prostat kanseri hücrelerinde araştırmak, empagliflozinin hem tek başına hem de dosetaksel ile kombinasyon halinde AMPK α , p70S6K1, PRAS40 ve Akt dahil olmak üzere prostat kanseri ilerlemesini etkileyen temel moleküler hedefler üzerindeki etkilerini incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Kanseri

Prostat bezi erkek üreme organıdır, mesanenin altında bulunur ve üretrayı çevreler. Prostat bezinin ana işlevi, ejakülatı formüle eden ve sperm canlılığını koruyan meniye gerekli salgıları sağlamaktır (Verze ve ark., 2016). Prostat bezindeki hücreler sıklıkla tümörlere neden olmaktadır ve bu durum genellikle yaşamın orta ve ileri evrelerinde görülmektedir (Attard ve ark., 2016). Yetişkin insan prostatı merkezi, transizyonel ve periferal bölgeler olmak üzere 3 ana bölgeye ayrılırken aynı zamanda fibromusküler ve periüretal bölgeleri de içermektedir (McNeal, 1981; Timms, 2008). Genç yetişkin erkeklerde periferal bölge, prostat bez dokusunun %70'inden fazlasını oluşturmaktadır ve normal prostat fonksiyonuna en büyük katkıyı sağlamaktadır. Bunun yanında ileri yaşlarda görülen prostat, neoplazmların en sık olduğu bölge olup prostat tümörlerinin yaklaşık %80'i bu alanda gelişmektedir (Timms, 2008; Zlotta ve ark., 2013). Normal prostat bezi, stromaya gömülü duktus ve asinüslerden oluşmaktadır. Duktus ve asinüsler, bazal epitel tabakası tarafından çevrelenen tek katlı prizmatik epitelten meydana gelmektedir ve bazal epitel tabakası bazal membranı üretir. Bu ekstraselüler matriks tabakası, çoğunlukla spontan kontraktileti destekleyen ve sıvının birikmesini önleyen düz kas miyositlerinden oluşan stromal hücrelere bağlıdır (Abateve Shen, 2002). Stroma aynı zamanda yetişkinlerde görülen prostatta ağırlıklı olarak duktusları destekleyen fibroblastları içermektedir. Fakat fibroblastların parakrin sinyalleme sinin, prostat gelişimi sırasında duktusların şekillenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Hayward ve Cunha, 2000; Timms, 2008; Prins ve Putz, 2008). Laboratuvar bulguları, stromal fibroblastların tümör mikroçevresinde (tümör stroması olarak adlandırılan) epitelyal transformasyonu indükleyerek ve hayatta kalma sinyallemesini teşvik ederek protümorijenik bir kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Bunun yanında stromal fibroblastların, terapötik müdahale sonrasında kanser hücrelerinin sürekli büyümesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Olumi ve ark., 1999; Cunha ve ark., 2002; Corn, 2012). Normal çalışan ve kanserli prostattaki epitel hücreleri, androjen reseptörünü (AR) kodlayan AR genini

yüksek düzeyde eksprese etmekte olup, bu durumun prostat kanserinde hormon bağımlılığını yönlendirdiği düşünülmektedir. Ayrıca, bu hücreler androjen reseptörü tarafından transkripsiyonel olarak aktive edilen ve prostat kanseri olan erkeklerde sıklıkla yüksek seviyelerde bulunan bir serin proteaz olan prostat spesifik antijen (PSA) salgılamaktadır. PSA, hastalığın tespitinde ve tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (Toivanenve Shen , 2017). Her yıl milyonlarca erkek prostat kanserinden etkilenmektedir. Yüksek gelirli bölgelerde bu hastalık en yaygın görülen malign tümörler arasında yer almakta olup prognoz; yaş, etnik köken, genetik yapı ve hastalığın ilerleme evresine bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir (Siegel ve ark., 2018; Bray ve ark., 2018). Bireyin hastalık seyri, tümörün histopatolojik, anatomik ve moleküler profili ile hastanın genel sağlık durumu temelinde öngörülebilmektedir. Prostat kanseri tanısı alan birçok erkek için, hastalıkla yaşamak genellikle yavaş seyreden ve belirgin semptomlara neden olmayan bir tümör için kişiye özel bir tedavi planının yönetilmesini gerektirmektedir. Ancak, birçok hasta için kesin tedaviyi takiben hastalığın tekrarlaması beklenmekte olup bu durum bazı vakalarda hızlı ve agresif seyredebilmektedir. Nadir durumlarda ise hastalık standart tedaviye yanıt vermeyebilir. Günümüzde, agresif ve indolen tümörleri kesin olarak ayırt edebilecek hatasız bir yöntem bulunmamaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda gerçekleştirilen öncü bilimsel çalışmalar prostat kanseri hastalarının klinik prognozunu önemli ölçüde değiştirmiştir. Bu çalışmalar arasında, prostat kanserinin hormon bağımlı doğasının belirlenmesi (Hugginsve Hodges, 1972) ve bu temel özelliğin seçici inhibitörler aracılığıyla hedeflenmesinin yüksek terapötik etkinlik sağladığının ortaya konulması yer almaktadır. Günümüzde bu biyolojik mekanizma, androjen reseptörünün (AR) yüksek düzeyde ekspresyonu ve sık görülen genetik amplifikasyonu ile karakterizedir (Tan ve ark., 2015). Özellikle son 10 yılda tüm genom DNA dizimi, mRNA dizimi ve proteom profillemeye alanlarında eş benzeri görülmemiş gelişmeler kaydedilmiştir. Bu teknolojik gelişmeler, farklı prostat kanseri alt tipleri ve alt patolojilerinin temelinde yatan genetik mekanizmalar hakkında çeşitli bilgiler vermiştir (Fraser ve ark., 2017; Stopsack ve ark., 2020). Ayrıca, PSA tarama kılavuzlarında ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımında sağlanan önemli gelişmeler bu yaklaşımların prostat kanseri tanısında daha yaygın benimsenmesine yol açmıştır. Prostat kanseri araştırmaları, günümüzde hesaplamalı biyoloji, laboratuvar çalışmaları ve klinik çalışmaları kapsayan, disiplinler arası yaklaşımların yoğun olarak kullanıldığı bir araştırma alanıdır. Bu çalışmalar yeni prelinik hipotezlerin geliştirilmesini, bilimsel bulguların

deneysel olarak doğrulanmasını ve bu bulguların klinik uygulamalara dönüştürülmesini içermektedir. Klinik çalışmaların yürütülmeden önce bu adımların tamamlanması, hastalığın yönetimini iyileştirmeye yönelik kritik bir gereklilik olarak kabul edilmektedir. Hastalığın moleküler temeline ilişkin artan bilgi birikimi, tedavi stratejilerinin tasarımını ve özgüllüğünü geliştirmiş olup özellikle androjen reseptörü (AR) biyokimyasının temel özelliklerini daha iyi hedefleyen yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Erken tanı ve tedavi yaklaşımlarından hastalığın her evresinin biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına kadar birçok alanda ilerleme kaydedilmekte olup bu gelişmeler klinik uygulamaları şekillendirmektedir.

2.2.Prostat Kanserinin Biyolojik Sınıflandırması

Bu sınıflandırma, AR (androjen reseptörü), onkojenler/tümör baskılayıcılar ve tümör/kemik mikroçevresini hastalık modeline dâhil etmektedir. Prostat kanserinin heterojenliği nedeniyle, tedavilere verilen yanıtlar, bu oyunculardan hangilerinin ilerlemenin belirli aşamalarının itici gücü olduğu konusunda bize daha iyi bilgiler sağlamıştır. Bu “tedavilere yanıt” kavramı, prostat kanserinin yeni bir moleküler sınıflandırmasının temelini oluşturur ve spesifik inhibitörlerin ilerlemenin hangi aşamasında en etkili şekilde uygulanabileceğini belirlemeye yardımcı olmalıdır.

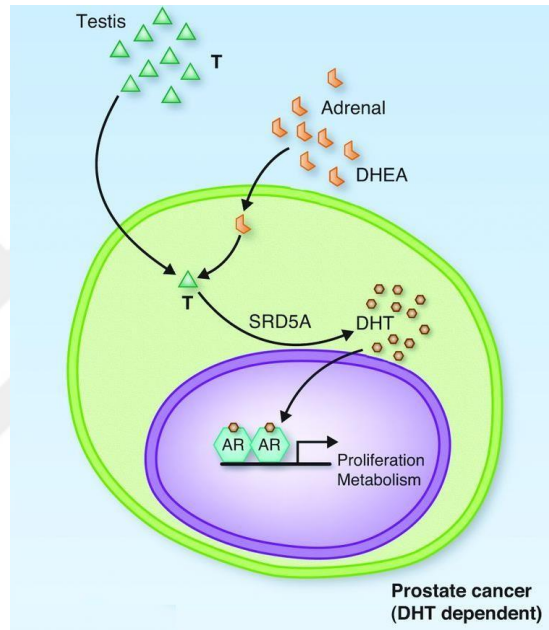
Alternatif kabul edilen bu sınıflandırmada, prostat kanseri ilerlemesi üç kategoride gruplandırılmıştır: endokrin odaklı, mikroçevre bağımlı ve tümör hücresi otonom. Androjen sinyalizasyonu, bu tümör ilerlemesi modelinde merkezi bir rol oynamaktadır. Prostat kanserinin erken evresinde, androjen sinyalizasyonu DHT (dihidrotestosteron) tükenmesine yanıt vermektedir (endokrinle yönlendirilen) (Şekil 2.1).

Düşük dereceli (grade) ve düşük evreli (stage) kanserlerin bir kısmı, "DHT-bağımlı" aşamada yer almaktadır. Ancak, DHT-bağımlılığından "kaçtıktan" sonra kanserler, androjen sinyalizasyonunun hala önemli olduğu ancak farklı mekanizmalarla gerçekleşen parakrinle yönlendirilen bir ilerleme sürecine girmektedir. Endokrinle yönlendirilen evreden parakrinle yönlendirilen prostat kanserine geçiş, kanserin potansiyel olarak ölümcül bir şekilde ilerlediğini gösteren kritik bir dönüm noktasını işaret etmektedir. Prostat kanseri ilerlemesinin bu aşamasında, kanser "ilerleme sarmalı" olarak adlandırdığımız evreye girer böylece burada androjen sinyalizasyonundaki pek çok değişiklik, değişen mikroçevre ve tümör etkileşimleriyle birlikte yaşanmaktadır. Hastalığın son aşamasında ise kanser hücreleri, AR (androjen reseptörü) bağımlılığını kaybeder,

"parakrin ilerleme sarmalı"ndan çıkar ve tümör hücresi tamamen otonom hale gelmektedir. Bu model, prostat kanserlerini tedavi açısından önemli alt gruplara ayırmak için bir temel sağlar.

2.2.1. Endokrinle Yönlendirilen Aşama

Prostat kanserinin endokrinle yönlendirilen evresi, 5α -dihidrotestosteron (DHT) varlığına bağlıdır ve bu, testosteronun 5-alfa redüktaz enzimi tarafından dönüşümüyle oluşur (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Prostat kanserinin DHT'ye bağımlı fazı. (Logothetis ve ark., 2013).

Testosteron (T) kaynağı esas olarak testistir ve adrenal bezler dehidroepiandrosteron (DHEA) sağlar. Testosteron ve DHEA, prostatta bulunan 5α -redüktazlar (SRD5A) tarafından DHT'ye dönüştürülür. AR, DHT için testosterondan daha yüksek afiniteye sahiptir (Logothetis ve ark., 2013).

Hem testosteron hem de DHT, androjen reseptörüne bağlanarak AR'yi aktive eder ve alt hedef genlerini tetikler. Ancak, DHT'nin bağlanma ayrılma oranı daha düşük olduğundan testosterona kıyasla AR sinyalini daha güçlü bir şekilde etkilemektedir (Russell ve Wilson, 1994; Sharifi, 2012). Bu nedenle, DHT üretiminin inhibe edilmesi AR aktivitesini azaltabilir. Prostat kanserinin endokrinle yönlendirilen evresinde androjen sinyalizasyonu, DHT'nin tükenmesine yanıt verir. Testosteronun DHT'ye dönüşümünü engelleyen 5-alfa

redüktaz inhibitörleri olan finasterid ve dutasterid, DHT'nin büyüme teşvik edici etkisini engellemek için kullanılır. Ancak, PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) (Thompson ve ark., 2003) ve REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) (Andriole ve ark., 2010) çalışmalarında, finasterid ve dutasteridin düşük dereceli kanserlerin oranını azalttığı ancak yüksek dereceli kanserler üzerinde etkili olmadığı görülmüştür. Ayrıca, REDEEM (Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management trial) çalışması (Fleshner ve ark., 2012), başlangıçta düşük dereceli kanseri olan ve dutasterid tedavisi sonrası tekrarlanan biyopsilerde kanser tespiti yapılmayan hastaların, plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, bazı düşük dereceli kanserlerin dihidrotestosterona bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır (Roehrborn ve ark., 2011). Finasterid veya dutasteridin dereceye bağlı etkileri, düşük dereceli ve yüksek dereceli kanserler arasında farklı olan androjen sinyal ağlarının terapötik olarak ilgili heterojenliğine işaret etmektedir.

2.2.1.1. Endokrinle Yönlendirilen Aşamamın Moleküler Mekanizmaları

DHT ve testosteronun AR sinyalizasyonu üzerindeki farklı etkileri birkaç araştırma grubu tarafından incelenmiştir. Testosteron ve DHT'nin sinyalizasyon üzerindeki farklı rollerini karakterize eden Lin ve Chang (Lin ve Chang, 1997), TDD5 adlı bir androjen hedef geninin, testosteron ile DHT arasında farklı şekilde baskılandığını bulmuşlardır.

Hayvan çalışmalarında ise Dadras ve ark., (Dadras ve ark., 2001), testosteron ve finasterid ile tedavi edilen kastre edilmiş sıçanlarda, sadece testosteronla tedavi edilenlere kıyasla, prostat büyümesini inhibe eden ve diferansiyasyonla ilgili genlerin daha yüksek seviyelerde ekspresyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Finasterid tedavisinin intraprostatik testosteron seviyelerini artırması nedeniyle, bu çalışmalar, DHT'nin proliferasyon ve diferansiyasyon üzerindeki etkilerinin, testosteronunkilerle aynı olmadığını sonucuna varmıştır (Dadras ve ark., 2001).

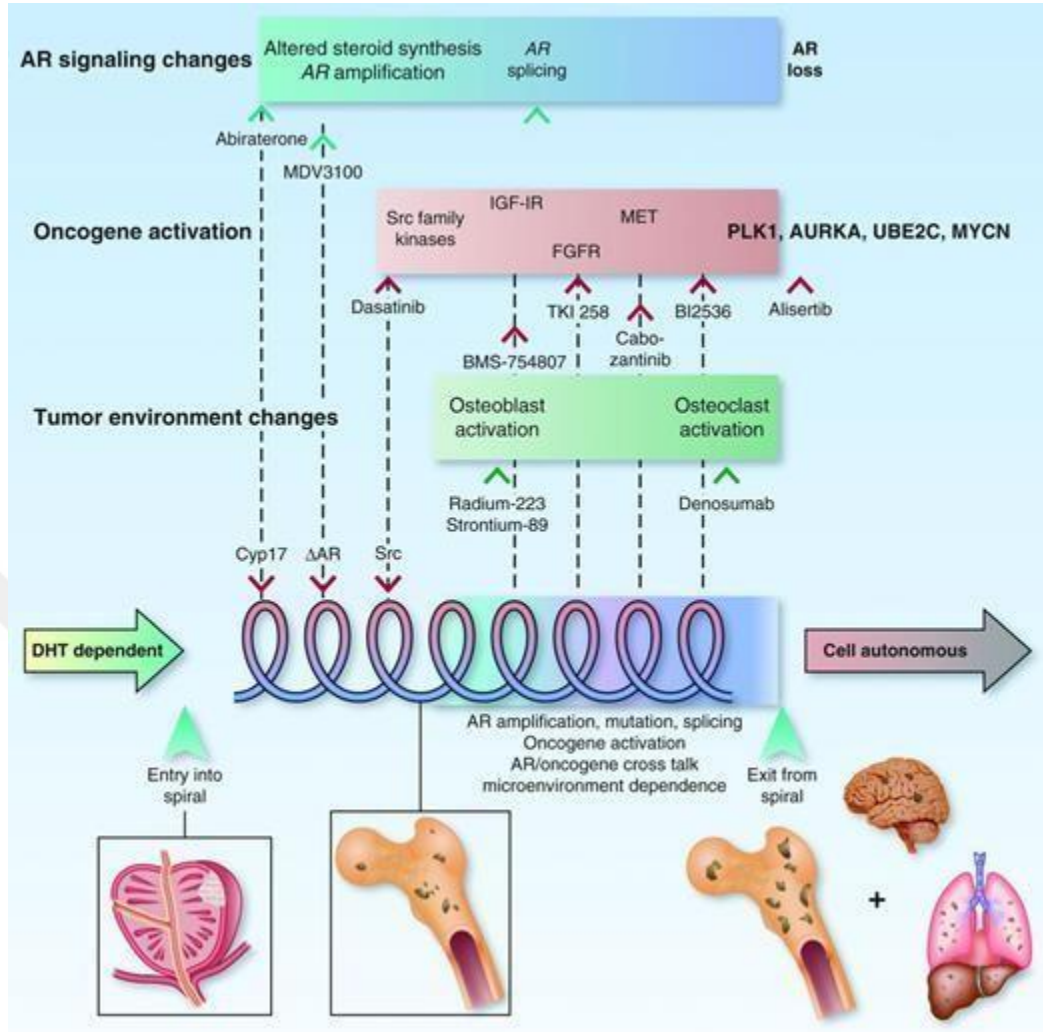
Yapılan bir dizi başka çalışmada, Li ve ark., (Li ve ark., 2011) finasterid veya dutasteridin intraprostatik DHT seviyelerinde genel bir azalma yarattığını bulmuşlardır. Ancak, androjen sinyalizasyonunun merkezi eksenini, birden fazla düzenleyici yolak tarafından kontrol edilmektedir. Araştırmalarının sonuçları, AR durumuna, 5-alfa redüktaz genotipik varyantlarına ve prostat kanseri hücrelerinde 5-alfa redüktaz ekspresyon seviyelerinin tümünün AR sinyalizasyonunu modüle etmekten sorumlu olduğunu göstermiştir. 5-alfa redüktaz ekspresyonunun prostat hücre hatları arasında farklılık gösterdiğini ve ayrıca her

üç 5-alfa redüktaz enziminin androjen yanıtı ile hücre tipi spesifik olarak ifade edildiğini bulmuşlardır. Son çalışmalar, tip-1 5-alfa redüktazın çoğu prostat tümöründe arttığını (normal prostatta daha baskın olan tip 2'ye kıyasla) göstermektedir, bu da yazarların dutasteridin (çift 5-alfa redüktaz inhibitörü) etkinliğinin finasteride (tip 2 5-alfa redüktaz inhibitörü) kıyasla daha üstün olacağına dair bir argüman geliştirmelerine yol açmıştır (Mitsiades ve ark., 2012).

Son zamanlarda, 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile yapılan klinik deneme sonuçlarını açıklamaya yönelik laboratuvar çalışmaları yapılmıştır. Prostat kanseri olan ve prostatektomi öncesinde dört ay boyunca iki farklı dutasterid dozundan biriyle tedavi edilen erkeklerden alınan örnekleri kullanan Mostaghel ve ark., (Mostaghel ve ark., 2010), normal prostat epitel hücrelerini mikrodiseksiyon yöntemiyle ayırmış ve androjenle düzenlenen doksan genin ekspresyonunu analiz etmiştir. Sonuçlar, tedavi edilen örneklerin, gen ekspresyon profillerine dayanarak yüksek veya düşük AR gen aktivitesi gruplarına ayrılabilirliğini göstermiştir. AR gen aktivitesi ile dutasteride tedavi yanıtı arasındaki ilişki henüz netleşmemiştir.

2.2.2. Mikroçevreye Bağlı Aşama (Endokrin-Parakrin Geçiş)

Endokrinle yönlendirilen prostat kanserinin (PCa) parakrinle yönlendirilen aşamaya geçişi, kanserin potansiyel olarak ölümcül bir şekilde ilerlemesine işaret eder. Yüksek dereceli prostat kanseri olan hastalar için, androjen ablasyonu (gonadal androjenlerin tükenmesi), örneğin Lupron ile yapılan tedavi, yüksek dereceli veya metastatik prostat kanserini inhibe etmede 5-alfa redüktazdan daha etkili olmuştur (Kim ve ark., 2011). Ancak, androjen ablasyonuna yanıt, heterojendir. Bazı hastalar tedaviye karşı sürdürülebilir baskılayıcı bir etki gösterirken, diğerleri birkaç yıl içinde tedaviye dirençli hale gelir. Hastalık metastatik aşamaya ilerlediğinde, prostat kanseri olan erkeklerin yalnızca bir kısmı androjen ablasyonu ile kanser üzerinde sürdürülebilir kontrol sağlayabilir. Androjen ablasyonuna yanıtın bu heterojenliği, prostat kanserinin farklı evrelerinde AR sinyalizasyonunun rolünde klinik ve biyolojik olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Bu klinik gözlemler, AR sinyalizasyonunun farklı mekanizmalarının hastaların kategorize edilmesinde dikkate alınması gerektiğini önermektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Prostat kanseri ilerlemesi için spiral model(Logothesis ve ark., 2013).

Prostat kanseri ilerlemesi için spiral model önerilmiştir. Model, prostat kanseri ilerlemesinde 3 ana aşama önermektedir (Logothesis ve ark., 2013). İlk faz, şeklin sol tarafındaki sarı okla gösterildiği gibi, tümörün 5- α -redüktaz inhibitörü tedavilerine yanıt verdiği DHT'ye bağımlı fazdır. Tümör artık 5- α -redüktaz inhibitörlerine yanıt vermediğinde, geniş bir yukarı okla işaretlendiği gibi, AR sinyal değişiklikleri, onkogen aktivasyonu, tümör baskılayıcı gen aşağı regülasyonu (gösterilmemiştir) ve mikro çevre değişiklikleri dahil olmak üzere çok sayıda faktörün tümör ilerlemesini etkilediği ilerleme spiriline girer. Her bir “dönüş”, hedeflenebilecek öngörücü bir işaret(ler) ile tanımlanır. Her bir spiraldeki aralık, tümörlerin belirli bir tedaviye yanıt verme süresini yansıtmaktadır. Tedaviye yanıt olarak tümörlerde meydana gelen adaptif değişiklikler direnci açıklamakta ve tümörün ilerleme spiralinin bir sonraki dönemecine

ilerlemesine yol açarak tümörde ve mikroçevresinde ek değişikliklere işaret etmektedir. Bu yeni “dönemeçteki” tümörler, özellikle bu dönemeci tanımlayan değiştirilmiş özellikleri hedef alan farklı terapötikler gerektirecektir. Her bir dönüşü yönlendiren biyolojiyi yansıtan belirteçler, ilerleme beklentisiyle zamanında tedavi uygulamasına rehberlik etmek için kullanılabilir. Spiralden çıkış, AR, RB veya p53 kaybı, polo benzeri kinaz 1 (PLK1), Aurora kinaz A (AURKA) yukarı regülasyonu ve MYCN amplifikasyonu dahil olmak üzere bir dizi mutasyon ortaya çıktığında gerçekleşir. Bu aşamada, prostat kanseri hücreleri artık mikroçevre tarafından düzenlenmez ve şeklin sağ tarafındaki kırmızı okla gösterildiği gibi tümör hücresi otonom hale gelir. Spiraldeki dönüşleri yönlendiren adayları etkileyebilecek hedefe yönelik tedaviler şekilde belirtilmiştir. Spirale karşılık gelen olası hastalık aşamaları da belirtilmiştir.

AR değişiklikleriyle ilişkili olarak, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin kaybı da önemli bir rol oynamaktadır (ShenveAbate, 2010; Gallick ve ark., 2012). PTEN tümör baskılayıcı geninin kaybı, PI3-kinaz/Akt yolunun aktivasyonu ile sonuçlanarak, prostat kanseri ilerlemesinin erken genetik değişikliklerinden biri olarak tespit edilmiştir (Deocampo ve ark., 2003). Yukarıda bahsedilen birkaç onkogen, ileri evre prostat kanserinde yukarı regüle olmuştur (Gallick ve ark., 2012). İlginç bir şekilde, androjen tükenmesi, epitelden mezenkimal geçişle ilişkili genlerin yukarı regülasyonuna yol açmaktadır (Zhu veKyprianou, 2010). Bu durum kastrasyona dirençli prostat kanserinde mezenkimal kadherinlerin, örneğin N-kadherin (Jennbacken ve ark., 2010) veya kadherin-11 (Lee ve ark., 2010) ekspresyonu ile gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin kombinasyonu, prostat kanserinin ilerlemesine ve metastaz yapmasına yol açar (Şekil 2.2).

Androjen yoksunluğuna karşı kazanılmış direnç, tekrarlayan kanserin tercih edilen bölgesi olan kemikte kanserin ilerlemesiyle çakışmakta ve çarpıcı organa özgü ilerlemeyi yönlendiren spesifik bir kemik-epitelyal etkileşimin varlığına işaret etmektedir (Şekil 2.2).

Bu gözlemler bir arada değerlendirildiğinde, androjen ablasyonunun seçici baskısı altında, prostat kanserlerinin gonadal steroid hormonları tarafından yönlendirilen endokrinle yönlendirilen evreden, tümör mikroçevresindeki faktörler tarafından yönlendirilen parakrinle yönlendirilen kanser evresine evrildiği ortaya çıkmaktadır. Prostat kanserinin endokrinle parakrine geçişi, genellikle mevcut standart tedavi ile tedavi edilemeyen, yayılmış kanserin varlığını işaret etmektedir.

Mikroçevreye bağılı aşama sırasında, kanser ilerlemesi zaman içinde tümörün adaptasyonu tarafından şekillendirilir. Bu adaptasyonlar, mikroçevrenin tümörleri değiştirdiği ve tümörlerin de mikroçevreyi değiştirdiği sürekli bir kötüye gidiş döngüsünden oluşur. Bu seri değişiklikleri açıklamak için "ilerleme sarmalı" terimi önerilmektedir (Şekil 2.2). Kötüye gidiş döngülerini yönlendiren seri moleküler mekanizmalar, sarmalın "dönüşleri" olarak yansır. Her bir dönüş arasındaki aralık, "dönüş aralığı", tümörün adaptasyon hızını yansıtır. Her dönüşte meydana gelebilecek pek çok değişiklik olsa da tümör ilerlemesini yönlendirmede en kritik değişiklikleri, her dönüşteki ana faktör olarak tanımlanmaktadır.

Prostat kanseri, farklı tümörlerde ve tümörün ilerleme zamanlarında farklı "sürücüler" ile heterojen olduğu için, "dönüşler" belirli tedavilere verilen yanıtla tanımlanabilmektedir. Örneğin, Cyp17 (bir steroid sentez enzimi) inhibitörü olan abiraterona yanıt veren bir tümör, böyle bir dönüşü temsil edebilir (Şekil 2.2). Tümörün abirateron tedavisine duyarlı olduğu süre, "dönüş aralığı" olarak tanımlanır. Tümör artık androjen tükenmesi tedavisine yanıt vermediğinde, başka bir dönüşün gerçekleştiğini ve tümörün ilerleme sarmalının başka bir evresine geçtiğini gösterir; bu da tümörde ve mikroçevresinde ek değişikliklerin meydana geldiğini işaret eder. Bu yeni "sarmaldaki" tümörler, bu evreyi tanımlayan değiştirilmiş özellikleri hedefleyen farklı terapötikler gerektirir. Şu anda, belirli hedefe yönelik tedavilere yanıtlarla tespit edilen erken "dönüşler" belirlenmiştir (Şekil 2.2). Androjen reseptörünü hedefleyen yeni antiandrojenlerin, prostat kanserinin ilk tedavisi olarak erken evrelerde daha etkili olduğu için, androjen biyosentezindeki değişiklikler ve androjen reseptöründeki değişiklikler, ilerleme sarmalının ilk dönüşlerinin sürücüleridir. Sarmalın sonraki dönüşlerinin aday sürücülerini belirlenmiş olsada, bunların sıralaması hala belirsizdir (gölgelendirilmiş alan, Şekil 2.2). Moleküler değişikliklerin hedefe yönelik ajanlarla mücadeleden önce ve sonra incelenmesi, hedefe yönelik tedavinin spiraldeki belirli dönüşlere yönlendirilmesine yardımcı olacak yolları netleştirecektir.

2.2.2.1. Mikroçevreye Bağlı Aşamanın Moleküler Mekanizmaları

İlerleme sarmalı, AR ve tümör mikroçevresi aracılığıyla gerçekleşen sinyalleme bir kombinasyonu ile karakterizedir. AR sinyalizasyonu ile ilgili olarak, son çalışmalar, AR'nin "kastrasyon seviyesindeki" androjen düzeylerinde sinyalleme sürdürülebilmesi için bir dizi "kaçış mekanizması" önerilmiştir (Attard ve ark., 2011; Efsthathiou ve ark., 2012). Bu kaçış mekanizmaları, tümör ilerlemesini yönlendirmede önemli bir rol oynar. Steroid sentez enzimlerinin, örneğin cyp17'nin yukarı düzenlenmesiyle androjenin intracrine

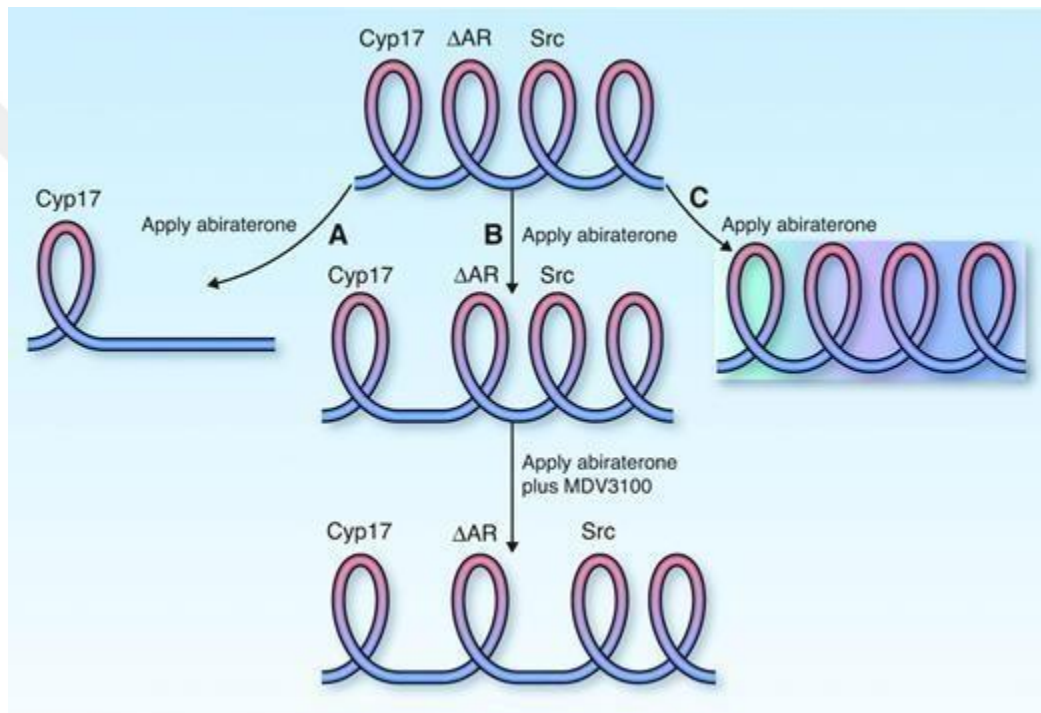
(hücresel hücre içinde etki eden bir faktörün hücre üretilmesiyle kendini uyarması) üretimi, endokrin androjen bağımlılığından intracrine androjen bağımlılığına geçişi başlatır (Attard ve ark., 2011). Uzun süreli kastrasyondan sonra AR kopya sayısı sürekli olarak artar (Taplin ve Balk, 2004). Bu mekanizmaların prostat kanserinin ilerlemesindeki rolü, tümör tarafından üretilen androjenleri tüketen veya androjen reseptörünün fonksiyonunu inhibe eden tedavi ajanlarının, örneğin abirateron (de Bono ve ark., 2011) veya MDV3100 (Scher ve ark., 2012), klinik sonuçları iyileştirdiğini gösteren son bir raporla kanıtlanmıştır (Şekil 2). Ayrıca, AR mutasyonlarının, androjen dışında glukokortikoidlerin de AR'yi aktive edebilmesi için AR ligand spesifitesini genişlettiği gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2000). Kastrasyon direncine neden olan bir başka mekanizma ise, AR ligand bağlanma bölgesinden yoksun olan ancak yine de sinyal iletebilen AR izoformlarının (AR-Vs) ekspresyonudur (Andersen ve ark., 2010). Önemli olarak, giderek daha fazla çalışma, bu AR-V'lerin ek genlerin transkripsiyonunu indüklediğini göstermektedir (Hu ve ark., 2009; Sun ve ark., 2010). AR-V imzası, mitozla ilişkili birçok genin, özellikle de AR-V7 ekspresyonu ile korelasyon gösteren UBE2C'nin ekspresyonunu içerir (Hu ve ark., 2012). Birçok grup, androjen bağımsız prostat kanseri hücrelerinde, androjen reseptörünün, AR'ye bağımlı prostat kanseri hücrelerinden farklı olan ve özellikle mitotik hücre döngüsü genlerinin yukarı düzenlenmesini içeren ayrı bir transkripsiyonel programı düzenlediğini göstermiştir (Cai ve ark., 2011; Wang ve ark., 2009). Androjenin tükenmesi, ayrıca, tümör hücrelerinin migrasyon özelliğini artıran ve tümör hücrelerinin kemik mikroçevresindeki osteoblastlarla etkileşimini sağlayan mezankimal hücre adezyon moleküllerinin, N-kadherin (Jenbacken ve ark., 2010; Tanaka ve ark., 2010) ve kadherin-11 (Lee ve ark., 2010) ekspresyonunun artmasına yol açtığı bildirilmiştir.

Böylece, androjen tükenmeye devam ettikçe, AR sinyalizasyonu değişir ve metastaz ve büyümeyi teşvik eden fonksiyonları, diferansiyasyon fonksiyonlarına tercih eder (Cai ve ark., 2011). Bu değişiklikler, nihayetinde ilerleme sarmalının son aşamasını, yani androjen reseptöründen yoksun, kötü diferansiye nöroendokrin karsinomu işaret edebilir.

İlerleme sarmalındaki 'dönüşlerdeki' değişiklikler yalnızca AR değişiklikleriyle değil, aynı zamanda onkogenlerin aktivasyonu ve tümör mikroçevresindeki değişikliklerle de belirlenir. Bu etkileşimlerin bir sonucu olarak birçok onkogen aktive olur. Bu konu, Gallick ve ark., (Gallick ve ark., 2012) tarafından tartışılmıştır, burada sadece birkaç örnek verilmiştir. Bu onkogenlerin ne zaman ve nasıl aktive olduğu karmaşıktır ve tam olarak

anlaşılmamıştır. Sarmaldaki dönüşlerde rol oynayabilecek onkogen örnekleri arasında Src, IGF-1R, FGF-R, MET, Ax1 ve ACK bulunur. Sarmalın ilerleyen evrelerinde, androjen tükenmesi nedeniyle Plk1, AURKA, UBEC2 ve MYCN'in ekspresyonu artar (Şekil 2.2). Bu genler, hastalığın geç evrelerinde ilerlemeyi tetikleyebilir.

Onkogenlerin aktivasyonu ve androjen tükenmesi bağımsız işlevler değildir. Ortaya çıkan kanıtlar, onkogenler ile AR arasında iki yönlü bir etkileşim olduğunu göstermektedir. AR blokajına karşı direnç, Src aktivitesindeki artışla ilişkilendirilmiştir; bu durum, pSFK ekspresyonu ile kanıtlanmıştır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Spiral modeli kullanan terapötik tedavilerin olası sonuçları (Logothetis ve ark., 2013).

Spiraldeki bir dönüş, öngörücü bir marker' ın ifadesi veya değiştirilmesi yoluyla tanımlanır. Spiralde bir dönüşü tanımlayan öngörücü bir marker' a dayalı olarak terapötik tedavinin üç olası sonucu ortaya çıkabilir. Abirateron örnek olarak kullanılmaktadır. Abirateron uygulamasından sonra, spiralde başka "dönüş" meydana gelmez, bu da tedavinin iyileştirici olabileceğini düşündürür (A). B, dönüş uzamış olabilir, bu da abirateronun Cyp17'den üretilen androjeni azaltmada etkili olduğunu düşündürmektedir. Tedaviyi takiben, spiralde bir sonraki dönüşü yol açan tümör adaptasyonu meydana gelebilir. Spiralin bu aşamasında doğru terapötik ajanın başarılı bir şekilde uygulanması bir sonraki dönüşü uzatacaktır. C, hedefe yönelik tedavi uygulamasının olumlu bir terapötik

etkisi yoktur. Bu sonuç tümörün hastalığın daha karmaşık bir evresinde olduğunu düşündürmektedir (Logothetis ve ark., 2013).

Bu nedenle, Src ailesi proteinlerinin aktivasyonu, belirteç olarak kullanılabilir, ancak mekanizma bilinmemektedir. Androjen tükenmesinin MET ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Verras ve ark., 2007). Bu nedenle, bu durum, kastrasyona dirençli prostat kanserinde cabozantinib'in gösterdiği yanıtla ilişkilendirilebilir (Smith ve ark., 2013). Src, Her2, AKT, ACK gibi onkogenlerin AR'yı fosforile ettiği ve bunun AR'nın işlevlerini değiştirebileceği, aynı zamanda onkogen aktivasyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir (Cai ve ark., 2011). Bu değişikliklerin her biri, ilerleyici dönüşlere yol açan bağımsız bir "dönüş"ü temsil edebilir veya birlikte ya da sırasıyla çalışarak ilerleyici dönüşlere yol açabilir. Şu an için, tanımlanan AR değişikliklerinin prostat kanseri ilerlemesini nasıl etkilediği hakkında detaylı bilgiye sahip olmadığımız gibi, onkogen aktivasyonunun zamanı ve sırası bilinmemektedir bu nedenle şu anda "AR sinyal değişiklikleri" ve "onkogen değişiklikleri"ni ilerleme sarmalındaki belirli dönüşlere atamak mümkün değildir (bu nedenle, Şekil 2.2'deki gölgelenmiş kutu belirsizliği temsil etmektedir). AR sinyal bloklayıcıları ve moleküler hedefleme ajanlarının kombinasyonu, hastalık durumundaki kritik değişiklikleri temsil eden bu "dönüşleri" tanımlamamıza olanak sağlayacaktır.

"Dönüşleri" belirleyen faktörlerin, onkogenin spesifikliği ve onkogen aktivasyonunun sırası tümörler arasında değişebileceği için, bireyler arasında farklı olma olasılığı yüksektir. Yinede, belirli bir onkogene karşı hedeflenmiş tedavi başarılı olursa, bu, hastanın o onkogenin aktivasyonu tarafından belirlenen belirli bir dönüşte ne kadar süre kalacağını uzatacaktır (Şekil 2.3). Sonrasında, sarmaldaki belirli bir "dönüş" giren hastalar için işaretleyicilerin belirlenmesi, muhtemelen gelecekteki tedavi seçimini belirleyecektir.

Kastrasyon dirençli prostat kanseri (CRPC) ilerlemesi, aynı zamanda tümör çevresinden gelen parakrin faktörlere de bağlıdır. Chung'un grubu, düşük tümorojenik ve androjen yanıt veren LNCaP hücrelerini insan kemik fibroblastlarıyla birlikte inoküle ederek, kastrasyon dirençli C4-2 hücre hattının oluşturulmasını sağlamıştır; bu da stromal hücrelerin tümör hücrelerinin özelliklerini değiştirebildiğini ve LNCaP hücrelerini kastrasyon dirençli hale getirebildiğini göstermektedir (Gleave ve ark., 1991; Thalmann ve ark., 2000). Tümör hücresi-çevre etkileşimleri çoğunlukla parakrin faktörler tarafından yönlendirilir. Prostat kanseri hücrelerinin, stromal hücrelerin proliferasyonunu etkileyen ve tümör anjiogenezini artıran BMP (Lee ve ark., 2011; Dai ve ark., 2004), VEGF (Kitagawa ve ark., 2005) veya

FGF9 (Li ve ark., 2008) gibi faktörleri salgıladığını gösterilmiştir. Karşılığında, tümör ile etkileştirilmiş stromal hücreler, tümör hücresinin invazivliğini, hayatta kalmasını veya proliferasyonunu artıran osteonektin (Jacob ve ark., 1999; Chen ve ark., 2007) gibi faktörler sağlar. Kemik oluşumunun yanı sıra, kemik iliğindeki tümör hücrelerinin proliferasyonu sıklıkla osteolitik bir yanıtı tetiklemektedir bu da RANKL (Chen ve ark., 2006; Jung ve ark., 2004) ve Ntelopeptid (SaadveLipton, 2010) artışıyla yansımaktadır. Artan kemik rezorpsiyonu, kemik matrisinden TGF beta salınımına yol açar (Oreffo ve ark., 1981), bu da tümör hücrelerinin özelliklerini daha da değiştirir. Bu kötü döngüler, aynı zamanda sarmaldaki "dönüşleri" yönlendirmede önemlidir. Ayrıca hem tümör hem de mikroçevre, tedavilerin seçim baskısı altında uyum sağlar ve bu tür uyumlar, sarmaldaki farklı fazlara geçişe yol açabilmektedir. Tüm bu faktörlerin birleşimi, iki yönlü etkileşimleri çok düzeyli, çok boyutlu bir iletişime güçlendirir ve kötü bir döngünün başka bir örneğini temsil eder. Böylece AR sinyalizasyonundaki değişiklikler, onkogen aktivasyonu ve çevresel faktörlerdeki değişikliklerin birleşimi, Şekil 2.2'de sunulan spiral modele katkıda bulunmaktadır.

2.2.3. Tümör Hücresi Otonom Evresi

Mikroçevreye bağlı ilerleme sarmalından çıkış, prostatta veya lenf nodlarında büyük bir tümör kütlesi ve serum PSA seviyelerinde belirgin bir artış olmadan visseral metastazların ortaya çıkmasıyla kendini gösterir. Eğer kemik metastazları gelişirse, bunlar genellikle litik kemik metastazlarıdır. Bu bulgular, hızla çoğalan ve androjen bağımsız hale gelen bir kanserin ortaya çıktığını ve bu tür bir kanserin farklı bir tedavi gerektirdiğini gösterir. Mikroçevreye bağlı evreden farklı olarak, prostat kanseri kemoterapötik tedavilere, özellikle doksorubisine yanıt vererek tümör hacmini küçültür; bu da tümörün artık mikroçevresi tarafından düzenlenmediğini ve bu evreye "tümör hücresi otonom evresi" denmektedir.

Bu formdaki prostat kanseri, diğer kastrasyona dirençli prostat kanserlerinden, androjen reseptörü ifade etmemesi ve/veya PSA salınımı yapmamasıyla ayırt edilebilir; dolayısıyla büyümesi gerçekten androjen bağımsızdır. "Tümör hücresi otonom evresi"ndeki prostat kanserinin klinik özellikleri, küçük hücreli kanserleri taklit eder. Patolojik olarak, bu kanserlerin çoğu bazı nöroendokrin özellikler gösterir ve saf formda nöroendokrin prostat kanseri (NEPC) veya küçük hücreli prostat kanseri (SCPC) olarak adlandırılır (Abrahamsson, 1999; Tetu ve ark., 1987). NEPC, de novo tanı anında nadirdir, çünkü

başlangıçta prostat kanserlerinin %1'inden azı bu histolojik/morfolojik alt tipe sahiptir (Humphrey, 2012). Ancak, NEPC'nin en yaygın olarak hormon tedavisinin başarısız olmasından sonra geliştiği gözlemlenmiştir ve bu nedenle daha iyi androjen deprivesi tedavileri klinik olarak kullanıldıkça sıklığının artması neredeyse kesindir. Tümörün, prostatın asinar adenokarsinomundan küçük hücreli kanser özellikleri gösteren bir kansere kadar morfolojik bir süreklilik gösterdiği belirtilmiştir (Aparicio ve ark., 2011;Tzelepi ve ark., 2012; Humphrey, 2012). TMPRSS2-ERG'in yeniden düzenlenmesi, NEPC'de bulunur (Mosquera ve ark., 2009;Guo ve ark., 2012), bu da NEPC'nin prostat kanseri adenokarsinomundan ilerlediğini ek bir şekilde destekler. Bu bulgular, klinik gözlemlerle uyumludur. Çoğu NEPC, prostat adenokarsinomunun ileri evresinde ani ve hızlı bir ilerleme sırasında tespit edilmektedir. NEPC, bu nedenle prostat kanserinden kaynaklanan ölümcüllüğün artan bir yüzdesinden sorumlu olması beklenmektedir; bu oran %30'a kadar tahmin edilmektedir (Aparicio ve ark., 2011; Beltran ve ark., 2011).

2.2.3.1.Tümör Hücresi Otonom Aşamasının Moleküler Mekanizmaları

“Tumor hücresi otonom” aşamasının nasıl ortaya çıktığı, yoğun bir şekilde araştırılmakta olup, hala netlik kazanmış değildir; özellikle tümörün nasıl AR-negatif hücrelerle zenginleştiği de belirsizdir. Bu geçişin ayırt edici özelliği, RB kaybı ve p53'ün kaybı veya mutasyonu ile karakterizedir. Tümör baskılayıcı genlerin kaybı, kromozomal instabiliteye yol açarak AR kaybı dahil birçok genomik değişikliğe neden olmaktadır. Tümördeki AR-negatif hücrelerin varlığı, aynı zamanda AR ifadesi düşük olduğu bildirilen prostat kanseri kök hücrelerinin zenginleşmesinden kaynaklanıyor olabilir (Qin ve ark., 2012). Beltran ve ark., (Beltran ve ark., 2011), bu tümörlerde MYCN amplifikasyonunun meydana geldiğini bulmuş ve bu durum, kısmen tümörün nöroendokrin özelliklerini açıklayabilir.

Genetik instabilitenin sonucu, hücre döngüsü genlerini etkileyen ek değişikliklere yol açar; özellikle M evresi geçişiyle ilgili olanlar, bunlar arasında aurora kinaz A (AURKA) ve Polo benzeri kinaz (PLK1) bulunur (Deeraksa ve ark., 2012). Wang ve ark., (Wang ve ark., 2009), GO (Gene Ontology) analizine göre "hücre döngüsü" (52 transkript) ve "mitotik hücre döngüsü" (24 transkript) ifadelerinin en fazla düzenlenen transkriptler olduğunu göstermiştir. AURKA, PLK1, UBE2C ve MYCN, potansiyel belirteç örneklerindedir. AURKA, mitoz başlangıcını düzenler ve mitotik iğ aparatının oluşumunu sağlayarak kromozom ayrımını etkilemektedir (Mosquera ve ark., 2013). MYCN amplifikasyonu sıklıkla AURKA amplifikasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca, Otto ve ark., (Otto ve ark., 2004)

AURKA'nın MYCN'i stabilize ettiğini de göstermiştir.

Prostat kanserinde M Aşaması'nın bir diğer düzenleyicisi olan PLK1, mitoz başlangıcını, sentrozomun olgunlaşmasını, iğ kontrol noktası aktivitesi, Anafaz- Promotör Kompleksi (APC) aktivasyonunu yönetir ve nihayetinde sitokinezin başlamasıyla M aşamasından çıkışı sağlar (Lens ve ark., 2010). PLK1, prostat kanserinde aşırı ekspresyon gösterir ve yüksek dereceli tümörlerde bu ekspresyon daha yüksektir (Weichert ve ark., 2004). PTEN kaybı, PLK1'in artmasına yol açar (Liu ve ark., 2011). Son zamanlarda Deeraksa ve arkadaşları (Deeraksa ve ark., 2012), androjen-bağımsız LNCaP hücrelerinde PLK1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Önemli bir şekilde, bu hücreler, PLK inhibitörü BI2536 ile nekroptosis geçirerek yanıt verirler (Deeraksa ve ark., 2012).

2.3.Prostat kanserinde Doksetaksel

Prostat kanseri genellikle erken evrelerde teşhis edilmektedir fakat bazı hastalarda radyoterapi ve cerrahi ile yapılan lokal tedaviden sonra metastaz gelişebilmektedir. 1940'lardan beri ileri evre prostat kanserinin ilk tedavi yöntemi androjen yoksunluk tedavisini (ADT) içermektedir (Huggins ve Hodges, 1941). Hastaların %90'ından fazlası başlangıçta androjen yoksunluk tedavisine (ADT) yanıt vermesine rağmen hastalık kaçınılmaz olarak 'kastrasyona dirençli' olarak adlandırılan bir duruma evrilmektedir. ADT ile tedavi edilen metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHSPC) hastalarının medyan genel sağkalım süresi yaklaşık 49 ay olmaktadır (Tangen ve ark., 2012). On yılı aşkın bir süre önce, doketakselin kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) tedavisinde sağkalım üzerine anlamlı bir fayda sağladığı gösterilmiştir (Tannock ve ark., 2004). Metastatik CRPC (mCRPC) evresinde gerçekleştirilen TAX- 327 çalışmasında, doketakselin her 3 haftada bir uygulanması (D3P) ile mitoksantrona (MP) kıyasla sağkalım avantajının, uzun dönem takip verileriyle de sürdüğü belirlenmiştir ($p = 0.004$).

D3P kolunda medyan genel sağkalım (OS) 19.2 ay [%95 güven aralığı (GA), 17.5-21.3 ay], MP kolunda ise 16.3 ay (%95 GA, 14.3-17.9 ay) olarak bulunmuştur. Üç yıl yaşayan hasta oranı D3P kolunda (%18.6), MP koluna (%13.5) kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Dominik ve ark., 2008). Ancak potansiyel toksisitesi nedeniyle, doketaksel tedavisi androjen yoksunluk tedavisi (ADT) sonrasında hastalığı ilerleyen ve hastalık progresyonuna bağlı semptomlar gösteren metastatik CRPC (mCRPC) hastalarıyla sınırlandırılmıştır. Taksanların (taxanes) etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da etkinliklerinin bir kısmı prostat kanseri hücrelerinde androjen sinyalizasyonu ile hem

sitoplazmik hem de nükleer düzeyde etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bu durum androjen yanıtı gen ekspresyonunun transkripsiyonel düzenleyicilerini etkilemektedir (Fitzpatrick ve De Wit., 2014). Fakat taksanların antitümör etkisinin bir kısmı androjen bağımlı bir mekanizmadan kaynaklanmayabilir. Son yıllarda, özellikle yüksek verimli moleküler profilme çalışmalarının katkısıyla moleküler düzeydeki bilgi birikiminin artması, kanserin homojen bir hastalık olmadığı; aksine biyolojik olarak heterojen bir yapı sergilediği gerçeğini ortaya koymuştur. Prostat kanserinin de hem androjen bağımlı hem de bağımsız hücre klonlarının bir arada bulunduğu heterojen bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda farklı tümör hücre popülasyonlarına erken evrede etki edebilecek ilaçların kombinasyon halinde kullanılması, tedaviye direnç gelişimini önlemek açısından rasyonel bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Prostat kanseri, malign fazın başlangıcından itibaren androjen bağımlı hücrelerin çoğunluğunun diğer androjen bağımsız hücrelerle bir arada bulunduğu heterojen bir hastalıktır (Beltran ve ark., 2011). Androjen yoksunluk tedavisi (ADT), klasik olarak ileri evre prostat kanseri için en etkili tedavi yöntemi olmuştur. ADT, yaklaşık 2 yıl civarında bir medyan progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkilidir; fakat bu sonuçlar kısmen hastanın tümör yüküne bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Doksetaksel, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) hastalarında sağkalım süresini artırdığı gösterilmiş olmakla birlikte mitoksantron ile karşılaştırıldığında medyan genel sağkalımda (OS) elde edilen fayda yalnızca birkaç ay ile sınırlı kalmıştır. Yakın zamana kadar, dosetaksel ile tedavi ADT sonrası ilerleme gösteren mCRPC hastalarına indirgenmiştir.

GETUG-AFU 15, CHAARTED (Chemo-Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer; CHAARTED) ve STAMPEDE (The Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy STAMPEDE), ileri evre hormon duyarlılığı senaryosunda kemoterapinin rolünü aydınlatmayı amaçlayan en yeni üç akademik klinik çalışmadır. GETUG-AFU 15, OS'de fayda göstermeyi başaramamış olsada, CHAARTED ve STAMPEDE çalışmalarından elde edilen sonuçlar, dosetaksel kullanımını kastrat direnci ortamından ayırmış ve sadece dosetaksel ile OS'de daha önce hiç görülmemiş büyük bir fayda göstermiştir. Bununla birlikte, CHAARTED çalışmasının bazı tartışmalı yönleri bulunmaktadır; bunlar arasında yüksek ve düşük hacimli metastatik hastalık için belirlenen kriterler, her iki hasta türünün de çalışmaya dahil edilmesi ve her tür hasta grubunun

çalışmaya dahil edilmesindeki oranın keyfi bir şekilde belirlenmesi sayılabilmektedir. Ancak CHAARTED çalışmasında gözlemlenen faydanın büyüklüğü göz ardı edilemez. Bu tartışma, STAMPEDE çalışmasının sonuçlarının ardından bir ölçüde çözüme kavuşmuştur. STAMPEDE, şu ana kadar yapılan en büyük prostat kanseri çalışması olup, 6000'den fazla hastayı içermektedir ve dahil etme kriterlerini yüksek riskli hastalıkları da kapsayacak şekilde genişletmiştir. Doketakselin ADT'ye eklenmesiyle elde edilen sağkalım faydası, özellikle metastatik evrede, daha önce hiç görülmemiştir. Her iki çalışmada da altı döngü doketaksel tedavisi iyi bir şekilde tolere edilmiştir. Şiddetli yan etkiler yalnızca az sayıda hastada görülmüş ve neredeyse tüm hastalar altı döngü tedaviyi tamamlamıştır. Bu sayede elde edilen fayda, bu tedavi yaklaşımının potansiyel toksisitesini aşmıştır.

Düşük hacimli CHAARTED alt grubunun uzun dönem sonuçları hala bilinmemekle birlikte ve GETUG-AFU 15 çalışmasının anlamlı olmayan sonuçlarına rağmen, CHAARTED ve STAMPEDE çalışmalarının etkileyici bulguları, mevcut paradigma değişikliğini teyit etmekte ve yeni bir tedavi standardı oluşturmaktadır. Ayrıca bu üç çalışmanın sistematik analizi, dosetoksolin hormon duyarlı ve metastatik evredeki kullanımına dair tutarlı veriler sunmaktadır. CHAARTED çalışmasındaki düşük hacimli alt grupta medyan genel sağkalım (OS) henüz elde edilmemiş olsa da veriler genellikle tutarlı bulunmuştur. Bunun yanı sıra Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları (Parker ve ark., 2015) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzları (Mottet ve ark., 2016), kemoterapi alabilecek kadar fit olan erkek hastalarda, metastatik ve hormon-naif hastalık için ADT artı doketakselin birinci basamak tedavi olarak kullanılmasını önermektedir. Tüm bu nedenlerle yakın zamanda metastatik hastalık tanısı almış hastalara, sağkalım şanslarını artırmak amacıyla hormon tedavileriyle birlikte altı döngü dosetaksel tedavisi verilmelidir. Bu faydayı sağlayan mekanizmanın belirlenmesi, ele alınması gereken daha zor bir sorudur. Bu sorunun bazı cevapları, STAMPEDE gibi yenilikçi tasarıma sahip klinik çalışmalarla elde edilecek ve bu çalışmalar bilgimizi ilerletmek ve dolayısıyla bu hastalığın tedavisinde önemli adımlar atmamıza yardımcı olacaktır.

2.4.Glikoz ve Taşıyıcılarının Kanserdeki Rolü

SGLT2, böbreklerin proksimal tübülünde eksprese edilir ve süzülen glukozun geri kazanımında görev alır. Glukozun glomerüler filtrattan geri emilimi SGLT2 aracılığıyla sağlanmakta olup, bu süreç insülin etkisinden bağımsızdır. Böbreklerde filtrelenen glukozun yaklaşık %90'ı, proksimal kıvrımlı tübülün ilk segmenti (S1) boyunca SGLT2

tarafından reabsorbe edilirken, kalan %10'luk kısmı ise distal segment (S3) düzeyinde SGLT1 aracılığıyla reabsorbe edilmektedir. Glukoz taşıyıcıları (GLUT'ler) ise diğer önemli glukoz taşıyıcı proteinlerdir ve solut taşıyıcı ailesi 2 (SLC2A) genleri tarafından kodlanmaktadır. GLUT'ler, glukozun konsantrasyon gradyanı doğrultusunda hücre membranına pasif difüzyon yoluyla girişini sağlayarak her iki tarafın dengeye ulaşmasına kadar işlev görürler. Proksimal kıvrımlı tübülde, glukozun tekrar dolaşıma kazandırılmasında GLUT1 ve GLUT2 rol oynamaktadır (Ghezzi ve ark., 2018). GLUT aşırı ekspresyonu, prostat kanseri ve diğer tümörlerde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Ayrıca, hipoksiye duyarlı faktör 1 (HIF-1) ekspresyonundaki artış, GLUT1 ve GLUT3'ün ekspresyonunu artırarak glukoz alımını yükseltmekte ve glukozun glikoliz yoluna yönlendirilmesine neden olmaktadır (SchitoveSemenza, 2016; Vaupel, 2004). Bu bağlamda, tümör hücrelerinde glukoz metabolizmasının yeniden programlanması; GLUT'lerin ve diğer glikolitik enzimlerin hem ekspresyonunu hem de plazma membranına translokasyonunu indüklemektedir (Hay, 2016).

Enerji, hücrelerin optimum büyüme ve çoğalması için vazgeçilmezdir. Genellikle normal hücreler enerji ihtiyacını trikarboksilik asit (TCA) döngüsünden sağlarken, kanser hücreleri büyük ölçüde glikolize bağımlıdır (BurnsveManda, 2017). Bu nedenle, hiperglisemi kanser hücrelerine hayatta kalma ve çoğalma için daha güçlü bir ortam sunar. Aynı zamanda, yüksek kan glukoz düzeyi, tümör proteinlerinin ve DNA'nın sentezini kolaylaştırarak tümör büyümesini ve metastazı teşvik eder (Ramteke ve ark., 2019). Ayrıca, hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşumunu kolaylaştırabilecek reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile ilişkilidir (Nowotny ve ark., 2015). ROS, geri dönüşümsüz DNA hasarına yol açarak genetik mutasyonlara neden olabilir. Bu süreç, mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz ve p21-aktive kinaz yolaklarının aktivasyonu üzerinden tümör metastazına zemin hazırlar (Changve Pauklin, 2021). AGEs oluşumu ise, genetik mutasyonları ve hücrel evrimi tetikleyerek kanserin ileri evrelerine ilerlemesine neden olabilecek kronik inflamasyon ile ilişkilidir (Twarda-Clapa ve ark., 2022). Kronik hiperinsülinemi, seks hormon- bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini düşürür; bu durum, östrojen ve testosteron gibi seks hormonlarının serbest formda artmasına ve buna bağlı olarak postmenopozal meme kanseri ve prostat kanseri gibi hormon duyarlı kanserlerin gelişme riskinin artmasına neden olabilir (Park ve ark., 2020). Glukozun tümör hücrelerinin çoğalması ve metastazı üzerindeki doğrudan etkisinin yanı sıra, artmış glukoz düzeyleri inflamatuvar bir durumu da tetikleyerek tümör mikroçevresini değiştirebilir ve

interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinlerin aşırı üretimine yol açabilir (Al-Mansoori ve ark., 2022). Kronik inflamasyonun tetiklediği bu sitokin ortamındaki değişim, tümör gelişimi ve ilerlemesi için temel bir aşama oluşturabilir. Dolayısıyla, artmış glukoz düzeyi veya diyabet, kanserin gelişiminde etkili bir öncül rol üstlenmektedir.

2.5.Kanser Hücreleri/Dokularında SGLT2 Ekspresyonu

SGLT2'nin ekspresyonu ve kanserle olan olası ilişkisi ilk olarak Ishikawa ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu araştırmada, metastatik akciğer kanserinin karaciğer ve lenf düğümlerinde SGLT2'nin anlamlı düzeyde eksprese edildiği bulunmuştur. Bu sonuçlar, SGLT2'nin akciğer kanseri metastazında glukoz alımında kritik bir rol oynayabileceği yönünde ön bir çıkarıma yol açmıştır (Ishikawa ve ark., 2001). Sonrasında Scafoglio ve arkadaşlarının yaptığı çığır açıcı çalışma, tümörlerde SGLT2'nin fonksiyonel olarak eksprese edildiğini ortaya koymuş ve SGLT2 inhibitörleri üzerine yeni araştırma olanaklarının önünü açmıştır (Scafoglio ve ark., 2015). Bu araştırma grubu, pankreas ve prostat adenokarsinomlarında SGLT2 ekspresyonunu ilk kez göstermiştir. Çalışmada, SGLT'ye özgü radyoaktif glukoz analogu olan α -metil-4-deoksi-4- [18F] flo-ro-D-glukopiranozid (Me4FDG) kullanılarak tümörlerde glukoz alımı gözlemlenmiştir. En önemlisi, SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin ve kanagliflozin) ile yapılan tedavinin tümör büyümesini azalttığı ve tümör nekrozunu indüklediği bulunmuştur (Scafoglio ve ark., 2015). Açık hücreli renal hücreli karsinomda ise artmış SGLT2 ekspresyonunun kötü prognoz ve genel sağkalım oranlarında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kobayashi ve ark., 2019).

Başka bir güncel çalışmada, kanserli dokularda SGLT2'nin varlığı kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, insan pankreas ve prostat adenokarsinomlarında, hem in vitro Me4FDG alım testleri hem de immünohistokimya yöntemleriyle SGLT2 varlığı doğrulanmıştır. Aynı taşıyıcının ekspresyonu, fare modellerinde de Me4FDG mikro-PET (pozitron emisyon tomografisi), ex vivo otoradyografi ve immünohistokimya analizleri ile gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek dereceli glioblastoma hastalarında da Me4FDG alımının gerçekleştiği gösterilmiştir (Wright, 2020). Bu bulgular, tümörlerde SGLT2 taşıyıcısının aşırı ekspresyonunun, spesifik SGLT2 inhibitörleri ile hedefe yönelik tedavi için potansiyel bir alan sunduğunu düşündürmektedir.

2-FDG'nin GLUT taşıyıcılarına özgü olması [SGLT2 için $K_m > 300$ mM, 37 °C'de] nedeniyle, SGLT'lere özgü yeni bir izleyici geliştirilmiştir [$K_m < 6$ mM]: α -metil-4- [18F]-4-deoksi-D-glukopiranoz (Me4FDG). 2-FDG'den farklı olarak, Me4FDG kan- beyin bariyerini geçemez, SGLT'nin aktif taşıma mekanizması ile hücre içinde birikir ve idrarla atılmaz. Me4FDG PET görüntüleme yöntemi, ameliyat sırasında çıkarılan insan tümör örneklerinde kullanılmış ve pankreas ile prostat adenokarsinomlarında Me4FDG alımına ilişkin sıcak bölgeler (hot spots) ortaya konmuştur. NSG ksenograft fare modeli, Me4FDG birikimi yoluyla farelerdeki pankreas ve prostat hücre hatlarının (ASPC1/PC-3) tümörlerinin canlı bölgelerinde *in vivo* boyanmayı göstermiştir. Ayrıca, SGLT immünohistokimyası, hücre membranları boyunca belirgin SGLT2 boyanmasını ve daha hafif düzeyde SGLT1 boyanmasını ortaya koymuştur; ancak SGLT1 boyanmasının yalnızca hücre çekirdeğinde olduğu gözlemlenmiştir (Wright, 2020).

2.6.SGLT2 İnhibitörlerinin Özellikleri

SGLT2 inhibitörleri, ortak bir etki mekanizması ve farmakodinamik profile sahip olmakla birlikte, özellikle SGLT2/SGLT1 afinitesi, yarı ömürleri ($t_{1/2}$) ve biyoyararlanımları (F) gibi farmakokinetik özellikler açısından farklılık göstermektedir (Tablo 2.1). En son onaylanan ajan olan bexagliflozin, %90'dan fazla plazma proteinlerine bağlıdır, yaklaşık %78 biyoyararlanıma sahiptir ve yarı ömrü 12 saattir. Bexagliflozin esas olarak uridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferaz 1A9 (UGT1A9) enzimiyle glukuronidasyon yoluyla, daha az oranda ise sitokrom P450 3A (CYP3A) tarafından metabolize edilir ve başlıca metaboliti 3'-O-glukuroniddir (U.S. Food and Drug Administration, 2023). Canagliflozin de yüksek oranda plazma proteinlerine bağlıdır (%99) ve biyoyararlanımı ile yarı ömrü sırasıyla %65 ve 12 saattir. Bu ilaç, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilir. Dapagliflozin, %93 oranında plazma proteinlerine bağlıdır ve biyoyararlanımı %78'dir; yarı ömrü yaklaşık 8-12 saat olup, UGT1A9 aracılığıyla dapagliflozin-3-O-glukuronid formunda vücuttan atılır. Empagliflozin %86 oranında plazma proteinlerine bağlıdır ve %90 biyoyararlanıma sahiptir. Yarı ömrü yaklaşık 14-18 saat olup, glukuronidasyon yoluyla elimine edilir. Ertugliflozin ise %93 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve %100 biyoyararlanıma sahiptir; yarı ömrü 16 saattir ve UGT1A9 ve UGT2B7 aracılı O- glukuronidasyon yoluyla inaktif metabolitlere dönüştürülerek vücuttan atılır. Afiniteleri açısından değerlendirildiğinde, bu ajanların tümü SGLT2'ye karşı SGLT1'e kıyasla daha yüksek bir seçicilik göstermektedir. Tofogliflozin, SGLT2 için en

yüksek seçiciliğe sahip ajandır; SGLT2:SGLT1 bağlanma oranı, canagliflozine kıyasla 18 kat daha fazla olup, sırasıyla 2912:1 ve 155:1'dir. Canagliflozin, en düşük oral biyoyararlanıma sahipken (F = %68), ertugliflozin 15 mg dozunda en yüksek biyoyararlanıma (F = 1) sahiptir. Genel olarak bu ilaç sınıfı, albümin gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır, dışkı ve idrarla O-glukuronid metabolitleri şeklinde atılır ve benzer bir oral yan etki profiline sahiptir.

Canagliflozin, Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan ilk ajan olup, bexagliflozin bu sınıftaki en son onaylanan ilaçtır. Bu ilaçlar, osmotik diürez yoluyla hemodinamik etki gösterir, glukoz reabsorpsiyonunu azaltır, böbrek glukoz eşiklerini düşürür ve idrarla glukoz atılımını artırır. İdrarla glukoz atılımı, günde 60-80 g artarak 240-320 kcal kaybına yol açar ve bu da kilo kaybını destekler. Bu ajanlar, tip 2 diyabetli hastalarda ortalama %0.6-0.8 oranında hemoglobin A1c düzeyini düşürür; glikozüri ve sonrasında gelişen natriürez, diyabetli ve diyabetsiz hastalarda kardiyoprotektif faydalar sağlar, örneğin kalbin hem ön hem de son yükünü azaltarak, sempatik aktiviteyi baskılar. 45 denemenin meta-analizi, monoterapi ile ortalama %0.79 HbA1c azalması, 1.7 kg vücut ağırlığı kaybı (~%2.4), kan basıncında 4/2 mmHg düşüşü ve serum HDL'de %6-9 artış olduğunu göstermiştir (Saisho, 2020).

Yan etkiler genellikle genital idrar yolu enfeksiyonları, hipovolemi, bazı gastrointestinal (GI) rahatsızlıklar, kabızlık ve diürez ile ilişkilidir. Kadın hastalar, genital enfeksiyonlara karşı daha duyarlı görünmektedir (Saisho, 2020). Bu durum, EMPA-REG çalışmasında belirginleşmiştir; burada empagliflozin tedavisi gören kadınlar, erkeklere kıyasla genital enfeksiyonları daha sık yaşamışlardır. Diğer sık karşılaşılan yan etkiler ise Fournier gangreni ve diyabetik ketoasidozdu (Bersoff- Matcha ve ark., 2019; Danne ve ark., 2019). Bersoff-Matcha ve arkadaşları, SGLT2 inhibitörü kullanımı ile Fournier gangreni arasında bir ilişki bildirmiştir ve altı yıl süresince 55 vaka tespit etmişlerdir (Danne ve ark., 2019). Kan basıncındaki azalma, birçok tip 2 diyabetli hastada faydalı olabilirken, hipovolemi bu hastalar için zorlayıcı olabilir. Bu nedenle, bu ilaçların prospektüsünde, tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında sıvı durumu değerlendirilmesi gerektiğine dair bir uyarı bulunmaktadır. Diyabetik ketoasidoz gelişimi açısından önerilen mekanizma, insülin sekresyonundaki azalma ile birlikte yağ asidi sentezinin artması ve bunun keton cisimlerine dönüşmesidir. Canagliflozin, amputasyon riski nedeniyle kara kutu uyarısına sahipken, ABD FDA'sı yeni klinik çalışmaların detaylı bir incelemesinin ardından bu

uyarımı kaldırmıştır.

Başlangıçta, SGLT2 inhibitörlerinin kullanımının, idrar yolunun sürekli olarak glikozüriye maruz kalması nedeniyle mesane kanseri riskini artırabileceği endişesi vardı, bu da ilaçların potansiyel yeni uygulamalarını engelliyordu (Tang ve ark., 2017).

Ancak, randomize kontrollü çalışmalara dayanan son meta-analizler, SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, diğer hipoglisemik ajanlar veya plasebolara kıyasla maligniteler (tüm türler) veya özellikle mesane kanseri açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. SGLT2 inhibitörlerinin yeni tümör oluşumları üzerinde önemli bir etkisi olmadığına dair çalışmalar olmasına rağmen, çoğu araştırma birkaç yıl ile sınırlı kaldığı için daha uzun vadeli çalışmalar yapılmalıdır.

Tablo 2.1. SGLT2 İnhibitörlerinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

İlaç Adı	SGLT2/1 Afinitesi	Emilim	Dağılım	Metabolizma	Eliminasyon	Yan Etkiler
Bexagliflozin	Belirlenmemiş	F: 78%, PPT: 2-4 sa	93% bağlı, Vd: 262 L.	Glukuronidasyon (minor CYP role)	T1/2: 12 sa Klirens: 19.1 L/sa Fekal atılım: 51.1% İdrar atılım: 40.5%	Kadın genital mantar enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve artan idrara çıkma
Canagliflozin	155:1	F: 65%, PPT: 1-2 sa	99% bound, Vd: 119 L	Glukuronidasyon (minor CYP role)	T1/2: 12 sa Klirens: 192 mL/min Fekal atılım: 51.7% İdrar atılım: 33%	Genital mantar enfeksiyonları (> %10 [kadınlar]), idrar yolu enfeksiyonları, susuzluk, kabızlık, hacim kaybı
Dapagliflozin	1242:1	F: 78%, PPT: 2 saat	91% bound	Glukuronidasyon (minor CYP role)	T1/2: 8-12 sa Fekal atılım: 21% İdrar atılım: 75%	65 yaş ve üzeri ve eGFR 30-60 mL/dak arası olanlar için böbrek ayarlamaları, nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonları, sırt ağrısı

Tablo 2.1. SGLT2 İnhibitörlerinin Kanslerle Mücadele Etkinlikleri (Devamı)

Empagliflozin	2680:1	F: 90% 1.5 h AUCSS: 1870 nmol*sa/L	PPT: 86.2% bound, Vd: 73.8 L	Glukuronidasy on	T1/2:14- 18 sa Klirens: 10.6 L/sa Fekal atılım: 41.2% İdrar atılım: 54.4%	İdrar yolu enfeksiyonları (UTI), üst solunum yolu enfeksiyonları (URTI), diürez, artralji, (piyasaya çıktıktan sonra) anjyioödem ve akut böbrek yetmezliği (AKI)
Ertugliflozin	2235:1	F: 100% 1sa AUCSS: 398 ng*sa/mL	PPT: 93.6% bound, Vd: 85.5 L	Glukuronidasy on	T1/2:16.6 sa Klirens: 11.2 L/sa Fekal atılım: 40.9% İdrar atılım: 50.2%	Kadın: Genital mantar enfeksiyonları (>%10), vajinal kaşıntı, hacim kaybı, idrar yolu enfeksiyonları (UTI), baş ağrısı (HA), (piyasaya çıktıktan sonra) Fournier Gangreni
Ipragliflozin*	254:1	PPT: 2.6 ± 1.3sa AUC 27, 299 ± 4622	Belirlenmem iş	Glukuronidasy on	T1/2: 10.3 ± 1.6 Düşük idrar atılımı ~1%	GI bozuklukları (Gastrointestinal bozukluklar)
Luseogliflozin *	1770:1	Tmax 0.5 (0.5- 1.0) sa AUCinf(ng·sa/ mL) 2010 ± 508	Belirlenmem iş	CYP aracılı metabolizma	T1/2: 10.4 ± 0.832 sa	Minimal yan etkiler, idrar yolu enfeksiyonu yok (çoğunlukla erkek hastalar)
Tofogliflozin*	2912:1	AUC0-24 sa (sa × ng/mL): 6 740 ± 1 680 Tmax (sa) 0.750 (0.50- 4.00)	Belirlenmem iş	CYP aracılı metabolizma (CYP2C18, 4A11, ve 4F3B)	T1/2: 3.98 ± 0.520 sa	Kan keton cisimciklerind e artış

Şu anda ABD FDA tarafından onaylanmamıştır; Vd: Dağılım hacmi; UTI: İdrar yolu enfeksiyonu; URTI: Üst solunum yolu enfeksiyonu; eGFR: Tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı; AKI: Akut böbrek hasarı; AUC: Eğri altındaki alan; TBD: Belirlenecek; PPT: Pik plazma zamanı. (Saisho, 2020;U.S. Food and Drug Administration, 2023).

2.7. SGLT2 İnhibitörlerinin Kanserlerdeki Mevcut Durumu

2.7.1.SGLT2 İnhibitörlerinin Kanserlerdeki Antikanser Potansiyeli

Biriken kanıtlar, SGLT2 inhibitörlerinin tümör hücrelerini yok etmede etkili olabileceğini bildirmiştir. Bu ilaçların anti-proliferatif etkisi, farklı in vitro ve in vivo modellerde genellikle glukoz alımının azaltılmasına bağlanmıştır (Tablo 2.2). Ayrıca, SGLT2 inhibitörlerinin malignitelerdeki olumlu sonuçları arasında metabolik yeniden programlama, iltihaplanmanın azalması ve oksidatif stresin düşürülmesi yer almaktadır (Hendryx ve ark., 2022).

Tablo 2.2. SGLT2 İnhibitörlerinin Kanserle Mücadele Etkinlikleri.

Tümör Yeri	Kanser Modeli	SGLT2i Müdahale için	Çalışma Tipi	Çalışma Sonuçları	
Meme	MCF-7(insan)	Canagliflozin	in vitro	İnsan hücresi proliferasyonunun inhibisyonu, klonojenik hayatta kalma ve koloni oluşumu	
	MCF-7(insan)	Canagliflozin ve Dapagliflozin	in vitro/in vivo	Tümör hacminde belirgin azalma; Hücre proliferasyonunu güçlü bir şekilde engelledi; Hücre döngüsünde duraklama ve apoptozu tetikledi.	
	MCF-7(insan)	Ipragliflozin	in vitro	Glukoz ve sodyum girişinin inhibe edilmesi; Mitozondrial zarf potansiyelinde değişiklik.	
Karaciğer	SKBR3, 474, HepG2(insan)	BT-MCF-7(insan)	Canagliflozin	in vitro	Oksijen tüketiminin ve glutamin metabolizmasının inhibe edilmesi.
	Huh7, HepG2(insan)		Canagliflozin	in vitro	Glukoz alımının inhibe edilmesi
	Huh7, Hep3B		Canagliflozin	in vitro/in vivo	β -katenin yolunun inhibe edilmesi

Tablo 2.2. SGLT2 İnhibitörlerinin Kanslerle Mücadele Etkinlikleri (**Devamı**)

	İnsanlar	Canagliflozin	Hasta örneği		Angiogenezis baskılanması.
	Huh7, Hep3B	Canagliflozin	in vitro		ATP sentaz F1 alt birimi alfa (mitokondriyal elektron taşıma proteini) sisteminin düzeylerinin düşürülmesi.
Pankreas	Capan-1, PANC-1	Canagliflozin	in vivo	vitro/in	Glukoz taşıyıcı-1 ve laktat dehidrogenaz A'nın baskılanması
Tiroid	TPC-1, BCPAP, ori-3-1	Nthy-Canagliflozin	in vivo	vitro/in	Glukoz alımının, glikolizin ve AKT/mTOR sinyal yolunun inhibisyonu; AMPK aktivasyonunun artışı
Kemik	MNNG/HOS, MG-63, 143B, U2OS, K7M2	Canagliflozin	in vivo	vitro/in	STING/IRF3/IFN- β yolunun aktivasyonu ve AKT fosforilasyonunun baskılanması
Akciğer	A549(insan)	Canagliflozin	in vitro		Hücre döngüsü ilerlemesinin inhibe edilmesi
	HCC827, H1975	Canagliflozin	in vitro		EGFR kinazının inhibe edilmesi
Prostat	PC3	Canagliflozin	in vitro		Kompleks I destekli mitokondriyal solunumunun inhibe edilmesi

(Kaji ve ark., 2018; Kawaguchi ve ark., 2019)

Villani ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada, canagliflozinin 5-30 μ M konsantrasyonlarında, meme kanseri hücrelerinin (MCF7) proliferasyonunu ve klonojenik hayatta kalmayı inhibe ettiği bildirilmiştir (Villani ve ark., 2016). Canagliflozinin, nihayetinde anti-lipogenik ve anti-proliferatif etkilerle sonuçlanan mitokondriyal kompleks-I'i inhibe ettiği ve bunun da hücre solunumu bozarak adenosin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) aktivitesini önemli ölçüde artırdığı ortaya konmuştur (Villani

ve ark., 2016). Zhou ve ark., ise, SGLT2 inhibitörlerinin, özellikle dapagliflozin ve canagliflozinin, MCF-7 meme kanseri hücrelerinde AMPK aracılı hücre döngüsü duraklatma ve apoptozu teşvik ettiğini göstermiştir (Zhou ve ark., 2020). Bu ajanlar, oksidatif fosforilasyonu aşağı düzenleyerek, hücre içi ATP konsantrasyonunu düşürerek ve AMPK fosforilasyonunu doz bağımlı bir şekilde yukarı düzenleyerek mTOR engellemesini tetiklemiştir. Araştırmacılar, mTOR baskılanması yoluyla meme kanseri için potansiyel bir tedavi arayışındadır. Bu çalışmaya dayanarak, SGLT2 inhibitörlerinin hücre döngüsü duraklatmasını G1/G0 fazında ve apoptozu indirdiği bulunmuştur (Zhou ve ark., 2020). Başka bir çalışmada, Komatsu ve ark., ipragliflozinin MCF-7 hücrelerinde doz bağımlı anti-proliferatif etkisini göstermiştir (Komatsu ve ark., 2020). Bu anti-proliferatif etkinin, hem glukoz hem de sodyum girişinin inhibisyonundan kaynaklandığı ortaya konmuştur. Ayrıca, ipragliflozinin, sodyum girişini engelleyerek hücre zarının ve mitokondriyal zarın hiperpolarizasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Komatsu ve ark., 2020). Papadopoli ve ark., ise, canagliflozin ve dapagliflozinin SKBR3 ve BT-474 meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu engellediğini ve bu etkinin hücre içi glukoz seviyesinden bağımsız olduğunu göstermiştir (Papadopoli ve ark., 2021). Canagliflozin ayrıca, glutamin kullanımını bozarak hücre solunumu ve ATP üretimini engellemiş, bu da meme kanseri hücrelerinde bu ilaçların anti-proliferatif etkisi için önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Papadopoli ve ark., 2021).

Li ve ark., canagliflozinin, SGLT-2 inhibisyonundan bağımsız olarak, küçük hücre dışı akciğer kanserinde apoptoz indirdiğini bildirmiştir. Canagliflozin, EGFR TKIs'ine dirençli akciğer kanseri hücrelerinde L858R/T790M EGFR kinazının kanser karşıtı etkilerini inhibe etmiştir (Li ve ark., 2017). Yamamoto ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada da canagliflozinin akciğer kanseri üzerindeki etkinliği desteklenmiştir. Bu çalışmada, canagliflozin, A549 hücrelerinin büyümesini doz bağımlı bir şekilde zayıflatmış ve hücre döngüsü ilerlemesini engelleyerek A549 hücrelerinin S fazına girişini inhibe etmiştir (Yamamoto ve ark., 2021). Wu ve ark., ise SGLT2 inhibitörlerinin osteosarkoma karşı da faydalı olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmada, canagliflozinin osteosarkoma tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği ve bununla birlikte in vivo olarak bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu sağladığı bulunmuştur (Wu ve ark., 2022). Bu ilaç, STING ekspresyonunu uyararak IRF3/IFN- β yolunu aktive etmiş ve nihayetinde AKT fosforilasyonunu baskılamıştır. Canagliflozin, STING agonisti 2030-cGAMP ile kombinasyon halinde de sinerjik antitümör etkiler göstermiştir (Wu ve ark., 2022). Xu ve

ark., ise canagliflozinin pankreas kanserinde olumlu bir sonuç verdiğini, bu ilacın Capan-1 ve PANC-1 hücrelerinin büyümesini doz bağımlı olarak baskıladığını göstermiştir. Bu ilaç ayrıca, nude farelerde PANC-1 kaynaklı tümörlerde %45.2 oranında bir azalma sağlamıştır. Canagliflozin, gemcitabinle kombinlendiğinde, sadece gemcitabin tedavisiyle karşılaştırıldığında, Capan-1 ve PANC-1 hücrelerinde daha yüksek bir etkinlik göstermiştir. Yazarlar, canagliflozinin antitümör etkisinin glukoz taşıyıcı-1 ve laktat dehidrogenaz A'daki azalmadan kaynaklandığını bildirmiştir (Xu ve ark., 2020).

Wang ve ark., SGLT2'nin blokajı yoluyla tiroid kanseri hücrelerinin in vitro ve in vivo büyümesini azalttıklarını ortaya koymuşlardır (Wang ve ark., 2022). Bu çalışmada, canagliflozin, glukoz alımını engelleyerek, glikoliz ve AKT/mTOR sinyal yolunun aktivasyonunu baskılamış ve tiroid kanseri hücrelerinde AMPK aktivasyonunu artırmıştır. Ayrıca, ilaç G1/S faz geçişini inhibe etmiş ve apoptozu artırmıştır (Wang ve ark., 2022). Nakano ve ark., ise canagliflozinin hepatoselüler karsinom (HCC) üzerindeki etkisini metabolomik analiz ve mutlak kantifikasyon proteomikleri kullanarak incelemiştir (Nakano ve ark., 2020). Bu çalışmada, canagliflozinin, SGLT2 aracılı glukoz girişinin inhibisyonundan bağımsız olarak, Hep3B ve Huh7 hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur (Nakano ve ark., 2020). Hung ve ark., canagliflozinin β -kateninin sitoplazmadan hücre çekirdeğine geçişini engellediğini, bunun ise kısmen SGLT2'den bağımsız olduğunu göstermiştir (Hung ve ark., 2019). Aslında, β -kateninin proteazomal degradasyonu, protein fosfataz 2A (PP2A) aktivitesinin doğrudan inhibisyonuyla gerçekleşmiştir (Hung ve ark., 2019). Bu arada, Kaji ve ark., canagliflozinin Huh7 ve HepG2 hücrelerinin proliferasyonunu doz bağımlı bir şekilde inhibe ettiğini ve hücre içi ATP seviyelerini önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir. Son olarak, canagliflozin bu hücrelerde kaspaz-3 aktivasyonu yoluyla apoptoz da indirmiştir (Kaji ve ark., 2018). Villani ve ark., ayrıca, canagliflozinin, PC-3 prostat kanseri hücrelerinin hücrel proliferasyonunu ve klonojenik hayatta kalmasını yalnızca ve iyonize radyasyon ve doksorubisin ile kombinasyon halinde baskıladığını rapor etmiştir. Mekanik olarak, canagliflozin mitokondriyal kompleks-I tarafından desteklenen solunumu düşürmüş ve AMPK fosforilasyonunu artırmıştır (Villani ve ark., 2016).

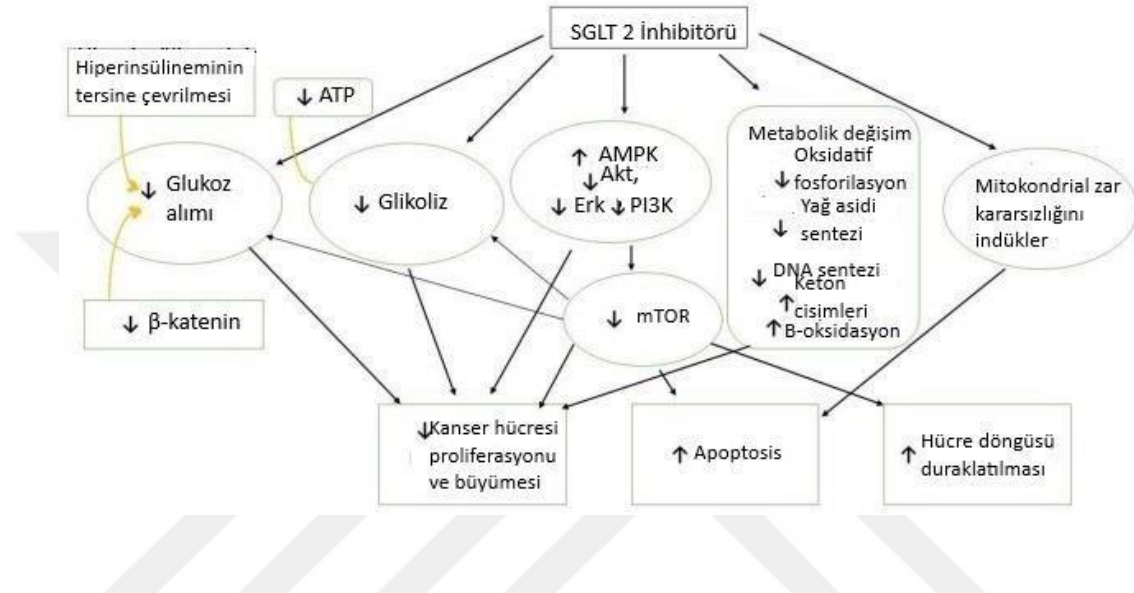
İlginç bir şekilde, SGLT2 inhibitörlerinin, glukozdan bağımsız bir şekilde kanser karşıtı etkilerine katkıda bulunabilecek bazı kanonik olmayan etkileri vardır. SGLT2 inhibitörleri, anjiyotensin ifadesini azaltır ve plazma reninini artırarak osmotik diürezisi teşvik eder

(Ansary ve ark., 2019). Bu, kan basıncının düşmesine ve idrarla sodyum atılımının artmasına yol açmaktadır (Yaribeygi ve ark., 2019). Ayrıca, bu ilaçlar, kalp yetmezliği olan hastalarda mitokondrilerde sodyum iyonlarının artmasına yol açan miyokardiyal Na^+/H^+ değişimini (NHE) inhibe eder. SGLT2 inhibitörleri ayrıca miyokardiyal metabolizmayı iyileştirmekle ilişkilidir ve miyokardiyal oksijen arzını artırabilir, oksijen alımını artırabilir, keton cisimlerini güçlendirebilir ve miyokardiyal metabolizma sırasında glukozdan keton kullanımına geçişi destekleyebilir (Hallow ve ark., 2018). SGLT2 inhibitörlerinin bu özellikleri, kanser karşıtı etkilerinde önemli roller oynayabilir. Benzer şekilde, SGLT2 inhibitörlerinin sempatolitik özellikleri, çeşitli kanserlerde sempatik hiperaktiviteyi azaltabilir. Balcioglu ve ark., dapagliflozinin, kardiyak otonomik nöropatisi olan tip 2 diyabetli hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonu iyileştirdiğini göstermiştir (Balcioglu ve ark., 2022). Lympelopoulos ve ark., tarafından yapılan başka bir çalışmada ise dapagliflozinin, diyabetik olmayan kalp yetmezliği hastalarında bile sempatolizis yarattığı ortaya konmuştur. Bu çalışma, dapagliflozinin kardiyovasküler faydasının, kan şekeri düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu desteklemektedir (Lympelopoulos ve ark., 2021). Bu tür bir sempatolitik etkinin, SGLT2 inhibitörü aracılı kanser karşıtı etkilerinde önemli olabileceği düşünülmektedir, çünkü çok yakın bir rapor, tümör mikroortamında β 2-adrenerjik sinyal iletiminin baskılanmasının, üçlü-negatif meme kanseri modelinde doksorubisinin etkinliğini artırdığını göstermiştir (Chang ve ark., 2023). Antrasiklin kemoterapisi, sempatik aktiviteyi teşvik etmiş ve meme tümörlerinde norepinefrin konsantrasyonunu artırmıştır. Sempatetik sinyal iletiminin engellenmesi, fare xenograflarında metastazın baskılanmasına yol açmıştır (Chang ve ark., 2023). Bu nedenle, SGLT2 inhibitörlerinin geleneksel kemoterapötiklerle desteklenmesinin, kanser tedavisinde faydalı olabileceği ve SGLT2 inhibitörlerinin yalnızca tümör hücrelerinin ana yakıtı olan glukozu engellemekle kalmayıp, aynı zamanda sempatik çıktıyı da kısıtlayabileceği düşünülebilir.

2.7.2.Kanser Karşıtı Etkinliklerin Moleküler Mekanizmaları

Kanser semptomlarını hafifletmek, tümör boyutunu küçültmek ve dönüşmüş hücreleri enerji kaynağından yoksun bırakmak için daha etkili ve hedeflenmiş terapötikler oluşturmak, kanserin yeniden yapılandırılmış metabolizmasının anlaşılmasını gerektirir (Şekil 2.4). Kanser hücrelerinde mutasyona uğramış, değişmiş veya silinmiş metabolik enzimlerden yararlanmak, biyolojik enerjisini ve büyümesini inhibe etme fırsatı sunar. Şu

an için, SGLT2 inhibitörlerinin tümör büyümesini baskılayarak mekanizmalarına dair raporlar sınırlı olsa da, birkaç çalışma, glutamin metabolizmasının baskılanması ve çeşitli sinyal iletim kaskadlarıyla (örneğin PI3K/AMPK) müdahalenin, bu ilaçların kanser karşıtı etkilerinin ardında kritik bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (Papadopoli ve ark., 2021).



Şekil 2.4. SGLT2 inhibitörlerinin kanser karşıtı etkilerinin mekanizmaları (Papadopoli ve ark., 2021).

Papadopoli ve ark., canagliflozin ve metformin kombinasyonunun, mitokondriyal kompleks I (MCI) bloke ederek kanser hücrelerinde sinerjik olarak artırılmış anti-proliferatif etkiler gösterdiğini belirtmişlerdir (Papadopoli ve ark., 2021). Ancak, son yapılan çalışmalar, canagliflozinin (SGLT ekspresyon seviyeleri ve glukoz mevcudiyetinden bağımsız olarak) glutamin dehidrojenazı (GLDH) aracılığıyla glutamin metabolizmasını inhibe ederek meme kanseri hücrelerinde hücre solunum aktivitesini azalttığını ortaya koymuştur. Artmış GLDH aktivite seviyeleri, redoks homeostazının faydalı bir şekilde düzenlenmesi yoluyla metabolik strese adaptasyon sağlayarak neoplastik proliferasyonu destekler, bu etkiler ise kötü kanser prognozuyla ilişkilidir (Papadopoli ve ark., 2021).

Kanser hücrelerinin geçirdiği metabolik yeniden yapılanma, aynı zamanda birkaç onkogenik sinyal yolunun aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. Araştırmacılar, hepatoselüler (HEP2) kanser hücrelerini tedavi etmek için canagliflozin ve gama ışını (γ -IR) kullanmışlardır. Çeşitli sinyal yolunun (PI3K/AKT/GSK3- β /mTOR ve Wnt/ β -Katenin) ve

apoptoz belirteçlerinin ekspresyon seviyelerini ölçmüşlerdir. Tedavi sonrası düşük ekspresyon seviyeleri, tümör ilerlemesi sırasında metabolik yeniden yapılanma için önemli olan bu kaskad yolaklarda inhibe edici bir aktiviteyi ortaya koymuştur (Abdel- Rafei ve ark., 2021). Canagliflozin ve γ -IR, glukoz alımını ve anaerobik glikolizi inhibe etmiş ve endoplazmik retikulum otofajisini indüklemiştir. Meme kanseri üzerine yapılan bir diğer çalışmada, canagliflozinin antineoplastik ve anti-proliferatif potansiyelinin, hücre ATP seviyelerinin düşmesi ve AMPK aktivasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur (Lau ve ark., 2021). Artan aktif AMPK, hücre protein sentezini ve proliferasyonu inhibe ederek hücre döngüsü duraklaması ve G1 fazında apoptoza yol açar. Artan AMPK aktivasyonu, AKT/mTOR inhibisyonu ve baskılanmış siklin seviyeleri, canagliflozinle tedavi edilen tiroid kanseri hücrelerinde de keşfedilmiştir (Wang ve ark., 2022).

2.7.3.Kanserde SGLT2 İnhibitörlerinin Klinik Kanıtları

SGLT2 inhibitörlerinin kanser ajanları olarak klinik başarı potansiyeli, farklı klinik denemelerde şu anda değerlendirilmektedir. ClinicalTrials.gov'da “kanser, sodyum- glukoz kotransporter 2 inhibitörleri” veya “kanser, SGLT2 inhibitörleri” anahtar kelimeleriyle yapılan bir arama, insanlarla yapılan on çalışmayı ortaya çıkarmıştır. Bunlardan üçü gözlemsel nitelikte olup, yedisi ise müdahale çalışmasıdır. Tamamlanan iki çalışma dışında, yedi çalışma hâlâ katılımcı toplamakta olup, bir çalışma ise Haziran 2023'e kadar tamamlanması planlanmaktadır. İlk insan pilot çalışması, 15 katılımcıyla metastatik pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalarda dapagliflozin (standart bakımın yanı sıra) tedavisinin tolerabilitesini ve etkinliğini değerlendirmiştir. Araştırma sonuçları, tedaviye tolerans, plazma glukozu üzerindeki etkiler, bilgisayarlı tomografi ile ölçülen tümör büyüklüğündeki değişiklikler ve tümör nekrozu gibi parametreleri içermektedir. Araştırmacılar, dapagliflozin tedavisinin, metabolik pleiotropik etkileri nedeniyle birinci basamak kemoterapiye ek olarak etkili olacağı hipotezini öne sürmüşlerdir (Washington National Cancer Institute, 2023). İkinci çalışma, Aralık 2021'de tamamlanması beklenen bir faz 1b/2 müdahale çalışmasıdır ve ileri evre katı tümörleri (meme, endometriyumda, akciğerde, kolorektalde ve baş- boyun kanserleri) olan 60 katılımcıyı serabelisib (PI3K inhibitörü) ve canagliflozin kombinasyonu ile tedavi etmeyi amaçlamaktadır. Çalışma, glukoz/insülin geri bildirim yolunun, PI3K inhibisyonunun etkinliğini artırıp artırmayacağını incelemeyi hedeflemektedir. Birincil sonuçlar, yan etki oranları, laboratuvar anormallikleri ve doz onaylarını içerecekken, ikincil sonuçlar serabelisib'in

farmakokinetik (PK) profiline yönelik olarak belirlenmiştir (Cmax ve ark., 2023).

Şu anda katılımcı toplama aşamasında veya tamamlanma aşamasında olan üç başka deneme de dikkat çekicidir. Bu denemeler, ilaç seçimi ve tümör seçimi açısından bazı örtüşen özelliklere sahiptir ve ileri evre meme kanseri tedavisinde dapagliflozin (metforminle ya da metforminsiz) ile alpelisib ve fulvestrant kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2023; Novartis Pharmaceuticals, 2023; Saint Luke's Health System Novartis Pharmaceuticals, 2023). Birincil sonuç, tüm derece hiperglisemi azalmasını değerlendirecekken, ikincil sonuçlar ilerlemesiz sağkalım, genel yanıt oranı ve klinik fayda oranını ölçecektir. Diğer bir faz I müdahale çalışması, pediatrik beyin tümörleri olan katılımcılarla dapagliflozin ve karmositin tedavisini araştırmaktadır (Washington University School of Medicine Children's Discovery Institute, 2023). Yüksek riskli lokalize prostat kanseri olan 24 katılımcıyı içeren bir faz I müdahale denemesi, radikal prostatektomi öncesi neoadjuvan SGLT2 inhibisyonunun tolerabilitesini ve etkinliğini değerlendirmeyi planlamaktadır. Araştırmacılar, dört haftalık dapagliflozin tedavisinin bu hastalarda güvenli ve etkili olacağı hipotezini öne sürmüşlerdir (Washington University School of Medicine, 2023).

Sınırlı prelinik çalışmaların sonuçları, SGLT2 inhibitörlerinin bazı kanserlerin riskini insanlarda azaltmadaki etkinliğini göstermektedir. Park ve arkadaşları tarafından yapılan tamamlanmış bir faz 1b çalışması (2023), dapagliflozinin pankreatik duktal adenokarsinomda tümör baskılayıcı etkiler gösterdiğini, yeni veya ciddi yan etki gözlemlenmediğini öne sürmüştür (Park ve ark., 2023). Başka bir vaka raporu, tip 2 diyabet ve hepatoselüler karsinomu olan bir hastada canagliflozinin rolünü araştırmıştır. Tedavi planı, radyo frekansı ablasyonu, transkateter arteriyel kemoembolizasyon ve glimepirid ve metformin sonrası glisemik kontrol için SGLT2 inhibitörünü içermektedir. On hafta boyunca günlük 100 mg canagliflozin kullanımı sonrasında, serum alfa-fetoprotein seviyeleri normale dönmüş ve hepatoselüler karsinomda regresyon görülmüştür; tümör boyanması negatifleşmiştir (Kawaguchi ve ark., 2019). Bu sonuçlar, hastanın insülin direncindeki iyileşme ve hepatoselüler karsinomda anjiyogenezisin aşağı regülasyonu ile ilişkilendirilebilir (Lau ve ark., 2021).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Reaktifler

Empagliflozin (#BD289522) BLD Pharm (Şanghay, Çin)'den temin edilmiştir. Dosetaksel (#ab141248) Abcam (Cambridge, İngiltere)'den temin edilmiştir. Besiyeri (RPMI)–1640 (#12633020), Dulbecco'nun fosfat tamponlu salin çözeltisi (#14190-094) ve tripsin-EDTA (#25200-056) Life Technologies, Inc. (Paisley, İngiltere)' den temin edilmiştir. Fetal sığır serumu (#F9665) ve penisilin-streptomisin (#P4333) Sigma- Aldrich (St. Louis, MO, ABD)'den temin edilmiştir.

3.2.Hücre Kültürü

LNCaP ve DU-145 prostat kanseri hücre hatları, American Type Culture Collection (ATCC)' den temin edilmiştir. Her ikisi de %10 fetal sığır serumu (FBS) ve %1 penisilin-streptomisin ile takviye edilmiş RPMI-1640 ortamında kültürlenmiştir. Tüm kültürler, %5 CO₂ içeren nemli bir atmosferde 37 °C'de inkübe edilmiştir.

3.3.Hücre Canlılık Testi

LNCaP ve DU-145 hücreleri, 96-well plaka içinde RPMI-1640 ortamına %10 FBS eklenerek her kuyuda 10000 hücre olacak şekilde 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. Hücreler, empagliflozin'in farklı konsantrasyonları (75-600 µM), doketaksel (1, 25-80 µM) veya her iki bileşiğin kombinasyonları (0, 4/65, 9/190, 18/180, 2, 5/300, 5/300, 10/300, 20/300 Dosetaksel (µM)/Empagliflozin (µM), LncAP için, 4/65, 8/130, 16/260, 1, 25/150, 2, 5/150, 5/150, 10/150 Dosetaksel (µM)/Empagliflozin (µM), Du-145 için) ile 48 saat süreyle tedavi edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, hücre canlılığı MTT testi kullanılarak ölçülmüştür. Her kuyucuğa 5 mg/ml konsantrasyonda tetrazolium tuzu olan 3-(4, 5-dimetiltiyazolil-2)-2, 5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) çözeltisinden %10 eklenmiş ve plakalar, 37 °C'de 45 dakika daha inkübe edilmiştir. Optik yoğunluk ölçümleri, bir multimodal mikropilaka okuyucu (SpectraMax® Molecular Devices) kullanılarak 562 nm'de gerçekleştirilmiştir. Hücre canlılığı, tedavi edilmemiş kontrolün ortalama yüzdesi

olarak ifade edilmiştir. IC50 değerleri, konsantrasyon-yanıt eğrilerinden hesaplanmıştır.

3.4. Protein Ekstraksiyonu ve Western Blot Analizi

LNCaP ve DU-145 hücreleri, T25 flasklara ekilmiştir. Hücreler %80-90 doluluk seviyesine ulaştığında, LNCaP hücreleri 380 µM empagliflozin, 18 µM doketaksiel veya her ikisinin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir, DU-145 hücreleri ise 260 µM empagliflozin, 16 µM doketaksiel veya her ikisinin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Kontrol grupları, çözücü ile tedavi edilmiştir. Hücreler, tedavinin iki zaman noktasında (24 ve 48 saat) toplanmıştır. Tedavi sonrasında hücreler, proteaz ve fosfataz inhibitörleri içeren RIPA lizis tamponunda toplanmış ve ardından 12.000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Protein konsantrasyonları, BCA Protein Assay Kit (ABP Biosciences, Maryland, ABD) kullanılarak belirlenmiştir. Her örnek için 30 µg protein, %10 SDS-polikrilamid jeline yüklenmiştir. Proteinler, Biorad™ trans-blot turbo transfer sistemi kullanılarak PVDF membranlara (Nepenthe, Türkiye) transfer edilmiştir. Membranlardaki spesifik olmayan bağlanma alanları, TBS-T içinde %5 sığır serum albümini ile bloke edilmiştir. Blokajın ardından, membranlar 4 °C'de bir gece boyunca aşağıdaki primer antikorlarla inkübe edilmiştir: fosfo Thr172-AMPKα (#2535; Cell Signaling Technology), fosfo Ser371 p70S6 K1 (#9208, Cell Signaling Technology), fosfo Ser473-Akt (#AF0016, Afinity Biosciences), fosfo Thr246- PRAS40 (#AF2387, Afinity Biosciences) ve GAPDH (#E-AB-40337, Elabscience). Yıkama işlemi sonrası, membranlar 4 °C'de 2 saat süreyle horseradish peroksidazla (HRP) konjuge edilmiş tavşan anti-keci IgG sekonder antikorları (#A53211, AFG Bioscience) ile inkübe edilmiştir. Deneyle üçlü olarak yapılmış ve sinyaller, enhanced chemiluminescence (ECL) kiti (#SM801-0500, GeneDireX Inc., Tayvan) kullanılarak ve ChemiDoc XRS Görüntüleme Sistemi ile tespit edilmiştir. Bantlar, ImageJ yazılımı (National Institutes of Health, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir.

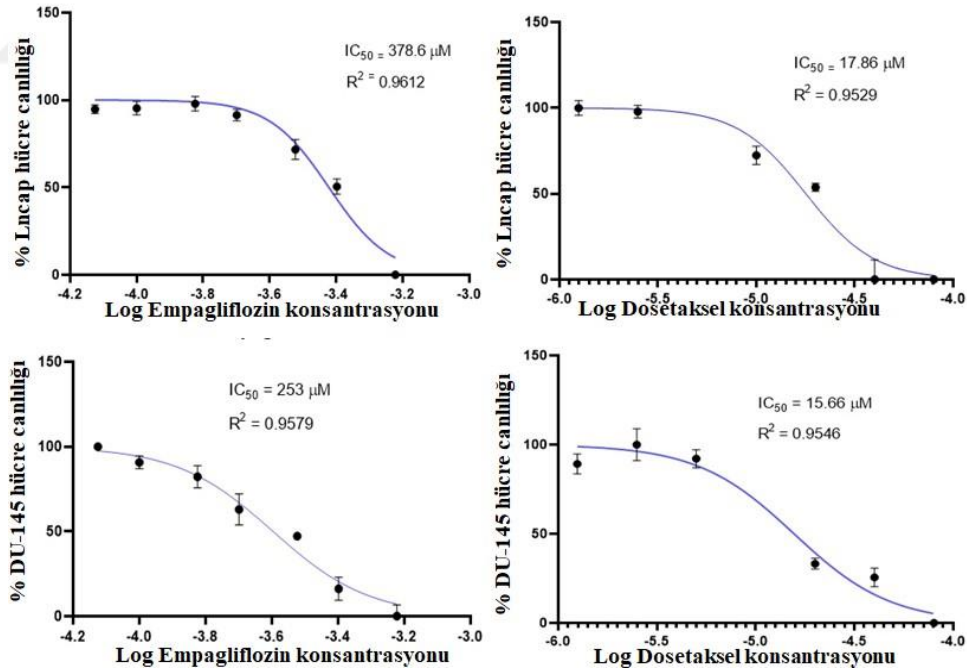
3.5. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme, bir yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak ve ardından Bonferroni post-test'i uygulanarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık, P<0.05 düzeyinde belirlenmiştir. Tüm analizler, GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR

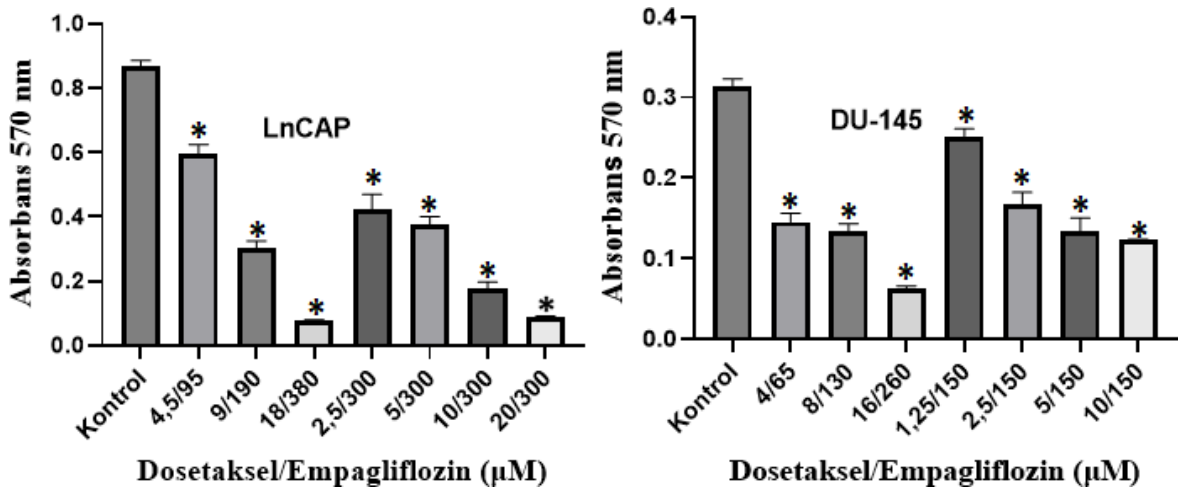
4.1.Empagliflozin' in prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonu üzerine dosetaksel ile sinerjistik etkisi

Öncelikle çalışmamızda empagliflozin ve dosetaksel' in tek başına insan androjene reseptör pozitif LnCAP ve androjen reseptör negatif DU-145 hücrelerinde sitotoksik etkileri değerlendirildi. Daha sonra empagliflozin ve dosetakselle 48 saat maruz kalma sonrasında hücre canlılığını %50 oranında azaltmak için gereken test bileşiklerinin konsantrasyonu (IC₅₀) değerlerini hesapladık. Empagliflozin ve dosetaksel her iki hücrede konsantrasyona bağlı hücre canlılığını anlamlı düzeyde azaltmıştır (Şekil 4.1).



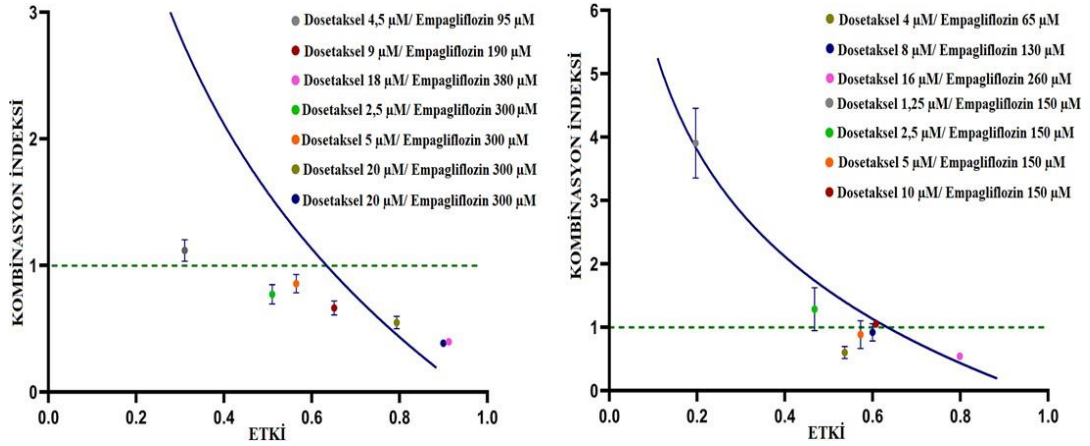
Şekil 4.1. Empagliflozin ve dosetaksel' in 48 saat tek başına insan androjene reseptör pozitif LnCAP ve androjen reseptör negatif DU-145 hücrelerinde sitotoksik etkileri. n=4 48 saat empagliflozin' in LnCAP ve DU-145 inkübasyonu sonrası IC₅₀ değerleri sırasıyla 378, 6 µM ve 253 µM olarak hesaplandı. Aynı zamanda, 48 saat dosetaksel' in LnCAP ve DU-145 inkübasyonu sonrası IC₅₀ değerleri sırasıyla 17, 86 µM ve 15, 66 µM olarak hesaplandı.

Sonraki çalışmamız, empagliflozin' in dosetaksel ile birleştirildiğinde sinerjik etki sergileyip sergileyemeyeceğini belirlemeyi amaçlamıştır. Dosetaksel'in konsantrasyon değişikliklerine yüksek duyarlılığı göz önüne alınarak, LnCAP ve DU-145 prostat kanseri hücreleri, empagliflozin' in sabit bir konsantrasyonu ile çeşitli dosetaksel konsantrasyonlarına maruz bırakıldı. LnCAP hücrelerinde 4, 5/95, 9/190, 18/380, 2, 5/300, 5/300, 10/300 ve 20/300 dosetaksel/empagliflozin kombinasyon konsantrasyonları uygulandı. DU-145 hücrelerinde 4/65, 8/130, 16/260, 1, 25/150, 2, 5/150, 5/150 ve 10/150 kombinasyon konsantrasyonları uygulandı. Her iki hücrede de tüm kombinasyonlar hücre canlılığını anlamlı derecede azaltmıştır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Dosetaksel Empagliflozin kombinasyonlarının LnCAP ve DU-145 hücre canlılığı üzerine etkisi. n=4

Sinerjistik etkileri değerlendirmek için Chou ve Talalay (Chou, 2010) tarafından belirlenen yöntem kullanıldı ve burada kombinasyon indeksi (CI) değerleri hesaplandı (Şekil 4.3). Chou-Talalay'ın ortaya çıkan kombinasyon indeksi (CI) teoremi, ilaç kombinasyonlarında katkısız etki (iki ilacın birleşik etkilerinin, bağımsız olarak etki eden iki ilacın etkilerinin toplamına eşit olduğu durumu tanımlar CI =1), sinerjizm (tek fark., katkısız etkiden daha büyük bir kombinasyon etkisine sahip olmasıdır CI <1) ve antagonizma (doğal olarak ortaya çıkan sonucu engelleyen CI >1) için nicel tanımlamalar sunar.



Şekil 4.3. Farklı kombinasyon rejimlerinin kombinasyon indeks (CI)

Farklı kombinasyon rejimlerinin kombinasyon indeks (CI) grafiğini göstermektedir. Kesikli çizginin altında ve üstünde düşen değerler sırasıyla sinerjizm ve antagonizmayı gösterir. Veriler, her biri üç kez tekrarlanan deneylerden elde edilen ortalama değerler \pm standart sapma (SD) olarak sunulmuştur (n = 3).

Kombinasyon indeksleri Tablo 4.1 de sunulan deney sonuçlarımıza göre devam eden deneylerde LnCAP hücreleri ve DU-145 hücreleri için sırasıyla 18/380 (Dosectaxel μ M/ Empagliflozin μ M) ve 16/260 (Dosectaxel μ M/ Empagliflozin μ M) kombinasyonları kullanıldı (Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Farklı kombinasyon rejimlerinde hesaplanan kombinasyon indeks değerleri. Veriler, her biri üç kez tekrarlanan deneylerden elde edilen ortalama değerler \pm standart sapma (SD) olarak sunulmuştur (n = 3).

Dosectaxel μ M/ Empagliflozin μ M LnCAP	Kombinasyon indeksi (CI)	Dosectaxel μ M/ Empagliflozin μ M DU-145	Kombinasyon İndeksi (CI)
4, 5/95	1, 118	4/65	0, 601
9/190	0, 664	8/130	0, 923
18/380	0, 397	16/260	0, 541
2, 5/300	0, 770	1, 25/150	3, 903
5/300	0, 856	2, 5/150	1, 286
10/300	0, 547	5/150	0, 884
20/300	0, 386	10/150	1, 052

4.2. Empagliflozin' in dosetaksel ile LnCAP ve DU-145 prostat kanseri hücrelerinde AKT/mTOR ve AMPK/mTOR sinyal yolağı üzerine sinerjistik etkisi

Dosetaksel, empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonu sırasıyla 18 μ M, 380 μ M ve 18 μ M/380 μ M konsantrasyonlarda 24 ve 48 saat süreyle LnCAP hücrelerine uygulanmıştır. Hücrelerden elde edilen protein özütlerinde AKT fosforilasyonu, PRAS40 fosforilasyonu, AMPK fosforilasyonu ve P70S6K fosforilasyonu düzeyleri western blot ile analiz edilmiştir.

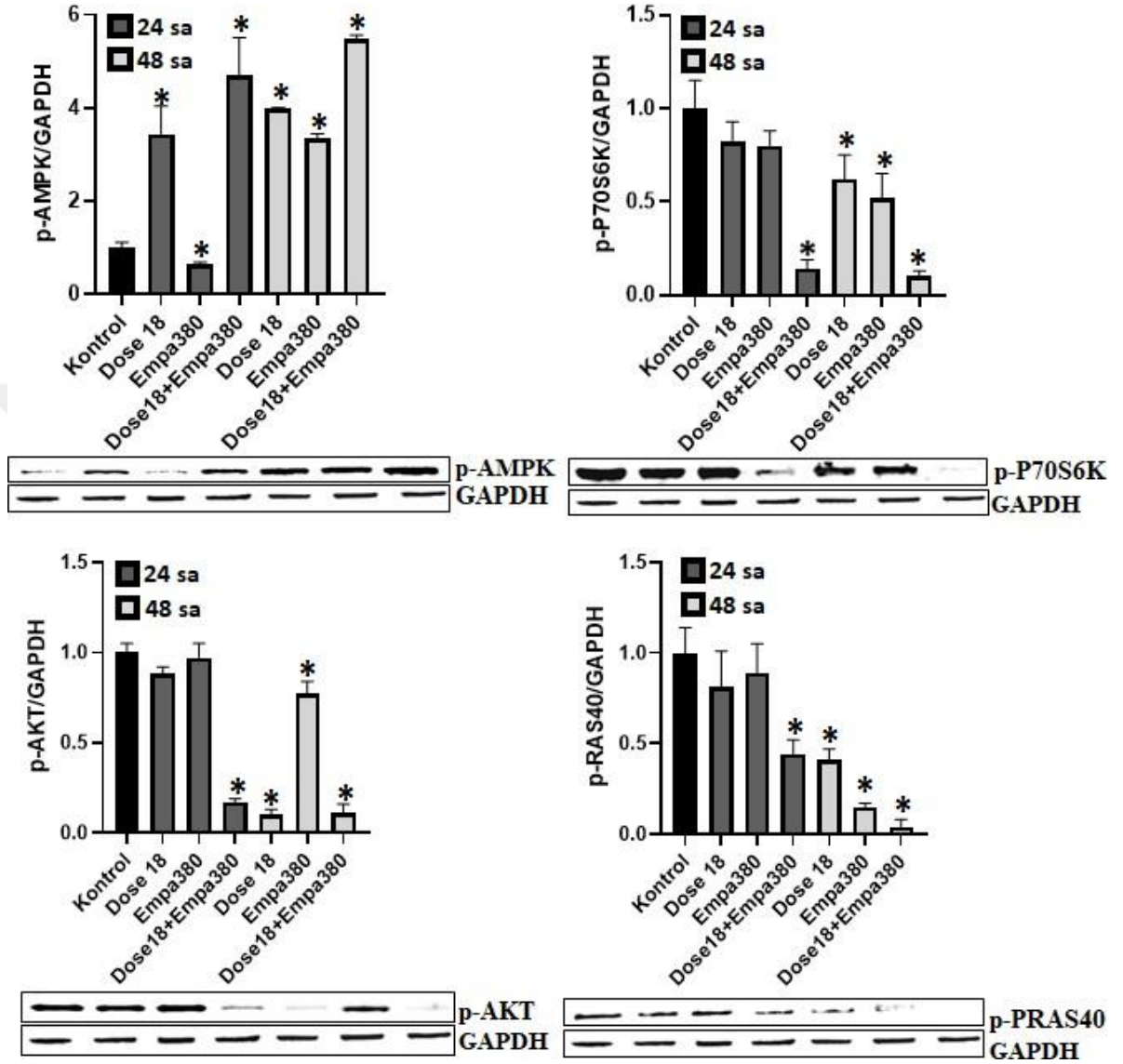
LnCAP hücrelerinde AMPK fosforilasyonu 48 saat Dosetaksel, Empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonu ile anlamlı derecede artmıştır. AMPK fosforilasyonunun Empagliflozin uygulaması ile zamana bağlı olarak anlamlı düzeyde arttığı dikkat çekmektedir. 24 saat empagliflozin uygulaması AMPK düzeylerinde ılımlı azalışa neden olmuştur. Diğer yandan dosetaksel/empagliflozin kombinasyonu uygulaması bu ilaçların tek başına uygulamaları ile kıyasla AMPK fosforilasyonunda daha fazla artışa neden olmuştur (Şekil 4.4).

Dosetaksel, Empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonunun 48 saat uygulamada AKT fosforilasyonunu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. İlaçların tek başına 24 saat uygulamaları AKT fosforilasyonunda anlamlı bir değişime neden olmazken dosetaksel/empagliflozin kombinasyonunu AKT fosforilasyonunu anlamlı derecede azaltmıştır (Şekil 4.4).

AKT substratı olarak tanımlanan PRAS40, AKT fosforilasyonuna paralel olarak özellikle 48 saat Dosetaksel, Empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonunu ile azalarak AKT fosforilasyonuna benzer patern sergilemiştir. Yine 24 saat dosetaksel/empagliflozin kombinasyonu uygulaması PRAS40 fosforilasyonunu anlamlı derecede azaltmıştır (Şekil 4.4).

P70S6K mTOR tarafından fosforillenen ve hücre proliferasyonu ve metastazında etkin rol oynayan bir protein kinazdır. LnCAP hücrelerinde P70S6K fosforilasyonu özellikle 48 saat Dosetaksel, Empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonunu uygulamaları ile anlamlı derecede azalmıştır. Bununla birlikte İlaçların tek başına 24 saat uygulamaları P70S6K fosforilasyonunda anlamlı bir değişime neden olmazken

dosetaksel/empagliflozin kombinasyonunu P70S6K fosforilasyonunu anlamlı derecede azaltmıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Dosetaksel, empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonunun sırasıyla 18 μ M, 380 μ M ve 18 μ M/380 μ M konsantrasyonlarda 24 ve 48 saat süreyle LnCAP hücrelerinde AMPK, AKT, PRAS40 ve P70SK6 fosforilasyonları üzerine etkileri. (n=3, *p<0, 05 kontrol grubu ile kıyaslandığında.)

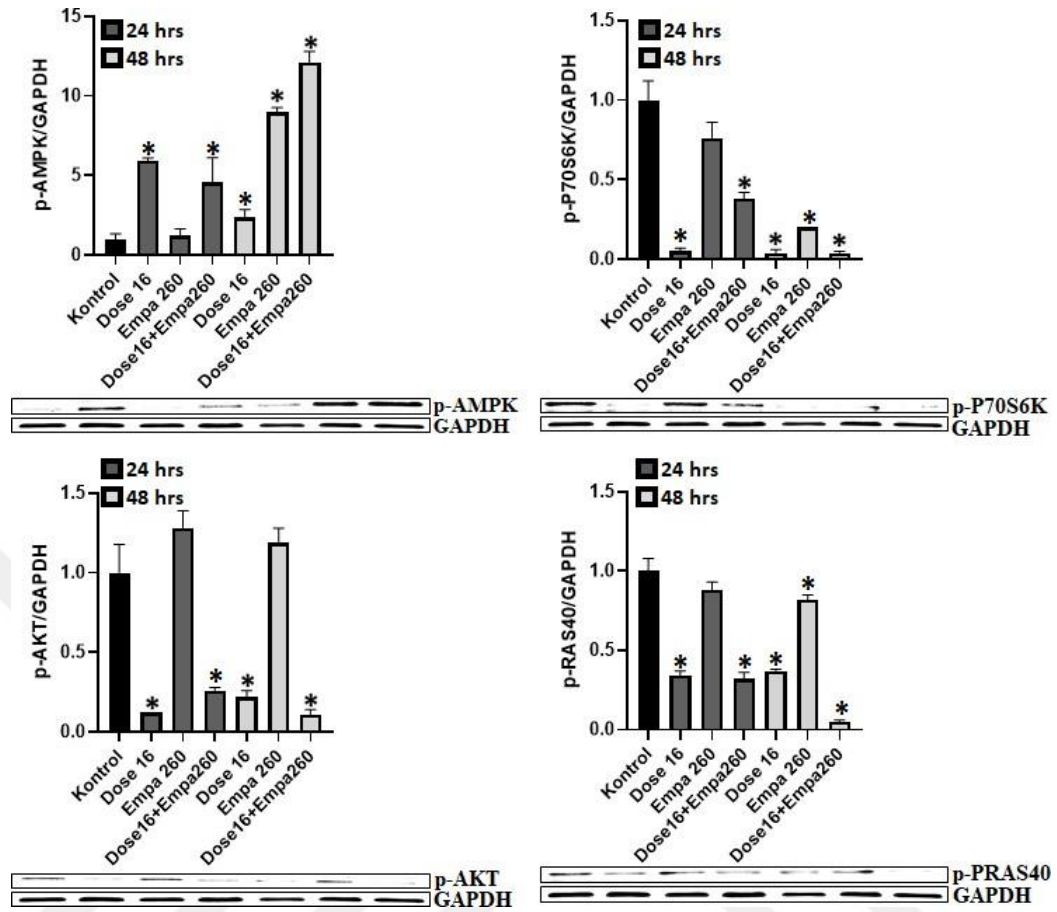
Dosetaksel, empagliflozin ve dosetaksel/empagliflozin kombinasyonu sırasıyla 16 μ M, 260 μ M ve 16 μ M/260 μ M konsantrasyonlarda 24 ve 48 saat süreyle DU-145 hücrelerine uygulanmıştır. Hücrelerden elde edilen protein özütlerinde AKT fosforilasyonu, PRAS40 fosforilasyonu, AMPK fosforilasyonu ve P70S6K fosforilasyonu düzeyleri western blot ile analiz edilmiştir.

DU-145 hücrelerinde AMPK fosforilasyonu 48 saat Doseksel, Empagliflozin ve doseksel/empagliflozin kombinasyonu ile anlamlı derecede artmıştır. 24 saat Empagliflozin uygulaması AMPK fosforilasyon düzeylerinde anlamlı değişime neden olamamıştır. Ancak 24 saat doseksel ve Doseksel/Empagliflozin uygulamaları AMPK fosforilasyonunu anlamlı derecede artırmıştır (Şekil 4.5).

DU-145 hücrelerinde AKT fosforilasyonu ile PRAS40 fosforilasyonları benzer paterne sahiptir. Hücrelerde 24 ve 48 saat Empagliflozin uygulaması AKT fosforilasyonunda anlamlı değişime neden olamamıştır. Bununla birlikte gerek tek başına doseksel uygulaması gerekse dosekselin Empagliflozin ile kombinasyonu AKT' nin fosforilasyonunun baskılanmasında etkin olmuştur (Şekil 4.5).

Empagliflozin' in 24 saat uygulaması PRAS40 fosforilasyonunda anlamlı değişime neden olamamıştır. Bununla birlikte doseksel' in tek başına uygulaması ve Empagliflozin ile kombinasyonu PRAS40 fosforilasyonunun baskılanmasında etkin olmuştur (Şekil 4.5).

Empagliflozin' in 24 saat uygulaması P70S6k fosforilasyonunda anlamlı değişime neden olamamıştır. Bununla birlikte doseksel' in tek başına uygulaması ve Empagliflozin ile kombinasyonu P70S6K fosforilasyonunun baskılanmasında etkin olmuştur (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Doksetel, empagliflozin ve dozetaksel/empagliflozin kombinasyonunun sırasıyla 16 μM , 260 μM ve 16 μM /260 μM konsantrasyonlarda 24 ve 48 saat süreyle DU-145 hücrelerinde AMPK, AKT, PRAS40 ve P70SK6 fosforilasyonları üzerine etkileri. (n=3, *p<0, 05 kontrol grubu ile kıyaslandığında).

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma, empagliflozin'in hem monoterapi olarak hem de dosetaksel ile kombinasyon halinde LNCaP ve DU-145 prostat kanseri hücre hatlarında sahip olduğu antikanser potansiyele dair yeni bulgular sunmaktadır. Gözlemlenen sitotoksisite ve sinerjik etkiler ile birlikte, temel moleküler yollarda meydana gelen anlamlı değişiklikler, empagliflozin'in AMPK α 'yı aktive ederek mTORC1'i ve onun aşağı akım hedefleri olan p70S6K1 ve PRAS40'ı inhibe ettiği hipotezini desteklemektedir. p- Akt düzenlenmesinde ise hücre hattına özgü farklılıklar gözlenmiştir. Bu bulgular, empagliflozin'in yalnızca diyabet tedavisiyle sınırlı kalmayıp, özellikle onkoloji alanında da terapötik potansiyele sahip olabileceğini gösteren artan kanıtlar bütününe katkıda bulunmaktadır (Abdelhamid ve ark., 2022; Karzoon ve ark., 2025; Xie ve ark., 2020).

Sitotoksisite verileri, DU-145 hücre hattının hem dosetaksel'e (IC50: 15.66 μ M vs. 17.86 μ M) hem de empagliflozin'e (IC50: 253 μ M vs. 378.6 μ M) karşı LNCaP'ye kıyasla daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, DU-145'in genel olarak daha yüksek ilaç duyarlılığına sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Androjenden bağımsız bir hücre hattı olan DU-145'in empagliflozin'e karşı gösterdiği bu artmış duyarlılık, SGLT2'nin varlığıyla ilişkili olabilir. SGLT2'nin prostat kanseri hasta örneklerinde immünohistokimya ile doğrulandığı bilinmekle birlikte (Scafoglio ve ark., 2015), DU-145 ve LNCaP hücrelerindeki kesin ekspresyon düzeyleri belirsizliğini korumaktadır. Bu durum, AMPK α aktivasyonundaki farklılıkları etkileyebilir ve gözlemlenen sonuçlara katkıda bulunabilir. DU-145 hücrelerinde, empagliflozin 48 saat sonunda p- AMPK α düzeylerini yaklaşık 22 kat artırırken, LNCaP hücrelerinde aynı sürede bu artış yedi kat olarak gerçekleşmiştir. İki hücre hattı arasındaki bu yanıt farklılığı, bu sonucu yönlendiren moleküler faktörlerin belirlenmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda gözlemlenen dosetaksel'e ait IC50 değerleri (DU-145 için 15.66 μM ve LNCaP için 17.86 μM), Fujiiike ve ark., (2024) tarafından yapılan önceki bir çalışmada DU-145 hücrelerinde bildirilen 11.06 μM ve 14.23 μM 'lik IC50 değerleri ile uyumludur. Bununla birlikte, literatürde docetaxel'in IC50 değerleri genellikle nanomolar aralıkta rapor edilmektedir (Attia ve ark., 2016; Yang ve ark., 2019). Çalışmamızda gözlemlenen nispeten yüksek IC50 değerleri, bu hücre hatlarının dosetaksel'e karşı duyarlılığının azalmış olabileceğini yansıtabilir.

Empagliflozin'in çeşitli meme kanseri hücre hatlarındaki IC50 değerleri 50 ila 320 μM arasında değişmektedir (Eliaa ve ark., 2020; Karzoon ve ark., 2025; Nalla ve Khairnar 2023). Örneğin, Nalla ve Khairnar (2023), MCF-7 hücrelerinde 320 μM 'lik bir IC50 değeri bildirmiştir ve bu sonuç, çalışmamızla uyumludur. IC50 değerlerindeki bu farklılıklar; kültür ortamındaki glukoz konsantrasyonlarındaki değişiklikler gibi birçok faktöre bağlı olabilir. Çalışmamızda, diyabetik bir ortamı taklit eden ve 200 mg/dL glukoz içeren RPMI-1640 besiyeri kullanılmıştır. Buna karşın, tümör dokularındaki glukoz seviyeleri çok daha düşüktür; kolorektal kanserde 2.1 mg/dL ve mide kanserinde

7.2 mg/dL olarak bildirilmiştir (Hirayama ve ark., 2009). Kullanılan analiz yöntemi gibi metodolojik farklılıklar (örneğin xCELLigence, Alamar Blue veya MTT) da bu tutarsızlıklara katkıda bulunabilir. Ancak, insanlarda kullanılan klinik dozlarda empagliflozin'in serum konsantrasyonları belirgin şekilde daha düşüktür ve 0.259 ila

2.39 μM aralığında seyretmektedir (Heise ve ark., 2013). Bu değerler, in vitro ortamda gözlemlenen IC50 seviyelerinin oldukça altındadır. Bu durum, empagliflozin'in doğrudan antikanser etkilerinin, klinikte ulaşılabilen konsantrasyonlarda ne derece anlamlı olabileceğine dair bazı endişeleri gündeme getirmektedir. Bu nedenle, empagliflozin'in klinik olarak anlamlı dozlarda antikanser etkinliğini değerlendirebilmek için düşük glukoz içeren tümör mikroçevresini taklit eden ileri çalışmalar gereklidir. Ayrıca, empagliflozin'in tümör dokularında birikimini artırmaya yönelik yeni stratejiler ile halihazırda onkolojide kullanılan sinerjik ilaç kombinasyonları, bu ilacın kanser tedavisindeki terapötik potansiyelini artırabilir.

Prostat kanserinde AMPK α 'nın rolü karmaşık ve kesinlikten uzaktır; bu nedenle etkilerinin dikkatli şekilde yorumlanması gerekmektedir. Bazı araştırmacılar, AMPK'nın tümör oluşumunun erken evrelerinde tümör baskılayıcı olarak davrandığını, ancak ileri evrelerde daha onkojenik bir rol üstlenerek tedaviye direnç ve kanserin tekrarına katkıda

bulduğunu öne sürmektedir (Chhipa ve ark., 2010, 2011; Frigo ve ark., 2011; Hardie 2015; Jeon ve Hay 2015). Öte yandan, AMP taklidi bir bileşik olan AICAR (aminoimidazol-4-karboksamid-1-β-D-ribofuranozid) gibi AMPK aktivatörlerinin, androjen duyarlı ve kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) modellerinde hücre çoğalmasını azaltarak antiproliferatif etkiler gösterdiği ve de novo yağ asidi sentezini tutarlı biçimde azalttığı bildirilmektedir (Xiang ve ark., 2004). Ek olarak, Sahra ve ark., (2008), metformin'in prostat kanseri hücre çoğalmasını ve tümör büyümesini ksenograft modellerinde etkili bir şekilde engellediğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, AMPK'nın spesifik allosterik bir aktivatörü olan MT 63-78'in, çeşitli kanser hücrelerinin *in vitro* çoğalmasını engellediği ve *in vivo* ortamda androjen duyarlı tümörlerin büyümesini baskıladığı gösterilmiştir (Zadra ve ark., 2014). Bulgularımız bu gözlemlerle uyumludur; zira empagliflozin ve dosetaksel ile kombinasyonu zaman bağımlı bir şekilde AMPKα'yı aktive etmiş ve bu artış, metastatik prostat kanseri hücre hatları olan LNCaP ve DU145'te anlamlı düzeyde azalmış hücre canlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu gözlemler, belirgin AMPK aktivasyonunun güçlü antiproliferatif etkiler sağlayabileceğini ve prostat kanseri tedavisinde potansiyel terapötik avantajlar sunabileceğini düşündürmektedir.

mTOR'un aşırı aktivasyonuna bağlı olarak artan protein sentezi, prostat kanserinin ayırt edici özelliklerinden biridir. Bu değişiklikler hem androjenler hem de bozulmuş PTEN/PI3K/Akt/mTOR sinyal yolları tarafından tetiklenmektedir ve bu yolak, prostat kanseri vakalarının önemli bir kısmında bozulmuştur (Morgan ve ark., 2009). Özellikle tümör baskılayıcı gen olan PTEN, birincil prostat kanseri vakalarının yaklaşık %15-20'sinde ve metastatik prostat kanseri vakalarının %40-60'ından fazlasında delesyonlar ve/veya mutasyonlarla etkilenmektedir (Leinonen ve ark., 2013; Lotan ve ark., 2017; Yoshimoto ve ark., 2012). Empagliflozin hem tek başına hem de dosetaksel ile kombinasyon halinde, LNCaP ve DU145 hücre hatlarında P70S6K1 ekspresyonunu anlamlı düzeyde azaltmıştır. Empagliflozin'in etkileri, p-AMPKα düzeylerindeki artışla yakından ilişkilidir. Empagliflozin'in etkisini gösterme mekanizmasının AMPKα aktivasyonuna dayandığı, bunun da mTORC1'i inhibe ederek mTOR sinyal yolunun temel bir alt etkileyicisi olan P70S6K1'in fosforilasyonunu ve aktivasyonunu engellediği görülmektedir. LNCaP hücrelerinde empagliflozin ve dosetaksel'in P- p70S6K1 üzerindeki bireysel etkileri sınırlı olsa da, kombinasyonları p70S6K1 aktivitesinde %98'in üzerinde çarpıcı bir azalmaya yol açmıştır. Bu anlamlı azalma, iki ilacın LNCaP hücrelerinde

sinerjik bir etkileşim içinde olduğunu ve antikanser etkinliklerinin potansiyel olarak arttığını düşündürmektedir.

Empagliflozin'in LNCaP ve DU-145 hücrelerinde p-Akt düzeylerine yönelik zıt etkileri özellikle dikkat çekicidir. LNCaP hücrelerinde empagliflozin, p-Akt düzeylerini anlamlı şekilde azaltırken, DU-145 hücrelerinde böyle bir baskılanma gözlemlenmemiştir. Bu durum, androjen reseptörü (AR) sinyal iletimindeki farklılıkları ortaya koyabilir. AR'ye duyarlı olan LNCaP hücrelerinde, empagliflozin'in AR aktivitesini modüle etmesi sonucu, AR'ye bağımlı ortamlarda PI3K/Akt yolunun daha belirgin şekilde baskılanması mümkün olabilir. Buna karşılık, AR'ye duyarsız olan DU-145 hücrelerinde bu yanıt gözlenmemiştir; bu da empagliflozin'in Akt fosforilasyonu üzerindeki etkisinde AR sinyal iletiminin kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu çalışma bu farklılıklar için kesin bir açıklama sunamamaktadır ve altta yatan mekanizmaların aydınlatılması için ek araştırmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. MCF-7 meme kanseri hücrelerinde empagliflozin, muhtemelen FOXO3a-PTEN yolunun aktivasyonu aracılığıyla Akt aktivitesini belirgin şekilde azaltmıştır. Öte yandan, PTEN'in kayıp olduğu LNCaP hücrelerinde Akt aktivitesindeki azalma daha sınırlı kalmıştır; bu da empagliflozin'in Akt'ı, FOXO3a- PTEN yolundan bağımsız ek mekanizmalarla da inhibe edebileceğini göstermektedir (Karzoon ve ark., 2025; Vlietstra ve ark., 1998).

PRAS40 aktivitesi, öncelikle fosforilasyon yoluyla düzenlenmektedir. Akt tarafından Thr246'da ve mTORC1 tarafından Ser183'te fosforile edilen PRAS40, mTORC1'den ayrılır ve bu, mTORC1 sinyal yolundaki inhibe edici etkisini ortadan kaldırır (Nascimento ve ark., 2010). Bu bağlamda, PRAS40'ın Thr246'daki fosforilasyonu, Akt aktivitesine sıkı bir şekilde bağlıdır. Empagliflozin ile tedavi edilen LNCaP hücrelerinde, Akt aktivitesindeki azalma, p-PRAS40 düzeylerinde benzer bir düşüşe yol açmıştır. Buna karşın, empagliflozin'in p-Akt düzeylerinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmediği DU145 hücrelerinde, p-PRAS40 düzeylerinde yalnızca sınırlı bir değişiklik gözlemlenmiştir. Önemle belirtmek gerekir ki, dosetaksel ile yapılan kombinasyon tedavisi, empagliflozin'in etkilerini güçlendirmiştir, çünkü dosetaksel her iki hücre hattında da Akt aktivitesini belirgin bir şekilde baskılamıştır.

Birleşim indeksi değerlerinin 1'in altında olması, sinerjik bir etkileşimi işaret eder ve empagliflozinin, docetaxel'in etkinliğini artırdığını göstermektedir. Bu sinerji, doz azaltımını mümkün kılabilir ve direnç gelişimini engelleyebilir; bu, kastrasyona dirençli

prostat kanseri tedavisinde kritik bir zorluktur (Tannock ve ark., 2004). Doz azaltma indekslerinin 1'in üzerinde olması, gerekli ilaç konsantrasyonlarında faydalı bir azalma sağladığını ve bunun toksisiteyi en aza indirip terapötik pencereyi iyileştirebileceğini göstermektedir. Bu sinerji, özellikle LNCaP hücrelerinde 300 μ M empaglifozin ile 20 μ M docetaxel kombinasyonunda yüksek konsantrasyonlarda belirgin bir şekilde ortaya çıkmakta ve doz-bağımlı bir sinerjik mekanizmayı vurgulamaktadır.

Bu çalışma, empaglifozinin antikanser etkilerine dair yeni bilgiler sunmakla birlikte, birkaç sınırlama da bulunmaktadır. İlk olarak, tüm deneyler *in vitro* ortamda gerçekleştirilmiş olup, bu durum tümör mikroortamını tam anlamıyla yansıtamamaktadır. Gelecekteki çalışmaların, bu bulguları daha fizyolojik açıdan uygun bir ortamda doğrulamak amacıyla ksenograft veya genetik olarak mühendislik yapılmış fare modelleri kullanması gereklidir. İkinci olarak, sitotoksite, antikanser aktivitesinin temel bir ölçütü olsada, koloni oluşumu, migrasyon ve invazyon testleri gibi ek fonksiyonel testler, empaglifozin-dosetaksel kombinasyonunun tümör ilerlemesi üzerindeki etkileri hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Bu analizleri içeren gelecekteki çalışmalar, bulgularımızı doğrulamak ve genişletmek adına önemli olacaktır. Üçüncü olarak, verilerimiz empaglifozinin AMPK α aktivasyonu ve mTORC1 inhibisyonu yoluyla etkili olduğunu öne sürsede, metabolik stres veya mitokondriyal disfonksiyon gibi diğer mekanizmalar henüz araştırılmamıştır. Bu daha geniş etkilerin incelenmesi, konunun daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilir. Dördüncü olarak, LNCaP ve DU-145 hücreleri arasındaki Akt fosforilasyonu farklılıkları, AR sinyal yolları ve diğer düzenleyici yollar üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, bu hücre hatlarında SGLT2 ekspresyonunun doğrulanması, empaglifozinin prostat kanserinde bu taşıyıcıyı doğrudan hedef alıp almadığını netleştirecektir. Son olarak, empaglifozin ve dosetaksel arasındaki gözlemlenen sinerji, tedavi etkinliğini apoptosis indüksiyonu, hücre döngüsü düzenlemesi veya direnç modülasyonu yoluyla artırıp artırmadığını belirlemek için daha derinlemesine bir incelemeyi gerektirmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abate-Shen C, Shen MM. Mouse models of prostate carcinogenesis. *Trends Genet*, 2002;18(5);S1-S5.
- Abdelhamid AM, Youssef ME, Cavalu S, Mostafa-Hedeab G, Youssef A, Elazab ST, Ibrahim S, Allam S, Elgharabawy RM, El-Ahwany E, Amin NA, Shata A, Mohammed OA, Ibrahim Abdeldaiem MS, Alhowail A, El-Saber Batiha G, El-Mahmoudy EA, Attia M, Allam A, Zaater MY, Osman MM, Nader M, Taha A, Makarem NA, Saber S. Carbocisteine as a Modulator of Nrf2/HO-1 and NFκB Interplay in Rats: New Inspiration for the Revival of an Old Drug for Treating Ulcerative Colitis. *Front Pharmacol*, 2022;13;887233.
- Abdel-Rafei MK, Thabet NM, Rashed LA, Moustafa EM. Canagliflozin, a SGLT-2 inhibitor, relieves ER stress, modulates autophagy and induces apoptosis in irradiated HepG2 cells: Signal transduction between PI3K/AKT/GSK-3β/mTOR and Wnt/β-catenin pathways; in vitro. *J Cancer Res Ther*, 2021;17(6):1404-1418.
- Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate*, 1999; 39;135-48.
- Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS, Elrayess MA. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation*, 2022; 45; 31-44.
- Andersen RJ, Mawji NR, Wang J, Wang G, Haile S, Myung JK, Watt K, Tam T, Yang YC, Bañuelos CA, Williams DE, McEwan IJ, Wang Y, Sadar MD. Regression of castrate-recurrent prostate cancer by a small-molecule inhibitor of the amino-terminus domain of the androgen receptor. *Cancer Cell*, 2010; 15;17(6):535- 46.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS. REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010;1;362(13):1192-202.

- Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci*, 2019; 20; 629-635.
- Aparicio A, Logothetis CJ, Maity SN. Understanding the lethal variant of prostate cancer: power of examining extremes. *Cancer discovery*, 2011; 1;466-478.
- Aparicio A, Tzelepi V, Araujo JC, Guo CC, Liang S, Troncoso P, Logothetis CJ, Navone NM, Maity SN. Neuroendocrine prostate cancer xenografts with large-cell and small-cell features derived from a single patient's tumor: morphological, immunohistochemical, and gene expression profiles. *Prostate*, 2011;1;71(8):846-56.
- Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, Drake CG, de Bono JS. Prostate cancer. *Lancet*, 2016; 2;387(10013):70-82.
- Attard G, Richards J, de Bono JS. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clin Cancer Res*, 2011; 17;1649-1657.
- Attia RT, Tolba MF, Trivedi R, Tadros MG, Arafa HM, Abdel-Naim AB. The chemomodulatory effects of glufosfamide on docetaxel cytotoxicity in prostate cancer cells. *PeerJ*, 2016;4;e2168.
- Balcıoğlu AS, Çelik E, Şahin M, Göçer K, Aksu E, Aykan AÇ. Dapagliflozin Improves Cardiac Autonomic Function Measures in Type 2 Diabetic Patients with Cardiac Autonomic Neuropathy. *Anatol J Cardiol*, 2022; 26(11);832-840.
- Beltran H, Rickman DS, Park K, Chae SS, Sboner A, MacDonald TY, Wang Y, Sheikh KL, Terry S, Tagawa ST, Dhir R, Nelson JB, de la Taille A, Allory Y, Gerstein MB, Perner S, Pienta KJ, Chinnaiyan AM, Wang Y, Collins CC, Gleave ME, Demichelis F, Nanus DM, Rubin MA. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov*, 2011; 10;1(6):487-95.
- Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, Giorgetti-Peraldi S, Colosetti P, Auberger P, Tanti JF, Le Marchand-Brustel Y, Bost F. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene*, 2008; 27(25);3576-3586.
- Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases *Ann Intern Med*, 2019; 170; 764-769.

- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008; 10;26(2):242-255.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018; 11;68(6):394-424.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024: May-Jun;74(3):229-263.
- Burns JS, Manda G. Metabolic Pathways of the Warburg Effect in Health and Disease: Perspectives of Choice, Chain or Chance *Int J Mol Sci*, 2017; 18; 2755.
- Cai C, He HH, Chen S, Coleman I, Wang H, Fang Z, Chen S, Nelson PS, Liu XS, Brown M, Balk SP. Androgen receptor gene expression in prostate cancer is directly suppressed by the androgen receptor through recruitment of lysine-specific demethylase 1. *Cancer Cell*, 2011; 18;20(4):457-471.
- Chang A, Botteri E, Gillis RD, Löfling L, Le CP, Ziegler AI, Chung NC, Rowe MC, Fabb SA, Hartley BJ, Nowell CJ, Kurozumi S, Gandini S, Munzone E, Montagna E, Eikelis N, Phillips SE, Honda C, Masuda K, Katayama A, Oyama T, Cole SW, Lambert GW, Walker AK, Sloan EK. Beta-blockade enhances anthracycline control of metastasis in triple-negative breast cancer. *Sci Transl Med*, 2023; 15(693); 1147-1159.
- Chang CH, Pauklin S. ROS and TGF β : From pancreatic tumour growth to metastasis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021; 40;152-159.
- Chen G, Sircar K, Aprikian A, Potti A, Goltzman D, Rabbani SA. Expression of RANKL/RANK/OPG in primary and metastatic human prostate cancer as markers of disease stage and functional regulation. *Cancer*, 2006;15;107(2):289-298.
- Chen N, Ye XC, Chu K, Navone NM, Sage EH, Yu-Lee LY, Logothetis CJ, Lin SH. A secreted isoform of ErbB3 promotes osteonectin expression in bone and enhances the invasiveness of prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2007;15;67(14):6544-6558.
- Chhipa RR, Wu Y, Ip C. AMPK-mediated autophagy is a survival mechanism in androgen-dependent prostate cancer cells subjected to androgen deprivation and hypoxia. *Cell Signal*, 2011;23(9);1466-1472.

- Chhipa RR, Wu Y, Mohler JL, Ip C. Survival advantage of AMPK activation to androgen-independent prostate cancer cells during energy stress. *Cell Signal*, 2010;22(10):1554-1561.
- Corn PG. The tumor microenvironment in prostate cancer: elucidating molecular pathways for therapy development. *Cancer Manag Res*, 2012;4;183-193.
- Cunha GR, Hayward SW, Wang YZ. Role of stroma in carcinogenesis of the prostate.
- Dadras SS, Cai X, Abasolo I, Wang Z. Inhibition of 5alpha-reductase in rat prostate reveals differential regulation of androgen-response gene expression by testosterone and dihydrotestosterone. *Gene Expr*, 2001: 9;183-194.
- Dai J, Kitagawa Y, Zhang J, Yao Z, Mizokami A, Cheng S, Nör J, McCauley LK, Taichman RS, Keller ET. Vascular endothelial growth factor contributes to the prostate cancer-induced osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic protein. *Cancer Res*, 2004: 1;64(3):994-999.
- Danne T, Pettus J, Giaccari A, Cariou B, Rodbard H, Weinzimer SA, Bonnemaire M, Sawhney S, Stewart J, Wang S, Castro RC, Garg SK. Sotagliflozin Added to Optimized Insulin Therapy Leads to Lower Rates of Clinically Relevant Hypoglycemic Events at Any HbA1c at 52 Weeks in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2019: 21(9);471-477.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2011: 26;364(21):1995-2005.
- Deeraksa A, Pan J, Sha Y, Liu XD, Eissa NT, Lin SH, Yu-Lee LY. Plk1 is upregulated in androgen-insensitive prostate cancer cells and its inhibition leads to necroptosis. *Oncogene*, 2013;13;32(24):2973-2983.
- Deocampo ND, Huang H, Tindall DJ. The role of PTEN in the progression and survival of prostate cancer. *Minerva Endocrinol*, 2003: 28;145-153.
- Eckerdt F, Yuan J, Strebhardt K. Polo-like kinases and oncogenesis. *Oncogene*, 2005: 24;267-276.

- Efstathiou E, Titus M, Tsavachidou D, Tzelepi V, Wen S, Hoang A, Molina A, Chieffo N, Smith LA, Karlou M, Troncoso P, Logothetis CJ. Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone. *J Clin Oncol*, 2012; 20;30(6):637-643.
- Eliaa SG, Al-Karmalawy AA, Saleh RM, Elshal MF. Empagliflozin and Doxorubicin Synergistically Inhibit the Survival of Triple-Negative Breast Cancer Cells via Interfering with the mTOR Pathway and Inhibition of Calmodulin: In Vitro and Molecular Docking Studies. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020;3(6):1330-1338.
- Fitzpatrick JM, de Wit R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2014; Jun;65(6):1198-204.
- Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, Black L, Rittmaster RS. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012; 24;379(9821):1103-1011.
- Fraser M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, Heisler LE, Livingstone J, Huang V, Shiah YJ, Yousif F, Lin X, Masella AP, Fox NS, Xie M, Prokopec SD, Berlin A, Lalonde E, Ahmed M, Trudel D, Luo X, Beck TA, Meng A, Zhang J, D'Costa A, Denroche RE, Kong H, Espiritu SM, Chua ML, Wong A, Chong T, Sam M, Johns J, Timms L, Buchner NB, Orain M, Picard V, Hovington H, Murison A, Kron K, Harding NJ, P'ng C, Houlahan KE, Chu KC, Lo B, Nguyen F, Li CH, Sun RX, de Borja R, Cooper CI, Hopkins JF, Govind SK, Fung C, Waggott D, Green J, Haider S, Chan-Seng-Yue MA, Jung E, Wang Z, Bergeron A, Dal Pra A, Lacombe L, Collins CC, Sahinalp C, Lupien M, Fleshner NE, He HH, Fradet Y, Tetu B, van der Kwast T, McPherson JD, Bristow RG, Boutros PC. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature*, 2017; 19;541(7637):359-364.
- Frigo DE, Howe MK, Wittmann BM, Brunner AM, Cushman I, Wang Q, Brown M, Means AR, McDonnell DP. CaM kinase kinase beta-mediated activation of the growth regulatory kinase AMPK is required for androgen-dependent migration of prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2011; 71(2);528-537.
- Fujiike AY, de Oliveira LCB, Ribeiro DL, Pereira ÉR, Okuyama NCM, Dos Santos AGP, de Syllos Cólus IM, Serpeloni JM. Effects of docetaxel on metastatic prostate (DU-145) carcinoma cells cultured as 2D monolayers and 3D multicellular tumor spheroids. *J Toxicol Environ Health A*, 2024; 87(6);227-244.

- Gallick GE, Corn PG, Zurita AJ, Lin SH. Small-molecule protein tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic prostate cancer. *Future Med Chem*, 2012; 4;107-119.
- Ghezzi C, Loo DDF, Wright EM. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*, 2018; 61; 2087-2097.
- Gleave M, Hsieh JT, Gao CA, von Eschenbach AC, Chung LW. Acceleration of human prostate cancer growth in vivo by factors produced by prostate and bone fibroblasts. *Cancer research*, 1991;51;3753-3761.
- Guo CC, Wang Y, Xiao L, Troncoso P, Czerniak BA. The relationship of TMPRSS2- ERG gene fusion between primary and metastatic prostate cancers. *Human pathology*, 2012; 43;644-9.
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*, 2018; 20(3);479-487.
- Hardie DG. Molecular pathways: is AMPK a friend or a foe in cancer? *Clin Cancer Res*, 2015; 21(17);3836-3840.
- Hay N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: Can it be exploited for cancer therapy? *Nat Rev Cancer*, 2016; 16; 635-649.
- Hayward SW, Cunha GR. The prostate: development and physiology. *Radiol Clin North Am*, 2000; 1;38(1):1-14.
- Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, Hantel S, Pinnetti S, Seman L, Woerle HJ. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2013; 15(7);613-21.
- Hendryx M, Dong Y, Ndeke JM, Luo J. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor initiation and hepatocellular carcinoma prognosis. *PLoS ONE*, 2022;17; e0274519.
- Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, Sugawara M, Toki N, Onozuka H, Kinoshita T, Saito N, Ochiai A, Tomita M, Esumi H, Soga T. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res*, 2009;69(11);4918- 4925.
- Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, Han M, Partin AW, Vessella RL, Isaacs WB, Bova GS, Luo J. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer.

- Cancer Res, 2009: 1;69(1):16-22.
- Hu R, Lu C, Mostaghel EA, Yegnasubramanian S, Gurel M, Tannahill C, Edwards J, Isaacs WB, Nelson PS, Bluemn E, Plymate SR, Luo J. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*, 2012: 15;72(14):3457-3462.
- Huggins C ve Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J. Clin*, 1972;22(4); 232-240.
- Huggins C ve Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*: 1;1941: 293-297.
- Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance.
- Hung MH, Chen YL, Chen LJ, Chu PY, Hsieh FS, Tsai MH, Shih CT, Chao TI, Huang CY, Chen KF. Canagliflozin inhibits growth of hepatocellular carcinoma via blocking glucose-influx-induced β -catenin activation. *Cell Death Dis*, 2019;10(6);420-429.
- Ishikawa N, Oguri T, Isobe T, Fujitaka K, Kohno N. SGLT gene expression in primary lung cancers and their metastatic lesions. *Jpn. J Cancer Res*, 2001: 92; 874-879.
- Jacob K, Webber M, Benayahu D, Kleinman HK. Osteonectin promotes prostate cancer cell migration and invasion: a possible mechanism for metastasis to bone. *Cancer Res*, 1999;59(17);4453-4457.
- Jenbacken K, Tesan T, Wang W, Gustavsson H, Damber JE, Welen K. N-cadherin increases after androgen deprivation and is associated with metastasis in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2010;17(2);469-479.
- Jeon SM, Hay N. The double-edged sword of AMPK signaling in cancer and its therapeutic implications. *Arch Pharm Res*, 2015;38(3);346-357.
- Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hösslin K, Semjonow A, Sinha P, Loening SA, Schnorr D. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer*, 2004;111(5);783-791.
- Kaji K, Nishimura N, Seki K, Sato S, Saikawa S, Nakanishi K, Furukawa M, Kawaratani H, Kitade M, Moriya K, Namisaki T, Yoshiji H. Sodium glucose cotransporter 2

- inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake. *Int J Cancer*, 2018;142(8);1712-1722.
- Kalita M, Saha I, Chakrabarti A. Global burden of cancer pattern in 2020 ve prediction to 2040 among older adults. *Indian J Med Res*, 2024;160(5);397-406.
- Karzoon A, Yerer MB, Cumaoglu A. Empagliflozin demonstrates cytotoxicity and synergy with tamoxifen in ER-positive breast cancer cells: anti-proliferative and anti-survival effects. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025;398(1);781-798.
- Kawaguchi T, Nakano D, Okamura S, Shimose S, Hayakawa M, Niizeki T, Koga H, Torimura T. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with reduction in angiogenesis-related cytokines after treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a cirrhotic patient with diabetes mellitus. *Hepatol Res*, 2019;49(4);479-486.
- Kazi AA, Lang CH. PRAS40 regulates protein synthesis and cell cycle in C2C12 myoblasts. *Mol Med*, 2010;16(7-8);359-377.
- Kim J, Amos CI, Logothetis C. 5alpha-Reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med*, 2011;365(26);2340-2348.
- Kitagawa Y, Dai J, Zhang J, Keller JM, Nor J, Yao Z, Keller ET. Vascular endothelial growth factor contributes to prostate cancer-mediated osteoblastic activity. *Cancer Res*, 2005;65(23);10921-10929.
- Kobayashi M, Uematsu T, Tokura Y, Takei K, Sakamoto K, Narimatsu T, Nukui A, Kamai T. Immunohistochemical expression of Sodium-Dependent Glucose Transporter-2 (SGLT-2) in clear cell renal carcinoma: Possible prognostic implications. *Int Braz J Urol*, 2019;45(1);169-178.
- Komatsu S, Nomiyama T, Numata T, Kawanami T, Hamaguchi Y, Iwaya C, Horikawa T, Fujimura-Tanaka Y, Hamanoue N, Motonaga R, Tanabe M, Inoue R, Yanase T, Kawanami D. SGLT2 inhibitor ipragliflozin attenuates breast cancer cell proliferation. *Endocr J*, 2020;67(1);99-106.
- Lau KTK, Ng L, Wong JWH, Loong HHF, Chan WWL, Lee CH, Wong CKH. Repurposing sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) for cancer treatment - A Review. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021;22(4);1121-1136.
- Lee YC, Cheng CJ, Bilen MA, Lu JF, Satcher RL, Yu-Lee LY, Gallick GE, Maity SN, Lin SH. BMP4 promotes prostate tumor growth in bone through osteogenesis. *Cancer Res*, 2011;71(15);5194-5203.

- Lee YC, Cheng CJ, Huang M, Bilen MA, Ye X, Navone NM, Chu K, Kao HH, Yu-Lee LY, Wang Z, Lin SH. Androgen depletion up-regulates cadherin-11 expression in prostate cancer. *J Pathol*, 2010;221(1);68-76.
- Leinonen KA, Saramäki OR, Furusato B, Kimura T, Takahashi H, Egawa S, Suzuki H, Keiger K, Ho Hahm S, Isaacs WB, Tolonen TT, Stenman UH, Tammela TL, Nykter M, Bova GS, Visakorpi T. Loss of PTEN is associated with aggressive behavior in ERG-positive prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013;22(12);2333-2344.
- Lens SM, Voest EE, Medema RH. Shared and separate functions of polo-like kinases and aurora kinases in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2010;10(12);825-841.
- Li H, Tong CW, Leung Y, Wong MH, To KK, Leung KS. Identification of clinically approved drugs indacaterol and canagliflozin for repurposing to treat epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor-resistant lung cancer. *Front Oncol*, 2017;7;288.
- Li J, Ding Z, Wang Z, Lu JF, Maity SN, Navone NM, Logothetis CJ, Mills GB, Kim J. Androgen regulation of 5 α -reductase isoenzymes in prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. *PLoS One*, 2011;6(12);e28840.
- Li ZG, Mathew P, Yang J, Starbuck MW, Zurita AJ, Liu J, Sikes C, Multani AS, Efstathiou E, Lopez A, Wang J, Fanning TV, Prieto VG, Kundra V, Vazquez ES, Troncoso P, Raymond AK, Logothetis CJ, Lin SH, Maity S, Navone NM. Androgen receptor-negative human prostate cancer cells induce osteogenesis in mice through FGF9-mediated mechanisms. *J Clin Invest*, 2008;118(8);2697-2710.
- Lin TM, Chang C. Cloning and characterization of TDD5, an androgen target gene that is differentially repressed by testosterone and dihydrotestosterone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997;94(10);4988-4993.
- Liu XS, Song B, Elzey BD, Ratliff TL, Konieczny SF, Cheng L, Ahmad N, Liu X. Polo-like kinase 1 facilitates loss of Pten tumor suppressor-induced prostate cancer formation. *J Biol Chem*, 2011;286(41);35795-35800.
- Logothetis CJ, Gallick GE, Maity SN, Kim J, Aparicio A, Efstathiou E, Lin SH. Molecular classification of prostate cancer progression: foundation for marker-driven treatment of prostate cancer. *Cancer Discov*, 2013;3(8);849-861.

- Lotan TL, Heumann A, Rico SD, Hicks J, Lecksell K, Koop C, Sauter G, Schlomm T, Simon R. PTEN loss detection in prostate cancer: comparison of PTEN immunohistochemistry and PTEN FISH in a large retrospective prostatectomy cohort. *Oncotarget*, 2017;8(39):65566-65576.
- Lymperopoulos A, Borges JI, Cora N, Sizova A. Sympatholytic mechanisms for the beneficial cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors: a research hypothesis for dapagliflozin's effects in the adrenal gland. *Int J Mol Sci*, 2021;22(14):7684.
- McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, 1981;2(1):35-49.
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Preventing high blood sugar in people being treated for metastatic breast cancer. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05090358> (accessed on 25 May 2023).
- Mitsiades N, Sung CC, Schultz N, Danila DC, He B, Eedunuri VK, Fleisher M, Sander C, Sawyers CL, Scher HI. Distinct patterns of dysregulated expression of enzymes involved in androgen synthesis and metabolism in metastatic prostate cancer tumors. *Cancer Res*, 2012;72(23):6142-6152.
- Morgan TM, Koreckij TD, Corey E. Targeted therapy for advanced prostate cancer: inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009;9(2):237-249.
- Mosquera JM, Beltran H, Park K, MacDonald TY, Robinson BD, Tagawa ST, Perner S, Bismar TA, Erbersdobler A, Dhir R, Nelson JB, Nanus DM, Rubin MA. Concurrent AURKA and MYCN gene amplifications are harbingers of lethal treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *Neoplasia*, 2013;15(1):1-10.
- Mosquera JM, Mehra R, Regan MM, Perner S, Genega EM, Bueti G, Shah RB, Gaston S, Tomlins SA, Wei JT, Kearney MC, Johnson LA, Tang JM, Chinnaiyan AM, Rubin MA, Sanda MG. Prevalence of TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer among men undergoing prostate biopsy in the United States. *Clin Cancer Res*, 2009;15(14):4706-4711.
- Mostaghel EA, Geng L, Holcomb I, Coleman IM, Lucas J, True LD, Nelson PS. Variability in the androgen response of prostate epithelium to 5 α -reductase inhibition: implications for prostate cancer chemoprevention. *Cancer Res*, 2010;70(4):1286-1295.

- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*, 2017;71(4);618-629.
- Nakano D, Kawaguchi T, Iwamoto H, Hayakawa M, Koga H, Torimura T. Effects of canagliflozin on growth and metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells: Multi-omics analysis of metabolomics and absolute quantification proteomics (iMPAQT). *PLoS One*, 2020;15(4);e0232283.
- Nalla LV, Khairnar A. Empagliflozin mediated miR-128-3p upregulation promotes differentiation of hypoxic cancer stem-like cells in breast cancer. *Eur J Pharmacol*, 2023;943;175565.
- Nascimento EB, Snel M, Guigas B, van der Zon GC, Kriek J, Maassen JA, Jazet IM, Diamant M, Ouwens DM. Phosphorylation of PRAS40 on Thr246 by PKB/AKT facilitates efficient phosphorylation of Ser183 by mTORC1. *Cell Signal*, 2010;22(6);961-967.
- Novartis Pharmaceuticals. Study of safety and efficacy of dapagliflozin + metformin XR versus metformin XR in participants with HR+, HER2-, advanced breast cancer while on treatment with alpelisib and fulvestrant. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899349> (accessed on 25 May 2023).
- Nowotny K, Jung T, Hohn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*, 2015;5;194-222.
- Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW, Carroll PR, Tlsty TD, Cunha GR. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res*, 1999;59(19);5002-5011.
- Oreffo RO, Mundy GR, Seyedin SM, Bonewald LF. Activation of the bone-derived latent TGF beta complex by isolated osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989;158;817-823.
- Otto T, Horn S, Brockmann M, Eilers U, Schüttrumpf L, Popov N, Kenney AM, Schulte JH, Beijersbergen R, Christiansen H, Berwanger B, Eilers M. Stabilization of N-

- Myc is a critical function of Aurora A in human neuroblastoma. *Cancer Cell*, 2009;15(1);67-78.
- Papadopoli D, Uchenunu O, Palia R, Chekkal N, Hulea L, Topisirovic I, Pollak M, St-Pierre J. Perturbations of cancer cell metabolism by the antidiabetic drug canagliflozin. *Neoplasia*, 2021;23(4);391-399.
- Park LK, Lim KH, Volkman J, Abdiannia M, Johnston H, Nigogosyan Z, Siegel MJ, McGill JB, McKee AM, Salam M, Zhang RM, Ma D, Popuri K, Chow VTY, Beg MF, Hawkins WG, Peterson LR, Ippolito JE. Safety, tolerability, and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) dapagliflozin in combination with standard chemotherapy for patients with advanced, inoperable pancreatic adenocarcinoma: a phase 1b observational study. *Cancer Metab*, 2023;11(1);6-17.
- Park SJ, Kim TS, Park KH, Kwon WS, Kim JJ. Serum concentration of sex hormone-binding globulin in healthy volunteers and patients with breast cancer stratified by sex and age. *Oncol Lett*, 2020;20;364-372.
- Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015;26 Suppl 5;v69-v77.
- Petra Pharma. A phase 1b/2 study of serabelisib in combination with canagliflozin in patients with advanced solid tumors. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073680> (accessed on 25 May 2023).
- Prins GS, Putz O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. *Differentiation*, 2008;76(6);641-659.
- Qin J, Liu X, Laffin B, Chen X, Choy G, Jeter CR, Calhoun-Davis T, Li H, Palapattu GS, Pang S, Lin K, Huang J, Ivanov I, Li W, Suraneni MV, Tang DG. The PSA(-/lo) prostate cancer cell population harbors self-renewing long-term tumor-propagating cells that resist castration. *Cell Stem Cell*, 2012;10(5);556-569.
- Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK. Hyperglycemia associated metabolic and molecular alterations in cancer risk, progression, treatment, and mortality. *Cancers*, 2019;11;1402-1410.
- Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, Castro R, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary

- tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. *Eur Urol*, 2011;59;244-249.
- Russell DW, Wilson JD. Steroid 5 alpha-reductase: two genes/two enzymes. *Annu Rev Biochem*, 1994;63;25-61.
- Saad F, Lipton A. Bone-marker levels in patients with prostate cancer: potential correlations with outcomes. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2010;4;127-134.
- Saint Luke's Health System, Novartis Pharmaceuticals. Alpelisib, fulvestrant and dapagliflozin for the treatment of HR+, HER2-, PIK3CA mutant metastatic breast cancer. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05025735> (accessed on 25 May 2023).
- Saisho Y. SGLT2 inhibitors: the star in the treatment of type 2 diabetes? *Diseases*, 2020;8;14.
- Scafoglio C, Hirayama BA, Kepe V, Liu J, Ghezzi C, Satyamurthy N, Moatamed NA, Huang J, Koepsell H, Barrio JR, Wright EM. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015;112(30);E4111-E4119.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012;367(13);1187-1197.
- Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: master regulators of cancer progression. *Trends Cancer*, 2016;2;758-770.
- Sharifi N. The 5alpha-androstane-3-one pathway to dihydrotestosterone in castration-resistant prostate cancer. *J Investig Med*, 2012;60;504-507.
- Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev*, 2010;24;1967-2000.
- Shipitsin M, Small C, Giladi E, Siddiqui S, Choudhury AD, Hussain M, Huang Y, Chang H, Ghosh J, Dombkowski A, Sable-Hunt A, Riester M, Huang J, Pienta KJ, Rubin MA, Sanda MG. Automated quantitative multiplex immunofluorescence in situ imaging identifies phospho-S6 and phospho-PRAS40 as predictive protein biomarkers for prostate cancer lethality. *Proteome Sci*, 2014;12;40.

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2018;68(1);7-30.
- Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, Logothetis C, Corn PG, Vogelzang NJ, Small EJ, Harzstark AL, Gordon MS, Vaishampayan UN, Haas NB, Spira AI, Lara PN Jr, Lin CC, Srinivas S, Sella A, Schöffski P, Scheffold C, Weitzman AL, Hussain M. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol*, 2013;31(4);412-419.
- Stopsack KH, Nandakumar S, Wibmer AG, Haywood S, Weg ES, Barnett ES, Kim CJ, Carbone EA, Vasselmann SE, Nguyen B, Hullings MA, Scher HI, Morris MJ, Solit DB, Schultz N, Kantoff PW, Abida W. Oncogenic genomic alterations, clinical phenotypes, and outcomes in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2020;26(13);3230-3238.
- Sun S, Sprenger CC, Vessella RL, Haugk K, Soriano K, Mostaghel EA, Page ST, Coleman IM, Nguyen HM, Sun H, Nelson PS, Plymate SR. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant. *J Clin Invest*, 2010;120(8);2715-2730.
- Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*, 2015;36(1);3-23.
- Tanaka H, Kono E, Tran CP, Miyazaki H, Yamashiro J, Shimomura T, Fazli L, Wada R, Huang J, Vessella RL, An J, Horvath S, Gleave M, Rettig MB, Wainberg ZA, Reiter RE. Monoclonal antibody targeting of N-cadherin inhibits prostate cancer growth, metastasis and castration resistance. *Nat Med*, 2010;16(12);1414-1420.
- Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia*, 2017;60;1862-1872.
- Tangen CM, Hussain MH, Higano CS, Eisenberger MA, Small EJ, Wilding G, Donnelly BJ, Schelhammer PF, Crawford ED, Vogelzang NJ, Powell IJ, Thompson IM Jr. Improved overall survival trends of men with newly diagnosed M1 prostate cancer: a SWOG phase III trial experience (S8494, S8894 and S9346). *J Urol*, 2012;188(4);1164-1169.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004;351(15);1502-1512.

- Taplin ME, Balk SP. Androgen receptor: a key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. *J Cell Biochem*, 2004;91;483-490.
- Tetu B, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer*, 1987;59;1803-1809.
- Thalmann GN, Sikes RA, Wu TT, Degeorges A, Chang SM, Ozen M, Pathak S, Chung LW. LNCaP progression model of human prostate cancer: androgen-independence and osseous metastasis. *Prostate*, 2000;44(2);91-103.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003;349(3);215-224.
- Timms BG. Prostate development: a historical perspective. *Differentiation*, 2008;76(6);565-577.
- Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development*, 2017;144(8);1382-1398.
- Twarda-Clapa A, Olczak A, Bialkowska AM, Koziolkiewicz M. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs. *Cells*, 2022;11;1312.
- Tzelepi V, Zhang J, Lu JF, Kleb B, Wu G, Wan X, Hoang A, Efstathiou E, Sircar K, Navone NM, Troncoso P, Liang S, Logothetis CJ, Maity SN, Aparicio AM. Modeling a lethal prostate cancer variant with small-cell carcinoma features. *Clin Cancer Res*, 2012;18(3);666-677.
- U.S. Food and Drug Administration. BRENZAVVY (Bexagliflozin) tablets, for oral use. Available online: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214373s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214373s0001bl.pdf) (accessed on 25 May 2023).
- Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist*, 2004;9;10-17.
- Verras M, Lee J, Xue H, Li TH, Wang Y, Sun Z. The androgen receptor negatively regulates the expression of c-Met: implications for a novel mechanism of prostate cancer progression. *Cancer Res*, 2007;67;967-975.

- Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol*, 2016;13(7);379-386.
- Villani LA, Smith BK, Marcinko K, Ford RJ, Broadfield LA, Green AE, Houde VP, Muti P, Tsakiridis T, Steinberg GR. The diabetes medication canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration. *Mol Metab*, 2016;5;1048-1056.
- Vlietstra RJ, van Alewijk DC, Hermans KG, van Steenbrugge GJ, Trapman J. Frequent inactivation of PTEN in prostate cancer cell lines and xenografts. *Cancer Res*, 1998;58(13);2720-2723.
- Wang Q, Li W, Zhang Y, Yuan X, Xu K, Yu J, Chen Z, Beroukhir R, Wang H, Lupien M, Wu T, Regan MM, Meyer CA, Carroll JS, Manrai AK, Jänne OA, Balk SP, Mehra R, Han B, Chinnaiyan AM, Rubin MA, True L, Fiorentino M, Fiore C, Loda M, Kantoff PW, Liu XS, Brown M. Androgen receptor regulates a distinct transcription program in androgen-independent prostate cancer. *Cell*, 2009;138(2);245-256.
- Wang Y, Yang L, Mao L, He J, Qian J, Duan S, Lin J, Li Y, Zeng Q, Zhang Y, He S, Zhou M, Li C. SGLT2 inhibition restrains thyroid cancer growth via G1/S phase transition arrest and apoptosis mediated by DNA damage response signaling pathways. *Cancer Cell Int*, 2022;22;74.
- Washington University School of Medicine, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Targeting pancreatic cancer with sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition. Available online: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542291> (accessed on 25 May 2023).
- Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer*, 2015;15(12);701-711.
- Weichert W, Schmidt M, Gekeler V, Denkert C, Stephan C, Jung K, Loening S, Dietel M, Kristiansen G. Polo-like kinase 1 is overexpressed in prostate cancer and linked to higher tumor grades. *Prostate*, 2004;60(3);240-245.
- Wright EM. SGLT2 and cancer. *Pflugers Arch*, 2020;472;1407-1414.
- Wu W, Zhang Z, Jing D, Huang X, Ren D, Shao Z, Zhang Z. SGLT2 inhibitor activates the STING/IRF3/IFN- β pathway and induces immune infiltration in osteosarcoma. *Cell Death Dis*, 2022;13(6);523.

- Xiang X, Saha AK, Wen R, Ruderman NB, Luo Z. AMP-activated protein kinase activators can inhibit the growth of prostate cancer cells by multiple mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004;321(1);161-167.
- Xie Z, Wang F, Lin L, Duan S, Liu X, Li X, Li T, Xue M, Cheng Y, Ren H, Zhu Y. An SGLT2 inhibitor modulates SHH expression by activating AMPK to inhibit the migration and induce the apoptosis of cervical carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2020;495;200-210.
- Xu D, Zhou Y, Xie X, He L, Ding J, Pang S, Shen B, Zhou C. Inhibitory effects of canagliflozin on pancreatic cancer are mediated via the downregulation of glucose transporter-1 and lactate dehydrogenase A. *Int J Oncol*, 2020;57(5);1223-1233.
- Yamamoto L, Yamashita S, Nomiya T, Kawanami T, Hamaguchi Y, Shigeoka T, Horikawa T, Tanaka Y, Yanase T, Kawanami D, Iwasaki A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates lung cancer cell proliferation in vitro. *Diabetol Int*, 2021;12(4);389-398.
- Yang C, Zhang W, Wang J, Chen P, Jin J. Effect of docetaxel on the regulation of proliferation and apoptosis of human prostate cancer cells. *Mol Med Rep*, 2019;19(5);3864-3870.
- Yaribeygi H, Lhaf F, Sathyapalan T, Sahebkar A. Effects of novel antidiabetes agents on apoptotic processes in diabetes and malignancy: implications for lowering tissue damage. *Life Sci*, 2019;231;116538.
- Yoshimoto M, Ludkovski O, DeGrace D, Williams JL, Evans A, Sircar K, Bismar TA, Nuin P, Squire JA. PTEN genomic deletions that characterize aggressive prostate cancer originate close to segmental duplications. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012;51(2);149-160
- Zadra G, Photopoulos C, Tyekucheva S, Heidari P, Weng QP, Fedele G, Liu H, Scaglia N, Priolo C, Sicinska E, Mahmood U, Signoretti S, Birnberg N, Loda M. A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis. *EMBO Mol Med*, 2014;6(4);519-538.
- Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM, Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med*, 2000;6(6);703-706.
- Zheng J, Lu J, Qi J, Yang Q, Zhao H, Liu H, Chen Z, Huang L, Ye Y, Xu M, Xu Y, Wang T, Li M, Zhao Z, Zheng R, Wang S, Lin H, Hu C, Ling Chui CS, Au Yeung SL, Luo S,

- Dimopoulou O, Dixon P, Harrison S, Liu Y, Robinson J, Yarmolinsky J, Haycock P, Yuan J, Lewis S, Yuan Z, Gaunt TR, Smith GD, Ning G, Martin RM, Cui B, Wang W, Bi Y. The effect of SGLT2 inhibition on prostate cancer: Mendelian randomization and observational analysis using electronic healthcare and cohort data. *Cell Rep Med*, 2024; 20;5(8):101688.
- Zhou J, Zhu J, Yu SJ, Ma HL, Chen J, Ding XF, Chen G, Liang Y, Zhang Q. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibition reduces glucose uptake to induce breast cancer cell growth arrest through AMPK/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother*, 2020; 132; 110821.
- Zhu ML, Kyprianou N. Role of androgens and the androgen receptor in epithelial-mesenchymal transition and invasion of prostate cancer cells. *FASEB journal*, 2010; 24;769-777.
- Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, Govorov A, Kimura T, Kido M, Takahashi H, Kuk C, Kovylyna M, Aldaoud N, Fleshner N, Finelli A, Klotz L, Sykes J, Lockwood G, van der Kwast TH. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst*, 2013; 17;105(14):1050-1058.

7. EKLER

SODYUM-GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRÜ EMPAGLİFLOZİNİN DOSETAKSEL İLE KOMBİNASYONUNUN PROSTAT KANSERİ HÜCRE HATLARINDA ANTİPROLİFERATİF ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.mdpi.com

İnternet Kaynağı

%**2**

2

Ahmet Cumaoğlu, Selda Nur Akdeniz, Ahmad Karzoon, Mohamed Alaama, Mükerrerem Betül Yerer. "Effects of empagliflozin and its combination with docetaxel on LNCaP and DU- 145 prostate cancer cell lines: cytotoxicity and molecular pathway analysis", Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2025

Yayın

<%**1**

3

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

Eryilmaz, Isil Ezgi. "Farklı Direnç Fenotiplerine Sahip Prostat Kanseri Hücre Hatlarında Apigenin ve Fenetil İzotiyosiyanat (PEITC) Kombinasyonu ile Oluşturulan Prooksidan Kanseri Terapi Modeli Etkinliğinin ve Moleküler Hedeflerinin Araştırılması", Bursa Uludağ University (Turkey), 2022

Yayın

<%**1**

5

repositorio-aberto.up.pt

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı: Selda Nur AKDENİZ

Uyruğu: Türkiye (T.C.)

E-mail: seldanrakdnz@gmail.com

EĞİTİM

2016	Lise: Nuh Mehmet Baldöktü Anadolu Lisesi
2021	Lisans: Nuh Naci Yazgan Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Fakültesi
2023-Halen	Yüksek Lisans: Erciyes Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü

İŞ DENEYİMİ

2021	Online Beslenme ve Diyet danışmanlığı
2024-Halen	Kayseri Şehir Hastanesi