

2025

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aliakbar SENOBARI GHEZELJEHMEIDAN



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROSTAT KANSERİ HÜCRE HATTINDA
6,6,9-TRİMETHYL-3-(2-PHENYLPROPAN-2-YL)-
6A,7,10,10A-TETRAHYDROBENZO[C]CHROMEN-1-OL
(KM-233)'ÜN 5 α -REDÜKTAZ (5AR) PROTEİN DÜZEYİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aliakbar SENOBARI GHEZELJEHMEIDAN

KANSER BİYOLJİSİ PROGRAMI

Ankara, 2025

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PROSTAT KANSERİ HÜCRE HATTINDA 6,6,9-
TRİMETHYL-3-(2-PHENYLPROPAN-2-YL)-6A,7,10,10A-
TETRAHYDROBENZO[C]CHROMEN-1-OL (KM-
233)'ÜN 5 α -REDÜKTAZ (5AR) PROTEİN DÜZEYİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aliakbar SENOBARİ GEZELJEHMEIDAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ender ŞİMŞEK

KANSER BİYOLOJİSİ PROGRAMI

**Bu Araştırma; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 2627 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Ankara, 2025

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Prostat Kanseri Hücre Hattında 6,6,9-trimethyl-3-(2-phenylpropan-2-yl)-
6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol (KM-233)'ün 5 α -redüktaz (5AR)
Protein Düzeyi Üzerine Etkisi

Aliakbar SENOBARİ GHEZELJEHMEIDAN

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ender ŞİMŞEK

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet ÇARHAN
Prof. Dr. Ender ŞİMŞEK
Prof. Dr. Asuman SUNGUROĞLU

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Prof. Dr. Esra ÇALIK VAR
Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, yabancı kaynaklardan alınan tüm bilgilerin tarafımdan çevrildiğini, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

31-07-2025

Aliakbar SENOBARİ GEZELJEHMEIDAN



TEŞEKKÜR

Lisans Eğitimimin kattığı tecrübeler ile akademik hedefim için başladığım yüksek lisans eğitimim boyunca sabırlı ve özverili yaklaşımı ile bilgi birikimimi zenginleştiren, gerek teorik gerekse pratik uygulamalar bakımından gelişmemi sağlayan tez danışmanım hocam sayın Prof. Dr. Ender ŞİMŞEK'e gönülden teşekkür ediyorum.

Eğitimim boyunca engin bilgilerinden her zaman faydalandığım kıymetli hocam Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Özen ÖZENSOY ve desteklerini hiçbir konuda esirgemeyen kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Ahmet ÇARHAN teşekkürü bir borç bilirim.

Labaratuvar çalışmaları sürecinde, Seher ŐAHİN ve Deniz ATAKOL'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Ek olarak 2627 numaralı proje ile yüksek lisans tezime destek veren Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine Őükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	viii
ABSTRACT	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser.....	3
2.2. Prostat Kanseri	6
2.2.1. Prostat Anatomisi	6
2.2.2. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	7
2.2.3. Prostat Kanseri Tanı ve Tedavi Yöntemleri	7
2.2.4. Prostat Kanserin Belirtiler	8
2.2.5. Prostat Kanseri Risk Faktörleri	9
2.2.6. Prostat Kanserin Evreleri.....	10
2.2.7. Prostat Kanserde 5 α -redüktaz Metabolizması.....	12
2.2.8. Kannabinoidler ve Kanser	16
2.2.9. KM-233: Antikanser Etkileri ve Prostat Kanseri Tedavisindeki Potansiyeli	17
3. MATERYAL ve YÖNTEM	19
3.1. Materyal	19
3.1.1. Çalışmada kullanılan kimyasallar.....	19
3.1.2. Araştırmada Kullanılan Hücre Hatları.....	20
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler	21
3.2. Yöntem	21
3.2.1. Hücre Kültürü ve Bakımı	21

3.2.2. MTT Testi (Hücre Canlılığı ve Proliferasyon Tayini)	24
3.2.3. 5 α -redüktaz (SRD5A1) Protein Seviyesi İçin ELISA	25
3.2.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. KM-233 ve Finasterid'in PC-3 Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkisi	26
4.2. KM-233 ve Finasterid'in SRD5a1 Protein Düzeyi Üzerindeki Etkisi	27
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	35
8. EKLER.....	43
Ek-1. Özgeçmiş.....	43

ÖZET

Prostat Kanseri Hücre Hattında 6,6,9-trimethyl-3-(2-phenylpropan-2-yl)-6a,7,10,10a-Tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol (KM-233)'ün 5 α -redüktaz (5AR) Protein Düzeyi Üzerine Etkisi

Prostat kanseri (PCa), dünya çapında erkek sağlığını etkileyen önemli bir hastalıktır. Erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü ve genellikle yavaş bir seyir izlemesine rağmen, dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. PCa uzun bir hastalık geçmişine ve bireysel hastaların klinik seyrinde geniş bir çeşitlilik ve belirsizliğe sahiptir. PCa hastalarının yaklaşık %15'i yüksek riskli hastalık tanısı almaktadır. Bazıları ölümcül olabilen bir fenotipe ilerleme potansiyeline sahipken, diğerleri birincil tümörün tedavisiyle iyileştirilebilmektedir. 5AR (EC 1.3.99.5) enzimi, 5 α - dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü katalize eden integral zar proteindir. 5 α -redüktazın prostattaki fizyolojik önemi, testosteronu daha güçlü bir androjen olan DHT'ye dönüştürmesiyle sağlamaktadır. Testosteron, prostatın hem fizyolojik süreçlerinde hem de hastalık durumlarında kritik bir etkiye sahiptir. Bu hormon, prostatın stromal ve bazal hücrelerinde bulunan 5AR enzimi vasıtasıyla dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. DHT, başta prostatın gelişimi ve iyi huylu prostat büyümesinin (BPH) oluşumu olmak üzere sorumluluk taşır. 5AR inhibitörlerinin prostat hacmini %20 ila %30 oranında küçülttüğü gözlenmiştir. KM-233, sentetik olarak türetilmiş bir Δ 8-tetrahidrokannabinol analogu olan bir kannabinoiddir. Bu bileşik, Δ 9-tetrahidrokannabinol (THC)'ye kıyasla CB2 reseptörlerine karşı daha seçici bir afinite sergiler. KM-233, CB2 reseptörüne yüksek bir afinite ($K_i=0.91$ nM) gösterirken, CB1 reseptörüne karşı düşük bir bağlanma eğilimine sahiptir. *In vivo* çalışmalarında, KM-233 prostat hücrelerinin boyutlarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, KM-233 antineoplastik etkilerinin hücre hattı çalışmalarında da sergilemiştir. Klinikte mevcut 5AR'nin güçlü inhibitörlerinden biri olan finasterid (MK-906) sıklıkla kullanılmaktadır. Finasterid, testosteronun dihidrotestosterona periferik dönüşümünü bloke ederek PCa önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Bu çalışmada prostat kanseri PC-3 hücrelerinde, KM-233 (58,60 μ M) uygulamasının SRD5A1 protein düzeyine etkisi, Finasterid (380 μ M) pozitif kontrolü ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, hem

KM-233 hem de Finasterid uygulamasının PC-3 hücrelerinde SRD5A1 protein düzeylerini anlamlı seviyede azalttığını göstermiştir. Ayrıca çalışmamız Finasterid'in SRD5A1 baskılanmasında etkili bir kontrol ajanı olduğunu doğrularken, KM-233'ün de daha düşük bir konsantrasyonda anlamlı düzeyde baskılayıcı etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu etkisi KM-233'ün, SRD5A1 hedefli yeni terapötik yaklaşımlarda potansiyel bir aday olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: 5 α -redüktaz, DHT, Kannabinoid, Km-233, Prostat kanseri, THC



ABSTRACT

Effect of 6,6,9-trimethyl-3-(2-phenylpropan-2-yl)-6a,7,10,10a-Tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol (KM-233) on 5 α -reductase (5AR) Protein Level in Prostate Cancer Cell Line

Prostate cancer (PCa) is a significant disease with a high prevalence in men worldwide. Despite its usually slow progression, it is a leading cause of cancer-related death and has a variable clinical course. It is estimated that approximately 15% of patients with PCa are at high risk and require more aggressive treatment approaches. Understanding the molecular mechanisms involved in the emergence and progression of prostate cancer is of great importance in order to develop more successful treatment approaches. The enzyme 5 α -reductase (5AR) plays a key role in the physiology and pathophysiology of the prostate gland by converting testosterone to dihydrotestosterone (DHT). DHT is a potent androgen that stimulates normal prostate growth and function but also plays a role in the development and progression of prostate cancer. 5AR inhibitors such as finasteride are used effectively in treating benign prostatic hyperplasia (BPH). Research has shown that they may also play a role in preventing PCa. However, the need for new treatment approaches with fewer side effects and higher efficacy continues. KM-233, a synthetic Δ^8 -tetrahydrocannabinol analog with selective affinity for CB2 receptors, has shown effects in reducing prostate cell size and anti-neoplastic properties in *in vivo* studies. CB2 receptors have been increasingly considered as potential therapeutic targets for various types of cancer, including prostate cancer. This study was designed to investigate the effects of KM-233 and finasteride on the protein levels of the enzyme 5 α -reductase in prostate cells using an ELISA method. In this study, the effect of KM-233 (58.60 μ M) on SRD5A1 protein level was comparatively evaluated in prostate cancer PC-3 cells, with Finasteride (380 μ M) serving as a positive control. Our findings demonstrated that both KM-233 and Finasteride significantly reduced SRD5A1 protein levels in PC-3 cells. Furthermore, while our study confirmed Finasteride as an effective control agent in SRD5A1 suppression, it also revealed that KM-233 exhibited a significant suppressive effect at a lower concentration. This suggests that KM-233 could be a potential candidate for novel SRD5A1-targeted therapeutic approaches. Our study revealed that both Finasteride and KM-233 exhibited significant dose-dependent

cytotoxic effects on prostate cancer PC-3 cells. Specifically, the IC₅₀ values after 24 hours of treatment were determined as 380 μM for Finasteride and 58.60 μM for KM-233. These findings suggest that both compounds may be potential therapeutic agents in the treatment of prostate cancer by inhibiting the 5α-reductase enzyme.

Keywords: 5α-reductase, Cannabinoid, DHT, KM-233, Prostate cancer, THC



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece
µL	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar
2-AG	: 2-Araşidonoylgiliserol
5AR	: 5α-Redüktaz
ABD	: Absorbans
AEA	: Anandamid
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ANOVA	: Varyans Analizi
ATCC	: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BSA	: Sığır Serum Albümini
CB1	: Kannabinoid Reseptör Tip 1
CB2	: Kannabinoid Reseptör Tip 2
CBC	: Kannabikromen
CBD	: Kannabidiol
CBG	: Kannabigerol
cm ²	: Santimetrekare
CO ₂	: Karbondioksit
CRPC	: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
DHT	: Dihidrotestosteron
DMEM	: Dulbecco'nun Modifiye Edilmiş Eagle Ortamı
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Deneyi
FBS	: Fetal Bovin Serum
GBM	: Glioblastoma Multiforme
HCl	: Hidroklorik Asit
HRP-konjuge	: Horseradish Peroksidaz Konjuge
IC ₅₀	: Yarı Maksimal İnhibitör Konsantrasyon
mL	: Mililitre

MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolyum Bromür
nm	: Nanometre
O ₂	: Oksijen
p70S6K	: p70 Ribozomal Protein S6 Kinaz
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
PCa	: Prostat Kanseri
PCPT	: Prostat Kanseri Önleme Çalışması
pg/mL	: Pikogram/Mililitre
PIN	: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
SC	: Subkutan
SRD5A1	: Steroid 5 Alfa Redüktaz Polipeptit 1
SRD5A2	: Steroid 5 Alfa Redüktaz Polipeptit 2
STAT3	: Sinyal Transdüseri ve Transkripsiyon Aktivatörü 3
T25	: T25 Hücre Kültürü Şişesi
THC	: Tetrahidrokannabinol
THCV	: Tetrahidrokannabivarin
TMB	: Tetrametilbenzidin
TME	: Tümör Mikroçevresi
TRUS	: Transrektal Ultrason
Trypsin-EDTA	: Tripsin-EDTA
U87MG	: U87 Glioblastoma Hücre Hattı
Δ8-THC	: Delta-8-Tetrahidrokannabinol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Tümör Gelişiminin Evreleri ve Metastaz Mekanizması.....	4
Şekil 2.2	Kanse Hücrelerinin Ayırt Edici Özellikleri	5
Şekil 2.3	Prostatın Bölgesel Anatomisi	6
Şekil 2.4	Prostat Kanseri Tanısına Güncel Geleneksel Yaklaşım	8
Şekil 2.5	Prostat Kanseri Risk Faktörleri	9
Şekil 2.6	TNM Sınıflandırması	11
Şekil 2.7	Prostat Kanserinin Evrelemesi.....	12
Şekil 2.8	5-alfa Redüktaz Tarafından Katalize Edilen Testosteronun Dihidrotestosterona Dönüşümü.....	13
Şekil 2.9	5-alfa Redüktaz Tarafından Katalize Edilen Testosteronun Dihidrotestosterona Dönüşümü.....	14
Şekil 2.10	Farklı Morfolojik Özelliklere Sahip Olan Üç Kenevir Türünün (Cannabis Indica, Cannabis Sativa ve Cannabis ruderalis) Yaprak Görünümleri.....	15
Şekil 2.11	KM-233 Kimyasal Yapısı (Medchemexpress)	18
Şekil 3.1	Kültürde Yetişen PC-3 İnsan Prostat Kanseri Hücrelerinin Temsili Mikroskopik Görünümü.....	20
Şekil 4.1	KM-233'ün PC-3 Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkisi.....	26
Şekil 4.2	Finasterid'in PC-3 Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkisi	27
Şekil 4.3	KM-233'ün SRD5A1 Protein Düzeyi Üzerindeki Etkisi	28
Şekil 4.4	Finasterid'in PC-3 Hücrelerindeki SRD5A1 Protein Düzeyi Üzerindeki Etkisi	28

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1 *Hücre Kültüründe Kullanılan Kimyasallar* 20

Tablo 3.2 *Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler* 21



1. GİRİŞ

Kanser, 20. yüzyılın en çok korkulan hastalıklarından biri olup, 21. yüzyılda da yayılımını ve görülme sıklığını artırmayı sürdürmektedir (Roy & Saikia, 2016). Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve gelişmesidir ve dünya çapında ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. İnsan vücudundaki etkilenen doku veya organa göre kategorize edilen 100'den fazla farklı kanser türü vardır. Çok faktörlü bir hastalık olan kanser, bireyin çevresiyle etkileşimleri nedeniyle genomda çok çeşitli değişiklikler içerir. Kanseri tanımlayan temel nitelikler arasında, kontrolsüz hücre çoğalması, büyüme sinyallerini göz ardı etme kabiliyeti, sürekli yeni damar oluşumu (anjyogenez), apoptozdan kaçış ve diğer dokulara yayılma yeteneği sayılabilir (Chandraprasad vd. 2022).

Erkekleri etkileyen ve dünya genelinde erkeklerde artan ölüm oranlarına kayda değer bir katkı sağlayan önemli malignitelerden biri prostat kanseridir. Bu hastalıktan etkilenen bireyler, hastalığın başlangıçta lokalize veya ilerlemiş bir formunda karşımıza çıkabilmektedir (Sekhoacha vd. 2022). Lokalize prostat kanserindeki uzun süreli sağkalım oranları oldukça yüksekken, metastatik prostat kanseri, uygulanan yoğun çok yönlü tedavilere rağmen büyük ölçüde tedaviye dirençli kalmaya devam etmektedir. İleri hastalığın ölümcüllüğü, genetik ve hücre biyolojik düzeylerde aşırı tümör heterojenliği ortamında kalıcı yanıtlar üretebilen terapötik rejimlerin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Wang vd. 2018).

Prostat kanseri teşhisi; prostat biyopsisi ve analizi, dijital rektal muayene, prostata özgü antijen (PSA) testi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya sağlık taraması ile belirlenmektedir (Sekhoacha vd. 2022).

5AR tip 2 enzimi, testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü katalize eder ve erkek üreme sistemi ve ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişiminde kritik bir rol oynar. Söz konusu enzim, 254 amino asitlik bir proteini kodlayan ve 5 ekzon ile 4 introndan oluşan SRD5A2 geni aracılığıyla kodlanmaktadır; bu gen, kromozom 2'nin 2p23 bölgesinde yer almaktadır (Batista ve Mendonca, 2022). Prostat bezinin büyümesi ve gelişimi, androjenik uyarımın etkisi altındadır. Fakat, prostat

büyümesinden sorumlu birincil androjen testosteron değildir. Prostatın stromal ve bazal hücrelerinde, testosteron $\Delta 4, 3$ ketosteroid 5AR enzimi vasıtasıyla dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülmektedir. Dihidrotestosteron (DHT), esas olarak prostatın gelişiminden ve iyi huylu prostat hiperplazisinin (BPH) patogenezinin sorumluluk taşımaktadır. 5AR inhibitörleri prostat boyutunu %20 ila %30 oranında azaltır (Steers, 2001).

Son yıllarda kenevir, çok yönlü bir bitki türü olarak, potansiyel tıbbi uygulamaları ve içerdiği biyoaktif bileşikler nedeniyle yoğun bilimsel ilgi odağı haline gelmiştir. Kenevir bitkisinin en iyi bilinen ve tartışılan kısımlarından biri, araştırma, tıbbi kullanım ve eğlence amaçlı uyuşturucu olarak sürekli kullanımın odak noktası haline gelen tetrahidrokannabinoldür (THC) (La Hacienda, n.d.). KM-233, sentetik bir $\Delta 8$ -tetrahidrokannabinol analogu olan kannabinoiddir (Krishnamurthy vd.2003). Bu bileşik, $\Delta 9$ -tetrahidrokannabinol (THC)'ye kıyasla CB2 reseptörlerine karşı daha yüksek bir seçicilik göstermektedir. KM-233, CB2 reseptörü için dikkate değer bir afinite artışı ($K_i=0.91$ nM) sergilerken, CB1 reseptörüne karşı ise zayıf bir bağlanma eğilimi sergiler (Duntsch vd, 2006). In vivo çalışmalarında, KM-233 prostat hücrelerinin boyutlarını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, KM-233 antineoplastik etkilerinin hücre hattı çalışmalarında da sergilemiştir (Carkaci-Salli vd. 2023).

Klinikte mevcut 5AR'nin güçlü inhibitörlerinden biri olan finasterid (MK-906) sıklıkla kullanılmaktadır. Finasterid, testosteronun dihidrotestosterona periferik dönüşümünü bloke ederek PCa önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (Behranvand vd .2022).

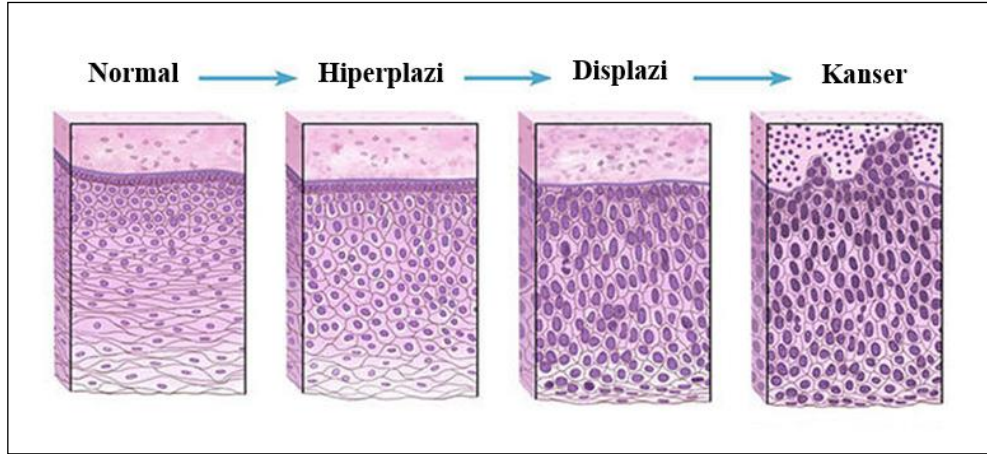
Bu çalışmanın temel amacı, KM-233 bileşiğinin 5AR izoenzimi olan SRD5 α 1 üzerine etkisinin belirlenerek, prostat kanseri hücrelerinde potansiyel bir antikanser ajan olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaç doğrultusunda, KM-233 ve pozitif kontrol olarak Finasterid'in PC-3 hücrelerine uygulamaları sonrası SRD5 α 1 protein düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, 2020'de yaklaşık 10 milyon ölümlle dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. 2020 verilerine göre her iki cinsiyette de en yaygın 5 kanser türü sırasıyla meme, akciğer, kolon ve rektum, prostat, cilt (melanom dışı) ve mide kanseridir (World Health Organization, n.d.). Erkeklerde en sık rastlanan kanser tipleri akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanserleri olarak sıralanırken; kadınlarda ise meme, kolorektal, akciğer, serviks ve tiroid kanserleri en yaygın görülen türlerdir (American Cancer Society, n.d.).

Mevcut verilere göre, her dört kişiden birinde yaşam boyu kanser gelişme riski bulunmaktadır (Roy ve Saikia, 2016). Vücuttaki çeşitli hücre tiplerinin kontrolsüz çoğalmasıyla ortaya çıkabilen kanser, Bu durum, kanserin davranışsal karakteristikleri ve tedaviye yanıtları bakımından belirgin farklılıklar gösteren yüzlerce alt tipi kapsayan bir hastalık olmasına yol açmaktadır. Kanseri patolojisinde temel bir husus, benign (iyi huylu) ve malign (kötü huylu) tümörler arasındaki ayrımı yapmaktır. Bir tümör, benign veya malign karakterde olabilen hücrelerin anormal ve aşırı birikimi olarak tanımlanır. Sıkça görülen bir cilt siğili örneğinde olduğu gibi, iyi huylu bir tümör başlangıçtaki yerinde kalır; ne çevre dokuyu istila eder ne de vücudun başka bölgelerine yayılır. Ancak, malign bir tümör hem yakınındaki sağlıklı dokuyu işgal etme hem de kan veya lenf sistemleri aracılığıyla vücuda (metastaz) yayılma kapasitesine sahiptir. Yalnızca kötü huylu tümörler kanser olarak doğru şekilde adlandırılır ve kanseri bu kadar tehlikeli yapan şey, istila etme ve metastaz yapma yetenekleridir. Benign tümörler çoğunlukla cerrahi yöntemlerle çıkarılabilirken, malign tümörlerin vücudun uzak bölgelerine metastaz yapma eğilimi, bu tür tümörleri çoğu zaman lokalize tedavi yaklaşımlarına karşı dirençli kılmaktadır (Cooper, 2000). Teşhis konulduğu anda, hastaların en az yarısında klinik olarak saptanabilen metastatik hastalık bulunmaktadır (Martin vd.2000-2013).



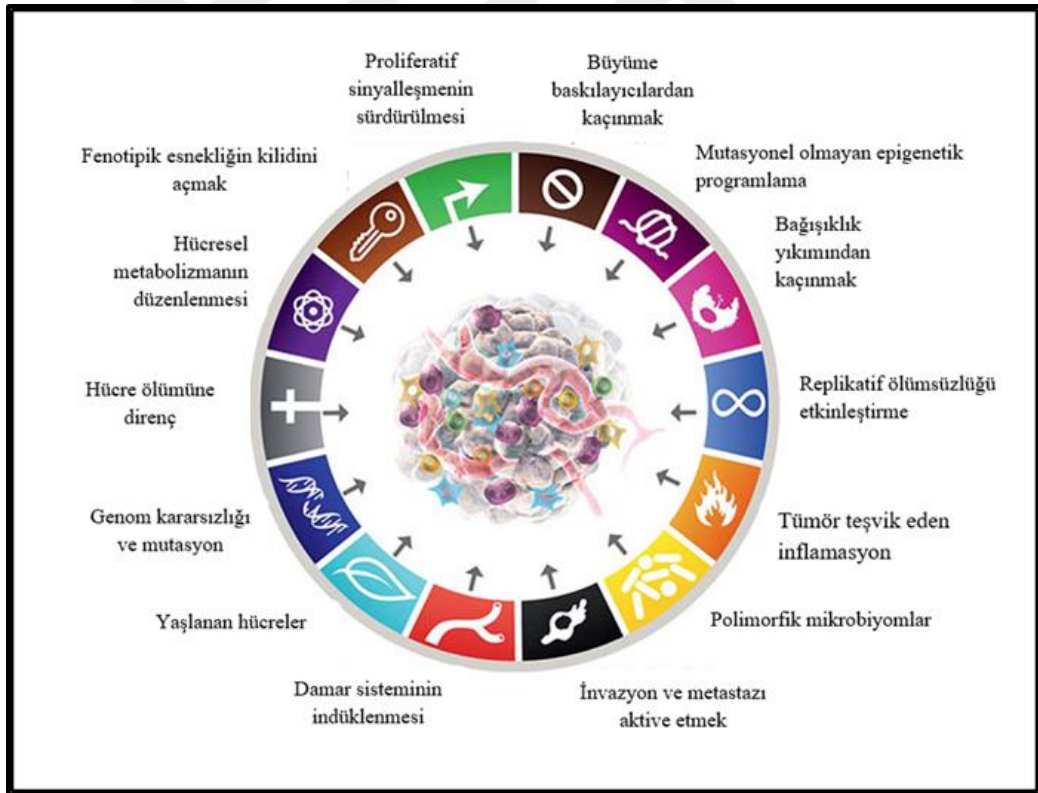
Şekil 2.1 Kanser in Gelişim Evreleri (NCI, 2021)

Kanser hücrelerini normal hücrelerden ayıran özelliklere 'kanser ayırt edici özellikleri' denir (Hanahan ve Weinberg, 2011). 2000 yılında Hanahan ve Weinberg, kanser ayırt edici özelliklerini özetleyen ve tümör gelişimini destekleyen bir dizi mekanizmayı içeren bir çalışma yayınladı (Fouad ve Aanei, 2017). Bu özellikler şunlardır;

1. Proliferatif sinyalleme yi sürdürmek (Proliferatif sinyallerin sürekli iletilmesi) Hücre ölümüne direnme.
2. Büyüme baskılayıcılardan kaçınmak (Büyüme baskılayıcı mekanizmalara direnç göstermek) Replikatif ölümsüzlüğü aktive etme.
3. Hücre ölümüne direnç göstermek (Apoptosis'ten kaçınmak) Proliferatif sinyalleme yi sürdürme.
4. Replikatif ölümsüzlüğü etkinleştirmek (Sınırsız bölünme potansiyeli kazanmak) Anjiyogenezi indükleme.
5. Anjiyogenezi indüklemek (Yeni kan damarları oluşturarak tümör büyümesini desteklemek).
6. İstilayı aktive etmek ve metastaz yapmak (Çevre dokulara yayılmak ve uzak bölgelerde koloniler oluşturmak).
7. Hücre sel enerjiyi düzenlemek (Hücre sel metabolizmayı yeniden programlamak) (Enerji üretimini tümör büyümesine göre ayarlamak)
8. Genom kararsızlığı ve mutasyon (Genetik materyalde artan anormallikler biriktirmek).
9. Tümör teşvik eden inflamasyon (Kronik inflamasyonu tümör mikroçevresini desteklemek için kullanmak).

10. Bağımsızlık yıkımından kaçınmak (Bağımsızlık sisteminin tümör hücrelerini tanımamasını ve yok etmesini engellemek).
11. Mutasyonel olmayan epigenetik yeniden programlama (Gen ifadesini kalıcı olarak değiştiren ancak DNA dizisini değiştirmeyen mekanizmalar).
12. Fenotipik esnekliğin kilidini açmak (Farklı hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği kazanmak).
13. Yaşlanan hücreler (Yaşlı ve işlevsiz hücrelerin birikimi ve bunların tümör mikroçevresine etkisi).
14. Polimorfik mikrobiyomlar (Vücuttaki mikrobiyal toplulukların tümör gelişimi üzerindeki karmaşık etkileri).

Bunlar kanser hücrelerinin ortak özellikleridir (Senga vd, 2024). Hanahan'ın 2022'deki çalışmasında, kanser hücreleri ayırt edici özelliklerine yeni özellikler eklenerek yeniden şematize edildi (Hanahan, 2022).



Şekil 2.2 Kanser Hücrelerinin Ayırt Edici Özellikleri (Hanahan, 2022)

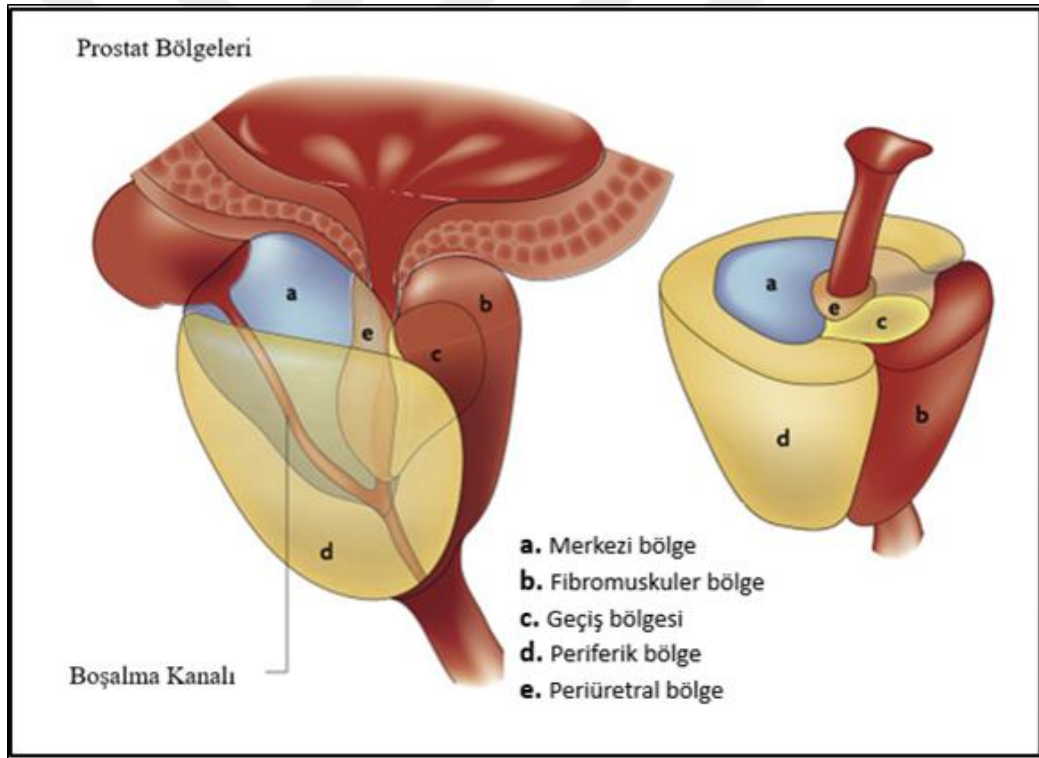
Onkojenik yolların düzensizliği tümör oluşumunu başlatabilir ve kanser ilerlemesine yol açabilir. Sinyal yollarındaki değişikliklerin onkogeneze nasıl yol

açabileceğini anlamak, kanser patogenezi ve kanser teşhisi ve tedavisi için yeni stratejiler hakkında yeni bilgiler sağlayabilir (Ryspayeva vd.2025).

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. Prostat Anatomisi

Erkek üreme sisteminde yardımcı üreme organı olan prostat, mesanenin altında bulunan ve üretrayı çevreleyen bir bezdir (InformedHealth.org, 2022). Prostat bezinin temel işlevi, semen için gerekli salgıları tamamlamak ve spermi canlı tutmaktır (Sharma vd, 2017). Yetişkin insan prostatı, merkezi bölge, geçiş bölgesi, periferik bölge, fibromusküler bölge ve periüretral bölgeleri içerir (Şekil 2.3) (Henry vd. 2018).



Şekil 2.3 Prostatın Bölgesel Anatomisi (Reeves ve diğerleri, 2016)

Periferik bölge, glandüler prostatın çoğunluğunu (%70) oluşturur ve kanalın üretra distal kısmının arkasında mezenşime doğru lateral olarak gelişmesiyle başlar. Bu bölge, prostat karsinomunun en yaygın bölgesidir (McNeal, 1981). Merkezi bölge, prostatın daha küçük bir bölümünü oluşturur (normal glandüler prostatın %25'i). Verumontanumun konveks kısmında (üretra duvarındaki yükselme) küçük bir alanda

kümelenmiş kanallardan kaynaklanır ve ejakülatör kanal açıklıklarını çevreler. Merkezi bölge kanserleri, prostat kanserlerinin %10'unu oluşturur (McNeal, 1981).

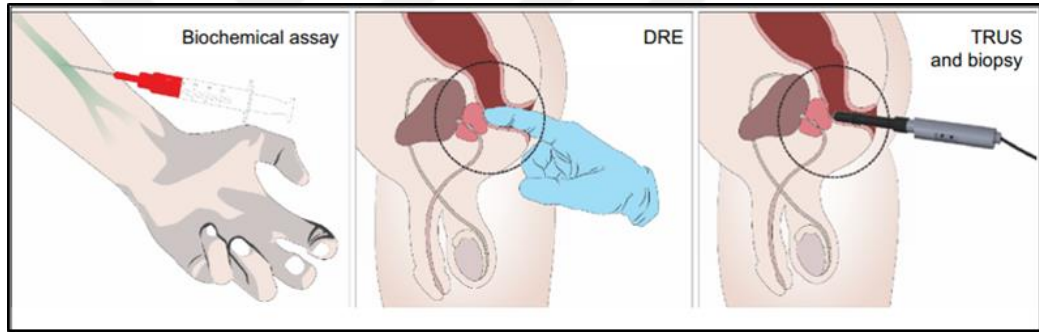
2.2.2. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat bezinde gelişen kanserler genellikle prostat epitel hücrelerinden köken alan adenokarsinomlardır (Bethel vd, 2010). Prostat kanserinin gelişimi, hastanın yaşamı boyunca somatik mutasyonların birikmesiyle oluşan çok adımlı bir süreç olarak kabul edilir (Abeshouse vd, 2015). Bu, ABD'de 30 ila 40 yaş arasındaki erkeklerin %30'unda prostatta mikroskopik adenokarsinomların varlığını gösteren çok sayıda otopsi çalışmasıyla doğrulanmıştır, çoğu erkeğe 60 yaşından sonra klinik kanser teşhisi konmaktadır (Jahn vd, 2015). Dahası, prostat kanserinin çok adımlı gelişim özelliği nedeniyle, riski yaşla birlikte önemli ölçüde artar ve yeni teşhis konulan bireylerin >%85'i 60 yaşın üzerindedir (Sung vd,2021). Bu epidemiyolojik kayıtlar, coğrafi farklılıkları ölçmek, yüksek riskli popülasyonları belirlemek ve daha da önemlisi, prognozu ve genel sağkalımı iyileştirmek için tarama araçlarının kullanım kapsamını ana hatlarıyla belirtmek için daha fazla kullanılabilir.

2.2.3. Prostat Kanseri Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Prostat kanserinin ileri evrelerde tanısı ve tedavinin başarısız olması mortalite oranını artıran başlıca faktörlerdir (Litwin ve Tan, 2017). Prostat kanseri tanısı için mevcut klinik tanı yöntemleri arasında Şekil 2.4'te gösterildiği gibi biyokimyasal analiz, biyopsi, dijital rektal muayene (DRE) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yer alır. Bu yöntemler arasında, ilk tarama için biyokimyasal test olarak prostat spesifik antijen (PSA) testi kullanılır. PSA, prostat bezinin epitel hücrelerinden salgılanan bir glikoprotein olarak tanımlanır (Balk vd,2003). Serumunu sıvılaştırmaktan, sperm hareketliliğini artırmaktan ve servikal mukusu eritmekten sorumludur (Anamthathmakula ve Winuthayanon, 2020). PSA düzeyini bir biyobelirteç olarak saptamak amacıyla, PSA testi kapsamında hastalardan kan örnekleri toplanır. PSA düzeyi 4 ng/mL ile 10 ng/mL arasında olan hastalarda prostat kanseri geliştirme riski yaklaşık dörtte bir iken, 10 ng/mL'nin üzerindeki bir PSA düzeyi prostat kanseri geliştirme olasılığının %50'nin üzerinde olduğunu gösterir. PSA prostat bezine özgüdür, bu nedenle PSA testi iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi iyi

huylu patolojileri gösterebilir, ancak prostat kanserini gösteremez. PSA tarama sonucuyla, daha ileri inceleme için biyopsi yapılıp yapılmayacağına karar verilir (Ilic vd. 2018). PSA testi tek başına prostat kanserini teşhis etmek için yeterli değildir; genellikle kanser varlığını doğrulamak için prostat dokusu biyopsisi yapılır (Anamthathmakula ve Winuthayanon, 2020). Prostat kanseri olan hastalar için mevcut geleneksel tanı yöntemlerinin birkaç dezavantajı vardır. PSA önemli sayıda yanlış pozitif sonuç üretebilir, bu da testin güvenilirliği hakkında sorular ortaya çıkarır. PSA ile aynı anda yapılan DRE taraması, prostat bezinin durumunu, dokusunu ve boyutunu belirlemek için kullanılır, ancak muayeneye öznellik katabilir. DRE, prostat tümörlerinin erken tespiti için yeterli değildir, çünkü dokunulamayan bölgelerde bulunabilirler. Bezdeki tümör dokusunun görsel görüntüsünü alan başka bir yöntem olan TRUS'un dezavantajı, çoğu durumda biyopsilerin rektumdan yapılması ve potansiyel enfeksiyon riski taşımasıdır (Gravestock vd. 2022).



Şekil 2.4 *Prostat Kanseri Tanısına Güncel Geleneksel Yaklaşım (Kang ve diğerleri, 2015)*

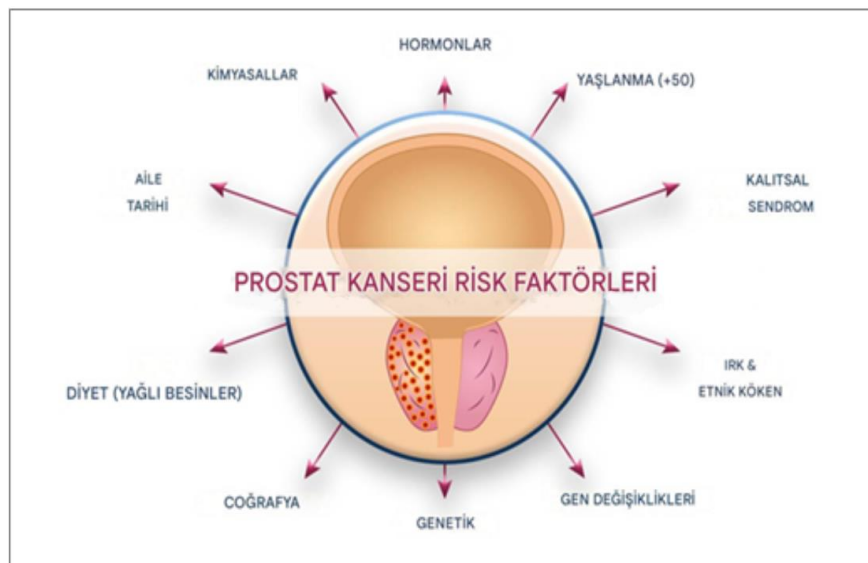
2.2.4. Prostat Kanserinin Belirtiler

Prostat kanseri, erken evrelerde genellikle belirgin semptomlar göstermeyebilir. Hastalık ilerledikçe, tümörün büyüklüğü ve çevre dokulara yayılımına bağlı olarak çeşitli ürolojik ve sistemik belirtiler ortaya çıkabilir. En sık rastlanan lokal semptomlar arasında idrar akışında zorluk, zayıf veya kesintili idrar akışı, sık idrara çıkma (özellikle geceleri), mesanenin tam boşalmaması hissi ve idrar yaparken ağrı veya yanma sayılabilir. İlerleyen evrelerde ise idrarda veya menide kan, erektil disfonksiyon, pelvik bölgede rahatsızlık veya ağrı, sırt, kalça veya uyluklarda açıklanamayan kemik ağrıları gibi sistemik belirtiler görülebilir. Bu semptomlar

spesifik olmayıp, benign prostat hiperplazisi (BPH) gibi diğer prostat hastalıklarıyla da örtüşebileceğinden, kesin tanı için detaylı tıbbi değerlendirme gereklidir.

2.2.5. Prostat Kanseri Risk Faktörleri

Prostat kanserinin görülme sıklığı ve ilerlemesi artan yaş, ırk/etnik köken, aile geçmişi, diyet, yaşam tarzı ve davranış faktörleri dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleriyle bağlantılıdır (Rawla, 2019) (Şekil 2.5). Prostat kanserine yakalanma riski, yaş ile yakından bağlantılıdır. Prostat kanseri 40 yaşın altındaki erkeklerde nadir görülür, ancak 55 yaşından sonra artar (Vickers vd, 2013). Prostat kanseri riski çalışmalarında, prostat kanseri aile öyküsü bir risk faktörüdür. Prostat kanseri aile öyküsü bulunmayan erkeklerle kıyaslandığında, bu hastalığın teşhis edildiği bir babası veya erkek kardeşi olan bireylerin tanı alma riski daha fazladır (Barber vd, 2018). Bu veriler, prostat kanseri ilerlemesinin aileler içinde paylaşılan genetik veya çevresel faktörlerden kaynaklandığını göstermektedir (Giri ve Beebe-Dimmer, 2016). Prostat kanseri aile öyküsü bulunmayan erkeklere kıyasla, birinci derece akrabalarında (baba veya erkek kardeş) bu hastalığın teşhis edildiği bireylerde prostat kanseri geliştirme riski artmaktadır. Tütün kullanımının, prostat kanserine bağlı ölüm riskini ve hastalığın ilerlemiş evreye geçiş riskini artırmada etkili olduğu bilinmektedir. Hiç sigara içmemiş bireylerle sigara içen bireyler karşılaştırıldığında, sigara içenlerde prostat kanserinden ölüm riski %60 daha yüksektir (Watters vd, 2009).



Şekil 2.5 Prostat Kanseri Risk Faktörleri (WHO, 2019)

2.2.6. Prostat Kanserinin Evreleri

Prostat kanseri teşhis edildikten sonra, hastalığın yayılıp yayılmadığını ve yayılma derecesini belirleme süreci evreleme olarak adlandırılır. Prostat kanserinin evrelendirilmesi, hastalığın şiddetini ve uygulanacak tedavi yöntemini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Prostat kanseri için en sık tercih edilen evreleme sistemi, en son 2018 yılında güncellenen AJCC (Amerikan Ortak Kanser Komitesi) sistemidir (American Cancer Society) (Şekil 2.6).

Prostat kanserinin evrelendirilmesinde TNM sistemi beş ana bilgiye dayanır:

T kategorisi: Tümörün birincil (ana) büyüklüğü ve yayılımı,

N kategorisi: Kanserin çevredeki lenf düğümlerine ulaşmış olup olmadığı,

M kategorisi: Hastalığın vücudun uzak noktalarına yayılım gösterip göstermediği (metastaz durumu),

Teşhis anındaki PSA değeri,

Hastalığın agresiflik derecesi ve yayılma potansiyelinin belirlenmesi (Gleason skoru aracılığıyla tespit edilir). Gleason skoru, prostat biyopsisi bulgularına dayalı olarak saptanır (Turkish Medical Oncology Association).

T - PRİMER TÜMÖR (Dijital Rektal Muayeneye [DRE] Dayalı Evre)
X - Birincil tümör değerlendirilemez.
T0 - Primer tümör kanıtı yok.
T1 - Klinik olarak görünmez tümör; elle hissedilmez veya görüntüleme ile görünmez. <ul style="list-style-type: none"> • T1a: Parça alınan dokunun %5'ine eşit veya daha azında tümör tesadüfi histolojik bulgu. • T1b: Tümör, parça alınan dokunun %5'inden fazlasında rastlantısal bir histolojik bulgudur • T1c: Yüksek PSA seviyesi nedeniyle iğne biyopsisi ile tanımlanan tümörler.
T2 - Prostat içinde sınırlı tümör. <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Tümör, tek bir prostat lobunun yarısını veya daha azını kaplar. • T2b: Tümör bir lobun yarısından fazlasını kaplar, ancak her iki lobu da kaplamaz. • T2c: Tümör prostatın her iki lobunu da kaplar.
T3 - Tümör prostat kapsülü boyunca uzanır. <ul style="list-style-type: none"> • T3a: Ekstrakapsüler genişleme (tek taraflı veya iki taraflı). • T3b: Tümör seminal vezikülleri invaze ediyor.
T4 - Tümör sabit veya seminal veziküller dışındaki komşu yapıları invaze etmiştir; dış sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar
N BÖLGESEL LENF NODLARI
NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez.
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1 Bölgesel lenf nodlarında metastazlar var.
M UZAK METASTAZ
MX Uzak metastaz değerlendirilemez.
M0 Uzak metastaz yok.
M1 Uzak metastaz var. <ul style="list-style-type: none"> • M1a: Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz. • M1b: Kemiklere metastaz. • M1c: Kemiklere metastaz olsun veya olmasın başka bölgelerde metastaz var.
Not: TNM (Tümör/Node/Metastaz

Şekil 2.6 *TNM Sınıflandırması (Amerikan Kanser Derneği, 2021)*

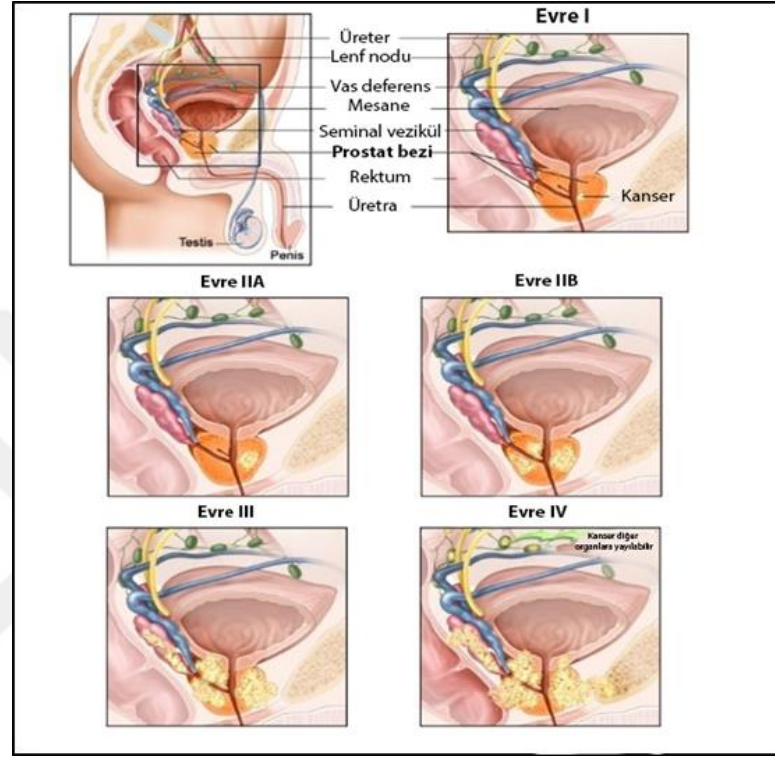
Prostat kanseri evre I'den evre IV'e doğru ilerledikçe, kanser hücreleri prostatın içinden, prostatın dış tabakasına yakın dokuya ve daha sonra lenf düğümlerine veya vücudun diğer bölgelerine yayılır (PDQ Yetişkin Tedavi Editör Kurulu, 2015).

Evre1: Kanser, prostat beziyle sınırlı olup, glandın yalnızca belirli bir bölümüne yayılmıştır. Gleason skoru ve PSA değerleri oldukça düşüktür.

Evre2: Hastalık, Evre 1'den daha ileri bir seviyededir, fakat hala prostat bezi içinde kalmıştır.

Evre3: Kanser, prostatı çevreleyen doku kapsülüne ulaşmıştır. Bu yayılım, ayrıca sperm üreten bezlerin hemen bitişiğindeki seminal vezikülleri de kapsayabilir.

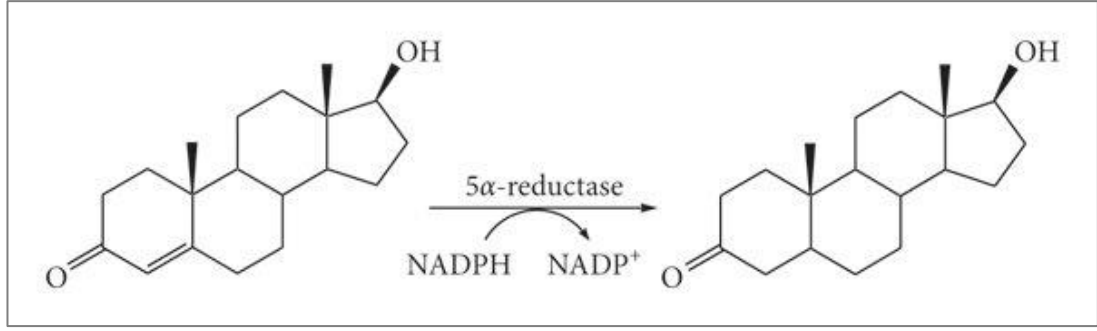
Evre4: Kanser, lenf düğümlerine ve/veya diğer organlara ya da prostat dışındaki seminal vezikül gibi yapılara yayılım göstermiştir (Bakır, 2019).



Şekil 2.7 Erkek Üreme ve Üriner Sisteminin Anatomisi; Prostat, Testisler, Mesane ve Diğer Organlar (Board, 2023)

2.2.7. Prostat Kanserinde 5 α -redüktaz Metabolizması

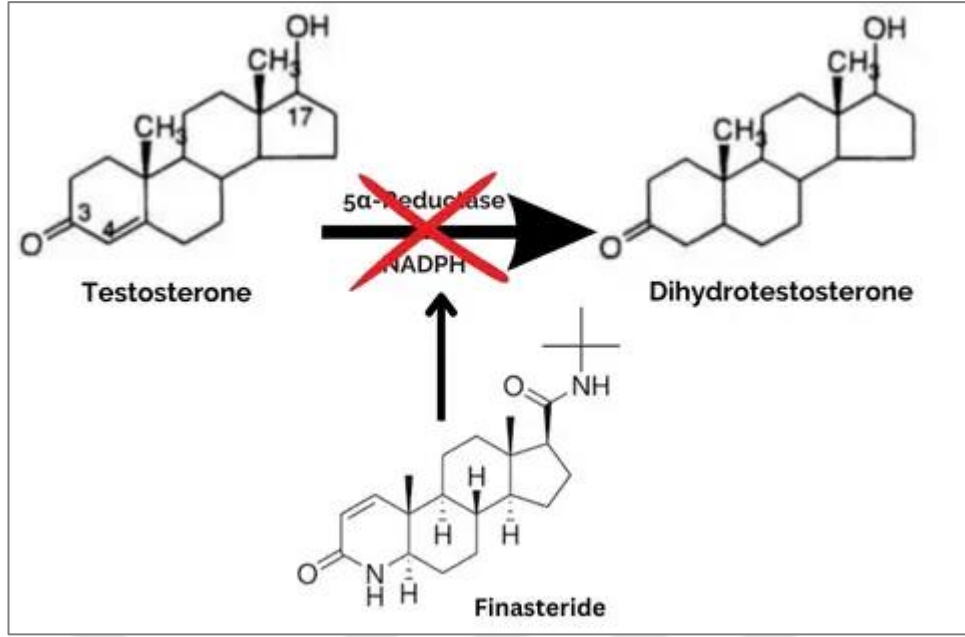
Androjenler prostatın gelişimi ve farklılaşmış fonksiyonu, ayrıca prostat hücrelerinin çoğalması ve hayatta kalması için gereklidir (Banerjee vd.2018). Prostatın stromal ve bazal hücrelerinde, testosteron, $\Delta 4, 3$ ketosteroid 5AR enzimi aracılığıyla dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Bu DHT, esasen prostat gelişiminden ve iyi huylu prostat hiperplazisinin (BPH) patogenezinin sorumludur. 5AR enziminin iki ana izoformu (tip 1 ve tip 2) bulunmaktadır; prostat dokusunda baskın olarak tip-2 izoformu eksprese edilirken, karaciğer ve ciltte daha çok tip-1 izoformu görülür (Steers, 2001) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. 5-alfa Redüktaz Tarafından Katalize Edilen Testosteronun Dihidrotestosterona Dönüşümü (Lawrentschuk ve ark. 2021)

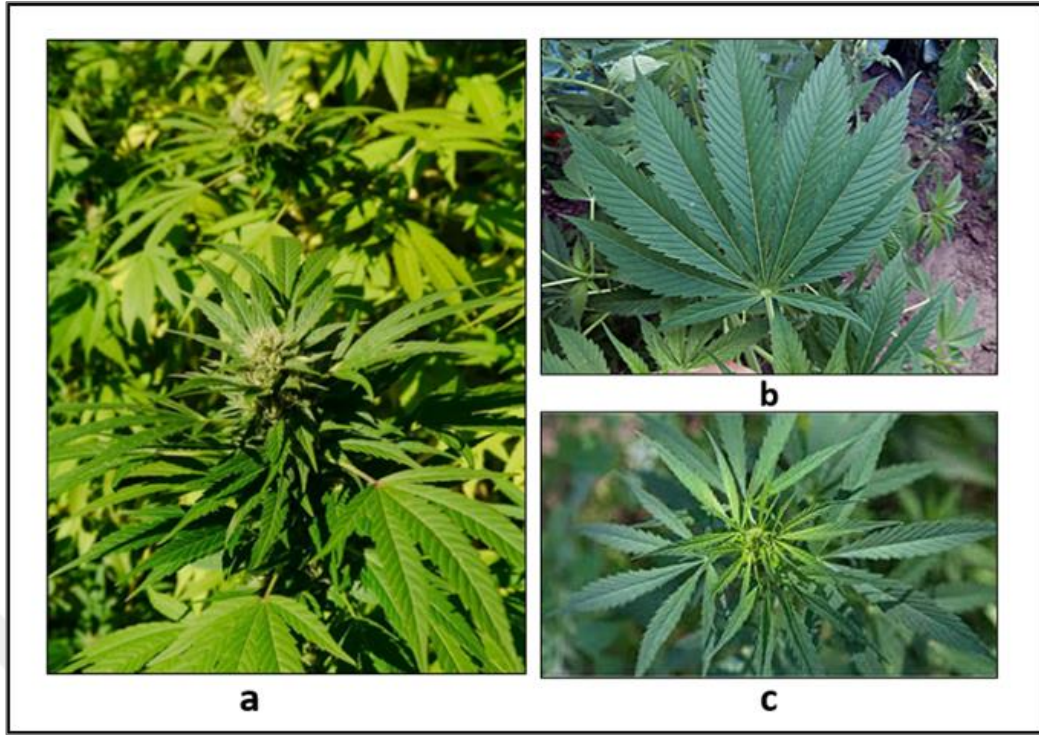
Androjen yoksunluğu tedavisi, lokal olarak nükseden veya ilerlemiş PCa için birincil tedavi yaklaşımı olmayı sürdürmektedir. Ancak, hastalar zamanla kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) olarak bilinen, ölümcül bir hastalık formuyla nüks etme eğilimindedir. Önemlisi, kastrasyon androjenleri prostat tümörü mikroçevresinden ortadan kaldırmaz; bu mikroçevre, androjen reseptörünü (AR) aktive etme kapasitesi aralığında olan yüksek doku androjenleri ile karakterizedir (Zhang vd, 2016).

5AR enzimleri, kemopreventif ajanlar olarak potansiyelleri nedeniyle PCa yönetiminde önemli klinik öneme sahiptir. Çalışmalar, 5AR inhibitörlerinin kullanımıyla çeşitli ırk grupları, yaş grupları (65 yaş ve üzeri olanlar ile genç yaş grupları) ve ailesinde prostat kanseri öyküsü olan veya olmayan kişilerde PCa riskinde benzer bir azalma olduğunu göstermiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 5AR inhibitörü olan finasteridin yapısı ve etki mekanizması (Oh, vd, 2019)

Kenevir (*Cannabis sativa* L.), bünyesinde aktif bileşenler olan kannabinoidleri (örneğin THC ve CBD) barındıran, geniş bir terapötik potansiyele sahip bir bitkidir. *Cannabis sativa*, $2n = 20$ kromozom sayısına sahip olup, esas olarak iki evcikli bir bitkidir (erkek ve dişi çiçekler ayrı bitkilerde bulunur). Bununla birlikte, genetik varyasyonlara veya ıslah çalışmalarına bağlı olarak tek evcikli varyeteleri de (erkek ve dişi çiçeklerin aynı bitkide bulunması) gözlemlenebilmektedir (Baek & Vergara, in press). Kenevir bitkisinin tür sayısı ile ilgili olarak taksonomistler tarafından birçok farklı görüş dile getirilmiştir. Bazı taksonomistler kenevir bitkisini tek bir tür ve *Cannabis sativa* subsp (McPartland, 2018) olarak sınıflandırır. Bazı taksonomistler keneviri iki tür olarak belirlemişken, *Cannabis sativa* L. ve *Cannabis indica* Lam., bazı botanikçiler ise keneviri üç ayrı tür olarak belirlemiştir, *Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lam. ve *Cannabis ruderalis* J (Şekil 2.10) (Richter vd., 2021).



Şekil 2.10 Farklı Morfolojik Özelliklere Sahip Olan Üç Kenevir Türünün (*Cannabis Indica*, *Cannabis Sativa* ve *Cannabis ruderalis*) Yaprak Görünümleri (Adhikary vd,2021)

Kenevir bitkisinde 560'tan fazla kimyasal tanımlanmıştır; bu bileşiklerin yaklaşık 120'si terpenofenolik kannabinoidler veya fitokannabinoidler olarak tanımlanmıştır (Schurman vd, 2020). Kannabinoidler 3 kategoriye ayrılır: fitokannabinoidler (bitki bazlı), sentetik kannabinoidler ve endokannabinoidler (vücut tarafından üretilen kannabinoidler). Fitokannabinoidler, farklı yapılar ve farmakolojik etkilere sahip büyük bir kimyasal grubudur. Δ 9-tetrahidrokannabinol (THC) ve kannabidiol (CBD), en yaygın olarak tanınan fitokannabinoidlerdir (Duczmal vd. 2024). Kannabigerol (CBG), kannabikromen (CBC) ve tetrahidrokannabivarin (THCV) de diğer fitokannabinoidler arasında yer almaktadır (Blebea vd. 2024). Sentetik kannabinoidler (SC), endojen kannabinoid sistemini araştırmak veya potansiyel terapötikleri ortaya çıkarmak için geliştirilen heterojen bir bileşik grubudur. SC, kannabinoid reseptörü 1 (CB1) ve kannabinoid reseptörü 2 (CB2) ile etkileşime girerek, kannabisteki birincil biyoaktif bileşen olan THC'ye benzer kannabimimetik etkiler uygular (Castaneto vd. 2014). Endokannabinoidler, CB1 ve CB2 reseptörleri aracılığıyla fizyolojik ve patolojik koşullarda etki eden çeşitli organ sistemleri tarafından üretilen endojen kannabinoid ligandlarıdır. Temel endokannabinoidler arasında anandamid (AEA) ve 2-Araşidonoilgliserol (2-AG) yer

almaktadır (Lu & Mackie, 2021). Kannabinoid reseptörlerinin (CB1 ve CB2) vücuttaki geniş dağılımı, çeşitli kannabinoidlerin çeşitli farmakolojik etkileriyle birleştiğinde, çok sayıda fizyolojik ve patolojik koşulda terapötik uygulamalarına yönelik önemli bilimsel ilgiye yol açmıştır. Özellikle, giderek artan bir araştırma grubu, anti-proliferatif ve pro-apoptotik etkilerden anti-metastatik özelliklere kadar uzanan kanser tedavisinde kannabinoidlerin potansiyelini vurgulamaktadır. Bu geniş potansiyel, hedefli terapötik stratejiler için KM-233 gibi yeni kannabinoid analoglarının araştırılmasının önemini vurgulamaktadır (Ferro vd. 2023).

2.2.8. Kannabinoidler ve Kanser

Kannabinoidler, kanser hastalarında kronik ağrı, mide bulantısı, kusma ve iştahsızlık gibi hastalık ve tedavileriyle sıklıkla ilişkilendirilen semptomları yönetmeye yardımcı olan palyatif etkileriyle uzun zamandır bilinmektedir (Hatfield vd.2024). Semptom yönetiminin ötesinde, bu bileşiklerin doğrudan tümör karşıtı yeteneklerine yönelik önemli bilimsel ilgi ortaya çıkmıştır (Anand vd. 2022).

Araştırmalar, kannabinoidlerin çeşitli önemli hücrel ve moleküler yolları düzenleyerek çeşitli kanser karşıtı etkiler gösterebileceğini göstermektedir. Çalışmalar, kanser hücresi çoğalmasını engelleme, çeşitli kanser türlerinde apoptozu (programlanmış hücre ölümü) başlatma ve anjiyogenezi (tümör büyümesi için gerekli olan yeni kan damarlarının oluşumu) baskılama yeteneklerini göstermiştir (Velasco vd. 2016). Dahası, bu bileşikler kanser hücresi göçünü ve istilasını engellemede umut verici sonuçlar göstererek metastatik potansiyeli azaltmıştır (Gandalovičová vd. 2017).

Bu kanser karşıtı etkiler büyük ölçüde endokannabinoid sisteminin modülasyonu yoluyla, esas olarak çeşitli kanser hücrelerinde ve tümör mikroçevresinde ifade edilen kannabinoid reseptörleri 1 (CB1) ve 2 (CB2) ile etkileşim yoluyla aracılık edilir (Salum vd. 2025). Endokannabinoid sisteminin ve kannabinoid sinyallemesinin hücre büyümesi, farklılaşma, metabolizma ve sağkalım gibi temel hücrel süreçlere katılımı, kanser patofizyolojisindeki geniş alakalarını daha da vurgular (Skaper ve Di Marzo, 2012). Çeşitli çalışmalarda gözlemlenen çok yönlü kanser karşıtı özellikler, hem doğal olarak oluşan hem de sentetik kannabinoidlerin tümör büyümesini ve ilerlemesini modüle etmedeki önemli terapötik potansiyelinin altını çizer (Faiz vd. 2024).

2.2.9. KM-233: Antikanser Etkileri ve Prostat Kanseri Tedavisindeki Potansiyeli

Kimyasal olarak 6,6,9-trimetil-3-(2-fenilpropan-2-il)-6a,7,10,10a-tetrahidrobenzo[c]kromen-1-ol olarak bilinen KM-233, Δ8-tetrahidrokannabinolün (Δ8-THC) yeni bir sentetik analogunu temsil eder (Krishnamurthy vd, 2003) (Şekil 2.12) Bu bileşik, özellikle kanser tedavisi bağlamında belirgin farmakolojik profili ve umut vadeden terapötik potansiyeli nedeniyle önemli bir araştırma ilgisi kazanmıştır (Ladin vd. 2016).

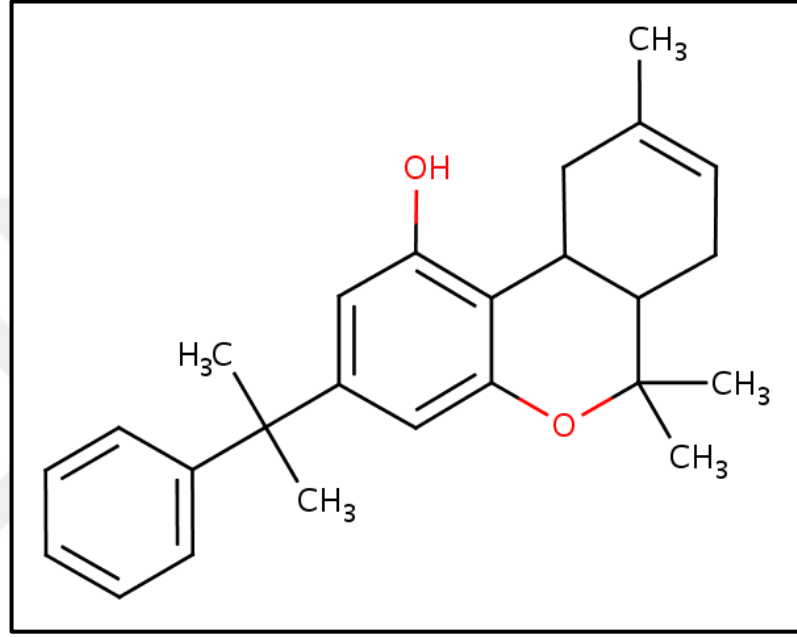
KM-233'ün temel bir özelliği, kannabinoid reseptörü tip 2 (CB2) için seçici bağlanma afinitesidir. Özellikle, KM-233, CB1 reseptörü için önemli ölçüde daha düşük bir afinite sergilerken, 0,91 nM'lik bir Ki değeriyle CB2 reseptörü için güçlü bir afinite gösterir. Bu CB2 seçiciliği çok önemlidir, çünkü CB2 reseptörlerinin aktivasyonu genellikle terapötik etkilerle, özellikle anti-inflamatuar ve anti-kanser etkileriyle ilişkilendirilir ve CB1 reseptör aktivasyonu yaygın olarak ilişkilendirilen psikotropik yan etkilere neden olmaz (Krishnamurthy vd. 2003).

KM-233'ün kanser karşıtı etkinliği, bu çalışmanın konusu olan prostat kanserine yönelik önemli bir odaklanma da dahil olmak üzere çeşitli kanser modellerinde araştırılmıştır. KM-233 prostat kanseriyle ilgili in vitro çalışmalarda umut verici anti-neoplastik etkiler ve daha da önemlisi in vivo modellerde prostat hücre boyutunu önemli ölçüde azaltmıştır (Singh vd. 2020). Prostat biyolojisiyle bu doğrudan ilişki, bu malignitede hedefli bir terapötik ajan olarak potansiyelini vurgular.

İlk ayrıntılı mekanistik çalışmalar yüksek dereceli glioma (GBM) modellerinde kapsamlı bir şekilde gerçekleştirilirken, geniş anti-kanser potansiyelini sergilerken, bu bulgular prostat kanserindeki etkisini anlamak için bir temel sağlar. GBM hücrelerinde KM-233 tedavisi, MEK, ERK1/2, Akt, BAD, STAT3 ve p70S6K (Pu vd, 2025) gibi anahtar sinyal moleküllerinin fosforilasyon profillerinde zamana bağlı değişikliklere yol açtı. Ayrıca önemli mitokondriyal depolarizasyon, parçalanmış kaspaz-3'te hızlı bir artış (apoptozu gösterir) ve sitoskeletal kasılmalar (Pu vd, 2025) indükledi. Dahası, GBM modellerinde KM-233 tedavisi Golgi-endoplazmik retikulum yapılarının yeniden dağılmasına ve ortotopik modellerde tümör boyutunda %80'lik bir azalmaya yol açtı (Gurley vd,2012). GBM araştırmalarından elde edilen bu gözlemler, KM-

233'ün temel hücrel süreçleri etkileyerek prostat kanserinde kanser karşıtı etkilerini nasıl uygulayabileceğine dair daha geniş bir anlayışa katkıda bulunmaktadır.

KM-233'ün farklı malignitelerdeki gözlemlenen kanser karşıtı aktivitesi, özellikle prostat modelleri üzerindeki etkileri, özellikle prostat kanserinde ilgili yolları hedefleyerek tümör büyümesini ve ilerlemesini düzenlemede potansiyel bir ajan olarak terapötik ilgisini vurgulamaktadır (Cháirez-Ramírez vd, 2021).



Şekil 2.11 KM-233 bileşiğinin kimyasal yapısı (U.S. Environmental Protection Agency (EPA) CompTox Chemicals Dashboard)

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada kullanılan kimyasallar

Bu araştırmada kullanılan PC-3 insan prostat kanseri hücre hattı, Ankara Üniversitesi Tıbbi biyoloji Anabilim Dalı'ndan sağlanmıştır.

PC-3 hücreleri için besin ortamı, %10 (v/v) ısıyla inaktive edilmiş Fetal Sığır Serumu (FBS) (Gibco), 100 ünite/mL penisilin (Gibco), 100 µg/mL streptomisin (Gibco) ve esansiyel olmayan amino asitler (L-glutamin) (Sigma-Aldrich) ile desteklenmiş DMEM ortamı (Sigma-Aldrich) kullanılarak hazırlandı.

Hücrelerin pasajlanması ve kriyoprezervasyonu için Fosfat Tamponlu Tuzlu Su (PBS) (Sigma-Aldrich) ve Tripsin-EDTA (Gibco) kullanıldı.

Bu çalışmada, KM-233 (6,6,9-trimetil-3-(2-fenilpropan-2-il)-6a,7,10,10a-tetrahidrobenzo[c]kromon-1-ol) bileşiği kullanıldı ve dimetil sülfoksit (DMSO) (Sigma-Aldrich) içinde çözüldü. Tanınmış bir 5AR inhibitörü olan Finasterid (Sigma-Aldrich), bu çalışmada pozitif kontrol maddesi olarak kullanılmıştır.

Deneysel analizler için, hücre canlılığını belirlemek amacıyla Hücre Proliferasyon Reaktifi (Roche Diagnostics) kullanıldı. 5AR tip 1'in (SRD5A1) protein ekspresyon seviyelerini incelemek için bir İnsan 5AR (SRD5A1) ELISA kiti (ReedBiotech) kullanıldı.

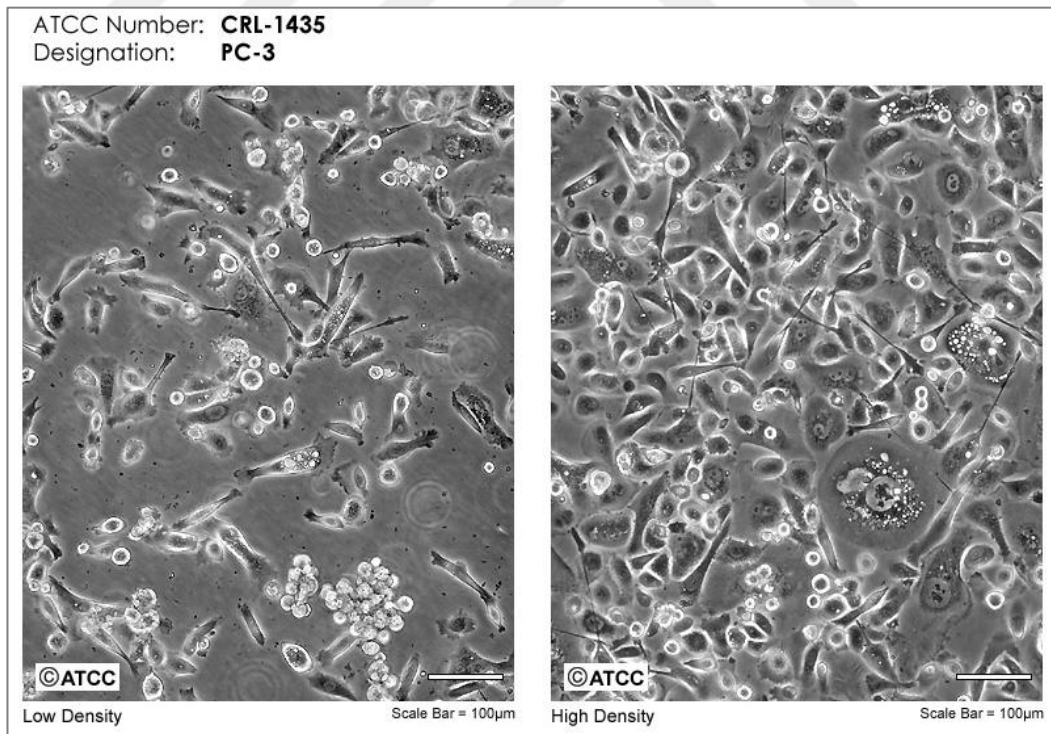
Çalışmada hücre kültüründe kullanılan kimyasal maddeler, firma adı ve ürün kodu belirtilerek Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 *Hücre Kültüründe Kullanılan Kimyasallar*

KİMYASAL MADDE	FİRMA/ÜRÜN KODU
High Glucose Dulbecco's Modification of Eagles's Medium (DMEM)	Serox/SLD-524-500
Fetal Bovin Serum (FBS)	Gibco
Penisilin-Streptomisin	Gibco
Tripsin-EDTA	Sartorius

3.1.2. Araştırmada Kullanılan Hücre Hatları

İnsan prostat adenokarsinomu epitel hücre hattı olan PC-3 hücre hattı, prostat adenokarsinomu olan 62 yaşında bir erkek hastanın kemik metastazından türetilmiştir (ATCC Hücre Hatları, P3). Bu hücre hattı, epitel morfolojisi ve normal prostat epitel hücrelerine, glukokortikoidlere ve epidermal veya fibroblast büyüme faktörlerine yanıt verememesi ile karakterizedir. PC-3 hücrelerinin işlevsel ve morfolojik özellikleri, zayıf şekilde farklılaşmış adenokarsinom özellikleriyle tutarlıdır. Özellikle, PC-3 hücre hattı yüksek bir metastatik potansiyel sergiler (CLS Hücre Hatları, PC33).



Şekil 3.1 *Kültürde Yetişen PC-3 İnsan Prostat Kanseri Hücrelerinin Temsili Mikroskopik Görünümü*

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmada kullanılan araç ve gereçlerin markaları Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2 *Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler*

CİHAZ ADI	MARKA
Buz Dolabı (+4)	Klimasan
Derin Dondurucu (-20)	Uğur
Derin Dondurucu (-80)	Haier
Distile Su Cihazı	Elga
Inverted Mikroskop	Euromex
Santrifüj	Hettich
Su Banyosu	Memmert
Azot Tankı	Thermo
Otomatik Pipetler	Eppendorf
Laminar Flow Kabin	TelStar
İnkübatör	Panasonic
Spektrofotometre	BioTek/Epoch
Otomatik Pipet Tabancası	Eppendorf

3.2. Yöntem

3.2.1. Hücre Kültürü ve Bakımı

Hücre kültürü çalışmasından önce ve sonra, hücre kültürü odası ve laminar akış kabini UV ışığı ile sterilize edilerek ve %70 etanol ile temizlenmiştir. Hücre kültürü sırasında inkübasyon, %5 CO₂ içeren 37°C'lik bir inkübatörde gerçekleştirilmiştir.

Hücre Ortamı Hazırlanması

İnsan prostat kanseri PC-3 hücreleri, %10 (v/v) Fetal Sığır Serum (FBS) (Gibco), %1 Penisilin-Streptomisin (Gibco) ve %1 esansiyel olmayan amino asitler (L-Glutamin) (Sigma-Aldrich) ile desteklenmiş yüksek glukozlu DMEM ortamı (Sigma-Aldrich) kullanılarak 37°C'de %5 CO₂ ile kültürlenmiştir.

Hücrelerin Çözündürülmesi ve Kültüre Alınması

PC-3 hücre kriyotüpleri sıvı nitrojen tankından alınarak ve 37°C'lik bir su banyosunda 2 dakika süreyle bekletilerek çözündürülmüştür. Çözülen hücreler 50 mL'lik bir Falcon tüpüne aktarılıp ve 7 mL yüksek glukozlu DMEM eklenmiştir. Ardından, hücreler 7 dakika süreyle 200 x g kuvvetinde santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Süpernatant uzaklaştırılarak ve hücre peletinin üzerine taze besiyeri ilave edilmiştir. Hücreler 25 cm²'lik (T25) flaska ekilerek ve konfüens olana kadar %5 CO₂ ile 37°C'de inkübe edilmiştir.

Besiyeri değişimi

%10 FBS, %1 Penisilin-Streptomisin ve %1 esansiyel olmayan amino asit (L-Glutamin) ilavesiyle zenginleştirilmiş yüksek glukozlu DMEM ile taze besiyeri hazırlanmıştır. Hücre canlılığını korumak için ortam iki günde bir değiştirilmiştir. Hücreler %80-90 birleşmeye ulaştığında pasajlama yapılmıştır.

Hücre pasajı

Hücreler inkübasyon süreleri boyunca canlılık, çoğalma ve hücre yoğunluğu açısından ters mikroskop altında değerlendirilmiştir. Hücreler %80-90 birleşmeye ulaştığında pasajlama gerçekleştirilmiştir. Pasajlama ilk adımında eski ortam T25 flask den tamamen çıkarılarak ve hücreler istenmeyen atıkları gidermek için 4 mL PBS (Sigma-Aldrich) ile yıkanmıştır. Yıkama işleminin ardından PBS uzaklaştırılarak hücrelerin flask tabanından kaldırılması için 2 mL Trypsin-EDTA çözeltisi (Gibco) ilave edilmiştir. Ardından, hücreler 37°C'de 5 dakika süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra hücrelerin flask yüzeyinden ayrılıp ayrılmadığı ters mikroskop altında kontrol edilerek hücrelerin flask dibinden ayrıldığı doğrulandıktan sonra, tripsinin etkisini nötralize etmek için flask içerisine 4 mL taze yüksek glukozlu DMEM ortamı eklenmiştir. Hücreler 15 mL'lik steril bir falcon tüpüne transfer edilmiştir; ardından 7 dakika boyunca 2000 rpm'de santrifüj edilerek supernatant uzaklaştırılmıştır. Hücre peletine taze ortam eklenip ve hücreler homojenleşene kadar pipetaj yapılmıştır. Daha sonra hücreler yoğunluklarına göre yeni flasklara aktarılmıştır. (Her flaskdaki son hacim taze ortamla 8-10 mL'ye ayarlandı.) Ardından, transfer edilen hücreler 37°C sıcaklıkta ve %5 CO₂ içeren ortamda inkübasyona bırakılmıştır.

Hücre Dondurma

Hücreler her aktarmadan sonra dondurularak ve stoklanmıştır. Dondurma işleminde öncelikle flaskd içerisindeki besiyeri uzaklaştırılarak ve hücreler PBS ile yıkanmıştır. Ardından, hücreleri flask yüzeyinden ayırmak amacıyla 2 mL Tripsin-EDTA ilave edilmiştir. Hücreler 37°C ve %5 CO₂ içeren inkübatörde 3 dakika süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra, hücrelerin flask yüzeyinden ayrılıp ayrılmadığı ters mikroskop altında kontrol edildi. Tripsini nötralize etmek için her flaska 4 mL uygun ortam eklenerek ve pipetleme yapılmıştır. Homojenize hücreler bir Falcon tüpüne toplanmıştır ve 200 x g'de 7 dakika santrifüj edilerek ve süpernatant atılmıştır. Hücre peleti daha sonra kültür ortamı, %20 FBS ve %10 DMSO içeren 500 µL dondurma solüsyonu eklenerek ve kriyotüplere aktarılmıştır. Bu işlem sırasında hücrelerin hasar görmesini önlemek için, bir saat boyunca -20°C'de, ardından bir gece boyunca -80°C'de tutulup ertesi gün sıvı nitrojen tankına aktarılmışlardır.

Hücre Sayımı

Hücre sayımı için, önce besiyeri uzaklaştırılarak hücreler PBS ile yıkanmıştır. Ardından tripsin eklenerek hücrelerin flask yüzeyinden kaldırılması sağlanmıştır. Ters mikroskop altında kontrol edilen hücreler kültür ortamıyla nötralize edilip ve 15 mL'lik bir santrifüj tüpüne aktarılmıştır. Hücreler 200 x g hızda 10 dakika süreyle santrifüj edilip ve süpernatant uzaklaştırılmıştır. Hücrelerin homojenize edilmesi amacıyla pelete 10 mL besiyeri ilave edilmiştir. Hücre sayımı için 10 µL hücre solüsyonu alınmıştır ve 1:1 Trypan Blue solüsyonuyla homojenleştirilmiştir. Boyalı numunenin 10 µL'si bir Thoma hemositometresi ve lamel arasına yerleştirildi ve hücreler mikroskop altında sayılmıştır.

Trypan Blue, canlı ve ölü hücreleri ayırt etmek için kullanılan bir boyadır. Ölü hücreler mavi boyanmaktadır. Canlı hücreler 16 kareden oluşan 4 farklı sette sayılmıştır. Aşağıdaki formül, hücre süspansiyonunun mL'si başına canlı hücre sayısını hesaplamak için kullanılmıştır:

$$\text{Canlı hücreler / mL} = \text{Ortalama hücre sayısı} \times \text{Seyreltme faktörü} \times 10^4$$

3.2.2. MTT Testi (Hücre Canlılığı ve Proliferasyon Tayini)

Hücre canlılığı ve proliferasyonunun değerlendirilmesi amacıyla 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) kolorimetrik testi kullanılmıştır. Bu test, metabolik olarak aktif hücrelerdeki mitokondriyal süksinat dehidrojenaz enziminin, sarı renkli MTT tetrazolyum tuzunu mor renkli, suda çözünmeyen formazan kristallerine dönüştürmesi prensibine dayanır. Oluşan formazan miktarı, canlı hücre sayısı ile doğru orantılıdır.

Test prosedürü aşağıdaki adımlarla uygulanmıştır:

- Hücre Ekim ve Tedavisi: PC-3 hücreleri, 96 kuyucuklu plaklara belirli bir yoğunlukta (kuyucuk başına 5×10^3 hücre) ekilmiştir. Hücrelerin plakalara yapışması ve stabilize olması için 24 saat inkübasyona bırakılmıştır.
- Bileşik Uygulaması: Çalışmamızda, PC-3 hücre canlılığında hem Finasterid hem de KM-233'ün doza bağımlı bir azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu amaçla, PC-3 hücreleri 24 ve 48 saat boyunca Finasterid için 0, 50, 100, 200 ve 400 μM , KM-233 için ise 0, 25, 50, 100 ve 200 μM konsantrasyon aralıklarında muamele edilmiştir.
- MTT Reaktifinin Eklenmesi: Belirlenen tedavi süresinin sonunda, her bir kuyucuktaki medyum uzaklaştırılmış ve üzerine [100 μL] MTT çözeltisi (5 mg/mL MTT, fosfat tamponlu tuzlu suda hazırlanmış) eklenmiştir.
- İnkübasyon: Plakalar, formazan kristallerinin oluşumu için karanlıkta, 37°C'de ve %5 CO₂ içeren bir inkübatörde [3-4 saat] inkübe edilmiştir.
- Formazan Çözündürme: İnkübasyon süresinin ardından, oluşan mor renkli formazan kristalleri, MTT çözeltisi uzaklaştırıldıktan sonra [100 μL] DMSO veya başka bir formazan çözündürücü (izopropanol + HCl) eklenerek çözündürülmüştür. Bu adımda, plakalar hafifçe sallanarak kristallerin tamamen çözünmesi sağlanmıştır.
- Absorbans Okuma: Çözündürülen formazan miktarının belirlenmesi için, bir mikroplaka okuyucu (spektrofotometre) kullanılarak 570 nm dalga boyunda absorbans değerleri okunmuştur. Arka plan absorbansını düşürmek için 630 nm veya 690 nm referans dalga boyu da kullanılmıştır.

Elde edilen absorbans değerleri, tedavi görmeyen kontrol grubuna kıyasla her bir deney grubundaki hücre canlılığı yüzdesini belirlemek için kullanılmıştır. Düşük absorbans değerleri, hücre canlılığında azalmayı veya hücre proliferasyonunda inhibisyonu göstermektedir.

3.2.3. 5 α -redüktaz (SRD5A1) Protein Seviyesi İçin ELISA

PC-3 hücre lizatlarındaki 5AR tip 1 (SRD5A1) protein seviyesi, REED BIOTECH marka ticari olarak temin edilebilen bir İnsan 5AR (SRD5A1) ELISA kiti kullanılarak üreticinin protokolüne uygun olarak ölçülmüştür. Hücre lizatlarının ve standartların uygun seyreltmelerinden 100 μ L ncedan antikor kaplanmış mikro plaka kuyularına eklenmiştir ve 90 dakika boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra, kuyular yıkama tamponuyla üç defa yıkama işlemine tabi tutulmuştur. Daha sonra her kuyuya SRD5A1'e özgü 100 μ L Biotin-konjuge antikor eklenmiştir ve 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Bir diğer yıkama işleminin ardından, 100 μ L HRP-konjuge çalışma çözeltisi ilave edilip ve 37°C'de 30 dakika boyunca tekrar inkübasyona bırakılmıştır. Son yıkamadan sonra, 90 μ L TMB (Tetrametilbenzidin) substrat çözeltisi eklendi ve renk gelişimi sağlanmıştır. Reaksiyon, 15 dakika sonra 50 μ L durdurma çözeltisi (sülfürik asit) eklenerek durdurulmuştur ve absorbans, bir mikro plaka okuyucu (BioTek/Epoch) kullanılarak 450 nm'de okunmuştur. Her numunedeki SRD5A1 proteininin konsantrasyonu, absorbans değerlerinin sağlanan standartlardan oluşturulan bir standart eğri ile karşılaştırılmasıyla belirlenmiştir.

3.2.4. İstatistiksel Analiz

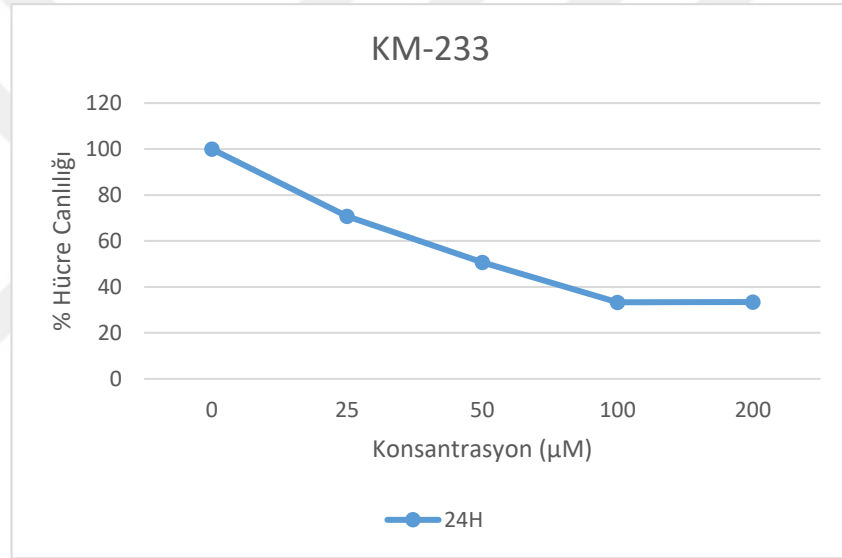
Tüm deneyler l olarak gerçekleştirildi ve en az üç kez bağımsız olarak tekrarlandı. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunulur. İstatistiksel analizler GraphPad Prism yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Deney grupları arasındaki farklar, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak ve ardından çoklu karşılaştırmalar için Tukey'in post-hoc testi kullanılarak analiz edildi ve bireysel grup ortalamaları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklar belirlendi. 0,05'ten küçük bir p değeri ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. KM-233 ve Finasterid'in PC-3 Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkisi

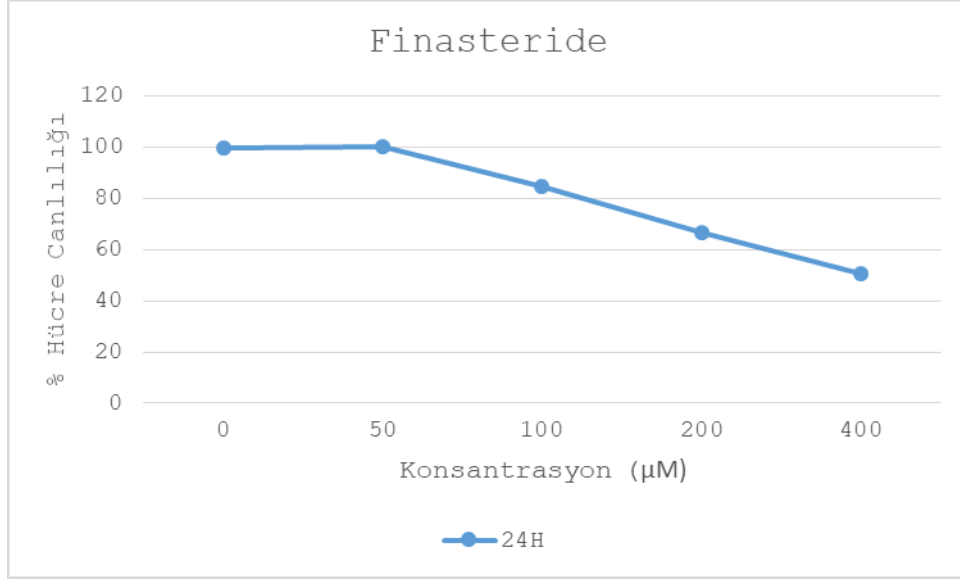
KM-233 ve Finasterid'in insan prostat kanseri PC-3 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini araştırmak için, hücre canlılığı 24 ve 48 saatlik tedavilerden sonra MTT testi kullanılarak değerlendirildi.

Şekil 4.1'de belirtildiği üzere, KM-233'ün PC-3 hücrelerinin canlılığını doza bağımlı olarak inhibe ettiği gözlenmiştir. PC-3 hücrelerinde KM-233 için IC₅₀ değeri 24 saat 58,60 μ M olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.1 KM-233'ün PC-3 Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkisi

Benzer şekilde, şekil 4.2'de gösterildiği gibi, Finasterid ayrıca PC-3 hücrelerinin canlılığını doza bağlı bir şekilde, 24 saatte 380 μ M'lik bir IC₅₀ değeriyle inhibe etmiştir.

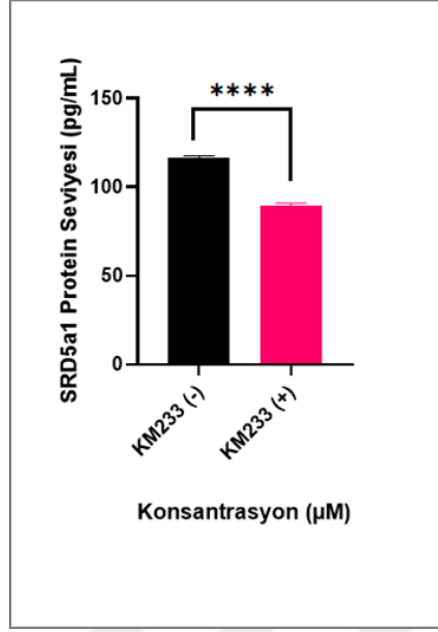


Şekil 4.2 *Finasterid'in PC-3 Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkisi*

4.2. KM-233 ve Finasterid'in SRD5a1 Protein Düzeyi Üzerindeki Etkisi

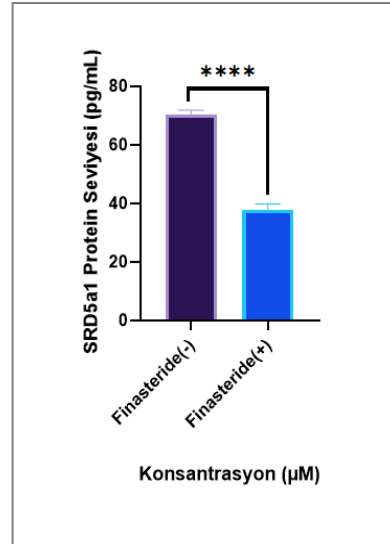
KM-233 ve Finasterid'in PC-3 hücrelerinde SRD5A1 protein ekspresyonu üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla, ELISA yöntemiyle protein miktar tayini gerçekleştirildi.

KM-233 ile muamele edilmemiş PC-3 hücrelerinde (kontrol grubu) SRD5A1 protein seviyesi 116.25 pg/mL olarak tespit edilirken, KM-233 ile muamele edilen hücrelerde bu seviye 89.4167 pg/mL düşüş gösterdi. Bu düşüş, kontrol grubuna kıyasla önemli bir azalmaya işaret etmekte olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 *KM-233'ün SRD5A1 Protein Düzeyi Üzerindeki Etkisi*

Finasterid ile muamele edilmemiş PC-3 hücrelerinde (kontrol grubu) SRD5A1 protein seviyesi 70.4167 pg/mL iken, Finasterid ile muamele edilen hücrelerde bu seviyenin 37.75 pg/mL gerilediği belirlendi. Bu sonuçlar, her iki maddenin de PC-3 hücrelerinde SRD5A1 protein ekspresyonunu düşürücü etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 *Finasterid'in PC-3 Hücrelerindeki SRD5A1 Protein Düzeyi Üzerindeki Etkisi*

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, prostat kanseri tedavisinde potansiyel bir aday olan KM-233'ün ve bilinen bir 5AR inhibitörü olan Finasterid'in, insan prostat kanseri PC-3 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini ve SRD5A1 protein ekspresyonu üzerindeki modülatör etkileri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Başlıca bulgularımız, hem KM-233'ün hem de Finasterid'in PC-3 hücrelerinin canlılığını doza bağımlı bir şekilde azalttığını ve sitotoksik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Daha da önemlisi, her iki bileşiğin de SRD5A1 protein ekspresyon seviyelerini anlamlı ölçüde düşürdüğü belirlenmiştir. Bu bulgular, çalışmamızın temel hipotezlerini desteklemekte ve her iki bileşiğin de prostat kanseri hücre büyümesi üzerinde modülatör etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir.

KM-233'ün sitotoksik etkileri ile ilgili yapılan önceki araştırmalar, bu bileşiğin glioblastoma, melanom ve kolorektal kanser hücreleri dahil olmak üzere farklı kanser hücre hatlarında hücre canlılığını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. KM-233'ün *in vivo* modellerde de güçlü antikanser etkinliği gösterdiği kanıtlanmıştır (Carkaci-Salli vd. 2024). Gurley ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, U87MG insan glioblastoma multiforme (GBM) hücreleri kullanılarak oluşturulan ortotopik bir modelde, KM-233 tedavisinin tümör boyutunda %80'lik bir azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir. KM-233'ün etki mekanizmasına ilişkin olarak, U87MG hücrelerinde KM-233 tedavisinin MEK, ERK1/2, Akt, BAD, STAT3 ve p70S6K gibi önemli sinyal yollarındaki proteinlerin fosforilasyon profillerinde zamana bağlı değişikliklere neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, mitokondriyal depolarizasyon, kaspaz-3 aktivasyonunda artış ve sitoskelet kontraksiyonları gibi apoptoza işaret eden hücresel olaylar da tespit edilmiştir (Gurley vd. 2012). Bu bulgular, KM-233'ün antikanser etkilerini çeşitli hücresel sinyal ve apoptoz mekanizmaları aracılığıyla gösterdiğini düşündürmektedir. Bu çalışmalar, KM-233 gibi klasik kannabinoidlerin güçlü sitotoksik etkilere sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda kan-beyin bariyeri gibi biyolojik bariyerleri etkili bir şekilde geçebilme kapasitesine sahip olduğunu da ortaya koymuştur. Bu özellik, KM-233'ü özellikle beyin tümörleri gibi zorlu kanserler için umut vadeden bir kemoterapötik aday haline getirmektedir (Duntsch vd, 2006).

Çalışmamızda, KM-233'ün PC-3 hücre canlılığında doza bağımlı bir azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, KM-233 bileşiğinin prostat kanseri hücreleri üzerinde potansiyel sitotoksik etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Finasterid, temel etki mekanizması olarak 5AR enzimini spesifik olarak inhibe eder ve bu sayede testosteronun, prostat kanseri hücre proliferasyonunda ve gelişiminde kritik bir rol oynayan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü engeller. Prostat Kanseri Önleme Denemesi (PCPT) gibi geniş çaplı klinik çalışmalar, Finasterid'in prostat kanseri insidansını azaltma ve/veya hastalığın ortaya çıkışını geciktirme potansiyelini açıkça ortaya koyarak, anti-proliferatif yeteneklerini güçlü bir şekilde desteklemiştir (Thompson vd. 2003). Bu klinik gözlemler, PC-3 hücreleri üzerindeki *in vitro* sitotoksik etki bulgularımızı doğrulamaktadır.

Mevcut çalışmamız ayrıca, hücre canlılığı üzerindeki etkilerine ek olarak, hem KM-233'ün hem de Finasterid'in PC-3 insan prostat kanseri hücrelerinde SRD5A1 protein ekspresyon seviyelerini anlamlı ölçüde azalttığını da ortaya koymuştur. Bu kritik bulgu, her iki bileşiğin anti-proliferatif etkilerinin altında yatan potansiyel mekanizmalar hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır.

Finasterid için, SRD5A1 proteinindeki düşüşe neden olduğu gözlemimiz, ilacın iyi bilinen farmakolojik etki mekanizmasıyla tamamen uyumludur. Finasterid, 5AR enziminin güçlü ve seçici bir inhibitörüdür; özellikle prostat hücrelerinde testosteronu daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürmekten sorumlu olan tip 2 izoenzimini hedef alır (Thompson vd. 2003; Salisbury vd, 2024). Bu enzimin inhibisyonu, hücre içi DHT seviyelerini etkili bir şekilde azaltarak prostat dokusu üzerindeki proliferatif etkileri hafifletir. Bu mekanizma, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve androjenik alopesi tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve klinik etkinliği kanıtlanmış bir yaklaşımdır (Salisbury vd. 2024). Finasterid'in bu doğrudan enzimatik inhibisyonu, çalışmamızda gözlemlenen SRD5A1 proteinindeki anlamlı azalmayı doğrudan açıklamakta ve prostat kanseri hücre büyümesi için kritik olan androjen sinyal yollarını bozmadaki rolünü pekiştirmektedir (Thompson vd. 2003).

SRD5A1'in prostat kanseri patogenezindeki artan önemi, son literatürde güçlü bir şekilde vurgulanmaktadır. Geleneksel olarak 5 α R2'nin prostatta daha önemli

olduğu düşünülse de, Thomas ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan kapsamlı bir derleme, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve prostat kanserinde SRD5A1 ekspresyonunun arttığını, buna karşılık SRD5A2 ekspresyonunun azaldığını göstermektedir. Ayrıca, her iki izoenzimin de yüksek dereceli lokalize kanserlerde düşük derecelilere kıyasla arttığı belirtilmiştir (Thomas vd. 2008). Das ve arkadaşları (2010) da benzer şekilde, prostat kanseri dokularında nükleer SRD5A1 ekspresyonunun daha yüksek Gleason skorları, daha ileri kanser evreleri ve daha yüksek serum PSA seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Das vd.2010). Bu durum, SRD5A1'in özellikle ileri evre prostat kanserinde baskın hale geldiğini ve önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Li ve arkadaşları (2011), 5AR izoenzimlerinin androjen tarafından hücre tipi-spesifik bir şekilde ve transkripsiyonel düzeyde düzenlendiğini, bu düzenleme için androjen reseptörünün (AR) gerekli olduğunu göstermişlerdir (Li vd, 2011). Bu mekanizmalar, SRD5A1 ekspresyon seviyelerindeki farklılıkların, 5AR inhibitörlerine karşı yanıtı veya direnci etkileyebileceğini ve bu nedenle prostat kanseri önlemede önem taşıyabileceğini düşündürmektedir (Li vd. 2011). Dahası, Bamodu ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan bir çalışma, SRD5A1'in anormal ekspresyonunun, testosteron metabolizmasını karakterize ettiğini ve hastalığın ilerlemesi, tedaviye yanıt ve prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, SRD5A1 baskın yüksek ekspresyonu olan hastaların daha kötü genel sağkalım ve belirgin şekilde daha kısa nüksetme süresi sergilediği belirtilmiştir. Ayrıca, SRD5A1'in genetik olarak inhibisyonunun (SRD5A1 knockout), PC-3 ve LNCaP hücrelerinin migrasyon ve invazyon yeteneklerini azalttığı ve primer/sekonder tümör küreleri oluşturma yeteneklerini önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (Bamodu vd .2021). Bu bulgular, çalışmamızda gözlemlediğimiz SRD5A1 proteinindeki azalmanın, anti-proliferatif ve potansiyel anti-metastatik etkilerle ilişkili olabileceği hipotezini güçlendirmektedir.

Klasik bir kannabinoid olan KM-233 tarafından SRD5A1 protein ekspresyonundaki azalma, çalışmamızın en önemli ve yeni bulgularından birini temsil etmektedir. KM-233'ün SRD5A1'i etkilediği doğrudan moleküler mekanizma literatürde daha önce açıklanmamış olsa da, mevcut literatür kannabinoidler ve androjen eksenini arasında prostat kanseri hücrelerinde bir etkileşim çerçevesi

sunmaktadır. Kannabinoidlerin, hem kannabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) aracılığıyla hem de reseptörden bağımsız yollarla PC-3 gibi prostat kanseri hücre hatlarında çeşitli hücresel süreçleri etkilediği bilinmektedir (Carkaci-Salli vd.2024; Moreno vd.2016; Brown vd .2010). Özellikle, kannabinoid sisteminin androjen sinyal yolağı ile önemli bir çapraz konuşma içinde olduğu gösterilmiştir. Örneğin, bazı çalışmalar kannabinoidlerin androjen bağımlı prostat kanseri hücre hatlarında androjen reseptörü (AR) ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiştir (Sánchez vd.2003). Ayrıca, testosteron tarafından düzenlenen androjen reseptör aktivasyonunun, kannabinoid reseptörlerinin ekspresyonunu etkileyebileceği ve bu iki sistem arasında karşılıklı bir düzenleyici döngü olduğunu düşündürmektedir (Lee vd.2013).

SRD5A1'in, AR aracılığıyla sinyal veren dihidrotestosteron (DHT) üretiminden sorumlu androjenik yoldaki anahtar enzimlerden biri olduğu göz önüne alındığında, bulgularımız KM-233 tarafından SRD5A1 proteininde gözlemlenen azalmanın, kannabinoidlerin androjen metabolizması veya sinyalleme üzerindeki daha geniş bir modülatör etkisinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bu etki, muhtemelen kannabinoid reseptörleri ve daha önce prostat hücrelerinde kannabinoid eyleminde rol oynayan aşağı akış sinyalleme yolları (örn. PI3K/MAPK) aracılığıyla aracılık ediliyor olabilir (Brown vd. 2010; Sánchez vd.2003). Bu durum, KM-233'ün bu etkiyi ilettiği spesifik moleküler hedefler ve yolların daha fazla araştırılmasını gerektiren yeni bir araştırma alanının kapılarını açmaktadır.

Mevcut çalışma, KM-233 ve Finasterid'in PC-3 insan prostat kanseri hücreleri üzerindeki hem anti-proliferatif etkileri hem de SRD5A1 protein ekspresyonu üzerindeki modülatör etkileri hakkında değerli ve yeni bilgiler sağlamıştır. Bununla birlikte, her bilimsel çalışmada olduğu gibi, bu araştırmanın da belirli sınırlılıkları bulunmaktadır ve gelecekteki araştırmalar için potansiyel yönleri belirlemek önem taşımaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma, KM-233 ve Finasterid'in, insan prostat kanseri PC-3 hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkilerini ve SRD5A1 protein ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. Bulgularımız, her iki bileşiğin de PC-3 hücreleri üzerinde doza bağımlı bir şekilde önemli sitotoksik etkiler göstermiştir. Bulgularımız, Finasterid'in SRD5A1 protein ekspresyonunu azaltma yeteneği, 5AR inhibitörü olarak iyi bilinen rolüyle tutarlıdır. Daha da önemlisi, bu araştırma yeni bir bulgu sunmaktadır: Klasik bir kannabinoid olan KM-233'ün control ilacı olan Finasteride kıyasla daha düşük dozlarda, PC-3 hücrelerinde SRD5A1 protein seviyelerini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Bu etkinin doğrudan mekanizması daha fazla araştırma gerektirse de, sonuçlarımız kannabinoidler ve androjen ekseni arasında olası dolaylı bir etkileşim olduğunu, bunun da potansiyel olarak kannabinoid reseptörleri ve bunların aşağı akış sinyal yolları aracılığıyla gerçekleştirilebileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız hem KM-233'ün hem de Finasterid'in PC-3 prostat kanseri hücre çoğalmasını engellemede ve SRD5A1 ekspresyonunu düzenlemede etkili olabileceğini göstermektedir. KM-233'e ilişkin bulgular özellikle ümit vericidir ve muhtemelen androjen metabolizmasını etkileyerek prostat kanseri için yeni bir terapötik ajan olma potansiyelini göstermektedir. Bu çalışma, kanser tedavisinde yeni ilaç keşifleri için umut verici adaylar olarak kannabinoidlerin daha fazla araştırılmasının önünü açmaktadır.

Bu çalışmanın bulguları çerçevesinde, gelecek araştırmalar aşağıdaki alanlara odaklanabilir:

- Gelecekteki çalışmalar, bu bulguların doğruluğunu ve genel geçerliliğini artırmak amacıyla, hem androjene bağımlı (LNCaP) hem de diğer androjen bağımsız (DU-145) prostat kanseri hücre hatları dahil olmak üzere ek hücre hatlarında araştırılmasını gerektirmektedir. Ayrıca, *in vitro* bulgularımızın klinik öncesi doğrulamasını sağlamak için fare veya sıçan gibi uygun hayvan modellerinde *in vivo* çalışmalar yürütülmelidir. Bu hayvan modelleri, KM-233'ün ve Finasterid'in etkinliğini, farmakokinetik profilini (vücuttaki emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını) ve olası toksisite profillerini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirme imkanı sunacaktır.

- Bulgularımız KM-233 tarafından SRD5A1 proteininde önemli bir azalma olduğunu gösterse de, bu etkinin altında yatan kesin moleküler mekanizma henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Gelecekteki araştırmalar, dahil olan belirli kannabinoid reseptörlerini (CB1, CB2 veya diğerleri) araştırmaya, SRD5A1 ekspresyonunda değişikliğe yol açan alt akış sinyal kaskadlarını (örneğin, PI3K/MAPK, adenilat siklaz, kalsiyum yolları) belirlemeye ve KM-233'ün SRD5A1 proteininin transkripsiyonunu, translasyonunu veya bozunmasını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyip etkilemediğini araştırmaya odaklanmalıdır. Ek olarak, KM-233'ün PC-3 hücrelerindeki DHT seviyeleri ve androjen reseptör aktivitesi üzerindeki etkisinin incelenmesi, mekanizmasının anlaşılmasını daha da güçlendirecektir.
- Gelecekteki çalışmalarda KM-233 ve Finasterid'in 5AR diğer izoformları ve steroid metabolizmasında yer alan diğer enzimler üzerindeki etkilerinin araştırılması ve genel olarak androjen biyosentezi ve steroidogenez üzerindeki etkilerinin araştırılması, hormonal düzenleme yetenekleri hakkında daha kapsamlı bir anlayış sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

- Abeshouse A, Ahn J, Akbani R vd. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell* 2015;163(4):1011–1025.
- Ateeq, B., Vellaichamy, A., Tomlins, S. A., Wang, R., Cao, Q., Lonigro, R. J., Pienta, K. J., & Varambally, S. (2012). Role of dutasteride in pre-clinical ETS fusion-positive prostate cancer models. *The Prostate*, 72(14), 1542–1549. <https://doi.org/10.1002/pros.22509>
- Adhikary, D., Kulkarni, M., El-Mezawy, A., Mobini, S., Elhiti, M., Gjuric, R., Ray, A., Polowick, P., Slaski, J., Jones, A., & Bhowmik, P. (2021). Medical Cannabis and Industrial Hemp Tissue Culture: Present Status and Future Potential. *Frontiers in Plant Science*, 12, Article 627240. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.627240>
- Anamthathmakula, P., & Winuthayanon, W. (2020). Mechanism of semen liquefaction and its potential for a novel non-hormonal contraception†. *Biology of reproduction*, 103(2), 411–426. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa075>
- Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & Pérez de la Lastra, J. M. (2022). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & diseases*, 10(4), 1367–1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>
- Anzar, N., Suleman, S., Parvez, S., & Narang, J. (2022). A review on illicit drugs and biosensing advances for its rapid detection. *Process Biochemistry*, 113, 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2021.12.021>
- Baek, Y., & Vergara, D. (in press). A review of sexual strategies in *Cannabis sativa* L. under genomic and environmental controls. *Ecology and Evolution*. <https://doi.org/10.1002/agg2.70050>
- Bamodu, O. A., Tzou, K. Y., Lin, C. D., Hu, S. W., Wang, Y. H., Wu, W. L., Chen, K. C., & Wu, C. C. (2021). Differential but Concerted Expression of HSD17B2, HSD17B3, SHBG and SRD5A1 Testosterone Tetrad Modulate Therapy Response and Susceptibility to Disease Relapse in Patients with Prostate Cancer. *Cancers*, 13(14), 3478. <https://doi.org/10.3390/cancers13143478>
- Balk, S. P., Ko, Y. J., & Bubley, G. J. (2003). Biology of prostate-specific antigen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(2), 383–391. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.083>
- Banerjee, P. P., Banerjee, S., Brown, T. R., & Zirkin, B. R. (2018). Androgen action in prostate function and disease. *American journal of clinical and experimental urology*, 6(2), 62–77.

- Barber, L., Gerke, T., Markt, S. C., Peisch, S. F., Wilson, K. M., Ahearn, T., Giovannucci, E., Parmigiani, G., & Mucci, L. A. (2018). Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 24(23), 5910–5917. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0370>
- Batista, R. L., & Mendonca, B. B. (2022). The Molecular Basis of 5 α -Reductase Type 2 Deficiency. *Sexual development : genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation*, 16(2-3), 171–183. <https://doi.org/10.1159/000525119>
- Behranvand, N., Nasri, F., Zolfaghari Enameh, R. vd. Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunol Immunother* 71, 507–526 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03013-3>
- Bethel CR, de Marzo AM, Nelson WG. Molecular Pathogenesis of Prostate Cancer: Somatic, Epigenetic, and Genetic Alterations. *Essential Concepts in Molecular Pathology* 2010;9780123744180:335–340.
- Blebea, N. M., Pricopie, A. I., Vlad, R. A., & Hancu, G. (2024). Phytocannabinoids: Exploring Pharmacological Profiles and Their Impact on Therapeutical Use. *International journal of molecular sciences*, 25(8), 4204. <https://doi.org/10.3390/ijms25084204>
- Borst, S. E., Lowenthal, D. T., & Zavros, G. (2004). Androgen Biosynthesis Inhibitors and Androgen Receptor Antagonists. In L. Martini (Ed.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (pp. 210–213). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-475570-4/00097-4>
- Brown, I., Cascio, M. G., Wahle, K. W. J., Smoum, R., Mechoulam, R., Ross, R. A., Pertwee, R. G., & Heys, S. D. (2010). Cannabinoid receptor-dependent and -independent anti-proliferative effects of omega-3 ethanolamides in androgen receptor-positive and -negative prostate cancer cell lines. *Carcinogenesis*, 31(9), 1584–1591. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq151>
- Carkaci-Salli N, Raup-Konsavage WM, Karelia D, Sun D, Jiang C, Lu J, Vrana KE. Cannabinoids as Potential Cancer Therapeutics: The Concentration Conundrum. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2023. Hamilton, R. J., & Freedland, S. J. (2011). 5- α reductase inhibitors and prostate cancer prevention: where do we turn now?. *BMC medicine*,9, 1-7.
- Carkaci-Salli, N., Raup-Konsavage, W. M., Karelia, D., Sun, D., Jiang, C., Lu, J., & Vrana, K. E. (2024). Cannabinoids as potential cancer therapeutics: The concentration conundrum. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 9(4), e1159-e1169.
- Castaneto, M. S., Gorelick, D. A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Pirard, S., & Huestis, M. A. (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and alcohol dependence*, 144, 12–41. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005>

- Cháirez-Ramírez, M. H., de la Cruz-López, K. G., & García-Carrancá, A. (2021). Polyphenols as Antitumor Agents Targeting Key Players in Cancer-Driving Signaling Pathways. *Frontiers in pharmacology*, 12, 710304. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.710304>
- Cooper, G. M. (2000). *The Cell: A Molecular Approach* (2nd ed.). Sinauer Associates. Retrieved from <https://www.google.com/search?q=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963>
- Duntsch, C., Divi, M. K., Jones, T., Kester, M., & Smith, C. E. (2006). Safety and efficacy of a novel cannabinoid chemotherapeutic, KM-233, for the treatment of high-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 77(2), 143-152. <https://doi.org/10.1007/s11060-005-9031-y>
- Duntsch, C., Divi, M. K., Jones, T., Zhou, Q., Krishnamurthy, M., Boehm, P., ... & Ii, B. M. M. (2006). Safety and efficacy of a novel cannabinoid chemotherapeutic, KM-233, for the treatment of high-grade glioma. *Journal of Neuro-oncology*, 77, 143-152.
- Das, K., Lorena, P. D., Ng, L. K., Lim, D., Shen, L., Siow, W. Y., Teh, M., Reichardt, J. K., & Salto-Tellez, M. (2010). Differential expression of steroid 5alpha-reductase isozymes and association with disease severity and angiogenic genes predict their biological role in prostate cancer. *Endocrine-related cancer*, 17(3), 757–770. <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0022>
- Faiz, M. B., Naeem, F., Irfan, M., Aslam, M. A., Estevinho, L. M., Ateşşahin, D. A., Alshahrani, A. M., Calina, D., Khan, K., & Sharifi-Rad, J. (2024). Exploring the therapeutic potential of cannabinoids in cancer by modulating signaling pathways and addressing clinical challenges. *Discover oncology*, 15(1), 490. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01356-8>
- Ferro, R., Choo, S., & Choo, C. (2023). Cannabinoids and Cancer: Phytocannabinoids and Their Anti-Tumor Activity. *Current Oncology*, 30(4), 3846–3863. <https://doi.org/10.3390/curronc30040289>
- Fouad, Y. A., & Aanei, C. (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *American journal of cancer research*, 7(5), 1016–1036.
- Gandalovičová, A., Rosel, D., Fernandes, M., Veselý, P., Heneberg, P., Čermák, V., Petruželka, L., Kumar, S., Sanz-Moreno, V., & Brábek, J. (2017). Migrastatics-Anti-metastatic and Anti-invasion Drugs: Promises and Challenges. *Trends in cancer*, 3(6), 391–406. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.04.008>
- Giri, V. N., & Beebe-Dimmer, J. L. (2016). Familial prostate cancer. *Seminars in oncology*, 43(5), 560–565. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.08.001>
- Gravestock, P., Shaw, M., Veeratterapillay, R., vd. (2022, September 12). Prostate Cancer Diagnosis: Biopsy Approaches. In N. Barber & A. Ali (Eds.), *Urologic Cancers* [Internet], Chapter 12. Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-urologic-cancers-prostate-cancer-biopsy>

- Gupta, A. K., Talukder, M., & Williams, G. (2024). Emerging and traditional 5- α reductase inhibitors and androgen receptor antagonists for male androgenetic alopecia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 33(6), 569-577. <https://doi.org/10.1080/14728214.2024.2346590>
- Gurley, S. N., Abidi, A. H., Allison, P., & Moore, B. M. (2012). Mechanism of anti-glioma activity and in vivo efficacy of the cannabinoid ligand KM-233. *Journal of Neuro-Oncology*, 110(2), 163–177. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0958-5>
- Hanahan D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144(5):646–674.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hatfield, J., Suthar, K., Meyer, T. A., & Wong, L. (2024). The use of cannabinoids in palliating cancer-related symptoms: a narrative review. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 37(2), 288–294. <https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2301241>
- Henry, G. H., Malewska, A., Joseph, D. B., Malladi, V. S., Lee, J., Torrealba, J., Mauck, R. J., Gahan, J. C., Raj, G. V., Roehrborn, C. G., Hon, G. C., MacConmara, M. P., Reese, J. C., Hutchinson, R. C., Vezina, C. M., & Strand, D. W. (2018). A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. *Cell reports*, 25(12), 3530–3542.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.086>
- Ilic, D., Djulbegovic, M., Jung, J. H., Hwang, E. C., Zhou, Q., Cleves, A., ... Dahm, P. (2018). Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 362, k3519. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3519>
- InformedHealth.org. (2022, September 15). In brief: How does the prostate work? Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279291/>
- Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The High Prevalence of Undiagnosed Prostate Cancer at Autopsy: Implications for Epidemiology and Treatment of Prostate Cancer in the Prostate-Specific Antigen-Era. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2015;137(12):2795.
- Kaighn, M. E., Narayan, K. S., Ohnuki, Y., Lechner, J. F., & Jones, L. W. (1979). Establishment and characterization of a human prostatic carcinoma cell line (PC-3). *Investigative Urology*, 17(1), 16–23.

- Krishnamurthy, M., Ferreira, A. M., & Moore II, B. M. (2003). Synthesis and testing of novel phenyl substituted side-chain analogues of classical cannabinoids. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(20), 3487-3490.
- Krishnamurthy, M., Ferreira, A. M., & Moore, B. M. (2003). Synthesis and testing of novel phenyl substituted side-chain analogues of classical cannabinoids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(20), 3487–3490.
- Ladin, D. A., Soliman, E., Griffin, L., & Van Dross, R. (2016). Preclinical and Clinical Assessment of Cannabinoids as Anti-Cancer Agents. *Frontiers in pharmacology*, 7, 361. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00361>
- Lawrentschuk, N., Ptasznik, G., & Ong, S. (2021, October 7). Benign prostate disorders. In K. R. Feingold, S. F. Ahmed, B. Anawalt, vd. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279008/>
- Lee, K. S., Asgar, J., Zhang, Y., Chung, M.-K., & Ro, J. Y. (2013). The role of androgen receptor in transcriptional modulation of cannabinoid receptor type 1 gene in rat trigeminal ganglia. *Neuroscience*, 254, 395-403. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.014>
- Litwin, M. S., & Tan, H. (2017). The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*, 317(24), 2532–2542. 1 <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7248>
- Lu, H. C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 6(6), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Li, J., Ding, Z., Wang, Z., Lu, J. F., Maity, S. N., Navone, N. M., Logothetis, C. J., Mills, G. B., & Kim, J. (2011). Androgen regulation of 5 α -reductase isoenzymes in prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. *PloS one*, 6(12), e28840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028840>
- Madihalli Somashekharaiiah Chandraprasad, Dey, A., Swamy, M. K. (2022). 1 - Introduction to cancer and treatment approaches. In M. K. Swamy, T. Pullaiah, & Z.-S. Chen (Eds.), *Paclitaxel* (pp. 1-27). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90951-8.00010-2>
- Martin, T. A., Ye, L., Sanders, A. J., vd. (2000-2013). Cancer Invasion and Metastasis: Molecular and Cellular Perspective. In *Madame Curie Bioscience Database* [Internet]. Landes Bioscience. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164700/>
- McNeal J. E. (1981). The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate*, 2(1), 35–49. <https://doi.org/10.1002/pros.2990020105>
- McPartland J. M. (2018). Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis and cannabinoid research*, 3(1), 203–212. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0039>

- Moreno, E., Cavic, M., Krivokuca, A., Casadó, V., & Canela, E. (2016). Cannabinoids and Cancer: Pros and Cons of a New Treatment Modality. *Frontiers in Pharmacology*, 7, Article 361. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00361>
- Oh, S., Lee, D., Lee, Y., & Ju, J. (2019). Resistance Training Ameliorates Finasteride-Induced Disturbance in Protein Homeostasis in Skeletal Muscle of Rats. *Exercise Science*, 28(2), 159–167. <https://doi.org/10.15857/ksep.2019.28.2.159>
- Pavlova NN, Thompson CB. THE EMERGING HALLMARKS OF CANCER METABOLISM. *Cell Metab* 2016;23(1):27.
- PDQ Yetişkin Tedavi Editör Kurulu. (2015, 31 Temmuz). Prostat Kanseri Tedavisi (PDQ®): Hasta Sürümü. PDQ Kanser Bilgi Özetlerinde. Ulusal Kanser Enstitüsü (ABD). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65915.1/> adresinden alındı
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2016, February 11). Prostate Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In PDQ Cancer Information Summaries.NationalCancerInstitute. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66036.4/>
- Pu, J., Yuan, K., Tao, J., Qin, Y., Li, Y., Fu, J., Li, Z., Zhou, H., Tang, Z., Li, L., Gai, X., & Qin, D. (2025). Glioblastoma multiforme: an updated overview of temozolomide resistance mechanisms and strategies to overcome resistance. *Discover oncology*, 16(1), 731. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02567-3>
- Rawla P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World journal of oncology*, 10(2), 63–89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
- Richter, G., Hazzah, T., Hartsel, J. A., Eades, J., Hickory, B., & Makriyannis, A. (2021). Chapter 38 - Cannabis sativa: An overview. In R. C. Gupta, R. Lall, & A. Srivastava (Eds.), *Nutraceuticals* (2nd ed., pp. 603–624). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821038-3.00038-0>
- Roy, P. S., & Saikia, B. J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian journal of cancer*, 53(3), 441–442. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>
- Ryspayeva, D., Seyhan, A. A., MacDonald, W. J., Purcell, C., Roady, T. J., Ghandali, M., Verovkina, N., El-Deiry, W. S., Taylor, M. S., & Graff, S. L. (2025). Signaling pathway dysregulation in breast cancer. *Oncotarget*, 16, 168–201. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28701>
- Rižner, T. L., & Penning, T. M. (2014). Role of aldo-keto reductase family 1 (AKR1) enzymes in human steroid metabolism. *Steroids*, 79, 49–63. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.10.012>
- Saah, S. A., Sakyi, P. O., Adu-Poku, D., Boadi, N. O., Djan, G., Amponsah, D., Devine, R. N. O. A., & Ayittey, K. (2023). Docking and Molecular Dynamics Identify Leads against 5 Alpha Reductase 2 for Benign Prostate Hyperplasia Treatment. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2023/8880213>

- Salisbury, B. H., Leslie, S. W., & Tadi, P. (2024). 5 α -Reductase Inhibitors. In StatPearls. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555930/>.
- Salum, K. C. R., Miranda, G. B. A., Dias, A. L., Carneiro, J. R. I., Bozza, P. T., da Fonseca, A. C. P., & Silva, T. (2025). The endocannabinoid system in cancer biology: a mini-review of mechanisms and therapeutic potential. *Oncology reviews*, 19, 1573797. <https://doi.org/10.3389/or.2025.1573797>
- Sánchez, M. G., Sánchez, A. M., Ruiz-Llorente, L., & Díaz-Laviada, I. (2003). Enhancement of androgen receptor expression induced by (R)-methanandamide in prostate LNCaP cells. *FEBS Letters*, 555(3), 561-566. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)01349-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01349-8)
- Schurman, L. D., Lu, D., Kendall, D. A., Howlett, A. C., & Lichtman, A. H. (2020). Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handbook of experimental pharmacology*, 258, 323–353. https://doi.org/10.1007/164_2019_298
- Sekhoacha, M., Riet, K., Motloung, P., Gumenku, L., Adegoke, A., & Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(17), 5730. <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>
- Senga, S. S., Bisson, W. H., & Colacci, A. (2024). Key characteristics of carcinogens meet hallmarks for prevention-cutting the Gordian knot. *Frontiers in oncology*, 14, 1420687. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1420687>
- Sharma, M., Gupta, S., Dhole, B., & Kumar, A. (2017). The Prostate Gland. In A. Kumar & M. Sharma (Eds.), *Basics of Human Andrology* (pp. 11-23). Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3695-8_2
- Sharma, M., Murase, R., Mechoulam, R., Ross, R. A., Pertwee, R. G., & Heys, S. D. (2010). Cannabinoid receptor-dependent and -independent anti-proliferative effects of omega-3 ethanolamides in androgen receptor-positive and -negative prostate cancer cell lines. *Carcinogenesis*, 31(9), 1584–1591. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq151>
- Sheik, A., Ramezani Farani, M., Kim, E., Kim, S., Gupta, V. K., Kumar, K., & Huh, Y. S. (2023). Therapeutic targeting of the tumor microenvironments with cannabinoids and their analogs: Update on clinical trials. *Environmental Research*, 231(Part 1), 115862. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115862>
- Singh, K., Jamshidi, N., Zomer, R., Piva, T. J., & Mantri, N. (2020). Cannabinoids and Prostate Cancer: A Systematic Review of Animal Studies. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6265. <https://doi.org/10.3390/ijms21176265>
- Skaper, S. D., & Di Marzo, V. (2012). Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 367(1607), 3193–3200. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0313>

- Steers, W. D. (2001). 5 α -reductase activity in the prostate. *Urology*, 58(6 Suppl 1), 17-24. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01299-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01299-7)
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL vd .Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249.
- Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Miller, G. J., Ford, L. G., ... & Coltman, C. A. (2003). The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(3), 215-224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030660>
- Velasco, G., Sánchez, C., & Guzmán, M. (2016). Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 23(2), S23–S32. <https://doi.org/10.3747/co.23.3080>
- Vickers, A. J., Ulmert, D., Sjoberg, D. D., Bennette, C. J., Björk, T., Gerdtsen, A., ... Lilja, H. (2013). Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*, 346, f2023. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2023>
- Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., & DePinho, R. A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & development*, 32(17-18), 1105–1140. <https://doi.org/10.1101/gad.315739.118>
- Watters, J. L., Park, Y., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., & Albanes, D. (2009). Cigarette smoking and prostate cancer in a prospective US cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(9), 2427–2435. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0252>
- Wilt, T. J., MacDonald, R., Hagerty, K., Schellhammer, P., & Kramer, B. S. (2008). 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), Article CD007091. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007091>
- Yarrow, J. F., Beck, D. T., Conover, C. F., Beggs, L. A., Goldberger, B. A., & Borst, S. E. (2013). Invalidation of a commercially available human 5 α -dihydrotestosterone immunoassay. *Steroids*, 78(12–13), 1220–1225. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.08.013>
- Zhang, A., Zhang, J., Plymate, S., Li, Y., Feng, Z., & Mostaghel, E. A. (2016). Classical and Non-Classical Roles for Pre-Receptor Control of DHT Metabolism in Prostate Cancer Progression. *Hormones and Cancer*, 7(2), 104–113. <https://doi.org/10.1007/s12672-016-0250-9>