



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



DOKTORA TEZİ

**PROSTAT KANSERİNDE BER TAMİR MEKANİZMASI ENZİM İFADE
DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ**

Vahid ROUHI HAMLABADI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet GÜVEN**

**II. DANIŞMAN
Prof. Dr. Hikmet KÖSEOĞLU**

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tıbbi Biyoloji, Doktora Programı

Eylül, 2025

TEZ KABUL VE ONAYI

Vahid ROUHİ HAMLABADİ tarafından, **Prof. Dr. Mehmet GÜVEN** danışmanlığında hazırlanan "**Prostat Kanserinde BER Tamir Mekanizması Enzim İfade Değişimlerinin İncelenmesi**" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **11/09/2025** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Mehmet GÜVEN	☐
	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa	Kabul
	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Ali Nur Turgut ULUTİN	☐
	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa	Kabul
	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Yıldız DİNÇER	☐
	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa	Kabul
	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Fahri AKBAŞ	☐
	Bezmialem Üniversitesi	Kabul
	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Selcuk DAŞDEMİR	☐
	İstanbul Üniversitesi	Kabul
	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	☐ Ret



Sevgili Annem, Babam ve her adımda yanımda olan kıymetli Eşime ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

Prostat Kanserinde BER Tamir Mekanizması Enzim İfade Değişimlerinin İncelenmesi

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 36643



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	3
2.1. Prostat Yapısı ve Fonksiyonları	3
2.2. Prostat Patolojisi	4
2.2.1. Konjenital Malformasyonlar	4
2.2.2. İnflamatuvar Hastalıklar.....	5
2.2.3. Benign Prostat Hiperplazisi.....	5
2.2.4. Prostat Kanseri	6
2.3. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi	8
2.4. Prostat Kanserinin Klinik bulgular	10
2.4.1. Prostat Spesifik Antijen.....	10
2.5. Prostat Kanserinin Histopatolojisi ve Heterojenitesi	11
2.6. Prostat Kanseri Prognozu.....	11
2.7. Tanı ve Teşhis	13
2.7.1. GLEASON Değeri	14
2.7.2. Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PIRADS) Değeri	15
2.7.3. Rektal Tüşe Nodül varlığı	16
2.8. Tedavi ve Yönetim.....	16
2.9. Kalıtsal Prostat Kanseri ve Genetiği	17
2.10. Sporadik Prostat Kanseri ve Genetiği	18
2.11. DNA Mutasyonları ve Hasar Yanıtı	22
2.12. DNA Onarım Mekanizmaları	23
2.12.1. Baz Eksizyon Onarımı	24
3. YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grubu	33
3.2. Kullanılan Cihazlar	34
3.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler	34
3.3.1. Kullanılan Sarf Malzemeler:	34

3.3.2. RNA Eldesinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	35
3.3.3. cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	35
3.3.4. Gerçek zamanlı PZR’da Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	36
3.3.5. Gerçek Zamanlı PZR’da Kullanılan Primer Hedef Bilgileri.....	36
3.4. Doku Homojenizasyonu	38
3.5. Gen İfade Analizleri.....	38
3.5.1. mRNA İzolasyonu.....	38
3.5.2. mRNA Saflığının Ölçülümü ve konsantrasyonu (Spektrofotometrik Analiz)	39
3.5.3. cDNA Eldesi	39
3.5.4. Gerçek zamanlı polimeaz zincir reaksiyonu (Real-time PCR)	41
3.5.5. Normalizasyon	42
3.6. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	42
3.7. İstatistiksel Analizler	42
4. BULGULAR	43
4.1. Prostat Kanseri Hastaların gen ifadeleri	43
4.2. Prostat kanseri hastalarının klinik verilerine göre gen ifade düzeyleri.....	53
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	78

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Prostatın anatomik pozisyonu ve bölgeleri.....	4
Şekil 2.2: PIK3/Akt yolağı.....	21
Şekil 2.3: Farklı DNA hasarlarında kullanılan DNA onarım mekanizmalarını.....	23
Şekil 2.4: BER mekanizmasında OGG1, UNG, PARP1, XRCC1 ve APE1'in rolü.....	25
Şekil 2.5: BER Mekanizmasında APE1'in fonksiyonu.....	26
Şekil 2.6: BER Mekanizmasında XRCC1'in fonksiyonu.....	27
Şekil 2.7: BER Mekanizmasında PARP1'in fonksiyonu.....	28
Şekil 2.8: BER Mekanizmasında UNG'in fonksiyonu.....	30
Şekil 2.9: BER Mekanizmasında OGG1'in fonksiyonu.....	32
Şekil 4.1: Tümörlü dokularda APE1 ile XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	47
Şekil 4.2: Normal dokularda APE1 ile XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	47
Şekil 4.3: Normal dokularda APE1 ile OGG1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	48
Şekil 4.4: Tümörlü dokularda APE1 ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	49
Şekil 4.5: Normal dokularda APE1 ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	49
Şekil 4.6: Normal dokularda OGG1 ile XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	50
Şekil 4.7: Normal dokularda OGG1 ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	51
Şekil 4.8: Tümörlü dokularda XRCC1 ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	52
Şekil 4.9: Normal dokularda XRCC1 ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	53
Şekil 4.10: Tümör dokusunda yaş ile XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	60
Şekil 4.11: Tümör dokusunda PSA ile APE1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	61
Şekil 4.12: Tümör dokusunda PSA ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	62
Şekil 4.13: Tümör dokusunda PSA ile PARP1gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki.....	63

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1: Hedef ve kontrol genlerin primer hedef bölgeleri ve fragment uzunluğu.....	37
Tablo 3.2: cDNA sentezinde kullanılan karışım bileşenleri.....	40
Tablo 3.3: cDNA reaksiyon döngüleri.....	40
Tablo 3.4: qPCR reaksiyon karışımı içerikleri.....	41
Tablo 3.5: qPCR'ın sıcaklık döngüsü.....	42
Tablo 4.1: Tümörlü ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG , hOGG1 genlerinin ifade değerleri ($2^{-\Delta CT}$).....	44
Tablo 4.2: Tümörlü ve normal doku örneklerinde APE1 ifade değeri.....	44
Tablo 4.3: Tümörlü ve normal doku örneklerinde OGG1 ifade değeri.....	45
Tablo 4.4: Tümörlü ve normal doku örneklerinde PARP1 ifade değeri.....	45
Tablo 4.5: Tümörlü ve normal doku örneklerinde XRCC1 ifade değeri.....	45
Tablo 4.6: Tümörlü ve normal doku örneklerinde UNG ifade değeri.....	46
Tablo 4.7: Prostat kanser hastalarının demografik ve klinik verileri.....	54
Tablo 4.8: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade değerlerinin sigara kullanımı ile ilişkisi.....	55
Tablo 4.9: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade değerlerinin diyabet ile ilişkisi.....	56
Tablo 4.10: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifade değerlerinin hipertansiyon öyküsü ile ilişkisi.....	56
Tablo 4.11: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifade değerlerinin nodül varlığı öyküsü ile ilişkisi.....	57
Tablo 4.12: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifade değerlerinin gleason skoru değeri ile ilişkisi.....	58
Tablo 4.13: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifade değerlerinin PIRADS skoru değeri ile ilişkisi.....	59

KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklama
ACBT	: Aktin beta
ADT	: Androjen yoksunluğu tedavisinin
AP	: Abazik
APE1	: AP endonükleaz 1
AR	: Androjen Reseptör
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
ATM	: Ataksi Telenjektazi Mutated
AUA	: Amerikan Üroloji Derneği
BER	: Baz eksizyon onarımı
Bp	: Base pair
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BRCA 1/2	: Breast cancer type 1/2 susceptibility
cDNA	: Komplementer DNA
Cm	: Santimetre
CRPC	: Kastrasyona dirençli prostat kanseri
DDR	: DNA Hasar Yanıtı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DRM	: Dijital rektal muayene
DSB	: Çift zincir DNA kırıkları
FDA	: Food and Drug Administration
Gr	: Gram
GSTP1	: Glutasyon S-transferaz P1
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HAT	: Histon asetiltransferazlar
HBOC	: Yumurtalık kanseri
HDAC	: Histon deasetilazlar
HDAC	: Prostat kanserinde histon deasetilazlar
HMT	: Histon metiltransferazlar

HPCa	: Kalıtsal prostat kanseri
HR	: Homolog rekombinasyon
ISUP	: International Society of Urological Pathology
Kb	: Kilobyte
KDa	: Kilodalton
LS	: Lynch sendromu
miRNA	: MikroRNA
MMR	: Yanlış eşleşme onarım
Mp-MRG	: Multiparametrik prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRNA	: Haberci RNA
NER	: Nükleotit eksizyon tamirinin
NGS	: Yeni nesil dizileme
NHEJ	: Homolog olmayan uç birleştirme
OS	: Oksidatif stres
PARP1	: Poly [ADP-ribose] polymerase 1
PH	: Hidrojenin gücü
PI3K	: Fosfoinositid 3-kinaz
PSA	: Prostat spesifik antijen
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
PTM	: Post-translational modifikasyonları
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
qRT-PZR	: Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
RNA Pol II	: RNA polimeraz II
RNA	: Ribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türlerin
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmleri
SPOP	: Benek Tipi BTB/POZ Proteini
SSB	: Tek zincir DNA kırıkları
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
TURP	: Transüretral prostat rezeksiyonu

ÖZET

[DOKTORA TEZİ]

PROSTAT KANSERİNDE BER TAMİR MEKANİZMASI ENZİM İFADE DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

[Vahid ROUHI HAMLABADI]

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tıbbi Biyoloji, Doktora Programı

[Danışman : Prof. Dr. Mehmet GÜVEN

II. Danışman : Prof. Dr. Hikmet KÖSEOĞLU]

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir ve kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanser insidansı ve mortalite oranları yaşla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve en yüksek insidans, yaşlı erkeklerde (>65 yaş) görülmektedir. Hastalık süreci, genetik yatkınlık, hormonlar ve çevresel faktörler gibi birçok risk faktörüne bağlı değişkenlik gösterebilir. Oksidatif stres nükleik asitler, proteinler ve lipitler gibi çeşitli hücrel biyomoleküllerde hasarlara ve hücre içi proto-onkogenik sinyalleme aktivasyonuna neden olur. Oksidatif stresin prostat karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Baz kesip-çıkarma tamir (BER) mekanizması, özellikle oksidatif stres kaynaklı DNA hasarlarının giderilmesinde temel bir rol oynar. BER yolunda APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 gibi enzimler, hasarlı bazların tanınması, çıkarılması ve yeniden sentezlenmesinde görev almaktadır.

Çalışmamızda prostat kanseri hastalığı olan 50 hastasının APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 mRNA ifade düzeyleri, tümör ve normal dokularda tespit edildi ve bu iki doku arasındaki gen ifade değişiklikleri karşılaştırıldı. Ayrıca bu mRNA'ların ifade düzeyleri ile hastaların klinik değerleri arasındaki ilişkide incelendi. Çalışmamızda Genlerin ifade düzeyleri,

kantitatif ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (Quantitative Reverse Transcription PCR) yöntemiyle tespit edildi.

APE1, PARP1, XRCC1, OGG1 genlerinin tümör dokudaki ifade düzeyleri ile normal dokudaki ifade düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Diğer yandan UNG geninin tümör dokusundaki (4.11 ± 0.98) ifade düzeyleri, normal dokudaki (3.13 ± 0.98) ifade düzeylerine göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0.02$). Gen ifade düzeyleri, hastaların klinik verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, tümör dokusundaki PSA düzeyi ile UNG ($r: 0.341, p=0.01$) ve APE1 ($r: 0.287, p=0.04$) gen ifade düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Tümör dokusundaki PARP1 gen ifade düzeyinin, diyabeti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0.005$). Ayrıca, tümör dokusundaki XRCC1 gen ifade düzeyi ile yaş arasında ters bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r: -0.359, p=0.01$).

Bulgularımızın, prostat kanser patogenezi ile BER tamir mekanizmasındaki ilişkilerin aydınlatılmasına faydalı olacağını umuyoruz. |

Eylül 2025 , [111.] sayfa.

Anahtar kelimeler: [Prostat kanseri, DNA hasar tamir, BER]

ABSTRACT

Ph.D. THESIS

**INVESTIGATION of BER REPAIR MECHANISM ENZYME EXPRESSION
CHANGES in PROSTATE CANCER**

Vahid ROUHİ HAMLABADI

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Medical Biology

Medical Biology, Doctorate Programme

Supervisor : Prof. Dr. Mehmet GÜVEN

Co-Supervisor: Prof. Dr. Hikmet KÖSEOĞLU

Prostate cancer is one of the most common malignancies in men and ranks second among cancer-related deaths. The incidence and mortality rates of prostate cancer are strongly associated with age, with the highest incidence observed in older men (>65 years). Prostate cancer can be asymptomatic in its early stages and often progresses so slowly that it may only require active surveillance. However, some aggressive forms can metastasize rapidly and lead to mortality. The disease can become more aggressive due to various risk factors such as genetic predisposition, hormones, and environmental factors. Oxidative stress leads to various damages in biomolecules, particularly in DNA. These damages are repaired by specific DNA repair mechanisms in the cell. The base excision repair (BER) mechanism plays a fundamental role in eliminating DNA damage caused by oxidative stress. Enzymes such as APE1, PARP1, XRCC1, UNG, and OGG1 are involved in recognizing, removing, and resynthesizing damaged bases in the BER pathway.

In our study, the mRNA expression levels of APE1, PARP1, XRCC1, UNG, and OGG1 were detected in tumor and normal tissues of 50 prostate cancer patients, and the gene expression changes between these two tissues were compared. Additionally, the relationship between the expression levels of these mRNAs and the clinical parameters of the patients was also examined. In our study, gene expression levels were determined using the Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) method.

When the expression levels of the APE1, PARP1, XRCC1, and OGG1 genes in tumor tissues were compared with those in normal tissues, no statistically significant difference was detected ($p>0.05$). On the other hand, the expression levels of the UNG gene in tumor tissues were found to be significantly increased compared to normal tissues ($p=0.02$).

We hope that our study will contribute to elucidating the relationships between prostate cancer, defects in the BER repair mechanism, and deficiencies in the repair of DNA damage. |

September 2025, [111.] pages.

Keywords: [Prostate Cancer, DNA damage repair, BER]

1. GİRİŞ

Prostat bezi pelviste yer alan ceviz büyüklüğünde, kapsülle çevrelenen fibromusküler ve glandüler yapıdadır ve salgılama yeteneğine sahip bir organdır. Prostat, sıvı üreten glandüler dokudan oluşur. Esas görevi, ürettiği sıvı ile sperm hücrelerini beslemek ve oluşacak yüksek pH ortamını alkali ortama çevirerek sperm hücrelerini korumaktır. Prostat patolojileri arasında konjenital malformasyonlar, inflamatuvar hastalıklar, benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri yer almaktadır[1, 2]. Bu patolojiler arasında en yaygın ve ciddi olanı prostat kanseridir. Prostat kanseri, prostat bezlerini oluşturan epitel hücrelerinin bir hastalığıdır. Erkeklerde en sık görülen malignitelerden biri olup, kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır[3]. Dünya genelinde prostat kanser insidansı, yaşlanma, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak artış göstermektedir [4]. Erken evrede belirti vermeyen prostat kanseri genellikle prostat spesifik antijen (PSA) testi ve biyopsi ile tespit edilmektedir[5]. Genetik ve epigenetik değişimler sonucu gelişen prostat kanserlerinde, özellikle DNA hasarlarında artışa neden olan DNA tamir mekanizmalarındaki bozukluklar önemli bir rol oynamaktadır [6].

İnsan hücrelerinde her gün on binlerce DNA hasarı olduğu tahmin edilmektedir [7]. Bu hasarları onarmak için hücreler, çeşitli DNA tamir mekanizmalarından oluşan bir DNA onarım ağı geliştirmiştir. DNA hasarı algılandığında, bunu onarmaya yönelik karmaşık ve organize bir yanıt süreci devreye girer. DNA hasarının onarımı, genom stabilitesinin korunmasında kritik bir rol oynar ve en yaygın DNA tamir yollarından biri baz eksizyon tamiri (BER) mekanizmasıdır[8]. BER yolağı, DNA’da oksidasyon, alkilasyon, deaminasyon ve tek zincir kırıkları gibi küçük hasarları tanıyarak onarır [9]. Prostat kanseri dahil birçok kanser türünde, BER yolağı genlerindeki ifade değişikliklerinin, kanser gelişimi ve tedavi direnci ile ilişkili olduğu tespoit edilmiştir [10].

BER yolağı hasarın tanınmasıyla başlar ve takip eden süreçte birçok protein rol oynar. APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 enzimleri, BER tamir mekanizmasında görev yapan enzimlerdir. PARP1 (poli (ADP-riboz) polimeraz 1) hasar yerini algılar ve tamir mekanizmasının etkinliğini artırmak için protein-protein etkileşimlerini düzenler. UNG (urasil-DNA glikozilaz) ve OGG1 (8-oksoguanin glikozilaz), hasarlı bazları tanır ve çıkarır.

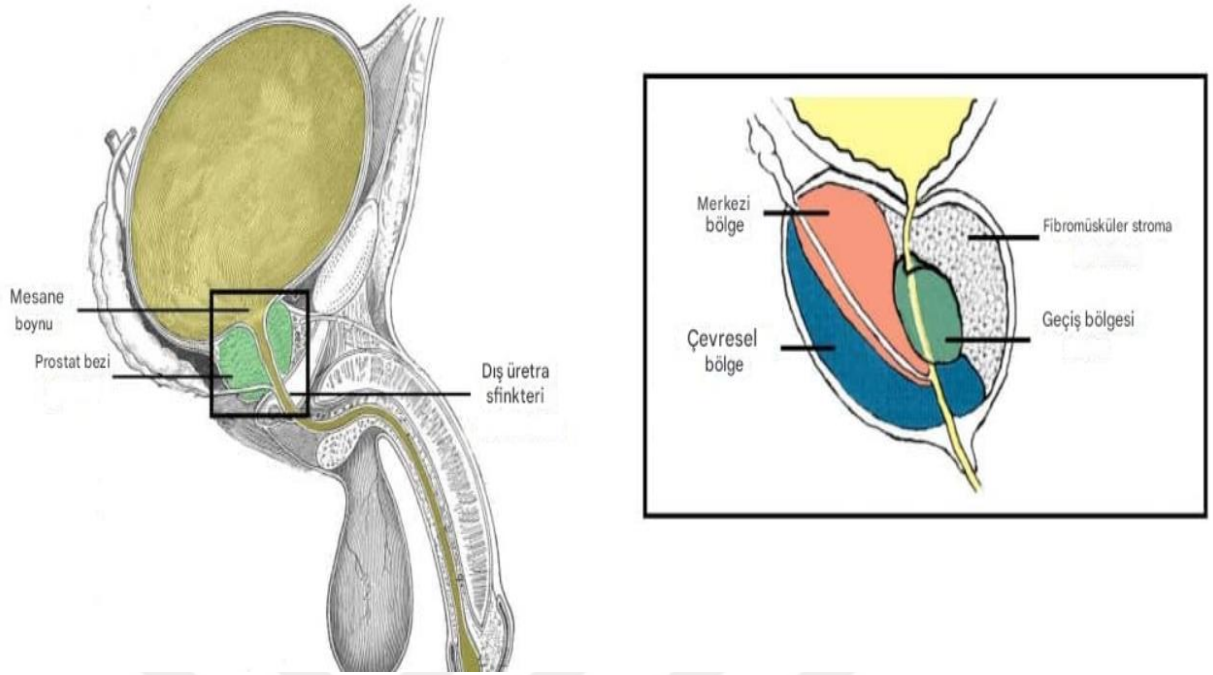
Bu işlem sonucunda ortaya çıkan apürinik/apirimidinik (AP) bölgeler, APE1 (apürinik/apirimidinik endonükleaz 1) tarafından tanınır ve bazsız lezyon kesilerek çıkartılır. Hasarlı bölge, DNA polimeraz β tarafından doldurulurken, XRCC1 (X-ray repair cross-complementing protein 1) bu süreçte DNA polimeraz ve DNA ligaz III gibi enzimleri stabilize eder ve yönlendirir. Bu koordinasyon, BER yolunun düzgün çalışması için hayati öneme sahiptir [9].

DNA hasarlarına karşı yanıt mekanizmalarını anlamaya yönelik klinik çalışmalar, hastalık süreçlerinin izlenmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu araştırmada, prostat kanseri hastalarında, BER mekanizmasında rol oynayan APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade düzeylerini, tümörlü ve normal dokularda tespit edeceğiz ve bu iki doku arasındaki gen ifade değişiklikleri karşılaştırılacak, ayrıca elde edilen verilerin hastaların klinik bilgileri ile ilişkilendirilecektir. Bulgularımızın DNA tamir mekanizmalarındaki bozuklukların prostat karsinogenez süreci ile ilişkili olduğunu ve çalışmalara olumlu bir yönden katkı sağlayabileceğini umuyoruz.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. Prostat Yapısı ve Fonksiyonları

Prostat bezi pelviste yer alan ceviz büyüklüğünde, kapsülle çevrelenen fibromüsküler ve glandüler yapıdadır ve salgılama yeteneğine sahip bir organdır (Şekil 2-1). Prostat, yaklaşık 20 gr ağırlığında ve 3 cm boyutunda olup, temel fonksiyonu seminal sıvının yaklaşık üçte birini üretmektir. Esas görevi sperm hücrelerini beslemek ve oluşacak yüksek pH ortamını alkali ortama çevirerek sperm hücrelerini korumaktır. Prostat bezinin en iyi şekilde çalışması için androjen (testosteron) uyarısı gereklidir [1]. Prostat bezi içerisinde, yaklaşık 50 adet tübulo alveolar yapıda küçük bez yapısının yer aldığı görülmektedir. Bu yapılar sekresyondan sorumlu özelleşmiş hücre topluluklarıdır. Bu hücre gruplarının genetik faktörler ya da çeşitli çevresel uyarılar sonrasında kontrolsüz şekilde büyümeye başlaması ve yayılması sonucunda prostat kanseri gelişmektedir [11]. Prostat bezinin temel fonksiyonu vajinanın asidik ortamında sperm için alkali bir solüsyon oluşturmaktır. Salgılanan bu sıvı, vajinanın asitliğini dengeleyerek spermin ömrünü uzatır. Böylelikle bir yumurtayı başarılı bir şekilde dölemek için sperme gerekli süreyi tanır. Diğer bir ifadeyle prostat bezi salgısı, vajendeki asidik ortamı nötralize ederek pH'ı düşürür. Böylelikle spermin canlı kalabilmesi için uygun bir ortam sağlamaktadır. Ayrıca prostat bezi salgısı, sperm hücrelerini besleyen çok sayıda protein ve enzim içerir. Bunlar arasında su, asit fosfataz ve amilaz gibi enzimlerin yanında prostat spesifik antijen (PSA), çeşitli elektrolitler ve plasminojen bulunmaktadır. Prostat bezi salgısının, seminal sıvıya ve sperme eklenmesiyle üretrada daha kolay itme kuvvetinde sağlanmaktadır.



Şekil 2-1: Prostatın anatomik pozisyonu ve bölgeleri

2.2. Prostat Patolojisi

Prostat patolojileri arasında konjenital malformasyonlar, inflamatuvar hastalıklar, benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri yer almaktadır [2]. Bu patolojiler arasında en yaygın ve ciddi olanı prostat adenokarsinomudur, ayrıca çeşitli benign ve malign durumlarda söz konusudur.

2.2.1. Konjenital Malformasyonlar

Prostatın konjenital anomalileri nadir görülmekle birlikte bu patolojiler agenezi (organın yokluğu), hipoplazi (gelişim eksikliği), konjenital kist ve ektopi (yanlış yerde bulunma) gibi durumları içerir. Bu anomaliler genellikle diğer ürogenital organlardaki konjenital sorunlarla birlikte ortaya çıkar. Örneğin, prostatik agenezi, 5-alfa redüktaz eksikliği, testiküler feminizasyon veya Prune Belly sendromu gibi durumlar ile birlikte görülebilir ve ambiguous genitalia, hipospadias ya da mesane ekzostrofisi gibi anomalilerle ilişkili olabilir. Konjenital prostat hipoplazisi, genellikle Prune Belly sendromuyla ilişkilendirilir ve genişlemiş bir prostatik üretraya neden olabilir. Nadir görülen prostatik ektopi ise mesane, üretra, seminal veziküller, epididim veya testiste bulunabilir [12, 13].

2.2.2. İnflamatuvar Hastalıklar

Prostatit, prostat bezinin iltihaplanmasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır ve pelvik ağrı, alt karın rahatsızlığı, idrar yapma güçlüğü ve erektil disfonksiyon gibi semptomlarla kendini gösterir. Dört ana türü vardır: akut bakteriyel prostatit, kronik bakteriyel prostatit, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (CP/CPPS) ve asemptomatik inflamatuvar prostatit. Tip III CP/CPPS en yaygın olanıdır ve prostatit vakalarının %90-95'ini oluşturur. Hastalığın nedeni enfeksiyonlar, immün bozukluklar, stres ve idrar reflüsü gibi faktörler olabilir [14, 15].

2.2.3. Benign Prostat Hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat bezinde benign (iyi huylu) dokuların aşırı büyümesi sonucu oluşan ve genellikle klinik semptomlarla karakterize edilen malign olmayan bir prostatik doku neoplazmidir. Bu durum, yaşlı erkeklerde sıklıkla görülen ve yaşam kalitesini etkileyebilen bir hastalıktır. BPH'nin gelişiminde etiyolojik faktörler arasında yaşlanma önemli bir yer tutmakla birlikte, özellikle androjenler, diğer hormonlar, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve genetik yatkınlık gibi unsurlar da önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda, çevresel etmenlerin ve yaşam tarzının, BPH gelişimine katkıda bulunduğu üzerine yapılan araştırmalar artış göstermiştir. Ayrıca, genetik faktörler ve ailevi geçişin de BPH'nin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etiyolojik faktörlerin bir arada etkisi, prostat bezindeki doku büyümesini tetikleyerek, idrar yolu semptomlarına ve prostatın fonksiyonel bozulmalarına yol açmaktadır [16, 17]. 50-60 yaş aralığındaki erkeklerin % 50'sinde, 80 yaş üzeri erkeklerde ise % 90'ında BPH tespit edildiği ifade edilmektedir. BPH'nin tanısal görüntülemesinde tercih edilen ultrasonografi, prostat hacmi ve morfolojisi için ilk tercih edilen yöntemdir. Multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (Mp-MRG), prostat kanser taraması, evrelendirilmesi ve takibinde yaygın olarak kullanılmakta olup, aynı zamanda son dönemlerde benign prostat hiperplazisinde tanı ve lokalizasyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [16]. BPH klinik bir sendrom olup alt üriner sistem semptomları, mesane çıkış obstrüksiyonu ve benign prostatik büyüme şeklinde 3 ana komponenti bulunmaktadır [18]. Progresif bir hastalık olarak kabul edilir ve prostattaki büyümenin potansiyel sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülür [16, 17].

BPH'nin tedavi yaklaşımında arasında alfa-blokerler ve 5-alfaredüktaz inhibitörleri gibi ilaçlar genellikle birinci basamak tedavi yaklaşımı olarak, Prostatektomi altın standarttır. Prostat 80 cm³ 'ten küçükse transüretral prostat rezeksiyonu veya daha büyük prostatlar için açık cerrahi müdahaleler tercih edilmektedir [19, 20]. BPH gelişimi için yaş dışındaki risk faktörleri arasında genetik faktörler, metabolik sendrom, diyabet, obezite, hipertansiyon, diyet, mikroorganizmalar, nörotransmitterler, inflamasyon, epitelyal ve stromal doku üzerindeki hücresel etkiler, yüksek düzeyde alkol tüketimi, cinsiyet hormonu seviyeleri ve fiziksel inaktivite yer almaktadır. Genel olarak, bu faktörler kombinasyon halinde ortaya çıkmaz, ancak bazı erkeklerde üst üste gelebilmektedir [19, 21, 22].

2.2.4. Prostat Kanseri

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesini içeren, vücudun diğer bölgelerine yayılabilen ve bağışıklık sisteminin gözetiminden kaçabilen heterojen bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır [23, 24]. Prostat kanseri moleküler düzeyde oldukça karmaşık bir patoloji göstermekte olup, bu alanda yapılan moleküler çalışmalar bu hastalığın gelişim ve ilerleme süreçlerindeki birçok mekanizmanın aydınlatılmasını sağlamıştır.

Prostat kanseri, prostat bezlerini oluşturan epitel hücrelerinin bir hastalığıdır ve dünya genelinde erkeklerde görülen tüm kanserlerin %29.3'ünü oluşturmaktadır. Prostat kanser risk faktörlerinden bilinen en önemlileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve diyetdir. Prostat kanseri, tanımlanan diğer kanser türlerinden daha kuvvetli şekilde yaş ile ilişkilidir [25]. Prostat kanseri vakalarının %80'i prostatın periferik bölgesinden kaynaklanmakta, geriye kalanın neredeyse tamamı transisyonal bölgeden kaynaklanmaktadır. İyi huylu prostat hiperplazisi ise neredeyse tamamen transisyonal bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Prostatın santral bölgesi ise atrofinin görüldü yeridir [26].

Prostat kanser gelişimini anlamaya çalışırken karşılaşılan en önemli zorluklardan biri, prostat tümörünün oluşumunu başlatan orijin hücrenin tanımlanmasıdır. Prostat gelişimi tomurcukların uzaması ve dallanması, luminal ve bazal epitel hücrelerinin farklılaşması, katı epitel kordonlarının kanalizasyonu, ve salgı hücrelerinin farklılaşması gibi ardışık aşamaları içermektedir [27]. Özellikle lüminal hücreler en yaygın prostat kanseri türü olan prostat adenokarsinomunun kökeni olarak kabul edilmektedir [28].

Prostat kanserinde karsinogenez, moleküler düzeyde bir dizi genetik ve epigenetik değişikliklerle ilerler. Bu süreçte, hücresel proliferasyon ve apoptoz arasındaki denge bozulur.

Prostat kanser gelişimi ile ilişki kurulan genler, özellikle androjen reseptörü (AR) sinyal yolunda ve testosteron metabolizmasında yer alan genlerdir. AR, testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) gibi androjen hormonlarına yanıt olarak hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenler. Prostat kanserinin en karakteristik özelliklerinden biri androjen reseptör sinyal yolunun aktivitesidir.

DHT gibi androjenler, AR'ye bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenler. Bu sinyal, hücre çoğalmasını ve diferansiyasyonunu artırarak tümör oluşumuna katkı sağlar. AR ile ilişkili TMPRSS2-ERG gen füzyonları, erken evre prostat kanserlerinde sık görülen somatik değişikliklerdendir ve hücre proliferasyonunu destekler. Özellikle metastatik evrelerde AR sinyali, düşük androjen seviyelerinde dahi etkisini sürdürebilir ve tedaviye direnç gelişimine yol açar. Bu mekanizma, prostat kanserinin ilerlemesi açısından kritik öneme sahiptir.

Androjen sinyalizasyonu ile uyarılan lipid sentezi, kanser hücrelerinin zar yapısının yenilenmesi ve hücre içi iletişimin sürdürülmesi için gereklidir. Aynı zamanda oksidatif fosforilasyon aracılığıyla enerji üretimi, kanser hücrelerinin yoğun enerji ihtiyacını karşılayarak hayatta kalmalarını sağlar.

Testosteron metabolizması ile ilişkili CYP17A1 ve SRD5A2 gibi genlerdeki değişiklikler de, androjen sinyal yolunu etkileyerek kanser riskini artırabilir. AR sinyal yolunun prostat kanserinde oynadığı bu çok yönlü rol, onu tedavi stratejilerinde hedef alınabilecek potansiyel bir unsur haline getirmektedir [29, 30].

Yeni nesil gen sekanslama (NGS) çalışmaları, AR'ye ek olarak DNA onarım ve PI3K/Akt/mTOR gibi sinyal yollarının da kanser gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermektedir [31].

Epigenetik değişikliklerin, prostat kanseri üzerindeki etkilerini ortaya koyan çalışmalar vardır. Özellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik düzenlemeler, prostat kanserin gelişiminde ve ilaç direncinin oluşumunda önemli rol oynar [32].

Prostat kanser gelişiminin moleküler patogenezinde sık görülen genetik değişiklikler arasında Protein tirozin fosfotaz ve tensin homoloğu (PTEN) kaybı, TP53 mutasyonları, MYC onkogen aktivasyonu ve Glutatyon S-transferaz P1 (GSTP1) geninin hipermetilasyonla inaktivasyonu yer alır. Bu mutasyonlar hücre döngüsü düzenini bozar, apoptozu baskılar ve tümör progresyonunu hızlandırır [29].

2.3. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde akciğer kanserinin ardından en sık görülen ikinci kanser türü olup, erkeklerdeki kanser vakalarının büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Dünya genelinde, erkeklerde teşhis edilen tüm kanser vakalarının yaklaşık %29.3'ünü prostat kanseri oluşturmaktadır. Prostat kanserinin görülme sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermekle birlikte, özellikle yaşlanan nüfus ve yaşam tarzındaki değişimlerle bu oranlar artma eğilimi göstermektedir. Prostat kanseri, küresel çapta erkeklerde kansere bağlı ölümlerin beşinci önde gelen nedeni olup, her 100.000 erkek başına 7.6 mortalite oranına sahiptir. Bu yüksek mortalite oranı, prostat kanserinin ileri evrede teşhis edilmesi ve tedaviye dirençli formlarının yaygınlığı ile ilişkilendirilmektedir. Prostat kanseri, tedavi ve takip süreçlerinde dikkat gerektiren hem bireysel hem de toplumsal düzeyde önemli sağlık sorunlarına yol açan bir hastalık olarak değerlendirilmektedir [1].

Hayat boyu prostat kanser görülme riski 8 kişide 1 ve prostat kanserinden ölüm riski de 37 kişide 1 olarak bildirilmektedir [33]. Batı ülkelerinde prostat kanseri insidansı her 100.000 kişide 70 ila 100 arasında değişirken, Türkiye'de bu oran daha düşük seyrederek her 100.000 kişide yaklaşık 35 olarak gözlemlenmiştir. Ayrıca, prostat kanseri Türkiye'de 40 yaş altındaki erkeklerde oldukça nadir görülmekte ve her 100.000 kişiden yalnızca biri 40 yaşından önce bu kansere yakalanmaktadır [34].

Dünya kanser araştırma fonu (World Cancer Research Fund) 2022 verilerine göre, dünya çapında her yıl yaklaşık 1.467.854 yeni prostat kanseri vakası tespit edilmekte ve bu vakaların yaklaşık 397.430 ölümle sonuçlanmaktadır [35]. Bu veriler, prostat kanserinin küresel sağlık açısından önemli bir tehdit oluşturduğunu ve mortalite oranının da yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde prostat kanseri insidansının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir; bu durum, hem kanser tarama programlarının daha sık uygulanması hem de yaşlı nüfusun daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki yüksek insidans oranları, erken teşhis oranlarını artırırken, aynı zamanda prostat kanseri tedavisi ve yönetimi konusunda daha fazla kaynak ayrılmasını da gerekli kılmaktadır.

Prostat kanseri insidansı Afrikalı Amerikalı erkeklerde Avrupalı ve Asyalı erkeklere göre sırasıyla iki ve üç kat daha yüksektir [36, 37]. Bu sonuç, diyet ve obezite gibi yaşam tarzlarının yanı sıra etnik/ırksal bir topluluk içindeki tarama modellerinden de etkilenebilir [37]. Prostat kanserinin Çinde görülme sıklığı Avrupa ve Amerika'ya göre daha düşük olmasına rağmen son yıllarda artış göstermektedir. Bunun nedeni yaşlanan nüfus, PSA ve yaşam tarzının değişmesi

gibi prostat kanseri tarama yöntemlerinin uygulanması olduğu düşünülmektedir [38]. Prostat kanserinin etiyolojisi, hem genetik hem çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimine dayanır. TMPRSS2:ERG füzyon geninin varlığı gibi genetik değişiklikler, prostat kanserinin gelişiminde önemli bir etken olarak kabul edilmektedir. TMPRSS2:ERG gen füzyonu, primer prostat kanserinde en sık görülen somatik değişik olup karsinogenezin erken evrelerinde rol oynar. Prostat kanserinde TMPRSS2:ERG durumuna göre etiyolojik farklılıkları vurgulayan yeni veriler ortaya çıkmaktadır [39]. Yapılan güncel bir sistematik derleme, bu genetik değişikliğe sahip olan tümörlerin, çevresel ve genetik risk faktörlerine duyarlılığının farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, tümörlerin moleküler özelliklerine göre kanserin gelişiminde değişik risk faktörlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, 8q24'te (MYC proto-onkogeninin yakınında) çeşitli tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP) çeşitli etnik gruplar arasında prostat kanseri duyarlılığı ile ilişkilendirildiği spesifik bir kromozomal lokus bulunmaktadır [37].

Erkek kardeşler, babalar ve ikizler arasında yapılan çalışmalar, ailede prostat kanseri öyküsünün prostat kanseri gelişme riskini önemli ölçüde artırabileceğini göstermiştir. Son genetik çalışmalar, Afrika kökenli Amerikalılar arasında daha önce gözlemlenen en yüksek prostat kanseri insidans oranlarının kısmen tümör belirteçlerine dayalı biyolojik farklılıklarla açıklanabileceğini ortaya koymuştur [40, 41].

Prostat kanseri, uzun bir süre herhangi bir belirti vermeden ilerleyebildiğinden, erken dönemde tespit edilmesi önem taşımaktadır. Günümüzde prostat kanseri tanısında dijital rektal muayene (DRM), serum PSA düzeyi ve prostat biyopsisi kullanılan temel yöntemlerdir [42]. PSA, prostat kanserinin önemli bir belirtecidir. Öyle ki prostat kanseri tanısında ilk aşama olarak PSA testi uygulanır. Yüksek olması ve diğer klinik belirtilerden sonar, prostat doku biyopsisi ile tanı konulur. Ayrıca; serbest ve toplam PSA değerleri, Prostat Sağlık İndeksi (PHI) puanlaması, PCA3 idrar testi, eksozom testi, genomik analizler ve '4K' skoru gibi pek çok testlerde kullanılmaktadır [43].

Prostat kanseri, klinik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır. Bazı hastalar hızlı progresyon ve metastaz ile agresif bir hastalık seyrine sahipken, diğer hastalar yavaş ilerleyen ve düşük progresyon eğilimi gösteren bir hastalık tablosu sergiler. Bu heterojenlik, tedavi kararlarının hastaya özgü olarak şekillendirilmesini gerektirir ve biyobelirteçlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşır [44].

2.4. Prostat Kanserinin Klinik bulgular

Hastalığın erken evrelerindeki bazı kişiler asemptomatiktir ve herhangi bir belirti veya semptom görülmebilir. Sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma veya ağrı, idrar akışının gecikme ve yavaşlaması gibi daha çok BPH ilişkili semptomlar olabileceği gibi idrarda veya menide kan gibi yakınmalar da görülebilir.

Prostat kanserinin ilk belirtileri metastazdan da kaynaklanabilir. Bölgesel pelvik lenf düğümleri ve kemikler, metastatik yayılımın en sık görüldüğü anatomik bölgelerdir. Hastalık prostat dışında diğer bölgelere geçerse kalça, sırt ve omuz ağrısı gibi belirtilerin yanı sıra aşırı kilo kaybı ve bitkinlik de gözlemlenebilir [45]. Hastalar omurga, kaburga, pelvis, femur ve omuz kemiklerindeki karsinomun sebep olduğu göğüs, bel, kalça, bacak ve omuz ağrılarıyla karşılaşabilirler. Çok nadir olarak kemiklerde metastatik yayılımdan dolayı patolojik kırıklar meydana gelebilir.

Hematolojik anormallikler ile metastatik prostat kanserinin ilişkisi nadirdir. Mevcudiyetinde anemi ile yaygın intravasküler koagülopati görülebilir [46]. Hastalığın son derece heterojen yapısı göz önüne alındığında, klinik riski doğru bir şekilde sınıflandırmak ve hastaya en uygun tedavi seçeneklerini sunabilmek için prognostik faktörlere ihtiyaç duyulur. PSA değeri ve türevleri gibi klinik faktörler ile hastalığın evresi ve Gleason derecelendirmesi gibi patolojik faktörler, prostat kanseri için iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan göstergelerdir.

2.4.1. Prostat Spesifik Antijen

PSA, prostat epitel hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir. PSA, serin proteazlar sınıfının kallikrein ailesine ait bir üyesidir ve insan kallikrein 3 olarak da bilinir. PSA seviyelerinin yüksekliği, prostat kanseri, prostatit gibi inflamatuvar durumlar veya benign prostat hiperplazisi gibi durumları gösterebilir. PSA düzeyinin yükselmesi genellikle prostat bezi ile kılcal damarlar arasındaki doku bariyerlerinin bozulması sonucu daha fazla PSA'nın dolaşıma salınmasından kaynaklanır. PSA testi 1986 yılında FDA tarafından prostat kanseri teşhisi konmuş erkeklerde progresyonu izlemek için onaylanmıştır [47]. 1994 yılında FDA, prostat kanserinin asemptomatik hastalarda tespiti için dijital rektal muayene (DRE) ile birlikte PSA testinin kullanımını onaylamıştır. PSA testinin yaygın olarak kullanılması ile birlikte erken evredeki prostat kanserlerinin tespit oranı artmış ve buna bağlı olarak prostat kanseri insidansında kayda değer bir düşüş olmuştur [48].

PSA, prostatik luminal epitel hücreleri tarafından üretilir ve semen koagülasyonunun düzenlenmesinde rol oynar. PSA yüksekliğinin hücresel bozulmalar nedeniyle olduğu düşünülmektedir. PSA hem serbest hem de kompleks formlarda dolaşımda bulunur. PSA, prostat kanserinin tanısında ve takibinde en yaygın kullanılan onkolojik biyobelirteçtir. PSA seviyesi, prostat kanserinin varlığı, evresi ve tedaviye yanıtı hakkında değerli bilgiler sunar.

PSA testinin geniş ölçekte uygulanmasının, 1990'larda gözlenen prostat kanser mortalitesindeki azalmanın %45-70'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Ancak PSA organa özgü olsa da kansere özgü değildir ve PSA düzeyinin yükselmesi BPH ve prostatit gibi iyi huylu durumlarda yükselebilir. Bu nedenle, PSA taraması iyi huylu prostatlarda gereksiz biyopsilere, hafif hastalıkların gereksiz aşırı tedavisine yol açabilir. Diğer yandan normal PSA'ya sahip bazı erkeklerde prostat kanseri açısından atlanmış tanılara da yol açabilir. PSA'nın kullanıma girmesi, prostat kanseri tespiti ve tedavisi alanında devrim yaratmış olsa da, daha yeni biyobelirteçler prostat kanserinin klinik bakım ve teşhis sürecini daha net hale getirebilir. [49]

2.5. Prostat Kanserinin Histopatolojisi ve Heterojenitesi

Prostat adenokarsinomu, genişlemiş bir çekirdek ve nükleol, bazal hücrelerin kaybı ve lüminal hücre farklılaşmasının kaybını yansıtan düzensiz glandüler yapılar ile karakterizedir. Önce bazal hücre tabakasının yapısı bozulur, ardından epitel hücrelerinin çoğalması artar ve sonunda tüm bezi kaplar. Histopatolojik olarak prostat kanserlerinin %95'ten fazlası adenokarsinomdur. Adenokarsinom dışındaki tümörler ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli tümörler, nöroendokrin tümörler ve mezenşimal tümörlerdir [50]. Prostat adenokarsinomlarda kötü huylu histopatoloji şiddeti ilk kez Donald F. Gleason tarafından tanımlanan Gleason derecelendirme ve skorelama sistemi ile tanımlanmıştır. En sık iki derecenin toplamı skor olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde bu skorlar klinik ile daha yüksek ilişki gösteren ISUP (International Society of Urological Pathology) dereceleri olarak tanımlanmaktadır.

2.6. Prostat Kanseri Prognozu

Prostat kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen kanser türü olmasına rağmen, hastaların çoğu hastalıktan ölmemektedir. En yaygın kullanılan biyobelirteç olan PSA taraması, erken teşhiste

devrim yaratarak hastalığın ileri evreler gitmesini önleyici bir rol oynamıştır. Bununla birlikte, PSA'nın doğal sınırlamaları göz önüne alındığında, erken teşhisini ve hastalığın doğru risk sınıflandırmasını kolaylaştırmak için ek teşhis ve prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Serum, idrar ve doku bazlı biyobelirteçler, klinik takip süreçlerine daha fazla dahil edilmektedir. Ancak bunların en etkili şekilde nasıl kullanılacağı konusunda hala sınırlı bir görüş vardır. PSA yüksekliğine veya anormal DRE'ye veya her ikisine birden dayanan prostat kanser şüphesi olan kişiler için prostat biyopsisinin değerlendirilmesi gerekir. Klinik kılavuzlara göre, biyopsiye devam etme kararı, multiparametrik MRG (mpMRI) veya moleküler biyobelirteçler ile desteklenebilir. Prostat biyopsisi ile kanser tanısının konmasından sonra kullanılabilecek çeşitli biyobelirteçler, kanserin sınıflandırılmasını, tedavi düzeyini ve yoğunluğunu belirlemeyi kolaylaştırabilir [49].

Prostat kanseri, moleküler düzeyde oldukça heterojen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Tümör genomiklerinin değerlendirilmesi, çok sayıda somatik değişikliği ortaya koymuştur. Bu somatik değişikliklerin çoğunun, kanserin klinik ilerleme süreçleri ile ilişkili olduğu ispatlanmış ve umut verici prognostik biyobelirteçler olarak gösterilmiştir.

PTEN, tümör baskılayıcı gendir ve prostat kanserinde yaygın olarak delesyon veya epigenetik susturulma ile ifade düzeyi düşmüştür. PTEN kaybının prostatektomi sonrası artan biyokimyasal nüks riski ile ilişkili olduğu ve konservatif veya cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda PTEN'in prostat kanserine özgü ölümün bağımsız bir prognostik göstergesi olabileceği ifade edilmiştir [51].

GSTP1 gen ekspresyonunun kaybı, insan prostat karsinomlarında ve yüksek dereceli PIN (Prostat intraepiteryal neoplazi) lezyonlarının yaklaşık %70'inde gözlenmekte olup PCa'da en sık meydana gelen genetik bozukluktur [52]. GSTP1 ekspresyonunun kaybı, oksidatif stres kaynaklı DNA hasarına duyarlılıklarını artmaktadır [53]. Prostat kanserinde GSTP1 ekspresyonunun aşağı regülasyonu, erken teşhis ve prognoz için yararlı bir biyobelirteç olabilmektedir.

NKX3.1 geni, 8. kromozomun 8p21 bölgesinde yer alır ve normal prostat gelişiminde önemli bir rol oynar. Fizyolojik olarak, NKX3.1, glandüler yapıların oluşumundan önce yeni prostat epitelinin gelişiminde görev alır. NKX3.1'in eksikliği ise kusurlu prostat gelişimine yol açar. NKX3.1, topoizomerez 1 ile etkileşim yoluyla transkripsiyon kaynaklı DNA hasarının

onarımını sağlamaktadır [54]. NKX3.1, kanser başlangıcını baskılayabilecek bir mekanizma olarak oksidatif hasara karşı koruma sağlar. Erişkin bireylerde prostat dokusunda yüksek seviyelerde ekspresyon gösterirken, prostat kanseri gelişimi sırasında NKX3.1 ekspresyonu belirgin şekilde azalır. Bu azalma, kanserin ilerlemesiyle ilişkili bir durumdur [55]. Ayrıca NKX3.1 delesyonu PTEN ve p27 kaybı ile birlikte prostat kanseri gelişim hızını arttırmaktadır [56].

2.7. Tanı ve Teşhis

50 yaş ve üzeri erkeklerde veya ailesinde prostat kanseri öyküsü bulunan 45 yaş ve üzeri erkeklerde prostat kanser riski artmaktadır. Ailevi yatkınlık, genetik faktörlerin yanı sıra yaşın da prostat kanseri gelişiminde önemli bir rol oynadığını gösteren önemli bir faktördür[57]. Klinik değerlendirmelere göre, 40 yaşında PSA değeri 1 ng/mL üzeri olanlar ve 60 yaşında PSA değeri 2 ng/mL üzeri olanların prostat kanserine bağlı ölüm riski artmaktadır [58, 59].

Prostat kanseri açısından erken tanı için PSA testi ve DRE yapılır. Anormal bir rektal muayene veya yüksek PSA değeri, prostat biyopsisi için endikasyon oluşturur. Anormal rektal muayene bulguları ile prostat kanseri riski %5-30 arasında değişir. Prostat kanseri şüphesi genellikle DRE sonucu ve PSA değerine dayanır. Histopatolojik tanı ise, şüpheli rektal muayene veya yüksek PSA mevcudiyetinde yapılan prostat biyopsisi ile veya işeme yakınmaları sonucu yapılan transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) ile veya açık prostatektomi ameliyatlarında alınan doku örneklerinin değerlendirilmesi ile konur. Prostat biyopsisinde, transrektal veya perineal yolla, ultrasonografi eşliğinde Tru-Cut iğne biyopsisi ile toplam 10-12 odaktan numune alınır. Histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı alan hastalar, risk gruplarına göre prostat multi-parametrik MRI, abdominopelvik kesit görüntüleme ve kemik metastaz taraması gibi görüntüleme tetkikleri ile ayrıca değerlendirilir. Bu değerlendirme ile klinik TNM (Tumour, Node, Metastasis) sınıflaması yapılır [60].

PSA testi, asemptomatik prostat kanser vakalarının tespit edilmesinde yaygın olarak kullanılan ucuz ve etkili bir testtir. PSA testinin yaygın olarak kullanılması, dünyada prostat kanser insidansında hızlı bir artışa yol açmıştır. BPH nedeniyle PSA'nın normalde yaşla birlikte yükselmesi beklenir. 4-10 ng/mL'lik bir PSA seviyesi sınırda kabul edilir ve yaklaşık %25 prostat kanser riskine işaret eder. PSA > 10 ng/mL ise %50'den fazla riskle ilişkilidir. PSA testi, hastalığın daha erken tespit edilmesini sağlayarak, prostat kanseri açısından sağkalım oranlarını

önemli ölçüde iyileştirmiş ve dolayısı ile metastazdan önce rezeksiyon ve lokal tedaviye izin vermiştir [61].

Bununla birlikte, PSA testinin dezavantajları da vardır. 10 yıllık bir değerlendirmede, PSA test sonuçlarına göre erkeklerin %15'inin kanser açısından yanlış pozitif değerlendirilmesiyle biyopsi gibi gereksiz ve invaziv tanı prosedürlerine maruz kalmalarına neden olduğu bulunmuştur [62]. Pozitif PSA testini, biyopsi uygulaması takit eder. Prostat biyopsi işleminin devamında hastaneye yatışla sonuçlanma olasılığı yaklaşık %1'dir. Trans-rektal ultrason ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI), biyopsiye rehberlik etmek ve tanı için prostat boyutunu ölçmek için kullanılır. Biyopsi sonucu pozitif ise, kanserin niteliği Gleason Skoru ile derecelendirilir. Decipher, Oncotype DX Prostate, Prolaris veya ProMark gibi yakın zamanda onaylanmış moleküler biyobelirteçlerin kullanımı, düşük riskli hastalık için NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzları tarafından önerilmekte iken Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) veya Amerikan Üroloji Derneği (AUA) tarafından önerilmemektedir [63].

Prostat kanseri tedavi yaklaşımları, hastalığın evresine, lokalize olmasına ve risk grubuna göre aktif izleme, radikal prostatektomi, lenf nodu disseksiyonu, radyoterapi, hormonoterapi ve kemoterapi gibi yöntemlerin kullanılmasına dayanır [60].

2.7.1. GLEASON Değeri

Prostat kanseri Gleason derecelendirme sistemi 1960'ların sonunda geliştirilmiştir. 1980'lerin sonunda, prostat kanseri için standart patolojik derecelendirme sistemi haline gelmiştir [64]. Gleason skoru yoruma tabidir ve bireysel patologlar değerlendirmelerinde farklılık gösterir. Gleason derecesi, öncelikle tümör içindeki kötü huylu hücrelerin yapısını veya düzeninin yanı sıra farklılaşma derecesi gibi diğer faktörlere dayanır. Prostat bir bez olduğundan, mikroskopik görünüm ne kadar az glandüler olursa, Gleason derecesi o kadar yüksek olur ve 1'den maksimum 5'e kadar değişir. Gleason derecesi 1 olan bir prostat neredeyse normal görünürken, Gleason derecesi 5 olan bir prostat hiçbir glandüler özellik göstermez [65].

Gleason Skoru, her zaman iki sayının toplamından oluşur. Bu iki sayı, kanser hücrelerinin en yaygın görülen yapısının derecesi ve bir sonraki en yaygın modelin derecesinin birleşimidir. Yalnızca bir Gleason derecesi varsa, bu sayı ikiyle çarpılır. Genellikle, bu skor 3+4=7 şeklinde yazılır. Bu örnekte, baskın derecelendirme paterni 3, ikincil derecelendirme paterni ise 4'tür ve toplam Gleason Skoru 7'dir. Gleason Skoru 6'dan düşük olan kanserler genellikle daha az

agresif, indolent (yavaş ilerleyen) kanserleri işaret eder. 8 veya daha yüksek skorlar ise genellikle daha kötü prognoz gösteren, kötü diferansiye tümörlerle ilişkilidir [66, 67].

Gleason skorları aynı zamanda daha yaygın kullanılan grade gruplarına da uyarlanabilmektedir [68]:

Gleason skor $\leq 6 \rightarrow$ “Grade” Grup 1

Gleason skor $3+4=7 \rightarrow$ “Grade” Grup 2

Gleason skor $4+3=7 \rightarrow$ “Grade” Grup 3

Gleason skor 8 ($3+5$, $5+3$, $4+4$) $\rightarrow$ “Grade” Grup 4

Gleason skor 9 ($4+5$, $5+4$) ve 10 $\rightarrow$ “Grade” Grup 5

2.7.2. Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PIRADS) Değeri

2012 yılında, prostat MR (Manyetik Rezonans) yorumlanmasını ve raporlanmasını standartlaştırmak için PIRADS oluşturulmuştur [69]. Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği tarafından PIRADS versiyon 1'in ilk kez tanıtılmasından bu yana, araştırmacılar prostat kanserini lokalize etmede, risk gruplarını sınıflandırmada ve biyopsi için hedef belirlemede PIRADS'ı yaygın olarak kullanmışlardır [69-73].

PIRADS sistemi, mpMRI bulgularına dayanarak klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığını değerlendirmek için 1 ile 5 arasında puanlarla sınıflandırılır. Skorlar aşağıdaki gibi tanımlanır:

- PIRADS 1: Klinik olarak anlamlı kanser olasılığı çok düşüktür.
- PIRADS 2: Düşük olasılık.
- PIRADS 3: Orta olasılık.
- PIRADS 4: Yüksek olasılık.
- PIRADS 5: Çok yüksek klinik olarak anlamlı kanser olasılığı.

Bu skora, standartlaştırılmış MRG değerlendirmelerine dayalı olarak kanser olasılığını göstererek klinik karar verme sürecine yardımcı olur [74].

2.7.3. Rektal Tüşe Nodül varlığı

Rektal muayene sırasında prostat üzerinde nodül tespit edilmesi, prostat kanserinin erken bir belirtisi olabilir, ancak her nodül kanser anlamına gelmez. Prostat üzerindeki nodüller, BPH, prostatit gibi diğer benign durumlarla da ilişkili olabilir. Bununla birlikte, kanserli nodüller genellikle daha sert ve düzensiz yüzeyli olarak hissedilir ve bu özellikleriyle prostatın diğer alanlarından farklıdır. Prostat kanseri riskini değerlendirmek amacıyla rektal muayeneye ek olarak, PSA testi ve mpMRI gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Rektal muayene, semptomatik vakalarda hâlâ önerilse de, tek başına kesin bir tanı yöntemi olarak güvenilir değildir ve diğer tanısal araçlarla desteklenmelidir [75].

2.8. Tedavi ve Yönetim

Yeni terapötiklerin keşfi, NGS kullanımı, gelişmiş fonksiyonel görüntüleme sistemlerinin kullanımı sayesinde prostat kanserinin terapötik gidişatı sürekli olarak gelişmektedir. Lokalize hastalık için kesin tedavi radikal prostatektomi ve/veya radyoterapi olabilir. Ürologlar radikal prostatektomi sırasında genellikle tümör yayılımını değerlendirmek için sentinel lenf düğümlerini araştırarak çıkartırlar. Lenf düğümleri iğne biyopsisi yoluyla da değerlendirilebilir. Düşük veya orta riskli prostat kanseri olan ve yaşam beklentisi 10 yıldan az olan hastalar için, agresif tedaviler yerine genellikle sadece gözlem veya dikkatli takip tercih edilir.

Bu yaklaşım, hastaların tedaviye bağlı yan etkilerden kaçınmalarını sağlarken, hastalığın izlenmesini mümkün kılar. Robotik veya laparoskopik prostatektomi, açık cerrahiye kıyasla eşdeğer etkinlik gösterirken, daha az kan kaybı ve daha az intraoperatif komplikasyon riskiyle ilişkilidir. Bu minimal invaziv yöntemler, hastaların iyileşme sürecini hızlandırır ve hastanede kalış süresini kısaltır [76, 77]. Eksternal ışın radyoterapisi düşük riskli veya uygun orta riskli hastalarda monoterapi olarak kullanılır ve bu yöntem riskli hastaların yanı sıra prostatektomi sonrası yüksek riskli hastalar için adjuvan bir tedavi yöntemidir [78].

Prostat kanserinin başlaması ve hastalığın ilerlemesi AR sinyal sistemi ile ilişkilidir [79]. Prostat kanserinin hormona duyarlı bir kanser olmasından dolayı, androjen bloke eden ajanların kullanımı “androjen eksikliği tedavisi (ADT)” prostat kanseri tedavisinde standart bir yöntem haline gelmiştir. ADT’nin 75 yaşın üzerindeki ilerlemiş hastalığı olan hastalar için etkili bir tedavi olduğu bilinmektedir [80]. Ancak prostat kanser hücreleri zamanla ADT’ye karşı direnç

geliştirmiş ve bu durum dirençli prostat kanserine veya metastatic dirençli prostat kanserine yol açmıştır [81].

DNA hasar onarımında germ hattı defekti olan mCRPC (kastrasyona dirençli prostat kanseri) hastalarının AR hedefli tedaviye azalmış bir yanıt gösterdiği tespit edilmiştir [82]. BRCA veya ATM (Ataksi Telenjiektazi Mutated) mutasyonları olan erkeklerde, mutasyonları olmayanlara kıyasla abirateron veya enzalutamid gibi ikinci nesil ilaçların kullanımı ADT'ye yol açmadığı ve daha iyi bir yanıt oluşturduğu bildirmiştir [83]. Dolayısıyla, kanserli hastalardaki DNA onarımı ile ilgili genlerdeki mutasyon mevcudiyeti terapötik stratejiler üzerinde etkisi olabilir. Bu hastalar olaparib, rucaparib, niraparib ve telazoparib gibi pol (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörlerinden potansiyel olarak daha fazla faydalanmaktadır [84, 85].

2.9. Kalıtsal Prostat Kanseri ve Genetiği

Kalıtsal prostat kanseri (HPCa), erkeklerde herhangi bir büyük kanser türü arasında en yüksek kalıtım derecesine sahip olan kanserdir. Sporadik vakalarla karşılaştırıldığında, HPCa, erken yaş başlangıcı, agresif hastalık ilerlemesi ve lokal olarak ileri evre ile karakterizedir. Ayrıca, HPCa'lı erkeklerin ameliyattan sonra nüks riski daha yüksekken, HPCa ile sporadik prostat kanseri arasında genel sağkalım açısından çok fazla fark yoktur. Ailede prostat kanseri öyküsü, yaş, ırk, etnik köken ve çevresel faktörlerle karşılaştırıldığında en önemli risk faktörleri arasındadır. Kalıtsal faktörlere bağlı prostat kanser oranının %5-15 olduğu tahmin edilmektedir [82].

HPCa otozomal dominant kalıtım gösteren gen mutasyonlarına bağlıdır ve erken başlangıç ile karakterizedir[85]. Heidegger ve arkadaşları, yüksek riskli duyarlılık alellerine sahip prostat kanseri vakalarının toplam oranının, 55 yaş altı tanı almış erkekler için %43, 85 yaş ve üzeri erkekler için %9 olduğunu bildirmiştir. Bu durum, genetik yatkınlığın prostat kanseri riskini daha genç yaşlarda daha fazla etkilediğini, ancak yaş ilerledikçe genetik faktörlerin rolünün azaldığını göstermektedir [85].

Kalıtsal yatkınlık prostat kanseri için güçlü risk faktörü olarak kabul edilmekte olup klinik olarak önemli bir bulgudur. Bu konuda yapılan çalışmalar, bu duyarlılığın ardındaki genetik mekanizmanın karmaşık olduğunu ortaya çıkarmıştır[86]. Ailede prostat kanserinden etkilenen birinci derece akrabalarından birey sayısı arttıkça prostat kanseri gelişme riski artmaktadır [87]. Bununla birlikte, sadece erkek akrabalarda görülen prostat kanseri değil, aynı zamanda ailedeki

kadın bireylerde görülen meme ve yumurtalık kanserlerine yüksek yatkınlık da erkek bireylerde prostat kanseri riskini artırmaktadır. Bu durum, genetik faktörlerin ve ailenin genel kanser geçmişinin, prostat kanseri riskini etkileyen önemli bir rol oynadığını göstermektedir[88].

Prostat kanseri, hastalığın erken evrelerinde genellikle asemptomatik olduğu için, erken teşhis için bireyselleştirilmiş bir yaklaşım geliştirmek kritik öneme sahiptir. Zaman içinde, HPCa için yaklaşık 170 duyarlılık lokusu genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile tanımlanmıştır. Bu çalışmalar, genetik yatkınlığın daha iyi anlaşılmasını ve risk değerlendirmesinin geliştirilmesini sağlamaktadır.

Kalıtsal prostat kanserinde, ELAC2, RNASEL, MSR1, NSB1, HOXB13, MMR, CHEK2, PALB2, BRCA1-2 ve ATM genlerindeki mutasyonlar öne çıkmaktadır. Bu genler, DNA onarımı ve hücre döngüsü kontrolleriyle ilişkili olup kanser gelişim riskini artırmaktadır. Özellikle BRCA1/2 mutasyonları, ailesinde meme ve over kanseri öyküsü bulunan erkeklerde, prostat kanseri riskini önemli ölçüde artırır [31]. Diğer yandan, bu mutasyonlara sahip hastalar, PARP inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavilere daha iyi yanıt vermektedir.

Prostat kanser risk genleri arasında en kritik olan bölge, 8q24 bölgesidir. Bu bölgede bulunan MYC proto-onkogeni prostat kanserinin gelişiminde önemli bir rol oynar. 8q24 bölgesindeki SNP'ler sık görüldüğü için, bu bölge prostat kanseri risk faktörlerinin başında yer almaktadır. Bu genetik varyasyonlar, hastaların kanser gelişimi açısından daha yüksek risk taşımasına neden olabilir ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları için önemli bir biyomarker olarak değerlendirilebilir [89].

2.10. Sporadik Prostat Kanseri ve Genetiği

Sporadik prostat kanseri, ailevi veya kalıtsal bir geçmişi olmayan, çevresel faktörler ve somatik genetik değişikliklerle gelişen prostat kanseridir. Prostat kanser gelişiminde rol oynayan moleküler yolların çoğunluğunun (%85) sporadik olduğu ispatlanmıştır. Bu doğrultuda, tümör supresör genlerin ve onkogenlerin, prostat kanserinin gelişmesi, ilerlemesi ve androjenden bağımsız fenotiplerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynadıkları gösterilmiştir [89]. Tümör supresörler olarak rol oynayan DNA tamir mekanizmasındaki mutasyonlarında prostat kanser gelişimindeki rolü gösterilmiştir. Epigenetik değişikliklerinde prostat kanser gelişiminde önemli rol ynadıkları gösterilmiştir. Prostat kanser gelişimi ile ilgili en sık değişikliğe uğrayan genler; ERG (ETS-related gene), SPOP (speckle-type POZ protein), TP53,

WNT (Wnt/ β -katenin) yolağı genleri, APC (adenomatous polyposis coli), PTEN, GSTP1, ve Androgen Receptor (AR) genleridir. Bu genomik değişiklikler, prostat kanserinin başlangıcını yönlendiren anahtar faktörler olarak tanımlanmış ve kanserin gelişiminde kritik rol oynadıkları gösterilmiştir [31, 81, 90, 91].

ERG, ETS (erythroblast transformation-specific) ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür ve PIN gibi öncül lezyonların invazif kanserlere dönüşümünde rol oynar. Prostat kanserinde TMPRSS2-ERG füzyonu, AR aktivitesiyle ERG geninin aşırı ekspresyonuna yol açarak hücre büyümesini ve kanserin ilerlemesini destekler. Bu füzyon, DNA hasar onarım mekanizmalarını, özellikle homolog rekombinasyonu bozarak, hücreleri DNA hasarına karşı daha savunmasız hale getirir. ERG'nin fosforilasyonu, gen ekspresyonunu artırarak tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını teşvik eder. TMPRSS2-ERG füzyonu genellikle kromozom 21'deki interstisyel delesyonlarla oluşur ve prostat hücrelerinin genetik yapısını değiştirerek invaziv özelliklerini güçlendirir [92-94].

SPOP, prostat kanseri ve diğer bazı kanserlerde mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı bir gendir. Bu mutasyonlar, genellikle SPOP'un substrat bağlama bölgesinde meydana gelir. Bu bölge, SPOP'un hedef proteinleri tanıyıp, yıkılmalarını sağlamasında kritik rol oynayan bir bölgedir. SPOP, proteazom yolu ile onkojenik proteinlerin yıkımını düzenler; ancak mutasyonlar, bu işlevi bozar ve özellikle AR ve BRD4 (Bromodomain Containing 4) gibi onkojenik proteinlerin yıkımını engeller. Sonuçta, hücre proliferasyonu ve kanser gelişimi artar. SPOP mutasyonları genellikle somatik mutasyonlar olup, kromozom 17'nin 17q21.33 bölgesinde yer alır. Bu değişiklikler, genetik dengesizliklere yol açarak prostat kanserinin ilerlemesine katkı sağlar.

Prostat kanserinde, SPOP mutasyonları hastaların yaklaşık %10-15'inde görülür ve genellikle TMPRSS2-ERG füzyonundan bağımsız tümörlerde tespit edilir. Bu mutasyonlar, kanserin farklı bir alt tipini tanımlar ve tedavi seçeneklerini etkileyebilir [95-97].

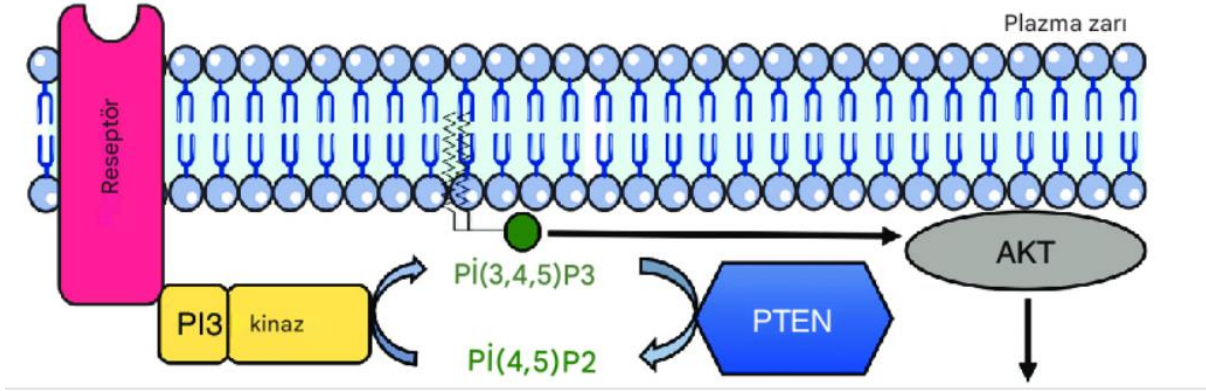
Sporadik prostat kanserinde TP53 genindeki mutasyonlar, tümör baskılayıcı protein olan p53'ün işlevini kaybetmesine yol açar. TP53 genindeki mutasyonlar genellikle somatik mutasyonlardır ve çoğunlukla p53'ün DNA bağlayıcı bölgesinde meydana gelir. Bu mutasyonlar, p53'ün tümör baskılayıcı rolünü bozarak, hücre döngüsünün kontrolünü, DNA onarımını ve apoptoz mekanizmalarını düzenleme yeteneğini engeller. TP53'teki en yaygın mutasyon türleri, nokta mutasyonlar ve missense mutasyonlar olup, bu mutasyonlar genellikle

p53'ün DNA'ya bağlanmasını engelleyen belirli hotspot kodonlarında (örneğin, R175, R248, R273) meydana gelir. Bu değişiklikler, p53'ün ilgili genlerin etkinliğini düzenleme kapasitesini kaybetmesine neden olur, bu da prostat kanserinin ilerlemesine katkı sağlar [98, 99].

WNT genleri, hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını düzenleyen önemli bir gen ailesine aittir. WNT geninin sporadik prostat kanserindeki etkisi genellikle Wnt/ β -catenin sinyal yolunun anormal aktivasyonu ile ilişkilidir. Mutasyonlar genellikle WNT yolundaki genlerde (örneğin APC ve CTNNB1) görülür ve hücresel büyüme, farklılaşma ve apoptoz üzerinde etkili olur. CTNNB1 genindeki mutasyonlar genellikle aktivasyon mutasyonlarıdır ve β -catenin'in yıkımını engelleyerek Wnt sinyal yolunun aşırı aktif hale gelmesine neden olur [100, 101].

Tümör süpresör bir gen olan APC, WNT sinyal yolunun antogonisti olarak rol oynar. APC genindeki inaktivasyon mutasyonları ise, WNT- β -catenin'in düzenlenmesini bozarak bu yolağın kronik aktivasyonunu sağlar. APC gibi WNT sinyal yolunu düzenleyen antagonist genlerin (ör. sFRP ve DKK ailesi) promotör bölgelerinde DNA metilasyonu sık görülür. Bu epigenetik değişiklikler, Wnt sinyal yolunun aşırı aktivasyonuna yol açarak tümör gelişimini destekler. Ayrıca, prostat kanserinde gen ekspresyonunu düzenleyen diğer epigenetik mekanizmalarında (ör. histon modifikasyonları) WNT yolunu değiştirdiği gösterilmiştir [102]. PTEN geni, kanser gelişimiyle yakından ilişkili bir tümör baskılayıcı genidir. Normalde PTEN, PI3K-Akt yolunu inhibe ederek hücre büyümesini baskılar (Şekil 2-2). Prostat kanseri ile ilişkili diğer bir mutasyon, PIK3/Akt yolağının negatif düzenleyicisi olan kromozom 10q23.3 üzerine yerleşik PTEN geninin kaybına yol açan mutasyonlardır. PTEN mutasyonları, genellikle somatik mutasyonlar şeklinde ortaya çıkar. Bu mutasyon sıklığı, %60 olarak bildirilmiştir.

PTEN'in kaybı, PIK3/Akt yolunun aşırı aktive olmasına neden olur ve bu da hücrelerin büyümesini, hayatta kalmasını ve proliferasyonunu artırarak, kanser hücrelerinde genellikle genetik instabiliteye ve hücreler arası iletişimin bozulmasına yol açar [103, 104]. PTEN ile ilişkili mutasyonlar, proteinin fosfataz aktivitesini kaybetmesine yol açar. Bu durum, hücre döngü kontrolünün kaybolmasına ve hücrelerin aşırı büyümesine neden olur. PTEN mutasyonları, missense, delesyon ve insersiyon gibi çeşitli biçimlerde görülebilir. Prostat kanserinde PTEN kayıpları, klinik olarak yüksek Gleason dereceleri ve TMPRSS2-ERG füzyonları, androjen uyarana duyarsız hale gelmiş ve metastatic durum ile ilişkilendirilmiştir [91, 105-107].



Şekil 2-2: PIK3/Akt yolağı [108].

GSTP1 geni, 11. kromozomun kısa kolunda (11q13.2) yer alır ve glutatyon S-transferaz (GST) ailesine ait önemli bir detoksifikasyon enzimini kodlar. GSTP1, hücreleri oksidatif stres ve toksik maddelere karşı korur. Bu genin işlev kaybı, DNA hasarına, hücresel savunmanın zayıflamasına ve kontrolsüz hücre büyümesine neden olur. GSTP1 geninde görülen mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler, (özellikle promotör hipermetilasyonu), proteinin fonksiyonu bozar. Hipermetilasyon, GSTP1 ekspresyonunun susturulmasına yol açarak prostat, karaciğer ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin gelişimini destekler. Nadiren görülen GSTP1 mutasyonları da genin detoksifikasyon işlevini bozarak, hücresel hasarları ve kanserojenik süreçleri artırır [53, 109, 110].

AR geni, X kromozomunun uzun kolunda, Xq12'de yer alır. AR geninde çeşitli mutasyonlar, amplifikasyonlar ve yapısal yeniden düzenlemeler, kanser gelişiminde kritik etkilere sahiptir. Ligand bağlanma bölgesindeki nokta mutasyonlar, AR'nin androjenler dışındaki steroidler veya antiandrojenler tarafından da aktive edilmesine neden olabilir. Örneğin, T878A, H875Y ve L702H mutasyonları prostat kanseri hücrelerinde sıkça gözlemlenmiştir [111, 112].

Epigenetik değişiklikler, kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Prostat kanserinde histon deasetilaz (HDAC), histon metiltransferaz (HMT) ve epigenetic süreç ile ilişkili mikroRNA (miRNA) genlerinin ekspresyonundaki değişikliklerin sonucu olarak, histon modifikasyonlarının ve DNA metilasyonlarının seviyelerinde değişimler gözlenmiştir [113].

En yaygın epigenetik değişiklikler arasında DNA metilasyonu, histon lizin metilasyonu ve demetilasyonu, histon lizin asetilasyonu ve deasetilasyonu yer alır [114].

2.11. DNA Mutasyonları ve Hasar Yanıtı

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olan genetik değişikliklerden kaynaklanır. Kansinogenez ile ilişkili mutasyonlar, DNA replikasyon hatalarından veya dış etkenlerin DNA’da oluşturdıkları değişikliklerden meydana gelir. Bu hatalar, DNA onarım mekanizmaları tarafından tamir edilmez ise kalıcı hale gelerek, meydana geldikleri bölgelerin önemine göre karsinogenez ile ilgili patogeneze katkıda bulunurlar. Hücreler, mutasyonların yol açacağı olumsuz durumu önlemek için DNA hasar yanıtı (DDR) olarak bilinen bir biyokimyasal yolak ağı geliştirmiştir. DDR genom stabilitesini sağlamada önemli bir rol oynar ve bu sinyal yolağındaki kusurlar karsinogenez ve tümör progresyonu ile yüksek oranda ilişkilidir [115].

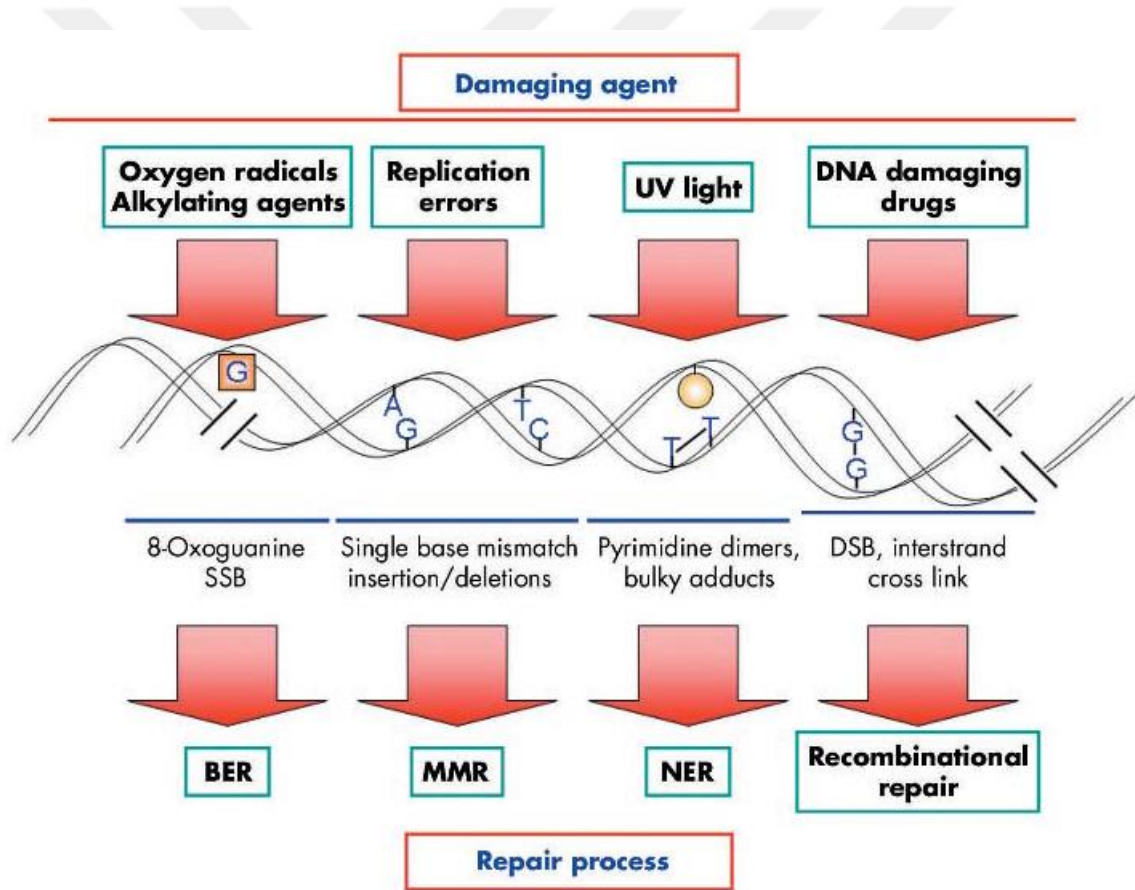
DDR hasarın tespitini, hücre döngüsü kontrol noktalarının aktivasyonunu, DNA tamirini ve diğer hücresel yanıtları kapsar. DDR faktörlerini kodlayan genler, kanserlerde sıklıkla mutasyona uğrarlar. Bu durum tümörün büyüme, metastaz yapma ve tedavilere yanıt vermeme gibi özelliklerine katkıda bulunarak genomik kararsızlığa neden olur[115]. DDR yolları, hücrelerin DNA hasarına yanıt olarak kullandığı çeşitli mekanizmaları kapsar. DDR normal hücrelerde genomik stabilitenin sağlanmasına katkıda bulunurken, kanser hücrelerinde ise DNA hasarları yoluyla kanser hücrelerini ortadan kaldırmayı hedefleyen kanser tedavi stratejilerine karşı bir savunma aracı olarak işlev görür. Bu nedenle, DDR yolları kemoterapi ve radyoterapiye karşı direnci ile ilişkili olup, kanser tedavisinde hedef alınma potansiyeline sahiptir [116].

Çeşitli çalışmalarda, prostat kanser hastalarının önemli bir kısmında DDR yolağı ile ilgili genlerde kusurlar bulunduğunu gösterilmiştir. Özellikle bu yollakta rol oynayan BRCA2 mutasyonları, prostat kanseri riskinin artışı ve hastalığın daha agresif seyretmesiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bazı DDR gen mutasyonları, PARP inhibitörlerine veya platin bazlı kemoterapiye duyarlılığı artırırken, diğer mutasyonların bazıları ise immün kontrol noktası inhibitörlerinden fayda sağlamayı potansiyelinde artışa yol açmaktadır[117]. Örneğin, BRCA1/2 mutasyonu taşıyan hastalarda, PARP-inhibitörlerinin kullanılması terapötik yanıtı olarak sunmaktadır [118].

Endojen veya eksojen kaynaklı mekanizmalar oksidatif stress kaynaklı DNA hasarına neden olabilir. Oksidatif DNA hasarları, ağırlıklı olarak Baz Eksizyon Onarım (BER) mekanizması ile onarılır. BER tamir mekanizması genomik bütünlüğün korunmasında önemli işlev görür. BER genlerindeki mutasyonlar, DNA onarım işlevinin bozulmasına yol açarak, genomik bütünlüğün bozulmasına yol açar [119].

2.12. DNA Onarım Mekanizmaları

DNA hasarı yanıt süreci içerisinde rol oynayan başlıca DNA onarım mekanizmaları; Nükleotid eksizyon onarımı (NER), BER, yanlış eşleşme onarımı (MMR) ve çift zincir onarım mekanizmalarıdır (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Bu şema, farklı DNA hasarlarına yanıt olarak kullanılan hücresel DNA onarım mekanizmalarını göstermektedir. tek iplikli DNA kırıklarını (SSB), DNA single strand breaks; DSB, DNA double strand breaks; BER, base excision repair system; MMR, DNA mismatch repair; NER, nucleotide excision repair [120].

2.12.1. Baz Eksizyon Onarımı

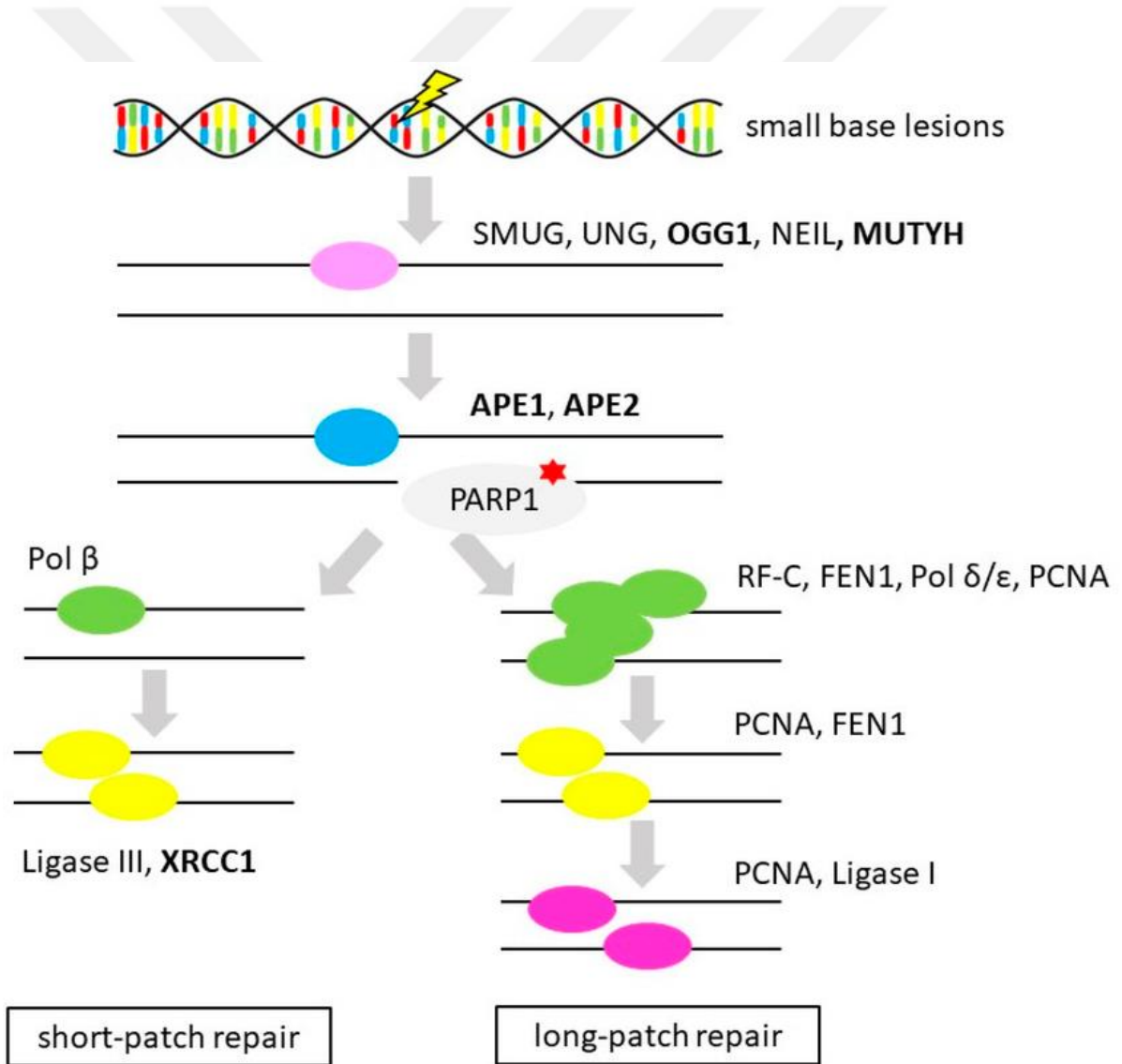
DNA'nın nükleotid bazlarında ve omurgasında meydana gelen hasarlar, mutasyonların temel nedenlerinden biridir ve tümör oluşumunda sıkça görülür. Bu hasarlar, genetik değişikliklere yol açarak kanserin gelişimine katkı sağlar [121]. Genomda meydana gelen bu tür küçük baz hasarlarının tanınması ve onarılması için organizmalarda çeşitli tamir mekanizmaları bulunur. Bu hasarların tamirinden birinci derecede sorumlu mekanizma, BER yoludur. BER mekanizması, nükleotid bazlarındaki hataları doğru bir şekilde tanıyıp onararak genetik bütünlüğün korunmasına yardımcı olur [9]. BER, küçük baz lezyonlarının onarımı için ana yol olarak kabul edilir ve memeli hücrelerinde DNA onarım mekanizmaları arasında en önemli yollardan biridir. BER, nükleotid bazlarında meydana gelen oksidasyon, alkilleme veya deaminasyon gibi hasarları onarır. Bu süreç, hasarlı bazın çıkarılması, boşluğun doldurulması ve bağlanmasını içeren birkaç adımda gerçekleşir.

BER mekanizması, hücrenin genetik bütünlüğünü koruyarak mutasyonların önlenmesine ve hücresel işlevlerin sürdürülmesine yardımcı olur. Işınlama, floropirimidinler, antifolatlar, demetilasyon ajanları, antrasiklinler ve temozolomid gibi monofonksiyonel alkilleyici etkenlerin neden olduğu hasarlar BER tarafından onarıldığı gösterilmiştir [122-129].

BER mekanizması birçok proteinin rol oynadığı bir mekanizmadır. BER mekanizmasında hasarlı bazı tanıyarak, baz ile deoksiriboz arasındaki N-glikozidik bağı kesen birkaç DNA glikozilaz enzimi vardır. OGG1(8-oxoguanine glycosylase), hasarlı baz olan 8-oksoguanini DNA'dan kesip çıkararak BER sürecinin ilk basamağını başlatır [130]. Ardından oluşan apurinic/apirimidin (AP) boşluk, APE1 (Apurinic/Apyrimidinic Endonükleaz 1) enzimi şeker ve fosfat omurgasının ortadan kaldırılmasını sağlar [124, 125, 131]. Oluşan boşluk DNA polimeraz beta ile doldurulur. Son olarak, DNA ligaz enzimi nükleoidler arasındaki bağı yaparak onarımı tamamlar (Şekil2-4).

XRCC1 (X-ray repair cross-complementing protein 1) proteini, BER yolunda bir "iskelet" protein olarak işlev görür ve onarım kompleksinde yer alan birçok proteinin birbirine bağlanmasını sağlar. Özellikle DNA polimeraz beta, DNA ligaz III ve PARP-1 (Poly(ADP-ribose) polymerase 1) gibi proteinlerle etkileşime girerek BER sürecinin koordinasyonunu sağlar [132]. XRCC1, hasarlı bölgeye hızlı bir şekilde lokalize olarak, DNA ligaz III'ü onarım bölgesine yönlendirir ve tek iplikli kırıkları kapatmak için gereken son adımı destekler. XRCC1'in eksikliği ya da mutasyonları, BER etkinliğinde ciddi aksaklıklara yol açarak hücresel hasar birikimine ve çeşitli hastalıklara yatkınlığa neden olabilir [133].

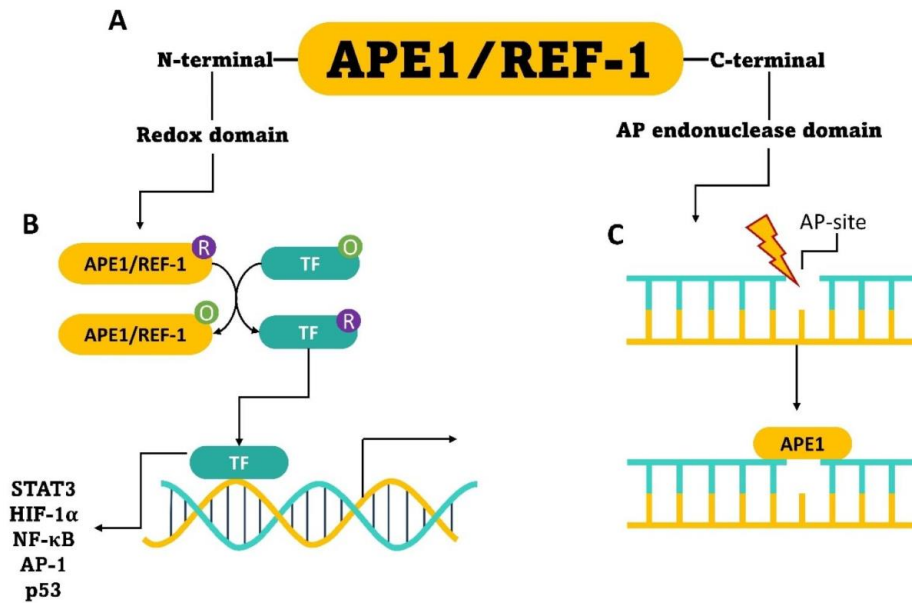
BER mekanizmasında, PARP1 DNA hasarına karşı hücresel yanıtın düzenlenmesinde önemli bir enzimdir. PARP1, özellikle SSB tanıyarak BER sürecini başlatır. Hasarlı DNA'ya bağlandığında, PARP1 kendini aktif hale getirir ve çeşitli proteinlerin poli(ADP-riboz)ilasyonu yoluyla onarım sürecini hızlandırır. PARP1'in aktive olması, DNA hasar bölgesine XRCC1 gibi diğer onarım proteinlerinin toplanmasına ve etkin bir BER sürecinin yürütülmesine yardımcı olur [134, 135]. BER mekanizmasında urasil-DNA glikozilaz (UNG), özellikle yanlış eşleşmiş urasil bazlarını tanıyıp çıkararak genom stabilitesini koruyan önemli bir enzimdir. Urasil, genellikle sitozinin deaminasyonu sonucu oluşur ve yanlış eşleşmelere sebep olabilir. UNG, urasili tespit edip ve çıkararak bir apurinik/apirimidin bölge oluşturur. Süreç BER mekanizmasını başlatır [9, 136, 137].



Şekil2-4: BER mekanizmasında OGG1, UNG, PARP1, XRCC1 ve APE1'in rolü[138].

2.12.1.1. APE1 Geni ve Proteini

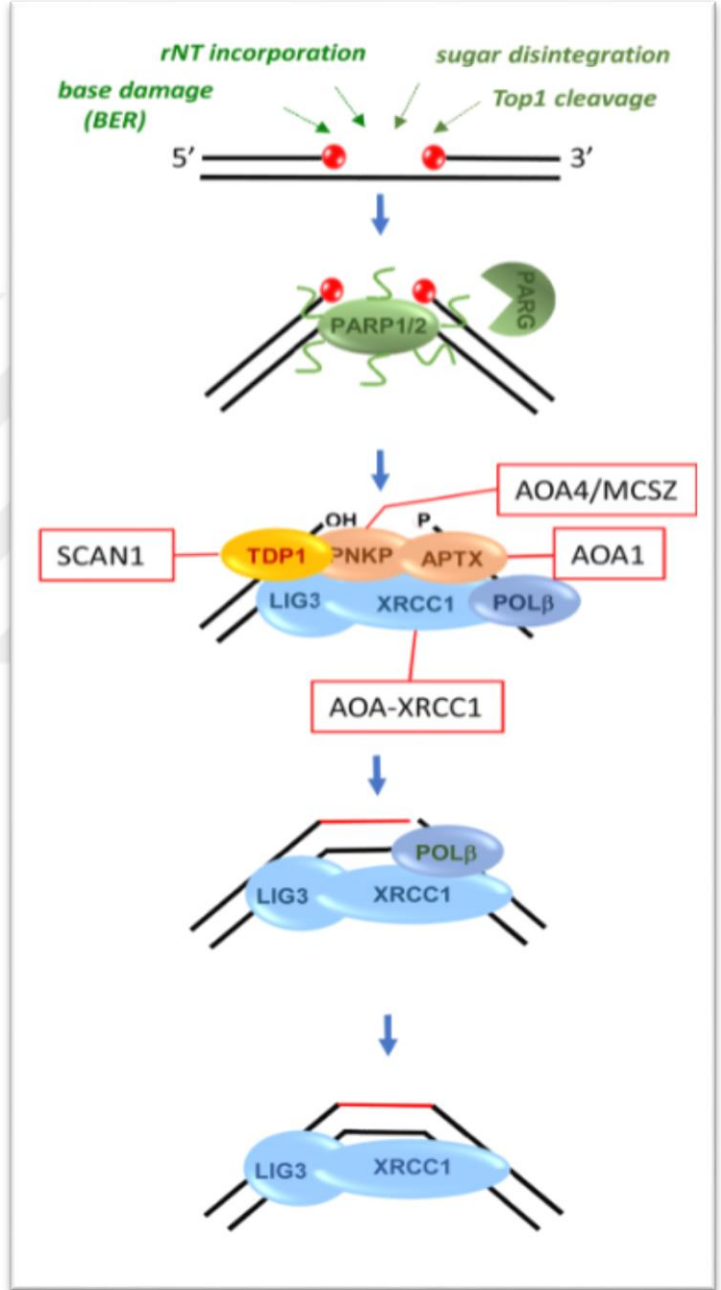
APE1 geni, 14q11.2 lokalizasyonunda, 2.5-3 kb uzunluğunda olup 5 ekzondan oluşur. Bu protein, 318 amino asitten oluşur ve yaklaşık 35 kilodalton (kDa) ağırlığındadır. APE1, post-translasyonel modifikasyonlar ve proteolitik kesimler nedeniyle hücrede birden fazla formda bulunabilir. Özellikle, genotoksik stres altında p37 ve p33 olarak adlandırılan iki ana formu gözlemlenmiştir. Bu formlar, DNA tamiri ve redoks düzenleme gibi hücresel süreçlerde farklı enzimatik aktivitelere sahiptir [139, 140]. APE1, DNA onarımındaki rolüne ek olarak, HIF-1 α , p53 ve NF- κ B gibi birçok transkripsiyon faktörünün transkripsiyonel koaktivatörü olarak da bilinir. APE1, bazı kanser türlerinin farmakolojik tedavisi için umut verici bir hedeftir [141]. APE1 proteini, DNA iplikçiklerindeki apuritik/apirimidinik (AP) bölgelerinin ortadan kaldırılmasından sorumludur. AP bölgeleri, RNA ve/veya DNA polimerazları bloke eden lezyonlardır. APE1 bir endonükleazdır ve 3'-5' ekzonükleaz, 3'-fosfodiesteraz olarak işlev görmekle birlikte aynı zamanda nükleotid insizyon onarımında da rol oynar. APE1'den yoksun hücreler yaşayamaz ve APE1 işlevindeki kusurlar, alkilleyici ajanlara ve bazı kemoterapötik ilaçlara karşı hassasiyet sağlar. DNA onarım sürecinde önemli bir rol oynayan APE1 proteini, aynı zamanda AP-1, HIF-1 α , p53 ve NF- κ B gibi kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan birçok transkripsiyon faktörünün transkripsiyonel koaktivatörü olarak da görev yapmaktadır. Bu nedenle APE1, yalnızca DNA onarım mekanizmalarında değil, aynı zamanda hücresel stres yanıtlarında ve kanser hücrelerinin büyümesini sağlayan yolların düzenlenmesinde de kritik bir role sahiptir [142](Şekil2-5).



Şekil 2-5: BER Mekanizmasında APE1'in fonksiyonu [143]

2.12.1.2. XRCC1 Geni ve Proteinini

XRCC1 geni, kromozom 19q13.2 bölgesinde yer alır. Yaklaşık 24.8 kb uzunluğunda olup 17 ekzondan oluşur. Bu gen, 633 amino asitlik bir protein kodlar ve normal koşullarda yaklaşık 70 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Ancak, deneysel çalışmalar sırasında 80-90 kDa arasında değişiklik gösterebilir. Bu fark genellikle fosforilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlardan kaynaklanır [144]. XRCC1, DNA onarım sürecinde yapı iskeleti görevi yaparak, BER ve tek zincirli kırık onarımı gibi mekanizmaların koordinasyonunu sağlar. Bu protein, hasar tespiti ve onarım işlemlerini kolaylaştırmak için DNA polimeraz β , PARP1 ve Ligaz III α gibi kritik onarım faktörleriyle kompleksler oluşturur. DNA polimeraz β , DNA'daki hasarlı bölgeyi doldururken, PARP1 DNA hasarını algılar ve XRCC1'i onarım bölgesine yönlendirir. Ligaz III α ise DNA zincirinin uçlarını birleştirerek onarım sürecinin son aşamasını gerçekleştirir. XRCC1, bu işlevleriyle hücrel genomik bütünlüğün korunmasında önemli bir rol oynar [144, 145] (Şekil 2-6).



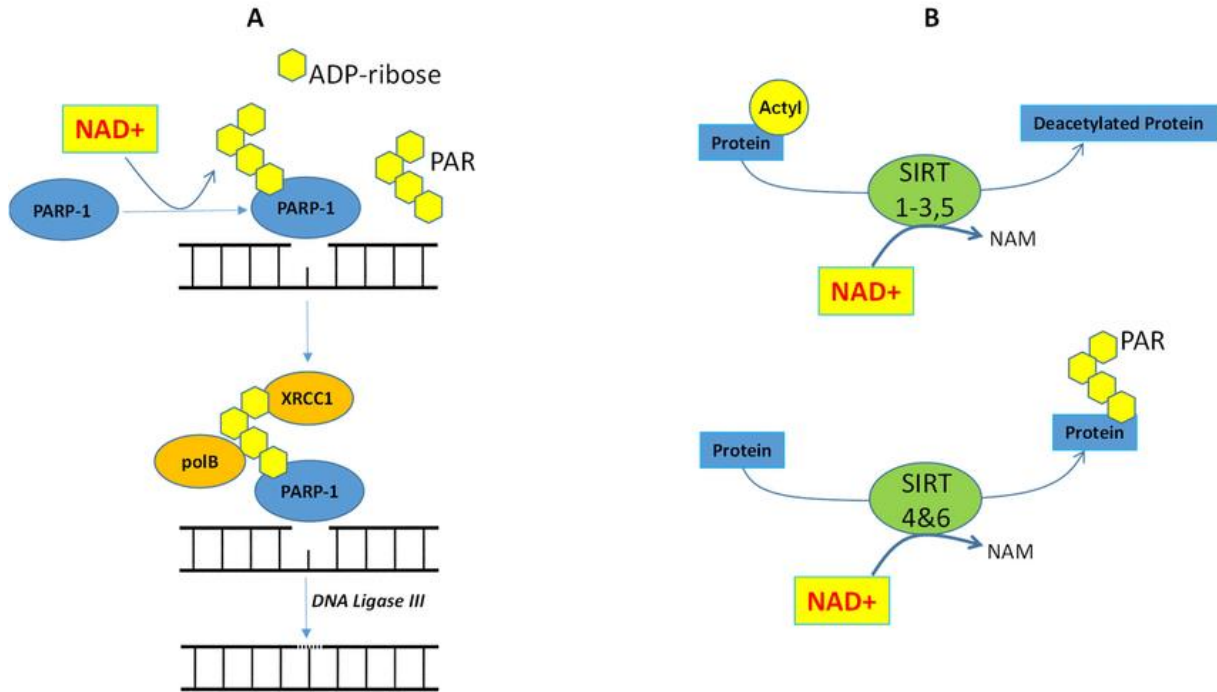
Şekil2-6: BER Mekanizmasında XRCC1'in fonksiyonu [146]

2.12.1.3. PARP1 Geni ve Proteini

PARP1 geni, insan genomunda 1q42.12 bölgesinde 1. kromozom üzerinde yer alır ve yaklaşık 33.2 kb uzunluğa sahiptir. Gen, 23 ekzon içerir ve DNA tamirinde, genom stabilitesinin korunmasında ve hücrel stres yanıtında kritik bir role sahiptir.

PARP1 protein 1014 amino asitten oluşur ve yaklaşık 113 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. PARP1, genellikle tek bir fonksiyonel formda bulunur ancak, oto-ADP-ribozilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlara uğrayarak aktivitesi düzenlenir.

PARP1, özellikle baz eksizyon tamir mekanizmasında tek zincir kırıklarını tanıyarak tamir mekanizmasını başlatır. PARP1, DNA hasar bölgesinde poli-ADP-ribozilasyon yaparak tamir proteinlerini (örn. XRCC1, DNA ligaz) hasar bölgesine çeker ve BER'in ilerlemesini sağlar. BER sürecinde PARP1, baz çıkarılmasından sonra oluşan AP bölgelerin stabilize edilmesine katkıda bulunur ve DNA tamir proteinlerini yeniden düzenler. PARP inhibitörleri, PARP1'in aktivitesini bloke ederek DNA tamirini engeller. BER yolunun devre dışı kalması, DNA hasarının birikmesine ve kanser hücrelerinde apoptozun tetiklenmesine yol açar [147-150] (Şekil 2-7).



Şekil 2-7: BER Mekanizmasında PARP1'in fonksiyonu [151]

2.12.1.4. UNG Geni ve Proteini

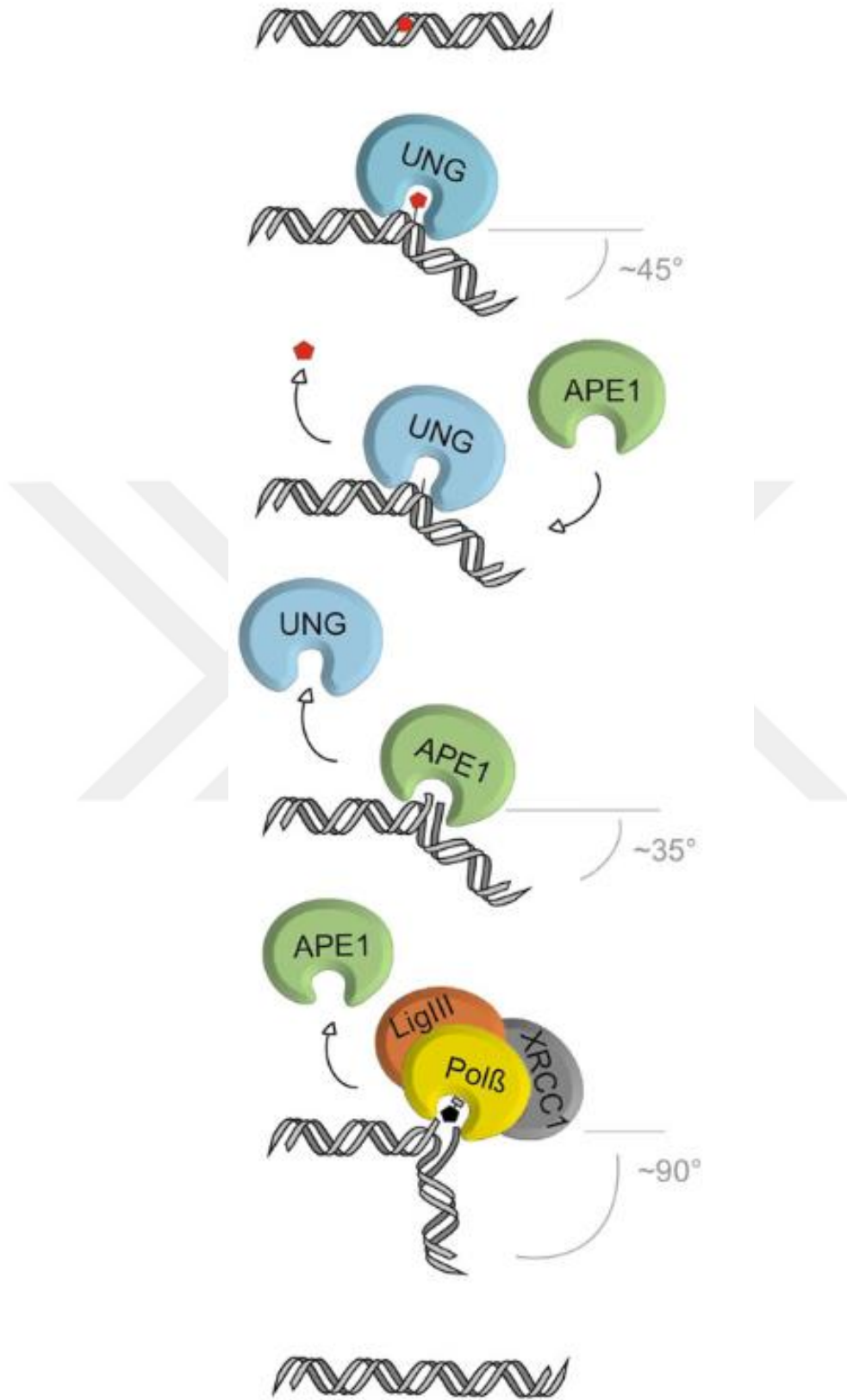
İnsanlarda UNG geni, kromozom 12q24.11 bölgesinde yer alır. Yaklaşık 12 kb uzunluğunda olup 7 ekzondan oluşur. UNG geni, DNA tamirinde önemli bir rol oynayan bir enzim olan urasil-DNA glikozilazı kodlar. Yapısal olarak, sekiz α -heliks ile çevrelenmiş dört iplikli paralel bir β -sheet'ten oluşur. UNG geni iki temel izoform üretir:

UNG1 (Mitokondriyal Form): Mitokondriyal DNA'da urasil tamirinde görev alır ve mitokondriyal hedefleme sinyali içerir. UNG1, 304 amino asitten oluşur ve yaklaşık 35 kDa moleküler ağırlığındadır.

UNG2 (Nükleer Form): Çekirdek DNA'sında urasil tamiri gerçekleştirir. DNA sentezi sırasında replike olan DNA'da urasil bazlarının ortadan kaldırılmasında özellikle etkilidir. UNG2 313 amino asitten oluşur ve moleküler ağırlığı yaklaşık 36 kDa'dır.

Bu izoformlar, tek bir gen (UNG) tarafından alternatif promotör kullanımı ve alternatif splicing yoluyla üretilir [152, 153].

Urasil, normalde DNA'da bulunmayan bir bazdır. UNG, urasil bazlarının sitozinin deaminasyonu veya hatalı DNA replikasyonu nedeniyle DNA'ya yerleşmesi durumunda, N-glikozidik bağı kopararak BER yolunu başlatır (Şekil 2-8). Bu işlem, DNA'nın bütünlüğünü koruyarak hücrede oluşabilecek mutasyon riskini azaltır [154].

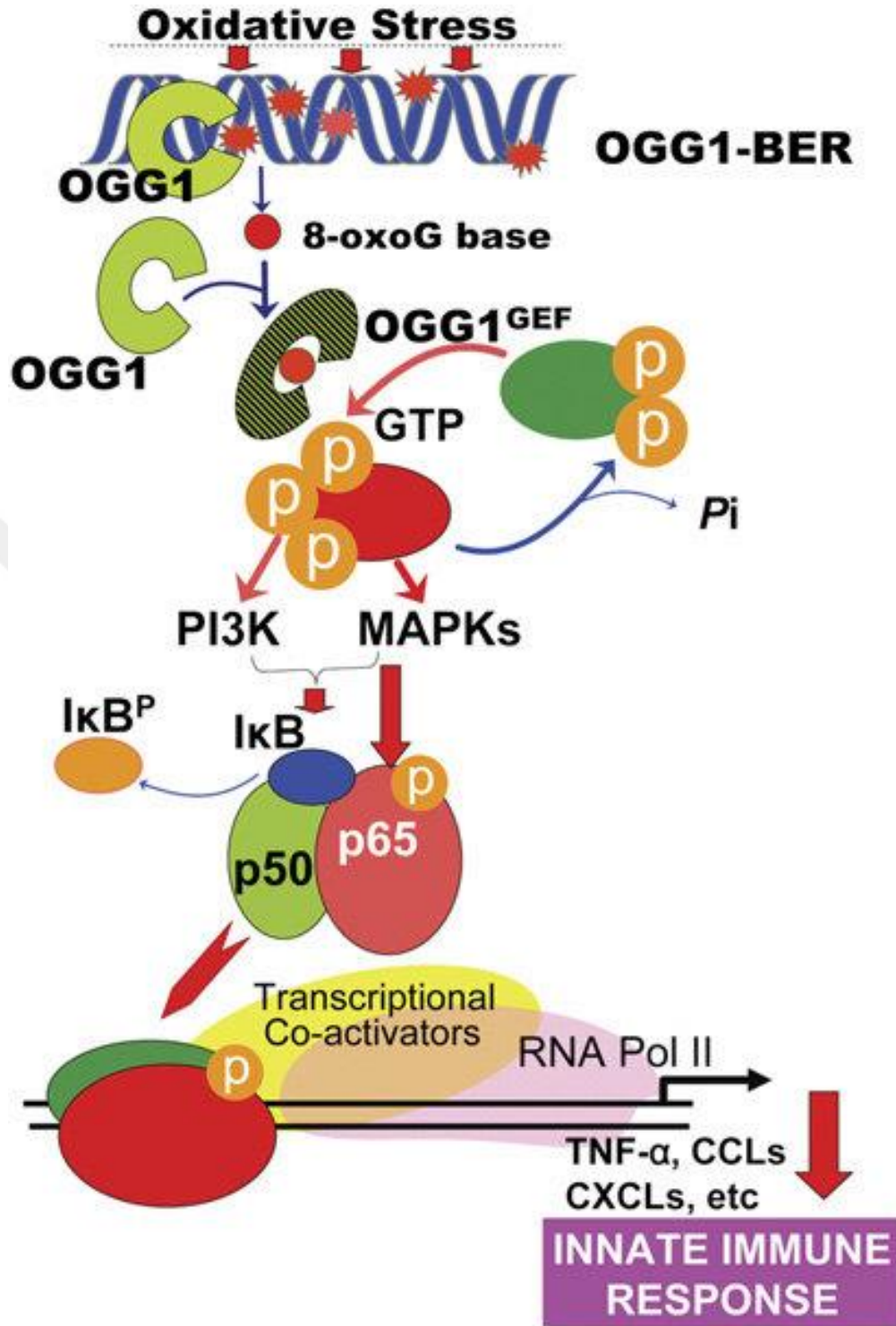


Şekil 2-8: BER Mekanizmasında UNG'in fonksiyonu [137]

2.12.1.5. *OGG1 Geni ve Proteini*

İnsan hücrelerinde, OGG1 geni 3p25 kromozomu üzerinde yer alır. 8.5 kb uzunluğunda olup 12 ekzondan oluşur. 8-oksoguanin glikosilaz olarak da bilinen OGG1, insanlarda OGG1 geni tarafından kodlanan bir DNA glikosilaz enzimidir ve BER mekanizmasında görev alır. Genellikle 345 amino asitten oluşur ve moleküler ağırlığı yaklaşık 38 kDa civarındadır. Ancak, bu ağırlık post-translasyonel modifikasyonlara veya izoform farklılıklarına bağlı olarak değişebilir. Bu protein, tek bir mRNA'nın son ekzonunun alternatif olarak kesilmesi sonucu iki farklı OGG1 protein formu oluşur. Bu formlardan alfa-OGG1 nükleusta lokalize olurken, beta-OGG1 mitokondride görev yapar. Alternatif splicing ile üretilen en yaygın izoform α -OGG1'dir. Bu protein DNA bağlanmasını ve hasarı tanımayı sağlayan bir N-terminal bölgesi ile katalitik aktiviteyi yönlendiren bir C-terminal bölgesi içerir. OGG1'in genetik polimorfizminin çeşitli kanserlerin gelişme riski ile bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir [155, 156].

Oksidatif stres sonucu oluşan 8-oxoG tamir edilmediğinde, mutasyonlara ve kanser gelişimine yol açabilir. Kanser hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) yüksek olduğundan, OGG1'in bu onarım süreci kritik öneme sahiptir. Ayrıca OGG1, NF- κ B gibi transkripsiyon faktörleriyle etkileşim kurarak gen ekspresyonunu düzenler. Dolayısıyla, bağışıklık kaçışı, metastaz ve hücre proliferasyonu gibi süreçleri tetikleyerek tümör ilerlemesine katkıda bulunabilir [157, 158] (Şekil 2-9).



Şekil 2-9: BER Mekanizmasında OGG1'in fonksiyonu [159]

3. YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma kapsamında, 2023-2024 yılları arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Ana Bilim Dalı'nda yeni prostat kanseri tanısı konmuş ve herhangi bir tedavi almamış 50 erkek hasta incelenmiştir. Cerrahi operasyon sırasında, tümörlü ve normal dokular alınarak araştırmaya dahil edilmiştir.

Alınan dokuların patolojik incelemeleri İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Hastalara ait patolojik veriler, bu birimden temin edilen patoloji raporlarının incelenmesiyle elde edilmiştir. Cerrahi operasyon sırasında normal ve tümörlü doku olarak değerlendirilerek alınan örneklerden, patolojik değerlendirme sonucunda farklı değerlendirme çıkan örnekler ve bu örneklerle ait bireyler çalışmadan çıkarılmış, yedek örnekler dahil edilerek toplamda 50 örnekle çalışma tamamlanmıştır. Doku alımının ardından uygulanan tüm prosedürler, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Hücre Araştırma Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay almıştır (No: 560514 Tarih: 12.12.2022).

Bu araştırmada, prostat kanseri hastalarında, BER mekanizmasında rol oynayan APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade düzeyleri, tümörlü ve normal dokularda belirlenmiştir. Bu iki doku arasındaki gen ifade değişiklikleri incelenmiş, ayrıca elde edilen verilerin hastaların klinik bilgileri ile ilişkilendirilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

- Buzdolabı ve Derin Dondurucu (+4 °C ve -20 °C) (BOCH)
- Ultra Derin Dondurucu (-80 °C) (New Brunswick Scientific, Sanyo)
- Distile Su Cihazı (Millipore)
- Otoklav (Hirayama)
- Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Fisher Scientific)
- Santrifüj (Beckman Coulter)
- Soğutmalı Santrifüj (Hettich)
- Vorteks (Velp)
- Mikropipetler (Socorex ve Eppendorf)
- Hassas Terazî (CHYO)
- Termal Döngü Cihazı (ABI)
- Real-time PCR Cihazı, (ABI)
- Doku homojenizatörü (Bullet Blender, Next Advance)
- Çeker Ocak (Termal)
- Mikropipet seti (Socorex, Eppendorf, Discovery)

3.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler

3.3.1. Kullanılan Sarf Malzemeler:

- 13ml'lik falcon tüpler
- 1,5 ml'lik eppendorf tüpleri
- 10 µl, 200 µl ve 1000 µl mikropipet uçları
- 96'lık 0.2 µl PCR plateleri ve şeffaf kaplamaları
- 96-well Semi-Skirted qPCR Plates, 0.1mL,
- Pressure-sensitive qPCR Plate kapatıcı film

3.3.2. RNA Eldesinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

EXTRACT ME mRNA Kiti (Blirt, POLONYA)

- miRLys Tamponu
- miRW Tamponu
- miREB
- RNaz içermeyen su
- DNA izolasyon kolonları
- RNA izolasyon kolonları

3.3.3. cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

cDNA sentez Kiti (ABclonal, ABD)

- x ABScript III RT Mix
 - ABCScript III Ters Transkriptaz Enzimi
 - RNase Engelleyici (20 U/μl)
 - Random Primer
 - Oligo dT Primer
 - Deoksinükleotid Karışımı (dNTP) (10 mM)
 - Reaksiyon tamponu(Containing Mg^{2+})
- Nuclease-free Su (H_2O)

3.3.4. Gerçek zamanlı PZR’da Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

Genious 2X SYBR Green Fast qPCR Mix Kit (ABclonal, ABD)

- Genious 2X SYBR Green Fast qPCR Tepkime Karışımı
- Taq DNA polimeraz
- dNTPs
- Mg²⁺
- SYBR Green
- 50x ROX Referans (Dye I ve II)
- ddH₂O
- cDNA
- Forward Primer (Suarge Biyoteknoloji, TÜRKİYE)
- Reverse Primer (Suarge Biyoteknoloji, TÜRKİYE)

3.3.5. Gerçek Zamanlı PZR’da Kullanılan Primer Hedef Bilgileri

Gerçek zamanlı PZR’da kullanılan hedef ve kontrol genlerinin primer hedef bölgeleri Tablo 3-1’de gösterilmiş olup tasarlandıktan sonra ticari olarak sentezlenmiştir.

Tablo 3-1: Hedef ve kontrol genlerin primer hedef bölgeleri ve fragment uzunluğu

Gen Adı	Ref Seq no. (qPCR hedef bölgesi)	Ekzon Bağlantısı	Fragment uzunluğu (bp)
APE1	NM_001641.4 (947-1019)	5-5	73
	NM_080648.3 (881-953)	5-5	73
	NM_080649.3 (891-963)	5-5	73
	NM_001244249.2 (942-1014)	5-5	73
PARP1	NM_001618.4 (2191-2254)	14-15	64
XRCC1	NM_006297.3 (658-733)	6-7	76
UNG	NM_003362.4 (786-855)	5-5	70
	NM_080911.3 (741-810)	6-6	70
OGG1	NM_002542.6 (861-934)	3-4	74
	NM_016819.4 (861-934)	3-4	74
	NM_016820.4 (861-934)	3-4	74
	NM_016821.3 (861-934)	3-4	74
	NM_016826.3 (861-934)	3-4	74
	NM_016828.3 (861-934)	3-4	74
	NM_016829.3 (861-934)	3-4	74
	NM_001354650.2 (861-934)	3-4	74
	NM_002542.6 (861-934)	3-4	74
	NM_001354651.2 (861-934)	3-4	74
	NM_001354652.2 (861-934)	3-4	74
ACTB	NM_001101.5 (425-521)	3-4	97

3.4. Doku Homojenizasyonu

Cerrahi operasyon sırasında toplanan dokular patoloji onayı ile tümörlü ve normal dokular olarak RNA koruyucu (RNA Later) içeren steril ependorf tüp içine toplanmıştır. RNA koruyucu içinde +4°C buzdolabında 24 saat süreyle inkübe edilmiştir ve süre sonunda dokuya nüfuz etmeyen fazlalık RNA koruyucu sıvı ependorf tüpten tamamen uzaklaştırılmıştır. Dokular laboratuvar işlemlerine başlanana kadar -80°C’de saklanmıştır. Kullanım öncesinde, -80°C’den çıkarılan örnekler çözündürülmüş ve üzerine ticari olarak temin edilen lizis solüsyonu ile β -merkaptoetanol ilave edilmiştir. Elde edilen doku-tampon karışımı, parçalama işlemi için seramik boncuklar içeren steril tüplere aktarılmıştır. Parçalama işlemi, soğutmalı bir homojenizatör cihazında maksimum hız ve soğutma modunda, 5 dakika boyunca gerçekleştirilmiştir.

3.5. Gen İfade Analizleri

3.5.1. mRNA İzolasyonu

APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade seviyelerini belirlemek amacıyla, homojenize edilen tümör ve normal dokulardan RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu işlemde, ticari olarak temin edilen EXTRACT ME (Blirt, Polonya) kiti kullanılmıştır. İzolasyon süreci şu adımları içermektedir:

1. Homojenize edilen tümör ve normal doku örnekleri 60 saniye süreyle vortekslenmiştir.
2. Örnekler, 18.000 x g hızında 2 dakika süreyle santrifüj edilmiştir.
3. 400 μ l üst faz “DNA Purification Column”a aktarılmış ve 2 dakika boyunca 18.000 x g’de santrifüj edilmiştir.
4. Elde edilen filtratlar steril 1.5 ml ependorf tüplerine aktarılmış, üzerlerine % 96-100 etanol (200 μ l hacminde) eklenmiş ve 5 saniye vortekslenmiştir.
5. Karışım, “Large RNA Purification Column”a aktarılmış ve 18.000 x g hızında 2 dakika süreyle santrifüj edilmiştir.
6. Kolonlar, yıkama solüsyonu kullanılarak üç kez yıkanmış, ardından 1 dakika boyunca 18.000 x g’de santrifüj edilmiştir. Süpernatant uzaklaştırılmıştır.
7. Kolonlar, 3 dakika boyunca 18.000 x g’de santrifüj edilmiştir.
8. Kolona 50 μ l miREB eklenmiş ve 25°C’de 2 dakika inkübe edilmiştir.

9. Kolon, 11.000 x g hızında 2 dakika süreyle santrifüj edilerek RNA içeren filtratlar tüpün dibinde toplanmıştır. Kolonlar uzaklaştırılmıştır.
10. Elde edilen RNA örnekleri, sonraki işlemler için -80°C’de muhafaza edilmiştir.

3.5.2. mRNA Saflığının Ölçülümü ve konsantrasyonu (Spektrofotometrik Analiz)

RNA izolasyon kiti ile elde edilen RNA örneklerinin miktarı ve saflık derecesi ThermoFisher Scientific NanoDrop spektrofotometresi ile ölçüldü. RNA örneklerinin 260nm/280nm dalga boylarında absorbans değerleri oranlarından saflık değerleri ~ 2 olan örnekler ile çalışmaya devam edildi.

3.5.3. cDNA Eldesi

Elde edilen RNA’ların cDNA’lara dönüştürülmesi işlemi için hazır ticari kitler kullanıldı. ABclonal firmasının ABScript III RT Mix kiti kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi. mRNA zincir kalıpları, RT-PCR (ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu) tekniği ile ters transkriptaz enzimi kullanılarak cDNA’ya dönüştürüldü. RNA konsantrasyonu en düşük olan doku baz alınarak her bir dokudan farklı miktarlarda RNA kullanılarak, son RNA konsantrasyonları eşit olacak şekilde RNA konsantrasyonu hazırlandı.

Tablo 3-2’deki prosedüre uygun olarak, 96 kuyulu plakadaki (MicroAmp Fast Optical 96-well Plate) ilgili kuyucuların her birine 5x ABScript III RT Mix karışımından 4 µl eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa toplam hacim 20 µl olacak şekilde hesaplanan başlangıç RNA’na uygun RNA miktarı ve nükleaz içermeyen su eklendi.

ABScript III RT Mix kit’inin protokolüne uygun cDNA sentezi aşağıdaki aşamalara göre gerçekleştirildi. Tüm işlemler buz üzerinde gerçekleştirildi;

1. -20°C’de saklanan ABScript III RT Mix kit bileşenleri 25°C’de çözündürülmüş, birkaç kez pipetleme işlemi yapılmış ve ardından 96 kuyulu plakadaki her bir kuyucuya 4 µl olacak şekilde dağıtılmıştır.
2. 96 kuyulu plakanın her bir kuyusua maksimum volüm 16 µl olacak şekilde ve son konsantrasyonları 42 ng olacak şekilde RNA örnekleri kondu. 16 µl’den az konan kuyuların üzerine 16 µl’yi tamamlayacak şekilde nükleaz içermeyen su ilave edildi. Plakanın yüzeyi, optik yapışkanlı bir film ile kaplanmış ve plaka santrifüj edilmiştir.

3. cDNA sentezi, protokolde belirtilen sıcaklık döngülerine (Tablo 3-3) uygun olarak, termal döngü cihazı (ABI) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
4. Sentezlenen cDNA örnekleri kısa süreli muhafaza için -20°C'e kaldırıldı.

Tablo 3-2: cDNA sentezinde kullanılan karışım bileşenleri

Bileşenler	Miktar (µl)
5X ABScript III RT Mix	4 µl
Toplan RNA	42 ng
RNase Free Su	16 µl'e kadar
Son konsantrasyon	20 µl

Tablo 3-3: cDNA reaksiyon döngüleri

	1.adım	2.adım	3.adım
Sıcaklık(Derece)	55	85	4
Zaman(dk)	15	5	∞

3.5.4. Gerçek zamanlı polimeaz zincir reaksiyonu (Real-time PCR)

cDNA eldesinden sonra, qPCR yöntemi ile hedef genlere ait mRNA miktarlarındaki değişimler Real-time PCR ile değerlendirildi. Çalışmada, APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 hedef genlerinin ifade seviyeleri, housekeeping geni olarak kullanılan aktin beta (ACTB) ile karşılaştırılarak belirlenmiştir. Kullanılan qPCR hedef bilgileri Tablo 3-1'de verilmiştir. Real-Time PCR çalışmaları, Applied Biosystems firmasına ait Abclonal (ABD) qPCR kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm işlemler buz üzerinde yürütülmüş ve reaksiyonlar 20 µl'lik toplam hacimde gerçekleştirilmiştir. qPCR analizinde, 96 kuyulu PCR plakasının her bir kuyucuğuna cDNA ve tepkime karışımı eklenmiştir. Reaksiyon karışımının detaylı içeriği Tablo 3-4'te sunulmuştur.

1. Çalışma öncesinde tüm reaktifler tamamen çözündürülmüş, vorteks ile iyice karıştırılmış ve kısa süreli santrifüj işlemi uygulanmıştır.
2. Tüm reaktifler, steril 1.5 ml tüplerde qPCR karışımını oluşturacak şekilde hazırlanmıştır. Her örnek cDNA'sı çift tekrarlı olarak çalışılmıştır.
3. Mikropipet kullanılarak, her bir kuyucuğa 2 µl cDNA eklenmiştir.
4. Hazırlanan karışım, her kuyucuğa 18 µl olacak şekilde dağılmış ve toplam hacim 20 µl olacak şekilde qPCR reaksiyon karışımı tamamlanmıştır.
5. Hazırlanan plakanın üzeri optik kapatıcı film ile kapatıldıktan sonra santrifüj edilmiştir.
6. Hazırlanan plaka, Tablo 3-5'Te belirtilen sıcaklık-zaman döngüsüne göre Real-Time PCR cihazına yerleştirilmiş ve işlem başlatılmıştır.

Tablo 3-4: qPCR reaksiyon karışımı içerikleri

BİLEŞENLER	HACİM (µL)
2X AMPLİFYME SYBR Mix	10 µL
İleri Primer	0.6 µL
Geri Primer	0.6 µL
50X ROX boyası	0.4 µL
cDNA	2 µL
dH ₂ O	6.4 µL
Total 20 µL	

Tablo 3-5: qPCR'ın sıcaklık döngüsü

Adım	Sıcaklık	Süre (sn)	Döngü
Aktivasyon ve denaturasyon	95	180	40
Denaturasyon	95	5	
Bağlanma/uzama	60	60	

3.5.5. Normalizasyon

APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 hedef genlerinin ekspresyon seviyeleriyle ACTB housekeeping geninin ekspresyon seviyelerinin karşılaştırılması ile normalizasyon yapıldı.

3.6. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Prostat kanseri ile normal prostat dokularındaki APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade değişikliklerini belirlemek amacıyla, mRNA seviyeleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi ile hesaplanmıştır. Bu hesaplamada, hedef genlere ve referans gene ait Ct (threshold cycle) değerlerinden yararlanılmıştır. Ct değerlerinden elde edilen $2^{-\Delta\Delta Ct}$ değerleri, aşağıda belirtilen formül kullanılarak hesaplanmıştır[160].

$$2^{-\Delta\Delta Ct} = 2^{-[\text{Tümör dokusu (Hedef gen Ct'si-Referans gen Ct'si)} - \text{Normal doku (Hedef gen Ct'si-Referans gen Ct'si)}]}$$

3.7. İstatistiksel Analizler

Gen ekspresyon değerleri, Ortalama $\pm$ Standart Hata (SE) formatında sunulurken, yaşa ilişkin veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma (SD) biçiminde raporlanmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar, Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Gen ekspresyon düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler, Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics yazılımı (IBM Corp., 2012, IBM SPSS Statistics for Windows, Sürüm 21.0, Armonk, NY, ABD) aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analiz sonuçları, $p < 0,05$ olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, prostat kanseri teşhisi konulmuş ve herhangi bir tedavi uygulanmamış 50 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların patolojik olarak teyit edilmiş tümör ve tümöre komşu olan normal dokularında (kontrol doku) APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifadeleri tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen prostat kanserli hastaların klinik verileri hasta dosyalarından elde edildi.

4.1. Prostat Kanser Hastaların gen ifadeleri

Elli hastanın tümörlü ve normal dokularına ait APE1, PARP1, XRCC1, UNG, OGG1 ve ACTB (referans gen) genlerinin CT (Cycle Threshold) değerleri elde edildi. Tümör ve normal doku örneği için ayrı ayrı olmak üzere hedef gen CT değeri ile referans gen CT arasındaki hesaplanarak, her hastanın gen ifade eşik değeri olan ΔCT değeri elde edildi. Her hastaya ait ΔCT değeri kullanılarak $2^{-\Delta CT}$ gen ifadesi elde edildi. Tümör ve normal doku hedef genlerine ait ΔCT değerleri arasındaki fark hesaplanarak $\Delta\Delta CT$ değerleri hesaplandı. Her hastaya ait $\Delta\Delta CT$ değeri kullanılarak Schmittgen ve Livak'ın [160] 2008'de önerdiği denkleme göre, $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerleri her hasta için ayrı olarak hesaplandı.

Çalışmaya katılan hastaların tümör ve normal doku örneklerine ait APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genleri ile ilgili $2^{-\Delta CT}$ değerleri aşağıda yer alan Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Tümörlü ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG , hOGG1 genlerinin ifade değerleri ($2^{-\Delta CT}$)

	Tümörlü doku	Normal doku	P*
APE1	0.82±0.21	0.72±0.15	0.27
OGG1	0.63±0.16	0.51±0.11	0.13
PARP1	0.16±0.07	0.11±0.04	0.11
XRCC1	0.54±0.11	1.02±0.29	0.37
UNG	4.11±0.98	3.13±0.98	0.02

Veriler Ortalama ±SE olarak verilmiştir

*Mann-Whitney U testi

$2^{-\Delta CT}$ hesaplamasına göre APE1, PARP1, XRCC1, OGG1 genlerinin tümörlü dokudaki ifade düzeyleri ile normal dokudaki ifade düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Diğer yandan UNG geninin tümörlü dokudaki ifade düzeyleri normal dokudaki ifade düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olarak tespit edilmiştir ($p=0.02$).

Gen ifade düzeylerinin kat değişme durumlarını değerlendirmek için $2^{-\Delta CT}$ değerlerini $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerlerine dönüştürdüğümüzde, tümörlü dokuda APE1 ifade düzeyinin normal doku örneklerine göre 1.76 kat oranında değiştiği görülmektedir (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Tümörlü ve normal doku örneklerinde APE1 ifade değeri

	$\Delta C_T(\text{Ort})$	$\Delta\Delta C_T(\text{Ort})$	$2^{-\Delta\Delta CT}$
Tümör Dokusu	2.06	-0.82	1.76
Normal Doku	2.88	1	1

Gen ifade düzeylerinin kat değişme durumlarını değerlendirmek için $2^{-\Delta CT}$ değerlerini $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerlerine dönüştürdüğümüzde, tümörlü dokuda OGG1 ifade düzeyinin normal doku örneklerine göre 2.60 kat oranında değiştiği görülmektedir (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Tümörlü ve normal doku örneklerinde OGG1 ifade değeri

	$\Delta C_T(\text{Ort})$	$\Delta\Delta C_T(\text{Ort})$	$2^{-\Delta\Delta CT}$
Tümör Dokusu	2.40	-1.38	2.60
Normal Doku	3.78	1	1

Gen ifade düzeylerinin kat değişme durumlarını değerlendirmek için, $2^{-\Delta CT}$ değerlerini $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerlerine dönüştürdüğümüzde, tümörlü dokuda, PARP1 ifade düzeyinin normal doku örneklerine göre 1.63 kat oranında değiştiği görülmektedir (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Tümörlü ve normal doku örneklerinde PARP1 ifade değeri

	$\Delta C_T(\text{Ort})$	$\Delta\Delta C_T(\text{Ort})$	$2^{-\Delta\Delta CT}$
Tümör Dokusu	4.55	-0.71	1.63
Normal Doku	5.26	1	1

Gen ifade düzeylerinin kat değişme durumlarını değerlendirmek için, $2^{-\Delta CT}$ değerlerini, $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerlerine dönüştürdüğümüzde, tümörlü dokuda, XRCC1 ifade düzeyinin normal doku örneklerine göre 0.49 kat oranında değiştiği görülmektedir (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Tümörlü ve normal doku örneklerinde XRCC1 ifade değeri

	$\Delta C_T(\text{Ort})$	$\Delta\Delta C_T(\text{Ort})$	$2^{-\Delta\Delta CT}$
Tümör Dokusu	4.09	1.03	0.49
Normal Doku	3.06	1	1

Gen ifade düzeylerinin kat değişme durumlarını değerlendirmek için $2^{-\Delta CT}$ değerlerini $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerlerine dönüştürdüğümüzde, tümörlü dokuda, UNG ifade düzeyinin normal doku örneklerine göre 3.39 kat oranında değiştiği görülmektedir (Tablo 4-6).

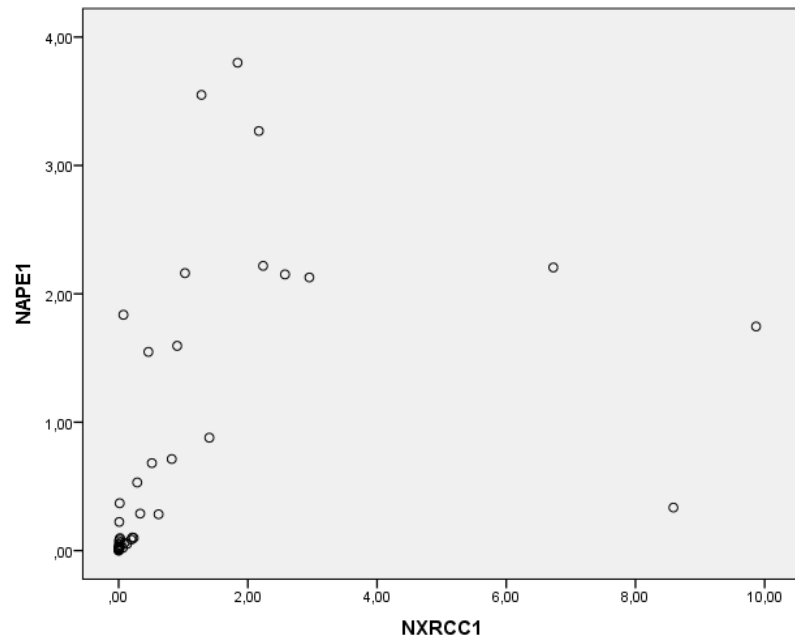
Tablo 4-6: Tümörlü ve normal doku örneklerinde UNG ifade değeri

	$\Delta C_T(\text{Ort})$	$\Delta\Delta C_T(\text{Ort})$	$2^{-\Delta\Delta CT}$
Tümör Dokusu	0.66	-1.32	3.39
Normal Doku	2.42	1	1

Çalışmamızda tümör ve normal doku gruplarında APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. korelasyon incelemesi, Pearson-korelasyon testine göre yapıldı.

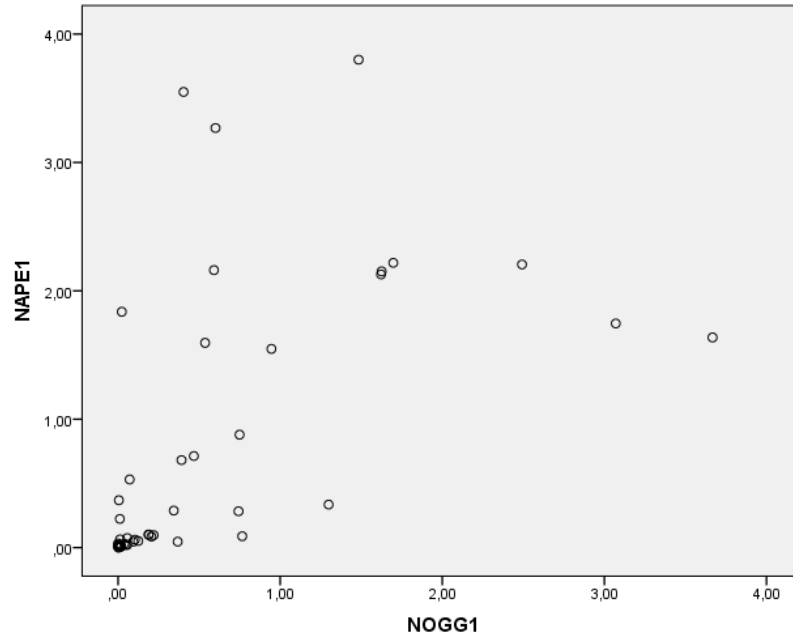
Tümör grubunun, APE1 ve XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.37$ $p=0.009$) (Şekil 4-1). Normal doku grubunun, APE1 ve XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.44$, $p=0.002$) (Şekil 4-2).

Şekil 4-2: Normal dokularda APE1 ile XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki



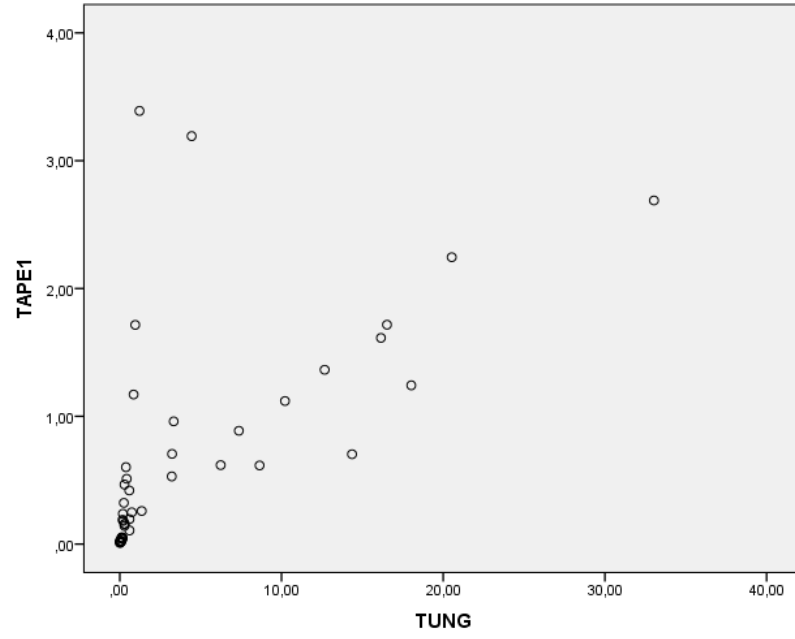
Tümör grubunun, APE1 ve OGG1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmadı ($r=0.20$, $p=0.163$). Normal doku grubunun, APE1 ve OGG1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.58$, $p<0.0001$) (Şekil 4-3).

Şekil 4-3: Normal dokularda APE1 ile OGG1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki



Tümör grubunun, APE1 ve UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.62$, $p<0.0001$) (Şekil 4-4). Normal doku grubunun, APE1 ve UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.82$, $p<0.0001$) (Şekil 4-5).

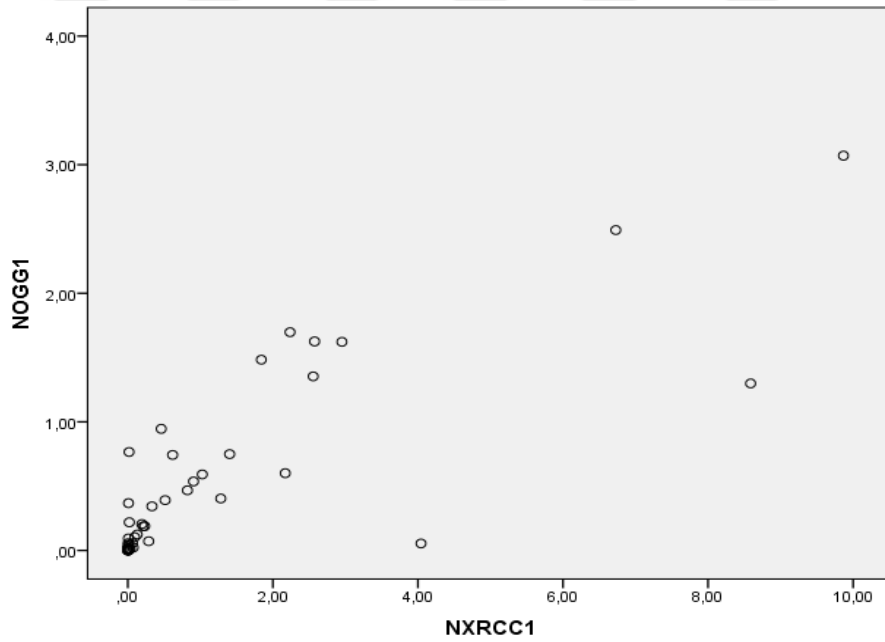
Şekil 4-4: Tümörlü dokularda APE1 ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki



Tümör grubunun, APE1 ve PARP1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.07$, $p=0.652$). Normal doku grubunun, APE1 ve PARP1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.07$, $p=0.63$).

Tümör grubunun, OGG1 ve XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.07$, $p=0.630$). Normal doku grubunun, OGG1 ve XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.82$, $p<0.0001$) (Şekil 4-6).

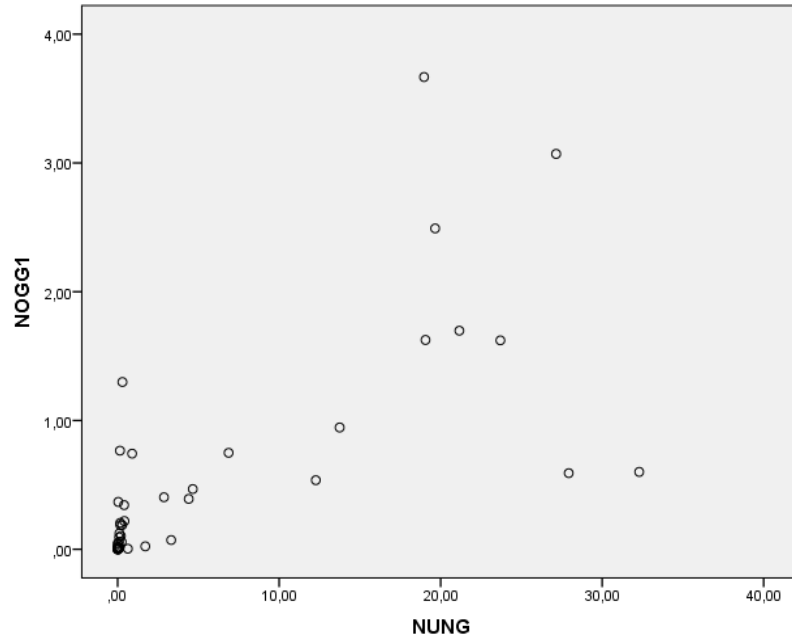
Şekil 4-6: Normal dokularda OGG1 ile XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki



Tümör grubunun, OGG1 ve PARP1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.18$, $p=0.210$). Normal doku grubunun, OGG1 ve PARP1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.21$, $p=0.14$).

Tümör grubunun, OGG1 ve UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.04$, $p=0.814$). Normal doku grubunun, OGG1 ve UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.72$, $p<0.0001$) (Şekil 4-7).

Şekil 4-7: Normal dokularda OGG1 ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki

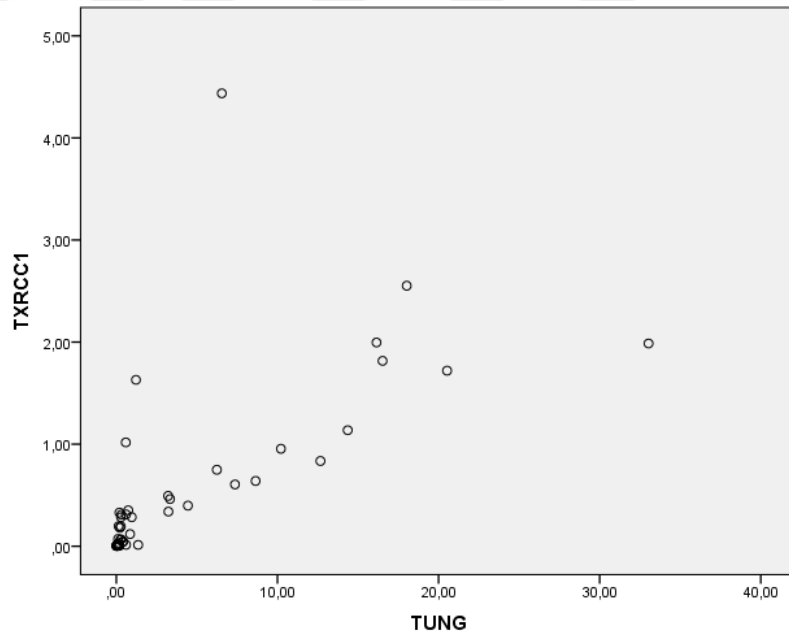


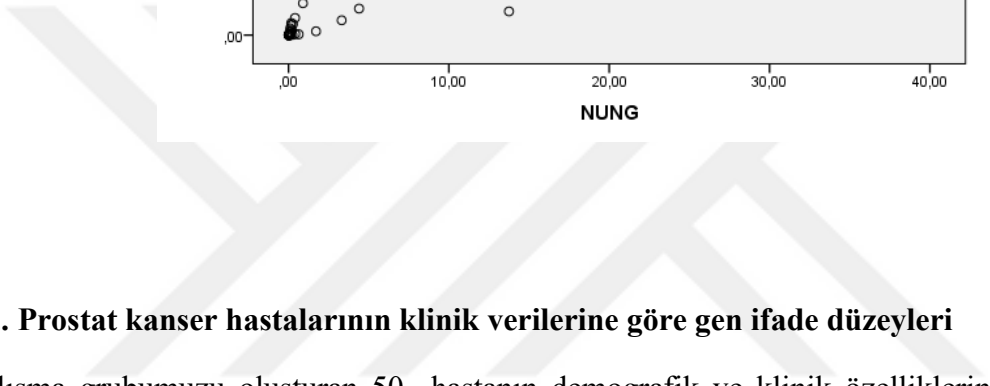
Tümör grubunun, PARP1 ve XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=-0.10$, $p=0.476$). Normal doku grubunun, PARP1 ve XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.16$, $p=0.27$).

Tümör grubunun, PARP1 ve UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=-0.07$, $p=0.594$). Normal doku grubunun, PARP1 ve UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=0.09$, $p=0.55$).

Tümör grubunun, XRCC1 ve UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.67$, $p<0.0001$) (Şekil 4-8). Normal doku grubunun, XRCC1 ve UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.57$, $p<0.0001$) (Şekil 4-9).

Şekil 4-8: Tümörlü dokularda XRCC1 ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki





Tablo 4-7: Prostat kanser hastalarının demografik ve klinik verileri

Yaş(Yıl)	66.3±7.1		
PSA	14.6±14.3		
Sigara	İçmiyor(-)	39 Hasta	78%
	İçiyor(+)	11 Hasta	22%
Diyabet	Yok(-)	38 Hasta	76%
	Var(+)	12 Hasta	24%
Hipertansiyon	Yok(-)	29 Hasta	58%
	Var(+)	21 Hasta	42%
Nodül	Yok(-)	36 Hasta	72%
	Var(+)	14 Hasta	28%
Gleason Skoru	<7	29 Hasta	58%
	>7	21 Hasta	42%
PIRADS	3	14 Hasta	28%
	4	17 Hasta	34%
	5	19 Hasta	38%

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tümör ve normal örneklerindeki gen ifade düzeyleri, sigara kullanımına göre incelenmiş ve istatistiksel sonuçlar Tablo 4-8’de verilmiştir. Sigara kullanımının, normal ve tümör dokularındaki APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 gen ifade düzeylerine etkisinin olmadığı tespit edildi.

Tablo 4-8: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade değerlerinin sigara kullanımı ile ilişkisi

	Normal Doku			Tümör Dokusu		
	Sigara İçmiyor (n=39)	Sigara İçiyor (n=11)	p*	Sigara İçmiyor (n=39)	Sigara İçiyor (n=11)	p*
APE1	0.83±0.18	0.34±0.19	0.10	0.87±0.26	0.58±0.26	0.25
OGG1	0.61±0.14	0.23±0.11	0.12	0.71±0.21	0.41±0.19	0.22
PARP1	0.12±0.06	0.02±0.01	0.07	0.11±0.03	0.35±0.32	0.14
XRCC1	1.16±0.39	0.15±0.09	0.09	0.56±0.14	0.33±0.18	0.14
UNG	3.93±1.31	2.46±1.58	0.42	3.56±0.94	4.63±3.057	0.40

Veriler Ortalama ±SE olarak verilmiştir; *Mann-Whitney U testi

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tümör ve normal örneklerindeki gen ifade düzeyleri, diyabetin mevcudiyetine göre incelenmiş ve istatistiksel sonuçlar Tablo 4-9’da verilmiştir. Diyabetin mevcut veya mevcut olmama durumunun, normal ve tümör dokularındaki APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 gen ifade düzeylerine etkisinin olmadığı tespit edildi. Sadece tümör dokusundaki PARP1 gen ifade düzeyinin, diyabeti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (p=0.005).

Tablo 4-9: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 genlerinin ifade değerlerinin diyabet ile ilişkisi

	Normal Doku			Tümör Dokusu		
	DM(-) (n=38)	DM(+) (n=12)	P*	DM(-) (n=29)	DM(+) (n=21)	P*
APE1	0.70±0.16	0.76±0.36	0.78	0.89±0.26	0.58±0.21	0.96
OGG1	0.54±0.13	0.45±0.21	0.99	0.75±0.21	0.27±0.07	0.50
PARP1	0.12±0.06	0.06±0.03	0.53	0.20±0.09	0.02±0.04	0.005
XRCC1	1.10±0.35	0.11±0.57	0.85	2.15±1.70	0.80±0.36	0.73
UNG	4.40±1.29	2.12±1.95	0.80	3.83±1.16	4.89±3.1.92	0.63

Veriler ortalama ±SE olarak verilmiştir; *Mann-Whitney U testi; DM: Diabetes mellitus

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tümör ve normal örneklerindeki gen ifade düzeyleri, hipertansiyon mevcudiyetine göre incelenmiş ve istatistiksel sonuçlar Tablo 4-10’da verilmiştir. Hipertansiyonun mevcut veya mevcut olmama durumunun, normal ve tümör dokularındaki APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 gen ifade düzeylerine etkisinin olmadığı tespit edildi.

Tablo 4-10: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifade değerlerinin hipertansiyon öyküsü ile ilişkisi

	Normal Doku			Tümör Dokusu		
	HT(-) (n=29)	HT(+) (n=21)	P*	HT(-) (n=29)	HT(+) (n=21)	P*
APE1	0.71±0.17	0.73±0.27	0.46	0.91±0.35	0.71±0.19	0.87
OGG1	0.57±0.16	0.46±0.15	0.48	0.79±0.28	0.44±0.11	0.77
PARP1	0.13±0.07	0.07±0.03	0.87	0.11±0.03	0.23±0.16	0.86
XRCC1	0.91±0.36	0.18±0.50	0.46	2.80±2.22	0.49±0.15	0.40
UNG	4.69±1.59	2.88±1.43	0.25	4.40±1.40	3.73±3.1.38	0.75

Veriler ortalama ±SE olarak verilmiştir; *Mann-Whitney U testi; HT: Hipertansiyon

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tümör ve normal örneklerindeki gen ifade düzeyleri, nodül mevcudiyetine göre incelenmiş ve istatistiksel sonuçlar Tablo 4-11’de verilmiştir. Nodülün mevcut veya mevcut olmama durumunun, normal ve tümör dokularındaki APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 gen ifade düzeylerine etkisinin olmadığı tespit edildi.

Tablo 4-11: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifade değerlerinin nodül varlığı öyküsü ile ilişkisi

	Normal Doku			Tümör Dokusu		
	Nodül (-) (n=36)	Nodül (+) (n=14)	P*	Nodül (-) (n=29)	Nodül (+) (n=21)	P*
APE1	0.76±0.17	0.60±0.32	0.15	0.88±0.28	0.67±0.20	0.88
OGG1	0.55±0.14	0.43±0.19	0.84	0.62±0.21	0.67±0.25	0.76
PARP1	0.12±0.06	0.06±0.03	0.88	0.20±0.09	0.07±0.04	0.36
XRCC1	1.01±0.36	1.06±0.53	0.80	2.26±1.75	0.61±0.22	0.63
UNG	4.36±1.36	2.62±1.66	0.26	3.75±1.13	5.02±2.00	0.99

Veriler ortalama ±SE olarak verilmiştir; *Mann-Whitney U testi

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tümör ve normal örneklerindeki gen ifade düzeyleri, Gleason skorlanmasına göre iki gruba ayrılarak (skor değeri 7’den küçük olan hastalar ve skor değeri 7’den büyük olan hastalar) incelenmiş ve istatistiksel sonuçlar Tablo 4-12’de verilmiştir. Gleason skorlanmasına göre iki grup arasında, normal ve tümör dokularındaki APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 gen ifade düzeylerinde herhangi bir farkın olmadığı tespit edildi.

Tablo 4-12: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifade değerlerinin gleason skoru değeri ile ilişkisi

	Normal Doku			Tümör Dokusu		
	Gleason Skoru (<7) (n=29)	Gleason Skoru (>7) (n=21)	P*	Gleason Skoru (<7) (n=29)	Gleason Skoru (>7) (n=21)	P*
APE1	0.66±0.16	0.79±0.28	0.34	0.82±0.33	0.81±0.19	0.27
OGG1	0.60±0.17	0.40±0.13	0.79	0.62±0.25	1.66±1.02	0.23
PARP1	0.14±0.07	0.05±0.02	0.80	0.09±0.02	0.27±0.17	0.86
XRCC1	1.14±0.45	0.88±0.35	0.38	0.39±0.10	0.74±0.24	0.30
UNG	1.77±0.76	3.40±0.95	0.14	4.12±1.52	1.63±0.84	0.14

Veriler ortalama ±SE olarak verilmiştir; *Mann-Whitney U testi

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tümör ve normal örneklerindeki gen ifade düzeyleri, PIRADS skorlanmasına göre üç gruba ayrılarak (skor değeri 3 olanlar, skor değeri 4 olanlar ve skor değeri 5 olanlar) incelenmiş ve istatistiksel sonuçlar Tablo 4-13’de verilmiştir. PIRADS skorlamasına göre üç grup arasında, normal ve tümör dokularındaki APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 gen ifade düzeylerinde herhangi bir farkın olmadığı tespit edildi.

Tablo 4-13: Tümör ve normal doku örneklerinde APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve hOGG1 genlerinin ifade değerlerinin PIRADS skoru değeri ile ilişkisi

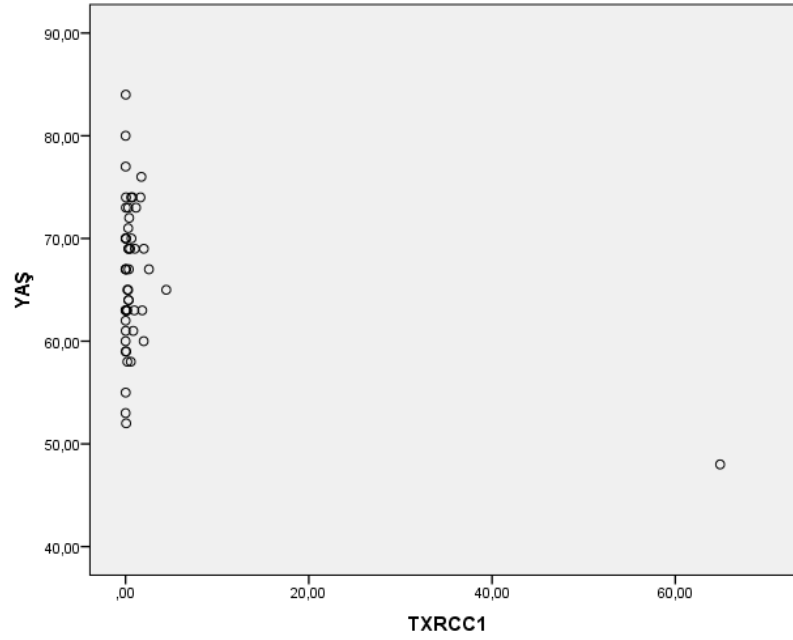
	Normal Doku				Tümör Dokusu			
	PIRADS Skoru 3 (n=14)	PIRADS Skoru 4 (n=17)	PIRADS Skoru 5 (n=19)	P*	PIRADS Skoru 3 (n=26)	PIRADS Skoru 4 (n=10)	PIRADS Skoru 5 (n=14)	P*
APE1	0.66±0.25	0.73±0.25	0.75±0.28	0.30* 0.76 [∞] 0.27 ^α	0.41±0.17	1.25±0.55	0.71±0.15	0.11* 0.08 [∞] 0.49 ^α
OGG1	0.43±0.16	0.52±0.22	0.57±0.20	0.30* 0.18 [∞] 0.68 ^α	0.27±0.07	1.88±1.27	0.89±0.31	0.25* 0.12 [∞] 0.86 ^α
PARP1	0.03±0.01	0.10±0.05	0.17±0.10	0.87* 0.51 [∞] 0.49 ^α	0.05±0.02	0.10±0.02	0.29±0.18	0.20* 0.51 [∞] 0.86 ^α
XRCC1	0.53±0.23	0.87±0.0.52	1.52±0.59	0.66* 0.38 [∞] 0.65 ^α	0.36±0.14	0.63±0.26	0.59±0.17	0.36* 0.09 [∞] 0.63 ^α
UNG	4.57±2.19	2.25±1.27	2.87±1.82	0.82* 0.57 [∞] 0.66 ^α	3.34±1.61	2.99±1.92	5.56±1.53	0.19* 0.08 [∞] 0.27 ^α

Veriler ortalama ±SE olarak verilmiştir

Mann-Whitney U testi: * : PIRADS Skoru 3; [∞] : PIRADS Skoru 4; ^α : PIRADS Skoru 5

Çalışma grubumuzu oluşturan 50 hastanın yaş ile tümör ve normal dokusundaki gen ifade düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Normal dokularda yaş ile gen ifadeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmemiştir. Tümör dokularında ise, sadece yaş ile XRCC1 gen ifade düzeyi arasında ters bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r: -0.359$, $p=0.01$). Yaş arttıkça, XRCC1 düzeyi düşmektedir (Şekil 4-10).

Şekil 4-10: Tümör dokusunda yaş ile XRCC1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki

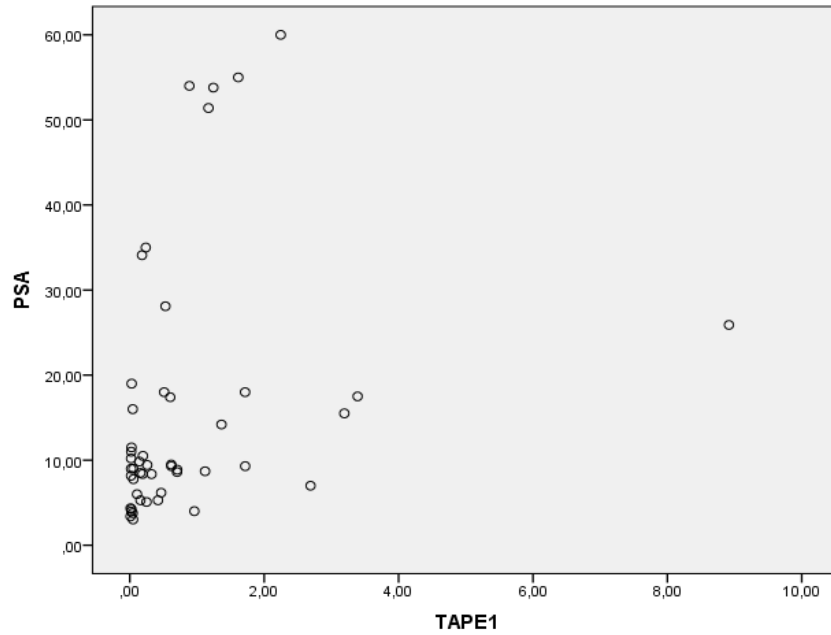


Çalışma grubumuzu oluşturan hastalarının PSA düzeyi ile tümör ve normal dokusundaki gen ifade düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Normal dokularda PSA ile gen ifadeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmemiştir.

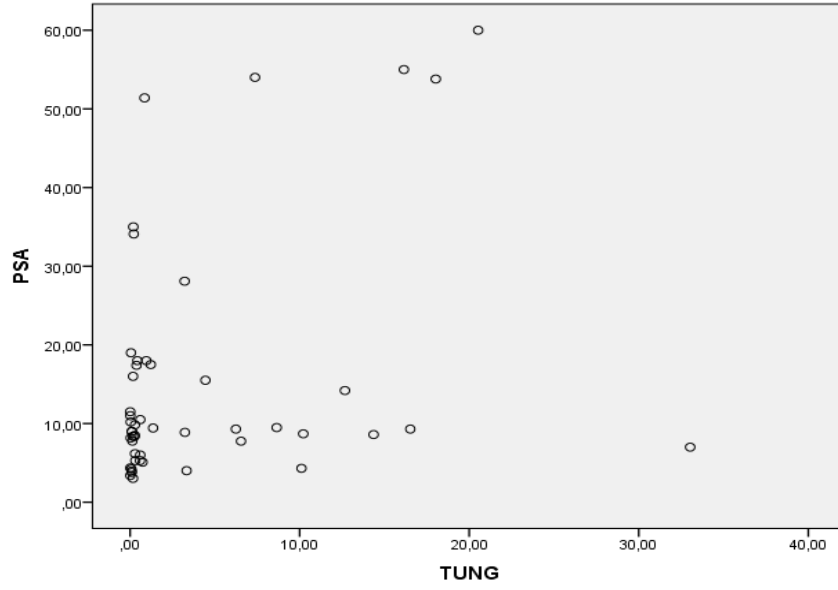
Tümör dokularında ise, PSA ile APE1 gen ifade düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r: 0.287$, $p=0.04$). PSA düzeyi arttıkça APE1 gen ifadesi de artmaktadır (Şekil 4-11).

Şekil 4-11: Tümör dokusunda PSA ile APE1 gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki



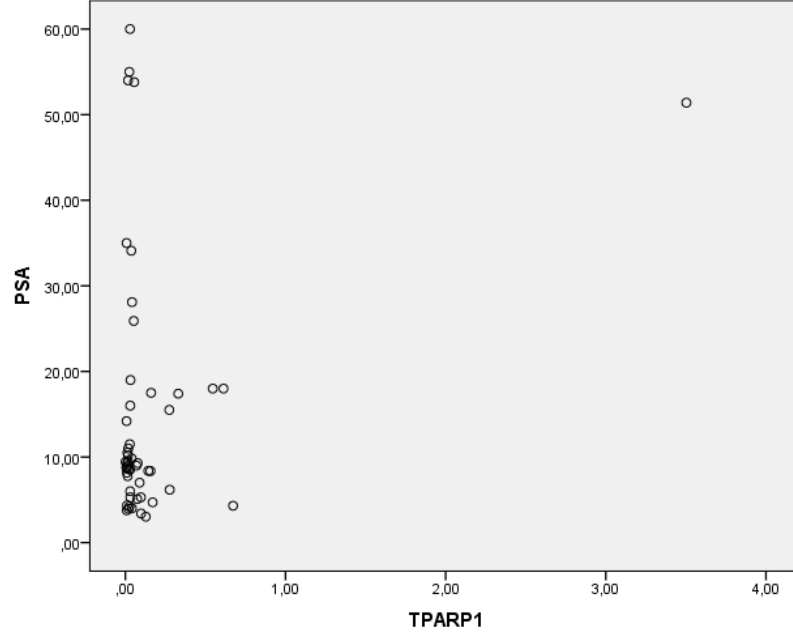
Tümör dokularında, PSA düzeyi ile UNG gen ifade düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r: 0.341$, $p=0.01$). PSA düzeyi arttıkça UNG gen ifadesi de artmaktadır (Şekil 4-12).

Şekil 4-12: Tümör dokusunda PSA ile UNG gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki



Ayrıca, tümör dokularında, PSA düzeyi ile PARP1 gen ifade düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r: 0.305$, $p=0.03$). PSA düzeyi arttıkça PARP1 gen ifadesi de artmaktadır (Şekil 4-13).

Şekil 4-13: Tümör dokusunda PSA ile PARP1gen ifade düzeyleri arasındaki ilişki



5. TARTIŞMA

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü olarak tanımlanmaktadır. The Cancer Genome Atlas (TCGA) programı, prostat tümörlerinin gen füzyonları ve mutasyonlarla karakterize olduğunu göstermiş, bu moleküler değişikliklerin hastalığın tanı ve tedavi yaklaşımlarında kritik öneminin olduğunu vurgulamıştır [161]. Prostat kanser hastalardaki genomik hasarın yüksek olmasının sebepleri arasında DNA tamir mekanizmalarındaki yetersizlik veya antioksidan sistem yetersizliği gibi sebepler sayılabilir. Oksidatif stress DNA, protein ve lipidlerde hasarlara yol açarak kanser gelişimine sebep olabilir. DNA onarım mekanizmalarının uyarılması, karsinogenezin erken aşamalarında artan oksidatif stressen kaynaklı DNA hasarlarının mevcudiyetinden kaynaklanabilir. Dolayısıyla, oksidatif stress kaynaklı DNA hasarlarının onarılması ile ilişkili BER tamir mekanizması ile ilişkili APE1, PARP1, XRCC1, UNG ve OGG1 gibi onarım genlerinin ekspresyonunu değiştirebilir [162, 163].

Çalışmamızda, prostat kanser hastalarının DNA'larında oluşan hasarların tamirinden sorumlu BER mekanizmasında rol oynayan genlerin tümör ve normal dokulardaki gen ifade değişiklikleri ve bu değişikliklerin hastaların klinik verileri ile ilişkileri araştırıldı. Hastaların gen ifade düzeyleri, tümör ve normal doku grupları arasında karşılaştırıldığında, APE1, PARP1, XRCC1 ve OGG1 genlerinde, tümör ve normal doku grupları arasında anlamlı bir değişiklik yokken, UNG gen ifade düzeyi tümör dokularda normal dokuya göre anlamlı olarak artış göstermiştir.

UNG, DNA'daki urasil bazlarını tanıyıp çıkararak BER yolunu başlatır, böylece hücrelerin genetik stabilitesini sağlar. UNG'nin ekspresyonundaki değişiklikler, prostat kanseri gibi malignitelerde DNA onarımını etkileyerek kanser gelişimine katkıda bulunabilir. UNG'nin DNA onarımındaki yetersizliği bazı kanser türlerinde tedaviye direnç kazandırabilir. UNG'nin seviyesindeki artış ya da azalış, tümör hücrelerinin genom bütünlüğünü koruma yeteneğini değiştirerek kanserin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bu da UNG'nin kanserin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini gösterir [128, 164-166]. Prostat kanser hücre serilerinde siRNA kullanılarak UNG ekspresyonunun azalması ve DNA'ya urasil sokularak oluşturulan DNA hasarlarının sonuçları değerlendirildiğinde, hücre çoğalmasının azaldığı, apoptozun uyarıldığı ve genotoksik strese karşı artmış hücresel duyarlılık tespit edilmiştir [166]. Bu durum UNG'nin

prostat kanseri hücrelerinin sağkalımı için kritik bir gen olduğunu ve tedavilerde hedef alınmasının faydalı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda tümör dokusundaki UNG seviyesinin yüksek olduğunu tespit ettik. Benzer ancak parafin blok örneklerinin kullanıldığı bir çalışmada, Krieger ve arkadaşları prostat kanseri hastalarının BER tamir mekanizmasında etkili olan mRNA ifadelerini incelenmiş ve UNG seviyelerinin yükseldiğini, XRCC1 seviyelerinin azaldığını, PARP1 seviyesinin ise değişmediğini tespit etmişlerdir [167]. Bizim çalışmamızda taze doku kullanıldığından ifade değerleri daha yüksek saptanmış olup, prostat kanserinde UNG ifadesinin arttığı ancak diğer BER ilişkili bakılan genlerde (XRCC1, PARP1, APE1, OGG1) ifadelerin değişmediği görülmüştür.

5-florourosil gibi DNA'ya urasil sokarak DNA hasarı oluşturan ilaçların etkinliğinde, bu hasarları düzelteren UNG seviyesi önem taşımaktadır. Prostat kanser tedavisinde de bu ilaçların kullanıldığı, direnç gösteren durumlar oluşabildiği ve bu durumun UNG gen ifadesindeki artıştan kaynaklanmış olabileceği bildirilmektedir [168].

UNG gen kaybının insan prostat kanseri hücrelerinde apoptozis indüksiyonu ve genotoksik strese karşı artan duyarlılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [166]. Bu nedenle, kanser tedavisinde DNA'ya zarar veren ajanlarla birlikte UNG'nin inhibisyonu sinerjik değerli bir strateji olabilir.

UNG gen ifadesinin önemi diğer kanser türlerinde de gösterilmiştir. Lachelle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, UNG ekspresyon seviyeleri 8 akciğer kanseri hücre hattında incelenmiş ve akciğer kanseri hücre hatlarında UNG ifade seviyelerinin malign olmayan akciğer epitel hücrelerine kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, UNG'nin kanser biyolojisinde önemli bir role sahip olabileceğini ve potansiyel bir biyobelirteç veya terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır [169].

UNG geninin ekspresyon seviyesi, kanser türüne, tümör evresine, mikroçevresel faktörlere ve ırka bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bazı kanser türlerinde, DNA tamir mekanizmalarını desteklemek amacıyla UNG ekspresyonunun arttığı ve bu artışın kanser hücrelerinin çoğalmasını ve hayatta kalmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Ancak, belirli tümörlerde DNA tamir mekanizmalarının baskılanması, genetik instabiliteyi artırarak kanserin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Ayrıca hipoksi, oksidatif stres ve kemoterapi gibi çevresel faktörler, UNG ekspresyonunu dinamik bir şekilde etkileyebilmektedir. UNG genindeki

epigenetik modifikasyonlar ve somatik mutasyonlar, genin ekspresyon seviyelerini doğrudan etkileyebilir. Bu bulgular, UNG'nin kanser biyolojisindeki rolünün tek bir mekanizmayla sınırlandırılmayacağını, aksine hücresel ve çevresel koşullara bağlı olarak çok yönlü ve bağlama özgü etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Genetik köken de genlerin ifade seviyelerini etkileyebilir. Krieger ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımlanan çalışmasında, Afrikalı Amerikalılar (AA) ve Avrupalı Amerikalılar (EA) arasındaki prostat kanser tümör biyolojisindeki farklılıklar incelenmiştir [167]. Bu çalışmada, UNG enziminin ekspresyonunun AA bireylerde daha yüksek olmasına rağmen, urasil elezyonlarının EA hastalarına göre daha fazla olduğu, diğer yandan EA hastalarında oksidatif DNA lezyonlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. AA hastalarında baz eksizyon tamir proteini XRCC1 seviyelerinin EA hastalarına göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, AA tümörlerinde BER yolunda işlev bozukluğuna işaret etmekte ve metabolik değişimlerin gen ifade seviyelerindeki farklılıklara katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu durumun Afrika kökenli kişilerde daha yüksek olan prostat kanser insidansının bir göstergesi olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz yüksek UNG gen ifade düzeyi yukarıdaki bulguları desteklemektedir. Afrika ve Avrupa kökenli prostat kanser hastalarının tümör dokuların arasındaki biyolojik farklılıklar, tamir inhibitörleri gibi tedaviye yanıtlarını etkileyebileceği için, BER tamir gen ve protein ifadelerinin önceden tespit edilmesi, hastaların tedavilerden maksimum fayda sağlamasını sağlayabilir.

APE1/Ref-1, hem BER mekanizmasına hem de kanserle ilişkili transkripsiyon faktörlerinin (NFκB, AP-1, HIF1α, STAT3) redoks düzenleyicisi olarak işlev gören çok yönlü bir proteindir. Bu faktörler, kanserin başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rol oynar. APE1'in redoks aktivitesinin inhibe edilmesi, bu yolları aynı anda hedefleyerek etkili bir terapötik yaklaşım sunabilir [170].

McIlwain ve arkadaşlarının insan prostat tümör dokusu ve prostat kanser hücre hatlarında yaptıkları bir çalışmada APE1 gen ifade düzeyinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [171]. Ayrıca, APE1 inhibisyonunun, onkojenik transkripsiyonel aktivatörler NFκB ve STAT3'ün ve survivin protein ekspresyonunu düşürdüğü ve bu inhibisyonun hücre döngüsü proteinleri Cdc2 ve Siklin B1 seviyelerini önemli ölçüde azaltarak hücre ölümü olmadan G1'de hücre döngüsü durmasına yol açtığı bildirilmiştir. Bu nedenle APE1'e yönelik tedavi stratejilerinin fayda sağlayabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamız bulguları ile bu çalışma bulguları arasındaki farkın

sebebi, McIlwain ve arkadaşlarının çalışmasında sadece 12 insan prostat tümör örneğinin kullanılmış olması olabilir.

Prostat kanser hastalarında APE1 protein ifade düzeyini inceleyen bir çalışmada da, APE1 protein ifadesi immünohistokimyasal metod kullanılarak yüksek bulunmuştur [172]. Yüksek APE1 protein düzeyinin tüm diğer prognostik markırlardan bağımsız olduğu belirtilmiştir. İmmünohistokimyasal yöntem kullanılan farklı bir çalışmada da prostat kanser hastalarının preperatlarında yüksek APE1 protein ifade düzeyleri tespit edilmiş fakat bu ifade düzeyleri ile PSA seviyeleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir [173].

Prostat kanser patogeneğinde APE1'in önemini göstermek için, APE1 genindeki polimorfimler ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bir meta-analiz çalışmasında, APE1 T1349G polimorfizminin özellikle Kafkas ırkında prostat kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir [174]. Bir başka çalışmada ise, APE1 rs1760944 polimorfizminin prostat kanserinden koruyucu bir faktör olabileceği, APE1 rs1130409'in ise prostat kanseri için risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür [141].

Prostat kanserinde APE1'in aşırı ifadesi, hücre proliferasyonu ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, APE1'in inhibisyonunun prostat kanseri hücrelerinde DNA onarımını bozarak apoptozu artırdığı ve tedaviye duyarlılığı geliştirdiği rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar, APE1 inhibitörlerinin kanser büyümesini yavaşlatma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Kolorektal kanser progresyonunda APE1'in aşırı ekspresyonu, kötü prognoz ve terapi direnci ile ilişkilendirilmiştir [142]. Qing ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında, APE1'in mide kanserinde aşırı ekspresyon gösterdiği ve bu durumun invazyon, lenf nodu metastazı, kötü sağkalım ile anlamlı bir ilişki taşıdığı belirtilmiştir [175]. Yuan ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları meta-analiz araştırmalarında APE1 ekspresyonunun solid tümörlerde kötü prognoz ile ilişkilendirildiği bulunmuştur. Bu meta-analizde akciğer, yemek borusu, gastrik, over, hepatoselüler, rektal, meme, glioma ve osteosarkom gibi çeşitli kanser türleri incelenmiş ve APE1'in yüksek ekspresyonunun, 12 çalışmada kötü prognoz, 3 çalışmada ise daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [176].

Bizim çalışmamız ile paralellik gösteren diğer kanser tiplerindeki çalışmalarda, APE1 gen ifadesinin anlamlı derecede değişmediği rapor edilmiştir. Santos ve arkadaşları, kolorektal kanserli hastalardan alınan normal ve tümör örneklerinde APE1 gen ekspresyonu ile ilgili

olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir [177]. Diğer bir çalışmada ise APE1 in benzer aktivitelerini gösteren APE2 gen ifadesinin prostat kanser dokusundaki gen ifadesinin değişmediği gösterilmiştir [178].

Sonuç olarak, APE1 gen ifadesi ve BER tamir mekanizması, prostat kanseri patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Bu alanda yapılan çalışmalar, yalnızca prostat kanserinde değil, diğer kanser türlerinde de APE1'in kritik bir hedef olabileceğini ortaya koymakta ve kanserin erken teşhisi ile tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlamaktadır [177].

PARP1, BER mekanizmasında kritik rol oynayan bir enzim olup DNA hasarlarının onarımında önemli göreve sahiptir. PARP1'in oksidatif stresle etkileşimi, prostat kanseri hücrelerinin hayatta kalma gücünü artırabilmektedir.

Çalışmalar, prostat kanseri hücrelerinde PARP1'in aşırı ifadesinin, DNA onarım mekanizmalarının güçlenmesiyle ilişkili olduğunu ve bunun tedaviye direnç gelişimini artırabileceğini göstermektedir [179]. Prostat kanser hücre serilerinde PARP1-siRNA ile PARP1 gen ifadesinin inhibisyonunun, hücrelerinin büyüme ve invazyon kapasitesini baskıladığı gösterilmiş ve bu durumun prostat kanseri için potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceği ifade edilmiştir [180].

Parafin bloklarda immünohisto kimyasal yöntem ile PARP1 protein ifadesini araştıran bir çalışmada, ileri evre prostat kanserlerinde PARP1 ekspresyonu incelenmiş ve ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu artış, kötü prognoza sahip tümör hastalarıyla pozitif bir korelasyon sergilediği ifade edilmiştir. Bu bulgu, PARP1'in agresif prostat kanseri alt tiplerinde önemli bir biyobelirteç ve potansiyel terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir [181]. Prostat kanserinde PARP1 protein ifade düzeyini araştıran başka bir çalışmada da, PARP1 protein ifade düzeyi prostat kanserli dokularda normal dokulara rağmen yüksek bulunmuştur [182].

Farklı kanser türlerinde yapılan çalışmalarda da PARP1'in önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Liu ve arkadaşlarının 2016 yılında mide kanseri üzerine yaptıkları çalışmada, 564 mide kanseri ve 335 kontrol doku örneğinde PARP1 ekspresyon düzeyleri incelenmiş ve artan PARP1 ekspresyonunun, lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [183]. Afzal ve arkadaşlarının çalışmasında da, gastrik tümör dokularında PARP1 geninin önemli ölçüde yukarı regüle olduğu gösterilmiştir [184].

Bizim çalışmamızla, değişmemiş gen ifadesi açısından benzerlik gösteren bir araştırmada, Ulaşlı ve arkadaşları meme kanseri hastaların tümör dokusunda PARP1 geni ifadesinde herhangi bir değişme tespit etmemişler ve PARP1 ekspresyon düzeyleri ile meme kanseri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı rapor edilmiştir [185].

Ayrıca, Santos ve arkadaşları, kolorektal kanserli hastalardan alınan normal ve tümör doku örneklerinde PARP1 gen ifadesi açısından herhangi bir farklılık tespit etmemişlerdir [177].

Sonuç olarak, PARP1 gen ifadesinin düzenlenmesinde çok işlevli olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. PARP1 gen ifadesi ve BER mekanizmasının prostat kanseri üzerindeki etkileri, bu alandaki araştırmaların odak noktası olmayı sürdürmektedir. PARP1 hedefli tedaviler, prostat kanseri tedavisinde umut verici bir yaklaşım sunmakta ve bu alanın daha fazla incelenmesi, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için büyük önem taşımaktadır.

XRCC1, BER mekanizmasında temel bir rol oynayan ve DNA hasarının giderilmesi için kritik bir DNA onarım proteini. Yapılan çalışmalar, prostat kanserinde düşük XRCC1 ekspresyonunun DNA onarım kapasitesinde azalmaya yol açtığını ve bunun hücrelerde genetik instabilite riskini artırdığını ortaya koymaktadır. Bu azalmış onarım kapasitesi, hücrelerin DNA hasarına karşı daha savunmasız hale gelmesine ve mutasyon birikimi nedeniyle kanser gelişiminin teşvik edilmesine neden olabilir [186].

Prostat kanser riskinde XRCC1 genindeki farklı polimorfimler ile kurulan ilişkiler, XRCC1 geninin prostat patogeneziindeki rolünü işaret etmektedir. Ahmed, Nafisa ve arkadaşlarının 2024 yılındaki yaptıkları çalışmada Bangladeşli bir popülasyonda XRCC1 ve XPD gen polimorfizmlerinin prostat kanseri riskine etkisini 135 kontrol ve 132 prostat kanseri hastasında araştırmışlar [187]. Bu çalışmada, özellikle, XRCC1 Trp/Trp genotipinin sigara içenlerde prostat kanseri riskini artırdığı gözlemlenmiştir. Başka bir araştırmada ise, XRCC1 ve XPD genlerindeki polimorfizmlerin çevresel faktörlerle etkileşime girerek prostat kanseri riskini etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada XRCC1 kodon 399 Gln/Gln ve XPD kodon 312 Asn/Asn genotiplerinin kombinasyonu, prostat kanseri riskini artırmıştır [188]. Bu sonuçlar farklı analiz yöntemleri, farklı etnik gruplarda ve çevresel faktörlerin etkisiyle genetik varyasyonların kanser riskine katkısını anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

XRCC1 polimorfimlerinin prostat kanser riski ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen prostat dokusundaki ifadesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda XRCC1 gen ifadesi değişmemiş olarak tespit edilmiştir.

Fanı ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Rad51, Rad52, Rad54, XRCC3 ve XRCC1 genlerinin endojen ekspresyonunun kötü huylu prostat hücre hatlarında RNA ve/veya protein seviyelerinde arttığı ifade edilmiştir [189]. Bu çalışmadaki sonuçların, bizim sonuçlarımızla olan farklılığının sebebi, çalışma sonuçlarının prostat kanser hücre hatlarından gelmesi olabilir.

2024 yılında Zhang ve arkadaşları böbrek kanserinde XRCC1 gen ifade seviyesini incelemişler ve sonuçta XRCC1'in kanserli dokulardaki ekspresyonu normal dokulardakinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [190]. XRCC1'in rolünü safra kesesi kanserinde inceleyen bir çalışmada da, XRCC1 ifade düzeyinin önemli ölçüde artmış olduğu ve bunun hastalığın klinik özellikleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [191]. Yapılan başka bir çalışmada, kolorektal kanserli hastalardan alınan tümör örneklerinde XRCC1 ekspresyonunun arttığı ve bu artışın hastaların tüm klinik ve histopatolojik verileri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [192].

Diğer yandan literatürde glioma, mesane, pankreas ve mide kanserinde XRCC1'in aşağı regüle olduğu gösterilmiştir [193-196]. XRCC1 ifade düzeyindeki farklı sonuçlar, organ spesifikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Mei, Peng-Jin ve arkadaşları, XRCC1 mRNA ve protein seviyelerinin insan primer glioma dokularında önemli ölçüde aşağı regüle edildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca XRCC1 geninin azalan ekspresyonunun, proliferasyonu önemli ölçüde azalttığı ve hücre döngüsünün durmasına neden olduğu gösterilmiştir [194]. Kanser hücrelerindeki düşük XRCC1 düzeylerinin, bu hücrelerin direncini azaltabilecek potansiyel bir hedef olarak ele alınması, prostat kanseri tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir [197].

XRCC1 ifade seviyesindeki değişikliklerin farklı çalışmalarda tutarsız sonuçlar göstermesi, tümör heterojenitesi, epigenetik düzenlemeler, çevresel etkiler ve teknik farklılıklar gibi birçok faktörle açıklanabilir. Tümörlerin genetik ve epigenetik profillerindeki çeşitlilik, farklı evreler ve alt tipler arasında XRCC1 ekspresyonunda farklılıklara yol açabilir. Ayrıca, tedavi süreçleri (örneğin, kemoterapi veya radyoterapi) ve tümör mikroçevresindeki inflamasyon gibi çevresel faktörler bu ekspresyonu modüle edebilir. Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar herhangi

tedavi uygulamamıştır ancak diğer çalışmalarda hastaların aldığı kemoterapi, radyoterapi veya diğer tedavi türleri XRCC1 ekspresyonunu etkileyebilir. Ayrıca, oksidatif stres veya inflamasyon gibi mikroçevresel faktörler de gen ekspresyonunu modüle edebilir.

OGG1, oksidatif stres sonucu DNA hasarlarını onaran bir enzim olup, kanser gelişiminde kritik bir rol oynar. Malignitelerde, OGG1'in düşük ekspresyonu genetik dengesizliğine ve kanser hücrelerinin çoğalmasına yol açabilir. Özellikle, OGG1 enzimi, 8-oksoguanin (8-oxoG) gibi oksidatif stresle ilişkili DNA hasarlarını düzelterek kanser oluşumunu önler. Prostat kanseri patogenezi ile oksidatif stresin bağlantısı güçlüdür. hOGG1'in etkinliği azaldığında, oksidatif stres sonucu oluşan DNA hasarları birikebilir ve bu durum kanser riskini artırabilir. Bu nedenle, OGG1'in etkinliği, prostat kanserinin patogeneziyi etkileyebilir ve ayrıca tedavi stratejilerinde potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabilir [198, 199].

Visnes ve arkadaşlarının çalışmasında, OGG1 inhibisyonunun DNA hasarını artırarak kanser hücrelerinde büyüme ve replikasyon stresini engellediği gösterilmiştir. OGG1'in inhibe edilmesi, oksidatif stresle yüksek hasar durumundaki kanser hücrelerini hedeflerken, normal hücrelere daha az etki yaparak hücre döngüsünün durmasına ve hücre ölümüne neden olur. Bu yaklaşım, kanser tedavisinde potansiyel bir strateji olarak öne çıkmaktadır [200]. Başka bir çalışmada, BRCA1/2 mutasyonu taşıyan bireylerde OGG1 gen varyasyonlarının, oksidatif stres yoluyla kanser riskini artırabileceği ifade edilmiştir. OGG1 gen ifadesinin baskılanmasının, DNA hasarı ve telomer kısalmasına yol açarak kanser gelişimini hızlandırabileceği gösterilmiştir. BRCA1/2 mutasyonlarıyla birlikte OGG1 varyantlarının DNA instabilitesini artırarak kanser riskini yükseltebileceği öne sürülmüştür [201].

OGG1 seviyesini düşüren OGG1 promotor metilasyonunu prostat kanserli hastalarda yüksek düzeyde tespit edilmesi, OGG1 gen ifadesinin prostat kanserinde aşağı regüle olduğunu gösterebilir [202]. Ayrıca OGG1 tarafından onarılan 8-OH-dG hasarlarının, prostat kanser hastalarında yüksek olması, OGG1 seviyesinin düşük olduğunu ifade edebilir [203].

Çalışmamızda OGG1 gen ifadesinin tümörlü dokularda değişmediğini tespit ettik. Literatürde, çalışmamızın bulgularını kıyaslayacağımız prostat kanseri üzerinde çalışan doğrudan bir araştırmaya rastlanmamıştır ancak diğer kanser türlerinde yapılan çalışmalar mevcuttur.

Ayrıca, OGG1 polimorfizmlerinin prostat kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar, OGG1 gen ifadesinin prostat kanseri açısından önemini göstermektedir [204, 205].

Nigam ve arkadaşlarının ağız kanserinde OGG1 ekspresyonunun önemli derecede arttığı gösterilmiştir [206]. Yapılan başka bir çalışmada, kolorektal kanserli hastalardan alınan tümör örneklerinde OGG1 ekspresyonu yüksek olarak tespit edilmiştir [192].

Dziaman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kolon adenomu ve karsinom dokularında OGG1 gen ekspresyon seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. OGG1 proteininin ileri kanser hücrelerinde daha aktif olduğunu belirtilmiştir [207].

Farklı kanser türleri arasında farklı bulguların sebebi, genetik varyasyonların bireyler arasında ekspresyon seviyelerinde farklılıklara yol açması olabilir. Popülasyonların genetik alt yapıları da bu değişikliklerde etkili olabilir. Ayrıca her kanser patogenezi ile ilişkili karsinogenez mekanizmaları farklıdır ve dolayısı ile bu durum gen ifadelerinde değişikliklere yol açabilir. qPCR gibi yöntemlerde kullanılan primer tasarımı, normalizasyon stratejileri veya örnek işleme protokolleri de sonuçlardaki değişkenliğe katkıda bulunabilir. Bu nedenle, OGG1 ekspresyonundaki bu farklılıkların daha iyi anlaşılabilmesi için, standartlaştırılmış yöntemlerle geniş hasta gruplarında yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

UNG ve XRCC1'nin replikasyon sırasında DNA hasarını onarmak için birlikte hareket ettikleri bilinmektedir. Bu durum, özellikle hızlı bölünen prostat kanser hücrelerinde, DNA stabilitesini sağlamak için önem arz eder [208]. UNG'nin artışı, BER yolunun aktivitesini artırabilir ve XRCC1'in görev yaptığı süreçlere daha fazla ihtiyaç doğurabilir. UNG'nin aşırı ekspresyonu, abasic sitelerin artmasına neden olabilir. Bu durum, XRCC1'in daha fazla hasar bölgesine yönlendirilmesini ve dolayısıyla XRCC1'e bağımlı DNA ligazların ve polimerazların daha yoğun çalışmasını gerektirebilir. Ancak bu tür bir aşırı yüklenme, tamir mekanizmasının kapasitesini aşabilir ve hücresel dengenin bozulmasına sebep olabilir, bu da DNA tamirinde verimsizliklere yol açabilir. Oksidatif DNA hasarı oluşturulan bir deneysel sistemde hem UNG'nin hem de XRCC1'in her ikisinde ifade düzeylerinin arttığı bildirilmiştir [209]. Bizim bulgularımıza göre de, hem tümör hem de normal dokularda UNG ve XRCC1 arasında anlamsal derecede pozitif yönde korelasyon mevcuttur [118, 167].

BER sürecinde, XRCC1 APE1 ile etkileşime girer ve onun enzimatik aktivitesini uyarır [201]. BER tamir süreci gerektiren tek zincir kırıklarının tamirinde her iki enzimin yüksek seviyelerinin mesane kanserlerinde daha iyi sağ kalıma ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durum onların radyoterapiye daha iyi yanıt vermesi ile ilişkilidir [192, 195]. Lu ve arkadaşlarının çalışmasında da, oksidatif DNA hasarı oluşturulan bir deneysel sistemde hem APE1'in hem de

XRCC1'in her ikisinde ifade düzeylerinin arttığı bildirilmiştir [209]. Bizim bulgularımızda da, APE1 ve XRCC1 ekspresyonları arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır.

APE1, DNA hasar onarımında kritik bir enzimdir ve oksidatif stresin düzenlenmesinde OGG1 ile koordineli bir şekilde çalışarak oksidatif DNA hasarlarının tanınması ve onarılmasında önemli bir rol oynar. APE1 eksikliği, reaktif oksijen türlerinin artışına ve dolayısıyla 8-oxoG birikimine, abazik bölgelerin oluşumuna ve OGG1 ifadesinin azalmasına yol açar. Bu durum DNA hasarının birikmesine ve oksidatif stresin artmasına yol açar [210, 211]. Oksidatif stress, APE1 ve OGG1 gibi onarım genlerinin ekspresyonunu artırır ve bu yanıt hücrenin genetik bütünlüğünün korunmasını sağlar [209]. APE1 ve OGG1'in arasındaki etkileşim, oksidatif hasar ve gen stabilitesinin korunmasında merkezi bir rol oynamaktadır. APE1, OGG1'in aktivasyonunu artırarak oksidatif DNA hasarlarının onarımına katkı sağlar. OGG1 ve APE1 enzim aktivite inhibisyonunun, oksidatif DNA hasarlarını artırdığı gösterilmiştir [212]. Yapılan bir çalışmada, adenokarsinomlu hastalardan alınan lökositlerdeki artmış OGG1 seviyelerinin daha yüksek APE1 mRNA seviyeleri ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır [213]. Bizim çalışmamızda da, her iki genin ifade düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiştir.

APE1'in DNA onarım işlevi, aynı zamanda UNG'nin işlevini de destekleyebilir. UNG, urasil çıkarma işlemi yaparak DNA'daki oksidatif hasarı düzeltir ve bu süreçte APE1'in işlevsel destek sunması gerekebilir. APE1'in DNA onarım aktiviteleri, özellikle oksidatif hasar durumlarında, UNG'nin etkisini artırabilir. Öte yandan, APE1'in redoks fonksiyonu da inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlerken, UNG'nin de benzer şekilde gen ekspresyonunu modüle edebileceği ve bu mekanizmaların birbirini etkileyebileceği gösterilmiştir [214, 215]. Oksidatif DNA hasarı oluşturulan bir deneysel sistemde hem APE1'in hem de UNG'nin her ikisinde ifade düzeylerinin arttığı bildirilmiştir [209]. Bizim çalışmanın sonuçlarına göre de, tümör ve normal dokularda APE1 ve UNG genler arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

OGG1 ve XRCC1, birbirinin işlevini tamamlayan proteinlerdir. Biri azaldığında diğerrinin etkinliğide dolaylı olarak olumsuz etkilenir. OGG1, oksidatif DNA hasarını tanıyıp 8-oksoguanin bazını çıkararak bir AP bölgesi oluşturur. Bu onarımın devamında XRCC1 devreye girer; DNA polimeraz β ve DNA ligaz III gibi proteinleri hasarlı alana toplayarak onarım sürecini tamamlar. Bu işbirliği DNA bütünlüğünü korumak için hayati öneme sahiptir. OGG1'in aktivitesindeki bir azalma, oksidatif DNA hasarının başlangıç aşamasında durmasına yol açar. Bu durumda XRCC1, onarım sürecine etkin bir şekilde giremez. XRCC1'in azalması,

AP bölgesine doğru nükleotit eklenmesini ve DNA zincirinin ligasyonunu tamamlayacak proteinlerin (DNA polimeraz β , DNA ligaz III) koordinasyonunu engeller [216].

Bu iki gen arasında korelasyonu inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mahjabeen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada baş-boyun skuamöz hücreli (HNSCC) kanserde OGG1 ve XRCC1 gibi BER mekanizması genlerinin mRNA ifade düzeyleri araştırılmış ve iki gen arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit edilmiştir [216]. Bir başka çalışmada da benzer bir korelasyon gösterilmiştir [209]. Bu çalışmaların sonuçları, OGG1 ve XRCC1 arasındaki korelasyon olduğu yönündeki bulgularımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda, BER yolunda önemli rolleri olan OGG1 ve UNG genleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir. OGG1 ve UNG arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, iki proteindeki eksikliğin c-Myc kaynaklı lenfomagenезде etkili olmadığı gösterilmiştir [217]. Oksidatif DNA hasarı oluşturulan bir deneysel sistemde hem OGG1'in hem de UNG'nin her ikisinin de ifade düzeylerinin arttığı bildirilmiştir [209]. Bu sonuçlar, bulgularımızı desteklemektedir.

Klinik çalışmaların sonuçları, prostat kanser hastalarının yaklaşık %50'sinde başlangıç aşamasının asemptomatik olduğu, ancak hastalığın ileri aşamalarında hastalık ile ilişkili belirtilerin ortaya çıktığını göstermiştir. PSA kan testi, kanser taraması ve prostat kanser gelişme riskinin değerlendirilmesi, tedavinin gidişatının takip edilmesi ve hastalığın yönetimi gibi çeşitli aşamalarında kullanılmaktadır [213]. PSA düzeylerinin yüksekliği, prostat kanseri ile güçlü bir ilişki göstermektedir ve özellikle erken teşhis için önemli bir biyomarker olarak değerlendirilmiştir [218].

Çalışmamızda, tümör dokularındaki APE1 gen ifade düzeyleri ile PSA düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon gözlemlenmiştir. Genel olarak kötü prognoz olarak görülen yüksek APE1 ifade düzeyinin yine kötü prognoz olarak görülen yüksek PSA düzeyi ile korelasyon göstermesi, beklenen bir netice olabilir. Diğer yandan her iki ifade düzeyinin etkilerinin tam olarak net olmaması, farklı sonuçların çıkmasına da yol açabilir. Bu durum ile ilişkili olarak, prostat kanserinde yüksek APE1 protein ifade düzeyleri tespit edilen bir çalışmada APE1 ifade düzeyi ile PSA seviyeleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir [219]. Bu nedenle bu iki parametrenin, prostat kanserlerinde birlikte biyobelirteç olarak kullanılabilirliği net değildir.

Çalışmamızda PSA seviyesi ile korelasyon tespit ettiğimiz diğer bir gen de bulgularımıza göre tümör dokusunda yüksek seviyelerde ifade olan UNG'dir. UNG gibi bir DNA tamir enzimiminin, prostat tümör hücrelerinin biyolojisini ve dolaylı olarak PSA üretimini etkileyebileceği öne sürülmektedir. PSA tümör aktivitesinin bir göstergesi olduğundan, UNG'nin tamir mekanizmalarındaki rolü tümör büyümesini ve dolayısıyla PSA seviyelerini etkileyebilir. Yaptığımız çalışmada tümör dokularındaki UNG gen ifade düzeyleri ile PSA düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon tespit ettik. PSA düzeyi arttıkça UNG gen ifadesi de artmıştır. Sonuçlarımızı kıyaslayacak literatürde herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Prostat kanser tedavisinde UNG seviyesini düşürmeye yönelik çalışmalar, çalışmamızda tespit ettiğimiz yüksek UNG seviyesinin hastalığın kötü prognozunu işaret ettiğinden, PSA düzeyi ile korelasyon göstermesi beklenebilir ki, sonuçlarımız da bu yönde olmuştur.

PARP1'in inhibisyonu, DNA onarım yolu ile ilgili mutasyon taşıyan prostat kanser hastalarında tedavi stratejisi olarak araştırılmaktadır. Palmbos ve arkadaşların yaptığı çalışmada, PARP1 gen ekspresyonu ile prostat kanseri ve PSA düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek PARP1 düzeylerinin prostat kanser hücrelerinde DNA onarımını aktive ederek kanserin ilerlemesine katkı sağladığını göstermiştir. Ayrıca, PARP1 inhibitörlerinin prostat kanseri tedavisindeki potansiyeli üzerinde durulmuş, PSA seviyelerinin yüksek olduğu durumlarda PARP1'in aktif olmasının, tedaviye yanıtı etkileyebileceği öne sürülmüştür [220]. Bizim çalışmamızda tümör dokularındaki PARP1 gen ifade düzeyi ile PSA seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür. PSA düzeyi arttıkça PARP1 gen ifadesi de artmaktadır. Bu sonuç yüksek PARP1 ile beklenen kötü prognoza yüksek PSA'nın eşlik etmesi, beklenen ve tutarlı bir çıkarımdır.

Yapılan bir meta-analizde, hipertansiyonun prostat kanseri gelişimi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışma sonuçları, hipertansiyonu olan bireylerde prostat kanseri riskinin artmış olabileceğini göstermiştir. Özellikle, yüksek tansiyonun hormonal değişikliklerle ilişkili olabileceği ve bu durumun prostat kanseri üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Hipertansiyon ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [221]. Diğer yandan çalışmamızda hipertansiyon durumu ile gen ifade seviyeleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

2024 yılında yapılan bir çalışma, Gleason skorunun prostat kanserinin seyrini ve tedavi yönetimini anlamadaki önemini vurgulamaktadır. Çalışma, PET/CT ve MRI gibi modern görüntüleme yöntemlerinin Gleason skoru ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle bu skoru, sadece histolojik bir ölçüt değil, bireyselleştirilmiş tedavi planlaması için de kritik bir rehber olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, Gleason skorunun radyolojik verilerle entegre kullanımının prognostik doğruluğu artırabileceğini göstermektedir [222]. Diğer yandan bu skorlama sistemine göre gen ifade düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit etmedik. Bunun nedeni sınırlı vaka sayılarımızın, alt gruplara ayrılması ile istatistiksel anlamda, anlamlı sonuç almamızı engellemesi olabilir.

PIRADS , mpMRG kullanarak prostat kanserinin tanı ve değerlendirilmesinde standart bir sınıflandırma sistemi sunar. PIRADS skoru, prostat kanseri riskini 1'den 5'e kadar derecelendirir; PIRADS 4-5 lezyonlar, özellikle Gleason skoru ≥ 7 olan yüksek riskli kanserlerle ilişkilidir. Birçok çalışma, PIRADS skoru yükseldikçe tümör agresifliğinin ve patolojik tümör hacminin arttığını göstermiştir. Örneğin, mpMRG'de PIRADS 5 olarak raporlanan lezyonların, genellikle prostat biyopsisinde klinik anlamlı kanserle uyumlu olduğu bulunmuştur. Ayrıca, PIRADS sistemi, düşük riskli prostat kanserlerini (PIRADS 1-2) klinik anlamlı kanserlerden ayırt etmek için yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar [223]. Bu bulgular, PIRADS değerinin Gleason skoru ile entegre kullanımının prognostik doğruluğu artırabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmada, PIRADS değerleri ile gen ifade düzeyleri arasında bir ilişki tespit edilmedi. Bunun, PIRADS değerlerine göre alt gruplara ayrıldığında grupta başına hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda gen ifade düzeylerini ilişkilendirdiğimiz diğer bir klinik parametre de eşlik eden diyabet hastalığıdır. Tümör dokusundaki PARP1 gen ifade düzeyinin, diyabeti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit ettik. Diyabet, çeşitli kanserler için bir risk faktörü olduğu ifade edilmektedir [224]. Ayrıca DNA tamir mekanizmasının diyabetik hastalarda bozulduğu da bildirilmektedir [225]. Bu nedenle DNA tamir sürecinin önemli bir proteini olan PARP1 gen ifadesinin diyabetik prostat kanser hastalarında düşük olması sonuçlarımızla uyumludur.

Yaş faktörünün prostat kanser hastalarındaki gen ifade düzeylerine etkileri incelendiğinde, sadece XRCC1 gen ifadesi ile yaş arasında ters bir korelasyon olduğunu tespit ettik. Yaş arttıkça

XRCC1 ifade düzeyi düşmektedir. Yaşlanma ile birlikte DNA tamir aktivitesinin azaldığını bildiren çalışmalardan vardır [226]. Dolayısıyla dolay, yaşlanma ile XRCC1 ifadesindeki azalma beklenebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prostat kanseri ile ilişkili moleküler mekanizmalarının aydınlatılması kanser süreçlerinin anlaşılması ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Hastalık patogenezi ile ilişkili görülen oksidatif stres kaynaklı DNA hasarlarının onarımı büyük ölçüde BER mekanizması ile gerçekleştirilmektedir. Çalışmamızda, BER DNA onarımında kritik rol oynayan enzimlerin gen ifade düzeylerini prostat kanser hastalarının tümör dokularında araştırdık.

UNG, PARP1, APE1, XRCC1 ve OGG1 gibi çalışmamızda araştırdığımız BER DNA tamir mekanizmalarında kritik rol oynayan moleküllerdeki anormallikler, kanser gelişiminde rol oynayabileceği gibi, kanser hücrelerinin hayatta kalmasında da önemli etkilere sahiptir. Çalışmamızda, tümör dokusundaki UNG mRNA ifade düzeyinin arttığını tespit ettik. Bu bulgu, kanser hücrelerinin hayatta kalma için DNA hasarlarının tamirini yoğun bir şekilde kullandığını gösterebilir. Bu nedenle, gen ifade düzeyinde anormal aktivite gösteren moleküllerin baskılanmasının veya işlevlerinin düzeltilmesinin kanser hücrelerindeki DNA tamir kapasitesini azaltarak terapötik bir strateji olarak kullanılabileceği öne sürülebilir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu genlerin kanser tedavisindeki potansiyel hedefler olarak değerlendirilmesine ışık tutabilir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin, yeni biyobelirteçlerin ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağını umuyoruz. Bu çalışma, sınırlı örnek sayısına rağmen bu alandaki araştırmalara temel sağlayarak, gelecekteki çalışmalar için önemli bir referans olmayı amaçlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Phua TJ. The etiology and pathophysiology genesis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a new perspective. *Medicines*. 2021;8(6):30.
3. Siegel RL, Miller KD, et al. Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2023;73(1):17-48.
4. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World Journal of Oncology*. 2019;10(2):63.
5. Carter HB. Prostate-specific antigen (PSA) screening for prostate cancer: revisiting the evidence. *Jama*. 2018;319(18):1866-8.
6. Trynka G, Sandor C, et al. Chromatin marks identify critical cell types for fine mapping complex trait variants. *Nature genetics*. 2013;45(2):124-30.
7. Lindahl T, Barnes D, editors. Repair of endogenous DNA damage. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2000: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
8. Simon JA, Kingston RE. Mechanisms of polycomb gene silencing: knowns and unknowns. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2009;10(10):697-708.
9. Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013;5(4):a012583.
10. Villanueva MT. Eosinophils—T cells' little helpers. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(6):320-.
11. Erzurumlu Y. Prostat Kanseri: Androjen Reseptörü Sinyal Mekanizması. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*. 2021;28(1):187-98.
12. CK K. Embryology, anatomy, and congenital anomalies of the prostate and seminal vesicles. *Abdominal Imaging*. 2013:1797-812.
13. Halat S, Eble JN, et al. Ectopic prostatic tissue: histogenesis and histopathological characteristics. *Histopathology*. 2011;58(5):750-8.
14. Breser ML, Salazar FC, et al. Immunological mechanisms underlying chronic pelvic pain and prostate inflammation in chronic pelvic pain syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:898.
15. He H, Luo H, et al. Preclinical models and evaluation criteria of prostatitis. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1183895.
16. Danacı M. Benign prostat hiperplazisi. *Türk radyoloji derneği Trd Sem*. 2017;5:482-90.
17. Emberton M, Andriole GL, et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men1. *Urology*. 2003;61(2):267-73.
18. Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *The Prostate*. 1989;15(S2):69-77.
19. Pisco JM, Bilhim T, et al. Randomised clinical trial of prostatic artery embolisation versus a sham procedure for benign prostatic hyperplasia. *European Urology*. 2020;77(3):354-62.
20. Zi H, Liu M-Y, et al. Global burden of benign prostatic hyperplasia, urinary tract infections, urolithiasis, bladder cancer, kidney cancer, and prostate cancer from 1990 to 2021. *Military Medical Research*. 2024;11(1):64.

21. Langan RC. Benign prostatic hyperplasia. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2019;46(2):223-32.
22. Lokeshwar SD, Harper BT, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Translational Andrology and Urology*. 2019;8(5):529.
23. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*. 2022;12(1):31-46.
24. Pilié PG, Tang C, et al. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2019;16(2):81-104.
25. Surveillance E, Program ER. Cancer stat facts: prostate cancer. 2017.
26. Yacoub JH, Oto A. MR imaging of prostate zonal anatomy. *Radiologic Clinics*. 2018;56(2):197-209.
27. Humphrey PA. Histopathology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017;7(10):a030411.
28. Schrecengost R, Knudsen KE. Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer. *Semin Oncol*. 2013;40(3):244-58.
29. Ertunç O, Tuna B. Prostat Kanseri Moleküler Patogenezi. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*. 2022;29(4):697-706.
30. Hara N, Nishiyama T. Androgen metabolic pathway involved in current and emerging treatment for men with castration resistant prostate cancer: intraprostatic androgens as therapeutic targets and endocrinological biomarkers. *Current Drug Targets*. 2014;15(13):1215-24.
31. Maekawa S, Takata R, et al. Molecular Mechanisms of Prostate Cancer Development in the Precision Medicine Era: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2024;16(3):523.
32. Perri A, Rago V, et al. New insights into prostate cancer: new biomarkers, molecular mechanisms, and therapeutic approaches. *Frontiers Media SA*; 2024. p. 1453065.
33. Siegel RL, Miller KD, et al. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(1):7-34.
34. Zorlu F, Divrik R, et al. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2014;15(21).
35. Chan DS, Abar L, et al. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer causes & control*. 2019;30:1183-200.
36. Kohaar I, Petrovics G, et al. A rich array of prostate cancer molecular biomarkers: opportunities and challenges. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(8):1813.
37. Zhen JT, Syed J, et al. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018;124(15):3105-17.
38. of the People NHC. National guidelines for diagnosis and treatment of prostate cancer 2022 in China (English version). *Chinese Journal of Cancer Research*. 2022;34(3):270.
39. McGrath CB, Shreves AH, et al. Etiology of prostate cancer with the TMPRSS2: ERG fusion: A systematic review of risk factors. *Cancer research*. 2024;84(6_Supplement):3440-.
40. Bratt O, Drevin L, et al. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(10):djw110.
41. Zuo L, Ren K-W, et al. Association of a common genetic variant in RNASEL and prostate cancer susceptibility. *Oncotarget*. 2017;8(43):75141.

42. Arpa M, Şirikçi Ö, et al. Prostat Kanseri Tanısında Mevcut Biyobelirteçler ve İdrar Sarkozini.
43. Leslie S, Soon-Sutton T, et al. Prostate Cancer. StatPearls. *Treasure Island, FL, USA*. 2022.
44. Testa U, Castelli G, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying prostate cancer development: therapeutic implications. *Medicines*. 2019;6(3):82.
45. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nature Reviews Urology*. 2010;7(8):442-53.
46. Humphrey PA, Andriole GL. Prostate cancer diagnosis. *Missouri medicine*. 2010;107(2):107.
47. Stamey T, Yang N, et al. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *The Journal of Urology*. 1988;139(5):1134-.
48. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 2011;105(4):481-5.
49. Farha MW, Salami SS. Biomarkers for prostate cancer detection and risk stratification. *Therapeutic advances in urology*. 2022;14:17562872221103988.
50. Moch H, Cubilla AL, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*. 2016;70(1):93-105.
51. Jamaspishvili T, Berman DM, et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(4):222-34.
52. Singal R, van Wert J, et al. Cytosine methylation represses glutathione S-transferase P1 (GSTP1) gene expression in human prostate cancer cells. *Cancer research*. 2001;61(12):4820-6.
53. Cui J, Li G, et al. GSTP1 and cancer: Expression, methylation, polymorphisms and signaling. *International journal of oncology*. 2020;56(4):867-78.
54. Griffin J, Chen Y, et al. Gene of the month: NKX3.1. *J Clin Pathol*. 2022;75(6):361-4.
55. Gurel B, Ali TZ, et al. NKX3. 1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(8):1097-105.
56. Wang S, Clarke PA, et al. Sex steroid-induced DNA methylation changes and inflammation response in prostate cancer. *Cytokine*. 2016;86:110-8.
57. Albright F, Stephenson RA, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate*. 2015;75(4):390-8.
58. Carlsson S, Assel M, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj*. 2014;348.
59. Vickers AJ, Ulmert D, et al. 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*. 2013;346.
60. Bonkat G, Pickard R, et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. *EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands*, <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>.
61. Fenton JJ, Weyrich MS, et al. Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018;319(18):1914-31.
62. Kilpeläinen TP, Tammela TL, et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *European journal of cancer*. 2011;47(18):2698-705.
63. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(3):159-69.

64. Ji E. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228-42.
65. Munjal A, Leslie SW. Gleason score. 2020.
66. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic pathology*. 2016;11:1-8.
67. Pierorazio PM, Walsh PC, et al. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU international*. 2013;111(5):753-60.
68. Epstein JI, Egevad L, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
69. Barentsz JO, Richenberg J, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22:746-57.
70. Hamoen EH, de Rooij M, et al. Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis. *European urology*. 2015;67(6):1112-21.
71. Hoeks CM, Somford DM, et al. Value of 3-T multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance-guided biopsy for early risk restratification in active surveillance of low-risk prostate cancer: a prospective multicenter cohort study. *Investigative radiology*. 2014;49(3):165-72.
72. Renard-Penna R, Mozer P, et al. Prostate imaging reporting and data system and Likert scoring system: multiparametric MR imaging validation study to screen patients for initial biopsy. *Radiology*. 2015;275(2):458-68.
73. Roethke M, Kuru T, et al. Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. *European radiology*. 2014;24:344-52.
74. Van Loenhout R, Zijta F, et al. Prostate Cancer—PI-RADS v2. *Radiology Department of the Haaglanden MC, Alrijne Hospital and Erasmus MC, the Netherlands*. 2018.
75. Kirby M, Merriel SW, et al. Is the digital rectal exam any good as a prostate cancer screening test? *British Journal of General Practice*. 2024;74(740):137-9.
76. Bill-Axelson A, Holmberg L, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(10):932-42.
77. Yaxley JW, Coughlin GD, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *The Lancet*. 2016;388(10049):1057-66.
78. Hamdy FC, Donovan JL, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1415-24.
79. Loneragan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *Journal of carcinogenesis*. 2011;10.
80. Ku S-Y, Gleave ME, et al. Towards precision oncology in advanced prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2019;16(11):645-54.
81. Wang G, Zhao D, et al. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & development*. 2018;32(17-18):1105-40.
82. Heidegger I, Tsaur I, et al. Hereditary prostate cancer—Primetime for genetic testing? *Cancer treatment reviews*. 2019;81:101927.

83. Antonarakis ES, Lu C, et al. Germline DNA-repair gene mutations and outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line abiraterone and enzalutamide. *European urology*. 2018;74(2):218-25.
84. Dias A, Kote-Jarai Z, et al. Prostate cancer germline variations and implications for screening and treatment. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(9):a030379.
85. Pritchard CC, Mateo J, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(5):443-53.
86. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *The Journal of Urology*. 2002;168(3):906-13.
87. Kafka M, Surcel C, et al. Recent insights on genetic testing in primary prostate cancer. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2021;25(4):425-38.
88. Cerhan JR, Parker AS, et al. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1999;8(1):53-60.
89. Foulkes WD, Gudmundsson J, et al. Prostate Cancer in Special Populations. *Male Reproductive Cancers: Epidemiology, Pathology and Genetics*. 2010:249-88.
90. Alberti C. Hereditary/familial versus sporadic prostate cancer: few indisputable genetic differences and many similar clinicopathological features. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2010;14(1).
91. Gao T, Mei Y, et al. The association of Phosphatase and tensin homolog (PTEN) deletion and prostate cancer risk: A meta-analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;83:114-21.
92. Greulich BM, Plotnik JP, et al. Toll-like receptor 4 signaling activates ERG function in prostate cancer and provides a therapeutic target. *NAR cancer*. 2021;3(1):zcaa046.
93. Lorenzin F, Demichelis F. Past, current, and future strategies to target ERG fusion-positive prostate cancer. *Cancers*. 2022;14(5):1118.
94. Tomlins SA, Laxman B, et al. Role of the TMPRSS2-ERG gene fusion in prostate cancer. *Neoplasia*. 2008;10(2):177-IN9.
95. Barbieri CE, Baca SC, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nature genetics*. 2012;44(6):685-9.
96. Gebrael G, Zengin Z, et al. Differential Impact of SPOP Mutation in Prostate and Endometrial Cancers. Wolters Kluwer Health; 2023. p. e2300397.
97. Zhang H, Jin X, et al. Deregulation of SPOP in cancer. *Cancer research*. 2023;83(4):489-99.
98. Al-Arafat T-, Mao A, et al. Exploring the Role of p53 in Radiosensitivity: A Key Player in Cancer Therapy. *Radiation*. 2024;4(4):309-24.
99. Wang C, Tan JYM, et al. TP53 Mutation-Mediated Immune Evasion in Cancer: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cancers*. 2024;16(17):3069.
100. Akhoundova D, Fischer S, et al. Rare histologic transformation of a CTNNB1 (β -catenin) mutated prostate cancer with aggressive clinical course. *Diagnostic pathology*. 2024;19(1):83.
101. Koushyar S, Meniel VS, et al. Exploring the Wnt pathway as a therapeutic target for prostate cancer. *Biomolecules*. 2022;12(2):309.
102. Murillo-Garzón V, Kypta R. WNT signalling in prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(11):683-96.
103. Phin S, Moore MW, et al. Genomic rearrangements of PTEN in prostate cancer. *Frontiers in oncology*. 2013;3:240.

104. Yoshimoto M, Ding K, et al. PTEN losses exhibit heterogeneity in multifocal prostatic adenocarcinoma and are associated with higher Gleason grade. *Modern Pathology*. 2013;26(3):435-47.
105. Braglia L, Zavatti M, et al. Deregulated PTEN/PI3K/AKT/mTOR signaling in prostate cancer: still a potential druggable target? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2020;1867(9):118731.
106. Carnero A. The PKB/AKT pathway in cancer. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(1):34-44.
107. Murphy SJ, Karnes RJ, et al. Integrated analysis of the genomic instability of PTEN in clinically insignificant and significant prostate cancer. *Modern Pathology*. 2016;29(2):143-56.
108. Kotelevets L, Trifault B, et al. Posttranslational regulation and conformational plasticity of PTEN. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2020;10(7):a036095.
109. Fang C, Wei X-M, et al. Aberrant GSTP1 promoter methylation is associated with increased risk and advanced stage of breast cancer: a meta-analysis of 19 case-control studies. *BMC cancer*. 2015;15:1-8.
110. Meiers I, Shanks JH, et al. Glutathione S-transferase pi (GSTP1) hypermethylation in prostate cancer: review 2007. *Pathology*. 2007;39(3):299-304.
111. Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: a review. *The world journal of men's health*. 2019;37(3):288-95.
112. Li Y, Yang R, et al. Diverse AR gene rearrangements mediate resistance to androgen receptor inhibitors in metastatic prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(8):1965-76.
113. Atwell LL, Beaver LM, et al. Epigenetic regulation by sulforaphane: opportunities for breast and prostate cancer chemoprevention. *Current pharmacology reports*. 2015;1:102-11.
114. Shanmugam MK, Arfuso F, et al. Role of novel histone modifications in cancer. *Oncotarget*. 2017;9(13):11414.
115. Groelly FJ, Fawkes M, et al. Targeting DNA damage response pathways in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2023;23(2):78-94.
116. Chen T, Tongpeng S, et al. DNA damage response inhibition-based combination therapies in cancer treatment: Recent advances and future directions. *Aging and Cancer*. 2022;3(1):44-67.
117. Lozano R, Castro E, et al. Genetic aberrations in DNA repair pathways: a cornerstone of precision oncology in prostate cancer. *British Journal of Cancer*. 2021;124(3):552-63.
118. Lee KJ, Pielt CG, et al. Defective base excision repair in the response to DNA damaging agents in triple negative breast cancer. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223725.
119. Zhao S, Habib S, et al. Role of Base Excision Repair in Innate Immune Cells and Its Relevance for Cancer Therapy. *Biomedicines* 2022, 10, 557. s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published ...; 2022.
120. Boland C, Luciani M, et al. Infection, inflammation, and gastrointestinal cancer. *Gut*. 2005;54(9):1321-31.
121. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
122. Cadet J, Douki T, et al. Oxidatively generated damage to isolated and cellular DNA. *The chemical biology of DNA damage*. 2010:53-80.
123. Curtin NJ. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(12):801-17.

124. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage and its repair in cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2015;763:212-45.
125. Fleming AM, Burrows CJ. Formation and processing of DNA damage substrates for the hNEIL enzymes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;107:35-52.
126. Orta ML, Höglund A, et al. The PARP inhibitor Olaparib disrupts base excision repair of 5-aza-2'-deoxycytidine lesions. *Nucleic acids research*. 2014;42(14):9108-20.
127. Tang J-b, Svilar D, et al. N-methylpurine DNA glycosylase and DNA polymerase β modulate BER inhibitor potentiation of glioma cells to temozolomide. *Neuro-oncology*. 2011;13(5):471-86.
128. Weeks L, Zentner G, et al. Uracil DNA glycosylase (UNG) loss enhances DNA double strand break formation in human cancer cells exposed to pemetrexed. *Cell death & disease*. 2014;5(2):e1045-e.
129. Yan Y, Qing Y, et al. Loss of uracil DNA glycosylase selectively resensitizes p53-mutant and-deficient cells to 5-FdU. *Molecular Cancer Research*. 2018;16(2):212-21.
130. Bruner SD, Norman DP, et al. Structural basis for recognition and repair of the endogenous mutagen 8-oxoguanine in DNA. *nature*. 2000;403(6772):859-66.
131. Demple B, Harrison L. Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology. *Annual review of biochemistry*. 1994;63(1):915-48.
132. Caldecott KW. XRCC1 and DNA strand break repair. *DNA repair*. 2003;2(9):955-69.
133. Brem R, Hall J. XRCC1 is required for DNA single-strand break repair in human cells. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(8):2512-20.
134. Ray Chaudhuri A, Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2017;18(10):610-21.
135. Rabenau K, Hofstatter E. DNA damage repair and the emerging role of poly (ADP-ribose) polymerase inhibition in cancer therapeutics. *Clinical therapeutics*. 2016;38(7):1577-88.
136. Kavli B, Slupphaug G, et al. Excision of cytosine and thymine from DNA by mutants of human uracil-DNA glycosylase. *The EMBO journal*. 1996;15(13):3442-7.
137. Jacobs AL, Schär P. DNA glycosylases: in DNA repair and beyond. *Chromosoma*. 2012;121:1-20.
138. Tomasova K, Cumova A, et al. DNA repair and ovarian carcinogenesis: impact on risk, prognosis and therapy outcome. *Cancers*. 2020;12(7):1713.
139. Oliveira TT, Coutinho LG, et al. APE1/Ref-1 role in inflammation and immune response. *Frontiers in immunology*. 2022;13:793096.
140. Malfatti MC, Bellina A, et al. Revisiting two decades of Research focused on Targeting APE1 for Cancer Therapy: the pros and cons. *Cells*. 2023;12(14):1895.
141. Liu J, Zheng J, et al. Association between APE1 rs1760944 and rs1130409 polymorphism with prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(46):e27630.
142. Hong J-y, Oh H-h, et al. Expression of Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1 in Colorectal Cancer and its Relation to Tumor Progression and Prognosis. *in vivo*. 2023;37(5):2070-7.
143. Siqueira PB, de Sousa Rodrigues MM, et al. The APE1/REF-1 and the hallmarks of cancer. *Molecular Biology Reports*. 2024;51(1):47.
144. Caldecott KW. DNA damage responses and neurological disease. Preface. 2008. p. 1009.
145. Mishchuk-Reka Y, Kharkivska Y, et al. An association of XRCC1 codon 399 polymorphism (RS25487) with bladder and prostate cancer susceptibility in the Ukrainian population. *Meta Gene*. 2020;24:100696.
146. Caldecott KW. XRCC1 protein; Form and function. *DNA repair*. 2019;81:102664.

147. van Beek L, McClay É, et al. PARP power: a structural perspective on PARP1, PARP2, and PARP3 in DNA damage repair and nucleosome remodelling. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(10):5112.
148. Lu Y, Fu W, et al. Transcriptional regulation mechanism of PARP1 and its application in disease treatment. *Epigenetics & Chromatin*. 2024;17(1):26.
149. Fenton SE, Chalmers ZR, et al. PARP inhibition in advanced prostate cancer. *The Cancer Journal*. 2021;27(6):457-64.
150. Deshmukh D, Qiu Y. Role of PARP-1 in prostate cancer. *American journal of clinical and experimental urology*. 2015;3(1):1.
151. Wangpaichitr M, Theodoropoulos G, et al. Cisplatin resistance and redox-metabolic vulnerability: a second alteration. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(14):7379.
152. Hayran AB, Liabakk NB, et al. RPA guides UNG to uracil in ssDNA to facilitate antibody class switching and repair of mutagenic uracil at the replication fork. *Nucleic acids research*. 2024;52(2):784-800.
153. Grundy GJ, Parsons JL. Base excision repair and its implications to cancer therapy. *Essays in biochemistry*. 2020;64(5):831-43.
154. Kavli B, Otterlei M, et al. Uracil in DNA—general mutagen, but normal intermediate in acquired immunity. *DNA repair*. 2007;6(4):505-16.
155. Phillips LG, Sale JE. The Werner's Syndrome protein collaborates with REV1 to promote replication fork progression on damaged DNA. *DNA repair*. 2010;9(10):1064-72.
156. ISEL E, DEBELEC BUTUNER B. Interaction of OGG1 with NKX3. 1 due to oxidative DNA damage. *Journal of Research in Pharmacy*. 2021;25(2).
157. Li C, Xue Y, et al. The role of 8-oxoG repair systems in tumorigenesis and cancer therapy. *Cells*. 2022;11(23):3798.
158. Duan S, Han X, et al. Interaction between RECQL4 and OGG1 promotes repair of oxidative base lesion 8-oxoG and is regulated by SIRT1 deacetylase. *Nucleic acids research*. 2020;48(12):6530-46.
159. Aguilera-Aguirre L, Bacsí A, et al. Innate inflammation induced by the 8-oxoguanine DNA glycosylase-1–KRAS–NF-κB pathway. *The journal of immunology*. 2014;193(9):4643-53.
160. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nature protocols*. 2008;3(6):1101-8.
161. Abeshouse A, Ahn J, et al. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *cell*. 2015;163(4):1011-25.
162. Lee KM, Nelson TJ, et al. Genetic risk and likelihood of prostate cancer detection on first biopsy by ancestry. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2024;116(5):753-7.
163. Tan BL, Norhaizan ME. Oxidative stress, diet and prostate cancer. *The world journal of men's health*. 2020;39(2):195.
164. Delgado P, Álvarez-Prado ÁF, et al. Interplay between UNG and AID governs intratumoral heterogeneity in mature B cell lymphoma. *PLoS Genetics*. 2020;16(12):e1008960.
165. Nilsen H, Rosewell I, et al. Uracil-DNA glycosylase (UNG)-deficient mice reveal a primary role of the enzyme during DNA replication. *Molecular cell*. 2000;5(6):1059-65.
166. Pulukuri SMK, Knost JA, et al. Small interfering RNA–directed knockdown of uracil DNA glycosylase induces apoptosis and sensitizes human prostate cancer cells to genotoxic stress. *Molecular Cancer Research*. 2009;7(8):1285-93.

167. Krieger KL, Gohlke JH, et al. Repair-assisted damage detection reveals biological disparities in prostate cancer between African Americans and European Americans. *Cancers*. 2022;14(4):1012.
168. Li G, Henry SA, et al. A robust photoluminescence screening assay identifies uracil-DNA glycosylase inhibitors against prostate cancer. *Chemical Science*. 2020;11(7):1750-60.
169. Weeks LD, Fu P, et al. Uracil-DNA glycosylase expression determines human lung cancer cell sensitivity to pemetrexed. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(10):2248-60.
170. Thakur S, Sarkar B, et al. APE1/Ref-1 as an emerging therapeutic target for various human diseases: phytochemical modulation of its functions. *Experimental & molecular medicine*. 2014;46(7):e106-e.
171. McIlwain DW, Fishel ML, et al. APE1/Ref-1 redox-specific inhibition decreases survivin protein levels and induces cell cycle arrest in prostate cancer cells. *Oncotarget*. 2017;9(13):10962.
172. Juhnke M, Heumann A, et al. Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1/Ref-1) overexpression is an independent prognostic marker in prostate cancer without TMPRSS2: ERG fusion. *Molecular Carcinogenesis*. 2017;56(9):2135-45.
173. Kelley MR, Cheng L, et al. Elevated and altered expression of the multifunctional DNA base excision repair and redox enzyme Ape1/ref-1 in prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2001;7(4):824-30.
174. Stigbrand T. Retraction Note to multiple articles in Tumor Biology. *Tumor Biology*. 2017;1-6.
175. Qing Y, Li Q, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer. *Drug design, development and therapy*. 2015:901-9.
176. Yuan C-L, He F, et al. APE1 overexpression is associated with poor survival in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(35):59720.
177. Santos JC, Funck A, et al. Effect of APE1 T2197G (Asp148Glu) polymorphism on APE1, XRCC1, PARP1 and OGG1 expression in patients with colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(10):17333-43.
178. Jensen KA, Shi X, et al. Genomic alterations and abnormal expression of APE2 in multiple cancers. *Scientific Reports*. 2020;10(1):3758.
179. Mateo J, Lord C, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Annals of Oncology*. 2019;30(9):1437-47.
180. Lai Y, Kong Z, et al. PARP1-siRNA suppresses human prostate cancer cell growth and progression. *Oncology Reports*. 2018;39(4):1901-9.
181. Acar V, Fernandez FLC, et al. Immunohistochemical evaluation of PARP and caspase-3 as prognostic markers in prostate carcinomas. *Clinical Medicine & Research*. 2021;19(4):183-91.
182. Salemi M, Galia A, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 protein expression in normal and neoplastic prostatic tissue. *European journal of histochemistry: EJH*. 2013;57(2).
183. Liu Y, Zhang Y, et al. High PARP-1 expression is associated with tumor invasion and poor prognosis in gastric cancer. *Oncology Letters*. 2016;12(5):3825-35.
184. Afzal H, Yousaf S, et al. PARP1: A potential biomarker for gastric cancer. *Pathology-Research and Practice*. 2019;215(8):152472.
185. Ulaşlı M, Gürses S, et al. Expression of PARP1 gene in breast cancer patients. 2013.
186. London RE. The structural basis of XRCC1-mediated DNA repair. *DNA Repair (Amst)*. 2015;30:90-103.
187. Ahmed N, Islam MA, et al. XRCC1 and XPD polymorphisms: clinical outcomes and risk of prostate cancer in Bangladeshi population. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):893.

188. Rybicki BA, Conti DV, et al. DNA repair gene XRCC1 and XPD polymorphisms and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(1):23-9.
189. Fan R, Kumaravel TS, et al. Defective DNA strand break repair after DNA damage in prostate cancer cells: implications for genetic instability and prostate cancer progression. *Cancer Res.* 2004;64(23):8526-33.
190. Zhang W, Su Y, et al. Correlations of SDF-1 α and XRCC1 gene polymorphisms with the risk of renal cancer development and bioinformatics studies of SDF-1 α and XRCC1 and the prognosis of renal cancer. *Sci Rep.* 2024;14(1):3367.
191. Wu Z, Miao X, et al. XRCC1 Is a Promising Predictive Biomarker and Facilitates Chemo-Resistance in Gallbladder Cancer. *Front Mol Biosci.* 2020;7:70.
192. Santos JC, Funck A, et al. Effect of APE1 T2197G (Asp148Glu) polymorphism on APE1, XRCC1, PARP1 and OGG1 expression in patients with colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):17333-43.
193. Crnogorac-Jurcevic T, Efthimiou E, et al. Expression profiling of microdissected pancreatic adenocarcinomas. *Oncogene.* 2002;21(29):4587-94.
194. Mei PJ, Bai J, et al. Relationship between expression of XRCC1 and tumor proliferation, migration, invasion, and angiogenesis in glioma. *Invest New Drugs.* 2019;37(4):646-57.
195. Sak SC, Harnden P, et al. APE1 and XRCC1 protein expression levels predict cancer-specific survival following radical radiotherapy in bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(17):6205-11.
196. Wang S, Wu X, et al. Prognostic and predictive role of JWA and XRCC1 expressions in gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2987-96.
197. Broustas CG, Lieberman HB. DNA damage response genes and the development of cancer metastasis. *Radiat Res.* 2014;181(2):111-30.
198. Hao W, Wang J, et al. Enzymatically inactive OGG1 binds to DNA and steers base excision repair toward gene transcription. *Faseb j.* 2020;34(6):7427-41.
199. Vlahopoulos S, Pan L, et al. OGG1 as an Epigenetic Reader Affects NF κ B: What This Means for Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;16(1).
200. Visnes T, Benítez-Buelga C, et al. Targeting OGG1 arrests cancer cell proliferation by inducing replication stress. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(21):12234-51.
201. Benitez-Buelga C, Vaclová T, et al. Molecular insights into the OGG1 gene, a cancer risk modifier in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. *Oncotarget.* 2016;7(18):25815-25.
202. Gao T, Joyce BT, et al. DNA methylation of oxidative stress genes and cancer risk in the Normative Aging Study. *Am J Cancer Res.* 2016;6(2):553-61.
203. Kosova F, Temeltaş G, et al. Possible relations between oxidative damage and apoptosis in benign prostate hyperplasia and prostate cancer patients. *Tumour Biol.* 2014;35(5):4295-9.
204. Mittal RD, Mandal RK, et al. Base excision repair pathway genes polymorphism in prostate and bladder cancer risk in North Indian population. *Mech Ageing Dev.* 2012;133(4):127-32.
205. Xu J, Zheng SL, et al. Associations between hOGG1 sequence variants and prostate cancer susceptibility. *Cancer Res.* 2002;62(8):2253-7.
206. Nigam K, Verma Y, et al. BER genes expression in oral and pre-oral cancer: Combinatorial approach to propose potential biomarker. *Curr Probl Cancer.* 2024;50:101104.
207. Dziaman T, Ludwiczak H, et al. PARP-1 expression is increased in colon adenoma and carcinoma and correlates with OGG1. *PLoS One.* 2014;9(12):e115558.
208. Krieger KL, Gohlke JH, et al. Repair-Assisted Damage Detection Reveals Biological Disparities in Prostate Cancer between African Americans and European Americans. *Cancers (Basel).* 2022;14(4).

209. Lu C, Luo J, et al. The oxidative stress responses caused by phthalate acid esters increases mRNA abundance of base excision repair (BER) genes in vivo and in vitro. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;208:111525.
210. Lai CY, Hsieh LL, et al. Association between polymorphisms of APE1 and OGG1 and risk of colorectal cancer in Taiwan. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3372-80.
211. Rostami M, Yalin SF, et al. Investigation of APE1 and OGG1 expression in chronic hemodialysis patients. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):144.
212. Behrouzi A, Xia H, et al. Oxidative DNA Damage and Cisplatin Neurotoxicity Is Exacerbated by Inhibition of OGG1 Glycosylase Activity and APE1 Endonuclease Activity in Sensory Neurons. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
213. Pezaro C, Woo HH, et al. Prostate cancer: measuring PSA. *Intern Med J*. 2014;44(5):433-40.
214. Demple B, Sung JS. Molecular and biological roles of Ape1 protein in mammalian base excision repair. *DNA Repair (Amst)*. 2005;4(12):1442-9.
215. McNeill DR, Lam W, et al. Impairment of APE1 function enhances cellular sensitivity to clinically relevant alkylators and antimetabolites. *Mol Cancer Res*. 2009;7(6):897-906.
216. Mahjabeen I, Chen Z, et al. Decreased mRNA expression levels of base excision repair (BER) pathway genes is associated with enhanced Ki-67 expression in HNSCC. *Med Oncol*. 2012;29(5):3620-5.
217. Green B, Martin A, et al. Deficiency in the DNA glycosylases UNG1 and OGG1 does not potentiate c-Myc-induced B-cell lymphomagenesis. *Exp Hematol*. 2018;61:52-8.
218. Mottet N, van den Bergh RCN, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-62.
219. Kelley MR, Cheng L, et al. Elevated and altered expression of the multifunctional DNA base excision repair and redox enzyme Ape1/ref-1 in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7(4):824-30.
220. Palmbos PL, Hussain MH. Targeting PARP in Prostate Cancer: Novelty, Pitfalls, and Promise. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(5):377-85.
221. Navin S, Ioffe V. The association between hypertension and prostate cancer. *Rev Urol*. 2017;19(2):113-8.
222. El khalek YIA, Mohamed MY, et al. Role of DWI/ADC in the Assessment of Prostate Cancer Aggressiveness and Its Correlation to Gleason Score. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2023;116(Supplement_1).
223. Gercek O, Şenkol M, et al. PROSTAT KANSERİNDE MULTİPARAMETRİK PROSTAT MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE PATOLOJİ PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİ The Relationship Between Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Pathology Parameters in Prostate Cancer. *Bozok Tıp Dergisi*. 2024;14(1):34-9.
224. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):799-812.
225. Kumar V, Agrawal R, et al. Compromised DNA repair is responsible for diabetes-associated fibrosis. *Embo j*. 2020;39(11):e103477.
226. Schumacher B, Pothof J, et al. The central role of DNA damage in the ageing process. *nature*. 2021;592(7856):695-703.





10% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya
- Alıntılanan Metin

Hariç tutulacaklar

- 47 Çıkarılan Eşleşme

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 9% İnternet kaynakları
- 4% Yayınlar
- 1% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 1 Bütünlük Bayrağı



Değiştirilen Karakterler

66 sayfada 314 şüpheli karakter

Harfler başka bir alfabeden benzer karakterlerle değiştirilir.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.





