

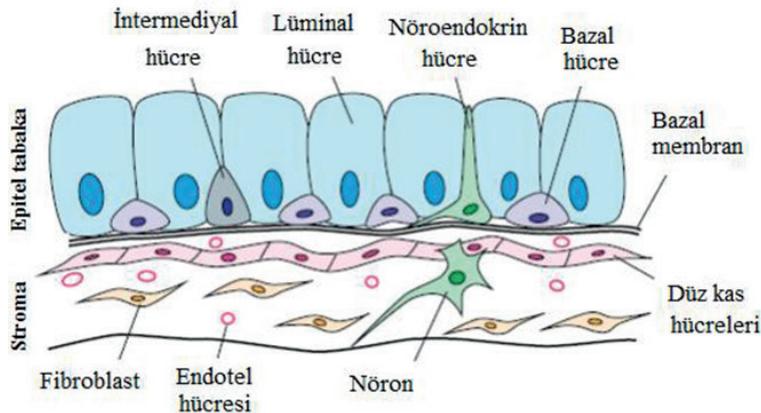
1. GİRİŞ

İnsan prostat bezi erişkinde 4 cm uzunluğunda, 3 cm genişliğinde ve 2 cm derinliğinde bir organdır. Prostat bezinin %70'ini glandüler yapılar, %30'nu ise stromal yapılar oluşturur. Prostat bezinin glandüler kısmında salgılanan salgılar, yaklaşık 25 adet kanal ile prostatik üretraya boşalır. Fibromusküler stromanın periferde yoğunlaşmasıyla prostat kapsülü oluşur¹.

Prostat dokusu epitel hücreleri ve stromal hücreler olmak üzere iki temel hücresel yapıdan oluşmaktadır. Epitel hücreleri arasında lüminal epitel hücreler, nöroendokrin hücreler, bazal

hücreler ve intermediyal hücreler bulunmaktadır. Stromal yapıda ise düz kas hücreleri, fibroblastlar, vasküler ve nöral komponentler yer almaktadır².

Prostat kanseri (PKa) erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yapılan bir hesaplama göre, 2012 yılında dünya genelinde 1.095.000 kişi PKa tanısı almıştır. Dünya genelinde 2012 yılında PKa'dan ölenlerin sayısı 307.000 kişi olarak bildirilmiştir. Buna göre PKa, erkeklerde kanser kaynaklı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır³.



Şekil 1. Prostat bezinin histolojik yapısı²

ve genetik olarak düzenlenmiş fare modelleri kullanılmaktadır. Hücre hattı kullanılarak oluşturulan modeller laboratuvar ortamında kolaylıkla pasajlanabilir ve farelere heterotopik ya da ortotopik olarak implante edilebilirler. Ancak bu modeller tümör heterojenitesinin büyük oranda görüldüğü PKa'da tam olarak insandaki tümörün özelliklerini yansıtamayabilir. Bu nedenle hastadan alınan tümör dokuları kullanılarak PDX modeller oluşturulmuştur. PDX modellerin de bazı dezavantajları (düşük tutma oranları, yüksek maliyet ve uzun latent dönem) bulunmaktadır.

İnsan PKa'sında bazı genlerdeki düzensizliğin gösterilmesi ve gen mühendisliği alanındaki gelişmeler, PKa fare modelleri oluşturulmasında genetik tasarlamayı ön plana çıkarmış ve GEM modellerin oluşturulmasına öncülük etmiştir. Bu modeller, insan PKa'sında aşırı eksprese edilen ya da fonksiyon kaybına uğrayan genlerin etkilerinin tek tek araştırılmasına imkan sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Fare Modeli, Hücre Hattı, Ksenograft, PDX Model, GEM Model

KAYNAKLAR

- Berman, D.M., Rodriguez, R. & Veltri, R.W. (2012). Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate. In L.R. Kavoussi, A.C. Novick, A. W. Partin, A.C. Peters (Eds.), *CAMPBELL-WALSH Urology* (10th Ed., pp. 2533-2569) Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Toivanen, R. & Shen, M.M. (2017). Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development*, 144(8): 1382-1398.
- GLOBOCAN (2012). *Prostate Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. International Agency For Research On Cancer. 05.03.2020 tarihinde <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp> adresinden ulaşılmıştır.
- Wang F. (2011). Modeling Human Prostate Cancer in Genetically Engineered Mice. In K.T. Chang & K-T Min (Eds.), *Molecular Biology and Translational Science Animal Models of Human Disease* (Vol 100. pp. 2) MA: Academic Press.
- Civenni, G., Carbone, G. M., & Catapano, C. V. (2018). Overview of genetically engineered mouse models of prostate cancer and their applications in drug discovery. *Current protocols in pharmacology*, 81(1), e39.
- Reeves F., Everaerts W., Murphy D.G., et al (2016). The Surgical Anatomy of the Prostate. In J. H. Mydlo & C. J. Godec (Eds.) *Prostate Cancer Science and Clinical Practice* (2nd Ed., pp.253-263). MA: Academic Press.
- Szadvari, I., Krizanova, O., & Babula, P. (2016). Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment. *Physiological research*, 65.
- Hill, L. R., & Tinkey, P. T. (2017). History of Mouse Cancer Models. In R. Uthamanthil & P.Tinkey (Eds.) *Patient Derived Tumor Xenograft Models* (pp. 15-23). MA:Academic Press.
- Belizário J.E. (2009). Immunodeficient Mouse Models: An Overview. *The Open Immunology Journal*, 2, 79-85.
- Valkenburg, K. C., & Williams, B. O. (2011). Mouse models of prostate cancer. *Prostate cancer*, 2011.
- Shahryari, V., Nip, H., Saini, S., Dar, A. A., Yamamura, S., Mitsui, Y., ... & Deng, G. (2016). Pre-clinical orthotopic murine model of human prostate cancer. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (114), e54125.
- Wang, Y., Wang, J. X., Xue, H., Lin, D., Dong, X., Gout, P. W., ... & Pang, J. (2016). Subrenal capsule grafting technology in human cancer modeling and translational cancer research. *Differentiation*, 91(4-5), 15-19.
- Simmons, J. K., Elshafae, S. M., Keller, E. T., McCauley, L. K., & Rosol, T. J. (2014). Review of animal models of prostate cancer bone metastasis. *Veterinary Sciences*, 1(1), 16-39.
- Park, S. H., Eber, M. R., & Shiozawa, Y. (2019). Models of Prostate Cancer Bone Metastasis. In *Bone Research Protocols* (pp. 295-308). NY: Humana Press.
- Corey, E., & Vessella, R. L. (2007). Xenograft models of human prostate cancer. In L. W. K. Chung, W. B. Isaacs, J. W. Simons (Eds.), *Prostate Cancer* (2nd Ed., pp. 3-31). NJ:Humana Press.
- Namekawa, T., Ikeda, K., Horie-Inoue, K., & Inoue, S. (2019). Application of prostate cancer models for preclinical study: Advantages and limitations of cell lines, patient-derived xenografts, and three-dimensional culture of patient-derived cells. *Cells*, 8(1), 74.
- Azeem, W., Hua, Y., Kalland, K. H., Ke, X., Olsen, J. R., Øyan, A. M., & Qu, Y. (2017). Models of Tumor Progression in Prostate Cancer. In L.A. Akslen & R.S. Watnick (Eds.), *Biomarkers of the Tumor Microenvironment* (pp. 449-464). Springer, Cham.
- Okada, S., Vaeteewoottacharn, K., & Kariya, R. (2018). Establishment of a patient-derived tumor xenograft model and application for precision cancer medicine. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 66(3), 225-230.
- Russell, P. J., Williams, E. D., Taylor, R., Lawrence, M. G., & Risbridger, G. (2017). Patient-Derived Xenograft Models of Prostate Tumors. In R. Uthamanthil & P. Tinkey (Eds.), *Patient Derived Tumor Xenograft Models* (pp. 217-228). MA:Academic Press.
- Shi, C., Chen, X., & Tan, D. (2019). Development of patient-derived xenograft models of prostate cancer for maintaining tumor heterogeneity. *Translational Andrology and Urology*, 8(5), 519.
- Rea, D., Del Vecchio, V., Palma, G., Barbieri, A., Falco, M., Luciano, A., ... & Arra, C. (2016). Mouse models in prostate cancer translational research: from xenograft

- to PDX. *BioMed research international*, 2016.
22. Tentler, J. J., Tan, A. C., Weekes, C. D., Jimeno, A., Leong, S., Pitts, T. M., ... & Eckhardt, S. G. (2012). Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nature reviews Clinical oncology*, 9(6), 338.
 23. Colella, G., Fazioli, F., Gallo, M., De Chiara, A., Apice, G., Ruosi, C., ... & De Nigris, F. (2018). Sarcoma spheroids and organoids—Promising tools in the era of personalized medicine. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 615.
 24. Risbridger, G. P., Toivanen, R., & Taylor, R. A. (2018). Preclinical models of prostate cancer: patient-derived xenografts, organoids, and other explant models. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(8), a030536.
 25. Doyle, A., McGarry, M. P., Lee, N. A., & Lee, J. J. (2012). The construction of transgenic and gene knockout/knockin mouse models of human disease. *Transgenic research*, 21(2), 327-349.
 26. Parisotto, M., & Metzger, D. (2013). Genetically engineered mouse models of prostate cancer. *Molecular oncology*, 7(2), 190-205.
 27. Hall, B., Limaye, A., & Kulkarni, A. B. (2009). Overview: generation of gene knockout mice. *Current protocols in cell biology*, 44(1), 19-12.
 28. Ahmad, I., Sansom, O. J., & Leung, H. Y. (2008). Advances in mouse models of prostate cancer. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 10.
 29. Rotondo, J. C., Mazzoni, E., Bononi, I., Tognon, M., & Martini, F. (2019). Association Between Simian Virus 40 and Human Tumors. *Frontiers in oncology*, 9.
 30. Gelman, I. H. (2016). How the TRAMP model revolutionized the study of prostate cancer progression. *Cancer research*, 76(21), 6137-6139.
 31. Grabowska, M. M., DeGraff, D. J., Yu, X., Jin, R. J., Chen, Z., Borowsky, A. D., & Matusik, R. J. (2014). Mouse models of prostate cancer: picking the best model for the question. *Cancer and Metastasis Reviews*, 33(2-3), 377-397.
 32. Scherl, A., Li, J. F., Cardiff, R. D., & Schreiber-Agus, N. (2004). Prostatic intraepithelial neoplasia and intestinal metaplasia in prostates of probasin-RAS transgenic mice. *The Prostate*, 59(4), 448-459.