

DENEYSEL BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ MODELLERİ

95 BÖLÜM

Berir SELÇUK
Elif Altınay KIRLI
Bülent ÖNAL

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkekte sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Bu nedenle klinik ve deneysel olarak etiyo-patogenez ve tedavi çalışmalarının yoğun olduğu bir konudur⁽¹⁾. BPH gelişimine insan dışında sadece şempanze ve köpekte rastlanmaktadır^(2,3). Hormonal kaynaklı köpek BPH modeli birçok yönden insanda gelişen BPH'a çok benzeyen iyi bir alternatiftir⁽²⁻⁴⁾. Ancak etik ve mali faktörler bu modellerin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Bu nedenle BPH çalışmaları için indüklenmiş BPH hayvan modelleri, in vitro ve in vivo modeller geliştirilmiştir⁽⁵⁾.

Sıçan ve fare'ye ait prostat dokusu hormon ve kimyasallar kullanılarak büyümesi için indüklenbilir. Bu bölümde önce deneklere ait embriyolojik, anatomik ve histolojik özelliklere değinilecektir. Sonrasında modellerin oluşturulması ve özelliklerinden bahsedilecektir.

BPH MODELLERİNE AİT ANATOMİK ÖZELLİKLER

Farelerde prostat, tek bir anatomik yapı değildir. Üretra çevresinde yerleşim gösteren ve ancak diseksiyon mikroskobu kullanılarak birbirinden ayırt edilebilen 4 lobdan (anterior, dorsal, ventral ve lateral) oluşur. Ventral prostat (VP) makroskopik olarak mesanenin kaudalinde ve

anteriora, pembemsi bir yapı olarak görülebilir. Üretrayı ventral olarak kısmen sarar. VP, lateral prostat (LP) oluşturmak için üretranın her iki tarafına yerleştirilen iki lobla çevrilidir. Kelebek şeklindeki dorsal prostat (DP), mesanenin dorsolateralinde, seminal veziküllerin tabanında yerleşen, iki beyaz boynuz şeklinde görülen bir yapı olarak kolayca tanınabilir. LP ve DP sıklıkla dorsolateral prostat (DLP) olarak adlandırılır, ancak histolojilerinde bazı farklılıklar gösterirler. "Coagulating bezler" olarak da bilinen anterior prostat lobları (AP) yarı saydamdır ve seminal veziküllerin kranyalinde olacak şekilde diğer prostat loblarına bilateral olarak bağlanır⁽⁶⁾.

Mesane pelvik tabanına ve rektumun önüne sık bağlantılarla bağlı olan insan prostatının aksine, fare prostat loblarının distal uçlarının her biri pelvik boşlukta serbestçe yüzer. Farede DL prostat lobları insan periferik zonuna homologtur, insan prostat adenokarsinomlarının %75-85'i bu zondan kaynaklanır. Fare AP loblarının insanda karşılığı olarak kabul edilen santral zon, vas deferens'i çevreleyen ve prostat hacminin yaklaşık % 25'ini kaplayan koni şeklinde bir bölgedir. Fare homologue olmayan ve hastalarda benign prostat hiperplazisi lezyonlarının çoğunun geliştiği bir bölge olan transizyonel zon, en küçük bölgedir (prostat hacminin %5-10'u oluş-

Bu modellerden en çok bilenenleri MMTV-Int-2 gen ekspresyonu ile prostatta büyümenin sağlanmasıdır. Histolojik olarak glandüler yapılar bu modelde insanda görülen BHP tablosuna oldukça benzerdir. Ancak Stromal hiperplazi görülmez⁽²⁴⁾. Diğer bir model ise prolaktin ile oluşturulandır. Bu modelde prolaktinin overekspresyonun prostat hiperplazisi ile sonuçlanması temel alınmıştır. Prolaktin- transgenik farede hücre sayısında artış 5 kat, prostat dokusunda ise hacim artışı 20 kat fazladır⁽²⁵⁾.

Sonuç olarak; BPH yaşam kalitelerini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusunun giderek yaşlandığı göz önüne alındığında, ileri dönemlerde BPH'nın daha da önemli bir sağlık sorunu olacağı öngörülebilir. Bu nedenle daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gereklidir. Özellikle yeni medikal tedavilerin gelişimi için ise hayvan modellerinde çalışmak zorunluluktur. Fareler BPH modeli için en uygun canlı türüdür. Farelerde de oluşturulan BPH modelleri insanlardaki kısmi darlık tablosu ile birebir örtüşmesine de histolojik olarak oluşturulan BPH modelleri hastalığın etiyopatogenezi moleküler ve genetik temellerinin araştırılması ve tedavi yöntemlerinin denenmesi için uygun dokuyu sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, hayvan modeli, fare

KAYNAKLAR

1. C. Roehrborn, "Insights into the Relationships between Prostatic Disorders and Their Potential Impact on Future Urologic Practice", *Eur. Urol. Suppl.*, c. 5, sayı 12, ss. 698–703, Ağu. 2006.
2. Steiner MS, Couch RC, Raghow S, Stauffer D. The chimpanzee as a model of human benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;162:1454-1461.
3. B. E. LeRoy ve N. Northrup, "Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects", *Vet. J.*, c. 180, sayı 2, ss. 149–162, May. 2009.
4. T. J. Rosol, S. H. Tannehill-Gregg, B. E. LeRoy, S. Mandl, ve C. H. Contag, "Animal models of bone metastasis", *Cancer*, c. 97, sayı S3, ss. 748–757, Şub. 2003.
5. Mahapokai W, Sluijs FJ, Schalken JA. Models for studying benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2000;3:28-33.
6. P. Roy-Burman, H. Wu, W. C. Powell, J. Hagenkord, ve M. B. Cohen, "Genetically defined mouse models that mimic natural aspects of human prostate cancer development.", *Endocr. Relat. Cancer*, ss. 225–254, Haz. 2004.
7. C. Zhang, Y. Guo, J. Cui, H. H. Zhu, ve W.-Q. Gao, "Cytokeratin 18 Is Not Required for Morphogenesis of Developing Prostates but Contributes to Adult Prostate Regeneration", *Biomed Res. Int.*, c. 2013, ss. 1–8, 2013.
8. S. O. Lee vd., "Suppressor role of androgen receptor in proliferation of prostate basal epithelial and progenitor cells", *J. Endocrinol.*, c. 213, sayı 2, ss. 173–182, May. 2012.
9. D. A. Lawson, L. Xin, R. U. Lukacs, D. Cheng, ve O. N. Witte, "Isolation and functional characterization of murine prostate stem cells", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, c. 104, sayı 1, ss. 181–186, Oca. 2007.
10. E. P. Diamandis, G. M. Yousef, ve A. Y. Olsson, "An update on human and mouse glandular kallikreins", *Clin. Biochem.*, c. 37, sayı 4, ss. 258–260, Nis. 2004.
11. N. Fujimoto, Y. Akimoto, T. Suzuki, S. Kitamura, ve S. Ohta, "Identification of prostatic-secreted proteins in mice by mass spectrometric analysis and evaluation of lobe-specific and androgen-dependent mRNA expression".
12. S. B. Shappell vd., "Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee", *Cancer Res.*, c. 64, sayı 6, ss. 2270–2305, Mar. 2004.
13. Weber MM. Normal and benign human prostatic epithelial in culture. *In Vitro* 1979;15:967-982.
14. Peeh DM, Stamey TA. Serial propagation of adult human prostatic epithelial cell with cholera toxin. *In Vitro* 1984;20:981-986.
15. Jones EG, Harper ME. Studies on the proliferation, secretory activities and epidermal growth factor receptor expression in benign prostatic hyperplasia explant cultures. *Prostate* 1992;20:133-149.
16. Collins AT, Zhimming B, Gilmore K Neal DE. Androgen and oestrogen responsiveness of stromal cells derived from the human hyperplastic prostate: oestrogen regulation of the androgen receptor. *J Endocrinol* 1994;143:269-277
17. Planz B. Characterization of a stromal cell model of the human benign malignant prostate from explant culture. *J Urol* 1999;161:1329-1336.
18. Debiec-Rychter M. Xenografts of human benign prostatic hyperplasia tissue in the nude mouse. *In Vivo* 1994;8:449-450.
19. Scolnik Md, Servadio C, Abramovici A. Comparative study of experimentally induced benign and atypical hyperplasia in the ventral prostate of different rat strains. *J Androl* 1994;15:287-297.
20. Berry SJ, Strandberg JD, Saunders WJ, Coffey DS. Development of canine benign prostatic hyperplasia with ae. *Prostate* 1986;9:363-373.
21. J. Z. Lee, S. Omata, B. Tillig, I. Perkash, ve C. E. Constantinou, "Chronology and Urodynamic Characterization of Micturition in Neurohormonally Induced Experimental Prostate Growth in the Rat", c. 69, sayı

October 1996, ss. 55–69, 1998.

22. R. M. Chung LW, Matsuura J, Rocco AK, Thompson TC, Miller GJ, “A new mouse model for prostatic hyperplasia: induction of adult prostatic overgrowth by fetal urogenital sinus implants.”, *Prog Clin Biol Res*, c. 145, ss. 291–306, 1984.
23. S. Weigui vd., “A Comparative Study on Different Characteristics between Prostate Cancer Model and BPH Model of BALB / c Mice”, c. 13, ss. 205–213, 2009.
24. Muller WJ. The int-2 gene products acts as an epithelial growth factor in transgenic mice. *EMBO J* 1990;9:907-913.
25. Wennbo H, Kindblom J, Isaksson OG, Tornell J. Transgenic mice overexpression the prolactine gene develop dramatic enlargement of the prostate gland. *Endocrinology* 1997;138:4410-4415.