

# Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve apoptozis

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and apoptosis

Talat Yurdakul, Selçuk Güven

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Apoptozis programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanır. Prostat büyümesi ve gelişmesi, hücre ölümü ve proliferasyonu arasında denge sağlayan androjenik kontrolün etkisi altındadır. BPH'daki prostat büyümesini inceleyen çalışmalar; stroma ve epitelyal komponentler arasındaki hücre proliferasyonu ve apoptozis dengesini sağlayan moleküler mekanizmalarda oluşan bozukluğun BPH ile karakterize anormal glands büyümesinin altında yatan sebep olduğunu göstermektedir. BPH'nın medikal tedavisi,  $\alpha_1$  adreno reseptör (AR) blokörlerinin prostatik düz kasların relaksasyonuna bağlı veya  $5\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin glandı küçültmesine bağlı etkileriyle şikayetlerin giderilmesini hedefler. Birincil etki mekanizmaları dışında,  $\alpha_1$  adreno reseptör (AR) blokörlerinin ve  $5\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin prostat hücrelerinde apoptozisi de indükledikleri gösterilmiştir. Bu makalede BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar ile apoptotik etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: **prostat, apoptozis, medikal tedavi**

Apoptosis is defined as programmed cell death. Prostate growth and development is under androgenic control, which maintains a balance between cell death and cell proliferation. Studies on the dynamics of prostate growth in BPH indicate that disruption of the molecular mechanisms that regulate apoptosis and cell proliferation among the stroma and epithelial components may underlie the abnormal growth of the gland that characterizes BPH. Medical treatment of benign prostate hyperplasia (BPH) targets relief of symptoms by causing either relaxation of the prostatic smooth muscle with  $\alpha_1$  adrenergic blockade, or shrinkage of the gland with  $5\alpha$ -reductase inhibitors. Out of their primary effect, both  $\alpha_1$  adrenergic blockers and  $5\alpha$ -reductase inhibitors induce apoptosis in the prostate gland. Here we reviewed the medical therapies of BPH and their apoptotic effects.

Key words: **prostate, apoptosis, medical therapy**

**E**lli yaş üstü erkeklerin yaklaşık %50'sinde BPH'ya bağlı tedavi gerektiren şikayetler gelişir (1). Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), prostat bezinin epitelyal ve stromal (düz kas) komponentlerinin proliferasyonu sonucu gelişen prostat büyümesidir (2). BPH'da statik ve dinamik nedenlerle mesane çıkış obstrüksiyonu ve alt üriner sistem semptomları gelişir. Düz kas kitlesinin artmış basısı statik,  $\alpha_1$  adreno reseptör aracılı artmış düz kas tonusu dinamik obstrüksiyona neden olur.

Prostat fizyolojik düzeyde androjenler varlığında, proliferasyon ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) arasındaki denge nedeniyle sabit hacimde kalır. Androjenler bu dengelyi epidermal growth faktör (EGF), bazik fibroblast growth faktör (bFGF), insülin-like growth faktör ve tümör growth faktör- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) aracılığı ile sağlarlar (3, 4). BPH'da bu moleküler düzenleyici mekanizmanın hücre proliferasyonu lehine bozulması nedeniyle prostatın büyümesi ortaya çıkar. Sağlıklı prostatta stroma epitel oranı 2,7:1 iken, semptomatik BPH'da 5:1'dir (5, 6). Literatürde BPH tedavisinde kullanılan ajanların etkilerini düz kaslar üzerin-

Geliş tarihi: 14.04.2005 • Kabul tarihi: 25.04.2006

Yazışma adresi

Selçuk Güven  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı 42080  
Meram, Konya  
Tel : (533) 251 63 39  
Faks : (332) 223 61 81  
E-posta adresi : selcukguven@selcuk.edu.tr

den ve proliferasyonu etkileyerek yaptıkları bildirilmiştir. Son yıllarda bu etkilerin yanısıra BPH şikayetlerini giderirken apoptozisin de önemli olduğu anlaşılmıştır. Bu makede günümüzde yaygın olarak kullanılan medikal tedavi seçenekleri ile apoptotik etkileri gözden geçirilmiştir.

### Apoptozis

Apoptozis çok hücreli organizmaların genetik kopyasında varolan öz kıyım programının aktivasyonuna bağlı gelişen, fizyolojik hücre fonksiyonlarının geri dönüşsüz kaybı, programlanmış hücre ölümüdür. Bu sayede hücrelerin proliferasyonları kontrol altında tutulur. Embriyogenez sırasında parmakların ayrılmasından, sindirim sisteminin lümeninin oluşmasına, immün sistemin düzenlenmesine kadar yaşamın her safhasında karşılaştığımız bir olaydır.

Apoptoziste hücre küçülür, yoğun hale gelir, çevreyle olan normal temasını kaybeder. Nükleer değişiklikler, piknozis (nükleer yoğunlaşma), kromatin marjinasyonu ve karyoreksisi (nükleer bozulma) içerir. Mitokondri veya diğer organellerde şişme olmaz, lizozomlar sağlam kalır ve apoptotik cisimcikler şekillenir. Hücreleri tek tek tutar. Apoptozis induksiyon, efektör faz, degradasyon fazı ve fagositik fazdan oluşur.

Apoptoziste enflamasyon oluşmaz. Embriyogenez sırasında programlı hücre kaybı, menstrüel siklus esnasında endometriyumun hormon bağımlı involüsyonu ve sitokin azlığından immün hücrelerin ölümü gibi fizyolojik olaylarda görülür. Apoptozis, organizmada hücrelerin gelişigüzel büyümesini önler. Hücrelerde kanseröz büyümeye neden olabilecek, akkiz genetik değişikliklerde ölüm mekanizmaları aktive olur. İrradyasyon ve viral enfeksiyon gibi patolojik olaylarda da farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Apoptozis aynı zamanda çok hücreli organizmaların, kendinden olmayana karşı geliştirdiği savunma mekanizmasıdır. Eğer bir hücre virüsle enfekte olduğunda kendi öz kıyımını gerçekleştirirse, geride kalan organizmaları virüsün yayılmasından koruyabilir; viral hepatitlerde görülen Councilman cisimcikleri apoptozise örnektir.

Klasik hücre ölümü olan nekroz, apoptozisten farklıdır. Nekroz şiddetli bir travma, zararlı bir uyarı ile meydana gelir. Genellikle gruplar halinde hücreleri etkiler. Morfolojik olarak endoplazmik retikulum ve mitokondride dilatasyon, plazma membranının iyon transportunun bozulması, hücrelerin şişmesi ve lizisi tipiktir. Hücrelerin parçalanması ile hücre içeriği ve lizozomal enzimler ekstrasellüler ortama dökülür. Bu enzimler de komşu hücre ve dokuları zedeleyerek inflamatuvar yanıtı yol açarlar.

Anoikis (Yunanca evsiz) hücrenin çevresindeki hücreler ve ekstrasellüler matriksle olan bağlantılarının kesilmesidir. Anoikis sonucu hücre içine, hücre yaşamını devam ettirmek için gerekli uyarılar ulaşamaz ve apoptozis indüklenir.

Apoptozisin uyarılma ve oluşum sürecinde birçok genin adı geçmektedir ancak p53, bax gibi proapoptotik ve bcl-2 gibi anti apoptotik genler en iyi bilinenlerdendir. Bu genlerin uyumlu çalışması ile apoptozis süreci devam etmektedir. Bu uyumun bozulmasında ise, bu genler onkogen gibi hareket etmekte ve hücre proliferasyonunun kontrolü kaybolmaktadır (7).

Tüm apoptozis uyarıcı yollar, proteinleri aspartat rezidülerine bölen, sistein proteazları (kaspazlar) ile olan ortak hücre yıkımı işleminde birleşir. Apoptotik uyarıya karşı mitokondrial membranlar arasında bulunan sitokrom c, sitozole salınır ve kaspazların aktivasyonunu tetikler. Kaspazların aktivasyonu ile DNA tamirinde görevli proteinler ve hücre döngüsündeki regülatuar proteinler yıkılır. Yapısal proteinlerin yıkımı ile proteolitik klivaj oluşur (8, 9).

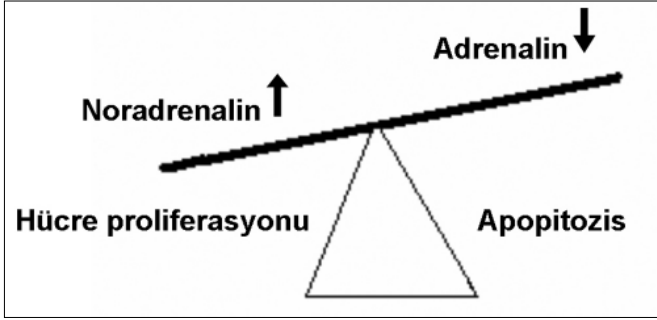
### Adrenoreseptörler

Çeşitli non-prostatik dokularda  $\alpha 1$  adrenoreseptör agonistlerinin sellüler hipertrofi ve proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar prostat düz kas hücre kültürlerinde  $\alpha 1$  adrenoreseptör agonistlerinin bu etkisi gösterilememişse de, bu olay hücre kültürlerinde  $\alpha 1$  adrenoreseptör ekspresyonunun hızla kaybolmasına bağlanabilir. Ayrıca non-prostatik dokularda  $\alpha 1$  agonistler apoptozisi önlemektedir (Şekil 1). Hücre kinetik çalışmalarında yaşanan prostatta hücre proliferasyonu ile apoptozis arasındaki dengenin bozulmasının neoplastik gelişmeye yol açtığı bildirilmiştir. Antiapoptotik faktörlerden Bcl-2 salınımının artması ile hücre ölümünün bloke edildiği ve hücre proliferasyonun arttığı gösterilmiştir. Nitekim Bcl-2'nin fazla salınması prostatik tümörlerin hormona cevapsız daha kötü prognoza progresyonuna neden olur (9). Bcl-2 antiapoptotik etkisini sitokrom-c salınımını inhibe edip kaspazları baskılayarak gösterir (10).

Transforming Growth Faktör- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) epitelyal hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonundan, apoptozis, ekstrasellüler matriks yapım ve yıkımına kadar değişik işlevleri olan çok işlevli bir polipeptiddir. Hiperplastik prostatdaki salgılayıcı epitel hücreleri, artmış proliferasyona karşı, TGF- $\beta 1$  üretimini artırarak prostatın daha fazla büyümesini engellerler. TGF- $\beta 1$  fizyolojik düzeylerde androjen varlığında bile prostat epitel hücrelerinde apoptozisi uyaran anahtar bir role sahiptir. İnsan benign prostat epitelinde güçlü antiproliferatif ve sitotoksik etkileri vardır.

### Androjenler

Androjenler prostatın büyümesini ve fonksiyonunu etkilerler, eksikliklerinde prostat bezi küçülür. Androjenler prostat bezindeki dengeyi büyüme faktörleri üzerinden sağlarlar. Bu faktörler, epidermal growth faktör (EGF), basic fibroblast growth faktör (bFGF), insülin like growth



**Şekil 1.**  $\alpha 1$  adrenoreseptör agonistleri sellüler hipertrofi ve proliferasyona neden olur.

faktör ve TGF- $\beta_1$ 'dir (4). Androjen yoksunluğu bu büyüme faktörlerinin aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörünün azalmasına neden olur ve prostatın büyümesi engellenir (36). TGF- $\beta_1$  salınımı hücre proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozisi artırır (3). TGF- $\beta_1$  salınımı androjenlerden negatif etkilenmektedir (23).

#### BPH medikal tedavisinde apoptozis etkisi

BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan iki önemli ilaç grubundan  $5\alpha$  redüktaz inhibitörleri prostat büyümesi ve fonksiyonunda etkili olan Dihidrotestosteronun, Testosterondan dönüşümünü engelleyerek androjen yokluğuna neden olarak etki ederler.  $\alpha 1$  adrenoreseptör (AR) antagonistleri (blokörleri) ise prostat ve prostat kapsülündeki reseptörleri bloke ederek stromal düz kas gevşemesine neden olurlar.  $\alpha 1$  blokörlerden Doksazosin ve Terazosin kinazolin derivesi, Tamsulosin ise sulfonamid grubudur.

BPH tedavisi ve apoptozis ilişkisini ilk kez Kerr ve Searle 1973'de ratlarda kastrasyon sonucu prostat küçülmesinde göstermişlerdir (11). Denmeade androjenlerin hem hücre proliferasyonunu artırıcı olduğunu hem de hücre ölümünü yavaşlattığını bildirmiştir (12).

1993'de Shao, 1995'de Rittmaster, rat prostatında finasterid ve kastrasyonun apoptotik etkilerini karşılaştırdılar. Her iki çalışmada da finasteridin apoptotik etkisinin olduğunu ancak kastrasyonun daha etkili olduğu bildirildi (13, 14). 1996'da Rittmaster ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada DNA kırıkları ve tTG boyaması ile finasteridin BPH'de apoptozis yüzdesini arttırdığını gösterdiler (15, 16). 1997'de Marks ve arkadaşları BPH'lı hastalarda 6 ay finasterid tedavisi sonrasında gland epiteline %55'lik bir küçülme olduğunu, stromanın ise çok az etkilendiğini yayınladılar (17).

Önceleri  $\alpha 1$  AR antagonistlerinin obstrüksiyonun dinamik komponentlerinden prostatik düz kas tonu ve üretral direnci azaltarak, BPH'ya bağlı semptomların kısa dönem giderilmesinde etkili oldukları varsayıldı. Yapılan geniş tabanlı çalışmalar bu tedavinin uzun süreli kullanımının

faydalarının uzun dönem devam ettiğini ve  $\alpha 1$  AR antagonistlerinin dinamik etkilerinin yanında statik etkilerinin de olabileceğini düşündürdü (18).

Yang ve arkadaşları deneysel hiperplastik prostat modelinde Doksazosinin prostatik stromal dokuda apoptozise neden olduğunu ancak epitelyal hücre proliferasyonunu etkilemediğini gösterdiler (19).

Kyprianou ve arkadaşları 1998'de doksazosin kullanan hastalarda (6 mg/gün) tedavi öncesi aldıkları prostat doku biyopsisi ile tedavi başlangıcından 2 ile 19 ay sonrası aldıkları biyopsileri karşılaştırdılar. Proliferasyonu Ki-67 immün boyama, apoptozisi TUNEL assay ve düz kas hücre-sini de  $\alpha$ -aktin ve desmin immünreaktivitesi ile belirlediler. Tedaviye başladıktan sonraki 3. ayda apoptotik indekste (pozitif boyanan hücreler/toplam hücre) dramatik bir artış saptarken, Ki-67 immün boyama ile proliferatif indekste (pozitif boyanan hücreler/toplam hücre) anlamlı bir değişiklik görülmediğini bildirdiler (20).

Chon ve arkadaşları 1999'da yaptıkları çalışmada Doksazosin ve Terazosin tedavisini kontrol grubu ile karşılaştırdılar. Sonuçlar çeşitli tedavi süreleri için ayrı ayrı değerlendirildi. İki tedavi grubunda da proliferatif indeks stromal ve epitelyal komponent için kontrol grubu ile farklı bulunmadı. Apoptotik indeks epitelyal ve stromal komponent için birinci ayın sonunda Terazosin ve Doksazosin grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştı. Maksimum etki 1-5. aylar arasında saptandı. 6-12. aylar arasında apoptotik indekste istatistiksel olarak anlamlı olmayan geçici bir azalma varken, 12-36. aylar arasında apoptotik indekste istatistiksel anlamlı seviyelere ulaşan ek bir artış gözlemlendi. Çalışmada BPH dokularının Masson-Trikrom boyası ile gösterilen düz kas komponentinde ciddi bir azalma vardı ve stromal düz kas hücrelerinin apoptozisi  $\alpha$ -aktin salınımının önemli derecede azalması ile gösterildi. Bu azalmanın %50'si ilk bir ay içinde olmaktadır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı kalmaya uzun süreli tedavi boyunca da devam etti. Her iki grup için AUA semptom skorlarındaki düzelme ile stromal apoptotik indekste artış arasında anlamlı ilişki varken, epitelyal apoptozis ile semptom skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı (21). Yine Türkeri ve arkadaşları klinik çalışmalarında kısa süreli (4 hafta) doksazosin tedavisi sonrası apoptozisin indüklendiğini saptadılar (22).

Bu çalışmalar sonucunda  $\alpha$  AR antagonistlerinin BPH dokusunu apoptozis için sensitize ettiği, ilk aylardaki apoptozis artışından sonra dokunun bir refraktör periyoda girip göreceli olarak hemostazise kavuştuğu, tedavinin birinci yılından sonra apoptotik etkinin tekrar başladığı söylenebilir.

Glassman ve arkadaşları 2001'de yaptıkları çalışmada terazosin, finasterid ve kombinasyon tedavisi (terazosin + finasterid) alan hastaları karşılaştırdılar. Her üç grupta da apoptotik indeks, kontrol grubuna göre yüksekti ve kombine tedavi alan grupta tek terazosin veya finasterid alan gruba oranla apoptotik indekste ek bir artış vardı. Tek finasterid alanlarda epitelyal apoptotik indeks yalnız terazosin alanlardan daha yüksekti. Her üç grupta kontrol grubuna göre TGF- $\beta$ 1 doku immünreaktivitesinde belirgin artma vardı ve tedavi grupları arasındaki fark anlamlı değildi. Bu sonuçlarla  $\alpha$  blokör veya finasterid tedavisine karşı indüklenmiş prostatik apoptozis cevabının altındaki potansiyel moleküler mekanizmayı TGF- $\beta$ 1'in up-regülasyonu ile açıklanabileceğini bildirdiler (23). Erdoğan ve arkadaşlarının dört tedavi seçeneğini karşılaştırdıkları klinik çalışmalarında ise  $\alpha$ -1 AR antagonistlerinin stromal apoptozise daha etkin olduğu, kombine tedavinin apoptotik etkisinin ise tek  $\alpha$ -1 AR antagonisti tedavisine üstünlüğü olmadığını belirtti (24, 25).

Kyprianou ve arkadaşlarının hormona dirençli prostat kanser hücre kültürlerinde (PC-3 ve DU-145) ve prostat düz kas hücre kültüründe (SMC-1) yaptıkları çalışmada terazosin ve doksazosinin PC-3 kanser hücrelerinin viabilitesini azalttığını, yalnızca Doksazosinin PC-3'te belirgin hücre ölümüne yol açtığını ayrıca doksazosinin SMC-1 prostat stromal düz kas hücrelerinde belirgin apoptotik aktivite gösterdiğini bildirdiler (26). Çalışmada Tamsulosin ne kanser hücrelerinde ne de benign prostat düz kas hücrelerinde viabiliteyi azaltmamıştı. Bu sonuçlar doksazosin ve terazosinin apoptotik etkilerinin  $\alpha$ -reseptör blokajı nedeniyle değil moleküler yapılarından kaynaklandığını gösteriyordu; çünkü yine bir  $\alpha$ -1 blokör olan tamsulosinin apoptotik etkisi yoktu.

$\alpha$ -1 blokörlerden doksazosin ve terazosin quinazoline deriveleri, tamsulosin ise sulfonamid grubudur. Prostat kanser hücreleri alfa reseptörü içermezler. Kinazolin derivesi  $\alpha$ -1 AR antagonistlerine cevap olarak caspase-3 aktive olur ve TGF- $\beta$ 1 sinyali ile apoptozis başlar (27). Apoptotik etki alfa blokajı ile ilgili değil, quinazoline çekirdeği ile ilgilidir. Sülfanomid grubu alfa blokerlerin apoptotik etkisi yoktur (8).

Keledjian ve arkadaşları çalışmalarında, alfa blokör tedavisi alırken prostat kanseri saptanan olguların cerrahi spesmenleri ile tedavi almayan grup karşılaştırıldığında apoptotik indekslerinin anlamlı olarak arttığını, mikrodamar yoğunluğunun antianjiojenik etki göstermek üzere belirgin azaldığını gösterdiler. Doku PSA immünreaktivite-leri ise belirgin olarak düşüktü (28). Yine Keledjian ve ar-

kadaşlarının 2003'de yaptıkları çalışmada Quinazoline deriveleri olan doksazosin ve terazosin, in vitro prostat kanser hücrelerinin jelatine ve kollajene adhezyonunda önemli derecede azalmaya neden olurlarken (anoikis), tamsulosinin ise anoikis etkisi saptanmamıştır. Quinazoline derivelerinin anoikis etkisi prostat dokusunda anti-apoptotik gen olan bcl-2 tarafından antagonize edilmiştir (7).

Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da in vitro insan prostat kanser hücrelerinde doksazosinle apoptozisin indüklendiği (29, 30), terazosinle PC-3 hücrelerinin apoptozise duyarlılıklarının arttığı (31), doksazosinle birlikte adriyamisin veya etoposidin prostat kanser hücrelerine kombine sitotoksik etkilerinin arttığı gösterilmiştir (32). İn vivo doksazosin verilmiş farelerde human prostat ksenogreftlerinin tümorojenik büyümeleri baskılanmıştır (8).

Anjiojenetik etki yönünden in vitro çalışmalarda doksazosinin PC-3 hücrelerinin anoikisini indüklediği (7), doksazosin ve terazosinin endotelial hücre adhezyonu ve invazyonunu inhibe ettiği (8, 33), doksazosinin vasküler endotelial growth faktör (VEGF)'ün downregülasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (7). İn vivo çalışmalarda terazosin, prostat tümör fare modelinde VEGF tarafından indüklenen Matrigel anjiojenezi azalttığı (33), klinik çalışmalarla doksazosinin HUVEC hücrelerinin VEGF tarafından indüklenmelerinin azaltıldığı (8), terazosinle tedavi edilen BPH hastalarında prostat tümör damarlanmasının azaldığı gösterilmiştir (28).

Kalp ve adenokarsinom dokusu dahil vücutta birçok dokuda bulunan HERG'nin (human either-a-go-go-related gene) hücre proliferasyonu ve apoptozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). 2004'de Thomas ve arkadaşları çalışmalarında HERG potasyum kanallarının prazosin, doksazosin ve terazosin tarafından bloke edildiğini ve bu bulgunun quinazoline deriveleri olan  $\alpha$ -1 AR antagonistlerinin apoptotik etkilerini açıklayan moleküler mekanizma olabileceğini bildirmişlerdir (35).

Diğer quinazoline derivesi  $\alpha$ -1 AR antagonisti alfuzosinle ilgili bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.

Sonuç olarak, BPH'da güvenilirlik ve etkinlikleri ile halen standart medikal tedavi olan  $\alpha$ -1 AR antagonistleri ve 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörleri, bilinen etkilerinin yanında apoptozisi indükleyerek BPH şikayetlerini gidermektedirler. Gelecekte prostatik hücrelerin proliferasyonu ve apoptozisi konusunda yapılan çalışmalar, BPH'nın uzun dönem tedavisinde  $\alpha$ -1 AR antagonistleri ve 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin etki mekanizmaları ve yeni tedavi şekillerinin gelişmesine ışık tutacaktır.

**Kaynaklar**

1. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology*. 1999; 53: 1.
2. Coffey DS. and Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990; 17:461.
3. Yang G, Timme TL, Park SH et al. Transforming growth factor beta 1 transduced mouse prostate reconstitutions: II. Induction of apoptosis by doxazosin. *Prostate*. 1997; 33:157.
4. Djakiew D, Dysregulated expression of growth factors and their receptors in the development of prostate cancer: review article. *Prostate*. 2000; 42: 150-160.
5. Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M et al. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostate hyperplasia. *J Urol*. 1992; 147:1293.
6. McNeal J, Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *Urol Clin North Am*. 1990; 17:477.
7. Kledjian K, Kyprianou N. Anokis induction by quinazoline based alfa-1 adrenoreceptor antagonists in prostate cancer cells: antagonistic effect of BCL-2. *J Urol*. 2003; 169: 1150-1156.
8. Tahmatzopoulos A, Kyprianou N, Apoptotic impact of alfa-1 blockers on prostate cancer growth: a myth or an inviting reality? *The prostate*. 2000; 59: 91-100.
9. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 1992; 52: 6940-6944.
10. Newton K, Strasser A. The Bcl-2 family and cell death regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 1998; 8:1, 68-75.
11. Kerr JF, Searle J. Deletion of cells by apoptosis during castration-induced involution of the rat prostate. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1973; 25 (13):87-102.
12. Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT. Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate*. 1996;28(4):251-65
13. Shao TC, Kong A, Marafelia P et al. Effects of finasteride on the rat ventral prostate. *J Androl*. 1993; 14 (2):79-86.
14. Rittmaster RS, Manning AP, Wright AS et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the ventral prostate of rats given the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride. *Endocrinology*. 1995; 136 (2):741-8.
15. Wright AS, Thomas LN, Douglas RC et al. Relative potency of testosterone and dihydrotestosterone in preventing atrophy and apoptosis in the prostate of the castrated rat. *J Clin Invest*. 1996; 98 (11):2558-63.
16. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:814-9.
17. Marks LS, Dorey FJ, Macairan ML et al. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. *Urology*. 1997; 50:341-8.
18. Roehrborn C, Oesterling JE, Auerbach S et al. The hytrin community assesment trial study: a one year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator group. *Urology*. 1996; 47:159-168.
19. Yang G, Timme TL, Park SH et al. Transforming growth factor beta-1 transduced mouse prostate reconstitutions: II. Induction of apoptosis by doxazosin. *Prostate*. 1997; 33:157.
20. Kyprianou N, Litvak JP, Borkowski A et al. Induction of prostate apoptosis by doxazosin in benign prostate hyperplasia. *J Urol*. 1998; 159:6 1810-1815.
21. Chon JK, Borkowski A, Partin WA et al. Alfa-1 adrenoreceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1999; 161: 2002-2008.
22. Turkeri LN, Ozyurek M, Ersev D ve Ark. Apoptotic regression of prostatic tissue induced by short-term doxazosin treatment in benign prostatic hyperplasia. *Arch Esp Urol*. 2001;54(2):191-6.
23. Glassman DT, Chon JK, Borkowski A et al. Combined effect of terazosin and finasteride on apoptosis, cell proliferation and transforming growth factor-beta expression in benign prostatic hyperplasia. *The prostate*. 2001; 46: 45-51.
24. Erdogru T, Ciftcioglu MA, Emreoglu I ve Ark. Apoptotic and proliferative index after Alpha-1-adrenoceptor antagonist and/or finasteride treatment in benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*. 2002;69:287-92.
25. Erdogru T, Gulkesen KH, Kukul E ve Ark. Increased bladder apoptosis with alpha-1 adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36:188-93.
26. Kyprianou N, Chon J, Benning CM. Effects of alfa-1 adrenoreceptor antagonists on cell proliferation and apoptosis in the prostate: Therapeutic implications in prostatic disease. *The prostate supp*. 2000; 9: 42-46.
27. Partin JV, Anglin IE, Kyprianou N. Quinazoline-based alfa-1 adrenoreceptor antagonists induce prostate cancer cell apoptosis via TGF-beta signalling and IkbAlfa induction. *British Journal of Cancer*. 2003; 88: 1615-1621.
28. Kledjian K, Borkowski A, Kim G et al. Reduction of human prostate tumor vascularity by the alfa-1 adrenoreceptor antagonist terazosin. *Prostate*. 2000;48: 71.
29. Kyprianou N, Benning CM. Supression of human prostate cancer cell growth by alfa-1 adrenoreceptor antagonists doxazosin and terazosin via induction of apoptosis. *Cancer Res* 2000; 60: 4550-4555.
30. Walden P, Neider A, Globina Y. Investigation of non-adrenergic, apoptotic mechanism of action of doxazosin in the prostate. *J Urol*. 2002; 167:215.
31. Cuellar DC, Kyprianou N. Alfa-1 adrenoreceptor antagonists radiosensitize prostate cancer cells via apoptosis induction. *Anticancer Res*. 2002; 22:1673-1679.
32. Çal C, Uslu R, Günaydın G ve Ark. Doxazosin: A new cytotoxic agent for prostate cancer? *BJU Int*. 2000; 85:672-675.
33. Pan SL, Guh JH, Huang YW et al. Identification of apoptotic and antiangiogenic activities of terazosin in human prostate cancer and endothelial cells. *J Urol*. 2003; 169:724-729.
34. Wang H, Zhang Y, Cao L et al. HERG K+ channel, a regulator of tumor cell apoptosis and proliferation. *Cancer Res*. 2002; 1:4843-8.
35. Thomas D, Wimmer AB, Wu K et al. Inhibition of human ether-a-go-go-related gene potassium channels by alpha1-adrenoceptor antagonists prazosin, doxazosin, and terazosin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004; 369:462-72.
36. Joseph IBJK, Nelson JB, Denmeade SR et al. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. *Clin Cancer Res* 1997; 3:2507-251.



