

# 前列腺癌

云南省肿瘤医院泌尿外科

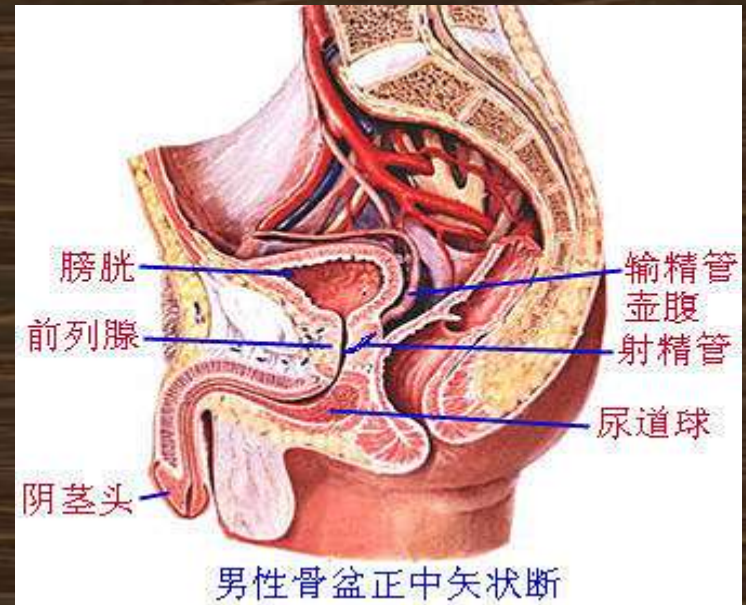
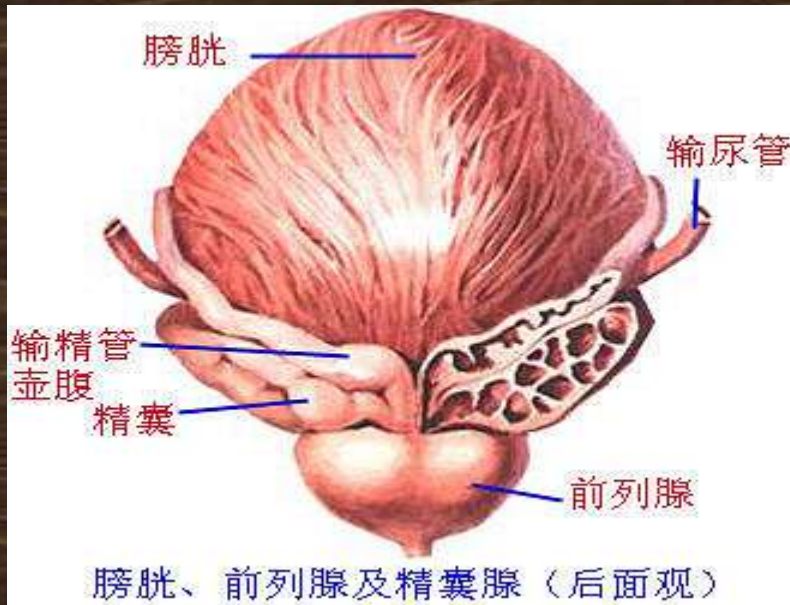
# 主要内容

- 流行病学
- 解剖
- 病理生理
- 病因
- 诊断
- 症状
- 治疗

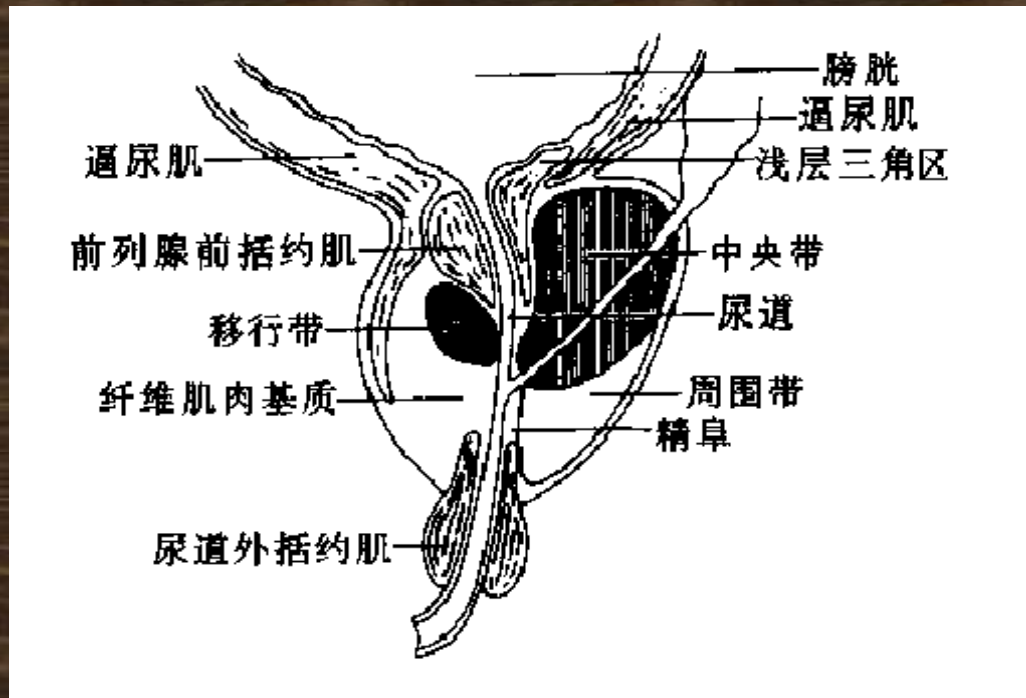
# 流行病学

前列腺癌是老年男性常见的恶性肿瘤，95%以上得到确诊的病例在45-89岁之间，平均年龄为72岁，并随着年龄的增长而增加。

# 解剖



# 病理生理



# 病 因

- ◆ 前列腺癌早期病变与癌细胞中cdc37基因表达增加，可能是癌变开始的重要步骤。
- ◆ 抑癌基因的失活或缺失
- ◆ 雄激素受体CAG微小重复区的长度与该病的发展有潜在的关系

# 症状

- 膀胱出口梗阻症状
- 转移症状

# 诊 断

- DRE
- PSA
- 前列腺穿刺活检



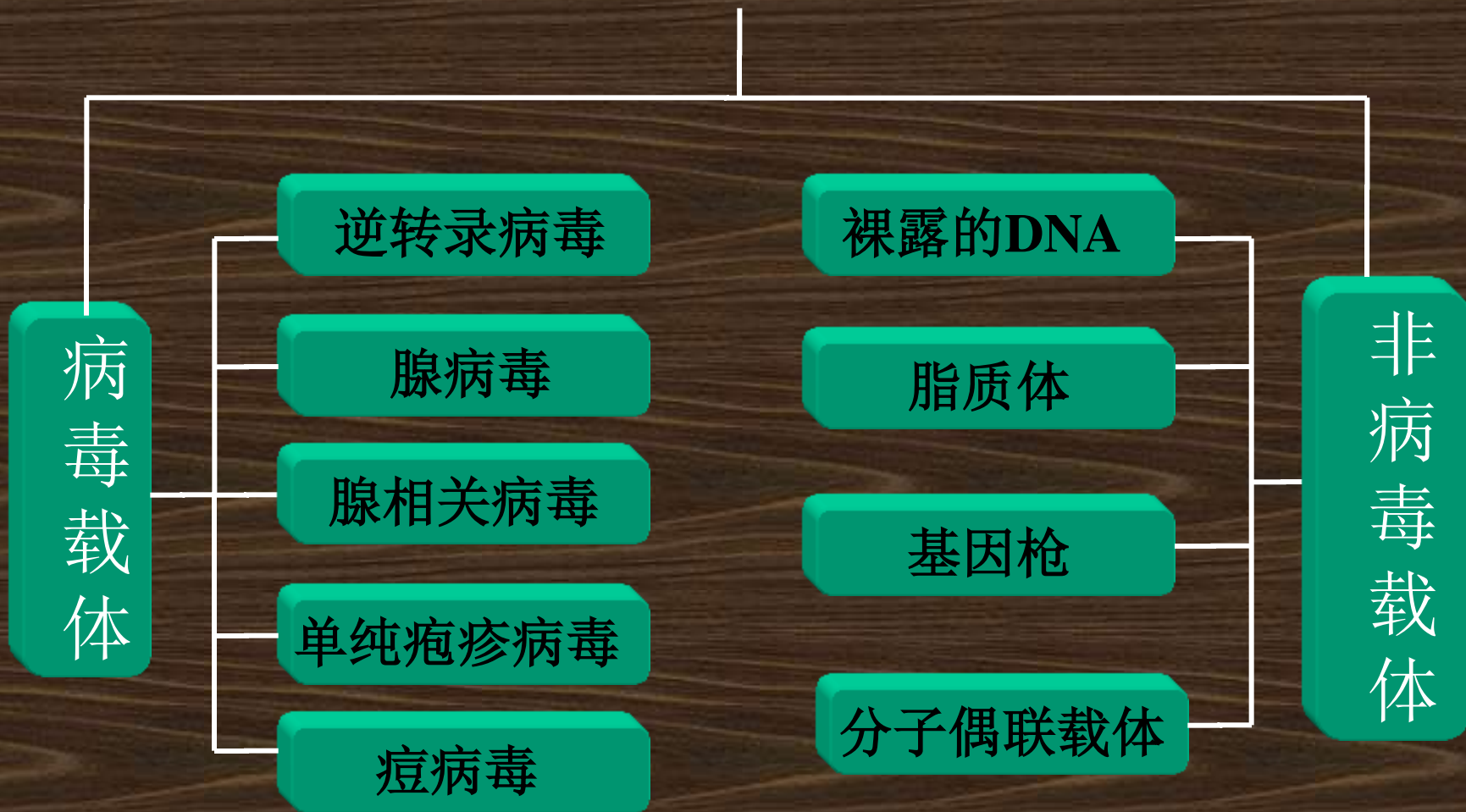
# 治 疗

- ✓ 随访观察
- ✓ 药物治疗
- ✓ 手术治疗
- ✓ 放、化疗
- ✓ 基因治疗

# 基因治疗

- 载体系统
- 基因导入的途径
- 基因治疗的靶向特异性
- 基因治疗策略

# 载体系统



# 逆转录病毒载体

## 逆转录病毒 (RV)

载体是目前研究最透彻的一种病毒载体。逆转录病毒是单链二倍体RNA病毒，依赖其env基因编码的病毒表面衣壳蛋白与细胞表面特异性蛋白受体结合进入靶细胞，之后由病毒pol基因编码的病毒逆转录酶将病毒RNA 逆转录为双链DNA，病毒DNA 进入分裂细胞胞核，进而随机整合到宿主细胞DNA。

# 腺病毒

- 腺病毒（Ad）

是前列腺癌科学研究中最常用的载体，它是双链DNA病毒，分子量大约为36Kb。通过与细胞表面的受体结合，腺病毒进入细胞浆内，自内质体释放，病毒基因转位到细胞核开始基因复制表达。

# 腺相关病毒

- 腺相关病毒（A-AV）载体

腺相关病毒是一组对人类无致病性的单链DNA病毒，与细胞表面的硫酸肝素结合进入胞浆，在辅助病毒（如腺病毒或单纯疱疹病毒）同时存在的条件下，腺相关病毒才能完成病毒复制。

# 单纯疱疹病毒载体

- 单纯疱疹病毒（HSV）载体

单纯疱疹病毒是双链DNA病毒，分子量约为150Kb。病毒糖蛋白gB和gD与细胞表面的硫酸肝素残基结合进入胞浆。单纯疱疹病毒能长期潜伏在人体内，当机体免疫状态下降时启动病毒复制而致病。

# 痘病毒

- 痘病毒

一组双链DNA病毒，包括牛痘病毒和金丝雀痘病毒。由于痘病毒DNA中含有缺陷胸苷激肽酶，感染痘病毒后，病毒将优先在肿瘤细胞中复制。

- 其他病毒载体

杆状病毒和乳头瘤病毒



# 非病毒载体

- 裸露的DNA将纯化的闭环DNA直接注入肿瘤内是最简单的基因表达系统。注入后，DNA就被带入细胞进入细胞核内，在附着体表达或整合到宿主基因组中去，这一过程叫转染。骨骼肌是高效被转染的组织，研究表明，直接注入骨骼肌的DNA可以进入肌细胞，并持续表达一年
- 脂质体：脂质体是由包含多种物质包括DNA的双层磷脂膜组成的环型封闭囊泡，可被细胞内吞而使基因转入细胞中

# 非病毒载体

- 金属颗粒包裹的DNA用基因枪（一种颗粒轰击技术）注入金属颗粒包裹的DNA可以大大提高转染肿瘤细胞的效率。
- 分子偶联载体：大量的非脂质的阳离子聚合物与DNA形成复合物，促进细胞内的表达。

# 基因导入的途径

- 目的基因的有效导入是基因治疗成功的前提之一
- 前列腺癌瘤体内注射、静脉注射、皮下注射、肌肉注射及皮内注射的选择应根据患者的病情和载体及治疗的靶基因的特点来选择
- 促进癌细胞凋亡或肿瘤自杀基因治疗的基因治疗多采用直接前列腺癌瘤体内注射。而针对前列腺癌的免疫基因治疗可以选择皮下、皮内或肌肉注射

# 基因治疗的靶向特异性

- 组织特异性启动子可驱动目的基因在靶器官或组织中特异性表达,实现基因治疗的靶向性。数种前列腺组织特异性启动子已应用于前列腺癌的实验治疗中。有的启动子甚至仅在前列腺癌组织中表达,对正常前列腺组织毒副作用很小。如PSA、PS2MA、KLK3 (human prostate specific kalikrein3) 启动子等。

# 基因治疗策略

- 基因矫正治疗
- 细胞减数基因治疗
- 免疫调节基因疗法

# 基因矫正治疗

## ➤ 基因改变分为二种

一种是肿瘤生长抑制基因，即抑癌基因；另一种是促进肿瘤生长的基因，即癌基因。

## ➤ 矫正基因治疗就是恢复那些突变或被删除的抑癌基因和拮抗癌基因的功能。

## ➤ 恢复抑癌基因的功能：这种方法的基因靶向包括p53、Rb、p16、p21和CAMs

## ➤ 抑制癌基因的功能：基因突变会导致癌基因的激活，促进肿瘤生长或逃避正常凋亡程序。癌基因包括：ras、myc、erbB2 和bcl-2

# 细胞减数基因治疗

- 细胞减数基因治疗是通过转移能直接杀死癌细胞的基因或通过增强癌细胞对药物或放射线的敏感性或剥夺癌细胞的血供来间接杀死癌细胞

# 免疫调节基因疗法

- 大多数免疫调节基因治疗的研究主要集中在转移细胞因子基因来刺激抗原递呈细胞  $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 定位于肿瘤细胞并杀死肿瘤细胞
- 一些研究者采用病毒载体将前列腺癌抗原的基因导入DC（树突状细胞），使其有效表达



## 问题与展望

- 基因治疗前列腺癌是一种很有前景的治疗方法，但仍有一些问题需要解决，如目的基因太少，必须分离出更多更有价值的基因，基因导入缺乏准确的定位等。相信随着对前列腺癌基因突变机制的深入研究以及转基因技术的日臻完善，基因治疗技术必将迅猛发展

谢谢!