

RADIOSENZIBILIZACIJA TUMORJEV Z ELEKTROPRENOSOM PLAZMIDA ZA DVE ANTIANGIOGENI TARČI

Monika Savarin^{1,2}, Katarina Žnidar¹, Gregor Serša^{1,3}, Tilen Komel^{1,4}, Maja Čemazar^{1,2},
Urška Kamensek^{1,5*}

¹ *Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*

² *Fakulteta za zdravstvene vede, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola, Slovenija*

³ *Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija*

⁴ *Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenija*

⁵ *Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana, Slovenija*

Elektronski naslov: ukamensek@onko-i.si

Ciljanje tumorskega žilja preko specifičnih označevalcev endotelijskih celic, vključenih v različne signalne poti, predstavlja obetaven pristop za radiosenzibilizacijo tumorjev. Dve pomembni tarči sta endoglin (CD105), ko-receptor za transformirajoči rastni dejavnik β in adhezijska molekula melanomskih celic (CD146), ki je prisotna na številnih tumorjih. V naši nedavni študiji *in vitro* smo pripravili in ovrednotili plazmid za sočasno utišanje teh dveh tarč (1). V tej študiji pa smo želeli raziskati terapevtski potencial tega novega plazmida po genskem elektroprenosu *in vivo* ter pojasniti učinke kombiniranega zdravljenja z radioterapijo. Protitumorski učinek smo ocenili z določitvijo zaostanka v rasti eksperimentalnih tumorjev in deleža ozdravljenih na singenem tumorskem modelu adenokarcinoma mlečne žleze TS/A. Za določitev mehanizmov odgovornih za terapevtski učinek smo naredili histološko analizo tumorjev, kjer smo ocenjevali vaskularizacijo, proliferacijo, hipoksijo, nekrozo, apoptozo in infiltracijo imunskih celic. Poleg tega smo ocenjevali tudi morebitno aktivacijo imunskega odziva z določanjem indukcije DNA senzorja STING in izbranih pro-vnetnih citokinov z metodo qRT-PCR. Rezultati so potrdili radiosenzibilizacijo in aktivacijo imunskega odziva ter nakazali dober terapevtski potencial tega pristopa genskega zdravljenja in to na sicer radiorezistentnem in imunološko hladnem tumorskem modelu TS/A. Pristop torej predstavlja obetaven nov način zdravljenja za širok spekter tumorjev (2).

Literatura

1. Savarin M, Kamensek U, Žnidar K, Todorovic V, Sersa G, Čemazar M. Evaluation of a novel plasmid for simultaneous gene electrotransfer-mediated silencing of cd105 and cd146 in combination with irradiation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):1–18.
2. Savarin M, Žnidar K, Sersa G, Komel T, Čemazar M, Kamensek U. Tumor radiosensitization by gene electrotransfer-mediated double targeting of tumor vasculature. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3).