

20 let Oddelka za eksperimentalno onkologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (2005–2025)

20th Anniversary of the Department of Experimental Oncology at the Institute of Oncology Ljubljana (2005-2025)

Serša Gregor¹, Medved Ajda¹, Vrevc Žlajpah Jaka¹, Čemažar Maja¹

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

Korespondenca: Akad. prof. dr. Gregor Serša, univ. dipl. biol.

E-mail: GSersa@onko-i.si

Poslano / Received: 16.11.2025

Sprejeto / Accepted: 21.11.2025

doi: 10.25670/oi2025-014on

IZVLEČEK

Dvajsetletno delovanje Oddelka za eksperimentalno onkologijo predstavlja pomemben mejnik v zgodovini raziskovalne dejavnosti na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Raziskovalna dejavnost na Onkološkem inštitutu Ljubljana obsega dolgo in močno tradicijo, že od ustanovitve prvega laboratorija za eksperimentalno kancerologijo v brežiški bolnišnici doc. dr. Cholewa. Iz majhnega laboratorija s šestimi zaposleni je od 2005 zrasla sodobna raziskovalna skupina več kot 20 raziskovalcev, ki uspešno uresničuje vizijo translacije v onkologiji, predvsem na področjih elektrokemoterapije, genskega elektroprenosa, bleomicin elektroskleroterapije, radiobiologije in veterinarske onkologije. Z zavezanostjo translacijskim raziskavam, interdisciplinarnemu sodelovanju in prenosu znanja v klinično prakso smo pomembno prispevali k razvoju sodobne onkološke terapije v Sloveniji in širše. Uspešno smo izpeljali klinično študijo faze I, s katero je bila dokazana varnost in učinkovitost genskega elektroprenosa plazmida z zapisom za IL-12 v sklopu projekta SmartGene.si. Poleg znanstveno-raziskovalnega dela je oddelek močno vpet v izobraževalno dejavnost ter v domače in mednarodno okolje na področju biomedicinskih aplikacij elektroporacije. Tudi v naslednjih 20. letih se veselimo skupnih dosežkov na poti razvoja eksperimentalne, translacijske in klinične onkologije.

Ključne besede: Oddelek za eksperimentalno onkologijo, 20 let, elektroporacija

ABSTRACT

The twentieth anniversary of the Department of Experimental Oncology marks an important milestone in the history of research activities at the Institute of Oncology Ljubljana. Research activity at the Institute of Oncology Ljubljana has a long and strong tradition, dating back to the establishment of the first laboratory for experimental cancerology at the Brežice Hospital by Asst. Prof. Dr. Cholewa. Since 2005, the small laboratory with six employees has grown into a modern research group of more than 20 researchers who are successfully implementing the vision of translational oncology, particularly in the fields of electrochemotherapy, gene electrotransfer, bleomycin electro-sclerotherapy, radiobiology, and veterinary oncology. With our commitment to translational research, interdisciplinary collaboration, and the transfer of knowledge into clinical practice, we have made an important contribution to the development of modern oncology therapy in Slovenia and beyond. We successfully completed a phase I clinical study, which demonstrated the safety and efficacy of plasmid gene electrotransfer with IL-12 encoding as part of the SmartGene.si project. In addition to scientific and research work, the department is substantially involved in educational activities and is a part of strong domestic and international networks in the field of biomedical applications of electroporation. We look forward to future collaborative efforts in further developing experimental, translational, and clinical oncology.

Keywords: Department of Experimental Oncology, 20th anniversary, electroporation

UVOD

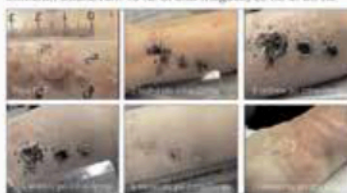
Letos praznujemo dvajsetletnico ustanovitve Oddelka za eksperimentalno onkologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Poslanstvo oddelka sega v leto 2004, ko smo oblikovali raziskovalni program »Razvoj in ovrednotenje novih terapij za zdravljenje malignih tumorjev«. Ta usmerja naše delo še danes. Translacijske raziskave v onkologiji, katerih temeljni cilj je prenos novih znanstvenih spoznanj v klinično preizkušanje in klinično prakso in s tem izboljšanje kakovosti življenja onkoloških bolnikov, izvajamo že dve desetletji.

V nadaljevanju predstavljamo temeljna področja našega dela, razvoj in ključne mejnike našega delovanja – od začetkov raziskav na Onkološkem inštitutu Ljubljana do današnjih ključnih slovenskih in mednarodnih povezav ter projektov, ki naš oddelek in Onkološki inštitut Ljubljana umeščajo med pomembne evropske raziskovalne skupine ter inštitucijo na področju biomedicinskih aplikacij elektroporacije in translacijske onkologije.

USTANOVITEV ODDELKA IN NJEGOV RAZVOJ

Raziskovalna dejavnost na Onkološkem inštitutu Ljubljana obsega dolgo in močno tradicijo. Začetki segajo v obdobje, ko je doc. dr. Cholewa v brežiški bolnišnici ustanovil prvi laboratorij za eksperimentalno kancerologijo. Po prevzemu funkcije prvega direktorja Onkološkega inštituta Ljubljana je tudi na inštitutu vzpostavil prvi laboratorij za poskusne živali. Raziskovalno delo na OI Ljubljana se je nadaljevalo z ustanovitvijo Radiobiološkega laboratorija pod vodstvom prof. dr. Škrka in Imunološkega laboratorija, ki ga je vodil prof. dr. Plesničar. Oba laboratorija sta se kasneje združila v Oddelek za tumorsko biologijo, ki pa se je pozneje, leta 2005, ločil na Enoto za molekularno biologijo, pod vodstvom viš. znan. sod. dr. Srdjana Novakovića, in na Oddelek za eksperimentalno onkologijo, katerega vodenje je prevzel prof. dr. Gregor Serša in je imel dva laboratorija - Laboratorij za radiobiologijo in Laboratorij za tumorsko bioterapijo. Program in udeležitev dela oddelka smo objavili v reviji Onkologija (1) (Slika 1).

Slika 1: Objava predstavitve in program Oddelka za eksperimentalno onkologijo v reviji Onkologija leta 2005.



Slika 1: Preklinični učinek elektrokromoterapije s cisplatinom. Količno tumorske nodule bolnika z malignim melanomom smo zdravili z intratumorskim injiciranjem cisplatina in takoj za tem aplikacijo električne pulzne na tumor s poličastimi elektrodami, ki smo jih prilepili na tumor tako, da so odjemale jantarnarje mehaniz. Vidno je obličen preklinični učinek po enkratni terapiji in dober kozmetični učinek, brez brazgotin 10 mesecev po zdravljenju.

V ustanovni listini, ki sta jo podpisala takratni generalni direktor OI Ljubljana, prof. dr. Zvonimir Rudolf, in prof. dr. Hotimir Lesničar, strokovni direktor OI Ljubljana, je zapisano: »*Oddelek za eksperimentalno onkologijo predstavlja eksperimentalno in učno bazo za področje eksperimentalne onkologije na Onkološkem inštitutu. Oddelek je odprtega tipa, s tem da omogoča pretok znanja in ljudi v okviru Onkološkega inštituta. Sodeluje tudi z drugimi slovenskimi skupinami in skupinami v tujini, oziroma s posamezniki.*«

Prvi sodelavci oddelka so bili prof. dr. Gregor Serša (vodja), doc. dr. Maja Čemažar (namestnica vodje), dr. Simona Kranjc (raziskovalka), Mira Lavrič (glavni tehnik), Demila Kremlj (tehnik) ter mladi raziskovalki Suzana Mesojeđnik in mag. Alenka Grošelj (Slika 2). Danes je v oddelku 22 zaposlenih, med katerimi so raziskovalci, tehniki, mladi raziskovalci in študenti, ki se izobražujejo in pomagajo pri raziskovalnem delu.

RAZISKOVALNA PODROČJA

Osrednja dejavnost oddelka temelji na predkliničnih raziskavah, ki segajo od molekularne do celične ravni ter na poskusnih živalih, kjer testiramo učinke protitumorskih zdraviljenj na mišjih tumorskih modelih.

Raziskave potekajo od preučevanja mehanizmov delovanja terapij do prenosa v kliniko. Slednje so na nivoju dostavnih sistemov zdravil, genskega prenosa ali na nivoju radiobiologije.

Velik poudarek dajemo raziskovanju kombinacij različnih zdraviljenj za izboljšanje terapevtskega učinka in zmanjšanje neželenih učinkov zdravljenja. Translacijska narava dela izhaja iz tesnega sodelovanja raziskovalcev Onkološkega inštituta Ljubljana s strokovnjaki na Kliniki za male živali na Veterinarski fakulteti Univerze v Ljubljani, kar omogoča klinično testiranje/preskušanje naših spoznanj na veterinarskih pacientih, ter izmenjavo novih idej za nadgradnjo obstoječih terapevtskih pristopov. Predvsem pa je pomembna povezava med kliniki Onkološkega inštituta Ljubljana in strokovnjaki iz Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ter drugimi fakultetami Univerze v Ljubljani (UL), predvsem s Fakulteto za elektrotehniko, Medicinsko fakulteto in Fakulteto za matematiko in fiziko ter Institutom Jožef Stefan.

Slika 2: Prvi zaposleni v Oddelku za eksperimentalno onkologijo (2005).



KLJUČNI DOSEŽKI

Elektrokemoterapija

Z elektrokemoterapijo smo pričeli v devetdesetih letih, v sodelovanju s prof. dr. Damijanom Miklavčičem iz Laboratorija za biokibernetiko, Fakultete za elektrotehniko UL. Skupaj smo izvedli prve poskuse in dokazali izjemen protitumorski učinek te metode. Za uporabo v elektrokemoterapiji smo uvedli tudi nov citostatik – cisplatin in nadaljevali z raziskovanjem učinkov elektrokemoterapije in njenih mehanizmov delovanja (2,3). Identificirali smo tudi posredne učinke elektrokemoterapije, predvsem vaskularne in spodbujanje imunskega sistema, ki pomembno doprineseta k skupni učinkovitosti elektrokemoterapije (4,5,6,7). Na osnovi teh dognanj nadaljujemo raziskave elektrokemoterapije tako z bleomicinom kot s cisplatinom, v kombinaciji s spodbujevalci imunskega sistema, kjer elektrokemoterapija deluje kot vakcinacija in situ (8,9). Predklinične raziskave elektrokemoterapije so bile usmerjene tudi v kombinacijo z obsevanjem, kjer oba citostatika delujeta kot radiosenzibilizatorja (10,11). Raziskave so tudi usmerjene v povečanje učinkovitosti elektrokemoterapije preko modifikacije tumorskega mikrookolja za potenciranje njenih imunomodulatornih učinkov.

Genski elektroprenos

Genski elektroprenos predstavlja nevirusno metodo dostave nukleinskih kislin v celice z zapisom za različne molekule (12). Pri tem je naše delo osredotočeno na interlevkin 12 (IL-12) (13). Predklinične raziskave s to metodo so bile usmerjene v primerno konstrukcijo plazmidne DNA z zapisom za IL-12, pri čemer smo preučevali najprimernejši način vnosa glede na električne parametre in tarčnega tkiva, kot so koža, tumor ali mišica (14-20). Večina raziskav je bila usmerjena v primerno kombinirano zdravljenje genskega elektroprenosa z elektrokemoterapijo ali z obsevanjem ter v razlike v odzivnosti glede na imunski status tumorjev (11, 16). Vse predklinične raziskave o genskem elektroprenosu plazmidne DNA z zapisom za IL-12 so vodile v klinične raziskave tako v veterinarski kot tudi humani onkologiji. Zadnje čase pa se ukvarjamo tudi z dostavo mRNA molekul, ki bi lahko predstavljale obetavno alternativo terapiji s plazmidno DNA.

Veterinarska onkologija

Veterinarske raziskave imajo pomembno vlogo pri prenosu terapevtskih pristopov v humano onkologijo. Prof. dr. Nataša Tozon in prof. dr. Maja Čemažar sta že v devetdesetih letih uvedli elektrokemoterapijo v veterinarsko onkologijo za zdravljenje tumorjev pri psih in mačkah (21) (Slika 3). Metoda je postala del standardnega veterinarskega zdravljenja na Kliniki za male živali Veterinarske fakultete UL in predstavlja uveljavljen in učinkovit postopek lokalnega zdravljenja tumorjev. Razveseljuje tudi uspešnost zdravljenja tumorjev eksotičnih živali, kot so gekon, papiga in dihur (22).

Izvedena je bila tudi prva študija kombiniranega zdravljenja z elektrokemoterapijo in genskim elektroprenosom plazmida z zapisom za IL-12, ki je bila bolj učinkovita kot elektrokemoterapija sama in je tudi pokazala učinkovitost tako na sistemski ravni (23, 24). Počasi bo tudi ta pristop prešel v rutinsko zdravljenje, predvsem pa je odličen dokaz da bi se tako kombinirano zdravljenje lahko izkazalo učinkovito tudi pri zdravljenju tumorjev pri ljudeh.

Na podlagi teh rezultatov smo zasnovali projekt SmartGene.si (Slika 4). Konzorcij partnerjev projekta je vključeval tako akademske ustanove (Onkološki inštitut Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana ter UL s fakultetama za veterino in elektrotehniko), kot partnerje iz industrije (Iskra PIO d.o.o., zavod COBIK in Jafrol d.o.o.), ki so pripravili postopek in izvedli

produkcijo plazmida z zapisom za IL-12 v skladu z določili dobre proizvodne prakse (*angl. good manufacturing practice, GMP*), ki je kot tak primeren za uporabo v kliniki za zdravljenje bolnikov s kožnimi tumorji.

Za prijavo klinične študije so bile izvedene predklinične raziskave o farmakokinetiki, farmakodinamiki, toksičnosti, in učinkovitosti elektroprenosa plazmida v tumorje. Po obsežni predklinični študiji je bilo pridobljeno dovoljenje za nadaljevanje s klinično študijo, ki sta jo odobrili Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) in Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (25).

S klinično študijo faze I je bila dokazana varnost in učinkovitost genskega elektroprenosa plazmida z zapisom za IL-12. Projekt SmartGene.si predstavlja dokaz, da slovensko znanstveno okolje razpolaga z znanjem in infrastrukturo, ki omogočata razvoj genskih terapij od osnovne raziskave do kliničnega preizkušanja (26). Kot nadaljevanje SmartGene.si projekta si v prihodnje želimo klinično ovrednotiti kombinacijo genskega elektroprenosa IL-12 z ablativnimi terapijami, kot sta elektrokemoterapija in radioterapija – kar bi zahtevalo obsežnejša finančna sredstva.

ELEKTROKEMOTERAPIJA V KLINIČNI ONKOLOGIJI

Tudi ta metoda je eden od stebrov klinično-raziskovalne dejavnosti oddelka za eksperimentalno onkologijo; začetki kliničnih študij elektrokemoterapije segajo v devetdeseta leta, in sicer po začetku dela na elektrokemoterapiji, ko smo prvi poročali o primerih zdravljenja kožnih metastaz melanoma, ki sta ga izvajala zdravnik prof. dr. Z. Rudolf in prof. dr. B. Štabuc (27,28).

Raziskovalci in zdravniki na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo sodelovali in prispevali k razvoju elektrokemoterapije - od prve multicentrične klinične študije do prvih standardnih operativnih postopkov, uvedbe elektrokemoterapije pri zdravljenju globoko ležečih tumorjev - tako intraoperativno, kot perkutano in laparoskopsko (pri tem so sodelovali tudi zdravniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana) (29, 30,31,32,33). Postali

smo pomemben partner v konzorciju InspECT, v katerega se povezuje 42 centrov po Evropi, ki izvajajo elektrokemoterapijo. Rezultate zdravljenj zbiramo v skupni bazi podatkov, pomembno pa sodelujemo tudi pri objavi skupnih rezultatov. Rezultati in multicentrične objave pomembno doprinesejo k uveljavljenosti elektrokemoterapije na področju ablativnih terapij (34). Postavitev elektrokemoterapije ob bok bolj uveljavljenim ablativnim terapijam je namen evropskega projekta skupnega ukrepanja z izgradnjo evropskih strokovnih mrež »Joint Action of Network of Excellence 2« (JANE2). Pri projektu sodelujemo v delu promocije ablativne terapije, vključno z elektrokemoterapijo in uvajanja v širšo klinično prakso. Delujemo tudi v smeri izvedbe randomizirane klinične študije o učinkovitosti in varnosti elektrokemoterapije, ki do sedaj še ni bila opravljena (Slika 5).

BLEOMICIN ELEKTROSKLEROTERAPIJA (BEST)

Poleg onkologije se elektrokemoterapija v zadnjih letih vse bolj uveljavlja tudi pri zdravljenju vaskularnih malformacij. Imenujemo jo Bleomicin ElektroSkleroTerapija (BEST). V tem primeru gre za uporabo bleomicin sklerozacije, pri kateri aplikacija električnih pulzov poveča učinek bleomicina. Elektrokemoterapija deluje na žilje, kjer najprej povzroči prehodni zastoj pretoka, nato pa žilno razdiralni učinek, kar dodatno okrepi terapevtski odziv (35).

Prvi primeri zdravljenja venskih malformacij s terapijo BEST so se izkazali za zelo obetavne in tako se metoda izvaja v več centrih po Evropi. Prednost te terapije je njena učinkovitost že po enkratnem postopku, medtem ko je pri bleomicin sklerozaciji za primerljiv učinek običajno potrebnih več aplikacij (Slika 6).

V okviru InspECT skupine deluje BEST skupina, kjer se načrtujejo skupne objave, predvsem na podlagi objavljenih operativnih postopkov za BEST (36). Na osnovi teh priporočil in pridobljenih izkušenj pričakujemo, da bomo v prihodnosti, podobno kot za elektrokemoterapijo, pripravili Standardne Postopke za BEST in z njimi standardizirali uporabo v klinični praksi.

Slika 3: Prvi članek, ki je primerjal učinkovitost elektrokemoterapije v primerjavi s kirurgijo tumorjev pri psih.

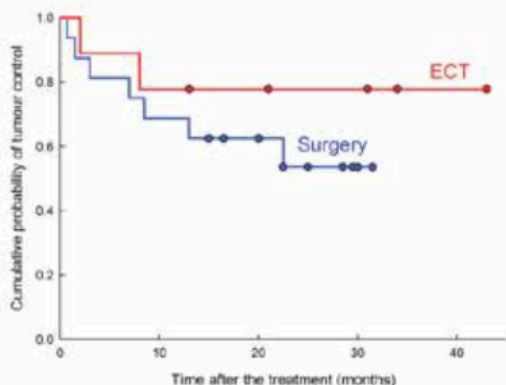


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for tumour regression for patients treated with surgery and ECT with cisplatin. Circles represent censored data. At the end of the study, 7 dogs were still in CR of the ECT-treated group and 8 dogs treated by surgery.



Figure 3. Patient No. 18 with a tumour nodule in the hindleg before and 4 and 8 weeks after ECT treatment. After treatment, in some cases superficial scab is formed that fell off within 8 weeks. The tumour completely regressed and the dog has been free of disease for more than 3.5 years.



Figure 4. The tumour nodule in some cases (patient No. 26) disappeared without evidence of local necrosis and without superficial scab formation. The position of the tumour is denoted by a circle.

Slika 6: Primer učinkovitega zdravljenja venske malformacije s terapijo BEST.



Slika 5: Logotipi domačih in mednarodnih projektov v katerih smo delovali oziroma še potekajo.



IZOBRAŽEVALNA DEJAVNOST

Izobraževanje in usposabljanje mladih raziskovalcev je pomemben del poslanstva oddelka. V dvajsetih letih delovanja se je na oddelku izobraževalo 33 mladih raziskovalcev, številni med njimi danes delujejo kot samostojni raziskovalci in mentorji mlajšim generacijam, pri tem pa izpolnjujejo potrebna znanja in izkušnje za pridobivanje znanstvenih in pedagoških nazivov. Poleg mladih raziskovalcev smo mentorji tudi mnogim magistrskim študentom, ter študentom iz tujine, ki pridejo v Slovenijo v okviru Erasmus izmenjav.

Sodelavci oddelka aktivno sodelujemo v dodiplomskih programih

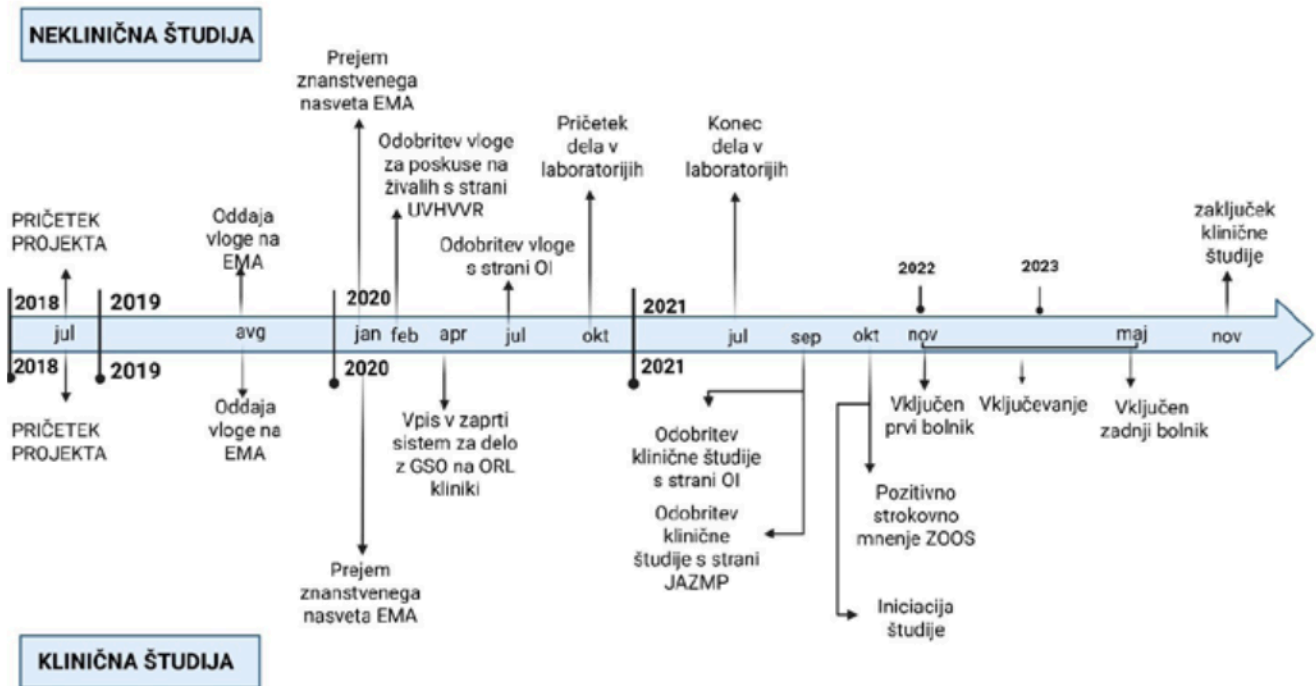
1. in 2. bolonjske stopnje na različnih fakultetah in na podiplomskem programu Biomedicina Univerze v Ljubljani, kjer prenašamo znanje, pridobljeno z lastnim raziskovalnim delom. Poleg raziskovalnega dela se vključujemo v izobraževalne programe na mednarodni ravni, saj sodelujemo pri organizaciji in izvedbi dveh pomembnih izobraževalnih dogodkov v Ljubljani: Šoli veterinarske elektrokemoterapije in mednarodni šoli Electroporation Based Technologies and Treatments (EBTT).

VIZIJA IN NAČRTI ZA PRIHODNOST

Oddelek eksperimentalne onkologije bo tudi v prihodnosti sledil zastavljeni viziji translacije v onkologiji in poskušal obdržati pomembno vlogo v skupnosti raziskovalcev na področju biomedicinskih aplikacij elektroporacije. Poudarek bomo še naprej namenjali sodelovanju z domačimi in tujimi strokovnjaki ter skrbeli za razvoj raziskovalnih področij, na katerih delujemo, tudi s sodelovanjem v okviru dveh evropskih Twinning projektov – ZAP Cancer in RadExIORSBoost, ki povezujejo vodilne evropske institucije na področju elektrokemoterapije, genskega elektroprenosa in radiobiologije. Verjamemo, da je prihodnost medicine v novih tehnoloških pristopih, zato se bomo poleg glavne usmeritve usmerili tudi na področje tekočinske biopsije na kliničnih vzorcih in na raziskovanje njenega pomena pri napovedovanju odziva na terapije. Naše celotno raziskovanje tako ostaja usmerjeno v sledenje, preizkušanje ter uvajanje novih metod in pristopov v klinično testiranje in klinično prakso.

Dvajsetletno delovanje Oddelka za eksperimentalno onkologijo predstavlja pomemben mejnik v zgodovini raziskovalne dejavnosti na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Oddelkec je z zavezanostjo translacijskim raziskavam, interdisciplinarnemu sodelovanju in prenosu znanja v klinično prakso pomembno prispeval k razvoju sodobne onkološke terapije v Sloveniji in širše. Vsem sodelavcem, domačim in mednarodnim partnerjem, se zahvaljujemo za dolgoletno sodelovanje in podporo ter se veselimo nadaljnjih skupnih dosežkov na poti razvoja eksperimentalne, translacijske in klinične onkologije.

Slika 4: Časovnica in faze projekta.



Slika 7: Zaposleni v Oddelku za eksperimentalno onkologijo (2025).



LITERATURA

1. Serša G. Predstavitev Oddelka za eksperimentalno onkologijo. *Onkologija* 2005; IX: 110-3.
2. Čemažar M, Miklavčič D, Vodovnik L, Jarm T, Rudolf Z, Štabuc B, et al. Improved therapeutic effect of electrochemotherapy with cisplatin by intratumoral drug administration and change in electrode orientation for electroporation on EAT tumor model in mice. *Radiol Oncol* 1995; 29: 121-7.
3. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) in mice. *Cancer Res* 1995; 55: 3450-5.
4. Serša G, Beravs K, Čemažar M, Miklavčič D, Demšar F. Contrast enhanced MRI assessment of tumor blood volume after application of electric pulses. *Electro Magnetobiol* 1998; 17: 299-306.
5. Serša G, Čemažar M, Miklavčič D, Chaplin DJ. Tumor blood flow modifying effect of electrochemotherapy with bleomycin. *Anticancer Res* 1999; 19: 4017-22.
6. Serša G, Kotnik V, Čemažar M, Miklavčič D, Kotnik A. Electrochemotherapy with bleomycin in SA-1 tumor-bearing mice - natural resistance and immune responsiveness. *Anti-Cancer Drugs* 1996; 7: 785-791.
7. Serša G, Miklavčič D, Čemažar M, Belhradec JJr, Jarm T, Mir LM. Electrochemotherapy with CDDP on LPB sarcoma: comparison of the anti-tumor effectiveness in immunocompetent and immunodeficient mice. *Bioelectroch Bioener* 1997; 43: 279-283.
8. Sersa G, Teissie J, Cemazar M, Signori E, Kamensek U, Marshall G, et al. Electrochemotherapy of tumors as in situ vaccination boosted by immunogene electrotransfer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 1315-1327.
9. Cemazar M, Ambrozic Augustin J, Pavlin D, Sersa G, Poli A, et al. Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumors. *Vet Comp Oncol* 2017; 15: 641-54.
10. Serša G, Kranjc S, Čemažar M. Improvement of combined modality therapy with cisplatin and radiation using electroporation of tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1037-41.
11. Kranjc S, Grošelj A, Čemažar M, Šentjure M, Serša G. Improvement of combined modality therapy with bleomycin and radiation using electroporation of LPB sarcoma cells and tumors in mice. *BMC Cancer* 2005; 5: 115.
12. Čemažar M, Golzio M, Serša G, Rols MP, Teissie J. Electrically-assisted nucleic acids delivery to tissues in vivo: Where do we stand? *Curr Pharm Design* 2006; 12: 3817-25.
13. Cemazar M, Jarm T, Sersa G. Cancer electrogene therapy with interleukin-12. *Curr Gene Ther* 2010; 10: 300-11.
14. Pavlin D, Tozon N, Sersa G, Pogacnik A, Cemazar M. Efficient electrotransfection into canine muscle. *Technol Cancer Res Treat* 2008; 7: 45-54.
15. Pavlin D, Cemazar M, Kamensek U, Tozon N, Pogacnik A, Sersa G. Local and systemic antitumor effect of intratumoral and peritumoral IL-12 electrogene therapy on murine sarcoma. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 2114-22.
16. Tevz G, Kranjc S, Cemazar M, Kamensek U, Coer A, Krzan M, et al. Controlled systemic release of interleukin-12 after gene electrotransfer to muscle for cancer gene therapy alone or in combination with ionizing radiation in murine sarcomas. *J Gene Med* 2009; 11: 1125-37.
17. Kamensek U, Sersa G, Cemazar M. Evaluation of p21 promoter for interleukin 12 radiation induced transcriptional targeting in a mouse tumor model. *Mol Cancer* 2013; 12: 136.
18. Kos S, Tesic N, Kamensek U, Blagus T, Cemazar M, Kranjc S, et al. Improved specificity of gene electrotransfer to skin using pDNA under the control of collagen tissue-specific promoter. *J Membr Biol* 2015; 248: 919-28.
19. Lamprecht U, Kamensek U, Stimac M, Sersa G, Tozon N, Bosnjak M, et al. Gene electrotransfer of canine interleukin 12 into canine melanoma cell lines. *J Membr Biol* 2015; 248: 909-17.
20. Kamensek U, Tesic N, Sersa G, Kos S, Cemazar M. Tailor-made fibroblast-specific and antibiotic-free interleukin 12 plasmid for gene electrotransfer-mediated cancer immunotherapy. *Plasmid* 2017; 89: 9-15.
21. Tozon N, Serša G, Čemažar M. Electrochemotherapy: Potentiation of local antitumor effectiveness of cisplatin in dogs and cats. *Anticancer Res* 2001; 21: 2483-6.
22. Racnik J, Svava T, Zadavec M, Gombac M, Cemazar M, Sersa G, et al. Electrochemotherapy with bleomycin of different types of cutaneous tumours in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Radiol Oncol* 2018; 52: 98-104.
23. Čemažar M, Ambrozic J, Pavlin D, Sersa G, Poli A, Krha Levacic A, et al. Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol* 2017; 15: 641-54.
24. Lamprecht Tratar U, Milevoj N, Cemazar M, Znidar K, Ursic Valentinuzzi K, Brozic A, et al. Treatment of spontaneous canine mast cell tumors by electrochemotherapy combined with IL-12 gene electrotransfer: Comparison of intratumoral and peritumoral application of IL-12. *Int Immunopharmacol* 2023; 120: 110274.
25. Markele B, Jesenko T, Kranjc Brezar S, Omerzel M, Lamprecht Tratar U, Rencelj A, et al. Non-clinical evaluation of pmIL12 gene therapy for approval of the phase I clinical study. *Scientific Reports* 2024; 14: 22288.
26. Strojjan P, Jesenko T, Omerzel M, Jamsek C, Groselj A, Lamprecht Tratar U, et al. Phase I trial of pIL12 plasmid intratumoral gene electrotransfer in patients with basal cell carcinoma in head and neck region. *EJSO* 2025; 51: 109574.
27. Rudolf Z, Štabuc B, Čemažar M, Miklavčič D, Vodovnik L, Serša G. Electrochemotherapy with bleomycin: the first clinical experience in malignant melanoma patients. *Radiol Oncol* 1995; 29: 229-35.
28. Serša G, Štabuc B, Čemažar M, Jančar B, Miklavčič D, Rudolf Z. Electrochemotherapy with cisplatin: Potentiation of local cisplatin antitumor effectiveness by application of electric pulses in cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1213-8.
29. Mir LM, Glass LF, Serša G, Teissie J, Domenge C, Miklavčič D, et al. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumors by electrochemotherapy. *Brit J Cancer* 1998; 77: 2336-42.

30. Mir LM, Gehl J, Serša G, Collins CG, Garbay JR, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *EJC Suppl* 2006; 4: 14-25.
31. Edhemovic I, Gadzizijev EM, Breclj E, Miklavcic D, Kos B, Zupanic A, et al. Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Tecnol Cancer Res Treat* 2011; 10: 475-85.
32. Djokic M, Dezman R, Cemazar M, Stabuc M, Petric M, Smid LM, et al. Percutaneous image guided electrochemotherapy of hepatocellular carcinoma: technological advancement. *Radiol Oncol* 2020; 54: 347-52.
33. Trotošek B, Hadzialjevic B, Cemazar M, Sersa G, Djokic M. Laparoscopic electrochemotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: Technological advancement. *Front Oncol* 2022; 12: 996269.
34. Bertino G, Groselj A, Campana LG, Kunte K, Schepler H, Gehl J, et al. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: The INSPECT experience (2008-2020). *Front Oncol* 2022; 12: 951662.
35. Muir T, Bertino G, Groselj A, Ratnam L, Kis E, Odili J, et al. Bleomycin electrosclerotherapy (BEST) for the treatment of vascular malformations. An International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) study group report. *Radiol Oncol* 2023; 57: 141-9.
36. Muir T, Wohlgemuth WA, Cemazar M, Bertino G, Groselj A, Ratnam LA, et al. Current Operating Procedure (COP) for Bleomycin ElectroSclerotherapy (BEST) of low-flow vascular malformations. *Radiol Oncol* 2024; 58: 469-79.

Zahvala. Za odlično pomoč pri urejanju članka se zahvaljujejo ga. Pii Gorjanc, vodji Službe za komuniciranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>