

ELEKTROKEMOTERAPIJA Z BLEOMICINOM, CISPLATINOM ALI OKSALIPLATINOM NA MIŠJIH TUMORSKIH MODELIH: OD ABLACIJE DO VAKCINACIJE *IN SITU*

Katja Uršič Valentinuzzi, Urška Kamenšek, Simona Kranjc Brezar, Chloe Heranney, Tilen Komel, Simon Buček, Maja Čemažar, Gregor Serša

Onkološki Inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: kursic@onko-i.si

Poleg neposrednih citotoksičnih učinkov lahko ablativne terapije, kot je elektrokemoterapija (EKT), sprožijo tudi posredne protitumorske učinke z aktivacijo imunskega sistema. V študiji smo celostno analizirali ta dvojni učinek intratumorske EKT z bleomicinom (BLM), oksaliplatinom (OXA) in cisplatinom (CDDP). Namen raziskave je bil ugotoviti, ali EKT deluje kot vakcinacija *in situ* in lahko sproži izventarčni učinek.

Na dveh mišjih tumorskih modelih, melanom B16-F10 in karcinom dojke 4T1, smo raziskali tako lokalne, kot sistemske (tj. izventarčne) protitumorske učinke primerljivo učinkovite intratumorske EKT z BLM, OXA in CDDP (dovoljenje U34401-3/2022/11). S histološkimi analizami ter uporabo imunske oslavljenih in metastatskih mišjih modelov smo identificirali in primerjali tako citotoksične kot tudi imunske komponente protitumorske učinkovitosti EKT, kot so imunske prepoznavne celične smrti (imunogena celična smrt in nekroza) ter imunski infiltrat (CD11⁺, CD4⁺, CD8⁺, GrB⁺).

Razlike v imunskem odzivu po enako učinkoviti intratumorski EKT so se pokazale kot različna kinetika in obsega imunske prepoznavnih celičnih smrti in imunskega infiltrata v preučevanih tumorskih modelih. V tumorskem modelu 4T1 je bila vključenost imunskega sistema višja v primerjavi z modelom B16-F10. Razlike v imunske posredovanem protitumorskem odzivu smo opazili tudi glede na uporabljen citostatik pri EKT. Pokazali smo, da je EKT učinkovita pri indukciji vakcinacije *in situ* v obeh tumorskih modelih, vendar je bil izventarčni učinek opažen le pri modelu 4T1.

To je prva predklinična raziskava, ki sistematično primerja vključenost imunskega sistema po intratumorski EKT z uporabo treh različnih citostatikov v mišjih tumorskih modelih. Prikazana variabilnost imunskega odziva po EKT med različnimi tumorski modeli in citostatiki predstavlja osnovo za nadaljnje raziskave z namenom izboljšanja učinkovitosti kombiniranih terapij.

Zahvala

Raziskava je potekala v okviru raziskovalnega programa P3-0003 in podoktorskega projekta Z3-2651, ki ju financira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS).