

RAZVOJ AVTOLOGNE TUMORSKE VAKCINE PRIPRAVLJENE Z OBSEVANJEM

Tinkara Remic^{1,2}, Gregor Serša^{1,3}, Katja Uršič Valentinuzzi^{1,4}, Kristina Levpušček^{1,2}, Urša Lamprecht Tratar¹, Maja Čemažar^{1,5}, Urška Kamenšek^{1,4*}



¹Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; ²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; ³Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, Ljubljana, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; ⁴Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Jamnikarjeva ulica 101, Ljubljana, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; ⁵Fakulteta za zdravstvene vede, Univerza na Primorskem, Polje 42, Izola, SI-6310 Izola, Slovenija; *Urška Kamenšek: ukamensek@onko-i.si

Univerza v Ljubljani

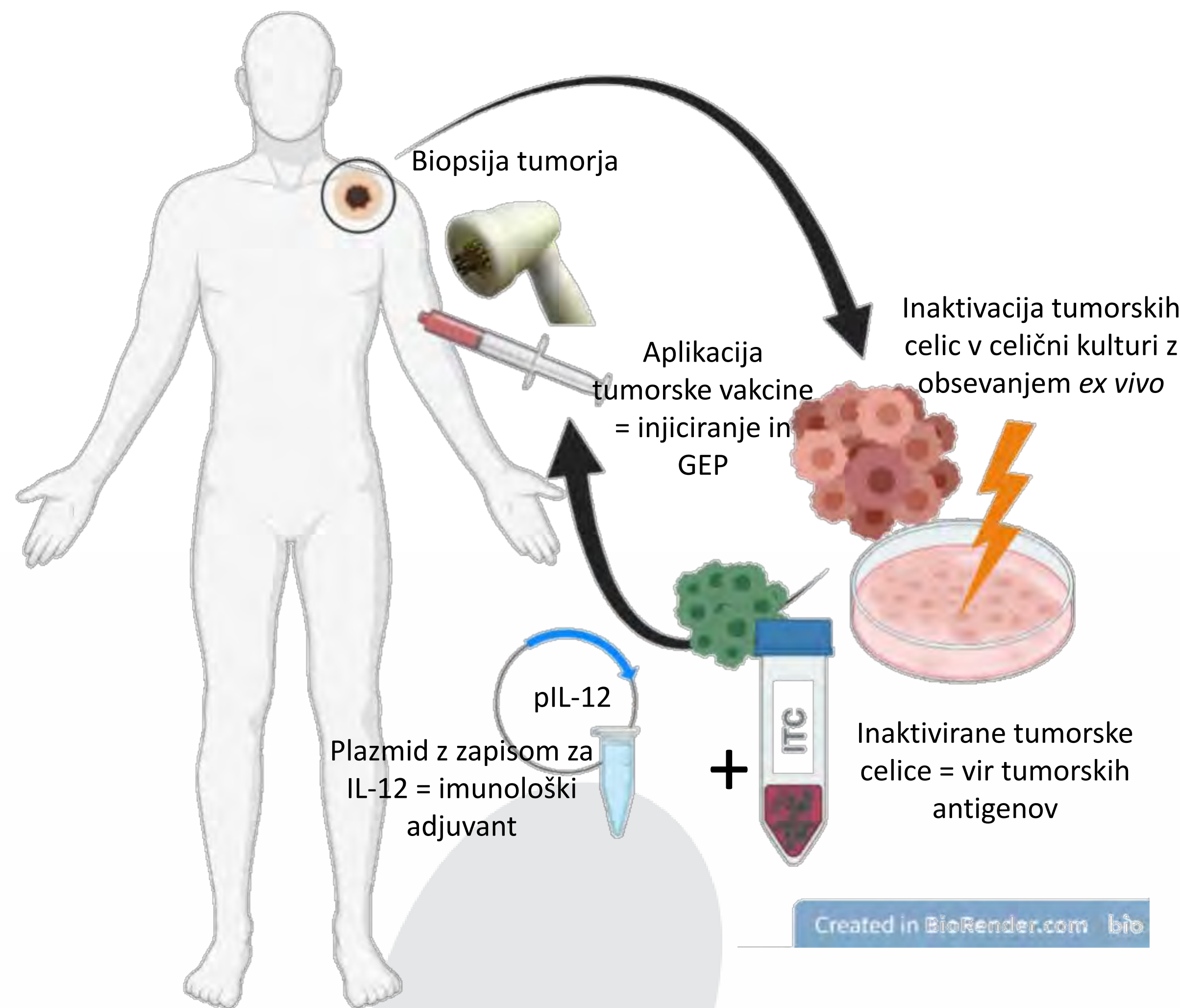


SmartGene.si

REPUBLIC OF SLOVENIA
MINISTRY OF EDUCATION,
SCIENCE AND SPORT



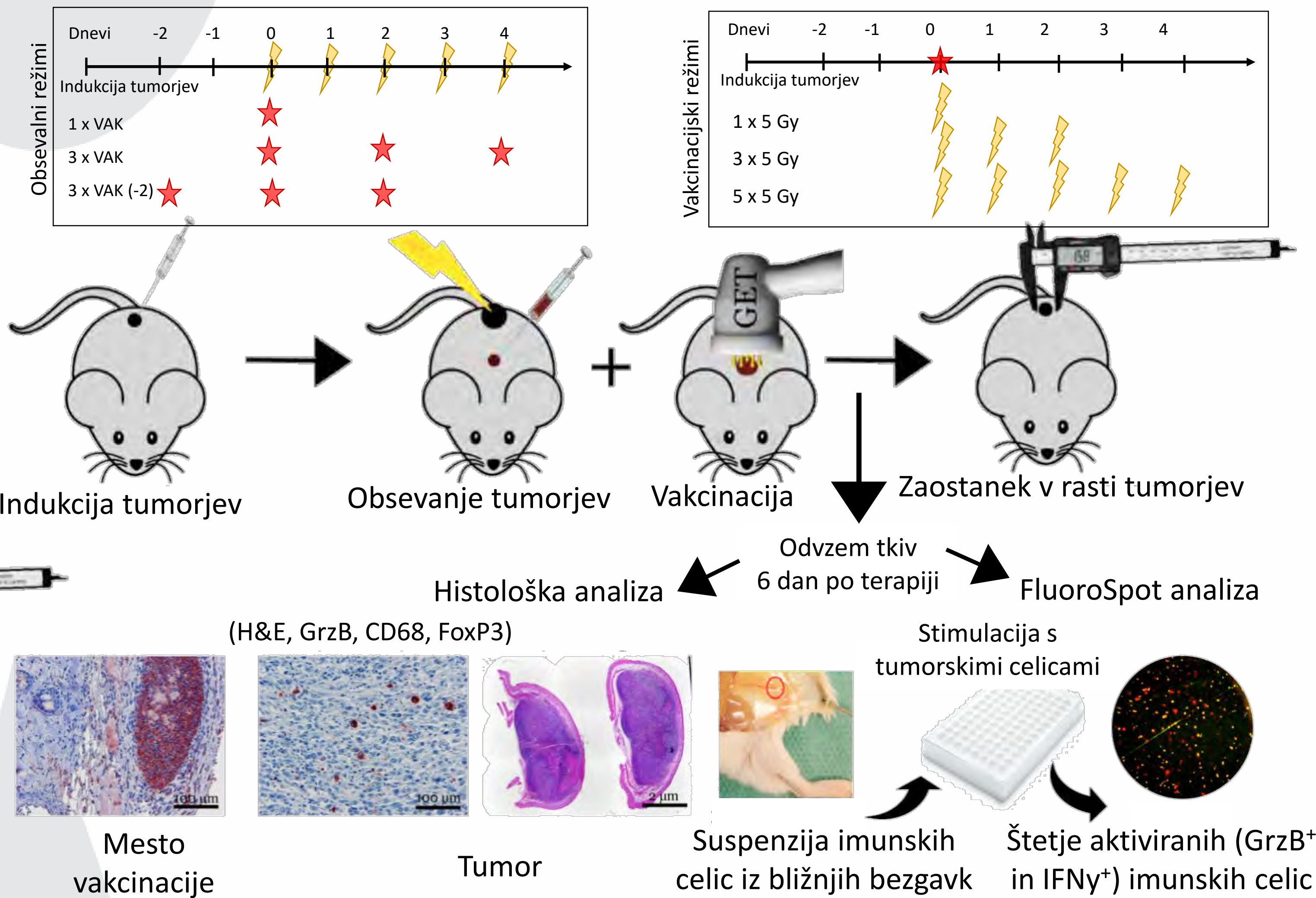
Ozadje in namen: Tumorske celice predstavljajo odlični vir tumorskih antigenov, ki ga lahko izkoristimo za pripravo tumorskih vakcin. V naši raziskavi smo vakcino pripravili iz tumorskih celic ubitih z obsevanjem. K vakcini smo kot imunološki adjuvant dodali *in vivo* genski elektroprenos (GEP) gena za imunostimulacijski citokin interleukin 12 (IL-12). GEP je varna nevirusna oblika genske terapije, ki omogoča lokalno transfekcijo tkiva *in vivo*. Najbolj raziskan je ravno GEP IL-12, ki ga, poleg monoterapije, preskušamo tudi kot adjuvant k vakcinaciji sproženi *in situ* z lokalno ablacijo tumorja. V tej raziskavi pa smo se lotili priprave vakcine *ex vivo*.



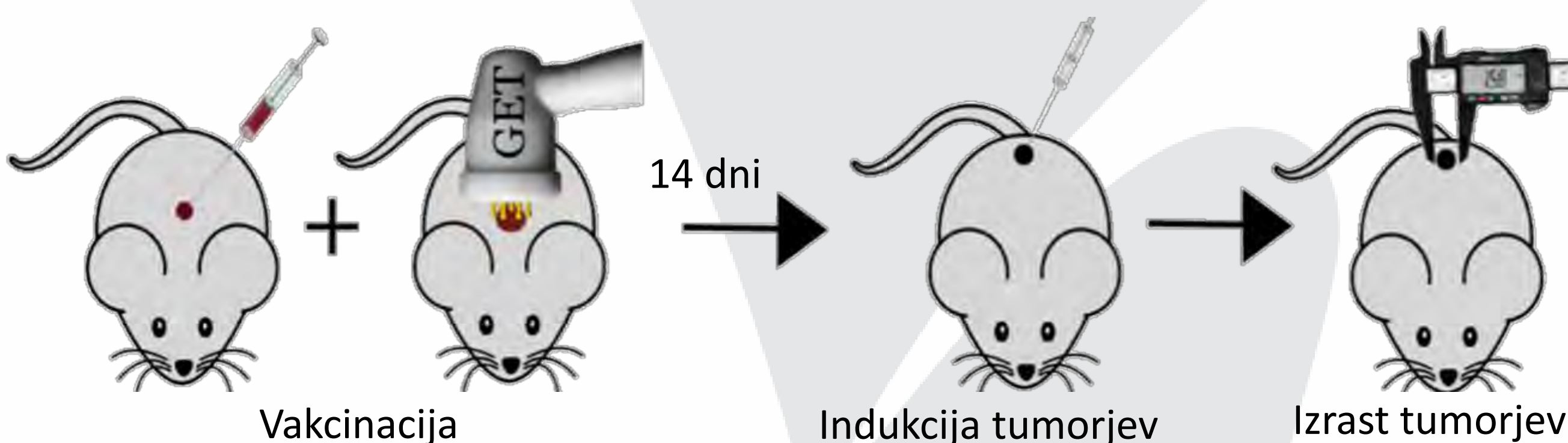
Zaključki: Raziskava predstavlja prve korake k potrditvi pristopa, ki bi lahko bil primeren za zdravljenje globoko ležečih tumorjev pri pacientih zdravljenih z radioterapijo, pri katerih bi biopsija tumorja predstavljala vir za pripravo avtologne tumorske vakcine. Raziskava pa je tudi nakazala, da bo za uporabo takšnih vakcin potreben individualiziran pristop, ki bo upošteval tako intrinzične lastnosti tumorskih celic, kot tudi lastnosti tumorskega mikrookolja.

Zasnova raziskave: Učinkovitost vakcine smo testirali na dveh tumorskih modelih (mišjem melanomu B16-F10 in kolorektalnem karcinomu CT26) v kombinaciji z radioterapijo, s katero smo želeli izpostaviti tumorske antigene. Vakcinacijo smo izvedli v kožo miši in testirali njeno protitumorsko učinkovitost, vpliv na izrast tumorjev in na koncu tudi aktivacijo imunskega odziva z imunohistološko analizo vzorcev mesta vakcinacije in tumorjev ter ovrednotenjem tumorsko specifičnih imunskih celic v bližnjih bezgavkah z analizo FluoroSpot.

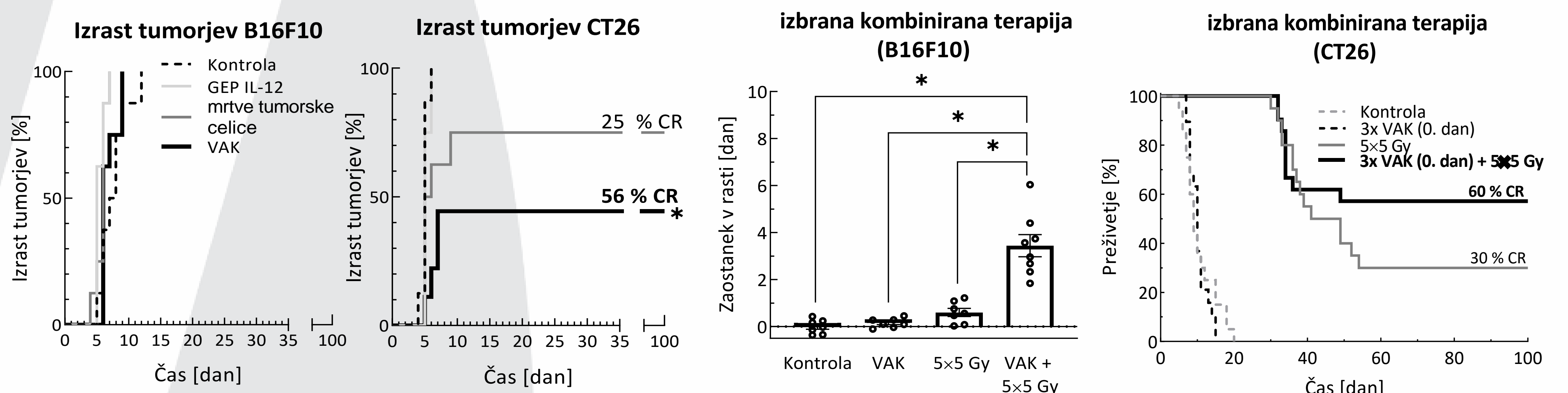
Terapevtska učinkovitost vakcinacije v kombinaciji z obsevanjem tumorjev



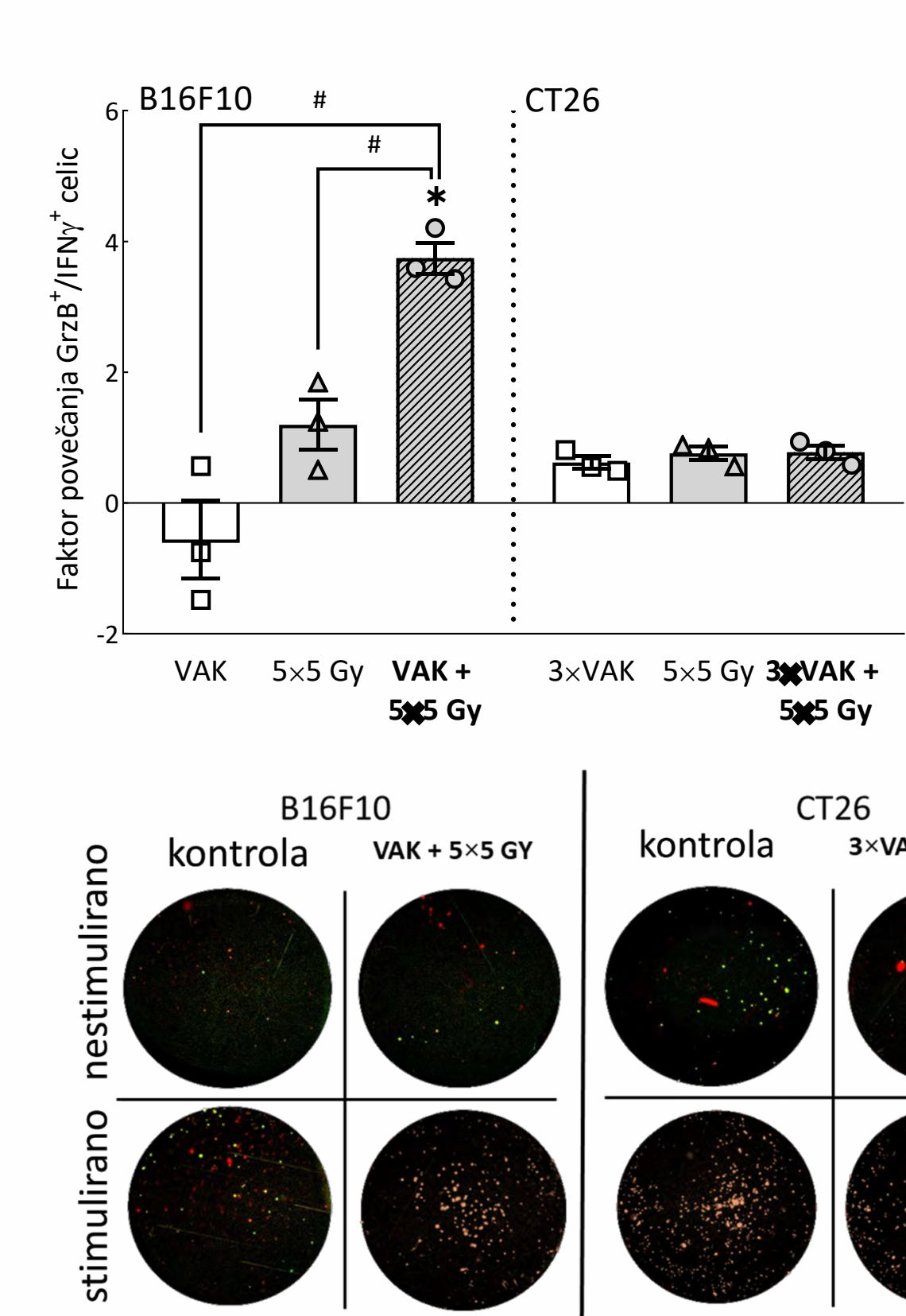
Vpliv vakcinacije na izrast induciranih tumorjev (profilaksa)



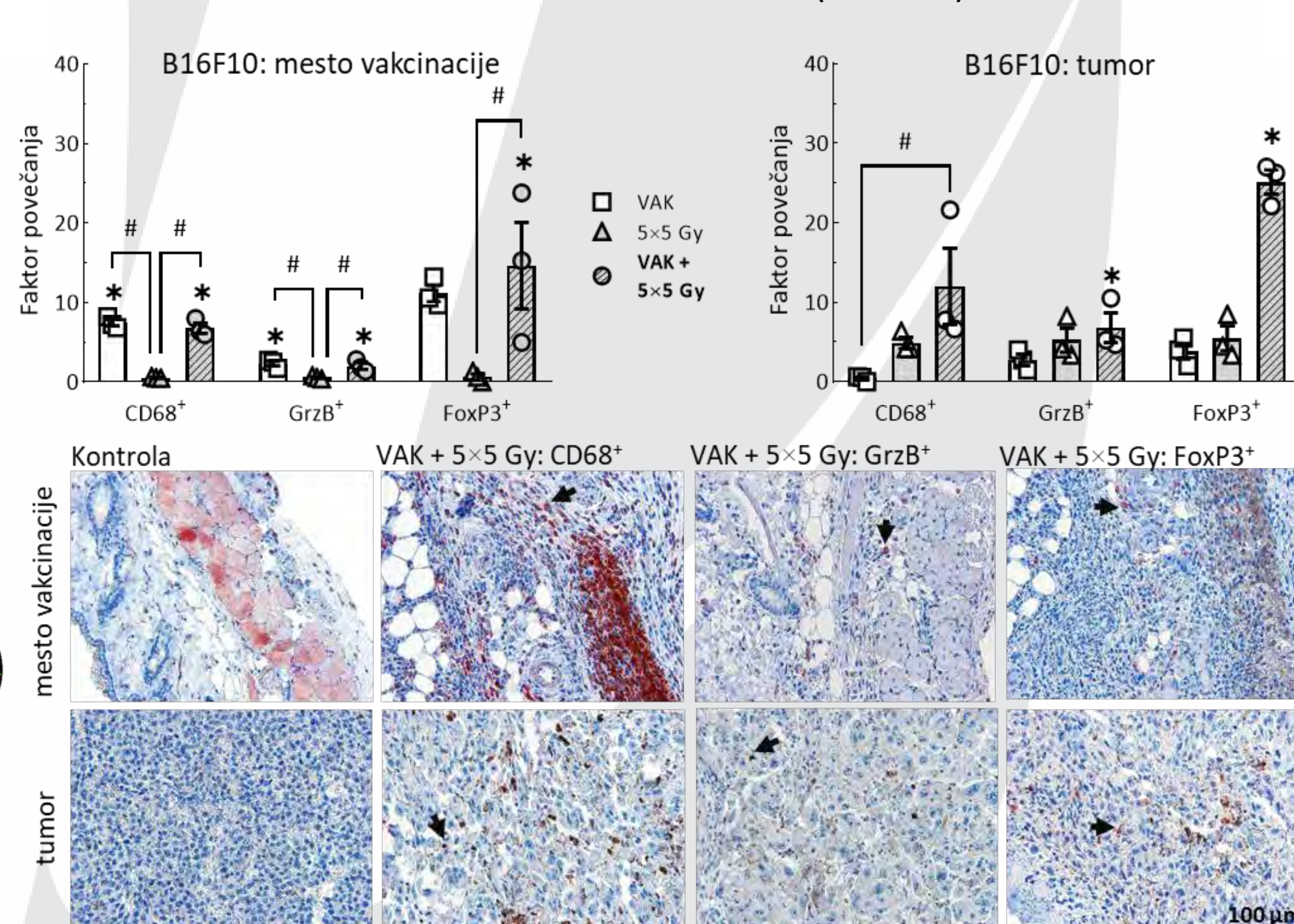
Ugotovitve: Pokazali smo, da vakcinacija značilno doprinese k protitumorskemu učinku obsevanja pri obeh tumorskih modelih ter prepreči izrast do 56 % tumorjev CT26. Z izbranim obsevalnim (5 × 5 Gy) in vakcinskijskim režimom (1× za B16-F10 in 3× za CT26) smo potrdili tudi lokalni in sistemski imunski odziv na vakcinacijo, ki se je razlikoval glede na imunogenosti uporabljenega tumorskega modela.



FluoroSpot analiza



Histološka analiza (B16F10)



Histološka analiza (CT26)

