

# Radiosenzibilizacija tumorjev z elektroprenosom plazmida za dve antiangiogeni tarči

Monika Savarin<sup>1,2</sup>, Katarina Žnidar<sup>1</sup>, Gregor Serša<sup>1,3</sup>, Tilen Komel<sup>1,4</sup>, Maja Čemažar<sup>1,2</sup>, Urška Kamenšek<sup>1,5\*</sup>



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

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

SmartGene.si



REPUBLIC OF SLOVENIA  
MINISTRY OF EDUCATION,  
SCIENCE AND SPORT



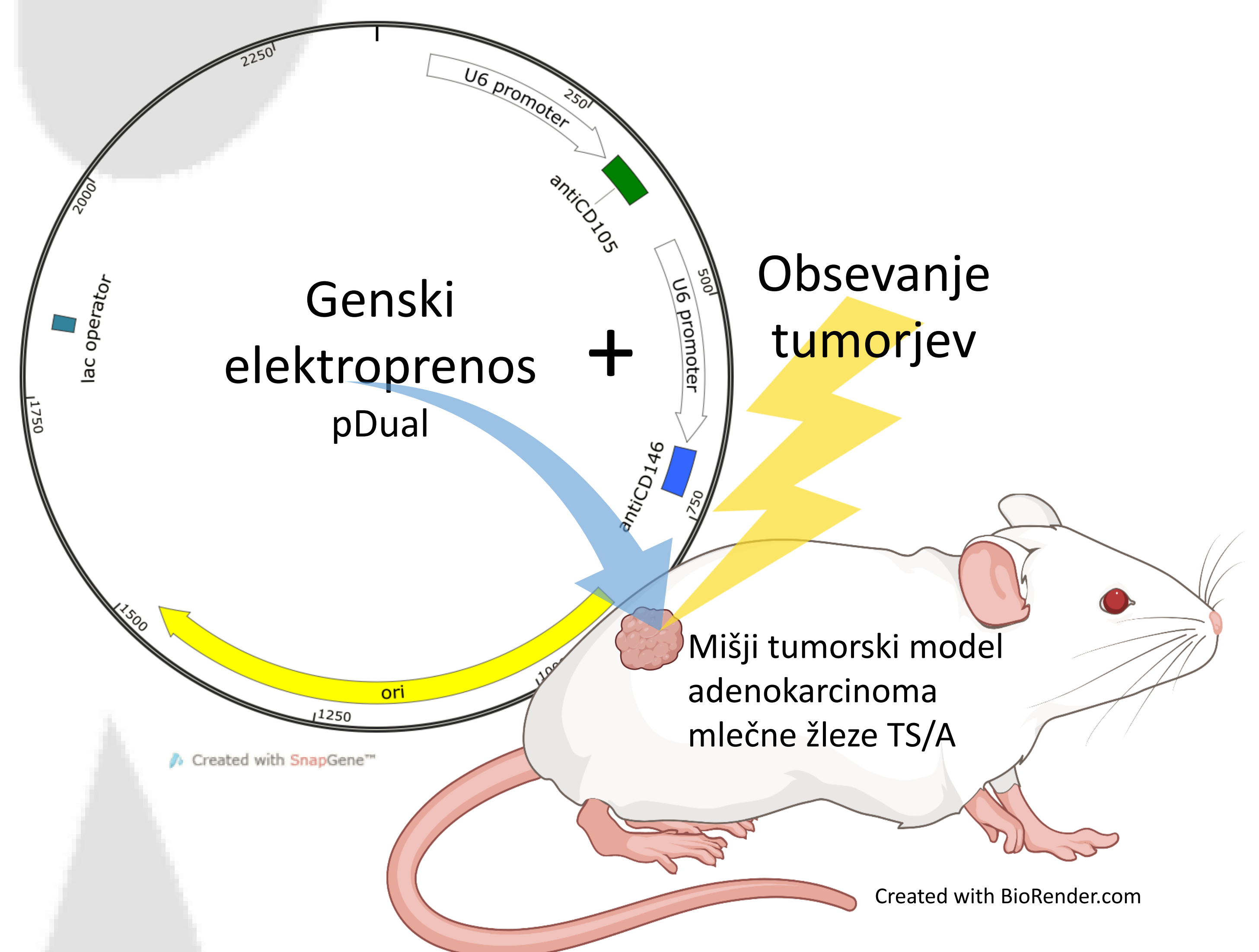
European Union  
European Regional  
Development Fund  
Investing in your future



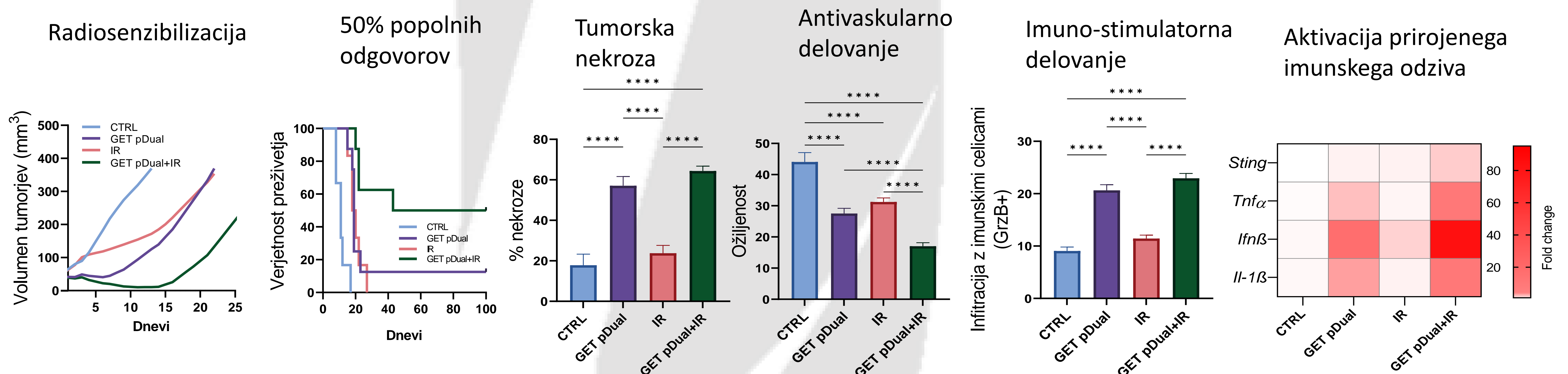
ARRS  
SLOVENIAN RESEARCH AGENCY



**Ozadje in namen:** 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  $\beta$ , in adhezijska molekula melanomskih celic (CD146), ki je prisotna na številnih tumorjih. V naši nedavni študiji smo pripravili in *in vitro* ovrednotili plazmid za sočasno utišanje teh dveh tarč pDual (1). V novi študiji smo želeli raziskati terapevtski potencial tega plazmida po genskem elektroprenosu *in vivo* ter pojasniti učinke kombiniranega zdravljenja z radioterapijo.



**Zasnova raziskave:** Protitumorski učinek smo ovrednotili z določitvijo zaostanka v rasti eksperimentalnih tumorjev in deleža ozdravljenih miši na singenem tumorskem modelu, adenokarcinomu mlečne žleze, TS/A. Mehanizme, odgovorne za terapevtski učinek, smo ovrednotili s histološko analizo tumorjev, kjer smo ocenjevali ožiljenost, nekrozo in infiltracijo imunskih celic. Ocenili smo tudi aktivacijo prirojenega imunskega odziva z določanjem indukcije DNA senzorca STING in izbranih pro-vnetnih citokinov z metodo qRT-PCR.



**Ugotovitve:** Rezultati so nakazali dober terapevtski potencial takega pristopa genskega zdravljenja in to na sicer radio-rezistentnem in imunološko hladnem tumorskem modelu TS/A. Potrdili smo zaostanek v rasti tumorjev, radiosenzibilizacijo, tumorsko nekrozo, antivaskularno delovanje ter aktivacijo imunskega odziva. Pristop predstavlja obetaven, nov način zdravljenja za širok spekter tumorjev (2).

1. Savarin M, Kamensek U, Znidar K, Todorovic V, Sersa G, Cemazar M. Evaluation of a novel plasmid for simultaneous gene electrotransfer-mediated silencing of cd105 and cd146 in combination with irradiation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2021 Sep 10];22(6):1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802812/>

2. Savarin M, Znidar K, Sersa G, Komel T, Cemazar M, Kamensek U. Tumor Radiosensitization by Gene Electrotransfer-Mediated Double Targeting of Tumor Vasculature. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Mar 21];24(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36769077/>

Poskusi na živalih so bili izvedeni v skladu s priporočili in dovoljenjem Ministrstva za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano Republike Slovenija (št. dovoljenj: U34401–1/2015/43 in U34401-35/2020/8) in direktivo EU (2010/63/EU).

Raziskava je bila financirana s strani Javne agencija za raziskovalno dejavnost republike Slovenije v okviru programa P3-0003 ter Z3-1873, ter v okviru programa SmartGene.si.