

# PROTITUMORSKA UČINKOVITOST GENskega ELEKTROPRENOSA PLAZMIDNE DNA Z ZAPISOM ZA REKOMBINATNO PROTITELO PROTI CTLA-4 V KOMBINACIJI Z OBSEVANJEM

Boštjan Markelc<sup>1,2</sup>, Simona Kranjc Brezar<sup>1,3</sup>, Tanja Jesenko<sup>1,3</sup>, Tim Božič<sup>1,3</sup>, Maja Čemažar<sup>1,4</sup>, Liesl Jacobs<sup>5</sup>, Kevin Hollevoet<sup>5</sup>, Gregor Serša<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*

<sup>2</sup> *Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana, Slovenija*

<sup>3</sup> *Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*

<sup>4</sup> *Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola, Slovenija*

<sup>5</sup> *Laboratorij za terapevtska in diagnostična protitelesa, KU Leuven – Univerza v Leuvnu, Leuven, Belgija*

Elektronski naslov: bmarkelc@onko-i.si

---

Rekombinantna monoklonska protitelesa (mAbs), ki ciljajo imunske kontrolne točke (IKT) so med najbolj obetavnimi pristopi zdravljenja raka. Leta 2011 je bila odobrena uporaba sistemske infuzije protitelesa ipilimumab proti citotoksičnemu T-limfocitnemu antigenu-4 (CTLA-4) za zdravljenje melanoma, čemur je sledila odobritev več drugih mAbs, ki ciljajo tudi druge IKT. Pokazalo se je tudi, da se z intratumorskim injiciranjem imunomodulatornih mAbs lahko izognemo visokim koncentracijam le-teh v krvi in s tem povezano sistemsko toksičnostjo. Hkrati pa se lahko dosežejo višje intratumorske koncentracije v primerjavi s sistemsko infuzijo. Vendar so bile tudi pri tem pristopu potrebne večkratne aplikacije mAbs. Prenos genov, ki kodirajo za mAbs predstavlja stroškovno učinkovito alternativo konvencionalni proizvodnji, čiščenju in aplikaciji le-teh. Ta inovativni pristop uporablja DNA, ki kodira za mAbs, namesto aplikacije samih mAbs, kar omogoča, da se le ta proizvajajo v pacientovemu telesu tekom daljšega časovnega obdobja. Zato smo v naši raziskavi plazmidno DNA, ki kodira za rekombinantno protiteleso proti CTLA-4 (pDNA-aCTLA4), z genskim elektroprenosom (GET) vnesli v mišje tumorje debelega črevesja MC38 z namenom doseči dolgotrajno lokalno produkcijo protitelesa sočasno z njegovo nizko sistemsko koncentracijo. Ker je ciljanje IKT še posebej učinkovito v kombinaciji z ablativnimi metodami zdravljenja, ki povzročajo imunogeno celično smrt, kot je med drugim tudi radioterapija, smo raziskali tudi kombinacijo intratumorskega GET pDNA-aCTLA4 ter obsevanja. V raziskavi smo potrdili, da po GET pDNA-aCTLA4 pride do izražanja mAbs proti CTLA-4, pri čemer je bila njihova koncentracija v krvnem obtoku nizka. Pokazali smo tudi, da je intratumorski GET pDNA-aCTLA4 bolj učinkovit v kombinaciji s frakcioniranim obsevanjem (3x 5 Gy) kot v kombinaciji z enkratno dozo 10 Gy. Raziskava je pokazala potencial kombinacije intratumorskega GET pDNA-aCTLA4 ter radioterapije za zdravljenje raka debelega črevesja.