

GENSKA MODIFIKACIJA MEZENHIMSKIH MATIČNIH CELIC Z GENSKIM ELEKTROPRENOSOM ZA INTRATUMORSKO DOSTAVO INTERLEVKINA-12

Urška Kamenšek^{1,2}, Tim Božič¹, Maja Čemažar^{1,2,3}, Urban Švajger^{4,5}

¹ Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Biotehniška fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Zdravstvena Fakulteta, Univerza na Primorskem, Izola, Slovenija

⁴ Oddelek za terapevtske storitve, Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Ljubljana, Slovenija

⁵ Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: ukamensek@onko-i.si

Mezenhimske stromalne celice (MSC) predstavljajo obetavno orodje za tarčno dostavo genov v tumorje zaradi nizke imunogenosti, ki omogoča alogeno aplikacijo, ter njihovega naravnega tropizma do tumorskega tkiva. Poleg tega so enostavne za gojenje in manipulacijo v celični kulturi, kar omogoča njihovo učinkovito pridelavo za terapevtske namene. Kljub široki uporabi virusnih vektorjev za gensko spreminjanje MSC, so varnostni pomisleki spodbudili zanimanje za nevirusne metode, med katerimi izstopa genski elektroprenos (GET).¹ Namen naše raziskave je bil optimizirati pogoje GET za transfekcijo MSC, preučiti njihovo biodistribucijo po aplikaciji *in vivo* ter oceniti terapevtsko učinkovitost MSC, transfeciranih z interlevkinom-12 (IL-12), na mišjem modelu melanoma.²

p11

Človeške MSC smo izolirali iz popkovnic po etično odobrenih protokolih. Pogoje GET smo optimizirali z oceno učinkovitosti transfekcije in celične viabilnosti z uporabo fluorescenčnega poročevalskega gena. Biodistribucijo MSC smo analizirali po intravenski ali intratumorski aplikaciji MSC, transfeciranih z luminiscentnim poročevalskim genom, na mišjih tumorskih modelih. Terapevtski potencial z IL-12-transfeciranih MSC smo ovrednotili na singenem mišjem modelu melanoma B16F10.

Optimizirani GET protokol je omogočil do 80 % učinkovitost transfekcije ob 90 % ohranjeni celični viabilnosti. Raziskava biodistribucije je pokazala učinkovito zadrževanje MSC v tumorju po intratumorski aplikaciji, medtem ko so se po intravenski aplikaciji MSC akumulirale predvsem v pljučih. Intratumorska aplikacija z IL-12-transfeciranih MSC je pomembno zavrla rast tumorjev za pet dni v primerjavi s kontrolno skupino.

Naši rezultati potrjujejo, da optimizirani pogoji GET omogočajo visoko učinkovitost transfekcije ob ohranjeni vitalnosti MSC, kar potrjuje njihovo uporabnost kot vektorji za gensko terapijo. Čeprav tropizma MSC do tumorskega tkiva nismo uspeli potrditi, študija poudarja potencial GET kot zanesljive nevirusne platforme za gensko modifikacijo MSC in izpostavlja terapevtsko učinkovitost z IL-12-modificiranih MSC. Nadaljnji napredek na področju tarčne dostave in kombiniranih terapevtskih pristopov bo ključnega pomena za uresničevanje kliničnega potenciala genske terapije na osnovi MSC.

Literatura

1. Kamenšek U, et al. Antitumor Efficacy of Interleukin 12-Transfected Mesenchymal Stem Cells in B16-F10 Mouse Melanoma Tumor Model. *Pharmaceutics*. 2025;17(3):278.
2. Švajger U, Kamenšek U. Interleukins and interferons in mesenchymal stromal stem cell-based gene therapy of cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2024;77:76-90. .