

III. slovenski kongres elektroporacije

Ljubljana, Slovenija

14. — 15. marec, 2025



III slovenski
kongres
elektroporacije
Ljubljana, 14. & 15. marec 2025



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



FE

UNIVERZA V LJUBLJANI
Fakulteta za elektrotehniko

Organizirata

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko

in

Onkološki inštitut Ljubljana

PROGRAM IN KNJIGA POVZETKOV

III. slovenski kongres elektroporacije

Ljubljana, Slovenija
14. – 15. marec, 2025

Program in knjiga povzetkov

Organizirata:

**UL Fakulteta za elektrotehniko
in Onkološki inštitut Ljubljana**

Uredniki:

**Damijan Miklavčič, Gregor Serša
in Samo Mahnič-Kalamiza**

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 228519683

ISBN 978-961-243-478-6 (PDF)

URL: https://kongres2025.elektroporacija.si/wp-content/uploads/2025/03/IIISloKongresEP_KnjigaPovzetkov.pdf

Copyright © 2025 Založba FE. All rights reserved. Razmnoževanje (tudi fotokopiranje) dela v celoti ali po delih brez predhodnega dovoljenja Založbe FE prepovedano.

Naslov: III. slovenski kongres elektroporacije; Ljubljana, Slovenija, 14.-15. marec 2025;
Program in knjiga povzetkov

Uredniki: Damijan Miklavčič, Gregor Serša in Samo Mahnič-Kalamiza

Založnik: Založba FE, Ljubljana

Izdajatelj: Fakulteta za elektrotehniko, Ljubljana

Urednik: prof. dr. Sašo Tomažič

Kraj in leto izida: Ljubljana, 2025

1. elektronska izdaja

3. SLOVENSKI KONGRES ELEKTROPORACIJE

Ljubljana, 14. – 15. marec 2025

PROGRAM

Zadnjič posodobljeno: 4. marec 2025

Petek

Začetek	Konec	Predavatelj	Naslov
08:30	09:00	Registracija in obešanje posterjev	
09:00	09:15	Odprtje kongresa	
09:15	10:30	Predstavitve novih projektov <i>Predsedujoča: Gregor Serša in Damijan Miklavčič</i>	
9:15	9:30	Tim Božič	Učinki obsevanja na naučeno imunost pri raku: Vloga NK celic
9:30	9:45	Barbara Lisec	Vzpostavitev predkliničnega modela žilnih malformacij
9:45	10:00	Boštjan Markelc	ZAP Cancer - Twinning za odličnost: Pospeševanje raziskav aktivacije protitumorskega imunskega odziva po elektrokemoterapiji v kombinaciji z genskim elektroprenosom pDNA, ki kodirajo ZIKT
10:00	10:15	Lea Rems	Veliki interdisciplinarni projekt Univerze v Ljubljani: Elektroporacija v kardiologiji
10:15	10:30	Urška Kamenšek	Modernizacija Coleyjevih toksinov: razvoj plazmidov za gensko imunoterapijo raka
10:30	11:00	Odmor za kavo in ogled posterjev	
11:00	12:15	Elektroporacija v biomedicini I <i>Predsedujoča: Urša Lampreht Tratar in Bor Kos</i>	
11:00	11:15	Maja Čemažar	Rezultati klinične študije projekta SmartGene.si
11:15	11:30	Alenka Maček Lebar	Raztapljanje elektrod in vpliv kovinskih ionov na neelektroporirane celice
11:30	11:45	Tamara Polajžer	Elektroporacija in nanodelci
11:45	12:00	Saša Haberl Meglič	Transfekcija celic z elektroporacijo v 3D celičnem modelu
12:00	12:15	Katja Uršič Valentinuzzi	Elektrokemoterapija: od ablacije do vakcinacije in situ

12:15	13:45	Kosilo	
13:45	14:15	Plenarno predavanje	
		<i>Predsedujoča: Gregor Serša in Matjaž Peterka</i>	
		Damijan Miklavčič	
		Fenomen elektroporacije v zdravljenju srčnih aritmij	
14:15	15:30	Elektroporacija v biomedicini II	
		<i>Predsedujoča: Maja Čemažar in Tomaž Jarm</i>	
14:15	14:30	Nataša Tozon	Predstavitev VetINSPECT baze in preliminarne rezultate
14:30	14:45	Maša Omerzel	Učinki elektrokemoterapije v kombinaciji s sotorasibom na humanih rakavih celicah trebušne slinavke
14:45	15:00	Tanja Jesenko	Določevanje cirkulirajočih tumorskih celic kot novo orodje v raziskavah v onkologiji
15:00	15:15	Anja Blažič	Vloga lidokaina pri elektroporaciji: vpliv na permeabilizacijo in preživetje celic
15:15	15:30	Simona Kranjc Brezar	Izboljšana protitumorska učinkovitost elektrokemoterapije z bleomicinom v kombinaciji z imunoterapijo anti-PD-1 na mišjih tumorskih modelih
15:30	16:00	Flash (hitre) poster predstavitve (vsak 2 minuti)	
		<i>Predsedujoča: Tim Božič in Saša Haberl Meglič</i>	
16:00	16:30	Odmor za kavo in ogled posterjev	
16:30	19:00	Novi trendi v klinični elektrokemoterapiji¹	
		<i>Predsedujoča: Barbara Perić in Aleš Grošelj</i>	
16:30	16:40	Gregor Serša	Trenutni operativni postopek (COP) za elektroskleroterapijo z bleomicinom (BEST) pri žilnih malformacijah z nizkim pretokom
16:40	16:50	Miha Štabuc	Elektroskleroterapija žilnih malformacij z bleomicinom – rezultati prvih primerov v Sloveniji
16:50	17:00	Barbara Perić	Elektrokemoterapija kožnega raka v dobi zaviralcev imunskih kontrolnih točk
17:00	17:10	Črt Jamšek	Elektrokemoterapija nemelanomskih tumorjev kože z nižjo dozo BLM
17:10	17:20	Gregor Vivod	Novosti elektrokemoterapije pri zdravljenju ginekoloških rakov

¹Sekcija je so-organizirana v sklopu EU projekta skupnega ukrepanja JANE-2 in EU Twinning projekta ZAP Cancer.

17:20	17:30	Aljoša Krt	Hiperspektralna analiza tumorjev in uporaba tkivnih indeksov kot prognostični dejavnik zdravljenja z elektrokemoterapijo
17:30	17:40	Mihajlo Djokić	Laparoskopska elektrokemoterapija karcinoma jetrnih celic: prikaz prvih rezultatov v UKC Ljubljana
17:40	17:50	Miha Pukl	Zdravljenje raka penisa z elektrokemoterapijo
17:50	18:00	Gregor Serša	Projekt JANE-2 - Projekt skupnega ukrepanja za vzpostavitev strokovnih mrež na področju raka
18:00	19:00	Okrogla miza	Diskusija – prihodnost klinične elektrokemoterapije [n/a]
19:00		Večerja	

Sobota

Začetek	Konec	Predavatelj	Naslov
08:30	09:00	Registracija (dobro jutro s kavo)	
09:00	10:45	Srčna ablacija² <i>Predsedujoči: Aleksandra Domanjko Petrič in Zlatko Fras</i>	
09:00	09:15	Andrej Pernat	Kateterska ablacija atrijske fibrilacije z elektroporacijo s pomočjo "single shot" katetra – slovenske izkušnje
09:15	09:30	Matevž Jan	Primerjava učinkovitosti radiofrekvenčne ablacije in elektroporacije za izolacijo zadnje stene levega atrija pri bolnikih s persistentno atrijsko fibrilacijo - preliminarni rezultati prospektivne raziskave
09:30	09:45	Tomaž Jarm	Variabilnost srčnega utripa po zdravljenju atrijske fibrilacije z radiofrekvenčno ablacijo in ablacijo z elektroporacijo
09:45	10:00	Bor Kos	Biofizika pri PFA – ablaciji z elektroporacijo
10:00	10:15	Peter Lombergar	Biofizika PFA: numerično modeliranje električnega polja in temperature pri ablaciji srčnega tkiva z elektroporacijo
10:15	10:30	Jernej Štublar	Korelacija toka poškodbe pridobljenega iz unipolarnega znotrajsrčnega elektrograma z velikostjo lezije v levem prekatu delujočega

² Posebni sekciji v okviru Velikega interdisciplinarnega projekta Univerze v Ljubljani



UNIVERZA
V LJUBLJANI



Javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije

			prašičjega srca po dovedeni ireverzibilni elektroporaciji
10:30	10:45	Samo Mahnič-Kalamiza	O izvoru mehurčkov pri PFA
10:45	11:15	Odmor za kavo & Ogled posterjev	
11:15	12:45	Nove priložnosti in (ne)odgovorjena vprašanja²	
		<i>Predsedujoča: Lea Rems in Boštjan Markelc</i>	
11:15	11:30	Matej Reberšek	Razvoj 3 kV elektroporacijskega generatorja
11:30	11:45	Marko Stručić	Spremljanje homogenizacije rastlinskih tkiv obdelanih s pulznimi električnimi polji z metodami NMR
11:45	12:00	Rok Šmerc	Skeletnomišična anizotropija iz raznolikih perspektiv ex vivo in in silico
12:00	12:15	Tina Turk	Uporaba strojnega učenja za analizo odziva kardiomiocitov na visokonapetostne električne pulze
12:15	12:30	David Žižek	Električni pulzi in naprave v srcu
12:30	12:45	Helena Cindrič	Analiza negotovosti numeričnih modelov elektroporacije z vidika načrtovanja zdravljenja
12:45	14:00	Zaključek in kosilo	

Posterji

P01: Jernej Jurič:

Zasnova raziskav genskega elektroprenosa nukleinskih kislin v srčnomišične celice in rezine srčnega tkiva

P02: Tim Božič:

Spremljanje napredovanja mišjega modela raka debelega črevesa MC38 in odziva na zdravljenja s hiperspektralnim slikanjem

P03: Tina Cimperman:

Modeliranje in eksperimentalno potrjevanje elektrotransfekcije genov v kolagenu

P04: Maja Cvetanoska:

Preskušanje plazmidov za izražanje toksinov namenjenih cepljenju proti raku

P05: Zala Vidic:

Vpliv elektroporacije na sproščanje citokinov iz Jurkat E6.1 celic

P06: Veronika Škrjanc:

Sinergistično delovanje DEBIO 1143 in elektrokemoterapije s cisplatinom na mišjih celičnih linijah ploščatoceličnega karcinoma ustnega žrela

P07: Urša Primožič:

Primerjava velikosti in količine izločenih zunajceličnih veziklov po elektroporaciji z nanosekundnimi in mikrosekundnimi električnimi pulzi

P08: Jaka Vrevec Žlajpah:

Elektroporacija kot dostavni sistem trans-pomnožujočih mRNA v tumorje

P09: Klara Bulc Rozman:

Karakterizacija izoliranih srčnomišičnih celic za raziskave elektroporacije

P10: Lara Snoj:

Karakterizacija celične smrti po elektrokemoterapiji

P11: Jan Čagalj:

Zasnova kompleksnega lipidnega dvosloja za proučevanje elektroporacije celične membrane z atomističnimi simulacijami molekularne dinamike

P12: Ajda Medved:

Genski elektroprenos mRNA z zapisom za Interlevkin-12

P13: Tina Batista Napotnik:

Večkratni akcijski potenciali in kompleksen odziv Ca^{2+} pri vzdražnih S-HEK celicah

P14: Urša Lampreht Tratar:

Kombinacija elektrokemoterapije in genskega elektroprenosa IL-12 za zdravljenje mastocitoma na nosni sluznici pri psu z uporabo bipolarne elektrode

P15: Vid Jan:

Ponovna vzdražnost podganjih kardiomiocitov po izpostavitvi elektroporacijskim pulzom in vitro

P16: Saša Kupčič

Vzpostavitev in vitro in in vivo modelov osteosarkoma za vrednotenje protitumorske učinkovitosti elektrokemoterapije

P17: Lana Balentović:

Numerical modeling of the relationship between intracardiac electrograms and lesion size

P18: Iva Šantek

Vpliv obsevanja na tumorske endotelijske celice

**P O D R O B E N
P R O G R A M**

Program predavanj

Page

Predstavitve novih projektov, petek, 14. marec 2025, 9:15-10:30

Lokacija: predavalnica P2

Sekcija: **Predstavitve novih projektov**

13

Presedujoča: Gregor Serša in Damijan Miklavčič

9:15 OR-01	Učinki obsevanja na naučeno imunost pri raku: Vloga NK celic <i>Tim Božič, Iva Šantek, Simona Kranjc Brezar, Boštjan Markelc, Maja Čemažar</i>	13
9:30 OR-02	Vzpostavitev predkliničnega modela žilnih malformacij <i>Barbara Lisec, Boštjan Markelc, Maja Čemažar, Gregor Serša</i>	13
9:45 OR-03	ZAP Cancer - Twinning za odličnost: Pospeševanje raziskav aktivacije protitumorskega imunskega odziva po elektrokemoterapiji v kombinaciji z genskim elektroprenosom pDNA, ki kodirajo ZIKT <i>Boštjan Markelc, Tanja Jesenko, Maša Omerzel, Simona Kranjc Brezar, Urška Kamenšek, Urša Lampreht Tratar, Ajda Medved, Živa Pišljari, Iva Šantek, Tim Božič, Katja Uršič Valentinuzzi, Katarina Žnidar, Jaka Vrevec Zlajpah, Sasa Kupcic, Lara Snoj, Maja Cvetanoska, Maja Čemažar, Gregor Serša</i>	13
10:00 OR-04	Veliki interdisciplinarni projekt Univerze v Ljubljani: Elektroporacija v kardiologiji <i>Lea Rems, Bor Kos, Damijan Miklavčič</i>	14
10:15 OR-05	Modernizacija Coleyjevih toksinov: razvoj plazmidov za gensko imunoterapijo raka <i>Urška Kamenšek</i>	14

Elektroporacija v biomedicini I, petek, 14. marec 2025, 11:00-12:15

Lokacija: predavalnica P2

Sekcija: **Elektroporacija v biomedicini I**

14

Presedujoča: Urša Lampreht Tratar in Bor Kos

11:00 OR-06	Rezultati klinične študije projekta Smartgene.si <i>Maja Čemažar, Primož Stojan, Tanja Jesenko, Maša Omerzel, Črt Jamšek, Aleš Grošelj, Urša Lampreht Tratar, Boštjan Markelc, Gorana Gasljevič, Alojz Ihan, Frenk Smrekar, Matjaž Peterka, Gregor Serša</i>	14
11:15 OR-07	Raztapljanje elektrod in vpliv kovinskih ionov na neelektroporirane celice <i>Alenka Maček Lebar, Tjaša Potočnik, Janez Ščančar, Stefan Marković, Tamara Polajžer</i>	14
11:30 OR-08	Elektroporacija in nanodelci <i>Tamara Polajžer, Matej Kranjc, Slavko Kralj, Maja Caf, Rok Romih, Samo Hudoklin, Damijan Miklavčič</i>	15
11:45 OR-09	Transfekcija celic z elektroporacijo v 3D celičnem modelu <i>Saša Haberl Meglič, Damijan Miklavčič, Bor Kos</i>	15
12:00 OR-10	Elektrokemoterapija: od ablacije do vakcinacije in situ <i>Katja Uršič Valentinuzzi, Urška Kamenšek, Simona Kranjc Brezar, Chloe Heranney, Tilen Komel, Simon Buček, Maja Čemažar, Gregor Serša</i>	15

Plenarno predavanje, petek, 14. marec 2025, 13:45-14:15

Lokacija: predavalnica P2

Sekcija: Plenarno predavanje

16

Presedujoča: Gregor Serša in Matjaž Peterka

13:45	Fenomen elektroporacije v zdravljenju srčnih aritmij	16
PL-1	<i>Damijan Miklavčič</i>	

Elektroporacija v biomedicini II, petek, 14. marec 2025, 14:15-15:30

Lokacija: predavalnica P2

Sekcija: Elektroporacija v biomedicini II

16

Presedujoča: Maja Čemažar in Tomaž Jarm

14:15	Predstavitev VetINSPECT baze in preliminarne rezultate	16
OR-11	<i>Nataša Tozon, Urša Lampreht Tratar, Gregor Serša, Maja Čemažar</i>	
14:30	Učinki elektrokemoterapije v kombinaciji s sotorasibom na humanih raka-	16
OR-12	vih celicah trebušne slinavke	
	<i>Maša Omerzel, Tanja Jesenko, Tina Živič, Gregor Serša, Maja Čemažar</i>	
14:45	Določevanje cirkulirajočih tumorskih celic kot novo orodje v raziskavah v	17
OR-13	onkologiji	
	<i>Tanja Jesenko, Simona Miceska, Živa Pišljari, Maja Čemažar, Veronika Kloboves Prevodnik, Cvetka Grašič Kuhar</i>	
15:00	Vloga lidokaina pri elektroporaciji: vpliv na permeabilizacijo in preživetje	17
OR-14	celic	
	<i>Anja Blažič, Tamara Polajžer, Rok Šmerc, Damijan Miklavčič, Lea Rems</i>	
15:15	Izboljšana protitumorska učinkovitost elektrokemoterapije z bleomicinom	17
OR-15	v kombinaciji z imunoterapijo anti-PD-1 na mišjih tumorskih modelih	
	<i>Simona Kranjc Brezar, Maša Omerzel, Barbara Lisec, Urša Lampreht Tratar, Tanja Jesenko, Boštjan Markelc, Gregor Serša, Maja Čemažar</i>	

Flash (hitre) poster predstavitve, petek, 14. marec 2025, 15:30-16:00

Lokacija: predavalnica P2

Sekcija: Flash (hitre) poster prezentacije (vsak 2 minuti)

17

Presedujoča: Saša Haberl Meglič in Tim Božic

15:30	Zasnova raziskav genskega elektroprenosa nukleinskih kislin v srčnomišične	31
PO-01	celice in rezine srčnega tkiva	
	<i>Jernej Jurič, Lea Rems</i>	
15:32	Modeliranje in eksperimentalno potrjevanje elektrotransfekcije genov v	31
PO-03	kolagenu	
	<i>Tina Cimperman, Lea Rems</i>	
15:34	Preskušanje plazmidov za izražanje toksinov namenjenih cepljenju proti	31
PO-04	raku	
	<i>Maja Cvetanoska, Urška Kamenšek</i>	
15:36	Vpliv elektroporacije na sproščanje citokinov iz Jurkat E6.1 celic	32
PO-05	<i>Zala Vidic, Damijan Miklavčič</i>	

15:38 PO-06	Sinergistično delovanje DEBIO 1143 in elektrokemoterapije s cisplatinom na mišjih celičnih linijah ploščatoceličnega karcinoma ustnega žrela <i>Veronika Škrjanc, Tanja Jesenko, Maja Čemažar, Gregor Serša, Katarina Žnidar</i>	32
15:40 PO-07	Primerjava velikosti in količine izločenih zunajceličnih veziklov po elektroporaciji z nanosekundnimi in mikrosekundnimi električnimi pulzi <i>Urša Primožič, Tjaša Potočnik, Caroline Ladurantie, Jelena Kolosnjaj Tabi, Marie-Pierre Rols, Alenka Maček Lebar</i>	32
15:42 PO-08	Elektroporacija kot dostavni sistem trans-pomnožujočih mRNA v tumorje <i>Jaka Vrevc Zlajpah, Maja Čemažar, Gregor Serša, Katja Uršič Valentinuzzi</i>	33
15:44 PO-10	Karakterizacija celične smrti po elektrokemoterapiji <i>Lara Snoj, Gregor Serša, Maja Čemažar, Boštjan Markelc</i>	33
15:46 PO-11	Zasnova kompleksnega lipidnega dvosloja za proučevanje elektroporacije celične membrane z atomističnimi simulacijami molekularne dinamike <i>Jan Čagalj, Lea Rems</i>	33
15:48 PO-12	Genski elektroprenos mRNA z zapisom za Interlevkin-12 <i>Ajda Medved, Maja Čemažar, Urša Lampreht Tratar, Matjaž Peterka, Urban Bezelj, Tjaša Marušič</i>	34
15:50 PO-16	Vzpostavitev in vitro in in vivo modelov osteosarkoma za vrednotenje protitumorske učinkovitosti elektrokemoterapije <i>Sasa Kupcic, Urša Lampreht Tratar, Urška Kamenšek, Maja Čemažar</i>	35
15:52 PO-17	Numerical Modeling of the Relationship Between Intracardiac Electrograms and Lesion Size <i>Lana Balentović, Damijan Miklavčič, Jernej Štublar, Tomaž Jarm, Lea Rems, Peter Lombergar</i>	35
15:54 PO-18	Vpliv obsevanja na tumorske endotelijske celice <i>Iva Šantek, Tim Božič, Gregor Serša, Boštjan Markelc</i>	36

Novi trendi v klinični elektrokemoterapiji, petek, 14. marec 2025, 16:30-19:00

Lokacija: predavalnica P2

Sekcija: Novi trendi v klinični elektrokemoterapiji **21**

16:30 OR-16	Trenutni operativni postopek (COP) za elektroskleroterapijo z bleomicinom (BEST) pri žilnih malformacijah z nizkim pretokom <i>Gregor Serša, Maja Čemažar, Aleš Grošelj</i>	21
16:40 OR-17	Elektroskleroterapija žilnih malformacij z bleomicinom – rezultati prvih primerov v Sloveniji <i>Miha Štabuc, Dimitrij Kuhelj, Rok Dežman, Maja Čemažar, Gregor Serša</i>	21
16:50 OR-18	Elektrokemoterapija kožnega raka v dobi zaviralcev imunskih kontrolnih točk <i>Barbara Perić, Maja Čemažar, Sara Miličević, Gregor Serša</i>	22
17:00 OR-19	Elektrokemoterapija nemelanomskih tumorjev kože z nižjo dozo BLM <i>Črt Jamšek</i>	22
17:10 OR-20	Novosti elektrokemoterapije pri zdravljenju ginekoloških rakov <i>Gregor Vivod</i>	22
17:20 OR-21	Hiperspektralna analiza tumorjev in uporaba tkivnih indeksov kot prognostični dejavnik zdravljenja z elektrokemoterapijo <i>Aljoša Krt, Aleš Grošelj, Matija Milanič, Gregor Serša</i>	23

17:30 OR-22	Laparoskopska elektrokemoterapija karcinoma jetrnih celic: prikaz prvih rezultatov v UKC Ljubljana <i>Benjamin Hadžialjević, Blaž Trotošek, Mihajlo Đokić</i>	23
17:40 OR-23	Zdravljenje raka penisa z elektrokemoterapijo <i>Miha Pukl, Gregor Serša, Neža Gros, Maša Omerzel, Maja Čemažar, Sebastjan Merlo</i>	23
17:50 OR-24	Projekt JANE-2 - Projekt skupnega ukrepanja za vzpostavitev strokovnih mrež na področju raka <i>Gregor Serša, Maja Čemažar, Anja Kocijancic</i>	23

Srčna ablacija, sobota, 15. marec 2025, 9:00-10:45

Lokacija: predavalnica P2

Sekcija: Srčna ablacija

24

9:00 OR-25	Katetrska ablacija atrijske fibrilacije z elektroporacijo s pomočjo "single shot" katetra – slovenske izkušnje <i>Andrej PERNAT</i>	24
9:15 OR-26	Primerjava učinkovitosti radiofrekvenčne ablacije in elektroporacije za izolacijo zadnje stene levega atrija pri bolnikih s persistentno atrijsko fibrilacijo - preliminarni rezultati prospektivne raziskave <i>Matevž Jan</i>	24
9:30 OR-27	Variabilnost srčnega utripa po zdravljenju atrijske fibrilacije z radiofrekvenčno ablacijo in ablacijo z elektroporacijo <i>Nastja Žgalin, Jernej Štublar, Matevž Jan, Damijan Miklavčič, Tomaž Jarm</i>	25
9:45 OR-28	Biofizika pri PFA – ablaciji z elektroporacijo <i>Bor Kos, Atul Verma, Philippa Krahn, Jernej Štublar, Terenz Escartin, Peter Lombergar, Nicolas Coulombe, Maria Terricabras, Tomaž Jarm, Matej Kranjc, Jennifer Barry, Lars M. Mattison, Nicole Kirchhof, Daniel C. Sigg, Mark Stewart, Graham Wright, Damijan Miklavčič</i>	25
10:00 OR-29	Biofizika PFA: numerično modeliranje električnega polja in temperature pri ablaciji srčnega tkiva z elektroporacijo <i>Peter Lombergar, Bor Kos, Atul Verma, Philippa Krahn, Jernej Štublar, Terenz Escartin, Nicolas Coulombe, Maria Terricabras, Tomaž Jarm, Matej Kranjc, Jennifer Barry, Lars M. Mattison, Nicole Kirchhof, Daniel C. Sigg, Mark Stewart, Graham Wright, Damijan Miklavčič</i>	25
10:15 OR-30	Korelacija toka poškodbe pridobljenega iz unipolarnega znotrajsrčnega elektrograma z velikostjo lezije v levem prekatu delujočega prašičjega srca po dovedeni ireverzibilni elektroporaciji <i>Jernej Štublar, Tomaž Jarm, Atul Verma, Terenz Escartin, Lars M. Mattison, Philippa Krahn, Bor Kos, Peter Lombergar, Nicolas Coulombe, Maria Terricabras, Matej Kranjc, Jennifer Barry, Nicole Kirchhof, Daniel C. Sigg, Mark Stewart, Graham Wright, Damijan Miklavčič</i>	26
10:30 OR-31	O izvoru mehurčkov pri PFA <i>Samo Mahnič-Kalamiza, Damijan Miklavčič, Peter Lombergar, Blaž Mikuž, Lars M. Mattison, Daniel C. Sigg, Bor Kos</i>	26

Nove priložnosti in (ne)odgovorjena vprašanja, sobota, 15. marec 2025, 11:15-12:45

Lokacija: predavalnica P2

Sekcija: Nove priložnosti in (ne)odgovorjena vprašanja

26

Presedujoča: Lea Rems in Boštjan Markelc

11:15 OR-32	Razvoj 3 kV elektroporacijskega generatorja <i>Matej Reberšek</i>	26
11:30 OR-33	Spremljanje homogenizacije rastlinskih tkiv obdelanih s pulznimi električnimi polji z metodami NMR <i>Marko Stručić, Madita Kirchner, Damijan Miklavčič, Igor Serša, Matej Kranjc, Samo Mahnič-Kalamiza</i>	27
11:45 OR-34	Skeletnomišična anizotropija iz raznolikih perspektiv ex vivo in in silico <i>Rok Šmerc, Marko Stručić, Matej Kranjc, Igor Serša, Damijan Miklavčič, Samo Mahnič-Kalamiza</i>	27
12:00 OR-35	Uporaba strojnega učenja za analizo odziva kardiomiocitov na visokona- petostne električne pulze <i>Tina Turk, Vid Jan, Damijan Miklavčič, Lea Rems</i>	27
12:15 OR-36	Električni pulzi in naprave v srcu <i>David Žižek</i>	28
12:30 OR-37	Analiza negotovosti numeričnih modelov elektroporacije z vidika načrto- vanja zdravljenja <i>Helena Cindrič</i>	28

Program poster prezentacij

Page

Odmor za kavo in ogled posterjev, petek, 14. marec 2025, 10:30-11:00

Odmor za kavo in ogled posterjev, petek, 14. marec 2025, 16:00-16:30

Odmor za kavo in ogled posterjev, sobota, 15. marec 2025, 10:45-11:15

Lokacija: avla fakultete

Sekcija: **Poster sekcija**

31

PO-01	Zasnova raziskav genskega elektroprenosa nukleinskih kislin v srčnomišične celice in rezine srčnega tkiva <i>Jernej Jurič, Lea Rems</i>	31
PO-02	Spremljanje napredovanja mišjega modela raka debelega črevesa MC38 in odziva na zdravljenja s hiperspektralnim slikanjem <i>Tim Božič, Tadej Tomanič, Črt Keber, Boštjan Markelc, Simona Kranjc Brezar, Matija Milanič, Gregor Serša</i>	31
PO-03	Modeliranje in eksperimentalno potrjevanje elektrotransfekcije genov v kolagenu <i>Tina Cimperman, Lea Rems</i>	31
PO-04	Preskušanje plazmidov za izražanje toksinov namenjenih cepljenju proti raku <i>Maja Cvetanoska, Urška Kamenšek</i>	31
PO-05	Vpliv elektroporacije na sproščanje citokinov iz Jurkat E6.1 celic <i>Zala Vidic, Damijan Miklavčič</i>	32
PO-06	Sinergistično delovanje DEBIO 1143 in elektrokemoterapije s cisplatinom na mišjih celičnih linijah ploščatoceličnega karcinoma ustnega žrela <i>Veronika Škrjanc, Tanja Jesenko, Maja Čemažar, Gregor Serša, Katarina Žnidar</i>	32
PO-07	Primerjava velikosti in količine izločenih zunajceličnih veziklov po elektroporaciji z nanosekundnimi in mikrosekundnimi električnimi pulzi <i>Urša Primožič, Tjaša Potočnik, Caroline Ladurantie, Jelena Kolosnjaj Tabi, Marie-Pierre Rols, Alenka Maček Lebar</i>	32
PO-08	Elektroporacija kot dostavni sistem trans-pomnožujočih mRNA v tumorje <i>Jaka Vrevec Zlajpah, Maja Čemažar, Gregor Serša, Katja Uršič Valentinuzzi</i>	33
PO-09	Karakterizacija izoliranih srčnomišičnih celic za raziskave elektroporacije <i>Klara Bulc Rozman, Vid Jan, Jernej Jurič, Lea Rems</i>	33
PO-10	Karakterizacija celične smrti po elektrokemoterapiji <i>Lara Snoj, Gregor Serša, Maja Čemažar, Boštjan Markelc</i>	33
PO-11	Zasnova kompleksnega lipidnega dvosloja za proučevanje elektroporacije celične membrane z atomističnimi simulacijami molekularne dinamike <i>Jan Čagalj, Lea Rems</i>	33
PO-12	Genski elektroprenos mRNA z zapisom za Interlevkin-12 <i>Ajda Medved, Maja Čemažar, Urša Lamprecht Tratar, Matjaž Peterka, Urban Bezeljak, Tjaša Marušič</i>	34
PO-13	Večkratni akcijski potenciali in kompleksen odziv Ca²⁺ pri vzdražnih S-HEK celicah <i>Tina Batista Napotnik, Anja Blažič, Vid Jan, Lea Rems</i>	34

PO-14	Kombinacija elektrokemoterapije in genskega elektroprenosa IL-12 za zdravljenje mastocitoma na nosni sluznici pri psu z uporabo bipolarne elektrode	34
	<i>Urša Lampreht Tratar, Maja Čemažar, Gregor Serša, Nataša Tozon</i>	
PO-15	Ponovna vzdražnost podganjih kardiomiocitov po izpostavitvi elektroporacijskim pulzom in vitro	35
	<i>Vid Jan, Tina Turk, Jernej Jurič, Marko Stručić, Matej Reberšek, Martina Perše, Lea Rems, Damijan Miklavčič</i>	
PO-16	Vzpostavitev in vitro in in vivo modelov osteosarkoma za vrednotenje protitumorske učinkovitosti elektrokemoterapije	35
	<i>Sasa Kupcic, Urša Lampreht Tratar, Urška Kamenšek, Maja Čemažar</i>	
PO-17	Numerical Modeling of the Relationship Between Intracardiac Electrogams and Lesion Size	35
	<i>Lana Balentović, Damijan Miklavčič, Jernej Štublar, Tomaž Jarm, Lea Rems, Peter Lombergar</i>	
PO-18	Vpliv obsevanja na tumorske endotelijske celice	36
	<i>Iva Šantek, Tim Božič, Gregor Serša, Boštjan Markelc</i>	

P O V Z E T K I
P R E D A V A N J

Predstavitve novih projektov

Predstavitve novih projektov

14. marec, 9:15 - 10:30

OR-01

Učinki obsevanja na naučeno imunost pri raku: Vloga NK celic

Tim Božič, Iva Šantek, Simona Kranjc Brezar, Boštjan Markelc, Maja Čemažar
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Naučena imunost, kjer prirojene imunske celice pridobijo lastnosti imunskega spomina, postaja ključna pri raku. Med njimi, podtip naravnih celic ubijalk (angl. memory-like NK cells, mNK) z visoko citotoksičnostjo in dolgo obstojnostjo, predstavljajo obetavne terapevtske tarče, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z zdravljenji, kot je radioterapija. Učinki obsevanja (OB) na NK celice, zlasti razlika med visoko (2 Gy) in nizko (0,2 Gy) dozo, ostajajo neraziskani.

V študiji bomo na mišjih modelih raka dojke (4T1) in debelega črevesa (CT26) določili infiltracijo NK celic v tumorsko mikrookolje (TM) po OB, identificirali označevalce mNK celic in določili njihovo citotoksičnost. Pokazali smo od doze odvisen zaostanek v rasti tumorjev po OB. Imunofluorescenčno označevanje CT26 tumorjev po OB s 3 × 5 Gy je pokazala povečano infiltracijo NK celic, medtem ko analiza 4T1 tumorjev še poteka. Profil citokinov v TM bo določen z qRT-PCR. Iz bezgavk bomo izolirali NK celice, nato pa s celičnim sortiranjem pridobili mNK populacijo. Z RNA sekvenciranjem bomo primerjali z OB inducirane in neobsevane NK celice. Migracijo mNK celic bomo določevali z modelom dorzalnega okna, citotoksičnost pa na mišjih modelih metastaz.

Študija bo prispevala k izboljšanju NK celičnih terapij za zdravljenje raka.

OR-02

Vzpostavitev predkliničnega modela žilnih malformacij

Barbara Liseč, Boštjan Markelc, Maja Čemažar, Gregor Serša
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Vaskularne malformacije (VM) predstavljajo žilne anomalije, pri katerih pride do nepravilnega razvoja žil. Pojavijo se lahko kjerkoli v telesu in se gibljejo od preprostih in benignih do kompleksnih oblik. VM nastanejo zaradi dednih ali somatskih mutacij, ki motijo delovanje glavnih znotrajceličnih signalnih poti endotelijskih receptorjev (PIK3CA-AKT-mTOR, RAS-MAPK-ERK in SMAD). Posle-

dično je vaskularna struktura v VM abnormalna, pogosto prepustna in visoko proliferativna, podobno kot pri tumorsko žilah. Izbira optimalne strategije zdravljenja je odvisna od specifičnega tipa in anatomske lokacije anomalije. Eden od novejših pristopov zdravljenja je bleomicinska elektrosklero-terapija (BEST), za katero so zgodnje klinične študije potrdile varnost, vendar mehanizmi delovanja še niso dobro raziskani. Zato smo na podlagi najpogostejših somatskih mutacij razvili in vitro mišje modele VM, s katerimi bomo lahko določali optimalne parametre zdravljenja VM z BEST in ocenili terapevtskega potenciala in vivo. Naše raziskave bodo zapolnile obstoječe vrzeli v razumevanju odziva VM na BEST ter prispevale k oblikovanju standardiziranih terapevtskih protokolov za klinično prakso.

OR-03

ZAP Cancer - Twinning za odličnost: Pospeševanje raziskav aktivacije protitumorskega imunskega odziva po elektrokemoterapiji v kombinaciji z genskim elektroprenosom pDNA, ki kodirajo ZIKT

Boštjan Markelc, Tanja Jesenko, Maša Omerzel, Simona Kranjc Brezar, Urška Kamenšek, Urša Lampreht Tratar, Ajda Medved, Živa Pišljarič, Iva Šantek, Tim Božič, Katja Uršič Valentinuzzi, Katarina Žnidar, Jaka Vreč Zlajpah, Sasa Kupcic, Lara Snoj, Maja Cveta-noska, Maja Čemažar, Gregor Serša
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Več kot desetletje je minilo, odkar je bil za zdravljenje napredovalega melanoma odobren prvi zaviralac imunskih kontrolnih točk (ZIKT), kar je pomenilo začetek imunoterapije pri zdravljenju raka. Vendar tudi v najboljših scenarijih s kombinacijo ZIKT in standardnih terapij trajne koristi niso dosežene pri približno polovici bolnikov. Zato so potrebni novi pristopi, kako najbolje izkoristiti potencial ZIKT. Znanstveni cilj projekta ZAP Cancer je ugotoviti, kako je mogoče lokalno ablativno tehniko, elektrokemoterapijo, ki povzroči imunogeno celično smrt (ICD), kombinirati z genskim elektroprenosom plazmidne DNA (pDNA), ki kodira za ZIKT, da se izzove sistemski protitumorski imunski odziv. ZAP Cancer bo razširil obstoječo mrežo sodelovanja Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) in Fakultete za zdravstvene vede (FZV) Univerze v Ljubljani s štirimi vodilnimi evropskimi ustanovami na tem področju: francoskim Inštitutom za farmakologijo in strukturno biologijo Nacionalnega centra za znanstvene raziskave (IPBS-CNRS), belgijskim Katholi-ke Universiteit Leuven (KUL), Inštitutom italijanskega nacionalnega raziskovalnega sveta (CNR) in avstrijsko Medicinsko univerzo v Gradcu (MUG).

OR-04

Veliki interdisciplinarni projekt Univerze v Ljubljani: Elektroporacija v kardiologiji

Lea Rems, Bor Kos, Damijan Miklavčič

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Bolezni srca in ožilja predstavljajo največji zdravstveni problem v svetu, obolevnost pa se zaradi staranja prebivalstva in nezdravih življenjskih navad še povečuje. V zadnjih letih je ireverzibilna elektroporacija dosegla izreden uspeh kot metoda ablacije srčno-mišičnega tkiva pri zdravljenju aritmij. Raziskave tudi nakazujejo, da ima reverzibilna elektroporacija potencial za nevirusni vnos terapevtskih nukleinskih kislin, ki spodbujajo regeneracijo srca, kar bi lahko ponudilo način za zdravljenje doslej neozdravljive ishemične bolezni srca. Poleg tega predpostavljamo, da bi pri celični terapiji za zdravljenje neishemične dilatativne kardiomiopatije lahko z elektroporacijo izboljšali retenco matičnih celic v tarčnem miokardu. Predavanje bo predstavilo interdisciplinarni projekt, s katerim želimo povezati vodilne raziskovalne skupine na področju elektroporacije in kardiologije v Ljubljani ter zagotoviti razvoj in pomemben prispevek k zdravljenju kritičnih srčnih bolezni.

OR-05

Modernizacija Coleyjevih toksinov: razvoj plazmidov za gensko imunoterapijo raka

Urška Kamenšek

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Začetki imunoterapije segajo v 19. stoletje, ko je William B. Coley razvil zgodnjo obliko imunoterapije z uporabo bakterijskih toksinov. V našem projektu nadgrajujemo njegovo idejo: in sicer izkoriščamo genske informacije za produkcijo toksinov iz bakterij za razvoj nove generacije plazmidov za gensko imunoterapijo raka. Cilj terapije je aktivacija sistemskega imunskega odziva proti tumorskim antigenom preko tako imenovanega cepljenja in situ. Pri oblikovanju plazmidov se osredotočamo na dve kategoriji toksinov: toksine, ki tvorijo pore v celični membrani (pore forming toxins) in s tem povzročijo lizo celic ter sproščanje antigenov, ter imunostimulatorne superantigene (superantigens) toksine. Razvoj plazmidov za sekretorne oblike teh toksinov omogoča tarčno dostavo v tumorsko tkivo, npr. z uporabo genskega elektroprenosa, in posledično parakrino izločanje toksinov. Za doseganje terapevtskega učinka bi torej morala zadostovati že enkratna transfekcija nekaj celic na pravi lokaciji. Cilji projekta so: razviti plazmide, preizkusiti njihovo funkcionalnost in dokazati terapevtsko učinkovitost na mišjih tumorskih modelih.

Elektroporacija v biomedicini I

Elektroporacija v biomedicini I **14. marec, 11:00 - 12:15**

OR-06

Rezultati klinične študije projekta Smartgene.si

Maja Čemažar¹, Primož Strojan¹, Tanja Jesenko¹, Maša Omerzel¹, Črt Jamšek², Aleš Grošelj², Urša Lampreht Tratar¹, Boštjan Markelc¹, Gorana Gasljevič¹, Alojz Ihan³, Frenk Smrekar⁴, Matjaž Peterka⁵, Gregor Serša¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

³Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Slovenija

⁴Jafral, Slovenija

⁵Cobik, Slovenija

Novi pristopi pri zdravljenju raka se osredotočajo na raziskovanje lastne sposobnosti telesa za boj proti tumorjem. Eden od teh pristopov vključuje citokin interleukin-12 (IL-12), ki se lahko varno dostavi v tumorje s pristopom genske terapije, kjer uporabljamo elektroporacijo – genski elektroprenos – za dostavo plazmidne DNA, v tumorje.

Izvedli smo intervencijsko, klinično študijo faze I za oceno varnosti in izvedljivosti intratumorskega genskega elektroprenosa plazmidne DNA IL-12 (pIL-12) pri zdravljenju kožnega bazalnoceličnega karcinoma (BCC) pri bolnikih z operabilnimi tumorji v predelu glave in vratu. Zdravljenje je uspešno induciralo lokalno proizvodnjo IL-12, ki je bila povezana z izražanjem IFN- γ in povečanjem infiltracije imunskih celic v tumorje. Ocena odziva tumorja je pokazala, da so trije od devetih bolnikov dosegli delni odgovor, šest od devetih pa stabilno bolezen. Na podlagi rezultatov je za nadaljnje študije priporočena koncentracija 2,0 mg/ml.

Ta študija predstavlja osnovo za klinične študije faze II, ki bodo preučevale genski elektroprenos pIL-12 v kombinaciji z lokalnimi tumorskimi ablativnimi terapijami, kot sta radioterapija ali elektrokemoterapija.

OR-07

Raztapljanje elektrod in vpliv kovinskih ionov na neelektroporirane celice

Alenka Maček Lebar¹, Tjaša Potočnik¹, Janez Ščančar², Stefan Markovič², Tamara Polajžer¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za Elektrotehniko, Slovenija

²Institut Jožef Stefan, Slovenija

Kovinski ioni, ki se med elektroporacijo izločijo iz elektrod, prehajajo celično membrano. Med

obnavljanjem celične membrane, vzpostavljanjem homeostaze ali aktivacijo celične smrti, jih celice odstranijo iz celične notranjosti in membrane.

Celice CHO in HCT116 smo elektroporirali s tremi protokoli električnih pulzov (monopolarni: 100 μ s, 5 ms; bipolarni: 2 μ s) z uporabo elektrod iz aluminija ali nerjavnega jekla. Po elektroporaciji smo elektroporirane celice prenesli v svež rastni medij in jih inkubirali 2 ali 4 ure. Med inkubacijo so celice izločile kovine, ki so jih privzele med elektroporacijo, v inkubacijski medij.

Elektroporacija celic z elektrodami iz nerjavnega jekla in električnimi pulzi trajanja 5 ms je povzročila znatno povečanje železovih, kromovih in nikljevih spojin v inkubacijskem mediju, ki so povzročile smrt neelektroporiranih celic in zmotile njihov celični cikel.

OR-08

Elektroporacija in nanodelci

Tamara Polajžer¹, Matej Kranjc¹, Slavko Kralj², Maja Caf², Rok Romih³, Samo Hudoklin³, Damijan Miklavčič¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²Inštitut Jožef Stefan, Slovenia

³Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Slovenia

Prepustnost bioloških membran pri elektroporaciji je mogoče povečati s prilagoditvijo parametrov elektroporacijskih pulzov, kot so dolžina, ponavljalna frekvenca, amplituda, oblika in število pulzov. Vendar pa naj bi na povečano prepustnosti membrane omogočila tudi prisotnost zlatih nanodelcev. Da bi preučili, kako lastnosti nanodelcev vplivajo na učinkovitost elektroporacije, smo sintetizirali zlate nanodelce različnih velikosti (10 in 50 nm) in oblik (sferični in paličasti), pri čemer smo preučevali tudi vpliv funkcionalizacije nanodelcev s polietilen glikolom. Poleg različnih zlatih nanodelcev so bili v študijo vključeni tudi neprevodni nanodelci silicijevega dioksida. Učinek različnih nanodelcev na učinkovitost elektroporacije (8x100 μ s, 1Hz, ΔU) smo preučevali z numeričnim modeliranjem kot tudi eksperimentalnim pristopom preko spremljanja prepustnosti membrane, transmissijske elektronske mikroskopije in genske elektrotransfekcije (GET). Tako numerični kot tudi eksperimentalni rezultati študije kažejo, da prisotnost nanodelcev ne glede na njihovo prevodnost in funkcionalizacijo izkazuje majhen vpliv na učinkovitost elektroporacije.

OR-09

Transfekcija celic z elektroporacijo v 3D celičnem modelu

Saša Haberbil Meglič, Damijan Miklavčič, Bor Kos
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slo-

venia

Genska elektrotransfekcija (GET) je metoda, ki z elektroporacijo omogoča vnos DNA v celice.

Študirali smo vpliv različnih parametrov elektroporacije (EP) v 3D celičnem modelu in določili reverzibilno in ireverzibilno cono elektroporacije in prag, kjer pride do uspešne GET.

CHO celice smo vstavili v kolagen (3D model), dovajali različne pulze preko igelnih elektrod različne debeline in določili reverzibilno in ireverzibilno elektroporacijo ter GET.

Dokazali smo, da parametri EP in debelina elektrod vplivajo na področje reverzibilno in ireverzibilno elektroporiranih celic in uspešne GET. Z uporabo tankih elektrod je področje reverzibilno in ireverzibilno elektroporiranih celic omejeno okrog elektrod. Uspešna GET pa je vidna predvsem na območju med elektrodami. Z uporabo debelejših elektrod je področje reverzibilno in ireverzibilno elektroporiranih celic večje in se razširi tudi v prostor med elektrodami. Pri uporabi teh elektrod je uspešna GET vidna predvsem na zunanem območju elektrod.

OR-10

Elektrokemoterapija: od ablacije do vakcinacije in situ

Katja Uršič Valentinuzzi¹, Urška Kamenšek¹, Simona Kranjc Brezar¹, Chloe Heranney¹, Tilen Komel², Simon Buček¹, Maja Čemažar¹, Gregor Serša¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

²Univerza na Primorskem, Fakulteta za matematiko, naravoslovje, in informacijske tehnologije, Slovenija

Elektrokemoterapija (EKT) lahko poleg neposrednih citotoksičnih učinkov aktivira tudi imunski protitumorski odziv. Cilj podoktorskega projekta je bil raziskati in primerjati omenjeni dvojni učinek intratumorske EKT s cisplatinom, bleomicinom ali oksaliplatinom. Zanimalo nas je, ali lahko z EKT spremenimo imunološko hladne tumorje v imunološko vroče tumorje oziroma izzovemo vakcinacijo in situ in izventarčni učinek. Na mišjem melanomu B16F10 in mišjem karcinomu dojke 4T1 smo preverili učinkovitost EKT in njen vpliv na izražanje imunološko pomembnih označevalcev, vrsto celične smrti in stopnjo aktivacije imunskega odziva. Pokazali smo, da so tumorji 4T1, kljub primerljivi citotoksičnosti in vitro, v in vivo pogojih bolj občutljivi na EKT v primerjavi s tumorji B16F10 in dokazali vpletenost imunskega sistema pri odgovoru. Stopnja aktivacije imunskega odziva je bila odvisna od vrste citostatika in vrste tumorskega modela. EKT je izzvala vakcinacijo in situ v obeh modelih, vendar smo izventarčni učinek opazili le pri karcinomu dojke 4T1. Prikazana variabilnost imunskega odziva

po EKT predstavlja temelj za prihodnje raziskave, usmerjene v izboljšanje učinkovitosti kombiniranih terapij.

Plenarno predavanje

Plenarno predavanje 14. marec, 13:45 - 14:15

PL-1

Fenomen elektroporacije v zdravljenju srčnih aritmij

Damijan Miklavčič

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Atrijska fibrilacija (AF) je naraščajoč zdravstveni problem, ki zahteva zgodnje, varno in učinkovito zdravljenje. Običajno zdravljenje je kateterska ablacija s ciljem električno izolirati pljučne vene levega atrija, kjer se najpogosteje nahajajo izvori AF. Ablacijo tkiva dosežemo z dovajanjem oziroma odzemanjem toplote. Pri tem lahko pride do resnih poškodb tkiv v bližini in zapletov kot so atrioezofagealna fistula, pareza freničnega živca, stenoza pljučnih ven, nema možganska mikroembolija in poškodbe bronhijev. Na trgu se je pojavila nova ablaacijska metoda za zdravljenje AF z elektroporacijo (angl. Pulsed Field Ablation - PFA). PFA temelji na ireverzibilni elektroporaciji celic z dovajanjem kratkih visokonapetostnih električnih pulzov, kar privede do neselektivnega povečanja prepustnosti celične membrane in posledično celične smrti. Primerljiva učinkovitost PFA in njena izboljšana varnost v primerjavi z termično ablacijo je ablaciji z elektroporacijo zagotovila nesluten razcvet.

Elektroporacija v biomedicini II

Elektroporacija v biomedicini II 14. marec, 14:15 - 15:30

OR-11

Predstavitev VetINSPECT baze in preliminarnih rezultatov

Nataša Tozon¹, Urša Lampreht Tratar², Gregor Serša², Maja Čemažar²

¹Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, Slovenija

²Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Elektrokemoterapija (EKT) se je v veterinarski medicini izkazala kot učinkovita lokalna terapija za zdravljenje novotvorb pri psih in mačkah, pri katerih dosega približno 80% uspešnost, odvisno od tipa

tumorja. V Sloveniji se izvaja že približno 30 let. Z EKT kot samostojno terapijo doslej zdravili več kot 200 živali. Z namenom boljšega spremljanja in primerjave rezultatov zdravljenja smo si zato zamislili vzpostavitev baze podatkov, podobne tisti, ki se uporablja pri humanih pacientih (INSPECT) – VetINSPECT.

Ključnega pomena baze podatkov je enotno sledenje SOP-om, kar omogoča povezovanje centrov, združevanje podatkov, predvsem pri redkih rakih in zanesljivejšo oceno učinkovitosti terapije.

Do sedaj smo uspeli vnesti in analizirati podatke približno 100 mačk z različnimi vrstami tumorjev, zdravljenih na Kliniki za male živali Veterinarske fakultete. Število psov, zdravljenih z EKT kot samostojno terapijo je relativno nizko (približno 40), saj so bili psi večinoma zdravljeni s kombinacijo EKT in genskega elektroprenosa z interlevkinom-12 in zato niso predmet analize znotraj omenjene baze podatkov. Verjamemo, da bo vključitev drugih, vabljenih veterinarskih centrov bistveno prispevala k številu zdravljenih psov v bazo in posledično k objektivnejši analizi uspešnosti uporabe EKT.

OR-12

Učinki elektrokemoterapije v kombinaciji s sotorasibom na humanih rakavih celicah trebušne slinavke

Maša Omerzel, Tanja Jesenko, Tina Živič, Gregor Serša, Maja Čemažar

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Elektrokemoterapija se najpogosteje uporablja za zdravljenje kožnih tumorjev. S tehnološkim napredkom pri razvoju elektrod se je začela uporabljati tudi za globoko ležeče tumorje. Ena izmed novjših aplikacij v klinični praksi je zdravljenje raka trebušne slinavke. Izvedljivost in varnost pristopa smo dokazali v predkliničnih študijah na prašičjem modelu, izvedena je bila tudi prva klinična študija. Kljub temu primanjkuje raziskav, ki bi ovrednotile medsebojno delovanje zdravil, ki se uporabljajo v klinični praksi za zdravljenje raka trebušne slinavke. V nekaj odstotkih obolelih za rakom trebušne slinavke je v proteinu KRAS prisotna mutacija G12C, ki se zdravi s KRAS inhibitorjem sotorasibom.

Namen raziskave je bil določiti učinke sočasne terapije s sotorasibom in elektrokemoterapijo in vitro na dveh humanih rakavih celicah trebušne slinavke, z in brez mutacije G12C v KRAS proteinu.

Ugotovili smo, da so mutirane celice bistveno bolj občutljive na samo elektrokemoterapijo s cisplatinom ali bleomicinom v primerjavi z nemutiranimi celicami. Dodatek sotorasiba pa je imel aditivni ali sinergistični učinek, odvisno od koncentracije citostatika, ki smo ga uporabili pri elektrokemoterapiji.

OR-13

Določevanje cirkulirajočih tumorskih celic kot novo orodje v raziskavah v onkologiji

Tanja Jesenko, Simona Miceska, Živa Pišljari, Maja Čemažar, Veronika Kloboves Prevodnik, Cvetka Grašič Kuhar

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Cirkulirajoče tumorske celice (CTC) so postale pomemben biološki označevalec pri različnih vrstah raka, saj omogočajo vpogled v razvoj in napredovanje bolezni ter spremljanje odziva na zdravljenje. Zaradi njihove izjemne redkosti in kompleksnosti sestave krvi, v kateri se nahajajo, sta njihova izolacija in karakterizacija velik izziv. Posebne metode izolacije omogočajo obogatitev CTC iz vzorca krvi in olajšajo nadaljnjo analizo. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo ocenili dve različni metodi izolacije CTC pri bolnicah z rakom dojke, ki temeljita na različnih pristopih. Ugotovili smo, da je fizikalna metoda primernejša, saj omogoča izolacijo večjega števila morfološko ohranjenih CTC in tudi skupkov CTC. Po izolaciji pripravimo citološke preparate, ki jih nato opredelimo s citopatološko analizo in dodatnimi imunocitokemičnimi ter imunofluorescenčnimi barvanji. Na ta način lahko trenutno določimo število CTC in skupkov CTC v krvi, ocenimo njihovo morfološko ohranjenost ter prepoznamo njihov fenotip. Vzpostavitev nove tehnologije za določevanje CTC odpira nadaljnje možnosti raziskovanja, med drugim tudi ovrednotenje učinka električnih pulzov ali elektrokemoterapije na sproščanje tumorskih celic v kri z namenom dodatne opredelitve varnosti terapij.

OR-14

Vloga lidokaina pri elektroporaciji: vpliv na permeabilizacijo in preživetje celic

Anja Blažič, Tamara Polajžer, Rok Šmerc, Damijan Miklavčič, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Lidokain je široko uporabljen lokalni anestetik, ki zavira delovanje napetostno odvisnih natrijevih kanalov in s tem preprečuje prenos živčnih signalov ter zaznavanje bolečine. Kot anestetik je predpisan tudi v sklopu standardnih postopkov zdravljenja z elektrokemoterapijo, kjer se injicira neposredno v tarčno območje zdravljenja. Poleg analgetičnega učinka lahko lidokain vpliva tudi na biofizikalne lastnosti celične membrane in na delovanje drugih membranskih proteinov, kar lahko spremeni odziv celic na zunanje dražljaje, tudi na elektroporacijo. Predhodne in vitro kot tudi in vivo študije so že nakazale, da lahko lidokain poveča občutljivost celic tako na reverzibilno kot ireverzibilno elektroporacijo.

jo. V naši študiji smo raziskali, kako lidokain vpliva na prepustnost celične membrane ter preživetje celic pri štirih celičnih linijah (B16-F1, C2C12, CHO-K1 in NS-HEK), ki smo jih izpostavili električnim pulzom ($8 \times 100 \mu s$, 1 Hz), ki se običajno uporabljajo v elektrokemoterapiji. Ugotovili smo, da je učinek lidokaina odvisen od njegove koncentracije in se razlikuje med posameznimi celičnimi linijami.

OR-15

Izboljšana protitumorska učinkovitost elektrokemoterapije z bleomicinom v kombinaciji z imunoterapijo anti-PD-1 na mišjih tumorskih modelih

Simona Kranjc Brezar, Maša Omerzel, Barbara Liseč, Urša Lampreht Tratar, Tanja Jesenko, Boštjan Markelc, Gregor Serša, Maja Čemažar
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Elektrokemoterapija (ECT) je metoda zdravljenja raka v onkologiji, ki lahko aktivira imunski sistem s sprožitvijo imunogene celične smrti. To lahko vodi do specifičnega imunskega odziva proti tumorskim antigenom. Glede na te učinke ECT z bleomicinom (BLM) predstavlja obetaven pristop za kombinacijo z imunoterapijo, zlasti z zaviralci imunske kontrolne točke PD-1.

V tej študiji smo ovrednotili protitumorsko učinkovitost ECT z BLM v kombinaciji z anti-PD-1 protitelesi na mišjih tumorskih modelih (melanomu B16F10, sarkomu WEHI-164, kolorektalnem karcinomu MC38 ali CT26 in raku dojke 4T1).

In vitro so bile na ECT BLM najobčutljivejše celice CT26 in WEHI-164, sledile so celice B16F10 in 4T1 ter MC38. Ta trend se je deloma odražal tudi in vivo, najobčutljivejši so bili WEHI (100% ozdravitev), sledili so MC38, 4T1, CT26 in B16F10. Kombinacija z imunoterapijo je povečala protitumorski učinek pri tumorjih 4T1, MC38 in CT26, a le povečala zaostanek v rasti pri B16F10.

Rezultati potrjujejo izrazit protitumorski učinek ECT v kombinaciji z imunoterapijo, zlasti pri tumorjih, odpornih na ECT, ter nakazujejo njen potencial spreminjanja tumorskega mikrookolja.

**Flash (hitre) poster prezentacije
(vsak 2 minuti)**

**Flash (hitre) poster
predstavitve
14. marec, 15:30 - 16:00**

PO-01

Zasnova raziskav genskega elektroprenosa nukleinskih kislin v srčnomišične celice in rezine srčnega tkiva

Jernej Jurič, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Genska terapija se je na temelju uspehov v zadnjih desetletjih, zlasti pri zdravljenju raka in dednih boleznih, utrdila kot zanesljiva terapevtska strategija. Ključni tehnični vidik genske terapije je uspešen vnos molekulskega tovora v celice oziroma na izbrano mesto v tkivu. V zadnjih letih si genski elektroprenos (GET), kot potencialna alternativa transfekciji z virusi in nanodelci, pospešeno utira pot v raziskave srčno-žilnih boleznih. Temelji na pojavu elektroporacije, kjer v celični membrani, ki je izpostavljena električnemu polju, pride do strukturnih sprememb in se poveča njena prepustnost, posledično pa je omogočeno prehajanje molekulskega tovora v znotrajcelični prostor.

Delo predstavlja zasnovo raziskav v okviru doktorskega študija, s katerimi želimo poglobiti razumevanje mehanizmov na elektroporaciji temelječega genskega elektroprenosa v srčnomišične celice in rezine srčnega tkiva. Hkrati želimo prispevati k oblikovanju in nadgradnji protokolov za transfekcijo celic in tkivnih kultur ter opredeliti prednosti in omejitve elektroprenosa na področju srčno-žilnih boleznih.

PO-03

Modeliranje in eksperimentalno potrjevanje elektrotransfekcije genov v kolagenu

Tina Cimperman, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

V raziskavi se osredotočam na optimizacijo genske elektrotransfekcije v 3D tkivnih modelih, predvsem v kolagenu, za izboljšanje prenosa genov in celičnega odziva. Cilj je razviti eksperimentalni in teoretični pristop za optimizacijo elektroporacije, ki omogoča vnos DNK ali RNK v celice s pomočjo električnega polja. V prvi fazi je cilj vzpostaviti sistem z induciranimi pluripotentnimi matičnimi celicami in njihovo diferenciacijo v kardiomiocite. V drugi fazi bom analizirala območja reverzibilne, ireverzibilne elektroporacije in genske elektrotransfekcije s strojnimi učenjem in obdelavo slik. Tretja in četrta faza vključujeta razvoj in eksperimentalno validacijo teoretičnega modela migracije DNK v kolagenu, sledita pa tudi optimizacija parametrov in prenos modela na srčne tkivne rezine. Pričakovani prispevki k znanosti vključujejo razvoj modelov za napovedovanje elektroporacije, izboljšanje strategije elektrotransfekcije ter prenos rezultatov v rege-

nerativno medicino.

PO-04

Preskušanje plazmidov za izražanje toksinov namenjenih cepljenju proti raku

Maja Cvetanoska, Urška Kamenšek

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

V naši raziskavi razvijamo izviren pristop za zdravljenje raka, v katerem izkoriščamo gensko informacijo za bakterijske toksine za pripravo h plazmidov z namenom aktivacije imunskega odziva proti tumorskim antigenom. Zaradi omejitev predhodnih metod na osnovi bakterijskih toksinov, razvijamo plazmide, ki nosijo zapis za sekretorno obliko toksinov. Ti toksini se bi po transfekciji izločali iz tumorskih celic, kar bi omogočilo učinkovitejše delovanje na širše območje tumorja. Namen raziskave je izbira kandidatskih genov za toksine in ustreznega sekrecijskega signala za izboljšano sekrecijo in izražanje.

Do sedaj smo pripravili seznam kandidatnih genov za toksine ter sekrecijske signale. Izbrali smo 8 najprimernejših toksinov in 2 sekrecijska signala. Odločili smo se za sekrecijski signal gena za perforin 1 in interleukin 2. Za preverjanje sekrecijskih signalov smo pripravili reporterska plazmida, ki vsebujejo zapis za zeleni fluorescenčni protein (GFP), kar omogoča primerjavo med sekrecijskima signaloma s sledenjem fluorescence celic in medija.

Na podlagi rezultatov bomo izbrali najprimernejši sekrecijski signal, ki ga bomo uporabljali za nadaljnje plazmide za izražanje toksinov.

PO-05

Vpliv elektroporacije na sproščanje citokinov iz Jurkat E6.1 celic

Zala Vidic, Damijan Miklavčič

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Genski elektroprenos je nevirusna metoda genskega inženiringa, s katero lahko sprožimo izražanje specifičnih receptorjev na površini imunskih celic. V ta namen so celice imunskega sistema običajno najprej aktivirane, aktivaciji pa sledi transfekcija celic. Ob elektroporaciji pride do porasta znotrajcelične koncentracije kalcijevih ionov. Ker je kalcij močno vpleten v signalne poti aktivacije imunskih celic, predvidevamo, da bi lahko z elektroporacijo vplivali na nivo sproščanja citokinov. Dokazano je namreč že bilo, da lahko z elektroporacijo sprožimo izražanje površinskih markerjev aktivacije imunskih celic. Jurkat E6.1 celice smo aktivirali z ionomizmom/PMA in jih hkrati oz. po 24 h izpostavili električnemu polju ($8 \times 100 \mu\text{s}$, 1 Hz, 0.75 kV/cm), ki zagotavlja vsaj 70 % permeabilizacijo in hkrati 90

% preživetje. Po 6, 24 in 48 urah od začetka aktivacije smo z LUMIT imunskim testom spremljali nivo sproščanja citokinov. Trend sproščanja je podoben tako za IL-2 kot tudi IFN- γ in nakazuje možnost vpliva elektroporacije na sproščanje citokinov.

PO-06

Sinergistično delovanje DEBIO 1143 in elektrokemoterapije s cisplatinom na mišjih celičnih linijah ploščatoceličnega karcinoma ustnega žrela

Veronika Škrjanc, Tanja Jesenko, Maja Čemažar, Gregor Serša, Katarina Žnidar
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Ploščatocelični karcinom glave in vratu ostaja pomemben zdravstveni problem po vsem svetu zaradi odpornosti na konvencionalne terapije in izzivov, povezanih z dostopnostjo tumorja. Pojavnost raka v področju ustnega žrela je poleg kajenja in pitja alkohola povezana z okužbo s humanim papilomavirusom (HPV). Glavni cilj študije je bil oceniti terapevtski potencial antagonista inhibitorjev apoptoze DEBIO 1143 v kombinaciji z elektrokemoterapijo z uporabo cisplatina (CDDP) ali bleomicina (BLM) na HPV-negativni in HPV-pozitivni mišji celični liniji ploščatoceličnega karcinoma ustnega žrela (MOC1 in MOC1-HPV). DEBIO 1143 je znatno povečal citotoksične učinke elektrokemoterapije le z uporabo CDDP, kar kaže na sinergistično delovanje obeh terapij. Študija nakazuje, da lahko DEBIO 1143 poveča citotoksične učinke elektrokemoterapije in odpira možnosti dodatnega raziskovanja mehanizmov sočasnega delovanja obeh terapij.

PO-07

Primerjava velikosti in količine izločenih zunajceličnih veziklov po elektroporaciji z nanosekundnimi in mikrosekundnimi električnimi pulzi

Urša Primožič¹, Tjaša Potočnik¹, Caroline Ladurantie², Jelena Kolosnjaj Tabi², Marie-Pierre Rols², Alenka Maček Lebar¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za Elektrotehniko, Slovenija

²Institute of Pharmacology and Structural Biology, France

Zunajcelični vezikli (ZV) so majhne, s fosfolipidno membrano obdane strukture, ki jih sproščajo celice za medcelično signaliziranje in komunikacijo. Celice med in po elektroporaciji sproščajo ZV kot odgovor na povzročni stres. Z metodo sledenja nanodelcem smo določili koncentracijo in velikost izločenih ZV po elektroporaciji celic CHO, ki so bile postavljene dvema protokoloma električnih pulzov: električnim pulzom trajanja 4 ns ($N = 500$ do 4000,

$f = 500$ Hz, $E = 60$ kV/cm, št. meritev: 77) in električnim pulzom trajanja 100 μ s ($N = 8$, $f = 1$ Hz, $E = 1$ do 2 kV/cm, št. meritev: 91). Podatke smo statistično analizirali s programi Orange in Matlab. Rezultati analize poskusov kažejo, da so ZV, ki se sproščajo po elektroporaciji z nanosekundnimi pulzi ($\mu = 88,12$ nm), manjši kot v primeru elektroporacije z mikrosekundnimi pulzi ($\mu = 116,70$ nm). Poleg tega lahko opazimo tudi, da se po elektroporaciji z nanosekundnimi pulzi sprošča občutno manj ZV, kot po elektroporaciji z mikrosekundnimi pulzi.

PO-08

Elektroporacija kot dostavni sistem trans-pomnožujočih mRNA v tumorje

Jaka Vrevc Zlajpah, Maja Čemažar, Gregor Serša, Katja Uršič Valentinuzzi
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Molekule mRNA sodijo med najsodobnejše terapevtske pristope v onkologiji. Odlikuje jih hitro in visoko izražanje proteinov in odsotnost insercijske mutageneze. Pomanjkljivost tehnologije, ki upočasnuje prehod v klinično prakso, je kratkotrajno izražanje proteinov, ki zahteva ponavljajoče odmerke. Zasnovali smo trans-pomnožujoči sistem mRNA (taRNA) za gensko terapijo raka, katerega cilj je povečati in podaljšati izražanje zapisanih proteinov. Sistem taRNA sestavljata dve mRNA: transgen z zapisom za reporterski protein (trRNA) in alfavirusno replikazo (nrRNA-REPL), ki pomnožuje trRNA. Selektivnost pomnoževanja trRNA in s tem varnost ter univerzalnost sistema smo zagotovili z načrtovanjem prepoznavnih zaporedij za replikazo v neprevedenih regijah trRNA, ki so v konstrukt nrRNA-REPL odsotne. Med nevirusnimi dostavnimi sistemi nukleinskih kislin se je kot varna in učinkovita izkazala elektroporacija ali genski elektroprenos (GET). Učinkovitost transfekcije GET sistema golih taRNA in replikacije trRNA bomo preverjali na ravni in vitro v tumorskih in netumorskih celicah ter na modelu mišjega melanoma B16-F10 in vivo.

PO-10

Karakterizacija celične smrti po elektrokemoterapiji

Lara Snoj, Gregor Serša, Maja Čemažar, Boštjan Markelc
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Elektrokemoterapija (ECT) je lokalna ablativna tehnika, ki z uporabo električnih pulzov poveča vnos citostatikov kot so bleomicin (BLM), cisplatin (CDDP) in oksaliplatin (OXA) v celice ter tako poveča njihovo terapevtsko učinkovitost. Posledično, tumorske celice umrejo; vrsta njihove smrti pa

pomembno vpliva na aktivacijo proti-tumorskega imunskega odziva. Raziskave so že pokazale, da ECT lahko inducira imunogeno celično smrt (ICD) in povzroči sproščanje različnih molekul, ki jih imenujemo »s poškodbo povezani molekulski vzorci, oz. molekule DAMP – ang. damage-associated molecular patterns«. Časovni potek njihovega sproščanja pa še ni natančno poznan. Da bi v celoti izkoristili potencial z ECT inducirane ICD, je potrebno najprej natančno opredeliti tip in časovni potek celične smrti ter sproščanje in interakcije DAMP za vsak citostatik posebej. Za podrobno opredelitev različnih tipov celične smrti bomo v projektu uporabili kombinacijo najnovejših, visoko zmogljivih metod RNA sekvenciranja, vključno s prostorsko transkriptomiko, s CRISPR-Cas9 sistemom pripravljenih celičnih linij, večbarvnim imuno-fluorescenčnim barvanjem in pretočno citometrijo tako na in vitro kot in vivo nivoju.

PO-11

Zasnova kompleksnega lipidnega dvosloja za proučevanje elektroporacije celične membrane z atomističnimi simulacijami molekularne dinamike

Jan Čagalj, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Simulacije molekularne dinamike (MD) so se uveljavile kot pomembno orodje za proučevanje molekularnih mehanizmov elektroporacije, saj omogočajo napoved gibanja atomov in molekul v opazovanem sistemu. Nedavna študija elektroporacije z grobozrnatimi MD simulacijami na membranah, sestavljenih iz več kot 60 vrst lipidov, ki posnemajo kompleksno sestavo celičnih membran sesalčjih celic, je pokazala, da električno polje preferenčno ustvarja pore v lipidnih domenah, obogatenih z večkrat nenasičenimi lipidi. Na podlagi teh ugotovitev smo v tej raziskavi zasnovali atomistični model kompleksnega lipidnega dvosloja, ki predstavlja lipidno domeno celične membrane, najbolj dovezno za nastanek por. Ta model bomo uporabili za primerjavo elektroporacije lipidnih dvoslojev in denaturacije ionskih kanalov. Rezultati te primerjave bodo omogočili globlji vpogled v verjetnost poškodb ionskih kanalov v celični membrani med elektroporacijo.

PO-12

Genski elektroprenos mRNA z zapisom za Interlevkin-12

Ajda Medved¹, Maja Čemažar¹, Urša Lampreht Tratar¹, Matjaž Peterka², Urban Bezeljak³, Tjaša Marušič²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

²Cobik, Slovenia

³Sferogen, Slovenia

Genska terapija na osnovi mRNA je trenutna alternativa terapiji na osnovi plazmidne DNA, saj imajo mRNA molekule v nasprotju s plazmidno DNA razmeroma visoko učinkovitost transfekcije, nizko toksičnost in nizko tveganje z integracijo v genom. Zaradi dovzetnosti za hidrolitsko razgradnjo so veljale za preveč nestabilne, da bi jih lahko uporabili kot terapevtske molekule. Stabilnost molekul, ki je zelo pomembna za nadzor izražanja genov, je mogoče izboljšati z več različnimi kemičnimi modifikacijami, kot so dodatne metilne skupine na 5' koncu, ki jih poimenujemo kape, optimizacija zaporedja in podaljševanje adenozijskega repa (polyA). Zato smo zasnovali terapevtsko molekulo mRNA, ki kodira Interlevkin 12 (mRIL12) s podaljšanim repom polyA (150 adenozinov) in a.) N7-metil gvanozinom, povezanim z nukleotidom 5' prek trifosfatne povezave 5' na 5', ki se imenuje Cap 0 (mRIL12 Cap0) in b.) z dodatnim metiliranjem na 2' O koncu začetnega nukleotida Cap 1 (mRIL12 Cap 1) s katerima smo preverili protitumorsko učinkovitost v kombinaciji z genskim elektroprenosom na tumorskem modelu melanoma in kolorektalnega karcinoma.

PO-16

Vzpostavitev in vitro in in vivo modelov osteosarkoma za vrednotenje protitumorske učinkovitosti elektrokemoterapije

Sasa Kupcic, Urša Lampreht Tratar, Urška Kamenšek, Maja Čemažar

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Osteosarkom (OS) je eden najpogostejših rakov kosti pri ljudeh. V zadnjih 50 letih pri zdravljenju OS ni prišlo do korenitih sprememb. Primarno zdravljenje vključuje amputacijo ter kemoterapijo. Za oceno primernosti elektrokemoterapije za zdravljenje OS smo morali najprej vzpostaviti napovedni model bolezni. Zato smo razvili 2D in 3D celične modele iz mišje OS celične linije K7M2 in ortotopični mišji model in vivo s celično linijo K7M2-luc, ki izraža luciferazo. Za razvoj 3D sferoidov smo uporabili različno število nasajenih celic in jih različno časa gojili v rotacijskem inkubatorju Clinostar®, nato smo z različnimi metodami izbrali primerne pogoje kultivacije sferoida za nadaljnje študije. Za vzpostavitev in vivo modela smo celično linijo K7M2 transducirali z genom za luciferazo, nato smo celice inokulirali v proksimalni del golenice in rast tumorjev enkrat tedensko spremljali s slikanjem luminescence. Vzpostavitev in rast tumorja je trajala 6 tednov, po zaznavi lize kosti in značilnih kliničnih znakov pa je sledila evtanazija. V sklopu te študije

smo uspešno vzpostavili 2D, 3D in in vivo modele potrebne za nadaljnje študije uporabnosti elektrokemoterapije za zdravljenje OS.

PO-17

Numerical Modeling of the Relationship Between Intracardiac Electrograms and Lesion Size

Lana Balentović¹, Damijan Miklavčič¹, Jernej Štublar², Tomaž Jarm¹, Lea Rems¹, Peter Lombergar¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

Pulsed field ablation (PFA) is an effective technique for cardiac ablation based on irreversible electroporation. Achieving durable transmural lesion is a key for successful pulmonary vein isolation; however, the operators currently have no direct feedback on effectiveness of the treatment. Recently, intracardiac electrograms (iEGM) for determining the lesion size and transmural to guide PFA procedures were suggested.

The objective of this work was to explore the relationship between iEGM signals, lesion size, and transmural by using a simple 2D numerical model of cardiac tissue. A set of coupled differential equations was employed to model action potential (AP) and its propagation. Lesions of varying sizes were introduced as areas where AP propagation is absent. Preliminary results show a decrease in R-peak of bipolar iEGM proportional to the lesion size, which is consistent with in vivo observations.

PO-18

Vpliv obsevanja na tumorske endotelijske celice

Iva Šantek, Tim Božič, Gregor Serša, Boštjan Markelc

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Zaradi nenormalnega tumorskega žilja v tumorju nastajajo hipoksična območja, odporna na radioterapijo (RT). Obsevanje (IR) deluje na rakave celice in tumorsko mikrookolje, vključno s tumorskimi žilami. IR lahko povzroči normalizacijo žil, apoptozo tumorskih endotelijskih celic (TEC) ter njihovo aktivacijo, kar lahko zmanjša hipoksičnost tumorjev in poveča infiltracijo imunskih celic. V naši raziskavi raziskujemo vpliv IR na tumorsko žilje in TEC. IR človeških in mišjih endotelijskih celic zmanjša njihovo proliferacijo. Transkriptomska analiza obsevanih človeških endotelijskih celic HUV-EC in TEC izoliranih iz mišjih karcinomov MC38 ter prostorska transkriptomska analiza karcinomov CT26 sta pokazali povečano aktivacijo imunskih in endotelijskih celic ter zmanjšano izražanje genov, ki

uravnavajo celični cikel. In vitro ter in vivo rezultate smo potrdili na bioptičnih vzorcih tumorjev, odvzetih pred RT, ter vzorcih tumorjev iz resekcije rektuma po predoperativni RT. Odziv EC na IR določamo tudi na modelu žilja na čipu. Pokazali smo, da IR zavira rast in preživetje EC ter vpliva na njihov transkriptom, kar vodi do aktivacije TEC in s tem do aktivacije protitumorskega imunskega odziva.

Novi trendi v klinični elektrokemoterapiji

Novi trendi v klinični elektrokemoterapiji
14. marec, 16:30 - 19:00

OR-16

Trenutni operativni postopek (COP) za elektroskleroterapijo z bleomicinom (BEST) pri žilnih malformacijah z nizkim pretokom

Gregor Serša¹, Maja Čemažar¹, Aleš Grošelj²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

Bleomicinska elektroskleroterapija (BEST) je nov pristop k zdravljenju žilnih malformacij. Po injiciranju bleomicina v malformacijo se na ciljno območje nanesejo električni impulzi, ki povečajo učinkovitost bleomicina. Način delovanja je primerljiv z učinkom elektrokemoterapije na tumorsko ožilje. Za širšo in varnejšo uporabo metode BEST pri kliničnem zdravljenju malformacij z nizkim pretokom žil je pripravljen ta trenutni operativni postopek (COP). To je predlog za klinično standardizacijo metode BEST z uporabo naprave Cliniporator® kot generatorja električnih impulzov s pripadajočimi elektrodami. V tem protokolu so upoštevani električni parametri, ki so potrjeni z evropskimi standardnimi operativnimi postopki za elektrokemoterapijo (ESOPE) z napravo Cliniporator®. Predlagane so splošne zahteve, glede na vrsto lezije, lokalno usposobljenost in razpoložljivost radiološke opreme pa sta opisana dva tehnična pristopa BEST, ki temeljita na ultrazvočno vodenem posegu ali kombiniranem ultrazvočnem in fluoroskopskem vodenem posegu.

OR-17

Elektroskleroterapija žilnih malformacij z bleomicinom – rezultati prvih primerov v Sloveniji

Miha Štabuc¹, Dimitrij Kuhelj¹, Rok Dežman¹, Maja Čemažar², Gregor Serša²

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

²Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Elektroskleroterapija z bleomicinom (BEST) je minimalno invaziven način zdravljenja žilnih malformacij. Metoda je kombinacija lokalno apliciranega bleomicina in reverzibilne elektroporacije.

Od maja 2024 smo pri nas na tak način zdravili 11 bolnikov (večinoma otrok) z venskimi malformacijami na različnih delih telesa. Poseg poteka v splošni anesteziji in je običajno kratek. Doze bleomicina porabljenega za poseg so bile majhne (od 0,75mg do 5mg). Vsi bolniki so bolnišnico zapustili še isti ali pa naslednji dan. Resnejših zapletov oz. stranskih učinkov nismo beležili.

Pri vseh bolnikih še ni bil opravljen kontrolni MR po treh mesecih, pri opravljenih pa je bilo vidno zmanjšanje lezij. Večinoma so se izboljšali tudi simptomi in kozmetično stanje.

Po naših dosedanjih izkušnjah in glede na dosedanje klinične študije izgleda BEST varno in učinkovito zdravljenje venskih malformacij, vendar pa so za potrditev teh ugotovitev potrebne nadaljnje raziskave z večjim številom bolnikov in daljšimi obdobji spremljanja.

OR-18

Elektrokemoterapija kožnega raka v dobi zaviralcev imunskih kontrolnih točk

Barbara Perić, Maja Čemažar, Sara Miličević, Gregor Serša

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Elektrokemoterapija (EKT) raka kože je lokalna ablativna metoda zdravljenja z 64% popolnim odgovorom na zdravljenje. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so spremenili obravnavo bolnikov z lokalno/lokoregionalno napredovalim rakom kože (RK). Vloga lokalnih zdravljenj je ob tem manj jasna, a vpliv EKT na tumorsko mikrokolje (TM) odpira možnosti raziskovanja kombiniranega zdravljenja.

Prikazali bomo možnosti uporabe EKT kot metode manipulacije TM. Uspešna manipulacija TM z intravensko apliciranim citostatikom ali intralezijska aplikacija ob sočasni EKT pri bolnikih zdravljenih z ZIKT nakazuje možnost kombiniranega zdravljenja RK. Predstavili bomo možnosti raziskav s poudarkom na z EKT povzročenih spremembah TM, možnost intralezijske aplikacije ZIKT, aktivacijo imunskega sistema z EKT in pojav abskopalnega učinka ter možnost izboljšanja odziva na zdravljenje s tumor infiltrirajočimi limfociti. Predstavljeni bodo prognostični biomarkerji odziva na zdravljenje z ZIKT ter pomen pravilne časovne umestitve aplikacije ZIKT glede na EKT v poteku zdravljenja.

OR-19

Elektrokemoterapija nemelanomskih tumorjev kože z nižjo dozo BLM

Črt Jamšek

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenia

Elektrokemoterapija se je uveljavila kot manj invazivna metoda zdravljenja bazalnoceličnih karcinomov (BCC) glave in vratu, posebej pri starejših bolnikih. V retrospektivno analizo smo zajeli 116 bolnikov v starosti nad 65 let, pri katerih smo zdravili skupno 257 histološko ali citopatološko potrjenih BCC. Tumorje smo nerandomizirano zdravili po dveh različnih protokolih: s standardno dozo bleomicina (15,000 IE/m²) ali z znižano dozo (10,000 IE/m²). Pogostost ponovitve bolezni med obema skupinama je primerljiva, predvsem v prvem letu po zdravljenju. Po zaključenem prvem letu opazimo nekoliko večjo verjetnost ponovitve v skupini, ki je prejela nižji odmerek bleomicina, kar je morda povezano s šibkejšim loklanim vnetnim odzivom ob nižji koncentraciji kemoterapevtika. Reševalno zdravljenje s polnim odmerkom bleomicina v primeru ponovitve bolezni je visoko učinkovito. Zdravljenje z znižano dozo bleomicina starejšim bolnikom ponuja alternativno metodo zdravljenja, ki zaradi ravnovesja med učinkovitostjo in zmanjšanimi neželenimi stranskimi učinki manj kvarno vpliva na kvaliteto življenja.

OR-20

Novosti elektrokemoterapije pri zdravljenju ginekoloških rakov

Gregor Vivod

Onkološki Inštitut Ljubljana, Slovenia

Na področju ginekoloških rakov so bile narejene in vitro ter in vivo raziskave, ki so pokazale protitumorsko učinkovitost elektrokemoterapije pri raku materničnega vratu, raku jajčnikov, leiomiosarkomu materničnega telesa ter raku zunanjega spolovila. Prva in vivo raziskava na mišjih genitalnih ploščatoceličnih celicah je bila narejena leta 1997 na Japonskem, kjer so ugotavljali protitumorsko učinkovitost elektrokemoterapije ter predlagali uporabo pri začetnih stadijih raka zunanjega spolovila in materničnega vratu. V klinični praksi je bila elektrokemoterapija prvič uporabljena leta 2009 pri starejših bolnicah z rakom zunanjega spolovila v paliativne namene. Do leta 2019 je sledilo več raziskav, ki so dokazale učinkovitost elektrokemoterapije pri lajšanju težav pri ženskah s ponovitvijo raka zunanjega spolovila v paliativne namene. Leta 2020 smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana prvič uporabili elektrokemoterapijo za zdravljenje ponovitve raka zunanjega spolovila v nepaliativne namene. Leta 2023 in 2024 smo objavili članka z rezultati in za-

ključkom, da je elektrokemoterapija izvedljiva, varna in učinkovita metoda zdravljenja ponovitve raka zunanjega spolovila.

OR-21

Hiperspektralna analiza tumorjev in uporaba tkivnih indeksov kot prognostični dejavnik zdravljenja z elektrokemoterapijo

Aljoša Krt¹, Aleš Grošelj², Matija Milanič³, Gregor Serša⁴

¹Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Slovenia

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenia

³Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko in fiziko, Slovenia

⁴Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Hiperspektralno slikanje (HSI) omogoča podrobno analizo bioloških tkiv na podlagi spektralnih lastnosti. Z uporabo različnih tkivnih indeksov smo poskušali ugotoviti ali se HSI lahko uporablja za razlikovanje med zdravim in tumorskim tkivom. Analizirali smo različne indekse, ki zajemajo vsebnost melanina (M), stopnjo eritema (E, Ec, EDiff, EWag), oksigenacijo (oxyH, oxyI, oxyT), perfuzijo (NPT), skupni hemoglobin (THI) in vsebnost vode (TWI).

Rezultati so pokazali statistično značilne razlike ($p < 0,05$) med malignimi, benignimi in zdravimi tkivi ob uporabi nekaterih indeksov. Maligni tumorji so imeli višje vrednosti eritemičnih indeksov v primerjavi z zdravim tkivom, kar kaže na povečano prekrvavitev in vnetje tumorskih tkiv. Indeks THI nakazuje na dobro ločevanje med tumorskim in zdravim tkivom. Ti indeksi bi lahko predstavljali pomemben prognostični dejavnik pri določanju odzivnosti različnih tumorjev na zdravljenje z elektrokemoterapijo, saj posredno kažejo na ožiljenost različnih tumorjev in s tem akumulacijo bleomicina v tumorjih.

OR-22

Laparoskopska elektrokemoterapija karcinoma jetrnih celic: prikaz prvih rezultatov v UKC Ljubljana

Benjamin Hadžialjević, Blaž Trotošek, Mihajlo Đokić

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenia

Karcinom jetrnih celic (angl. hepatocellular carcinoma, HCC) je najpogostejši primarni jetrni malignom. Popolna odstranitev tumorja v zdravo in transplantacija jeter sta najboljši obliki zdravljenja z najdaljšim preživetjem bolnikov. HCC pogosto ugotovimo v poznejših stadijih in pri bolnikih s številnimi spremljajočimi boleznimi ter napredovalo cirozo jeter, zato je kirurško zdravljenje nemalokrat

omejeno. Elektrokemoterapija je varna in učinkovita metoda zdravljenja HCC. Prvotno je bila uporabljena v okviru odprte kirurgije. S časom so se razvile novejšje elektrode za perkutane in laparoskopske posege. Izmed obeh načinov je metoda izbora perkutani pristop, saj je manj invaziven. Laparoskopski pristop je primeren pri bolnikih, kjer perkutani pristop zaradi lege tumorja ni izvedljiv oziroma bi bil prenevaren (npr. bližina sosednjih organov). Prav tako je laparoskopski pristop smiselni pri bolnikih s sočasnimi simptomatskimi žolčnimi kamni, pri katerih je že indicirana laparoskopska odstranitev žolčnika. V nadaljevanju bomo natančneje predstavili primer bolnika, katerega smo zdravili z laparoskopskim pristopom in pregledali rezultate prvih laparoskopskih elektrokemoterapij v UKC Ljubljana.

OR-23

Zdravljenje raka penisa z elektrokemoterapijo

Miha Pukl, Gregor Serša, Neža Gros, Maša Omerzel, Maja Čemažar, Sebastjan Merlo

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Rak penisa je redko maligno obolenje spolovil, ki prizadene moške, večinoma stare med 50 in 70 let, povezan je z visoko stopnjo umrljivosti in zelo omejenimi terapevtskimi možnostmi, ki ustrezno ohranjajo spolno funkcijo in kakovost življenja. Zdravljenje lahko pomembno prizadene kozmetični izgled kot funkcionalno ter emocionalno stanje moškega. V 95 % primerih gre za ploščato celični karcinom (PCC) z različnim malignim potencialom, kar narekuje terapevtski pristop. Ključnega pomena je ustrezna in zgodnja diagnostična obravnava v specializiranem centru za to vrsto patologije. Možne standardne terapije lokalno in lokalno napredujelega raka penisa so kirurške tehnike z ohranjanjem penisa ali različno stopnjo radikalnosti, laserska ablacija, radioterapija oziroma kemoradioterapija. Tovrstna zdravljenja pa so lahko funkcionalno obremenjujoča. Elektrokemoterapija bi lahko kot metoda z večjo ohranitvijo tkiva predstavljala optimalno alternativo pri obvladovanju oz. odstranjevanju bolezni ob ohranjanju penilne funkcije in s tem kakovosti spolnega življenja. Zato smo zasnovali prvo klinično študijo zdravljenja raka penisa, ki bo ovrednotila varnost in izvedljivost tega načina zdravljenja.

OR-24

Projekt JANE-2 - Projekt skupnega ukrepanja za vzpostavitev strokovnih mrež na področju raka

Gregor Serša, Maja Čemažar, Anja Kocijancic
Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Projekt skupnega ukrepanja za vzpostavitev strokovnih mrež na področju raka (JANE-2) je skupna akcija, katere glavni cilj je na evropski ravni vzpostaviti sedem strokovnih mrež na področju raka ter jim omogočiti učinkovito izpolnjevanje njihovega poslanstva. Strokovne mreže bodo pokrivala sedem različnih pomembnih področij na področju raka, kot so raki s slabo prognozo, paliativna oskrba, personalizirana preventiva, raki najstnikov in mladih odraslih, življenje po raku, onkološke tehnologije ter visokotehnološki medicinski viri. Delovni paket visokotehnoloških medicinskih virov je razdeljen na 7 domen, od katerih se vsaka osredotoča na svojo tehnologijo. Ena izmed domen se bo posvečala tudi fizikalnim ablacijskim tehnikam, kamor poleg termalnih metod ablacije spadajo tudi ne-termalne metode, kot sta irreverzibilna elektroporacija (IR) in elektrokemoterapija (ECT). Cilj udejstvovanja z vidika ECT je predvsem vključitev v ESMO klinične smernice ter širjenje ozaveščenosti o ECT kot o enem izmed možnih terapevtskih pristopov.

Srčna ablacija

Srčna ablacija
15. marec, 9:00 - 10:45

OR-25

Katetrsko ablacija atrijske fibrilacije z elektroporacijo s pomočjo "single shot" katetra – slovenske izkušnje

Andrej PERNAT

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenia

Katetrsko ablacija z radiofrekvenčno energijo in balonsko krioablacijo predstavlja uveljavljeno in učinkovito metodo zdravljenja atrijske fibrilacije (AF). Katetrsko ablacija AF z elektroporacijo (PFA) predstavlja inovativno tehniko, ki uporablja pulzirajoča električna polja za selektivno ablacijo srčnega tkiva. Elektroporacija deluje s povzročanjem začasnih ali trajnih por v celičnih membranah ciljnih tkiv, kar vodi do celične smrti brez toplotnega učinka. To zmanjšuje tveganje za poškodbe okoliških struktur, kot so požiralnik in frenični živec. Glavna prednost PFA v primerjavi s konvencionalnimi metodami, je njena varnost ter učinkovitejši in krajši postopek. Izidi prvih kliničnih raziskav so potrdili visoko učinkovitost pri doseganju izolacije pljučnih ven in varnost posega. V naši ustanovi izvajamo katetrsko ablacijo AF s PFA od konca 2024. Na voljo imamo sisteme treh glavnih proizvajalcev. Preliminarne izkušnje na 32 izvedenih posegih potrjujejo izsledke objavljenih kliničnih raziskav glede učinkovitosti in varnosti. Pri vseh bolnikih smo

uspeli doseči električno izolacijo pljučnih ven, zapletov periproceduralno in v zgodnji postproceduralni fazi nismo opažali.

OR-26

Primerjava učinkovitosti radiofrekvenčne ablacije in elektroporacije za izolacijo zadnje stene levega atrija pri bolnikih s persistentno atrijsko fibrilacijo - preliminarni rezultati prospektivne raziskave

Matevž Jan

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenia

Namen: primerjati dolgoročno vzdržljivost izolacije zadnje stene (PWI) med dvema metodama ablacije - radiofrekvenčna (RFA) proti elektroporaciji (PFA).

Metode: izvedli smo randomizirano raziskavo, v katero smo vključili bolnike s perzistentno atrijsko fibrilacijo (PeAF), ki so bili naključno dodeljeni v razmerju 1:1 bodisi v skupino, kjer smo opravili izolacijo pljučnih ven (PVI) ter zadnje stene (PWI) z RFA bodisi v skupino, kjer smo opravili PVI in PWI s PFA. V obeh skupinah smo uporabili točkasto, angl. "point-by-point" ablacijo. V PFA skupini smo uporabili Centauri™ generator za PFA (CardioFocus, Marlborough, MA, ZDA). PVI in PWI sta bila potrjena z voskoločljivostnim mapiranjem levega atrija po 20-minutnem čakanju. Pri vseh bolnikih smo po 3 mesecih opravili ponovno invazivno viskokoločljivostno mapiranje levega atrija, s katerim smo ocenili PVI in PWI.

Rezultati: V skupini RFA je bilo 10 bolnikov, v skupini PFA pa 11. Osnovne značilnosti se med obema skupinama niso bistveno razlikovale (moški spol (90 % proti 73 %, $p=0,15$), povprečna starost ($62 \pm 12,5$ proti $59 \pm 8,4$ let, $p=0,57$), povprečni BMI ($34,5 \pm 10,5$ proti $30,4 \pm 4,6$ kg/m², $p=0,40$). Povprečni čas posegov je bil podoben v obeh skupinah (RFA $212 \pm 38,7$ proti PFA $198 \pm 25,0$ minut, $p=0,18$). Takojšnja (angl. "first pass") PVI (RFA 7/10 proti PFA 11/11, $p=0,03$) in takojšnja PWI (RFA 4/10 proti PFA 11/11, $p<0,05$) med prvim posegom je bila statistično značilno različna v korist skupine PFA. Ponovno invazivno mapiranje je bilo opravljeno pri 7 bolnikih v skupini RFA in pri 8 bolnikih v skupini PFA. PVI na bolnika (5/7 proti 4/8, $p=0,34$) in na pljučno veno (25/28 proti 26/32, $p=0,20$) se ni bistveno razlikovala med skupinama. Po drugi strani pa je bila PWI bistveno višja v skupini PFA v primerjavi s skupino RFA (7/8 proti 0/7, $p<0,05$).

Zaključek: PFA je učinkovitejša kot RFA za doseganje dolgoročne PWI.

OR-27

Variabilnost srčnega utripa po zdravljenju atrijske fibrilacije z radiofrekvenčno ablacijo in ablacijo z elektroporacijo

Nastja Žgalin¹, Jernej Štublar², Matevž Jan², Damijan Miklavčič¹, Tomaž Jarm¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

Ablacija z elektroporacijo (PFA) je netermična ablacijska metoda, ki se uveljavlja na področju kateterskega zdravljenja atrijske fibrilacije (AF) kot alternativa uveljavljeni metodi radiofrekvenčne ablacije (RFA). Znano je, da se po zdravljenju z RFA poveča mirovni srčni utrip ter zmanjša variabilnost srčnega utripa (HRV) ter da je trajnost teh sprememb sovpadla z uspešnostjo zdravljenja AF, kar povezuje s poškodbami epikardialnih ganglijskih vozlov in vplivom na avtonomno živčno kontrolo srca. Za PFA tovrstni učinki na HRV niso raziskani. V teku je randomizirana prospektivna klinična študija (ClinicalTrials.gov ID NCT06134752), ki primerja učinke RFA in PFA pri zdravljenju perzistentne AF. V okviru študije spremljamo razvoj sprememb parametrov HRV po terapiji prek analize Holterskih posnetkov EKG. Pri do sedaj zbranih podatkih (N=12 za PFA in N=9 za RFA) lahko za obdobje treh mesecev po terapiji že potrdimo statistično značilno ($p < 0.05$) višji mirovni srčni utrip ter nižjo stopnjo HRV po RFA v primerjavi z PFA, kar podpira hipotezo, da so poškodbe intrinzičnega živčnega sistema srca pri PFA (zaradi netermičnega delovanja in drugačnega mehanizma ablacije tkiva) manjše kot pri RFA.

OR-28

Biofizika pri PFA – ablaciji z elektroporacijo

Bor Kos¹, Atul Verma², Philippa Krahn³, Jernej Štublar⁴, Terenz Escartin³, Peter Lombergar¹, Nicolas Coulombe⁵, Maria Terricabras⁶, Tomaž Jarm¹, Matej Kranjc¹, Jennifer Barry⁶, Lars M. Mattison⁵, Nicole Kirchhof⁶, Daniel C. Sigg⁵, Mark Stewart⁵, Graham Wright⁶, Damijan Miklavčič¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²McGill University Health Centre, Canada

³University of Toronto, Canada

⁴Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

⁵Medtronic, Inc., United States

⁶Sunnybrook Research Institute, United States

Ablacija z elektroporacijo (angl. Pulsed Field Ablation – PFA) je nova metoda za zdravljenje motenj srčnega ritma. Klinične izkušnje kažejo, da je metoda bolj varna kot radiofrekvenčna in krioablacija, pri čemer je časovno učinkovitejša in ima primerljivo klinično uspešnost. V raziskavi smo izve-

dli ablacijo v prašičjih prekatih ter lezije ocenjevali po 24 urah, 7 dneh in 6 tednih. Posebno pozornost smo namenili magnetnoresonančnemu slikanju (T1, LGE, temperaturno občutljivi posnetki) in histološki analizi. MRI in numerično modeliranje sta potrdila netermično naravo PFA, saj je bilo pri najvišjih odmerkih manj kot 2 % volumna lezije posledica toplotne poškodbe. Histološko se lezije hitro nekrotizirajo in se nato postopno organizirajo v brazgotino. Na MRI slikah so lezije po 24 urah razmeroma obsežne, do 7. dne so se skrčile in nato ostale nespremenjene do šestih tednov. Ta časovna opazovanja z MRI nudijo edinstven vpogled v faze razvoja lezij, od akutne nekroze in edema do končne stabilne brazgotine. Predstavljena obsežna karakterizacija z MRI in histološko analizo potrjuje klinični potencial PFA za varno in učinkovito zdravljenje srčnih aritmij.

OR-29

Biofizika PFA: numerično modeliranje električnega polja in temperature pri ablaciji srčnega tkiva z elektroporacijo

Peter Lombergar¹, Bor Kos¹, Atul Verma², Philippa Krahn³, Jernej Štublar⁴, Terenz Escartin³, Nicolas Coulombe⁵, Maria Terricabras⁶, Tomaž Jarm¹, Matej Kranjc¹, Jennifer Barry⁶, Lars M. Mattison⁵, Nicole Kirchhof⁶, Daniel C. Sigg⁵, Mark Stewart⁵, Graham Wright⁶, Damijan Miklavčič¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²McGill University Health Centre, Canada

³University of Toronto, Canada

⁴Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

⁵Medtronic, Inc., United States

⁶Sunnybrook Research Institute, Canada

Ablacija z elektroporacijo (angl. PFA – Pulsed Field Ablation) je nova metoda za zdravljenje motenj srčnega ritma, ki temelji na ireverzibilni elektroporaciji srčnega tkiva. Cilj PFA je doseči zadostno jakost električnega polja v ciljnem območju (aritmogeno tkivo), da ustvarimo trajne poškodbe tkiva (lezije), z minimalnim dvigom temperature (minimalnim tveganjem za nastanek toplotnih poškodb). Namen prispevka je predstaviti rezultate numeričnega modela, ki smo ga razvili v okviru raziskave in vivo PFA v levem ventriklu prašičjih src. Model nam omogoča vpogled v porazdelitev električnega polja in dviga temperature med ablacijo. S primerjavo numeričnega modela in eksperimentalno določenih velikosti PFA lezij z MRI, smo določili prag elektroporacije ob različnih časih po ablaciji za različne pulzne protokole. Z modelom smo tudi ocenili obseg toplotnih poškodb, ki je tudi pri najvišjih uporabljenih dozah zanemarljiv (manj kot 2 odstotka celotnega volumna lezije), kar se sklada

z odsotnostjo termičnih sprememb hemoglobina pri MRI.

OR-30

Korelacija toka poškodbe pridobljenega iz unipolarnega znotrarsrčnega elektrograma z velikostjo lezije v levem prekatu delujočega prašičjega srca po dovedeni ireverzibilni elektroporaciji

*Jernej Stublar*¹, Tomaž Jarm², Atul Verma³, Terenz Escartin⁴, Lars M. Mattison⁵, Philippa Krah⁴, Bor Kos², Peter Lombergar², Nicolas Coulombe⁵, Maria Terricabras⁶, Matej Kranjc², Jennifer Barry⁶, Nicole Kirchhof⁵, Daniel C. Sigg⁵, Mark Stewart⁵, Graham Wright⁶, Damijan Miklavčič²

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

²Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

³McGill University Health Centre, Canada

⁴University of Toronto, Canada

⁵Medtronic, Inc., United States

⁶Sunnybrook Research Institute, United States

Ablacija z elektroporacijo (PFA) je nova metoda srčne ablacije. Tako kot pri drugih metodah ablacije se tudi po PFA na mestu ablacije zmanjša amplituda bipolarnega znotrarsrčnega elektrograma (iE-GM), vendar se hkrati poveča amplituda unipolarnega iEGM, kar je posledica toka poškodbe (COI), podobno kot pri vstavitvi trajne elektrode srčnega spodbujevalnika. Mi in tudi drugi smo pokazali, da je velikost lezije pri PFA odvisna od dovedene »PFA doze«.

V tej raziskavi je bila PFA dovedena na 35 mestih v levem prekatu osmih prašičev pri različnih dozah (napetost 1000 V – 1500 V, 1 – 16 vlakov pulzov). Najbolj očitna sprememba v unipolarnih iEGM po PFA je bil izrazit COI, ki smo ga ocenili iz površine pod krivuljo segmenta ST (AUC) posameznih utripov. Zaradi nezanesljive določitve dolžine segmenta ST smo nato AUC še normirali na ocenjeno dolžino segmenta ST. COI je pokazal dobro korelacijo z velikostjo lezije (volumnom izračunanim iz izmerjene globine in površine lezij v patoloških vzorcih $R^2 = 0,77$).

Unipolarni iEGM omogoča boljšo korelacijo PFA z velikostjo lezije kot bipolarni iEGM ter bo tako lahko uporaben pri razvoju parametra za napovedovanje dolgotrajne uspešnosti PFA posegov.

OR-31

O izvoru mehurčkov pri PFA

*Samo Mahnič-Kalamiza*¹, Damijan Miklavčič¹, Peter Lombergar¹, Blaž Mikuz², Lars M. Mattison³, Daniel C. Sigg³, Bor Kos¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slo-

venia

²Inštitut Jožef Stefan, Slovenija

³Medtronic, Inc., United States

Terapije, ki temeljijo na uporabi pulznega električnega polja z namenom doseganja elektroporacije in posledično pospešitve masnega transporta preko celične membrane ali uničenja celic v tkivu (ablacija) vključujejo elektrokemijske pojave na stiku elektrode z elektrolitom. Pri uporabi pulznih električnih polj v tkivih, kot npr. pri elektroterapiji tumorjev, ireverzibilni elektroporaciji ali pulzni ablaciji (angl. PFA – pulsed field ablation) v srčni elektrofiziologiji, pogosto pride do sproščanja mehurčkov plina. Izvedli smo in vitro študijo z uporabo različnih pulznih protokolov, dveh geometrij elektrod (par igel in modificiran radiofrekvenčni kateter) ter dveh slikovnih sistemov (mikroskopska in hitra kamera). Naš cilj je bil opredeliti ključne parametre za nastanek mehurčkov v odvisnosti od parametrov električnih pulzov. Ugotovili smo, da so mehurčki pri enosmernih pulznih protokolih večinoma elektrokemijskega izvora, pri visokofrekvenčnih dvosmernih pulzih pa posledica vrenja medija. Najbolj učinkoviti protokoli za zmanjšanje tvorbe plinov so pulzni vlaki sestavljeni iz pulzov izmenjujoče se polaritete s kratkimi pulzi (μs) in nizkim delovnim ciklom (tj. majhno močjo). Naše ugotovitve so pomembne za uporabo elektroporacije pri ablaciji v atriju srca za zdravljenje atrijske fibrilacije.

Nove priložnosti in
(ne)odgovorjena vprašanja

Nove priložnosti in
(ne)odgovorjena vprašanja
15. marec, 11:15 - 12:45

OR-32

Razvoj 3 kV elektroporacijskega generatorja

Matej Reberšek

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Z namenom nadaljnjega razvoja in optimizacije visokofrekvenčnih (VF) elektroporacijskih metod smo razvili 3 kV VF elektroporacijski generator, ki omogoča preizkušanje širokega nabora parametrov VF elektroporacijskih pulzov. Naprava bo uporabljena predvsem pri raziskavah in optimizaciji srčne ablacije ter elektroterapije. Pri razvoju smo posebno pozornost namenili varnosti naprave, zato smo jo zasnovali v skladu z zahtevami za električno varnost in elektromagnetno kompatibilnost medicinskih naprav. Poleg tega smo vanjo integrirali več funkcij, ki so ključne za študije srčne ablacije,

med drugim: možnost priklopa na komercialne radiofrekvenčne srčne katetre, enoto za merjenje toka in napetosti v katetru ter sinhronizacijo zaporedja pulzov s srčnim R-valom. V nadaljevanju načrtujemo nadgradnjo naprave s preklopnikom med elektroporacijskim generatorjem in srčnim kartografskim sistemom ter z večelektrodnim preklopnikom, kar bo dodatno razširilo njeno uporabnost v predkliničnih in raziskovalnih aplikacijah.

OR-33

Spremljanje homogenizacije rastlinskih tkiv obdelanih s pulznimi električnimi polji z metodami NMR

Marko Stručič¹, Madita Kirchner², Damijan Miklavčič¹, Igor Serša³, Matej Kranjc¹, Samo Mahnič-Kalamiza¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²Elea Technology GmbH, Germany

³Inštitut Jožef Stefan, Slovenia

Obdelava s pulznimi električnimi polji (PEF) se že uporablja v prehranski industriji predvsem v predelavi gomoljev krompirja. Na drugih rastlinskih živilih pa je njena uporaba še vedno omejena, deloma tudi zaradi pomanjkanja znanja o odzivu različnih rastlinskih tkiv na PEF tehnologijo in njenem vplivu na nadaljnje procesiranje vzorcev. Zaradi pomanjkljivega razumevanja na tkiva v živilih s heterogeno strukturo smo v naši študiji raziskali njihov odziv na tovrstno obdelavo. Za vzorce smo izbrali živila tako homogene kot heterogene strukture. Pri eksperimentu smo uporabili električne pulze, ki so v rabi tudi v prehranski industriji, tj. Dovajali smo od 10 do 30 pravokotnih pulzov v trajanju posamičnega pulza 10 μ s pri ponavljalni frekvenci 10 s⁻¹ ter električnem poljem 1 kV/cm in 3 kV/cm. Za spremljanje strukturnih sprememb smo uporabili magnetnoresonančno sekvenco T2 kartiranja (8 odmevov, TE = 12, TR = 2 s). Rezultati so pokazali, da se posamezna tkiva heterogenih rastlinskih živil odzivajo različno na PEF obdelavo, kar nakazuje, da različne skupine rastlinskih živil za učinkovito obdelavo potrebujejo prilagojene PEF parametre.

OR-34

Skeletnomišična anizotropija iz raznolikih perspektiv ex vivo in in silico

Rok Šmerc¹, Marko Stručič¹, Matej Kranjc¹, Igor Serša², Damijan Miklavčič¹, Samo Mahnič-Kalamiza¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²Inštitut Jožef Stefan, Slovenia

Skeletne mišice izkazujejo izrazito anizotropne električne lastnosti, ki so posledica usmerjene struk-

ture njihovih vlaken. V tej raziskavi smo združili numerično modeliranje in eksperimentalne metode z namenom preučevanja anizotropnih lastnosti skeletnih mišic. Razvili smo anatomsko natančen numerični model skeletne mišice, ki upošteva geometrijo mišičnih vlaken in njih električne lastnosti. Model smo eksperimentalno potrdili s slikanjem tokovne gostote in meritvami električne impedance na ex vivo mišičnem tkivu. Ti metodi omogočata vpogled v razporeditev toka znotraj tkiva in preučevanje električnih lastnosti tkiva v različnih smereh glede na usmeritev vlaken. Rezultati tako modela kot ex vivo poskusov potrjujejo, da je anizotropija posledica kombinacije mišične strukture in lastnosti celičnih membran, ter da se ohranja tudi po tem, ko tkivo že prične odmirati. Izsledki raziskave prispevajo k boljšemu razumevanju električnih lastnosti mišic in razširjajo naše vedenje pomembno za aplikacije elektroporacije na/v tkivih tako v biomedicini, kot tudi v živilski industriji.

OR-35

Uporaba strojnega učenja za analizo odziva kardiomiocitov na visokonapetostne električne pulze

Tina Turk, Vid Jan, Damijan Miklavčič, Lea Rems
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Visokonapetostni električni pulzi povzročijo permeabilizacijo celičnih membran (elektroporacijo). V tej študiji proučujemo vpliv različnih pulznih protokolov (8×100 μ s, 8×25×2-2-2-2 μ s, 8×40×200 ns) na akcijske potenciale in kalcijeve signale v izoliranih podganjih kardiomiocitih. Signale zajemamo s sistemom IonOptix, kjer celice vzbujaemo s protokolom, ki posnema srčni utrip, jih izpostavimo visokonapetostnim elektroporacijskim pulzom in ponovno stimuliramo minuto po elektroporacijskih pulzih. Klasifikacijo signalov naredimo na podlagi njihove oblike v intervalu med dovajanjem visokonapetostnih pulzov, saj elektroporacija spremeni obliko signalov napram klasični elektrostimulaciji. Modele strojnega učenja (metoda podpornih vektorjev, naključni gozdovi itd.) nadzorovano učimo na značilkah izračunanih iz signalov enega pulznega protokola in testiramo na značilkah drugega, s čimer ocenimo, ali se odzivi razlikujejo glede na uporabljeni protokol in ali se vzorci, značilni za elektroporacijo, ohranijo. Rezultati kažejo, da so kalcijevi signali bolj informativni za razvrščanje kot akcijski potenciali. Hkrati kažejo, da se odzivi po 200 ns pulznem protokolu nekoliko razlikujejo od tistih po mikrosekundnih pulznih protokolih.

OR-36

Električni pulzi in naprave v srcu

David Žižek

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenia

Motnje srčnega ritma oz. aritmije so ena najbolj pogostih srčno-žilnih bolezni. Temeljno zdravljenje simptomatskih bradikardij predstavlja vstavev srčnega spodbujevalnika (PM), pri preprečevanju prekatnih motenj ritma pa so indicirani vsadni kardioverter defibrilatorji (ICD). Vsadne naprave imajo pomembno vlogo tudi pri zdravljenju srčnega popuščanja, ki je posledica neusklajenega bitja srca, saj resinhronizacijski dvo-prekatni spodbujevalnik (CRT) omogoča pomembno izboljšanje srčne funkcije. Razvoj tehnologije v zadnjem času omogoča tudi vstavitev brezžičnih spodbujevalnikov, podkožnih defibrilatorjev (S-ICD) in spodbujanje prevodnega sistema (CSP). V bližnji prihodnosti lahko pričakujemo predvsem razvoj na področju razvoja elektrod in katetrov, ki bi olajšali spodbujanje prevodnega sistema in integracijo z brezžično in defibrilacijsko tehnologijo. V nekoliko daljnji prihodnosti pa si lahko obetamo injektibilne oblike elektrod in defibrilatorjev. Razvoj poteka tudi na področju regenerativnih oblik zdravljenja prevodnih motenj.

OR-37

Analiza negotovosti numeričnih modelov elektroporacije z vidika načrtovanja zdravljenja

Helena Cindrič

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenia

Numerični modeli predstavljajo osnovo za računalniško podprto načrtovanje zdravljenja terapij na osnovi elektroporacije. Ti modeli vključujejo številne parametre z različnimi stopnjami negotovosti. Negotovost izvira predvsem iz variabilnosti električnih lastnosti različnih tkiv in spremembe teh lastnosti zaradi elektroporacije (npr. povečanje prevodnosti). Pri modelih, ki jih uporabljamo za načrtovanje zdravljenja, negotovosti izvirajo tudi iz postavitve elektrod (napake glede na predviden načrt) ter variacij v pragovih elektroporacije in sestavi tkiva. Vse negotovosti se odražajo v negotovosti rezultatov modela, npr. v pokritju tumorja z zadostnim električnim poljem. Z metodami za analizo negotovosti lahko ocenimo občutljivost modela na negotovosti in s tem robustnost načrta zdravljenja. Cilj je prepoznati ključne dejavnike, ki vplivajo na (ne)uspeh zdravljenja, ter določiti ukrepe za zagotavljanje zadostne robustnosti numeričnih modelov pri načrtovanju. V tem prispevku je predstavljena metodologija in preliminarni rezultati analize negotovosti modelov, ki jih uporabljamo za načrtovanje zdravljenja globoko ležečih tumorjev z elektrokemo-

terapijo in z ireverzibilno elektroporacijo.

P O V Z E T K I
P O S T E R
P R E Z E N T A C I J

Poster sekcija

Odmor za kavo in ogled posterjev

14. marec, 10:30 - 11:00

14. marec, 16:00 - 16:30

15. marec, 10:45 - 11:15

PO-01

Zasnova raziskav genskega elektroprenosa nukleinskih kislin v srčnomišične celice in rezine srčnega tkiva

Jernej Jurič, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Genska terapija se je na temelju uspehov v zadnjih desetletjih, zlasti pri zdravljenju raka in dednih boleznih, utrdila kot zanesljiva terapevtska strategija. Ključni tehnični vidik genske terapije je uspešen vnos molekulskega tovora v celice oziroma na izbrano mesto v tkivu. V zadnjih letih si genski elektroprenos (GET), kot potencialna alternativa transfekciji z virusi in nanodelci, pospešeno utira pot v raziskave srčno-žilnih boleznih. Temelji na pojavu elektroporacije, kjer v celični membrani, ki je izpostavljena električnemu polju, pride do strukturnih sprememb in se poveča njena prepustnost, posledično pa je omogočeno prehajanje molekulskega tovora v znotrajcelični prostor.

Delo predstavlja zasnovo raziskav v okviru doktorskega študija, s katerimi želimo poglobiti razumevanje mehanizmov na elektroporaciji temelječega genskega elektroprenosa v srčnomišične celice in rezine srčnega tkiva. Hkrati želimo prispevati k oblikovanju in nadgradnji protokolov za transfekcijo celic in tkivnih kultur ter opredeliti prednosti in omejitve elektroprenosa na področju srčno-žilnih boleznih.

PO-02

Spremljanje napredovanja mišjega modela raka debelega črevesa MC38 in odziva na zdravljenje s hiperspektralnim slikanjem

Tim Božič¹, Tadej Tomanič², Črt Keber², Boštjan Markelc¹, Simona Kranjc Brezar¹, Matija Milanič², Gregor Serša¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

²Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko in fiziko, Slovenija

Hiperspektralno slikanje (HSI) združuje slikanje in spektroskopijo v ultravijoličnem, vidnem in bližnjem infrardečem spektru, kar omogoča zaznavo sprememb v absorpciji in sipanju svetlobe in s tem razlikovanje tumorjev od zdravega tkiva. V študiji smo s HSI spremljali mišji tumorski model raka debelega črevesa MC38 pred terapijo, po radioterapiji

(RT) ali elektrokemoterapiji z bleomicinom (ECT BLM).

Pred terapijo imajo tumorji nižjo odbojnost kot zdrava tkiva, kar nakazuje višji krvni volumen in oksigenacijo. Medtem ko RT ne povzroči takojšnjih sprememb, ECT BLM po aplikaciji električnih pulzov sproži začasno vazokonstrikcijo (angl. vascular lock). Pri tem postane kri močno deoksigenirana, kar se odraža v spektralnem območju 500–600 nm. Tumorji z delnim odgovorom na RT kažejo primerljive spektralne lastnosti na 8. in 22. dan, kar nakazuje na stabilen, a nepopoln terapevtski učinek. Pri popolnem odgovoru na RT so spektri po nekaj tednih podobni kot pri zdravemu tkivu. Podobno kot pri RT se po ECT BLM spekter po 30 dneh v območju zdravljenega tumorja prav tako normalizira na vrednosti zdravega tkiva, vendar je razlika v prisotnosti izrazitejše fibroze, ki se odraža v povečani oksigenaciji in sipanju nad 650 nm zaradi brazgotinjenja.

Naša študija potrjuje, da ima HSI potencial v raziskavah raka.

PO-03

Modeliranje in eksperimentalno potrjevanje elektrotransfekcije genov v kolagenu

Tina Cimperman, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

V raziskavi se osredotočam na optimizacijo genske elektrotransfekcije v 3D tkivnih modelih, predvsem v kolagenu, za izboljšanje prenosa genov in celičnega odziva. Cilj je razviti eksperimentalni in teoretični pristop za optimizacijo elektroporacije, ki omogoča vnos DNK ali RNK v celice s pomočjo električnega polja. V prvi fazi je cilj vzpostaviti sistem z induciranimi pluripotentnimi matičnimi celicami in njihovo diferenciacijo v kardiomiocite. V drugi fazi bom analizirala območja reverzibilne, ireverzibilne elektroporacije in genske elektrotransfekcije s strojnimi učenjem in obdelavo slik. Tretja in četrta faza vključujeta razvoj in eksperimentalno validacijo teoretičnega modela migracije DNK v kolagenu, sledita pa tudi optimizacija parametrov in prenos modela na srčne tkivne rezine. Pričakovani prispevki k znanosti vključujejo razvoj modelov za napovedovanje elektroporacije, izboljšanje strategije elektrotransfekcije ter prenos rezultatov v regenerativno medicino.

PO-04

Preskušanje plazmidov za izražanje toksinov namenjenih cepljenju proti raku

Maja Cvetanoska, Urška Kamensšek

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

V naši raziskavi razvijamo izviren pristop za zdravljenje raka, v katerem izkoriščamo gensko informacijo za bakterijske toksine za pripravo plazmidov z namenom aktivacije imunskega odziva proti tumorskim antigenom. Zaradi omejitev predhodnih metod na osnovi bakterijskih toksinov, razvijamo plazmide, ki nosijo zapis za sekretorno obliko toksinov. Ti toksini se bi po transfekciji izločali iz tumorskih celic, kar bi omogočilo učinkovitejše delovanje na širše območje tumorja. Namen raziskave je izbira kandidatskih genov za toksine in ustreznega sekrecijskega signala za izboljšano sekrecijo in izražanje.

Do sedaj smo pripravili seznam kandidatnih genov za toksine ter sekrecijske signale. Izbrali smo 8 najprimernejših toksinov in 2 sekrecijska signala. Odločili smo se za sekrecijski signal gena za perforin 1 in interleukin 2. Za preverjanje sekrecijskih signalov smo pripravili reporterska plazmida, ki vsebujejo zapis za zeleni fluorescenčni protein (GFP), kar omogoča primerjavo med sekrecijskima signaloma s sledenjem fluorescence celic in medija.

Na podlagi rezultatov bomo izbrali najprimernejši sekrecijski signal, ki ga bomo uporabljali za nadaljnje plazmide za izražanje toksinov.

PO-05

Vpliv elektroporacije na sproščanje citokinov iz Jurkat E6.1 celic

Zala Vidic, Damijan Miklavčič

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Genski elektroprenos je nevirusna metoda genskega inženiringa, s katero lahko sprožimo izražanje specifičnih receptorjev na površini imunskih celic. V ta namen so celice imunskega sistema običajno najprej aktivirane, aktivaciji pa sledi transfekcija celic. Ob elektroporaciji pride do porasta znotrajcelične koncentracije kalcijevih ionov. Ker je kalcij močno vpleten v signalne poti aktivacije imunskih celic, predvidevamo, da bi lahko z elektroporacijo vplivali na nivo sproščanja citokinov. Dokazano je namreč že bilo, da lahko z elektroporacijo sprožimo izražanje površinskih markerjev aktivacije imunskih celic. Jurkat E6.1 celice smo aktivirali z ionomycinom/PMA in jih hkrati oz. po 24 h izpostavili električnemu polju ($8 \times 100 \mu\text{s}$, 1 Hz, 0.75 kV/cm), ki zagotavlja vsaj 70 % permeabilizacijo in hkrati 90 % preživetje. Po 6, 24 in 48 urah od začetka aktivacije smo z LUMIT imunskim testom spremljali nivo sproščanja citokinov. Trend sproščanja je podoben tako za IL-2 kot tudi IFN- γ in nakazuje možnost vpliva elektroporacije na sproščanje citokinov.

PO-06

Sinergistično delovanje DEBIO 1143 in elektrokemoterapije s cisplatinom na mišjih celičnih linijah ploščatoceličnega karcinoma ustnega žrela

Veronika Škrjanc, Tanja Jesenko, Maja Čemažar, Gregor Serša, Katarina Žnidar

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Ploščatocelični karcinom glave in vratu ostaja pomemben zdravstveni problem po vsem svetu zaradi odpornosti na konvencionalne terapije in izzivov, povezanih z dostopnostjo tumorja. Pojavnost raka v področju ustnega žrela je poleg kajenja in pitja alkohola povezana z okužbo s humanim papilomavirusom (HPV). Glavni cilj študije je bil oceniti terapevtski potencial antagonista inhibitorjev apoptoze DEBIO 1143 v kombinaciji z elektrokemoterapijo z uporabo cisplatina (CDDP) ali bleomicina (BLM) na HPV-negativni in HPV-pozitivni mišji celični liniji ploščatoceličnega karcinoma ustnega žrela (MOC1 in MOC1-HPV). DEBIO 1143 je znatno povečal citotoksične učinke elektrokemoterapije le z uporabo CDDP, kar kaže na synergistično delovanje obeh terapij. Študija nakazuje, da lahko DEBIO 1143 poveča citotoksične učinke elektrokemoterapije in odpira možnosti dodatnega raziskovanja mehanizmov sočasnega delovanja obeh terapij.

PO-07

Primerjava velikosti in količine izločenih zunajceličnih veziklov po elektroporaciji z nanosekundnimi in mikrosekundnimi električnimi pulzi

Urša Primožič¹, Tjaša Potočnik¹, Caroline Ladurantie², Jelena Kolosnjaj Tabi², Marie-Pierre Rols², Alenka Maček Lebar¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za Elektrotehniko, Slovenija

²Institute of Pharmacology and Structural Biology, France

Zunajcelični vezikli (ZV) so majhne, s fosfolipidno membrano obdane strukture, ki jih sproščajo celice za medcelično signaliziranje in komunikacijo. Celice med in po elektroporaciji sproščajo ZV kot odgovor na povzročni stres. Z metodo sledenja nanodelcem smo določili koncentracijo in velikost izločenih ZV po elektroporaciji celic CHO, ki so bile izpostavljene dvema protokoloma električnih pulzov: električnim pulzom trajanja 4 ns ($N = 500$ do 4000, $f = 500$ Hz, $E = 60$ kV/cm, št. meritev: 77) in električnim pulzom trajanja 100 μs ($N = 8$, $f = 1$ Hz, $E = 1$ do 2 kV/cm, št. meritev: 91). Podatke smo statistično analizirali s programi Orange in Matlab. Rezultati analize poskusov kažejo, da so ZV, ki se sproščajo po elektroporaciji z nanosekundnimi pulzi

($\mu = 88,12 \text{ nm}$), manjši kot v primeru elektroporacije z mikrosekundnimi pulzi ($\mu = 116,70 \text{ nm}$). Poleg tega lahko opazimo tudi, da se po elektroporaciji z nanosekundnimi pulzi sprošča občutno manj ZV, kot po elektroporaciji z mikrosekundnimi pulzi.

PO-08

Elektroporacija kot dostavni sistem trans-pomnožujočih mRNA v tumorje

Jaka Vrevc Zlajpah, Maja Čemažar, Gregor Serša, Katja Uršič Valentinuzzi

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Molekule mRNA sodijo med najsodobnejše terapevtske pristope v onkologiji. Odlikuje jih hitro in visoko izražanje proteinov in odsotnost insercijske mutageneze. Pomanjkljivost tehnologije, ki upočasnuje prehod v klinično prakso, je kratkotrajno izražanje proteinov, ki zahteva ponavljajoče odmerke. Zasnovali smo trans-pomnožujoči sistem mRNA (taRNA) za gensko terapijo raka, katerega cilj je povečati in podaljšati izražanje zapisanih proteinov. Sistem taRNA sestavljata dve mRNA: transgen z zapisom za reporterski protein (trRNA) in alfavirusno replikazo (nrRNA-REPL), ki pomnožuje trRNA. Selektivnost pomnoževanja trRNA in s tem varnost ter univerzalnost sistema smo zagotovili z načrtovanjem prepoznavnih zaporedij za replikazo v neprevedenih regijah trRNA, ki so v konstrukt nrRNA-REPL odsotne. Med nevirusnimi dostavnimi sistemi nukleinskih kislin se je kot varna in učinkovita izkazala elektroporacija ali genski elektroprenos (GET). Učinkovitost transfekcije GET sistema golih taRNA in replikacije trRNA bomo preverjali na ravni in vitro v tumorskih in netumorskih celicah ter na modelu mišjega melanoma B16-F10 in vivo.

PO-09

Karakterizacija izoliranih srčnomišičnih celic za raziskave elektroporacije

Klara Bulc Rozman, Vid Jan, Jernej Jurič, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Srčnomišične celice, imenovane tudi kardiomiociti, so odgovorne za krčenje srca in omogočajo črpanje krvi po telesu. Osnovna enota mišičnega krčenja je sarkomera, ki jo poleg aktina in miozina gradijo še podporni elementi. Eden izmed njih je alfa-aktinin, ki povezuje aktinske filamente v Z-diskih in zagotavlja stabilnost in pravilno poravnavo mišičnih vlaken med krčenjem. Alfa-aktinin je zato uporaben kot marker za kardiomiocite in kot merilo skrčenosti sarkomer. Z imunofluorescenčnim barvanjem alfa-aktinina bomo preverjali čistost izo-

lacije neonatalnih kultur podganjih ventrikularnih kardiomiocitov, ki jih bomo uporabili pri raziskavah genskega elektroprenosa nukleinskih kislin z elektroporacijo. S spremljanjem prisotnosti alfa-aktinina v celicah bomo tudi ovrednotili uspešnost reprogramiranja srčnih fibroblastov v kardiomiocite izzvanega z genskim elektroprenosom kombinacije mikroRNA molekul. Hkrati bomo proučevali poškodbe sveže izoliranih odraslih podganjih ventrikularnih kardiomiocitov po elektroporaciji. V kombinaciji z barvanjem aktina bomo pridobili tudi dodatne podatke o spremembi znotrajcelične organizacije citoskeleta po elektroporaciji.

PO-10

Karakterizacija celične smrti po elektrokemoterapiji

Lara Snoj, Gregor Serša, Maja Čemažar, Boštjan Markelc

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Elektrokemoterapija (ECT) je lokalna ablativna tehnika, ki z uporabo električnih pulzov poveča vnos citostatikov kot so bleomicin (BLM), cisplatin (CDDP) in oksaliplatin (OXA) v celice ter tako poveča njihovo terapevtsko učinkovitost. Posledično, tumorske celice umrejo; vrsta njihove smrti pa pomembno vpliva na aktivacijo proti-tumorskega imunskega odziva. Raziskave so že pokazale, da ECT lahko inducira imunogeno celično smrt (ICD) in povzroči sproščanje različnih molekul, ki jih imenujemo »s poškodbo povezani molekularski vzorci, oz. molekule DAMP – ang. damage-associated molecular patterns«. Časovni potek njihovega sproščanja pa še ni natančno poznan. Da bi v celoti izkoristili potencial z ECT inducirane ICD, je potrebno najprej natančno opredeliti tip in časovni potek celične smrti ter sproščanje in interakcije DAMP za vsak citostatik posebej. Za podrobno opredelitev različnih tipov celične smrti bomo v projektu uporabili kombinacijo najnovejših, visoko zmogljivih metod RNA sekvenciranja, vključno s prostorsko transkriptomiko, s CRISPR-Cas9 sistemom pripravljenih celičnih linij, večbarvnim imuno-fluorescenčnim barvanjem in pretočno citometrijo tako na in vitro kot in vivo nivoju.

PO-11

Zasnova kompleksnega lipidnega dvosloja za proučevanje elektroporacije celične membrane z atomističnimi simulacijami molekularne dinamike

Jan Čagalj, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Simulacije molekularne dinamike (MD) so se

uveljavile kot pomembno orodje za proučevanje molekularnih mehanizmov elektroporacije, saj omogočajo napoved gibanja atomov in molekul v opazovanem sistemu. Nedavna študija elektroporacije z grobozrnatimi MD simulacijami na membranah, sestavljenih iz več kot 60 vrst lipidov, ki posnemajo kompleksno sestavo celičnih membran sesalčjih celic, je pokazala, da električno polje preferenčno ustvarja pore v lipidnih domenah, obogatenih z večkrat nenasičenimi lipidi. Na podlagi teh ugotovitev smo v tej raziskavi zasnovali atomistični model kompleksnega lipidnega dvosloja, ki predstavlja lipidno domeno celične membrane, najbolj dovzetno za nastanek por. Ta model bomo uporabili za primerjavo elektroporacije lipidnih dvoslojev in denaturacije ionskih kanalov. Rezultati te primerjave bodo omogočili globlji vpogled v verjetnost poškodb ionskih kanalov v celični membrani med elektroporacijo.

PO-12

Genski elektroprenos mRNA z zapisom za Interlevkin-12

Ajda Medved¹, Maja Čemažar¹, Urša Lampreht Tratar¹, Matjaž Peterka², Urban Bezeljak³, Tjaša Marušič²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

²Cobik, Slovenia

³Sferogen, Slovenia

Genska terapija na osnovi mRNA je trenutna alternativa terapiji na osnovi plazmidne DNA, saj imajo mRNA molekule v nasprotju s plazmidno DNA razmeroma visoko učinkovitost transfekcije, nizko toksičnost in nizko tveganje z integracijo v genom. Zaradi dovzetnosti za hidrolitsko razgradnjo so veljale za preveč nestabilne, da bi jih lahko uporabili kot terapevtske molekule. Stabilnost molekul, ki je zelo pomembna za nadzor izražanja genov, je mogoče izboljšati z več različnimi kemičnimi modifikacijami, kot so dodatne metilne skupine na 5' koncu, ki jih poimenujemo kape, optimizacija zaporedja in podaljševanje adenozijskega repa (polyA). Zato smo zasnovali terapevtsko molekulo mRNA, ki kodira Interlevkin 12 (mRIL12) s podaljšanim repom polyA (150 adenzinov) in a.) N7-metil gvanozinom, povezanim z nukleotidom 5' prek trifosfatne povezave 5' na 5', ki se imenuje Cap 0 (mRIL12 Cap0) in b.) z dodatnim metiliranjem na 2' O koncu začetnega nukleotida Cap 1 (mRIL12 Cap 1) s katerima smo preverili protitumorsko učinkovitost v kombinaciji z genskim elektroprenosom na tumorskem modelu melanoma in kolorektalnega karcinoma.

PO-13

Večkratni akcijski potenciali in kompleksen odziv Ca²⁺ pri vzdražnih S-HEK celicah

Tina Batista Napotnik, Anja Blažič, Vid Jan, Lea Rems

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

Kot enostaven model vzdražnih celic za in vitro raziskave vplivov elektroporacije na vzdražnost uporabljamo genetsko spremenjene S-HEK in NS-HEK celice. S-HEK izražajo minimalen komplekment natrijevih in kalijevih kanalčkov, ki omogoča vzdražnost, njihova nevzdražna različica NS-HEK pa izraža le natrijeve kanalčke. Pri proučevanju vplivov elektroporacije na vzdražnost smo pri S-HEK celicah opazili dva nepričakovana pojava: 1. večkratne akcijske potenciale (AP) kot odgovor na en električni pulz ter spontano proženje AP, ter 2. kompleksen odziv znotrajceličnega Ca²⁺ (prvem dvigu sledi ojačan drugi dvig Ca²⁺), ki ga pri nevzdražnih NS-HEK celicah nikoli nismo zasledili. Z uporabo fluorescenčne mikroskopije ter inhibitorjev ionskih kanalčkov ter virov kalcija (zunaj in znotraj celic) smo raziskali mehanizme teh dveh pojavov. Z uporabo tehnik molekularne biologije smo raziskali razlike v izražanju različnih ionskih kanalčkov in presledkovnih stikov med S-HEK in NS-HEK celicami. Naši preliminarni rezultati, tako optični kot molekularni, nakazujejo, da so pri obeh pojavih vpleteni presledkovni stiki.

PO-14

Kombinacija elektrokemoterapije in genskega elektroprenosa IL-12 za zdravljenje mastocitoma na nosni sluznici pri psu z uporabo bipolarne elektrode

Urša Lampreht Tratar¹, Maja Čemažar¹, Gregor Serša¹, Nataša Tozon²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

²Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta, Slovenija

Elektrokemoterapija (ECT) je uveljavljena metoda zdravljenja v veterinarski onkologiji, predvsem pri psih in mačkah. Pri zdravljenju tumorjev na anatomskih lokacijah, ki otežujejo dostop, kot so nosne votline, je uporaba enojnih igelnih bipolarnih elektrod pogosto nujna. V predstavljeni študiji smo zdravili psa z mastocitomom v nosni votlini. Tumor je meril 2.0 cm v premeru in je bil patohistološko ocenjen kot tumor nizke stopnje malignosti s sistemskim napredovanjem v sentinelno bezgavko, ki je bila histološko ocenjena kot predmetastatska. Poleg sistemskega zdravljenja z zaviralci tirozin kinaz (masitinib), je zdravljenje vključevalo enkratni poseg, pri katerem smo intratumoralno aplicirali cisplatin (1 mg/cm³) in plazmid pORFcaIL-12-ORT

(2mg), ter nato aplicirali električne pulze (8 pulzov, 1300 V/cm, 100 us, 5kHz). Postopek je bil izveden v anesteziji. Dva meseca po terapiji tumorska masa ni bila več vidna, kar smo potrdili z odvzemom tkivnih biopsij 2 in 6 mesecev po terapiji. Rezultati kažejo, da uporaba enojnih igelnih bipolarnih elektrod omogoča učinkovito uporabo ECT tudi pri tumorjih na težko dostopnih mestih, kar širi možnosti uporabe te metode v veterinarski onkologiji.

PO-15

Ponovna vzdražnost podganjih kardiomiocitov po izpostavitvi elektroporacijskim pulzom in vitro

Vid Jan¹, Tina Turk¹, Jernej Jurič¹, Marko Stručič¹, Matej Reberšek¹, Martina Perše², Lea Rems¹, Damijan Miklavčič¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Slovenija

Prvi raziskovalci in uporabniki ablacije s pulzirajočim električnim poljem (PFA) za zdravljenje atrijske fibrilacije so opazili, da PFA povzroči skoraj takojšnje utišanje lokalnih znotrarsrčnih elektrogramov (iEGM). Pri tradicionalnih metodah srčne ablacije se elektrofiziologi zanašajo na iEGM-e in utišanje iEGM-ov velja za jasen znak ablacije tkiva. Zdi se, da so elektrofiziologi, ki uporabljajo PFA, zdaj ostali brez vodenja. V nedavni študiji so pokazali, da se po hitrem izginotju iEGM-ov opazi nekaj okrevanja in da lahko z unipolarnimi iEGM-i že nekaj minut po PFA razločimo med uspešno in neuspešno izvedenimi lezijami.

V podganjih kardiomiocitih smo proučili vplive elektroporacije (EP) na dolgoročno vzdražnosti srčnih celic. Celice smo izpostavili EP z različnimi oblikami pulzov, po minuti odmora pa jih nato kontinuirno stimulirali 20 min. Opazili smo, da delež celic, ki je nevzdražen 1 minuto po EP, postane vzdražen ob kasnejši časovni točki in doseže vrh med 5 in 10 minutami po EP.

Pokazali smo, da je lahko utišanje vzdražnosti srčnih celic, ki ga povzroči EP, zelo kratkotrajen pojav, kar se ujema z nedavnimi rezultati, pridobljenimi v kliničnih študijah na živalih.

PO-16

Vzpostavitev in vitro in in vivo modelov osteosarkoma za vrednotenje protitumorske učinkovitosti elektrokemoterapije

Sasa Kupcic, Urša Lamprecht Tratar, Urška Kamenšek, Maja Čemažar

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Osteosarkom (OS) je eden najpogostejših rakov kosti pri ljudeh. V zadnjih 50 letih pri zdravlje-

nju OS ni prišlo do korenitih sprememb. Primarno zdravljenje vključuje amputacijo ter kemoterapijo. Za oceno primernosti elektrokemoterapije za zdravljenje OS smo morali najprej vzpostaviti napovedni model bolezni. Zato smo razvili 2D in 3D celične modele iz mišje OS celične linije K7M2 in ortotopični mišji model in vivo s celično linijo K7M2-luc, ki izraža luciferazo. Za razvoj 3D sferoidov smo uporabili različno število nasajenih celic in jih različno časa gojili v rotacijskem inkubatorju Clinostar®, nato smo z različnimi metodami izbrali primerne pogoje kultivacije sferoida za nadaljnje študije. Za vzpostavitev in vivo modela smo celično linijo K7M2 transducirali z genom za luciferazo, nato smo celice inokulirali v proksimalni del golenice in rast tumorjev enkrat tedensko spremljali s slikanjem luminescence. Vzpostavitev in rast tumorja je trajala 6 tednov, po zaznavi lize kosti in značilnih kliničnih znakov pa je sledila evtanazija. V sklopu te študije smo uspešno vzpostavili 2D, 3D in in vivo modele potrebne za nadaljnje študije uporabnosti elektrokemoterapije za zdravljenje OS.

PO-17

Numerical Modeling of the Relationship Between Intracardiac Electrograms and Lesion Size

Lana Balentovič¹, Damijan Miklavčič¹, Jernej Štublar², Tomaž Jarm¹, Lea Rems¹, Peter Lombergar¹

¹Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Slovenija

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

Pulsed field ablation (PFA) is an effective technique for cardiac ablation based on irreversible electroporation. Achieving durable transmural lesion is a key for successful pulmonary vein isolation; however, the operators currently have no direct feedback on effectiveness of the treatment. Recently, intracardiac electrograms (iEGM) for determining the lesion size and transmural to guide PFA procedures were suggested.

The objective of this work was to explore the relationship between iEGM signals, lesion size, and transmural by using a simple 2D numerical model of cardiac tissue. A set of coupled differential equations was employed to model action potential (AP) and its propagation. Lesions of varying sizes were introduced as areas where AP propagation is absent. Preliminary results show a decrease in R-peak of bipolar iEGM proportional to the lesion size, which is consistent with in vivo observations.

Vpliv obsevanja na tumorske endotelijske celice

Iva Šantek, Tim Božič, Gregor Serša, Boštjan Markelc

Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenia

Zaradi nenormalnega tumorskega žilja v tumorju nastajajo hipoksična območja, odporna na radioterapijo (RT). Obsevanje (IR) deluje na rakave celice in tumorsko mikrookolje, vključno s tumorskimi žilami. IR lahko povzroči normalizacijo žil, apoptozo tumorskih endotelijskih celic (TEC) ter njihovo aktivacijo, kar lahko zmanjša hipoksičnost tumorjev in poveča infiltracijo imunskih celic. V naši raziskavi raziskujemo vpliv IR na tumorsko žilje in TEC. IR človeških in mišjih endotelijskih celic zmanjša njihovo proliferacijo. Transkriptomska analiza obsevanih človeških endotelijskih celic HUVEC in TEC izoliranih iz mišjih karcinomov MC38 ter prostorska transkriptomska analiza karcinomov CT26 sta pokazali povečano aktivacijo imunskih in endotelijskih celic ter zmanjšano izražanje genov, ki uravnavajo celični cikel. In vitro ter in vivo rezultate smo potrdili na biopsijskih vzorcih tumorjev, odvzetih pred RT, ter vzorcih tumorjev iz resekcije rektuma po predoperativni RT. Odziv EC na IR določamo tudi na modelu žilja na čipu. Pokazali smo, da IR zavira rast in preživetje EC ter vpliva na njihov transkriptom, kar vodi do aktivacije TEC in s tem do aktivacije protitumorskega imunskega odziva.

INDEKS AVTORJEV

Terricabras, Maria 25,

B

Balentović, Lana 35,
Barry, Jennifer 25, 26, 25,
Batista Napotnik, Tina 34,
Bezeljak, Urban 34,
Blažič, Anja 17, 34,
Božič, Tim 36, 31, 13, 13,
Buček, Simon 15,
Bulc Rozman, Klara 33,

C

Caf, Maja 15,
Cimperman, Tina 31,
Cindrič, Helena 28,
Coulombe, Nicolas 25, 25, 26,
Cvetanoska, Maja 13, 31,

Č

Čagalj, Jan 33,
Čemažar, Maja 13, 33, 23, 23, 16,
14, 34, 13, 35, 21, 17, 21, 32, 16,
34, 15, 33, 22, 17, 13,

D

Dežman, Rok 21,

E

Escartin, Terenz 25, 26, 25,

G

Gasljevic, Gorana 14,
Grašič Kuhar, Cvetka 17,
Gros, Neža 23,
Grošelj, Aleš 21, 14,
Grošelj, Aleš 23,

H

Haberl Meglič, Saša 15,
Hadžialjević, Benjamin 23,
Heranney, Chloe 15,
Hudoklin, Samo 15,

I

Ihan, Alojz 14,

J

Jamšek, Črt 22, 14,
Jan, Vid 33, 35, 34, 27,
Jan, Matevž 24,
Jan, Matevž 25,
Jarm, Tomaž 25, 35, 25, 26, 25,
Jesenko, Tanja 32, 13, 16, 17, 14,
17,
Jurič, Jernej 31, 35, 33,

K

Kamenšek, Urška 35, 31, 14, 13,
15,
Keber, Črt 31,
Kirchhof, Nicole 25, 25, 26,
Kirchner, Madita 27,
Kloboves Prevodnik, Veronika 17,
Kocijancic, Anja 23,
Kolosnjaj Tabi, Jelena 32,
Komel, Tilen 15,
Kos, Bor 26, 25, 14, 26, 25, 15,
Krahn, Philippa 26, 25, 25,
Kralj, Slavko 15,
Kranjc, Matej 26, 27, 15, 25, 25,
27,
Kranjc Brezar, Simona 17, 15, 13,
13, 31,
Krt, Aljoša 23,
Kuhelj, Dimitrij 21,
Kupcic, Sasa 35, 13,

L

Ladurantie, Caroline 32,
Lampreht Tratar, Urša 14, 13, 34,
34, 17, 35, 16,
Lisec, Barbara 17, 13,
Lombergar, Peter 25, 35, 25, 26,
26,

M

Maček Lebar, Alenka 14, 32,
Mahnič-Kalamiza, Samo 27, 26,
27,
Markelc, Boštjan 13, 13, 33, 17,
14, 31, 13, 36,
Marković, Stefan 14,
Marušič, Tjaša 34,
Mattison, Lars M. 26, 25, 26, 25,
Medved, Ajda 34, 13,
Merlo, Sebastjan 23,
Miceska, Simona 17,
Miklavčič, Damijan 25, 32, 15, 35,
35, 25, 26, 15, 27, 14, 26, 27, 27,
25, 16, 17,
Mikuž, Blaž 26,
Milanič, Matija 31, 23,
Miličević, Sara 22,

O

Omerzel, Maša 17,
Omerzel, Maša 16, 13, 14, 23,

P

Perić, Barbara 22,
PERNAT, Andrej 24,
Perše, Martina 35,
Peterka, Matjaž 34, 14,
Pišljar, Živa 13, 17,
Polajžer, Tamara 15, 17, 14,
Potočnik, Tjaša 14, 32,
Primožič, Urša 32,
Pukl, Miha 23,

R

Reberšek, Matej 26, 35,
Rems, Lea 34, 31, 17, 35, 14, 33,
31, 27, 35, 33,
Rols, Marie-Pierre 32,
Romih, Rok 15,

Š

Šantek, Iva 13, 36, 13,
Ščančar, Janez 14,
Škrjanc, Veronika 32,
Šmerc, Rok 17, 27,
Štabuc, Miha 21,
Štublar, Jernej 26, 25, 25, 35, 25,

S

Serša, Gregor 22, 16, 23, 14, 13,
33, 36, 33, 13, 17, 21, 31, 21, 32,
16, 34, 23, 23, 15,
Serša, Igor 27, 27,
Sigg, Daniel C. 26, 25, 25, 26,
Smrekar, Frenk 14,
Snoj, Lara 13, 33,
Stewart, Mark 25, 25, 26,
Strojan, Primož 14,
Stručić, Marko 27,
Stručić, Marko 27, 35,

T

Terricabras, Maria 25, 26,
Tomanič, Tadej 31,
Tozon, Nataša 16, 34,
Trotovšek, Blaž 23,
Turk, Tina 35, 27,

U

Uršič Valentinuzzi, Katja 13, 15,
33,

V

Verma, Atul 25, 25, 26,
Vidic, Zala 32,
Vivod, Gregor 22,
Vrevc Zlajpah, Jaka 33, 13,

W

Wright, Graham 26, 25, 25,

Ž

Žgalin, Nastja 25,

Živič, Tina 16,

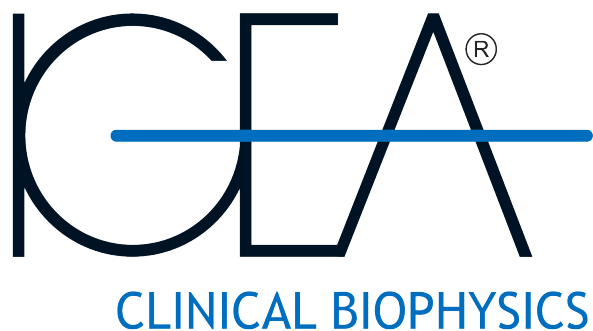
Žižek, David 28,

Žnidar, Katarina 13, 32,

Đ

Đokić, Mihajlo 23,

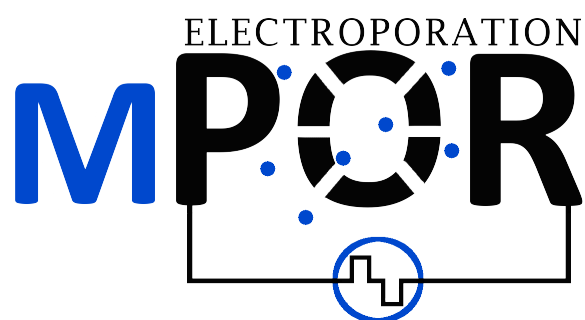
SPONZORJI



SPONZORJI



mediline



omegac



Clean visions.

ZEISS



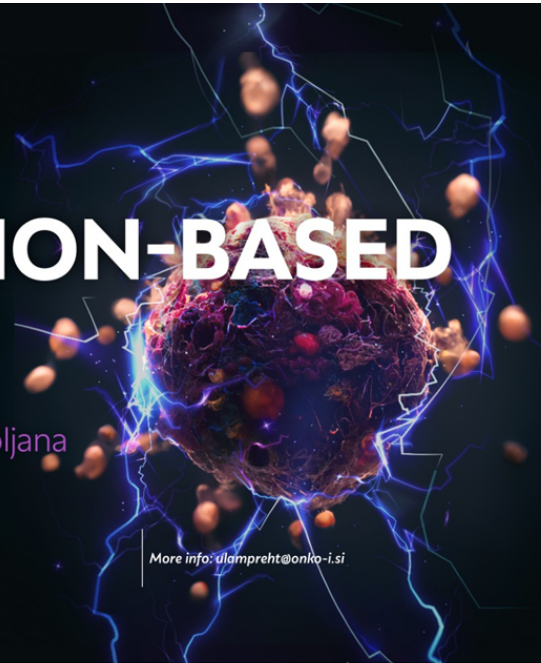
Electroporation-Based Technologies and Treatments

November 10-15, 2025

Ljubljana, Slovenia

International SCIENTIFIC WORKSHOP and POSTGRADUATE COURSE

<http://www.ebtt.org>



 **VF** UNIVERSITY OF LJUBLJANA
Veterinary Faculty

8th Veterinary Workshop on

ELECTROPORATION-BASED TREATMENTS

15-16 April 2025
Veterinary Faculty, Clinic for Small Animals, Ljubljana

Participants receive a certificate of completion of small volume learning and training for the micro-credentials 2 ECTS credits

Registration deadline: 24th March 2025

More info: ulampreht@onko-i.si