

# Med obrambo in dostavo. Odziv zaznavanja DNA po genskemu elektroprenosu

Jesenko T, Omerzel M, Heller LC, Čemažar M

**Izhodišča.** Genska terapija se je uveljavila kot prelomni biomedicinski pristop, ki omogoča nove terapevtske možnosti za številne doslej neozdravljive bolezni z vnosom rekombinantnih nukleinskih kislin v tarčne celice. Med nevirusnimi tehnikami vnosa genov je genski elektroprenos (*angl. gene electrotransfer, GET*) postal ena najpogostejše uporabljenih metod v kliničnih raziskavah. Temelji na uporabi kratkih, visoko intenzivnih električnih impulzov, ki začasno povečajo prepustnost celičnih membran in omogočijo učinkovit prenos plazmidne DNA ali drugih vrst rekombinantnih nukleinskih kislin v različne tipe celic. Poleg vloge pri dostavi genov lahko GET sproži kompleksne celične odzive, saj vnesena DNA interagira z znotrajceličnimi signalnimi potmi za zaznavanje DNA, ki sodelujejo v prirojeni imunosti in vnetju. Ti odzivi lahko vplivajo na terapevtski izid – bodisi z okrepitevijo protitumorske učinkovitosti in imunske aktivacije po cepljenju ali z zmanjšanjem učinkovitosti transfekcije, kadar pride do pretiranega vnetja ali celične smrti. Naši eksperimentalni izsledki v tumorskih, mišičnih in kožnih modelih so pokazali, da lahko tudi nekodirajoča plazmidna DNA, dostavljena z GET, sproži lokalno imunsko stimulacijo in tkivno specifično vnetno signalizacijo, kar nakazuje, da vnesena DNA sama prispeva k terapevtski učinkovitosti.

**Zaključki.** Dvojna narava celičnih odzivov po GET plazmidne DNA predstavlja hkrati priložnost in izziv. Nadzorovano aktivacijo prirojene imunosti lahko izkoristimo za okrepitev protitumorskega učinka ali imunske stimulacije po cepljenju, medtem ko lahko pretirani odzivi ovirajo delovanje tistih učinkovin, kjer sta ključni preživetje celic in dolgotrajna izražanja gena. Razumevanje teh mehanizmov omogoča racionalno optimizacijo parametrov GET in zasnove plazmidnih vektorjev, da bi se v celoti izkoristil adjuvantni učinek ali zmanjšal nezaželeni učinek zaznavanja DNA po GET, glede na želeno uporabo.