

## (intervju) Zdravljenje težkih bolezni z elektriko

Čas branja: 6 min

14.10.2021 20:00

Pogovarjali smo se z Leo Rems, raziskovalko elektroporacije, vpliva električnih pulzov na celice

SMILJA ŠTRAVS



»Z električnimi pulzi lahko pregrado med notranjim in zunanjim svetom celice začasno oslabimo, ravno toliko, da nam omogoči vnos različnih učinkovin oziroma zdravil, ki celične membrane sicer ne morejo prehajati,« pravi raziskovalka Lea Rems.

Foto: Janez Kotar

**Lea Rems** je znanstvena sodelavka laboratorija za biokibernetiko **Fakultete za elektrotehniko Univerze v Ljubljani**, prejemnica prestižne štipendije **Marie Skłodowska-Curie**, ki jo financira **evropska komisija**. Kot raziskovalka je delala v Stockholmu na Švedskem, v Delftu na Nizozemskem in v Nancyju v Franciji. Raziskuje, kako lahko z električnim poljem vplivamo in spreminjamo vedenje bioloških tkiv in celic, kar je temeljnega pomena za razvoj različnih terapij in metod, ki temeljijo na elektroporaciji, vključno z zdravljenjem raka, dednih bolezni, infekcijskih bolezni in srčnih aritmij. V prostem času je tudi pianistka, glasba ji pomeni čustveno sprostitvev ter protiutež znanstvenemu in inženirskemu delu.

**Ste prejemnica prestižne štipendije iz okvira Marie Skłodowska-Curie Actions. S čim ste prepričali evropsko komisijo, ki podeljuje to štipendijo?**

Pri prijavi na razpis je bilo treba predlagati raziskovalni projekt, razložiti in utemeljiti raziskovalna vprašanja, cilje projekta ter metodologijo, ki jo nameravam uporabiti. Glavni namen mojega projekta je pridobiti boljše razumevanje o tem, kako električni pulzi, ki jih uporabljamo pri elektroporaciji, vplivajo na živalske oziroma

človeške celice. Predvsem tiste celice, ki jim pravimo vzdražne, se pravi mišične in nevronske. Recenzente sem najbrž prepričala s tem, da sem prepoznala pomembna vprašanja in se nanje odločila odgovarjati z malo drugačnega zornega kota. Odločila sem se, da bom poskušala z uporabo posebnih učinkovin, ki spreminjajo delovanje proteinov v membranah vzdražnih celic, vplivati na odziv teh celic na električne pulze. Vplivati v smislu narediti jih bolj ali manj občutljive za električne pulze. Hkrati pa so raziskave načrtane tako, da bodo z uporabo teoretičnih metod pripomogle k boljšemu razumevanju dejavnikov, ki vplivajo na sposobnost preživetja celic po elektroporaciji. To je še posebej pomembno pri načrtovanju terapij.

**Lahko razložite, kaj je elektroporacija in kako poteka?**



Foto: Janez Kotar

Lea Rems raziskuje, kako lahko z električnim poljem vplivamo in spreminjamo vedenje bioloških tkiv in celic, kar je temeljnega pomena za razvoj različnih terapij in metod, ki temeljijo na elektroporaciji, vključno z zdravljenjem raka, dednih bolezni, infekcijskih bolezni in srčnih aritmij.

Vse naše celice so obdane z membrano, ki pomeni pregrado med notranjim in zunanjim svetom celice. Z električnimi pulzi lahko to pregrado začasno oslabimo, ravno toliko, da nam omogoči vnos različnih učinkovin oziroma zdravil, ki celične membrane sicer ne morejo prehajati. Elektroporacijo dosežemo tako, da celice ali tkivo postavimo med elektrode, na katere dovedemo kratke visokonapetostne električne pulze. Ti električni pulzi ustvarijo v celičnih membranah majhne pore in povzročijo druge strukturne spremembe, ki začasno povečajo prepustnost membrane.

### **Za kaj vse je ta metoda uporabna?**

Uporaba elektroporacije je že zdaj zelo široka, denimo za povečanje vnosa kemoterapevtikov v tumorje, kar imenujemo elektrokemoterapija. Danes je v Evropi že več kot 150 bolnišnic, kjer izvajajo elektrokemoterapijo z namenom zdravljenja različnih tumorjev, predvsem površinskih, uspešno pa lahko zdravimo tudi tumorje, ki so v notranjih organih. Pri razvoju teh postopkov sta pomemben delež prispevala **Onkološki inštitut in Fakulteta za elektrotehniko Univerze v Ljubljani**. Elektroporacija se uporablja tudi pri genski terapiji in cepivih za vnos DNK-molekul v notranjost celic, vendar so za zdaj večinoma ti postopki še v fazi kliničnega preizkušanja. Z elektroporacijo lahko celice tudi uničimo, kar je še posebej uporabno, ko moramo uničiti del tkiva. Postopek imenujemo ablacija z ireverzibilno elektroporacijo. Gre za netermično ablacijo, kar ima številne prednosti pred termičnimi metodami, kot sta radiofrekvenčna ablacija in krioblacija. V ZDA so tako pred nedavnim odobrili postopek zdravljenja raka trebušne slinavke z ireverzibilno elektroporacijo. V razvoju pa so tudi postopki za ablacijo srčne mišice za zdravljenje srčnih aritmij. Naš laboratorij pod vodstvom **Damijana Miklavčiča** in **Tadeja Kotnika** aktivno sodeluje pri tem razvoju in tudi moje raziskave se vrtijo okrog vprašanj, povezanih z razvojem. Poleg uporabe v medicini se elektroporacija veliko uporablja tudi pri predelavi hrane, na primer za inaktivacijo mikroorganizmov v sadnih sokovih ali za obdelavo gomoljev, kot je krompir, katerih tkivo po elektroporaciji postane precej mehkejše in preprostejše za obdelavo.

### **Omenili ste razvoj postopkov za ablacijo srčne mišice. Kakšni izzivi se pojavljajo pri tem?**

Elektroporacija se izkazuje za varnejšo metodo ablacije od vzpostavljenih metod, saj jo glede na trenutne izkušnje spremlja manj zapletov. Seveda je kakršenkoli poseg v srce izziv. Pri srcu je sploh pomembno, da tkivo okrog abliranega območja normalno deluje po ablaciji. Električno polje okrog elektrod ni homogeno in se manjša z oddaljenostjo od elektrod. Tako okrog abliranega območja vedno obstaja pas tkiva, ki je sicer izpostavljen električnemu polju, vendar preživi – govorimo o reverzibilni elektroporaciji. Pri razvoju postopka moramo torej najprej ugotoviti, kako visoko električno polje je potrebno, da celice uničimo. Treba je načrtati kateetre z elektrodami, ki bodo zagotovili takšno električno polje na ustreznem območju. Treba je izdelati pulzne generatorje, ki bodo zagotovili varno aplikacijo električnih pulzov. Ugotoviti moramo tudi, kaj se zgodi s srčnimi celicami, ki elektroporacijo preživijo. Če bi namreč preživele celice napačno delovale, bi se lahko po ablaciji pojavile nove aritmije. Za pravilno delovanje srčnih celic so odločilnega pomena posebni membranski proteini, ki jih imenujemo ionski kanalčki. Prav te kanalčke pa raziskujem pri svojem projektu Marie Skłodowska-Curie. Raziskujem namreč vpliv električnih pulzov na te proteine oziroma kanalčke in sposobnost njihovega delovanja ter preživetja celic po elektroporaciji v prisotnosti učinkovin, ki vplivajo na delovanje teh proteinov.



Foto: Janez Kotar

V Evropi že več kot 150 bolnišnic izvaja elektrokemoterapijo z namenom zdravljenja različnih tumorjev. Pri razvoju teh postopkov sta pomemben del prispevala Onkološki inštitut in Fakulteta za elektrotehniko Univerze v Ljubljani.

### **Kako zanesljive so metode zdravljenja, ki temeljijo na elektroporaciji, in koliko časa jih že uporabljajo?**

Metode so varne in zanesljive. Prvi laboratorijski poskusi, ki so pokazali potencial elektroporacije za različna zdravljenja, so bili narejeni v osemdesetih letih prejšnjega stoletja. V devetdesetih letih so bili v okviru kliničnih študij prvi pacienti zdravljeni z elektrokemoterapijo, tudi v Ljubljani. Elektrokemoterapija je v klinično prakso vstopila leta 2006 s tem, ko je na trg prišla medicinska naprava cliniporator in standardni postopki za njeno uporabo pri zdravljenju tumorjev – pri tem so eno izmed glavnih vlog odigrali prav slovenski raziskovalci iz našega laboratorija in z Onkološkega inštituta pod vodstvom profesorja Damijana Miklavčiča in akademika **Gregorja Serše**. Treba se je zavedati, da so za prenos postopkov v klinično prakso ponavadi potrebna desetletja raziskav. Elektrokemoterapija se tako postopoma uveljavlja za zdaj predvsem v Evropi, saj jo najdemo že v več nacionalnih smernicah za zdravljenje različnih vrst raka.

### **Kakšni pomisleki spremljajo uporabo teh metod?**

Tukaj bom najbrž pristranska, ampak kakšnih hujših pomislekov glede elektroporacije ne zaznam. Tako kot pri vseh metodah je treba tudi pri elektroporaciji razumeti, kako deluje, in imeti z njo nekaj izkušenj. Pomisleki bi se mi pojavili samo v primeru neizkušenih izvajalcev. Na primer, pri zdravljenju tumorjev je nujno, da se na celotnem območju tumorja zagotovi dovolj visoko električno polje, kar se doseže s pravilno postavitvijo elektrod in izbiro dovedene napetosti. Pri ablaciji tkiva se je treba zavedati, da električni tok tkivo lahko tudi segreje, in je treba zagotoviti, da ne pride do termičnih poškodb kritičnega tkiva okrog tretiranega območja.

### **Kakšni so stranski učinki?**

Stranski učinki, povezani z elektroporacijo, so blage oblike. Gre predvsem za akutno bolečino na tretiranem območju, ki je posledica draženja živcev in mišic. Ker pa je elektroporacija ponavadi samo en element v postopku

zdravljenja, so stranski učinki odvisni tudi od učinkovin, ki jih z elektroporacijo vnašamo v celice.

### **O kakšni jakosti električnih pulzov govorimo pri elektroporaciji, če to, na primer, primerjava z dotikom žice električnega pastirja?**

Napetosti so primerljive in oboje na žalost precej boli. Trenutno pa v našem laboratoriju izvajamo raziskave, s katerimi kolegi poskušajo najti oblike električnih pulzov, ki bi bile neboleče (ali vsaj manj boleče), hkrati pa še vedno učinkovite.

### **So jakosti pulzov, ki jih uporabljate za zdravljenje, različne?**

Uporablja se širok nabor pulzov različnih oblik, dolžin in amplitud. Predvsem dolžina pulzov in dolžina odmora med posameznimi pulzi sta se izkazali za pomembna dejavnika pri tem, kako se celice odzovejo na pulze in kaj s pulzi lahko dosežemo. Na primer, izkazalo se je, da vlaki kratkih bipolarnih pulzov z dolžinami in odmori okrog ene mikrosekunde izzovejo manjšo stimulacijo mišic in živcev in so zato tudi manj boleči. Zato se zdaj pozornost posveča vprašanju, ali so takšni vlaki pulzov dovolj učinkoviti tudi za vnos zdravil v celice in za ablacijo tkiva.

### **Elektroporacija je lahko koristna tudi pri aplikaciji cepiva proti COVID-19. Kako?**

Kot vemo, večina cepiv, ki so trenutno na voljo proti COVID19, temelji na tehnologijah, pri katerih uporabljajo RNK- ali DNK-molekule. Da te molekule lahko opravijo svojo funkcijo, ki je potrebna za učinkovitost cepiva, morajo priti prek celičnih membran v notranjost mišičnih celic, kamor se cepivo vbrizga. Omenila sem, da lahko z elektroporacijo dosežemo učinkovit vnos DNK- in RNK-molekul v notranjost celic. V razvoju je več cepiv, ki kombinirajo injiciranje cepiva z elektroporacijo, vendar so vsa še v kliničnih raziskavah. Cepiva, ki so na voljo za zdaj, uporabljajo druge metode vnosa RNK- in DNK-molekul.