

Applicazione di una piattaforma 3D per lo studio di terapie combinate e immunoviroterapia nel sarcoma epitelioidale (3D-VITA)

Principal Investigator (PI): Prof.ssa Mariangela Garofalo

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova

Stato dell'arte

I sarcomi dei tessuti molli rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori rari, caratterizzati da un'incidenza in aumento e da una prognosi sfavorevole, principalmente a causa della scarsa risposta alle terapie disponibili [1]. Tra questi, il sarcoma epitelioidale (EpS) costituisce uno dei sottotipi più rari, presentando caratteristiche sia epiteliali che mesenchimali e mostrando una marcata tendenza alla recidiva locale e alla metastatizzazione linfatica [2]. L'EpS rappresenta meno dell'1% di tutti i sarcomi dei tessuti molli a livello mondiale, con un tasso di incidenza (IR) compreso tra 0.03 e 0.05 casi per 100.000 persone all'anno. L'incidenza raggiunge il picco tra i 15 e i 40 anni, con casi pediatrici associati a una diagnosi più aggressiva [2]. Si riconoscono due varianti principali: la forma distale, tipicamente localizzata agli arti dei giovani adulti, e la forma prossimale, clinicamente più aggressiva e spesso localizzata nei tessuti molli profondi [2].

Il panorama terapeutico disponibile è limitato. Il trattamento di prima linea si basa sull'ampia escissione chirurgica, generalmente combinata con radioterapia per ottenere un controllo locale della malattia. Nei casi non resecabili o metastatici, viene utilizzata la chemioterapia; tuttavia, i risultati sono modesti, data la natura chemio-resistente di questo tumore [3,4]. Poiché la perdita del gene SMARCB1/INI1 rappresenta il principale hallmark molecolare dell'EpS, terapie mirate come tazemetostat—un inibitore dell'enzima enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)—o panobinostat—un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC)—hanno mostrato attività antitumorale preclinica. Tuttavia, gli esiti clinici restano limitati, principalmente a causa di resistenza primaria o acquisita [5–7].

Inoltre, la perdita di SMARCB1 modella il microambiente tumorale (TME) dell'EpS, rendendolo altamente immunosoppressivo. Le principali caratteristiche immunologiche includono l'accumulo di macrofagi polarizzati M2 e la presenza alterata di cellule CD8⁺ T, contribuendo a un ambiente favorevole all'evasione immunitaria [8]. Complessivamente, questi aspetti definiscono l'EpS come un urgente bisogno clinico.

Considerata la natura immunologicamente “fredda” dell'EpS [9–11], nuovi approcci dovrebbero mirare a riattivare le risposte immunitarie antitumorali. In questo contesto, gli adenovirus oncolitici (OVs) rappresentano una strategia particolarmente promettente, poiché sono progettati per indurre selettivamente la morte delle cellule tumorali risparmiando i tessuti sani e stimolando simultaneamente l'attivazione di una risposta immunitaria antitumorale [12–14]. I virus oncolitici non si limitano infatti a distruggere le cellule tumorali, ma possono anche agire come veri e propri vaccini antitumorali: la lisi delle cellule infettate rilascia antigeni tumorali che vengono riconosciuti dal sistema immunitario, favorendo l'attivazione di linfociti T specifici e la generazione di memoria immunitaria contro tumori residui o metastasi [15–17]. Nonostante i progressi nella loro applicazione terapeutica, l'uso degli OV in monoterapia presenta ancora limiti significativi. Uno dei principali ostacoli è la risposta immunitaria dell'ospite: la somministrazione del virus stimola la produzione di

anticorpi neutralizzanti (NAbs), che ne riducono l'azione citolitica e ostacolano la diffusione virale. Questo fenomeno limita non solo l'efficacia locale del trattamento, ma riduce anche la possibilità di ottenere un effetto abscopale, ossia una risposta antitumorale sistemica che coinvolga tumori distanti dal sito di iniezione intratumorale. Questi aspetti evidenziano la necessità di strategie combinate o di interventi mirati sulla risposta immunitaria per amplificare l'efficacia dei virus oncolitici e favorire una protezione antitumorale sistemica più completa.

Per potenziarne l'efficacia terapeutica si è pensato di [18–20] combinare le proprietà adiuvanti intrinseche degli adenovirus oncolitici con antigeni tumorali associati al tumore (TAAs) con lo scopo di promuovere contemporaneamente l'oncolisi diretta e una potente risposta immunitaria adattativa contro il tumore. Tale approccio appare particolarmente promettente per il trattamento dell'EpS.

Il vaccino oncolitico che si pensa di utilizzare in questo studio è costituito da un adenovirus oncolitico ingegnerizzato in modo da replicarsi e lisare specificamente le cellule tumorali, quest'ultimo sarà decorato con peptidi sarcoma-specifici derivati da pazienti affetti da EpS. L'analisi peptidomica è effettuata dal gruppo di ricerca del Prof. Vincenzo Cerullo (University of Helsinki, Finlandia). In primo luogo, l'adenovirus induce un'attività oncolitica diretta. In secondo luogo, sia il vettore virale sia i TAA derivati dall'EpS stimolano una robusta risposta immunitaria antitumorale, migliorando il reclutamento dei linfociti infiltranti il tumore (TILs) e potenziando l'attivazione di cellule T CD4⁺ e CD8⁺.

Tuttavia, il microambiente dell'EpS è fortemente immunosoppressivo e dominato dalla presenza di macrofagi M2, che limitano profondamente l'efficacia della risposta immunitaria antitumorale. Per questo motivo, la sola attivazione dell'immunità T-cellulare può non essere sufficiente a ottenere una risposta terapeutica efficace. Per superare questo ostacolo, proponiamo di combinare il vaccino oncolitico con agenti in grado di riprogrammare o ridurre la componente dei macrofagi M2, come melatonina, vitamina D₃ e acido all-trans retinoico (ATRA). Questi composti hanno mostrato risultati promettenti in diversi modelli tumorali, riducendo la polarizzazione M2 e inducendo apoptosi dei macrofagi pro-tumorali [21–24]. La combinazione, quindi, ha come scopo quello di attaccare simultaneamente i due principali fronti immunologici della malattia.

Per prevedere l'efficacia antitumorale di tale strategia combinata, i tradizionali modelli cellulari bidimensionali non sono adeguati, poiché non riproducono la complessità architetturale e immunologica dell'EpS. Le colture cellulari bidimensionali (2D) costituiscono infatti il metodo più utilizzato per valutare l'efficacia degli agenti terapeutici, ma risultano limitate dalla loro incapacità di replicare accuratamente la complessità del tumore e il suo microambiente. Gli studi in vivo, pur essendo più rappresentativi dei processi biologici reali, sono spesso costosi e richiedono un notevole impegno di tempo e risorse. Per questo motivo, i modelli tumorali tridimensionali (3D), inclusi gli sferoidi, rappresentano una piattaforma preclinica più rilevante. Gli sferoidi ricapitolano caratteristiche strutturali e funzionali chiave del tumore, come le interazioni cellula-cellula, l'eterogeneità spaziale, la diffusione dei farmaci e la possibilità di incorporare cellule immunitarie per studiare la loro infiltrazione e gli effetti immunomodulatori [20,25].

Il nostro gruppo di ricerca ha messo a punto un sistema che consente di tenere in cocultura sferoidi tumorali con componenti immunitarie mediante l'impiego di cellule mononucleate del sangue

periferico (PBMc). Per aumentare ulteriormente la complessità e la rilevanza fisiologica del sistema, sono state esplorate strategie più avanzate. Abbiamo infatti tenuto conto della componente vascolare del tumore, la quale riveste un'importanza fondamentale nel microambiente tumorale, poiché consente il trasporto dei farmaci che raggiungono la circolazione sistemica. Per integrare questo aspetto, abbiamo sviluppato un nuovo modello 3D dinamico basato su un sistema microfluidico. Questo modello tridimensionale avanzato è stato adottato con l'obiettivo di riprodurre in modo più accurato gli effetti combinati del sistema immunitario e vascolare. Inoltre, la presenza di un flusso controllato consente di somministrare i trattamenti secondo una schedule che replica da vicino quella utilizzata negli studi *in vivo*, aumentando la rilevanza traslazionale dell'approccio sperimentale. Questo fa sì che il modello microfluidico rappresenti un tool preclinico di screening per testare e valutare una strategia combinatoriale.

Nello specifico, la piattaforma microfluidica ricrea condizioni dinamiche del TME mimando perfusione, gradienti nutritivi e traffico immunitario. Nel contesto dell'EpS, la microfluidica permetterebbe: (i) la cocultura di cellule tumorali con popolazioni immunitarie; (ii) la perfusione controllata di trattamenti combinati (ad es. vaccino oncolitico, vitamina D₃, melatonina, ATRA). Questo approccio colma il divario tra modelli *in vitro* statici e modelli *in vivo*, nel rispetto del principio delle 3R per la riduzione dell'uso animale [26].

Questa piattaforma consente di ricreare un *tumore-on-a-chip* e rappresenta uno strumento rilevante per monitorare in tempo reale la risposta ai trattamenti, l'attivazione immunitaria e la distribuzione dei farmaci in condizioni di flusso continuo. Colmando il divario tra i modelli tradizionali *in vitro* e gli studi *in vivo*, essa offre un sistema preclinico altamente performante per ottimizzare le terapie combinate e favorire lo sviluppo di approcci personalizzati nel trattamento dei sarcomi.

Obiettivo dello studio

L'obiettivo principale di questo studio è quindi quello di valutare l'efficacia antitumorale di strategie combinatorie per il sarcoma epitelioide, sfruttando una piattaforma microfluidica avanzata e integrando: (i) un vaccino oncolitico specificamente progettato per l'EpS, capace di esercitare una duplice azione inducendo oncolisi diretta e attivando una potente risposta immunitaria; e (ii) agenti in grado di modulare i macrofagi (ad es. melatonina, vitamina D₃, ATRA) con l'obiettivo di ridurre l'immunosoppressione mediata dai macrofagi M2. Per valutare l'infiltrazione sia delle cellule T CD8⁺ sia dei macrofagi M2, verranno impiegati marcatori specifici (ad es. anti-CD8 per i linfociti T e CD163/CD206 per i macrofagi M2), che permetteranno di visualizzarne la presenza e distribuzione all'interno degli sferoidi mediante microscopia confocale, prima e dopo il trattamento combinato.

Per prevedere il potenziale antitumorale di queste combinazioni, lo studio sfrutterà una piattaforma preclinica avanzata basata su modelli tridimensionali di cocultura tramite l'uso di sferoidi. Questi ultimi, costituiti da cellule tumorali derivate da EpS e forniti dal Prof. Simone Mocellin (IOV, Padova) e dalla Dott.ssa Simona Laurino (IRCCS CROB, Rionero in Vulture), verranno cocoltivati con cellule mononucleate del sangue periferico (PBMc) HLA-matching rispetto alle cellule tumorali selezionate. Quando possibile, lo studio sarà ampliato includendo PBMc derivati direttamente da pazienti affetti da EpS. Questo sistema di cocultura consentirà di valutare l'efficacia antitumorale della strategia combinata sia in condizioni statiche sia in condizioni dinamiche. A questo scopo, la tecnologia

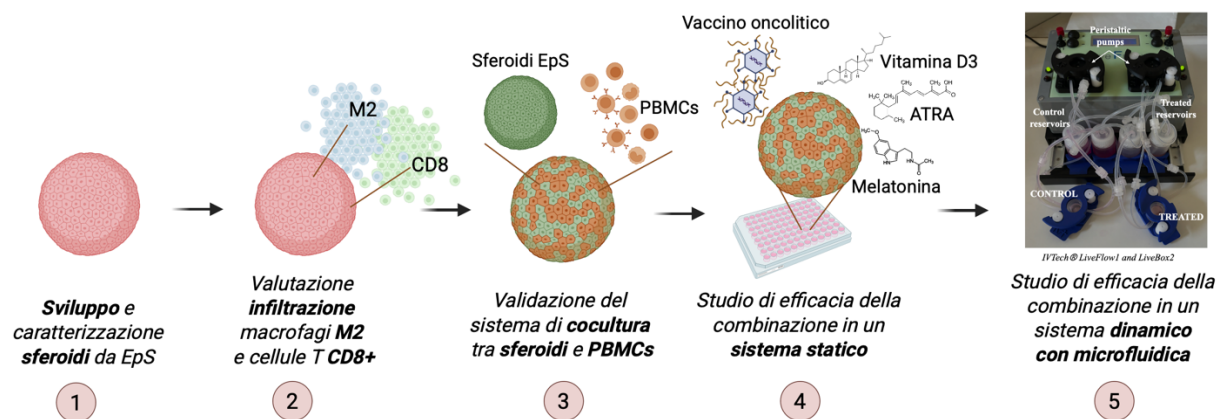
microfluidica LiveBox2 (IVTech, Ospedaletto, Pisa) di cui disponiamo in laboratorio sarà utilizzata per ricapitolare la complessità architettonica e immunologica del microambiente tumorale dell'EpS. Il sistema è costituito da due pompe peristaltiche che generano un flusso controllato e continuo del terreno di coltura o dei trattamenti e da due bioreattori modulari all'interno della quale vengono coltivati gli sferoidi derivati da EpS. Il bioreattore è composto da due camere sovrapposte (apicale e basale), separate da una membrana semipermeabile in PET con pori da 10 μm . Questo permette di ricostruire una barriera fisiologica consentendo il passaggio di trattamenti, cellule immunitarie e di nutrienti, in uno scambio dinamico.

L'EpS rimane una neoplasia rara, con opzioni terapeutiche limitate ed esiti clinici sfavorevoli. Combinando un vaccino oncolitico specifico per l'EpS con agenti in grado di riprogrammare i macrofagi polarizzati M2, questo studio può affrontare le limitazioni presenti nelle strategie attualmente disponibili.

Obiettivi specifici

Lo studio si propone nello specifico di:

- 1) Sviluppare e caratterizzare gli sferoidi 3D derivati da EpS
- 2) Valutare l'infiltrazione di CD8 e macrofagi M2 negli sferoidi da EpS
- 3) Validare il sistema di cocultura EpS-PBMCs
- 4) Valutare l'efficacia della terapia combinata in un modello 3D statico
- 5) Studio di efficacia della terapia combinata in un modello dinamico basato su piattaforma microfluidica



Risorse necessarie per il progetto

Lo svolgimento del progetto richiede una serie di materiali, reagenti, e servizi tecnici specifici.

- Piastre, agarosio per lo scaffold e piastre petri per la coltura degli sferoidi
- Plastiche sterili standard per colture cellulari (flask, pipette, tips, eppendorf)
- Consumabili per il sistema di microfluidica (membrane)
- Terreni per coltura cellulare per cellule EpS, antibiotici, siero e glutammina
- Reagenti per l'isolamento di PBMCs derivanti da paziente EpS (Ficoll, PBS, falcon)
- Reagenti per la crioconservazione delle cellule e dei PBMCs
- PBMCs da donatori
- Linee cellulari EpS (YCUS-5, NEPS, CCLF_PEDS_0008_T, VA-ES-BJ, VA-ES-B)

- Analisi HLA (kit di tipizzazione, servizio)
 - Adenovirus ingegnerizzati
 - Peptide EpS-specifici
 - Molecole modulanti M2: melatonina, vitamina D3, ATRA
- Anticorpi primari per microscopia confocale: CD8, CD206/CD163

Timeline del progetto

Mese 0-2: acquisto dei materiali, messa in coltura delle cellule

Mese 3: produzione di sferoidi derivati da EpS

Mese 3-5: validazione della cocultura 3D tramite microscopio a fluorescenza e microscopia confocale

Mese 6-9: applicazione della terapia combinata in un sistema statico

Mese 10-12: set-up del sistema microfluidico

Mese 12-16: terapia combinata in microfluidica

Mese 16-18: analisi finali

Bibliografia

- [1] A. Merlini, A.P. Dei Tos, P. Pantziarka, S. Stacchiotti, Approaches to Ultra-Rare Sarcomas: Definitions, Diagnostics, and Therapies, *Hematol Oncol Clin North Am* 39 (2025) 825–843. <https://doi.org/10.1016/J.HOC.2025.04.008>.
- [2] T.G.P. Grunewald, S. Postel-Vinay, R.T. Nakayama, N.E. Berlow, A. Bolzicco, V. Cerullo, J.K. Dermawan, A.M. Frezza, A. Italiano, J. Xiang Jin, F. Le Loarer, J. Martin-Broto, A. Pecora, A. Perez-Martinez, Y.B. Tam, F. Tirede, A. Trama, S. Pasquali, M. Vescia, L. Ortmann, M. Wortmann, A. Yoshida, K. Webb, P.H. Huang, C. Keller, C.R. Antonescu, G. Roussy, Translational Aspects of Epithelioid Sarcoma-Current Consensus, (n.d.). <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2174>.
- [3] D. Kashyap, S. Rastogi, V. Garg, S. Shrivastava, A. Barwad, S.A. Shamim, A. Hemrom, E. Dhamija, S. Bhorwal, R. Garg, Epithelioid sarcoma and its outcome: a retrospective analysis from a tertiary care center in North India, *Future Sci OA* 8 (2023) FSO822. <https://doi.org/10.2144/FSOA-2021-0138>.
- [4] A.M. Czarnecka, P. Chmiel, P. Błoński, T. Świtaj, P. Rogala, S. Falkowski, H. Koseła-Paterczyk, P. Teterycz, S. Kopeć, T. Morysiński, M. Wągrodzki, P. Rutkowski, Long-term outcomes of sequential chemotherapy in epithelioid sarcoma, *Journal of Chemotherapy* 37 (2025) 436–447. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2024.2385261>.
- [5] S. Radko-Juettner, H. Yue, J.A. Myers, R.D. Carter, A.N. Robertson, P. Mittal, Z. Zhu, B.S. Hansen, K.A. Donovan, M. Hunkeler, W. Rosikiewicz, Z. Wu, M.G. McReynolds, S.S. Roy Burman, A.M. Schmoker, N. Mageed, S.A. Brown, R.J. Mobley, J.F. Partridge, E.A. Stewart, S.M. Pruett-Miller, B. Nabat, J. Peng, N.S. Gray, E.S. Fischer, C.W.M. Roberts, Targeting DCAF5 suppresses SMARCB1-mutant cancer by stabilizing SWI/SNF, *Nature* 628 (2024) 442–449. <https://doi.org/10.1038/S41586-024-07250-1>.
- [6] A.C. Harttrampf, M.E.M. da Costa, A. Renoult, E. Daudigeos-Dubus, B. Geoerger, Histone deacetylase inhibitor panobinostat induces antitumor activity in epithelioid sarcoma and rhabdoid tumor by growth factor receptor modulation, *BMC Cancer* 21 (2021) 833. <https://doi.org/10.1186/S12885-021-08579-W>.

- [7] Y. Kazansky, D. Cameron, H.S. Mueller, P. Demarest, N. Zaffaroni, N. Arrighetti, V. Zuco, Y. Kuwahara, R. Somwar, M. Ladanyi, R. Qu, E. de Stanchina, F.S. Dela Cruz, A.L. Kung, M.M. Gounder, A. Kentsis, Overcoming Clinical Resistance to EZH2 Inhibition Using Rational Epigenetic Combination Therapy, *Cancer Discov* 14 (2024) 965–981. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0110>.
- [8] S. Haefliger, O. Chervova, C. Davies, S. Nottley, S. Hargreaves, V.P. Sumathi, F. Amary, R. Tirabosco, N. Pillay, S. Beck, A.M. Flanagan, I. Lyskjær, Subclassification of epithelioid sarcoma with potential therapeutic impact, *J Pathol* 260 (2023) 368–375. <https://doi.org/10.1002/PATH.6135>.
- [9] Z.S. Kret, R.J. Sweder, R. Pollock, G. Tinoco, Potential Mechanisms for Immunotherapy Resistance in Adult Soft-Tissue Sarcoma, *Targeted Oncology* 2025 20:3 20 (2025) 485–502. <https://doi.org/10.1007/S11523-025-01145-5>.
- [10] W. Weng, L. Yu, Z. Li, C. Tan, J. Lv, I.W. Lao, W. Hu, Z. Deng, Z. Liu, J. Wang, M. Xu, The immune subtypes and landscape of sarcomas, *BMC Immunol* 23 (2022) 46-. <https://doi.org/10.1186/S12865-022-00522-3/FIGURES/7>.
- [11] C. Ngo, S. Postel-Vinay, Immunotherapy for SMARCB1-Deficient Sarcomas: Current Evidence and Future Developments, *Biomedicines* 2022, Vol. 10, Page 650 10 (2022) 650. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10030650>.
- [12] M.M. Rahman, G. McFadden, Oncolytic Viruses: Newest Frontier for Cancer Immunotherapy, *Cancers* 2021, Vol. 13, Page 5452 13 (2021) 5452. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13215452>.
- [13] H.L. Kaufman, F.J. Kohlhapp, A. Zloza, Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs, *Nature Reviews Drug Discovery* 2015 14:9 14 (2015) 642–662. <https://doi.org/10.1038/nrd4663>.
- [14] O. Hemminki, J.M. Dos Santos, A. Hemminki, Oncolytic viruses for cancer immunotherapy, *Journal of Hematology & Oncology* 2020 13:1 13 (2020) 1–15. <https://doi.org/10.1186/S13045-020-00922-1>.
- [15] E.A. Chiocca, S.D. Rabkin, Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy, *Cancer Immunol Res* 2 (2014) 295–300. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0015>.
- [16] S.J. Russell, G.N. Barber, Oncolytic Viruses as Antigen-Agnostic Cancer Vaccines, *Cancer Cell* 33 (2018) 599–605. <https://doi.org/10.1016/J.CCELL.2018.03.011>.
- [17] M. Garofalo, A. Villa, N. Rizzi, L. Kuryk, V. Mazzaferro, P. Ciana, Systemic Administration and Targeted Delivery of Immunogenic Oncolytic Adenovirus Encapsulated in Extracellular Vesicles for Cancer Therapies, *Viruses* 10 (2018). <https://doi.org/10.3390/V10100558>.
- [18] C. Capasso, M. Hirvinen, M. Garofalo, D. Romaniuk, L. Kuryk, T. Sarvela, A. Vitale, M. Antopolsky, A. Magarkar, T. Viitala, T. Suutari, A. Bunker, M. Yliperttula, A. Urtti, V. Cerullo, Oncolytic adenoviruses coated with MHC-I tumor epitopes increase the antitumor immunity and efficacy against melanoma, *Oncoimmunology* 5 (2015). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1105429>.
- [19] S. Feola, S. Russo, B. Martins, A. Lopes, G. Vandermeulen, V. Fluhler, C. De Giorgi, M. Fusciello, S. Pesonen, E. Ylösmäki, G. Antignani, J. Chiaro, F. Hamdan, M. Feodoroff, M. Grönholm, V. Cerullo, Peptides-Coated Oncolytic Vaccines for Cancer Personalized Medicine, *Front Immunol* 13 (2022) 826164. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.826164/BIBTEX>.
- [20] S. Mathlouthi, L. Kuryk, M. Prygiel, M.G. Lupo, A.A. Zasada, C. Pesce, N. Ferri, B. Rinner, S. Salmaso, M. Garofalo, Extracellular vesicles powered cancer immunotherapy: Targeted

delivery of adenovirus-based cancer vaccine in humanized melanoma model, *Journal of Controlled Release* 376 (2024) 777–793. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2024.10.057>.

- [21] X. jing Shao, S. feng Xiang, Y. qian Chen, N. Zhang, J. Cao, H. Zhu, B. Yang, Q. Zhou, M. dan Ying, Q. jun He, Inhibition of M2-like macrophages by all-trans retinoic acid prevents cancer initiation and stemness in osteosarcoma cells, *Acta Pharmacol Sin* 40 (2019) 1343–1350. <https://doi.org/10.1038/S41401-019-0262-4>.
- [22] F. Gao, Y. Lin, M. Zhang, Y. Niu, L. Sun, W. Li, H. Xia, H. Lin, Z. Guo, G. Du, The Combination of LPS and Melatonin Induces M2 Macrophage Apoptosis to Prevent Lung Cancer, <Http://Www.Xiahepublishing.Com/> 7 (2022) 201–216. <https://doi.org/10.14218/ERHM.2022.00014>.
- [23] K. Wang, R. Cai, S. Fei, X. Chen, S. Feng, L. Zhang, H. Liu, Z. Zhang, J. Song, R. Zhou, Melatonin enhances anti-tumor immunity by targeting macrophages PD-L1 via exosomes derived from gastric cancer cells, *Mol Cell Endocrinol* 568–569 (2023) 111917. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2023.111917>.
- [24] M. Stachowicz-Suhs, N. Łabędź, M. Milczarek, D. Kłopotowska, B. Filip-Psurska, A. Maciejczyk, R. Matkowski, J. Wietrzyk, Vitamin D3 reduces the expression of M1 and M2 macrophage markers in breast cancer patients, *Scientific Reports* 2024 14:1 14 (2024) 22126-. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73152-x>.
- [25] L. Kuryk, S. Mathlouthi, M. Wieczorek, B. Gad, B. Rinner, A. Malfanti, F. Mastrotto, S. Salmaso, P. Caliceti, M. Garofalo, Priming with oncolytic adenovirus followed by anti-PD-1 and paclitaxel treatment leads to improved anti-cancer efficacy in the 3D TNBC model, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 199 (2024) 114300. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2024.114300>.
- [26] L. Kuryk, S. Mathlouthi, L. Casagrande, C. Pesce, F. Tognetti, A. Malfanti, A. Masny, P. Caliceti, M. Garofalo, Dynamic 3D microfluidic platform for exploring combined targeted therapy, chemotherapy, and virotherapy delivery in ovarian cancer, *Drug Deliv Transl Res* (2025). <https://doi.org/10.1007/S13346-025-01997-4>.