

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

UNIVERZITA KARLOVA, 1. lékařská fakulta

Uchazeč

MUDr. Zuzana Bielčíková, Ph.D.

Habilitační práce

Testování mitochondriálně cíleného tamoxifenu (MitoTamu) pro jeho klinickou implementaci

Oponent

Prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.

Pracoviště oponenta,
instituce

Onkologická klinika, Lékařská fakulta, Univerzita
Palackého v Olomouci

Vyjádření:

Jedná se o kvalitní habilitační práci, která splňuje všechny odborné i formální požadavky.

Posuzovaná habilitační práce je autorkou prezentována jako komentovaný soubor prací, nicméně se jedná o velmi komplexní a ucelenou monografii o problematice preklinického a klinického testování mitochondriálního inhibitoru – MitoTamu. Práce dr. Bielčíkové zahrnuje jak teoretický úvod (od významu klinického testování v léčbě nádorů, přes funkci mitochondrií ve vztahu k MitoTamu, metabolismus cirkulujících nádorových buněk (CTCs), až po mechanismus účinku mitochondriálně cíleného tamoxifenu), tak i výsledky preklinického testování toxicity a toxokinetiky MitoTamu, výsledky klinického testování ve studii fáze I/Ib a výsledky výzkumu týkající se ovlivnění CTCs MitoTamem, či *in vitro* a *in vivo* studie synergického působení MitoTamu a imunoterapie. Základem práce jsou vlastní výsledky výzkumných aktivit autorky soustředěné na studium účinku a toxicity MitoTamu od preklinického výzkumu až po klinické testování na pacientech v rámci klinické studie fáze I.

Řešené téma je velmi aktuální. Zvolené metody řešení byly přiměřené a dosažené výsledky významné a zcela unikátní.

Z habilitační práce MUDr. Bielčíkové je zřejmá její cílená tematická konzistentnost. Všechny 4 komentované publikace, které jsou základem této práce, jsou publikovány v prestižních zahraničních časopisech s vysokým impaktem (celkový IF 47.2). U poloviny těchto prací je navíc MUDr. Bielčíková prvním autorem (jedna z nich je v D1), z čehož je zjevné, že její práce nespočívá jen v dodávání biologického materiálu, či klinických dat, ale že

se aktivně podílí na designu a přípravě studií, hypotézách a metodice vědecké práce, hodnocení získaných výsledků i jejich prezentaci. Práce navíc obsahuje i řadu významných výsledků, které dosud publikovány nebyly, ale dá se očekávat, že na jejich podkladě vzniknou další zajímavé publikace.

Problematice účinnosti, farmakokinetiky a toxicity MitoTamu se autorka věnuje v širokém metodickém a tematickém záběru: od genetických prediktivních a prognostických markerů a laboratorních analýz základního výzkumu, zahrnujících zejména kvantifikaci exprese mRNA a mikroskopických změn architektiky mitochondrií v cirkulujících nádorových buňkách, přes preklinické hodnocení účinnosti MitoTamu a jeho synergického působení s imunoterapií (checkpoint inhibitory) *in vitro* na buněčných kulturách a *in vivo* na myších modelech až po závěrečnou fázi této práce, což bylo klinické testování na pacientech v rámci klinické studie fáze I MitoTam-01, které zahrnovalo stanovení maximální tolerované dávky (MDT), bezpečnost MitoTamu, jeho účinnost (CBR), farmakologický profil a dávku a cílovou malignitu navrženou pro další testování ve studii fáze II.

Vybrat z práce výsledky, které považují za významné bylo tentokrát obtížným úkolem, protože veškeré výsledky této práce jsou unikátní, nové a pro další výzkum mitochondriálních inhibitorů ať už v rámci základního, aplikovaného, či klinického výzkumu významné.

Studie MitoTam-01 splnila všechny své cíle: MDT byla stanovena na dávkové úrovni 5mg/kg. Na základě toxického profilu a účinnosti byla pro další testování doporučena dávka 3mg/kg ve weekly režimu. Histogenetický původ nemoci prokázal statisticky signifikantní korelaci s účinností MitoTamu a kandidátní diagnózou pro fázi II byl zvolen renální karcinom. Toxický profil byl příznivý. Kromě hematologické toxicity grade 1/2 a febrilie nebyla zaznamenána žádná statisticky významná orgánově specifická toxicita. Žilní toxicita byla eliminována podáním preparátu do centrální žíly. Vzhledem k zdokumentovaným tromboembolickým komplikacím byla pro další fáze testování doporučena profylaktická antikoagulace. CBR pro režim 3mg/kg je 78 % u pacientů s již jinak vyčerpanými možnostmi aktivní onkologické léčby, což osobně považuji za pěkný výsledek, i když na malém souboru a v rámci studie účinnost nebyla primárním cílem. Podařilo se v rámci klinického testování potvrdit, že farmakokinetika MitoTamu u pacientů odpovídá 2-kompartmentovému modelu s velkou distribucí do tkání a následným uvolněním zpět do séra a klinická pozorování rovněž potvrdila preklinická data o vylučování MitoTamu játry, nikoliv ledvinami. Navíc se podařilo potvrdit i prognostický význam cirkulujících nádorových buněk. U pacientů odpovídajících na

léčbu byla pozorována redukce aktivních mitochondriálních jednotek v těchto buňkách, a o snížené aktivitě mitochondrií vypovídaly i výsledky expresního profilování na úrovni RNA. *In vivo* analýzou na myších modelech byl navíc popsán aditivní účinek MitoTamu s checkpoint inhibitory, což je vzhledem k výběru RCC jako kandidátní diagnózy pro další testování velmi zajímavý výsledek, který je jistě potřeba verifikovat v následných studiích.

Na podkladě práce MUDr. Bielčíkové nejen v oblasti problematiky MitoTamu, ale i v kontextu s ostatními publikačními výstupy, které se již přímo netýkají mitochondriálních inhibitorů, je zřejmé, že předkladatelka svými výstupy jasně dokumentuje svůj přínos po stránce klinické i vědecké na poli dalšího rozvoje a optimalizace komplexní onkologické péče. Významná, přesvědčivá a nezpochybnitelná vědecká erudice dokumentována touto habilitační prací, systematická znalost onkologické praxe, jakož i synkretické, konsensuální vystupování na odborných fórech vynesly MUDr. Bielčíkové zasloužený respekt.

Připomínky oponenta:

Výjimečně mám k práci z formálního a jazykového pojetí výhrady. Nebyl bohužel vybrán vhodný font písma (vybraný font nezobrazuje správně např. písmeno ž), stejně tak jsou v textu sporadické gramatické chyby. Citace k dané problematice jsou vhodné a recentní.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

K předložené práci mám dva dotazy, který však nikterak nesnižují její kvalitu.

- 1) Práce je velmi komplexní, nicméně vzhledem k nyní prokázané klinické účinnosti IDH1 inhibitorů mi zde trochu v diskusi chybí tato problematika. IDH inhibitory v případě IDH mutace významně a systematicky redukuje 2-HG onkometabolity, navíc přechodně ovlivňují expresi genů FAO a OxPHOS. Jsou z literatury známá data týkající se kombinované terapie OxPHOS inhibitorů a anti-IDH cílených preparátů?
- 2) Snížená aktivita mitochondriálního aparátu byla prokazována u cirkulujících nádorových buněk analýzou morfologických změn pomocí fluorescenčního barvení

a změnou v expresi genů na úrovni RNA. Existují i nějaké funkční testy? Nebylo v rámci studie u pacientů zvažováno stanovování mitochondriálních sérových biomarkerů? Vidí autorka nějaké potenciální kandidáty, jejichž hodnota by mohla mít význam pro sledování účinnosti terapie?

Závěr

Habilitační práce **MUDr. Zuzany Bielčíkové, Ph.D.** „Testování mitochondriálně cíleného tamoxifenu (MitoTamu) pro jeho klinickou implementaci“ *zcela jednoznačně splňuje* požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru **Onkologie**.

V Olomouci dne 7.1.2024

.....
podpis

Prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, PhD.
Onkologická klinika FN Olomouc
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Hněvotínská 3
779 00 Olomouc