

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

jméno autorky habilitační práce a název pracoviště: **MUDr. Zuzany Bielčíkové, Ph.D., Onkologická klinika 1.LF UK a VFN**

název práce: **Testování mitochondriálně cíleného tamoxifenu (MitoTamu) pro jeho klinickou implementaci**

Oponent: Doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

Farmakologický ústav LF MU, Brno a Masarykův onkologický ústav, Brno

Předložená habilitační práce paní MUDr. Zuzany Bielčíkové, Ph.D., je koncipována jako komentovaný soubor publikací autorky, zaměřený zejména na novou oblast možného terapeutického využití originální léčivé látky nazvané MitoTam, jejímž primárním mechanismem účinku by mělo být ovlivnění, resp. inhibice funkce mitochondrií. MitoTam dle preklinických dat rovněž selektivně eliminuje zhoubné i nenádorové senescentní buňky, zapojené v procesech chronických zánětů, poškození tkáně, karcinogeneze a/nebo věkem podmíněných onemocnění.

Práce má celkově 189 stran včetně příloh, je členěna do 8 celků, z nichž část je část 2 věnována úvodu do problematiky klinických hodnocení a jejich úloze při vývoji nových léčiv a dále pak objasnění funkce mitochondrií ve vztahu k mechanismu účinku MitoTamu a jeho preklinickému testování. Vlastní text habilitační práce, tj. rozbor, doplňující data a komentáře, je uveden v kapitole 3 v rozsahu stran 15-40. Tato část obsahuje přehled dosažených klíčových výsledků, popis fáze I/IIb klinického hodnocení MitoTamu včetně rozboru nežádoucích účinků a farmakokinetických parametrů. V rámci subanalýzy se autorka v práci zaměřuje také na signální účinnost MitoTamu u renálního karcinomu, byť je tato analýza ovlivněna malým počtem subjektů. Z pohledu klinických aplikací je v předložené práci diskutována také možnost ovlivnění cirkulujících nádorových buněk a dále pak potenciální synergismus MitoTamu a imunoterapie. Poslední oblastí, které autorka diskutuje, je vliv MitoTamu na senescentní buňky.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

Přílohami práce jsou čtyři obsáhlé originální práce uveřejněné ve vysoce impaktovaných časopisech (D1,Q1,Q2). Zásadní pozitivem předložené práce je, že autorka byla spolu s celým autorským kolektivem schopna realizovat takto komplexní úkol, a to v závěru i v době poznamenané pandemií COVID-19. Je současně dalším zásadním pozitivem, že výsledky tohoto složitého procesu byl výzkumný a realizační tým studie schopen umístit ve vysoce hodnotných časopisech, což je předpokladem jejich potenciálně vysoké citovanosti. Je zcela jasné, že takto složitý a náročný úkol, kterým je first-in-man podání zcela nového potenciálního protinádorového léčiva, je komplexní a týmovou prací.

Souhrnné stanovisko:

Předložená habilitační práce přináší nové zajímavé vědecké preklinické i klinické poznatky a obsahově splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práci, v řadě aspektů (publikace) je i násobně překračuje. Habilitační práce nevykazuje podobnost se zdroji sledovanými systémem TURNITIN a je tedy z formálního hlediska originální prací. Značné množství překlepů a záměn správných fontů (nevyskytuje se vůbec např. písmeno „ž“, MitoTam vs MotoTam str. 20, apod.), bohužel snižující celkový dojem z předložené habilitační práce vede oponenta k domněnce, že autorka nečetla dostatečně pozorně finální verzi práce. V předložené tištěné podobě tato práce bohužel nemůže být součástí archivu habilitačních prací 1. LF UK. Vzhledem k podstatným, byť formálním, nikoliv obsahovým, nedostatkům doporučuji předloženou chybnou verzi vrátit autorce k přepracování a po odstranění formálních chyb v textu pokračovat v habilitačním řízení.

K předložené habilitační práci si dovolím položit čtyři dotazy:

Jaká byla farmaceutická forma podaného léčiva vzhledem k tomu, jak sama autorka uvádí, že aktivní substance je značně lipofilní. Jaké byly objemy aplikovaných infuzí obsahujících aktivní substanci?

Sledovali jste v rámci akutní toxicity intravaskulární hemolýzu, která se dle údajů uvedených v kap 2.5 objevovala v preklinickém modelu?

Dle komentáře k publikaci na str. 17 došlo během realizace klinického hodnocení ke změně dávkování a schématu podání léčiva (aplikace D1,3,5 ve fázi I vs D1 ve fázi Ib), přičemž byla zaznamenána dávkově

limitující toxicita trombocytopenie gr. 3 a 4 a neutropenie gr. 3 vždy u 1/6 pacientů při dose-dense podávání D1,3,5 a maximálně tolerovaná dávka (MTD) byla stanovena na úrovni 5,0 mg/kg. Po změně schématu podávání D1 nebyla již tato toxicita popisována, není ale uvedeno, zda byla dosažena nějaká jiná dávkově limitující toxicita a zda bylo dosaženo MTD ve fázi Ib?

Jak vidíte další osud testované látky ve vztahu ke klinickému použití, resp. posunu do dalších fázích klinického hodnocení?

V Brně, dne 4. 3. 2024

Doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
Farmakologický ústav LF MU, Brno
Masarykův onkologický ústav, Brno