

MUDr. Zuzana Bielčíková, Ph.D.  
Onkologická klinika VFN a 1.LF UK

### Název přednášky: **Testování mitochondriálně cíleného tamoxifenu (MitoTamu) pro jeho klinickou implementaci**

MitoTam je konjugát tamoxifenu a mitochondriálního vektoru (trifenylofosfonia, TTP+). Mechanismus účinku MitoTamu spočívá v cílení ovlivnění buněčného dýchání (OXPHOS) a redukci membránového potenciálu, což ovlivňuje funkci a integritu mitochondrií (1). Mimo jiné MitoTam selektivně eliminuje senescentní buňky, což bylo testováno na modelu pre-diabetických myší (1).

Klinické testování MitoTamu proběhlo na Onkologické klinice VFN v letech 2018-2020. Jednalo se studii fáze I/Ib, do které bylo zařazeno 75 pacientů. Hlavním cílem studie bylo určení maximálně tolerované dávky (MTD) a bezpečnostního profilu MitoTamu po jeho jednorázovém (ve fázi I) nebo opakovaném podání (ve fázi Ib). Celkem bylo testováno 9 dávkových úrovní a dva režimy podání MitoTamu u nemocných se solidními nádory a vyčerpanou onkologickou léčbou. MTD byla stanovena na dávce 5 mg/kg a pro fázi II byla doporučena dávka 3 mg/kg ve weekly režimu. Nejčastějšími nežádoucími účinky (AEs) MitoTamu byly hematologická toxicita, výskyt tromboembolických komplikací a sub/-febrilií. Ve studii zemřeli dva pacienti. Pro redukci výskytu trombotických komplikací bylo doporučeno podání MitoTamu do portu a preventivní antikoagulace. Farmakokinetická (PK) analýza prokázala dávkově závislou toxicitu a preferenční akumulaci MitoTamu v ledvinách. V korelaci s tímto nálezem byl klinický benefit (sekundární cíl studie) zaznamenán u (5/6, tj. 83%) pacientů s renálním karcinomem (RCC). Tato diagnóza byla proto navržena pro další testování MitoTamu ve fázi II (2).

Výsledky klinického testování MitoTamu jsou podpořeny analýzou cirkulujících nádorových buněk (CTCs). Popis léčby u pacientů s RCC, detaily PK analýzy a analýza korelace venózních komplikací s typem venózního vstupu použitého pro aplikaci MitoTamu jsou předmětem dalších publikací. Na výsledky studie navazuje základní a translační výzkum podpořený grantem AZV, jehož cílem je popis mechanismů fungování MitoTamu na nádorech ledvin. Pro další testování MitoTamu u RCC je klíčové zjištění aditivního působení MitoTamu v kombinaci s anti PD1 (PD-L1) check-point inhibitory (3), které jsou léčebným standardem RCC.

Pacient s parciální regresí RCC po 9- měsíční léčbě MitoTamu dodnes žije, žádnou další léčbu nepodstoupil. Výsledky předložených prací deklarují význam cílení mitochondrií, které ovlivňují energetický metabolismus nádorových buněk. Senolytický potenciál posouvá hranice testování MitoTamu na řadu s věkem souvisejících onemocnění.

1. Eliska Vacurova, Jaroslava Trnovska, Dr Petr Svoboda , Dr Vojtech Skop , Vendula Novosadova , David Pajuelo Regeura , Dr Silvia Petrezselyova , Dr Benoit Piavaux , Dr Berwini Endaya , Dr Frantisek Spoutil , Dagmar Zudova , Jan Stursa , Magdalena Melcova, **Zuzana Bielcikova** , Lukas Werner , Jan Prochazka , Dr Radislav Sedlacek , Martina huttl , Sona Hubackova , Professor Martin Haluzik. Mitochondrially targeted tamoxifen alleviates markers of obesity and type 2 diabetes mellitus in mice. Nat Commun 2022;**13**:1866. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29486-z>. [IF 2022 = 16.6; Q1/D1]

2. **Bielcikova Z**, Stursa J, Krizova L, Dong L, Spacek J, Hlousek S, Vocka M, Rohlenova K, Bartosova O, Cerny V, Padrta T, Pesta M, Michalek P, Hubackova SS, Kolostova K, Pospisilova E, Bobek V, Klezl P, Zobalova R, Endaya B, Rohlena J, Petruzalka L, Werner L, Neuzil J. Mitochondrially targeted tamoxifen in patients with metastatic solid tumours: an open-label, phase I/Ib single-centre trial. eClinicalMedicine 2023;**57**:101873. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101873. [IF 2022 = 15.1; Q1/D1]

3. Stemberkova-Hubackova S, Zobalova R, Dubisova M, Smigova J, Dvorakova S, Korinkova K, Ezrova Z, Endaya B, Blazkova K, Vlcak E, Brisudova P, Le DT, Juhas S, Rosel D, Daniela Kelemen C, Sovilj D, Vacurova E, Cajka T, Filimonenko V, Dong L, Andera L, Hozak P, Brabek J, **Bielcikova Z**, Stursa J, Werner L, Neuzil J. Simultaneous targeting of mitochondrial metabolism and immune checkpoints as a new strategy for renal cancer therapy. Clin Transl Med. 2022;**12**(3):e645. doi: 10.1002/ctm2.645. [IF 2022 = 10.6; Q1]