



Oponentský posudek disertační práce

Název práce: **Charakterizace vrozených alterací genů podmiňujících vznik a prognózu dědičných forem vybraných nádorů dospělého věku**

Jméno autora: **Mgr. Sandra Jelínková**

Jméno školitele: **Prof. MUDr. Zdeněk Kleibl Ph.D.**

Oborová rada doktorského studijního programu: **Biochemie a patobiochemie**

V disertační práci se autorka zaměřuje na vrozené mutace v genech predisponující k onkologickým onemocněním u širokého spektra pacientů s rozličnými typy nádorů. Práce zahrnuje studii pacientů s melanomem, hepatocelulárním karcinomem, nádory endometria a ovaria. V práci bylo studováno celkem 2458 pacientů a více než 2000 zdravých jedinců v kontrolní skupině.

Cíle práce jsou jasně vytyčené. Po formální stránce shledávám práci velmi zdařilou. Práce je standardně a přehledně členěna. Citované zdroje jsou recentní, správně citované a je jich celkem 189. Práce obsahuje 4 velké studie zaměřené na různá nádorová onemocnění. Autorka rozdělila teoretický úvod, jednotlivé studované soubory pacientů, výsledky i diskuse do jednotlivých studií, a tak je přehlednost, i přes velký soubor studovaných pacientů, stále zachována.

V 18stránkovém teoretickém úvodu autorka podává ucelený přehled epidemiologických dat a charakteristik jednotlivých nádorových onemocnění, včetně popisu známých hereditárních mutací a jejich role v buněčných a signalizačních drahách. Úvod teoretické práce je velmi čtivý a není zbytečně moc popisný.

Experimentální část na 12 stranách je zpracována kvalitně, včetně obrazové dokumentace, a přehledně popisuje jednotlivé soubory pacientů. K samotným metodickým postupům a analýzám je věnován poměrně malý prostor, avšak u již standardně používaných metod jako je NGS a analýza sekvenčních dat, považuji obsah za dostatečný.

Největší prostor (celkem 23 stran) je věnován výsledkové části, což je s ohledem na velikost testovaného souboru pochopitelné. Výsledky jsou diskutovány velmi přehledně a jsou srovnávány s recentní literaturou. Za důležitý poznatek považuji, že dle současných kritérií pro genetické testování u pacientek s endometriálními nádory, by asi čtvrtina nosiček patogenních variant nebyla nikdy ke genetickému testování indikována.

V rámci všech čtyř studií se autorka podílela na přípravě vzorků, sekvenčních knihoven, konfirmacích, hodnocení detekovaných variant. V rámci studie melanomů se významně podílela na přípravě rukopisu s impakt faktorem 4,7 jako prvoautorka (sdílené prvoautorství). Další studie byly rovněž publikovány v odborných časopisech s impakt faktorem, kde se Sandra podílela jako spoluautorka (IF=2,9; IF=5,2; IF=5,2).

K předkládané práci mám drobné připomínky, které nikterak nesnižují kvalitu práce:

- 1) V teoretické části uvádíte 4 molekulární skupiny nádorů endometria dle TCGA. V klinicko-patologické praxi se používá dělení těchto nádorů do 4 skupin: *POLE-ultramutované*, *mikrosatelitově nestabilní*, *TP53 aberantní nádory* (v práci uváděno jako CNH skupina) a *nádory s molekulárně nespecifickým profilem* (uváděno jako CNL).
- 2) Na obrázku 9. je výstup z Bionalyzeru 2100 - kontrola kvality velikosti fragmentů DNA knihovny po pre-capture PCR. Křivky jednotlivých vzorků dosahují 150 až cca 1500 bp a křivky nemají hladký průběh. Jsou takové vzorky optimální pro následné sekvenování?

Dotazy k dané práci:

- 1) Dříve bylo uváděno, že 10 % nádorů ovaria je asociováno se zárodečnými mutacemi v predispozičních genech. Avšak výsledkem vaší práce (i ostatních zahraničních autorů) jsou tyto mutace asociovány až s

30 % případů nádorů ovaria. Domníváte se, že 30 % je definitivní hodnota, nebo existuje možnost, že tento podíl bude v budoucnosti ještě větší?

- 2) Ve studii melanomů jsou zahrnuti pacienti z VFN a Masarykova onkologického ústavu. V souboru je skoro třikrát více žen než mužů. Melanom postihuje však obě pohlaví přibližně stejně (SVOD k roku 2021 – muži 1056x, ženy 971x). Z jakého důvodu je tento nepoměr ve vaší studii, byly pacienti nějakým způsobem selektováni?
- 3) Ve studii gynekologických malignit (ovarium, endometrium) byli v kontrolní skupinách zahrnuti i muži. Nebylo by optimálnější porovnávat dané soubory pouze v rámci žen?
- 4) V kapitole 3.7.5. *prioritizace variant* popisujete, že byly odstraněny varianty uložené hluboko v intronu či UTR. Jsou v panelu CZEKANCA nebo CZMELAC pokryty nějaké hluboko intronové oblasti? Jestliže ano, tak které?
- 5) Je přístupná databáze konsorcia CZEKANCA? Jestliže ne, je možné do databáze získat přístup?

Autorka je členkou jedné z předních skupin (nejen v České republice) zabývajících se genetickými predispozicemi k nádorovým onemocněním, která je součástí konsorcia CZEKANCA. Toto konsorcium se věnuje širokému spektru témat v oblasti genetických nádorových predispozic a dlouhodobě přispívá k pokroku v diagnostice a péči o nosiče patogenních mutací. Práce má významný dopad na diagnostickou praxi, zejména v oblasti správné indikace genetického testování. Její zjištění umožňují identifikaci nositelů patogenních mutací, což vede k jejich zařazení do preventivních programů, k testování rodinných příslušníků atd.

Předkládaná dizertační práce je zdařilá a splňuje všechny kladené požadavky a prokazuje tak schopnost Mgr. Sandry Jelínkové k samostatné tvořivé vědecké práci. Z těchto důvodů **doporučuji práci k obhajobě a udělení akademického titulu „Ph.D.“ uváděným za jménem.**

V Praze
Dne 15.3.2024



Mgr. Nikola Hájková, Ph.D.

Laboratoř molekulární patologie
Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze
Studničkova 2, Praha 2
Tel.: +420 224 968 672
nikola.hajkova@vfn.cz