

Posudek disertační práce Mgr. Sandry Jelínkové

Studentka Mgr. Sandra Jelínková vypracovala disertační práci s názvem „Charakterizace vrozených alterací genů podmiňujících vznik a prognózu dědičných forem vybraných nádorů dospělého věku“. V disertační práci se zabývala charakterizací genetických faktorů spojených s rizikem vzniku a s prognózou vybraných onkologických onemocnění: maligního melanomu, karcinomu endometria, ovaria a hepatocelulárního karcinomu.

Téma je dobře zvolené a aktuální. Uvedená nádorová onemocnění nebyla dosud v České republice z hlediska genetické predispozice systematicky studována. Práce se zaměřovala na vysoce a středně penetrantní geny, identifikovala zárodečné patogenní varianty v těchto genech a hodnotila také vztahy s fenotypem pacientů, přičemž srovnávala mezi sebou podskupiny pacientů nesoucích patogenní varianty a pacientů bez mutací. Cílem bylo identifikovat vysoce rizikové jedince, kteří by poté mohli být zahrnuti do genetického skríningu. Výsledky této práce byly publikovány v impaktovaných zahraničních časopisech. Sandra Jelínková publikovala celkem čtyři původní články s celkovým impaktním faktorem 18. Prvoautorskou publikaci má studentka v časopise *Biomedicines*, který má impakt faktor 4,7 (Q2). U ostatních článků je studentka spoluautorkou. Celkem má studentka přes relativně krátkou dobu od publikování prací (2020-2023) na Web of Science 28 citací a H-index 2.

Disertace má klasické členění. Celkový rozsah části bez literatury je 87 stran. Vlastní text práce začíná Abstraktem v českém a anglickém jazyce, následuje Obsah a Teoretický úvod, ve kterém jsou přehledně popsána uvedená nádorová onemocnění. Poté autorka jasně definuje Cíle práce a následují podrobně popsané Metody. Na straně 47 začínají Výsledky a práce končí Diskusí, Závěrem a seznamem zkratk. Nedílnou součástí disertace jsou také Přílohy, které se skládají ze čtyř publikací in extenso, které jsou podkladem disertace.

Výsledky práce a diskuse jsou členěny podle čtyř publikovaných článků, a tudíž také podle čtyř studovaných onemocnění. Jedná se o originální výsledky popisující výskyt patogenních variant u probandů. Zejména výsledky popisující vztah nosičství mutací v predispozičních genech s výskytem mnohočetných nádorů či výskytem nádorového onemocnění v rodině mají vysoký potenciál uplatnění v klinické praxi. Metodicky je práce založena na třech hlavních bodech, které jsou také definovány jako cíle práce. Jsou to stanovení frekvence a identifikace zárodečných variant v predispozičních genech pomocí sekvenování nové generace, dále analýza klinicko-patologických dat pacientů a určení rizika vzniku nádorového onemocnění u genetických variant

v jednotlivých genech. U každé publikované práce autorka uvádí svůj podíl na vzniku publikace. Za významné považují zejména zjištění podílu nosičů patogenních variant v podskupinách pacientů podle výskytu onkologických onemocnění v osobní anamnéze a v rodině. V případě pacientek s ovariálním karcinomem bez nádorů v rodinné anamnéze by 14,5 % nosiček patogenních variant podle současných kritérií nebylo zachyceno pomocí populačního skrínungu. Důležité je také zjištění klinické nevytěžnosti nádorové predispozice u hepatocelulárního karcinomu.

Po formální stránce je práce velmi dobrá. Jedinou výtkou by mohlo být nízká kvalita některých obrázků (např. obr. 12 je špatně čitelný). Dále se vyskytují řídce gramatické chyby (čárky) a překlepy. U obrázku 10 chybí část B. Nepřehledně působí navazující tabulky bez hlaviček na nové stránce a netypická jsou také barevná zvýraznění odkazů tabulek a obrázků. Celkově však má celá práce vysokou úroveň a kvalitu, kterou tyto drobné nedostatky nijak nesnižují.

K autorce disertační práce mám nám následující dotazy:

1. V úvodu u karcinomu ovaria zmiňujete pokles incidence a mortality v české populaci od roku 2000. Mohla byste uvést možné příčiny tohoto poklesu?
2. V metodické části popisujete prioritizaci nalezených variant. Mohla byste blíže rozvést, jaký byl důvod odstranění nonsense variant a variant posunujících čtecí rámec v posledním exonu?
3. Jaký potenciál podle Vás mají zjištěné výsledky pro klinickou praxi? Má nějaký výsledek v brzké době šanci na uplatnění v populačním skrínungu a jaký dopad by to mohlo mít pro pacienty?

Po formální stránce je práce na vysoké úrovni, obsahově velmi dobrá a rozsáhlá. Zpracované téma predispozičních genů závažných onkologických onemocnění je vysoce aktuální, získané výsledky jsou originální a obsahují zásadní poznatky využitelné k dalšímu rozvoji daného oboru. Závěrem mohu konstatovat, že Mgr. Sandra Jelínková ve své disertační práci splnila všechny předpoklady k samostatné vědecké práci a k udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Praze dne 19. 3. 2024

Mgr. Viktor Hlaváč, Ph.D.

Oddělení toxikogenomiky, Státní zdravotní ústav