



Katedra biochemie

Přírodovědecká fakulta

Univerzita Karlova

Hlavova 8, 12840 Praha 2

Tel. +2-2195-1281, Fax.+2-2195-1283

miroslav.sulc@natur.cuni.cz.

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Petra Holého

Výzkum onkogenomických faktorů pro prognostiku a prevenci karcinomů prsu, ovaria a kolorekta

V disertační práci předkladatele je řešena aktuální problematika studia onkogenomických faktorů pro prognostiku a prevenci tří typů nádorů (karcinomů prsu, ovaria a kolorekta), které patří k početně vyšším výskytům v populaci nejen v ČR. Presentované studie naznačují potenciál výzkumu na hranici základního a klinického pro klinickou praxi jak již naznačují i začleněné články v souboru předkládané Ph.D. práce, která zahrnuje již pět recenzovaných vědeckých článků v impaktovaných časopisech, a výsledky jedné studie z toho jsou tři prvoautorské z nichž jedna je přehledovou publikací. Co může čtenáře mást, je rozdílné pořadí seznamu publikací v autoreferátu a vlastní práci s dalším seznamem příloh na který jsou odkazy v textu. Přílohu V bych asi nevytvářel a přehled pacientek a seznam studovaných genů začlenil do výsledkové části.

Před svým komentářem musím přiznat jistou odlehlost své odbornosti, která mimo jiné přispěla k pečlivějšímu studiu textu práce a dané tematiky a tedy i následně možná kritičtějšímu pohledu. V úvodním teoretickém literárním přehledu a k uvedenému seznamu zkratk bych se přimlouval o rozšíření, celou řadu v textu často používaných zkratk (např. genů, které autor vysvětluje větou, že jsou použity dle nomenklatury HGNC) bych při prvním jejím použití v textu práce doporučil zkratku vysvětlit (např. CH25H poprvé zmíněná v obr. 11 na str. 37, ale vysvětlená až na straně 45).

Text práce je napsán jinak čtivě na velmi dobré úrovni a obsahuje poměrně malé množství překlepů či neobratností (např. chybějící předložka „v zásadě“ v textu na str. 35 ř. 11, či uvedení zkratky „T1mi“ a „Tmi“ v Tab 1 na str. 18, nebo „promotéry genů“ na str.47). Současně musím ohodnotit vysokou formální a hlavně grafickou úroveň použitých obrázků jak v úvodu tak následně v celé práci. Drobnou obecnou výtka z tohoto pohledu jsou trochu bolesti s obrázky převzatými v anglické verzi z publikací často bez detailního a samonosného komentáře pod obrázkem. U Obr. 1 bych dokonce uvedl, že je nepřesně uvedený. Termíny incidence a mortalita spolu s použitými procenty jako jednotky nedávají v rámci obecných definic smysl, a v obrázku či komentáři dle mého názoru chybí celkové hodnoty nových případů a úmrtí v globálním úhrnu za rok 2020. U Obr. 11 mi přijde škoda, že autor nevyužil v textu grafickou ilustraci (červená, modrá, růžová) cest vzniku oxysterolů, která je v původní publikaci školitele zmíněna. U některých obrázků z výsledkových částí by asi čtenář ocenil větší velikost, naštěstí lze v elektronické verzi pdf dohledat a upravit si pro čtení měřítko (např. Obr. 24 str. 69). To jsou ovšem minoritní výtka, které nijak nesnižují velmi dobrou kvalitu a odbornou úroveň textu.

V úvodu je čtenář postupně uveden do tématu s přehledem použitých technik, který obsahuje dostatečné množství informací pro následné pochopení výsledkové části a diskuse. Zde bych jen vyjádřil trochu lítost, že v úvodu nebyla více rozebrána tematika miRNA, které se týká velice pěkná studie presentovaná v práci a cíle 2. Také bych možná ocenil pokud by v metodickém přehledu předkladatel více čtenáře seznámil s principem použitých metod (mnohdy pro paralelní měření v různých vzorcích byly použity různé kity od rozdílných firem), aby tak přesvědčil čtenáře o období použité metodiky a tedy jejich relevanci pro dosažené výsledky (jsou detailně uvedeny názvy kitů, čtenář má možnost si dohledat informace na firemních webech). Současně je v metodické i ve výsledkové části uveden vždy přínos předkladatele k jednotlivým publikacím, což velmi oceňuji.

Výsledková část obsahuje tři tématické okruhy shrnující informace z pěti použitých publikací a jedné probíhající studie, přičemž jedna publikace byl text v recenzním řízení, který již byl přijat v recenzním řízení a vyšel v časopisu (Příloha II, Molecular Oncology, IF2021 7.449). Blahopřeji.

Pozitivně hodnotím věcný, výstižný a stručný tón výsledků a diskuse disertační práce. Předkládané výsledky jsou objasněny nejen v kontextu již známých informací z literárních zdrojů (v práci je citováno velké množství literárních zdrojů i s ohledem na prvoautorský přehledový článek a přehledový článek nezařazený do příloh práce, i když hodně citovaný v textu, Kloudová-Spálenková 2021), ale i k využitelnosti v klinické praxi k prognostickým či diagnostickým účelům, s kritickým postojem s ohledem na použitou metodiku, kvalitu sekvenčních dat, statistickou validaci získaných závěrů, což ukazuje nejen na metodickou, ale i odbornou erudici a vyspělost předkládatel. Nevím, do jaké míry participoval na této části textu školitel, protože často jsou použity překlady pasáží příložených publikací, ale minimálně předpokládám předání tohoto pohledu na získané výsledky v průběhu školení předkládatel a participaci na tvorbě jednotlivých publikací, jak ilustruje informace o přínosu předkládatel, což velice oceňuji.

V první přehledové publikaci, Příloze I, a druhému přehledovému článku (viz výše) jsem se v podstatě vyjádřil v komentáři ke kapitole úvod. Druhá publikace řeší problematiku charakterizace 113 genů interagujících s oxysteroly (popsané v přehledovém článku, Příloha I) a prezentuje 15 variant v 12ti genech asociovaných s přežíváním. K metodice mám jeden dotaz.

Jak byl získán panel 20ti genů asociovaných s expresí PR a mohou tedy výsledky uvedené v Obr. 18B zohlednit výběr „PR gene set“ pro analýzu přežívání? Jak by se mohl Kaplan-Meierův výnos (Obr. 17) změnit po vypuštění některých genů?

K další již přijaté publikaci, Příloha III, bych požádal o vysvětlení, zda a jak lze prognosticky využít popsanou vysokou hladinu mechanismu miR19b-3p s kratším přežíváním? A zda a jak s ním souvisí signifikantně nalezená interakce CH25H-ESR1-INSIG1?

V navazujících publikacích, Příloha IV a V, asi není zarážející popsaná vysoká míra „mutační zátěže“ genu TP53, je rozhodující rozdíl v typu a topologii mutací nejen u následujících genů? Obdobně jaké bylo zastoupení mutací genu KRAS v primárních nádorech, publikace Příloha VI, a hraje rozdílnost popsaných variant v pozici G12 v prim. nádorech a metastázách (G12V) vztah k případnému projevu/funkci tohoto proto-onkogenu či vztahu s popisovanou APC mutací (popisovaná častá progresse onemocnění po následné mutaci ACP a KRAS genů)? V literatuře je mnoho informací o popsané G12C a G12D záměně (v textu práce je uvedena G13D záměna, str.83).

Předkládaná disertační práce dle mého názoru splňuje požadavky kladené na disertační práci. Autor jednoznačně prokázal vědeckou erudici, tvůrčí potenciál, schopnost přesné experimentální práce, korektní analýzy a kritické diskuse získaných dat. Především bych zdůraznil velmi významný klinický potenciál výsledků.

Podle Studijního a zkušebního řádu 3.LF UK doporučuji předloženou práci Mgr. **Petra Holého** přijmout k obhajobě, protože prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. Na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení titulu „Ph.D.“.

V Praze dne 27. srpna 2023

Doc. Miroslav Šulc, PhD.
katedra biochemie PŘF-UK