

## Oponentský posudek disertační práce

### Identifikace dědičných faktorů ovlivňujících vznik karcinomu pankreatu a dalších solidních nádorů

**Autor:** Mgr. Jan Král

**Školitelka:** RNDr. Markéta Janatová, Ph.D.

**Pracoviště:** Laboratoř onkogenetiky, Ústav Biochemie a Experimentální Onkologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Předkladatel se ve své disertační práci zaměřil na zkoumání významu predisponujících faktorů k jednomu z nejzávažnějších nádorových onemocnění duktálnímu adenokarcinomu pankreatu (PDAC) a jednomu z nejčastějších diagnostikovaných gynekologických nádorů, karcinomu endometria (EC) v České republice. Předkládaná dizertační práce je zpracována klasickým způsobem a velmi přehledně členěna na jednotlivé části.

Teoretický úvod poskytuje dostatečný a ucelený přehled o současném stavu poznání v oblasti karcinomu pankreatu a endometriálního karcinomu a jejich epidemiologii, patogenezi a zejména germinálních mutací spojených s predispozicí a rizikem vzniku těchto maligních onemocnění. Úvodní část teoretického úvodu je soustředěna na úvod do problematiky DNA reparačních mechanismů a popsání jednotlivých známých reparačních drah v souvislosti s predispozicí k nádorovým onemocněním, či ve vztahu k jiným dědičným syndromům.

Metodická část práce je zpracována kvalitně a velmi podrobně, včetně obrazové dokumentace. Autor se ve své práci soustředil na analýzu 226 známých a kandidátních nádorových predispozičních genů, tzv. CZECANCA panelu, v rozsáhlém souboru pacientů (527 pacientek s karcinomem endometria a 226 pacientů s karcinomem pankreatu). Kromě samotného sekvenování nové generace autor použil další molekulárně-biologické/biochemické metod – začínaje izolací genetického materiálu, qPCR, PCR, Sangerova sekvenování. Je potřeba zmínit stěžejní bioinformatické hodnocení sekvenačních dat na nichž se autor podílel a také následnou statistickou analýzu.

Výsledková část práce je přehledně zpracována a dostatečně doprovázena tabulkami, či grafy. Většina výsledků je shrnuta do přehledných tabulek či dokumentována příslušnými grafy. Mezi nejzajímavější výsledky patří pozorované signifikantně zvýšené riziko vzniku PDAC u nosičů patogenních variant v predispozičních genech *BRCA1*, *BRCA2* a *CHEK2*, či zajímavá asociace přítomnosti mutací v genech homologní rekombinace u pacientů s PDAC a delší střední dobou přežití. Část práce soustředěná na karcinom endometria odhalila zvýšené riziko vzniku EC u nosiček patogenních variant v genech Lynchova syndromu (*MSH6*, *MSH2* a *MLH1*), které bylo vyšší než u dalších genů – *BRCA1*, *BRCA2* a *CHEK2*, pro něž riziko bylo pozorováno taktéž. Důležitým nálezem je, že 28,3 % nosiček patogenních variant v predispozičních genech neprošlo skrz indikační kritéria pro genetické testování, které vede k zamyšlení o přehodnocení těchto kritérií.

Po formální stránce je práce členěna obvyklým způsobem a úroveň českého jazyka je velmi dobrá. Mám menší připomínky k formální stránce elektronické verze disertační práce, kdy došlo k rozházení Tabulky 11 mezi několik stránek, která je takto těžko srozumitelná. A v případě tištěné verze disertační práci ke zvýraznění signifikantních výsledků v Tabulce 12, tak jak je zvýrazněno v Tabulce 10, které by pomohlo k lepší orientaci. Přesto žádným způsobem nesnižují kvalitu předkládané práce a její klinický význam. Přes 200 použitých referencí je formálně uvedeno ve správném tvaru, je řádně citováno a obsahuje řadu recentních prací.

Práce obsahuje řadu potenciálních kandidátních genů z panelu CZECANCA pro sledování genetické variability v souvislosti s rizikem vzniku a rozvoji PDAC, či EC, které by v budoucnu zasloužili být testovány dále ve větších kohortách pacientů a také případně sledovány po funkční stránce.

### **Z odborného hlediska mám k předložené disertační práci dva dotazy:**

1) Jako nejzajímavější predispoziční geny asociovaných s rizikem vzniku PDAC Vám vyšli geny *BRCA1* a *BRCA2*, které s genem *ATM* taktéž asociovali s delším přežitím pacientů. Je v léčbě pacientů s PDAC zvažováno využití PARP inhibitorů? Pokud ano, jsou již schváleny nebo v jaké fázi jsou případné klinické studie? Jsou studovány i nějaké inhibitory protein kinázy ATM?


2) Jaká je dle Vašeho názoru nejzajímavější zárodečná mutace u karcinomu endometria, která by mohla být dále sledována po funkční stránce a proč?

Pak mám dále dva doplňující dotazy, v jakém softwaru byla vypočtena statistika (v kapitole 3.4.5 není uvedeno) a zda uvedené p-hodnoty ve výsledkové části jsou po FDR korekci, či ne?

Publikační základ práce je tvořen dvěma prvo-autorskými články v časopisech s impakt faktorem a autor je dále spoluautorem dalších tří článků s impakt faktorem.

Celkově předloženou disertační práci považuji za velmi zdařilou. Autor prokázal dobré znalosti problematiky týkající své disertační práce a praktické zvládnutí experimentální části, včetně stěžejního bioinformatického hodnocení. Svůj publikační potenciál doložil již publikovanými články v časopisech s kvalitním impakt faktorem.

**Předloženou disertační práci Mgr. Jana Krále doporučuji k obhajobě a na jejím základě také k udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č.111/98 Sb.**



V Plzni 31. 03. 2023

Mgr. Karolína Šeborová, Ph.D.  
Laboratoř farmakogenomiky  
Biomedicínské centrum  
Lékařská fakulta v Plzni  
Univerzita Karlova