

Vážený pan
Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.
Předseda oborové rady DSP
1. LF UK Praha – děkanát
Kateřinská 32
121 08 Praha

Věc: Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Ondřeje Havránka

V Olomouci dne 30. 5. 2011

Vážený pane profesore,
k oponentuře mi byla předložena doktorandská disertační práce **MUDr. Ondřeje Havránka** s názvem: **Genetic factors in lymphoproliferative malignancies.**

Práce je psaná v jazyce anglickém a začíná souhrnnou **úvodní částí** v rozsahu 19 stran, která obsahuje základní charakteristiky maligních lymfomů a detailněji se zabývá rizikovými faktory pro jejich vznik. Podrobně je rozpracována problematika integrity genomu včetně mechanismů poškození genů zajišťujících opravy DNA. V kapitole 1.4 je zvláštní pozornost věnována CHEK2 genu, v kapitole 1.5 pak TP53 genu. Teoretická úvodní část využívá informace a data z úctyhodných 146 literárních odkazů.

Dále následuje **cíle práce**. Tyto (celkem 5) jsou vzhledem k řešené problematice vhodně zvolené.

Populace pacientů a metodika jsou popsány detailně. Soubor čítá 638 pacientů s maligním lymfomem (ne-hodgkinským, NHL; a Hodgkinovým, MH). Nemocní s NHL byli v letech 2000 – 2008 léčeni na I. interní klinice VFN Praha, pacienti s MH pak v letech 2006 – 2010 na 3 pražských pracovištích. Klinické charakteristiky pacientů jsou přehledně uvedeny v tabulkách 5 a 6. Ke genetickému testování byla dále použita skupina 673 nemocných s nádorem prsu, 631 pacientů s nádorem tlustého střeva a 270 pacientů s karcinomem pankreatu. Kontrolní skupinu tvořili zdraví dobrovolníci a dárci krve.

Metodika se zabývá mutační analýzou CHEK2 genu pomocí PCR, automatického sekvenování a HPLC. Dále autor popisuje metodu amplifikace a array-komparativní genomovou hybridizaci pro výzkum změn CHEK2 genu, resp. genotypovou analýzu polymorfismu TP53 R72P. Statistická analýza používá osvědčené metody.

V kapitole **výsledky** doktorand dokládá, že našel 26 odlišných mutací CHEK2. Nejčastěji se vyskytovaly polymorfismy genu, jejich rozložení bylo stejné jak v populaci pacientů s NHL, tak i v kontrolní skupině. Alterace ve FHA doméně (exon 2 a 3) se častěji vyskytovaly u NHL pacientů (5,6% v 2,8%) a byly spojeny s zvýšeným rizikem pro vznik NHL. Autor posléze koreloval také některé individuální alterace CHEK2 s klinickým obrazem onemocnění a dospěl k několika zajímavým zjištěním. Zda budou mít váhu samostatných prognostických faktorů by napověděla jedině vícerozměrná analýza řady proměnných. Doktorand dále dokumentuje výsledky MLPA analýzy CHEK2 genu u pacientů s NHL, mutační analýzu CHEK2 FHA-kódujícího regionu u nemocných s HL, s karcinomem prsu, kolorekta a slinivky. Nález doktorand srovnává s kontrolní skupinou zdravých jedinců. U nemocných s kolorektálním karcinomem doktorand popisuje statisticky významně zvýšenou incidenci I157T mutace CHEK2 a dokladuje, že její přítomnost je spojena s 2-násobným rizikem vzniku tohoto nádoru. Podobné zvýšení incidence mutace autor našel také ve skupině nemocných s HL. U nádorů prsu a slinivky asociace mutace s jejich výskytem nebyla prokázána.

Následuje kapitola **diskuse**, která má 8 stran. Nalezené výsledky vlastního souboru zde doktorand vhodně konfrontuje s literárními daty a dokladuje celkovou erudici a znalost problematiky.

Závěry práce jsou uvedeny v kapitole 6 a mohu konstatovat, že korespondují s vytýčenými cíli práce.

Na konci práce je uveden seznam zkratk, grafů, tabulek, příloh a **literatura**, která čítá 171 odkazů.

Přílohou předložené disertační práce jsou 2 články odeslané k publikaci do periodik s IF. Jeden je již k publikaci přijat, druhý bude přijat po menších

opravách. V dalších 4 člancích je doktorand druhým spoluautorem, u 3 z nich dokladuje, že první i druhý autor přispěli k práci stejným dílem.

Předložená doktorandská disertační práce MUDr. Ondřeje Havránka:

- a. je zvolena na aktuální téma
- b. zvolená metodika zpracování je adekvátní, přehledná a pečlivě provedená
- c. práce má význam pro další rozvoj predikce a diagnostiky nemocných s lymfomy a kolorektálním karcinomem
- d. k předložené práci nemám doplňující otázky
- e. práci doporučuji k obhajobě podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb.

Doc. MUDr.

Hemato-on

Olomouci