

Oponentský posudek disertační práce:

RNDr. Peter Vasovčák

Vplyv variant v génoch asociovaných s kancerogénou na predispozíciu a fenotyp hereditárnych a sporadických nádorových ochorení gastrointestinálneho traktu

V předložené disertační práci se autor zabývá molekulárně genetickou analýzou příčin vybraných nádorových onemocnění gastrointestinálního traktu, postihujících zejména tlusté střevo a konečník. V první části se věnuje analýze genotypu a fenotypu vzácných hereditárních chorob, konkrétně Cowden a Peutz –Jeghers syndromu, patřících do skupiny hamartomatózních polypóz, druhá část je zaměřena na studium genotypu a fenotypu sporadických kolorektálních karcinomů (KRK) českých pacientů. Téma práce je aktuální vzhledem k tomu, že kolorektální karcinomy patří k nejčastějším nádorovým onemocněním v České republice. Význam první části práce spočívá v možnosti stanovení jednoznačné diagnózy uvedených syndromů, jejichž projevy se překrývají a vyznačují značnou variabilitou, včetně návrhu na rozšíření indikačních kritérií pro molekulárně genetické testování odpovědných genů (*PTEN* a *STK11*). Výsledky této práce mají zřetelný význam, neboť převedeny do praxe umožňují odpovídající péči o pacienta. V části zabývající se analýzou sporadických KRK si autor kladl za cíl zjištění mutačních profilů, které jsou specifické pro českou populaci, a které by bylo možné přiřadit určitým fenotypům. Vzhledem ke značné komplikovanosti procesu kolorektální karcinogeneze je to cíl úctyhodný a výsledky tohoto výzkumu, prezentované v disertační práci, přinesly některé, pro českou populaci zajímavé poznatky. Velmi zajímavý je i výzkum tzv. supermutačního fenotypu, kde na základě typu nalezených somatických mutací byly vytipovány geny opravného systému, které mohly být zodpovědné za daný fenotyp. Tento předpoklad se ukázal být správným a na základě nálezu somatické mutace v genu *TDG* byla zjištěna příčina vzácného syndromu (CMMR-D).

Předložená disertační práce je zpracována formou komentovaného souboru pěti publikací, z toho tři jsou publikovány v časopisech s IF v rozsahu 1,6 – 2,4 a prošly tedy recenzním řízením. Dvě publikace jsou zaslány do tisku. Ve všech pěti publikacích je dr. Vasovčák prvním autorem. Práce obsahuje 24 stran textu včetně obrázků a tabulek a následuje seznam referencí. Doprovodný komentář tvoří následující kapitoly: úvod seznamující čtenáře s problematikou nádorových onemocnění z různých hledisek (7 kapitol), cíle práce, výsledky v podobě výčtu publikací, diskuse a komentáře k jednotlivým publikacím.

Na celé práci, mimo jiné, pozitivně hodnotím zejména komplexní přístup autora k řešení celé řady problémů, které si vytyčil, tj. škálu molekulárně genetických metod, úctyhodné množství testovaných genů a podrobně popsané klinické projevy onemocnění, což vše umožnilo kromě jiného hodnotit také vztah genotypu a fenotypu pacientů. Značný rozsah prováděných prací mně vede k první otázce: co z uvedených metod prováděl sám autor a které geny testoval (je pochopitelné, že komplexní provedení předložené práce je týmová práce).

Po formální stránce nemám k práci připomínky, práce je přehledně uspořádaná, téměř bez překlepů.

Autorovi bych ráda položila tyto otázky:

- 1) Uplatní se při rozvoji kolorektálních karcinomů (popřípadě hamartomatózních polypóz) mechanismus posttranskripční regulace exprese genů, např. prostřednictvím mikroRNA?
- 2) Jaký je Váš názor na využití nové generace sekvenování celého exomu v souvislosti s hledáním příčin u dosud nevysvětlených případů polypóz?
- 3) Je pravděpodobné, že tyto dva přístupy se v budoucnu uplatní v praxi?

Závěr: Autor podal v předložené práci důkaz, že je schopen vědecky pracovat, využít k tomu škálu moderních metod, zhodnotit výsledky a konfrontovat je s nejnovějšími poznatky daného oboru. Práce přinesla nové poznatky a výsledky, které lze uplatnit v praxi. Vzhledem k uvedeným skutečnostem mohu konstatovat, že předložená dizertační práce splňuje předpoklady k udělení titulu Ph.D. a doporučuji proto, aby byla přijata jako podklad pro udělení této vědecké hodnosti.

Doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1.LF UK a VFN

V Praze 31.8.2011