

Disertační práce doktorského studia

MUDr. Martin Matějů

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Název: Klinicko- genetické aspekty familiárního výskytu karcinomu prsu.

Frekvence rekurentních mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* v České republice
a úloha genu *NBN*.

Disertační práce má 95 stran a je dělena do 5 hlavních kapitol. Obsahuje 21 tabulek a 27 obrázků. Je doplněna bohatou literaturou obsahující 235 citací. Protože se v textu objevuje řada zkratk je přidán jejich seznam. Součástí je příloha se 3mi pracemi zveřejněnými ve významných vědeckých časopisech s vysokým impakt faktorem (ve 2 je pisatel hlavním autorem.) Úvodní část je věnována karcinomu prsu (diagnostice a terapii.) Další oddíl popisuje geny s vysokou, střední a nízkou penetrancí. V následujících kapitolách se hovoří o zárodečných mutacích v predispozičních genech. Za velmi cenné osobně považuji rozbor klinických aspektů genetické etiologie karcinomu prsu. Jasná kritéria pro genetické testování, dispenzarizace nosičů mutací genu *BRCA1/2*, etická problematika se výrazně dotýká klinické praxe.

Vlastní práce se opírá o velké soubory jednak pacientů s karcinomem prsu (VFN Praha, ÚVN Střešovice) jednak o kontrolní skupinu dobrovolných dárců (Transfuzní odd. TN Krč.) Testování proběhlo na přítomnost genové mutace *BRCA1/2*, dále na mutace v genu *NBN*. Text popisuje podrobně technická hlediska provedení šetření. Výsledky byly podrobeny statistickému rozboru.

Výsledky hodnotí autor kriticky. Frekvence výskytu známých mutací *BRCA1,2* se neodlišuje od ostatních evropských států. Naopak testování mutací v genu *NBN* ukázalo, že toto vyšetření u rizikových pacientů není indikováno. Autor zdůrazňuje závažnost správného odběru rodinné anamnézy.

Kritické připomínky:

- 1) mezi negenetické faktory nepatří věk v době prvního těhotenství, nýbrž věk po proběhlém těhotenství – str. 10

2)...doplněný léčebnými modalitami v neadjuvantním či neadjuvantním podání - překlep

str.16

3) obrázek 21 postrádá legendu str.55

4) tab. 19 počty mutací v neselektované skupině neodpovídají uváděným počtům v textu

str.61

Návrhy k zvážení a otázky:

Pro čtenáře je práce velmi detailní. Jako kliník bych doporučoval jasně oddělit a zvýraznit klinické aspekty. Např. význam MR především pro mladší jedince, indikační kritéria pro genetické vyšetření. Za velmi důležité zjištění považuji, že 60% nositelek mutace v genech *BRCA1/2* by podle současných kritérií užívaných v ČR nebylo vůbec odesláno ke genetickému vyšetření. Prosím autora o jeho osobní postoj. Podle mého názoru je zbytečné použití obvykle méně požívaných slov jako bianuálně, randomově, dilutování apod. Je správné, že autor pomýšlí na situace nutnosti vyšetřit zdravé jedince, kdy nosiči ca prsu v rodině již zemřeli. Rád bych se zeptal, jak je to s frekvencí pro dispensární vyšetřování nositelek mutací v genech *BRCA1/2* (mammografie, sono jater, tu markery.)

Konečné zhodnocení:

Členění práce je logické, s jasně stanovenými cíli a se střízlivým konečným hodnocením. Dizertace je velmi odborně prezentována s předpokladem znalostí molekulární biologie. Sepsána je velmi podrobně a autor v ní prokázal schopnost samostatné tvořivé vědecké práce a udělení titulu „Ph.D.“ za jménem doporučujeme.

doporučuji práci uznat jako disertační a postoupit ji k obhajobě (podle paragrafu 47 VŠ zákona 111/98 Sb.)

27.8.2014

doc.MUDr.B.Konopásek, CSc

Onkologická klinika VFN UK Praha