



UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE  
12853 PRAHA 2, U Nemocnice 5  
Přednosta: Doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

**Posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Marianny Borecké**  
**Role of Genetic Factors Responsible for Development of Pancreatic Cancer**

V disertační práci se Mgr. Marianna Borecká zabývá výzkumem úlohy genetických faktorů v rozvoji hereditárního karcinomu pankreatu. Disertační práce je psaná anglicky a má 109 stran textu disertace a přílohou část, kterou tvoří publikace autorky předložené jako podkladu disertační práce. Disertace je založená na dvou „prvoautorských“ a jedné spoluautorské publikaci v oborových časopisech s impakt faktorem (Cancer Genetics, Gene a Cancer Management and Research). Kromě předložených prací je Mgr. Borecká spoluautorkou na dalších 9 publikacích (6 v časopisech s IF).

Úvod práce je přiměřený rozsahem. Autorka ve třech kapitolách srozumitelně, přehledně a uceleně shrnuje dosavadní poznatky o etiopatogenezi pankreatického duktálního karcinomu. Zaměřuje se na varianty genu PALB2 (partner and localiser of BRCA2) a NBN (nibrin), jejich biologickou funkci a úlohu v cancerogenezi obecně a na jejich roli v rozvoji nádorů pankreatu. Obrázky, grafy a tabulky vhodně doplňují text a umožňují snadnou orientaci v popisované problematice. Cíle disertační práce jsou srozumitelně formulovány v pěti bodech. Kapitola „Metody“ je napsaná přehledně a popisuje použité postupy do dostatečných detailů. Tato část disertační práce prezentuje široké spektrum metod molekulární a buněčné biologie, které autorka použila v jednotlivých studiích a dokazuje, že je autorka s metodami dobře seznámena. Výsledky práce jsou členěny do pěti hlavních částí, které odpovídají cílům disertační práce. Jsou prezentovány přehledně a doplněny grafy a tabulkami. Drobnou připomínkou by mohlo být, že u jednotlivých výsledků nejsou reference na publikace autorky (autocitace). V diskuzi Mgr. Borecká konfrontuje své výsledky se současným stavem znalostí a prezentuje význam jednotlivých výsledků pro pochopení komplexních mechanismů cancerogeneze. V závěru autorka přehledně shrnuje a hodnotí hlavní výsledky předkládané práce. Disertace je opatřena 208 citacemi. Citace jsou voleny přílehavě, přiměřený je i počet recentních prací.

Práce je formálně velmi dobře napsaná. Jsou v ní prezentovány výsledky publikované v recenzovaných mezinárodních časopisech. K práci nemám žádné zásadní připomínky.

**Chtěl bych autorce položit následující otázky:**

1. Proč jste se pro hodnocení direct repeat GFP (DR-GFP) asaye rozhodli použít zobrazovací průtokový cytometr (AMNIS ImageStream X mkII), který má na rozdíl od „klasických“ průtokových cytometrů lepší možnosti morfologického posouzení buňky a lokalizace signálu na úkor senzitivity detekce fluorescence?
2. Zánět zvyšuje riziko rozvoje maligního nádoru. Je známé, do jaké míry může zánětové onemocnění ovlivnit riziko rozvoje nádoru u pacientů s „patologickou“ variantou genů

podílejících se na opravách dvouřetězcových zlomů DNA, např. BRCA1, PALB2, RAD51 apod.?

#### Závěr

Předložená disertační práce dokazuje výbornou teoretickou připravenost autorky. Autorka je schopna formulovat hypotézy, prezentovat výsledky výzkumu a konfrontovat je se současným stavem studované problematiky. Přináší původní a významné výsledky, které rozšiřují znalosti o mechanismech rozvoje maligních nádorů, zejména karcinomu pankreatu. Doporučuji přijetí disertační práce Mgr. Marianny Borecké jako podkladu pro udělení vědecké hodnosti „Ph.D.“

20. října, 2020

Doc. MUDr. Jan Závňý, Ph.D.  
Ústav patologické fyziologie  
1. lékařská fakulta  
Univerzita Karlova