

Doc. RNDr. Dana Holá, Ph.D.

předsedkyně oborové rady DSP

Obor: Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie (YMBG)

Věc: oponentský posudek dizertační práce Mgr. Kláry Lhotové

Vážená paní docentko,

Mgr. Klára Lhotová si pro svůj výzkum v rámci postgraduálního studia zvolila velmi zajímavé a maximálně aktuální téma, neboť karcinom ovaria je malignita s nejvyšší mortalitou mezi gynekologickými zhoubnými nádory. Karcinom ovaria se vyznačuje, na rozdíl od jiných malignit, vysokým podílem hereditárních forem a je často asociován s karcinomem prsu. Práce se zaměřuje na prevalenci patogenní mutace v některém z 18 genů predisponujících ke vzniku dědičného karcinomu prsu a/nebo ovaria (HBOC).

Cílem práce je určit frekvenci výskytu patogenních mutací v genech se známou/předpokládanou predispozicí ke vzniku dědičného karcinomu ovaria a/nebo prsu v naší populaci. Práce charakterizuje klinicko-patologické vlastnosti pacientek s karcinomem ovaria, jež jsou nosičkami mutace ve výše zmíněných genech. Cílem bylo rovněž identifikovat varianty v kandidátních genech, které by mohly být asociovány se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu vaječníku. K sekvenování byl použit panel CZECANCA, který specificky cílí na predispoziční nádorové geny se známou asociací ke vzniku nejčastějších nádorových syndromů, další reparační DNA geny a geny s možnou asociací s nádorovým onemocněním. V rámci studie bylo analyzováno 18 genů klinicky relevantních k HBOC syndromu dle NCCN. V souboru bylo vyšetřeno celkem 1333 pacientek s diagnózou karcinomu ovaria (diagnostikovaných mezi 2010-2018) a 2278 žen zařazených do kategorie populačně specifické kontroly.

Výsledky práce se zaměřují na klinicko-patologickou charakterizaci skupin pacientek s karcinomem ovaria, identifikují četnost mutací v 18 genech predisponujících k syndromu dědičného karcinomu prsu a ovaria. Výsledkem studie je přesná charakteristika nosičů mutace ve vztahu k věku v době diagnózy, k osobní a rodinné anamnéze, ke stádiu a histologii

onemocnění. V práci jsou také vyhodnoceny výsledky dalších 201 genů analyzovaných panelem CZEKANCA, kde byla popsána samostatná četnost mutací v těchto genech a zároveň jejich přítomnost v kombinaci s mutacemi v 18 predisponujících genech ke vzniku HBOC.

Dohromady byla nalezena patogenní mutace v některém z 18 genů predisponujících k zhoubnému onemocnění u 32 % pacientek a naopak jen u 2,5 % žen v kontrolní skupině. S vysokým rizikem vzniku karcinomu ovaria a/nebo prsu byly asociovány mutace v genech BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BARD1 a v MMR genech. Mutace v genech BRIP1 a NBN byly asociovány se středním rizikem. Ve slovanské populaci byl identifikován vysoký podíl pacientek s dědičnou formou ovariálního karcinomu, který jasně ukazuje na nutnost testování všech pacientek s karcinomem tuby, ovaria a peritonea, ale i pacientek s borderline ovariálním tumorem.

Cíl dizertační práce vytyčený na straně 30 byl jednoznačně splněn. Použité metody zpracování získaných dat jsou standardní. O významu poznatků uvedených v dizertační práci svědčí právě to, že byly publikovány formou originálních prací jak v zahraničních časopisech s impakt faktorem, tak českých indexovaných časopisech. Publikační aktivita Mgr. Kláry Lhotové ukazuje na její tvůrčí činnost a splňují požadavky kladené na dizertační práci a získání titulu „Ph.D“ za jménem.

Otázky pro Mgr. Kláru Lhotovou:

- 1) Jak vidíte budoucnost genetického testování žen z pohledu rizika vzniku HBOC s ohledem na výsledky Vaší práce?
- 2) Jak si vysvětlujete vysokou incidenci mutací v predisponujících genech u pacientek s BTO; incidence je na první pohled (32,2, % vs. 36,7 %) identická jako u pacientek s high-grade serózním karcinomem?
- 3) Jak si vysvětlujete nečekaně nízký výskyt mutací BRCA1/2 v kategorii nejmladších analyzovaných pacientek?

Práci plně doporučuji k obhajobě.

V Brně dne 26.12.2020

doc. MUDr. Vít Weinberger, Ph.D.

přednosta

Gynekologicko-porodnická klinika

FN Brno a LF MU

Jihlavská 20, 62500, Brno

Tel: +420 532 238 222

E-mail: Weinberger.vit@fnbrno.cz