Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Mileny Hovhannisyan

Podíl individuálních genotypů na vzniku germinálních forem solidních nádorů dospělého věku

Téma práce je vysoce aktuální a reflektuje potřebu pochopení vlivu genetických faktorů pro rozvoj solidních nádorů, zejména karcinomů prsu a ovarií. Využití polygenního rizikového skóre (PRS) může být významným přínosem v oblasti stratifikace rizika a personalizované medicíny. Volba tématu je nejen relevantní, ale může mít i praktické dopady na časnou diagnostiku a prevenci onemocnění.

Na základě obsáhlé literární rešerše doktorandka připravila panel k detekci 844 SNP variant. Tento panel v kombinaci s již používaným panelem CZECANCA použila pro genotypizaci lokusů u souboru pacientek s karcinomem prsu a ovarií. Získaná data pak sloužila k výpočtu PRS pro dva různé, nejčastěji používané sety SNP, konkrétně PRS77 a PRS313.

Autorčiny výsledky prokázaly, že set PRS313 lépe stratifikuje pacientky dle rizika než PRS77. PRS313 identifikoval pacientky s karcinomem prsu s vyšší spolehlivostí a dokázal predikovat riziko u žen v extrémních percentilech PRS. U karcinomu ovarií byl PRS313 jediným setem, který odlišil pacientky s časným nástupem onemocnění od kontrol, což naznačuje jeho potenciální využití jako screeningového nástroje pro mladší pacientky. Tyto poznatky jsou důležité pro další validaci PRS v klinické praxi.

Práce je originální svým zaměřením na lokální populaci a použitím NGS pro PRS analýzu. Autorčiny výsledky rozšiřují poznání o roli polygenní dědičnosti v karcinomu prsu a ovarií a mohou přispět k lepší stratifikaci rizika u žen bez patogenních variant v HBOPC genech.

Text dizertační práce je srozumitelný, logicky strukturovaný a odpovídá akademickým standardům. Jednotlivé kapitoly jsou členěné přehledně a práce obsahuje podrobnou diskusi výsledků ve vztahu k dostupné literatuře.

V textu jsem nalezla nesoulad v popisu skupiny žen s karcinomem ovaria, kde je u skupiny pacientek s časným nástupem onemocnění uveden jednou jejich počet 123 a jindy 122. Proto bych doporučila větší kontrolu.

Otázky pro doktorandku k obhajobě:

1. Jaké jsou limity použití panelového NGS pro genotypizaci SNP?
2. Jaké kroky by byly nutné k validaci PRS313 jako screeningového nástroje v klinické praxi?
3. Jakým způsobem lze integrovat PRS do stávajících screeningových programů pro karcinom prsu a ovaria?

Dizertační práce Mgr. Mileny Hovhannisyan splňuje veškeré požadavky kladené na tento typ kvalifikační práce. Autorčiny výsledky představují významný přínos pro poznání genetických příčin solidních nádorů dospělého věku a jejich možné prevenci. Práce jednoznačně doporučuji k obhajobě a k udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Praze dne 20.1.2025

Ing. Lenka Piherová, Ph.D. [redacted]