



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. Petry Zemánkové
Analýza kvantitativních a kvalitativních genetických znaků v patogenezi hereditárních forem solidních nádorů.

Disertační práce Mgr. Petry Zemánkové je založená na souboru 8 prací, které využívají pokročilou bioinformatickou analýzu pro studium genetických faktorů v etiologii a patogenezi hereditárních forem solidních nádorů. Cílem projektu bylo vytvoření bioinformatických postupů pro spolehlivou a cílenou analýzu výsledků „sekvenování nové generace“ (NGS) a vytvoření databáze rizikových genotypů s fenotypovými charakteristikami umožňující odhad rizika rozvoje hereditárních forem nádorů.

Disertační práce je založena na 8 publikacích (7 je v časopisech s impakt faktorem, IF) z celkového počtu 16 publikací autorky (14 publikací je s IF). U dvou z předkládaných publikací je Mgr. Zemánková první autorkou (jedno „prvoautorství“ je sdílené).

Disertační práce má 59 stran plus přibližně 90 stran příloh. Je psána česky a je rozčleněna do 8 kapitol: 1. Úvod, 2. Bioinformatická analýza, 3. Východiska a cíle, 4. Seznam prací sloužící jako podklad disertační práce, 5. Komentář k vybraným publikovaným pracím, 6. Shrnutí a závěr 7. Literatura, 8. Přílohy: vybrané publikované práce *in extenso*.

V „Úvodu“ autorka seznamuje čtenáře s epidemiologickými daty a s významnými milníky studia hereditárních nádorových syndromů. Podstatnou část kapitoly věnuje i současným přístupům ke studiu genetické podstaty hereditárních nádorových syndromů. V kapitole 2 (Bioinformatická analýza) autorka podrobně vysvětluje bioinformatické přístupy k analýze rozsáhlých souborů sekvenačních dat od hodnocení kvality dat přes jejich mapování a genotypování až po anotaci nalezených variant a posouzení jejich funkčního dopadu.

V kapitole 3 (Východiska a cíle) práce autorka zohledňuje přístup k analýze výsledků klasického (Sangerova) sekvenování a popisuje nově vzniklé výzvy a požadavky na analýzu výsledků získaných metodou NGS. Na závěr této části formuluje přehledně cíle práce ve 4 bodech.

V kapitole 5 (Komentář k vybraným publikovaným pracím) přehledně shrnuje Mgr. Zemánková nejdůležitější výsledky 8 prací, které jsou součástí její dizertace. Tabulky a

obrázky vhodně doplňují text a umožňující snadnou orientaci v problematice. Přehledné zpracování této části je důkazem toho, že se autorka ve studovaném tématu výborně orientuje. Shrnuje výsledky jednotlivých publikací a zaměřuje se na vysvětlení a interpretaci bioinformatické části.

Práce je opatřena více jak stovkou přiléhavě volených citací. Práce je velmi pečlivě zpracovaná a jsou v ní prezentovány výsledky publikované v kvalitních časopisech s IF. Nemám k ní žádné zásadní připomínky.

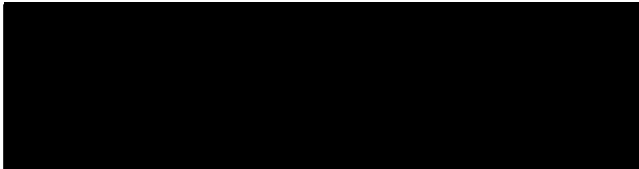
Chtěl bych autorce položit následující otázky:

1. Ve vzorcích periferní krve pacientů s nádorem se mohou vyskytovat nádorové buňky (jejich množství se odhaduje řádově na jednotky až maximálně desítky buněk v 1 mL krve). Je možné ve vzorku buněčné DNA z periferní krve odhalit nádorovou DNA pomocí NGS a bioinformatických přístupů?
2. Jedním z problémů sekvenování nové generace může být nerovnoměrné pokrytí genomu vedoucí k tomu, že některé části genomu mohou zůstat nepřečteny nebo nemohou být správně uspořádány (např. delší repetitivní sekvence). Jak je možné tyto nedostatky odhalit při zpracování výsledků sekvenování a případně jejich výskyt minimalizovat?

Závěr:

Téma disertační práce je aktuální. Autorka se podílela na zavedení bioinformatické analýzy v projektech zaměřených na studium genetických rizik rozvoje nádorů. Za velmi významný považují přínos autorky při přípravě a validaci diagnostického panelu CZECANCA, který umožní komplexní analýzu kauzálních a rizikových faktorů u pacientů s hereditárními formami nádorů. Disertační práce dokazuje výbornou teoretickou připravenost autorky a schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji přijetí disertační práce Mgr. Petry Zemánkové jako podkladu pro udělení vědecké hodnosti Ph.D.

Praha 6.9.2019


Doc. MUDr. Jan Živný, PhD.

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha