

Oponentský posudek dizertační práce

**Mgr. Kateřina Jirásková: Genetic variability in sporadic colorectal cancer: searching for novel risk, prognostic and predictive biomarkers**

Školitel: MUDr.. Pavel Vodička, PhD.,

Konzultant: Mgr. Veronika Vymetálková, PhD.

Oponent: RNDR. Ondřej Machoň, PhD.

Mgr. Kateřina Jirásková předložila obsáhlou dizertační práci, podrobně se zabývající hledáním nových biomarkerů, které mají pomoci při diagnóze a prognóze vývoje rakoviny střeva. Kolorektální karcinom je třetí nejrozšířenější typ rakoviny v celosvětovém měřítku a ohrožuje až 5% populace. Zvláště Česká republika je oblastí s hojným výskytem tohoto karcinomu, ke kterému přispívají faktory životního prostředí, životního stylu, stravy a jistě i genetické predispozice. Proto je téma dizertační práce velmi důležité a aktuální. Vyřešení nastolených otázek může ovlivnit zdraví a kvalitu života obrovského počtu ohrožených lidí. Dizertační práce je podložena úctyhodným počtem sedmi publikací. Na jedné z nich je Kateřina první autorkou a na ostatních spoluautorkou. Impakt faktor časopisů se pohybuje mezi 2,1 a 5,0 a dle mé zkušenosti se jedná o časopisy velmi dobrého standardu v oboru. Velkým pozitivem dizertační práce je, že všech sedm publikací se zameruje na její hlavní cíl, tj. hledání a popsání nových a spolehlivých biomarkerů kolorektálního karcinomu. Tyto markery pak mohou sloužit k odhadu stadia vývoje nemoci, k upřesnění léčebného postupu a kontrole úspěšnosti léčby či délky přežití pacienta. Mohu říci, že takto jednoznačně definované a ucelené téma doložené tolika vzájemně navazujícími publikacemi není zdaleka pravidlem u dizertačních prací, které jsem měl možnost posuzovat. Experimentální část práce je založena na genetické analýze DNA jednoduše získané z krve pacientů s kolorektálním karcinomem a kontrolních zdravých jedinců. Velmi oceňuji význam mezinárodních spoluprací týmu školitele Dr. Pavla Vodičky. Vzorky byly získány z kohorty dárců jak v ČR, tak z Německa, Rakouska či Skotska. Jednotlivé sady obsahovaly velké množství vzorků v řádu tisíců. Takový počet zaručuje spolehlivou statistickou analýzu. Autoři uvedených prací se zaměřili na genetické změny tzv. SNP, které identifikovali v blízkosti genů spadajících do tří funkčních skupin.

1. Geny operující v opravě DNA a bodové mutace v místě vazby mikroRNA ovlivňující jejich expresi.
2. Geny v systému nádorové imunity.
3. Geny kódující extracelulární proteiny střevního epitelu z rodiny mucinů.

Stěžejní část práce je založena na identifikaci nukleotidových polymorfismů a jejich spojitost se stupněm vývoje nádorového bujení, prognózou a délkou přežití. Metodika tedy zahrnuje obsáhlé statistické zpracování obrovského množství vzorků in silico a jejich kategorizace. Experimentální část zahrnovala převážně expresní studie založené na real-time RT-PCR.

Celkově je dizertační práce Kateřiny Jiráskové velmi kvalitní, tématicky ucelená a in silico analýza je podložena obrovským množstvím vstupních dat. Práce je psána v anglickém jazyce na velmi dobré úrovni. Obsahuje všechny nezbytné části jako je úvod, cíle práce, materiál a metody, výsledky a diskuse. Úvod je přehledný a poskytuje dostatek informací k získání náhledu do problematiky. Jednotlivé články jsou nejen přiloženy, ale také dostatečně diskutovány. Jejich vzájemné propojení je zdůrazněno v diskuzi. Dizertační práci, která je věrohodným základem k udělení titulu PhD, doporučuji k přijetí.

Byla radost práci Kateřiny Jiráskové číst, nicméně jsem si kladl některé otázky, které bych rád během obhajoby prodiskutoval.

1. V publikaci I. jste popsali SNP MRE11A rs2155209, který je dle vašich analýz spojen se sníženým rizikem karcinomu a zároveň se zhoršeným celkovým přežitím. Můžete představit nějaký mechanismus, který by mohl tato pozorování objasnit?
2. Některé polymorfismy v genech mucinů jsou spojeny s horší prognózou a některé s lepší a delším přežitím. Lze nalézt podobnou asociaci mezi úrovní exprese mucinů ve vašich vzorcích? Mají všechny bílkoviny z rodiny mucinů podobnou funkci? Citovaná literatura se kloní spíše ke korelaci více mucinu-horší prognóza. Co vypovídají vaše data o úrovni exprese zmíněných mucinů? Můžete to prosím více okomentovat ve srovnání s vašimi údaji?
3. Minoritní otázka: Používáte termín 'discovery cohort from the Czech Republic. Jedná se o nějaký oficiální název určité sady vzorků, nějaké konzorcium nebo jde jen o vaše pojmenování?
4. Zaměřila jste se na polymorfismy ve třech systémech genů. Když porovnáte spolehlivost dat, statistiku a další parametry, které genetické biomarkery se vám jeví jako nejvíce slibné pro plošné využití v medicíně?

V Praze, 12.12.2019

Ondřej Machoň