

## **Oponentský posudek na disertační práci Magdy Matouškové „Mechanisms of endogenous retrovirus control in the host cell“**

Disertační práce Magdy Matouškové je zaměřena na mechanismy kontroly exprese endogenních retrovirů v různých typech hostitelských buněk. Autorka se zejména zabývá lidskými endogenními retrovirovými elementy (HERV) a prasečími endogenními retrovirovými elementy (PERV). To je zajímavé a významné téma. HERVy tvoří nejméně osm procent lidského genomu a některé získaly v průběhu evoluce důležité funkce. To platí zejména o úloze HERVů ERVWE1 a ERVFRD1 ve vývoji placenty. Kromě toho však existuje podezření, dosud nepřesvědčivě dokumentované, že některé HERVy jsou zapojeny do vzniku chorobných stavů, zejména rakoviny, ale též mentálních poruch, například maniodepresivních stavů a schizofrenie. Souběžné studium HERVů a PERVů navíc přináší významný aspekt aktivace či deaktivace endogenních retrovirových elementů při heterotransplantaci prasečích orgánů člověku.

Autorka nejprve zjišťovala, zda jsou specifické HERVy ERVWE1 a ERVFRDE1 umlčovány mimo placentu metylací DNA. Ukázala, že tomu tak je, a že pokud je metylace narušena, dojde například ve varlatech k deregulaci buněčného dělení a ke vzniku nádoru. I když specifický mechanismus demethylace ERVů není znám a autorka se v diskuzi tímto problémem zabývá, mohla by při obhajobě své disertace pojednat o přímých molekulárních příčinách a mechanismech změn v metylacích a jejich regulaci obecně. S tím souvisí i otázka rozdílů demethylace ERVů v různých tkáních. Jsou například známy případy demethylací, které nevedou ke vzniku nádoru?

V druhé části disertační práce se autorka zaměřila na regulaci exprese PERVů metylací DNA. Ukázala, že lidské buňky mohou být k přenosu PERV citlivé, při čemž tato citlivost může být důsledkem nedostatečné metylace PERVů v lidských buňkách. Může to být způsobeno různou cílovou nukleotidovou sekvencí metylace HERVů a PERVů? Není tato sekvence odlišná od sekvence myší a krysí? Ví se něco o těchto mechanismech u našich nejbližších příbuzných – u lidoopů, zejména u paviána případně šimpanze?

Disertace Magdy Matouškové je pěknou ukázkou zajímavých a dobře zpracovaných výsledků kvalitní vědecké práce. Práce je psána dobrou

angličtinou, a její součástí je pěkný úvod s literárním přehledem. Téma disertace je velmi živé a jsem přesvědčen o tom, že na tuto práci naváží další doktorandi.

A nakonec několik obligátních výtek formálního charakteru. Překlepů v textu není málo. Trochu odflinknutý je autoreferát, kde například u obrázku 2 chybí popis barev, na straně 3 je chyba v obsahu u literatury a na straně 19 je chybně uveden název Ústavu molekulární genetiky.

**Závěr:** Disertační práce Magdy Matouškové splňuje všechny požadavky kladené předpisy Univerzity Karlovy. Proto doporučuji aby práce byla podkladem pro obhajobu.

Praha, 5. září 2011

Prof. RNDr. Václav Pačes, DrSc.