

Školitelský posudek na disertační práci Mgr. Martyiny Benešové: Zvýšená produkce mRNA dioxygenázy TET1, nízká hladina metylace DNA a změny exprese lidského endogenního retroviru ERVWE1 v nádorech zárodečných buněk.

Disertační práce Mgr. Martyiny Benešové byla vypracována na oddělení virové a buněčné genetiky Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v.v.i. Předložená práce se věnuje charakterizaci různých typů nádorů zárodečných buněk s ohledem na expresi TET1 a endogenního retroviru ERVWE1. Z výsledků práce vyplývá jedinečnost seminomů z hlediska vybraných epigenetických znaků a také z hlediska exprese endogenního retroviru ERVWE1.

Transkripční a epigenetická regulace exprese ERVWE1 je systematicky studována v naší laboratoři. Již dříve jsme prokázali, že hypomethylace promotoru ERVWE1 je nutným předpokladem pro jeho expresi. Při předchozím výzkumu se do centra našeho zájmu dostaly testikulární nádory, které jako jediné z několika studovaných typů lidských nádorů vykazovaly zvýšenou hladinu exprese ERVWE1. Cílem disertační práce Mgr. Benešové proto bylo definovat expresi ERVWE1 v různých typech nádorů mužských zárodečných buněk a vyhodnotit epigenetické vlastnosti těchto nádorů.

Mgr. Benešová prokázala, že při porovnání s ostatními typy nádorů zárodečných buněk je ERVWE1 vysoce exprimován a účinně sestřihován v seminomech, které představují nejméně diferencovaný typ nádorů zárodečných buněk. V souladu s tím byla při práci na projektu popsána hypomethylace promotoru ERVWE1 v seminomech. Tato zjištění, získaná jako součást disertační práce, podnítila detailnější průzkum epigenetických znaků seminomů a jejich srovnání s jinými typy nádorů mužských zárodečných buněk. Během této studie pak byla potvrzena velmi nízká hladina celogenomové DNA methylace a hydroxymethylace právě v seminomech. Mgr. Benešová v tomto typu nádorů detekovala také vysokou hladinu exprese TET1. Zároveň zde byla zvýšena exprese dalších členů rodiny enzymů TET. Vysoká exprese TET1 a ERVWE1 jsou tak znaky specifické pro seminomy a seminomovou složku smíšených typů nádorů zárodečných buněk. To je hlavním přínosem výzkumu Martyiny Benešové. Originalitou je z výsledků vyplývající „anti-methylátorový“ fenotyp seminomů. Výsledky Mgr. Benešové také naznačují možné souvislosti mezi expresí TET1 a hypomethylací promotoru ERVWE1. Nemalým přínosem práce bylo i vytvoření rozsáhlého panelu nádorů mužských zárodečných buněk a příslušných kontrol. Závěry tohoto výzkumu byly shrnuty ve dvou sděleních publikovaných v mezinárodních impaktovaných časopisech.

Martina Benešová rozčlenila svoji disertační práci do několika obvyklých částí. Literární úvod byl logicky a přehledně uspořádán. Metodiky byly detailně rozebrány. Obrázky ve výsledkové části byly graficky zdařile zpracované a popisky u obrázků samonosné. Diskuse se zabývala interpretací výsledků a možnými závěry s přihlédnutím k aktuálním poznatkům v oboru. Součástí textu byly i jasně formulované cíle, které byly úspěšně naplněny. Závěr pak shrnul získané poznatky.

Ráda bych zmínila také iniciativu, systematicčnost a samostatnost Martyiny Benešové. Aktivně se účastnila naplňování cílů a analýzy dat. Ze získaných výsledků vyvozovala

správné závěry a vytvářela pracovní hypotézy. Značnou měrou se podílela také na psaní publikací a požadovaných revizích.

S ohledem na kvalitu výsledků, objem práce a dosažené publikované výsledky, konstatuji, že disertace Mgr. Benešové splňuje požadavky kladené na doktorskou disertaci a doporučuji její kladné přijetí jako podkladu pro udělení doktorského titulu.

V Praze dne 12. února 2020

Kateřina Trejbalová, PhD