

Česká hlava PROJEKT, z. ú.
Konojedská 1575/20
100 00 Praha 10

Praha 27. 6. 2016
Č. j.: KAV-1906/P/2016

**Návrh na udělení Národní ceny vlády Česká hlava
prof. MUDr. Jiřímu Forejtovi, DrSc.**

za mimořádné výsledky v oblasti molekulární genetiky

prof. MUDr. Jiří Forejt, DrSc.,
nar. 28. 12. 1944,
bytem Zápasnická 880, Praha 4,
č. tel. 241 062 257 / 774798141,
fax: 241 062 154,
e-mail jforejt@img.cas.cz,
web: <http://www.img.cas.cz/mmq>

vedoucí vědecký pracovník
Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.,
Videňská 1083,
142 20 Praha 4 – Krč

Prof. Jiří Forejt je vynikající vědeckou osobností. Patří do naprosté vědecké špičky v České republice a je nejznámějším a v zahraničí nejuznávanějším českým badatelem v oboru funkční genomiky. Jak dokládá i jeho přiložený životopis, publikoval dlouhou řadu mimořádně významných vědeckých prací, často v těch nejprestižnějších odborných časopisech.

Před čtyřiceti lety, ještě jako student, objevil jako první na světě místo v genomu myši, které nese lokus hybridní sterility *Hst1*, kontroluje neplodnost mezidruhových hybridů a účastní se v mechanismu speciace, tedy vzniku nových druhů. Tato práce je do dnešních dnů citována a Jiří Forejt je celosvětově uznáván jako zakladatel studia speciálních genů na savčím modelu. V r. 2009 jeho laboratoř identifikovala pomocí molekulárně genetických metod gen *PR domain containing 9* s původně popsáním lokusem *Hst1* a přenosem "plodné" varianty tohoto genu do myšního genomu dosáhla obnovy plodnosti původně sterilních myších hybridů. Práce v časopise *Science*, jejíž první i korespondující autor pocházejí z týmu Jiřího Forejta, měla světovou prioritu v identifikaci prvního speciálního genu obratlovců, a byla takto komentována ve špičkových odborných časopisech.

Další okruh prací Jiřího Forejta se týká chromozomálních aneuploidií, jejichž nejznámějším příkladem je lidská trisomie chromozomu 21, známá jako Downův syndrom. Myší model T43H,

vytvořený v laboratoři Jiřího Forejta má řadu společných rysů s Downovým syndromem a slouží ke studiu funkce triplikovaných genů v buňkách mozku, v játrech a zárodečných buňkách varlete. Laboratoř Jiřího Forejta připravila první geneticky nesmírně cenné kmeny myši z poddruhu *Mus musculus musculus*, PWD/Ph a PWK/Ph, které jsou široce využívány v laboratořích řady zemí Evropy, v USA, Japonsku a v Číně. Pan Jiří Forejt patří k zakládajícím členům International Mammalian Genome Society, kde byl opakovaně zvolen do sekretariátu společnosti a kde je dlouholetým členem International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for Mice.

Ve svých novějších pracích, publikovaných v prestižních časopisech jako jsou Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Genome Research nebo PloS Genetics, završil své dlouholeté úsilí zaměřené na objasnění molekulární podstaty tzv. hybridní sterility, tedy mechanismu umožňujícího vznik nových biologických druhů. Přinesl tak zásadní příspěvek k objasnění mechanismu tohoto děje a potvrzení evoluční teorie.

Tyto výsledky prof. Forejta a jeho týmu vzbudily mimořádnou pozornost ve světové vědecké obci, byly citovány a komentovány v nejprestižnějších vědeckých časopisech. Lze je označit za jedny z nejvýznamnějších výsledků biologického výzkumu vytvořených v poslední době českým vědeckým týmem.

Prof. Forejt získal řadu prestižních zahraničních grantů (NIH, HHMI, EC), je voleným členem Učené společnosti ČR a European Molecular Biology Organization, působil jako hostující profesor na slavné Princeton University. Je členem několika vědeckých rad prestižních zahraničních institucí, posuzovatelem pro European Research Council a nositelem prestižního grantu Premium Academiae AV ČR.



prof. Ing. Jiří Drahoš, DrSc., dr. h. c.
předseda AV ČR



prof. Ing. Jiří Čtyroký, DrSc.
předseda Vědecké rady AV ČR

Přílohy:

Životopis navrženého kandidáta

Doporučující vyjádření čtyř odborníků (V. Hořejší, V. Pačes, K. Paigen, J. Svoboda)

Potvrzení pracoviště

Potvrzujeme správnost následujících údajů o našem zaměstnanci:

Prof. MUDr. Jiří Forejt, DrSc.,
nar. 28. 12. 1944,
bytem Zápasnická 880, Praha 4,
č. tel. 241 062 257 / 774798141,
fax: 241 062 154,
e-mail jforejt@img.cas.cz,
web: <http://www.img.cas.cz/mmg>

Vedoucí vědecký pracovník
Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v.v.i.,
Videňská 1083,
CZ-14220 Praha 4 – Krč

V Praze 17.6.2016

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Václav Hořejší', written in a cursive style.

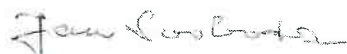
Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc
ředitel ÚMG AV ČR, v.v.i.

Doporučení k návrhu na udělení Národní ceny vlády „Česká hlava“ profesoru Jiřímu Forejtovi

Rozhodujícím kritériem Národní ceny vlády „Česká hlava“ je to, že kandidát dosáhl významných výsledků výzkumu. Proto se ve svém doporučení soustředím hlavně na tuto rozhodující část. Prof. Forejt jako znalý a zasvěcený genetik se od roku 1970 soustředil na řešení záhady týkající se podstaty genetické sterility, ke které dochází při křížení dvou myších subdruhů. Tento jeho zájem se datuje až do počátku sedmdesátých let a správně odhadoval, že tento problém se dotýká kardinální otázky vzniku nových poddruhů a druhů, což představovalo v Darwinově době enigma, ale dnešními novými prostředky lze odhalit, jakými stupni tento proces probíhá. Není třeba snad zdůrazňovat, že jde o problém, který je v současnosti v centru zájmu evolučních genetiků i molekulárních biologů a odpovědi na něj by nám měly podat srozumitelný obraz evolučních mechanismů a významně přispět i k porozumění různých typů genetických polymorfismů, se kterými se setkáváme v lidské populaci a jejichž interpretace chybí. Systematickými genetickými pokusy určil přítomnosti hlavního genu odpovídající za sterilitu na chromozomu 17 a konečně za pomoci techniky, která dovoluje klonování velkých úseků genomu, určil tento gen a zjistil, že kóduje histonovou methyltransferázu, což je enzym, který kontroluje expresi genů. Tato problematika recentně získala nový impetus zásluhou zjištění francouzských vědců, že oblast tohoto genu je horkou oblastí mutace a rekombinace.

Chtěl bych zdůraznit, že prof. Forejt na své zacílené pouti za poznáním hybridní sterility využil svého modelu ke kladení a odpovídání dalších otázek, jako je vliv genové amplifikace na viabilitu a kognitivních vlastností organismů. Těžiště a význam práce prof. Forejta leží v objasnění molekulárních a cytogenetických procesů spojených s neplodností mezidruhových kříženců. To byl problém nastolený již Aristotelem a z různých pohledů analyzovaný, ale nedořešený, i Darwinem a jeho následovníky. Dotýká se zásadních otázek spojených s procesy vzniku nových druhů a s tím, co jsou ony bariéry, které zabraňují mezidruhovému křížení. Z druhé strany nález, že genetická oblast hrající rozhodující roli v neplodnosti se ukázala být geneticky silně variabilní, se stala důležitou i pro výzkum nádorů, kde proměnlivosti genetické informace je přikládán čím dále větší význam.

Vysoce si vážím i dlouhodobé, soustředěné experimentální práce prof. Forejta, která přinesla nečekané plody oceňované nejen naší, ale i širokou mezinárodní vědeckou komunitou. K tomu samozřejmě patří i publikace ve čtených časopisech i jeho opakovaná pověření k účasti na přednáškách i preferovaných mezinárodních projektech, které jsou vyjmenovány v posudku prof. Hořejšího. Z vlastní zkušenosti mohu říct, že prof. Forejt je vysoce ceněn v zahraničí. Setkal jsem se s jeho jménem při svých přednáškách jak v USA, tak ve Francii. Odpovědně plní své povinnosti vůči ústavu (člen Rady ústavu) i vůči Akademii (člen Vědecké rady) a Karlově univerzitě (přednášky z oboru genetiky). Podle mého názoru není pochyby o tom, že prof. Forejt jako vědec opravdu mezinárodního formátu a světového jména si přednostně zaslouží ocenění vlády „Česká hlava“.



Prof. RNDr. Jan Svoboda, DrSc.

22.6.2016

June 14, 2016

Dear Professor Horejsi,

I understand that Prof. Jiri Forejt, M.D., Ph.D., D.Sc. of the Institute of Molecular Genetics, ASCR, has been nominated for the Národní cena vlády Česká hlava, which is indeed a high honor in Czech Republic science. I would therefore like to take this opportunity to express my very strong support for this nomination and to convey my thoughts on the importance of Prof. Forejt's work on the genetic determination of hybrid sterility.

Perhaps the most central question in all of evolutionary biology is the source of the reproductive isolation that is an essential prerequisite for the development of new species of life in the march of evolutionary progression. Certainly geographic isolation, as on separated islands and in precipitous mountain valleys, can play such a role, but most of the world is a continuous environment, and it is certain that genetic factors play that role for most of evolution. Despite their importance, identifying these factors has been a difficult challenge with, until now, no success beyond some work in insects. This is where Prof. Forejt's work has been so important. His group's identification of the gene *Prdm9* as a key factor in creating reproductive isolation in mammalian systems is both an important discovery in its own right and an opening into a new field of evolutionary studies to understand how this gene acts. The discovery is all the more significant in that *Prdm9* codes for a protein with remarkable properties, having a sophisticated DNA binding motif and a PR/SET domain capable of modifying the three dimensional structure of chromatin.

Prof Forejt's success comes after years of technically difficult work and represents a triumph depending on a combination of perseverance and deep intellectual understanding of the experimental material. In brief, he would be an outstanding recipient of the Národní cena vlády Česká hlava.

Thank you for this opportunity to express my views.

Sincerely yours,



Kenneth Paigen Ph.D., LL.D.
Professor and Executive Scientist
Jackson Laboratory

Ředitel

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.

Václavská 1083, 142 20 Praha 4

Tel.: 241 729 908

Fax: 244 472 282

E-mail: vaclav.horejsi@img.cas.cz

Sekretariát ředitele

Václavská 1083, 142 20 Praha 4

Tel.: 241 063 215

Fax: 224 310 955

E-mail: office@img.cas.cz

www.img.cas.cz

**Doporučující posudek k návrhu na udělení Národní ceny vlády Česká hlava
Prof. MUDr. Jiřímu Forejtovi, DrSc.**

Prof. Forejt je nesporně vynikající vědeckou osobností. Patří do naprosté vědecké špičky v ČR a je nejznámějším a v zahraničí nejuznávanějším českým badatelem v oboru funkční genomiky. Publikoval dlouhou řadu mimořádně významných vědeckých prací, často v těch nejprestižnějších odborných časopisech. V roce 2009 jeho laboratoř identifikovala pomocí molekulárně genetických metod gen *Prdm9* a přenosem "plodné" varianty tohoto genu do myšího genomu dosáhla obnovy plodnosti původně sterilních myších hybridů. Průlomová práce o tomto objevu v časopise Science, jejíž první o korespondující autor pocházejí z týmu J. Forejta měla světovou prioritu v identifikaci prvního speciálního genu obratlovců, a byla takto komentována ve špičkových odborných časopisech. Další okruh prací Jiří Forejta se týká chromozomálních aneuploidií, jejichž nejznámějším příkladem je lidská trisomie chromozomu 21, známá jako Downův syndrom. Myší model T43H, vytvořený v laboratoři J. Forejta má řadu společných rysů s Downovým syndromem a slouží ke studiu funkce triplicovaných genů. Laboratoř J. Forejta připravila první geneticky nesmírně cenné myší kmeny, které jsou široce využívány v mnoha světových. J. Forejt patří k zakládajícím členům International Mammalian Genome Society, kde byl opakovaně zvolen do sekretariátu společnosti.

Ve svých recentních pracích, publikovaných v prestižních časopisech jako jsou Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Genome Research nebo PloS Genetics završil své dlouholeté úsilí zaměřené na objasnění molekulární podstaty tzv. „hybridní sterility“, tedy mechanismu umožňujícího vznik nových biologických druhů. Přinesl tak zásadní příspěvek k objasnění mechanismu tohoto děje a potvrzení evoluční teorie.

Tyto výsledky vzbudily mimořádnou pozornost ve světové vědecké obci, byly citovány a komentovány v nejprestižnějších vědeckých časopisech. Lze je bez rozpaků označit za jedny z nejvýznamnějších výsledků biologického výzkumu vytvořených v poslední době českým vědeckým týmem. Prof. Forejt získal řadu prestižních zahraničních grantů (NIH, HHMI, EC) a je voleným členem Učené společnosti a European Molecular Biology Organization, působil jako hostující profesor na slavné Princeton University. Je členem několika vědeckých rad prestižních zahraničních institucí, posuzovatelem pro European Research Council a byl mu udělen prestižního grant Premium Academiae AV ČR.

V Praze, 11.6.2016



Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.

Návrh na udělení Národní ceny Vlády ČR „Česká hlava 2016“ Jiřímu Forejtovi

Podporuji návrh na udělení Národní ceny Vlády ČR „Česká hlava“ za rok 2016 profesoru Jiřímu Forejtovi, DrSc. z Ústavu molekulární genetiky AV ČR.

Profesor Forejt je v současné době v zahraničí nejznámějším českým biologem specializovaným na genetiku myši. Myš je modelový organismus, který je blízký člověku a výsledky získané na myších jsou využívány i v souvislostech lidské genetiky. Profesor Forejt se cíleně věnuje základnímu problému, který zůstává nedořešen od dob Darwina, a sice jaké jsou mechanismy speciace organismů. Zaměřil se na studium vzniku samčí sterility mezidruhových hybridů. Je to právě tento jev, který zdánlivě odporuje Darwinovým představám o přirozeném výběru. Proč by při křížení nepříliš vzdáleně příbuzných organismů mělo vzniknout sterilní potomstvo? Tento jev by měl být z přírody eliminován, protože přináší zúčastněným organismům znatelnou nevýhodu v soutěži o přežití.

Skupina J. Forejta publikovala o tomto problému sérii prací, vrcholící v roce 2009 vysoce ceněným článkem v prestižním časopise *Science*, který vznik samčí sterility vysvětluje. Autoři našli gen za tento jev zodpovědný, přečetli ho a ukázali, jak je regulován. Při tom potvrdili význam epigenetické informace. Tato práce byla okamžitě komentována v nejpřednějších světových časopisech *Nature*, *Nature Reviews Genetics* a *Science* a je dnes považována za základní pro další výzkum vzniku druhů.

J. Forejt ovšem k těmto významným výsledkům dospěl po 34 letech práce od původního objevu, přes celou řadu originálních předchozích výsledků, taktéž publikovaných v předních vědeckých mezinárodních časopisech. Je nositelem *Premium Academiae* a řady dalších ocenění. Je voleným členem Učené společnosti ČR a prestižní Evropské molekulárně-biologické organizace (z ČR dosud zvoleno jen osm vědců). Jako hostující profesor přednášel na Princetonské univerzitě v USA. Jsem přesvědčen o tom, že v biologických vědách patří v České republice k absolutní špičce.



Praha, 17. června 2016

Prof. RNDr. Václav Pačes, DrSc.

ŽIVOTOPIS

Prof. MUDr. Jiří Forejt, DrSc.
 Zápasnická 880, Praha 4
 Telefon: 241062257, 604838386
 Fax: 241062154
 e-mail jforejt@img.cas.cz
 web: <http://www.img.cas.cz/mmq>

Vzdělání

1962-68	MUDr.: Lékařská fakulta Karlovy University v Hradci Králové
1975	CSc.: Obor genetik v Ústavu molekulární genetiky ČSAV v Praze
1991	DrSc.: Obor genetik na Universitě Karlově v Praze
2002	Docent: Habilitace v oboru molekulární biologie a genetik, PřFUK
2006	Profesor molekulární biologie a genetiky, PřFUK

Zaměstnání

1968-dosud	Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i., Praha (původně Ústav experimentální biologie a genetiky ČSAV)
1980-dosud	Vedoucí oddělení myši molekulární genetiky
1992/1993	Hostující profesor, Department of Molecular Biology, Princeton
1995/1996	University, Princeton, New Jersey, USA.

Vybrané vědecké funkce a ocenění

1984	Cena Československé akademie věd.
1995-2005	International Scholar of Howard Hughes Medical Institute, USA.
1999, 2009	Cena Akademie věd ČR
1999-dosud	Volný člen Učené společnosti ČR
1999-dosud	Volný člen Evropské molekulárně biologické organizace (EMBO)
2001-2004	Vědecká rada AV ČR: místopředseda pro II. vědní oblast
2003-2006, 2012-2015	Volný člen sekretariátu, International Mammalian Genome Society, USA
2003-2006	Člen hodnotící komise EMBO Young Investigator Programme
2004	Čestná oborová medaile G.J.Mendela za zásluhy v biologických vědách, AV ČR
2007-2013	Praemium Academiae AV ČR pro vynikající vědecké osobnosti
2007	Člen hodnotící komise FP7-Infrastructures Evropské komise
2008-2015	Člen hodnotící komise European Research Council: ERC Advanced grants
2007-2009	Člen Scientific Advisory Board, Center for Genome Dynamics, The Jackson Laboratory, USA
2008-2015	Člen Scientific Advisory Board, Consortium of an Integrated Genome Research Network, Max-Planck-Institute for Molecular Genetics, Berlin.
2009-dosud	Člen Scientific Advisory Board, Department of Genetics Case Western Reserve University, Cleveland, USA
2009	Cena ministryně školství, mládeže a tělovýchovy za mimořádné výsledky ve výzkumu, experimentálním vývoji a inovacích za rok 2009
1983-2008	Organizátor mezinárodních konferencí: Molecular Biology of Embryonic and Teratocarcinoma Stem Cells-Liblice, 1983, VIIth

International Workshop of Mouse Molecular Genetics-1990, Howard Hughes Medical Institute Conference of International Fellows-1996, 22nd Internat. Mouse Genome Conf., Prague, 2008.

Zahraniční granty

1992-1996 National Institute of Health (NIH) granty, USA. Co-PI investigator (s vlastním rozpočtem)
1995-1997
2004-2007
1996-2000 Howard Hughes Medical Institute (HHMI) granty, USA
2001-2005
2000-2003 Granty EK, 5. a 6. Rámcový program
2007-2011

Současné vědecké zájmy

Geny hybridní sterility – genetika vzniku druhů. Myš jako modelový organismus pro biomedicínu a funkční genomiku.

Patnáct vybraných publikací (z celkového počtu 115 ve WoS)

1. Forejt J. Genetics: Asymmetric breaks in DNA cause sterility. **Nature** 530:167-8.2016.
2. Balcova M, Faltusova B, Gergelits V, Bhattacharyya T, Mihola O, Trachtulec Z, Knopf C, Fotopulosova V, Chvatalova I, Gregorova S, Forejt J. Hybrid Sterility Locus on Chromosome X Controls Meiotic Recombination Rate in Mouse. **PLoS Genet.** 2016 Apr 22;12(4):e1005906.
3. Jansa, P., Homolka, D., Blatny, R., Mistrik, M., Bartek J., Forejt J. Dosage compensation of an aneuploid genome in mouse spermatogenic cells. **Biol. Reprod.** 90(6):124, 1-9, 2014.
4. Bhattacharyya, T., Reifova, R., Gregorova, S., Simecek, P., Gergelits, V., Mistrik, M., Martincova, I., Pialek, J., Forejt, J. X chromosome control of meiotic chromosome synapsis in mouse inter-subspecific hybrids. **PLoS Genet.** 10(2):e1004088, 2014.
5. Bhattacharyya, T., Gregorova, S., Mihola, O., Anger, M., Sebestova, J., Denny, P., Simecek, P., Forejt, J.: Mechanistic Basis of Male infertility in Mouse Intersubspecific Hybrids. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A.* 110: E468-77, 2013.
6. Forejt, J.: Hybrid sterility, mouse. In: **Brenner's Encyclopedia of Genetics**, 2e. S. Maloy and K. Hughes, Eds. Academic Press, London New York, March 2013.
7. Flachs, P, Mihola O, Šimeček P, Gregorová S, Schimenti JC, Matsui Y, Baudat F, de Massy B, Piálek J, Forejt J, Trachtulec Z: Interallelic and intergenic incompatibilities of the Prdm9 (Hst1) gene in mouse hybrid sterility. **PLoS Genet.** 8(11): e1003044, 2012.
8. Mihola, O., Trachtulec, Z., Vlcek, C., Schimenti, J.C., Forejt, J.: A mouse speciation gene encodes a meiotic Histone H3 methyltransferase. **Science**, 323: 373—375, 2009.
9. Gregorová, S., Divina, P., Storchova, R., Trachtulec, Z., Fotopulosova, V., Svenson, K.L., Donahue, L.R., Paigen, B., Forejt, J.: Mouse consomic strains: Exploiting genetic divergence between *Mus m. musculus* and *Mus m. domesticus* subspecies. **Genome Res.**, 18: 509-505, 2008.

10. Homolka, D., Ivanek, R., Capkova, J., Jansa, P., Forejt, J.: Chromosomal rearrangement interferes with meiotic X-chromosome inactivation. **Genome Res.**, 17: 1431-1437, 2007.
11. Vacík, T., Ort, M., Gregorová, S., Strnad, P., Blatný, R. Conte, N., Bradley, A., Bureš, J., Forejt, J.: Segmental trisomy of Chromosome 17 – a new model of human aneuploidy syndromes. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 102: 4500-4505, 2005.
12. Churchill, G.A., Airey, D.C., Allayee, H. et al. (including Forejt, J.). Complex Trait Consortium. The Collaborative Cross, a community resource for the genetic analysis of complex traits. **Nat. Genet.** 36: 1133-1137, 2004.
13. Forejt, J.: Hybrid sterility in the mouse. **Trends Genet.** 12: 412-417, 1996
14. Forejt, J., Gregorova, S.: Genetic analysis of genomic imprinting: An Imprintor-1 gene controls inactivation of the paternal copy of the mouse Tme locus. **Cell** 70:443-450, 1992.
15. Kralova, J., Jansa, P., Forejt, J.: A novel downstream regulatory element of the mouse H-2Kb class I major histocompatibility gene. **EMBO J.** 11:4591-4600, 1992.
16. Forejt, J.: Spermatogenic failure of translocation heterozygotes affected by H-2 linked gene in mouse. **Nature** (London) 260:143-145, 1976