

Nejvýznamnější práce – Václav Veverka

Sharma S, Cermakova K, De Rijck J, Demeulemeester J, Fabry M, El Ashkar S, Van Belle S, Lepsik M, Tesina P, Duchoslav V, Novak P, Hubalek M, Srb P, Christ F, Rezacova P, Hodges HC, Debyser Z, Veverka V (2018) Affinity switching of the LEDGF/p75 IBD interactome is governed by kinase-dependent phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 115: E7053-E7062 (IF: 9.5; 11 citací)

Tesina P, Cermakova K, Horejsi M, Prochazkova K, Fabry M, Sharma S, Christ F, Demeulemeester J, Debyser Z, De Rijck J, Veverka V*, Rezacova P* (2015) Multiple cellular proteins interact with LEDGF/p75 through a conserved unstructured consensus motif. *Nat Commun* 6: 7968 (IF: 12.1; 25 citací)

Cermakova, K., P. Tesina, J. Demeulemeester, S. El Ashkar, H. Mereau, J. Schwaller, P. Rezacova, V. Veverka*, and J. De Rijck. * (2014) Validation and Structural Characterization of the Ledgf/P75-Mll Interface as a New Target for the Treatment of Mll-Dependent Leukemia. *Cancer Res* 74: 5139-51. (IF: 9.7; 29 citací)

Všechny tři články, které jsou součástí předkládané habilitační práce, tvoří ucelený soubor výzkumu s cílem odkrýt molekulární mechanismy patologických a fyziologických interakcí proteinu LEDGF. LEDGF je klíčovým faktorem pro integraci virové DNA do hostitelského genomu a hraje důležitou roli při rozvoji akutní leukémie se „smíšeným fenotypem“. Díky svému modulárnímu doménovému uspořádání rozpoznává oblasti chromatinu, ve kterých probíhá aktivní transkripce genů, a je schopen přivést do těchto regionů různé buněčné partnery. Pomocí strukturní biologie, biofyziky, biochemie a buněčné biologie jsme odhalili strukturní podstatu interakcí LEDGF s vazebnými partnery. V publikovaných pracích jsme odhalili, že interakce využívá strukturně konzervovaného vazebného motivu. Tento objev vedl k identifikaci dříve neznámých přímých interakcí mezi LEDGF a dalšími důležitými transkripčními regulačními faktory. Naše výsledky naznačují, že LEDGF se účastní mnohem větší interakční sítě faktorů regulujících transkripční elongaci. Dále jsme prokázali, že vazba mezi LEDGF a jeho interakčními partnery je modulována fosforylací. Souhrnně tyto práce přispěly k validaci LEDGF jako potenciálního cíle pro terapeutickou intervenci a v současné době se aktivně účastníme vývoje látek, které cílí proti LEDGF interakcím. Naše výsledky vyvolaly řadu zajímavých otázek, které budou formovat náš budoucí výzkum biologických rolí LEDGF.