



# MEMORIA

## 25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CÁNCER

### **EL MICROAMBIENTE INMUNE TUMORAL EN LA PATOGENESIS Y CONTROL DEL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO**

**Dra. Virginia Amador Espinosa**

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

**Dr. Josep Villanueva Cardús**

VHIO Vall d'Hebron Institut d'Investigació Oncològica

## 1. Resumen

El linfoma de células del manto (MCL, sigla del inglés *mantle cell lymphoma*) es un linfoma de células B maduras agresivo, pero algunos pacientes tienen un comportamiento indolente. La expresión diferencial de SOX11 es uno de los principales factores que distinguen los dos subtipos de MCL: los agresivos convencionales y los más indolentes leucémicos no nodales (nnMCL). Anteriormente habíamos demostrado el papel oncogénico de SOX11, que promueve la interacción de las células tumorales con las células endoteliales y estromales, lo que promueve la angiogénesis, la invasión y la resistencia a los medicamentos en el MCL. A pesar de estos hallazgos, se sabe poco sobre cómo las células no malignas y las proteínas secretadas por el microambiente tumoral (TME, sigla de *tumor microenvironment*) afectan al desarrollo y al pronóstico de la enfermedad en el MCL.

Hemos generado datos preliminares del ecosistema inmunológico del MCL-TME, utilizando la plataforma NanoString de expresión genética inmune y el secretoma en experimentos de cocultivo *ex vivo* mediante análisis de espectrometría de masas. Estos resultados sugieren que la respuesta inmune en el MCL agresivo que expresa SOX11 está inmunodeprimida en comparación con el nnMCL y los tejidos de ganglios linfáticos (GL) normales. Mediante inmunohistoquímica, hemos observado niveles elevados de células T reguladoras (Treg) FOXP3+ en GL de casos MCL SOX11 positivos en comparación con los casos negativos. Además, hemos identificado proteínas de puntos de control inmunológico y factores inmunes secretados asociados a una peor supervivencia en el MCL. Nuestro proyecto propone un estudio integrador transcriptómico, proteómico y de biología celular para comprender la composición y las complejas interacciones entre las células tumorales y su TME inmune, en diferentes muestras de tejido de MCL. Después de la validación en grandes series de casos de MCL, se analizará el impacto clínico de los factores inmunológicos y la influencia de la expresión de SOX11 en estos TME del MCL.

Nuestros resultados preliminares sugieren que el sistema inmunológico relacionado con el TME controla la progresión del tumor, la agresividad y la resistencia a los medicamentos en pacientes con MCL en recaída. Además, la expresión de SOX11 en células MCL puede desempeñar un papel importante en la regulación de la transcripción y secreción de factores clave relacionados con las interacciones

protectoras de células adyacentes tumorales y no tumorales y la evasión inmune en el MCL agresivo.

Nuestro principal objetivo es identificar mediadores inmunológicos de la progresión y control del MCL como biomarcadores con importantes retos para futuras terapias. Además, nuestro proyecto propone sistemas 3D *in vitro* e *in vivo* con modelos de xenotrasplantes derivados de pacientes en los que se analizarían de forma preclínica moléculas pequeñas, anticuerpos bloqueantes y otras terapias inmunitarias.

## 2. Resultados

(Artículos generados y breve resumen de los resultados publicados en estos)

De Bolòs A, Sureda-Gómez M, Carreras-Caballé M, Rodríguez ML, Clot G, Beà S, Giné E, Campo E, Balsas P, **Amador V.**

*SOX11/PRDX2 axis modulates redox homeostasis and chemoresistance in aggressive mantle cell lymphoma.*

Scientific Reports. 2024. 14(1):7863. doi: 10.1038/s41598-024-58216-2. PMID: 38570586.

El SOX11 es un factor de transcripción que desempeña un papel oncogénico en el MCL al promover la comunicación protectora cruzada con el microambiente tumoral, aumenta también la angiogénesis y la inmunosupresión, y mejora la supervivencia de las células tumorales. Recientemente, hemos caracterizado el microambiente nodal del MCL. Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos precisos por los cuales las células del MCL se adaptan para sobrevivir y crecer dentro del microambiente tumoral. El crecimiento tumoral descontrolado produce altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS, sigla de *reactive oxygen species*) en respuesta al estrés oxidativo. Varios fármacos utilizados para tratar el cáncer dependen en gran medida de la citotoxicidad mediada por ROS. Sin embargo, las células tumorales se adaptan para sobrevivir en estas condiciones de estrés mediante la inducción de múltiples procesos tumorígenos. El estrés oxidativo causado por el desequilibrio entre ROS y el sistema antioxidante se ha asociado en gran medida con la resistencia a los medicamentos y la progresión del cáncer.

En este artículo, analizamos la homeostasis redox en el MCL. Mediante el análisis de enriquecimiento del conjunto de genes, observamos una regulación positiva de los genes relacionados con el estrés oxidativo y una producción significativamente mayor de especies reactivas de oxígeno (en inglés, *reactive oxygen species*, ROS) en los casos de MCL SOX11+ en comparación con los casos SOX11-. Dentro de ellos, identificamos la *peredoxina-2* (*PRDX2*) como uno de los genes antioxidantes regulados positivamente más importantes, que se correlacionaba significativamente con la sobreexpresión de SOX11 y la producción de ROS en las células del MCL, y se asociaba con una peor supervivencia general de los pacientes. Además, la regulación positiva del gen *PRDX2* mostró un valor pronóstico significativamente negativo independientemente de otros dos factores de riesgo de MCL: la alta expresión de la firma de proliferación y las alteraciones del número de copias (CNA).

Curiosamente, la expresión de *PRDX2* se redujo tras la eliminación de SOX11 mediante *knock-out* (SOX11KO). Además, observamos que la expresión de *PRDX2* y la producción de ROS fueron inducidas por hipoxia en las líneas celulares SOX11+, pero no en las líneas celulares de MCL SOX11-.

Para descifrar el papel de *PRDX2* en la homeostasis redox de los MCL, eliminamos *PRDX2* mediante *knock-down* utilizando shRNAs (*PRDX2KD*) en líneas celulares de MCL. Los experimentos de muerte celular *in vitro*, en condiciones hipóxicas, mostraron que las células MCL SOX11KO y *PRDX2KD* tenían mayores niveles de ROS y muerte de las células tumorales mediada por ROS tras el tratamiento con fármacos, en comparación con las células de control. En conjunto, estos resultados sugirieron que los MCL SOX11+ podrían adaptarse para sobrevivir a la quimioterapia contrarrestando los niveles de ROS mediante el aumento de los niveles de expresión de *PRDX2* en el MCL.

En general, nuestros resultados sugieren que SOX11 y *PRDX2* pueden estar desempeñando un papel en la adaptación a la hipoxia y el estrés oxidativo, protegiendo las células tumorales de la muerte celular mediada por fármacos mediante la modulación de los niveles de ROS y su respuesta citotóxica mediada. Nuestros resultados sugieren una vía mecanicista que explica la respuesta citotóxica mediada por el estrés oxidativo y proponen *PRDX2* como una alternativa terapéutica prometedora para pacientes con MCL quimiorresistentes o refractarios.

Sureda-Gómez M,\* Iaccarino I,\* De Bolòs A, Meyer M, Balsas P, Richter J, Rodríguez ML, López C, Carreras-Caballé M, Glaser S, Ferran N, Jares P, Siciliano MCh, Bellan C, Tornambè S, Boccacci R, Clot G, Leoncini L, Campo Elias, Siebert R, **Amador V**,<sup>†#</sup> Klapper W.<sup>†</sup>

*SOX11 and epstein-barr virus may substitute each other in the pathogenesis of Burkitt Lymphoma.*

**Blood (2024). Aceptado.**

# Autores de correspondencia

SOX11 se expresa durante la embriogénesis, pero está en gran medida ausente en la mayoría de los tejidos diferenciados adultos. La desregulación de SOX11 se ha implicado en varias enfermedades, incluidos algunos trastornos del desarrollo neurológico y los cánceres. SOX11 se ha propuesto como un potencial biomarcador para el diagnóstico y pronóstico de varios tumores sólidos y linfoides agresivos, incluido el MCL y el linfoma de Burkitt.

Este manuscrito ha sido aceptado recientemente para su publicación en *Blood Journal*, una de las revistas de mayor impacto en el campo de las enfermedades hematológicas. SOX11 es un factor de transcripción sobreexpresado en el MCL, un subconjunto de linfomas de Burkitt (BL) y neoplasias de células linfoides precursoras, pero está ausente en las células B normales y otros linfomas de células B. SOX11 tiene un papel oncogénico en el MCL, pero su contribución a la patogénesis del BL sigue siendo incierta. En este artículo, observamos que la presencia del virus de Epstein-Barr (EBV) y la expresión de SOX11 eran mutuamente excluyentes en los casos de BL. La expresión de SOX11 en los casos de BL EBV negativos se asoció con una translocación de IG::MYC generada por una recombinación de cambio de clase aberrante, mientras que en los tumores EBV-/SOX11- la translocación de IG::MYC estuvo mediada por hipermutaciones somáticas erróneas. Curiosamente, los casos de BL EBV negativos que expresan SOX11 mostraron una mayor frecuencia de mutaciones en *SMARCA4* e *ID3* en comparación con los casos EBV-/SOX11-. Mediante secuenciación de ARN, identificamos un perfil de expresión génica asociado a SOX11, con anotaciones funcionales que muestran una superposición parcial con el programa transcripcional SOX11 de MCL. A diferencia de MCL, no se encontraron diferencias en la migración celular o la señalización BCR entre las células BL SOX11- y SOX11+. Sin embargo, BL SOX11+ mostraron una mayor adhesión a VCAM-1 que las líneas celulares BL SOX11-. Aquí demostramos que los BL EBV negativos comprenden dos subconjuntos de casos

basados en la expresión de SOX11. La exclusión mutua de SOX11 y EBV, y la asociación de SOX11 con un paisaje genético específico sugieren un papel de SOX11 en la patogénesis temprana de BL.

Sureda-Gómez M, Balsas P, Rodríguez ML, Nadeu F, De Bolós A, Eguileor A, Kilus M, Castellano G, López C, Giné E, Demajo S, Jares P, Martín-Subero JI, Beà S, Campo E, **Amador V.**

*Tumorigenic role of musashi-2 in aggressive mantle cell lymphoma.*

**Leukemia. 2023**, 37(2):408-421. doi: 10.1038/s41375-022-01776-x. PMID: 36509891.

Si bien las mejoras en la tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS) han aumentado considerablemente nuestra comprensión de las anomalías intrínsecas del MCL, el papel de las señales extrínsecas es poco conocido. Varios estudios han destacado el papel central del microambiente tumoral en la patogénesis del MCL. Sin embargo, la caracterización de los diversos nichos tumorales y la comprensión de las interferencias entre las células tumorales y las células circundantes dentro del microambiente del MCL siguen siendo en gran medida desconocidas.

En este artículo hallamos que SOX11 podría estar mediando las características de potencia en el MCL agresivo, por lo que regularía la expresión de genes relacionados con células madre que podrían estar asociados con la resistencia a la quimioterapia y las recaídas que se observan con frecuencia en el MCL.

El MCL frecuentemente responde al tratamiento inicial, aunque es común que posteriormente desarrolle resistencia, con una recaída con una enfermedad más agresiva. Estos resultados sugieren una población de células iniciadoras del MCL con características de células madre, generalmente asociadas con resistencia a las terapias estándar, lo que podría explicar por qué el MCL sigue siendo un linfoma incurable, a pesar de presentar una tasa adecuada de remisión completa con los tratamientos de primera línea.

En este artículo, hemos demostrado que los MCL SOX11+ tenían un enriquecimiento significativamente mayor en firmas genéticas de células madre leucémicas y hematopoyéticas en comparación con los casos primarios de MCL SOX11-. Además, identificamos un nuevo oncogén implicado en la patogénesis del MCL, *musashi-2*

(MSI2). MSI2 surgió como uno de los genes relacionados con las células madre regulados positivamente más importantes en los MCL SOX11+. La regulación positiva de MSI2 se asoció significativamente con un mayor crecimiento clonógeno, la supervivencia a tratamientos farmacológicos y una supervivencia general deficiente. *In vivo*, demostramos que la eliminación de MSI2 en líneas celulares de MCL reducían el injerto tumorigénico en la médula ósea y el bazo de ratones en comparación con las células de control en modelos de ratones xenotrasplantados. Curiosamente, hemos demostrado que el inhibidor específico (Ro 08-2750) de MSI2 disminuyó la expresión de genes relacionados con la apoptosis y las características de las células madre y redujo significativamente el crecimiento clonogénico, la supervivencia de las células tumorales y la quimiorresistencia en las células MCL.

Nuestros resultados indican que MSI2 podría desempeñar un papel clave en el mantenimiento de la potencia y la supervivencia de las células tumorales, lo que representa un nuevo objetivo para las intervenciones terapéuticas en el MCL para inhibir la resistencia a los medicamentos y la recaída en MCL agresivos.

Balsas P, Veloza L, Clot G, Sureda-Gómez M, Rodríguez ML, Masaoutis C, Frigola G, Navarro A, Beà S, Nadeu F, Giné E, López-Guillermo A, Martínez A, Ribera-Cortada I, Engel P, Quintanilla-Martínez L, Klapper W, Campo E, **Amador V**.

*SOX11, CD70 and Treg cells configure the tumor immune microenvironment of aggressive mantle cell lymphoma.*

*Blood.* 2021, 138(22):2202-2215. doi: 10.1182/blood.2020010527. *Blood.* 2021. PMID: 34189576.

En este artículo, mi grupo de investigación ha caracterizado el microambiente tumoral ganglionar de muestras primarias de los MCL SOX11+ y SOX11-. Descubrimos que los MCL nodales SOX11+ tienen significativamente un TME inmunodeprimido, con una menor infiltración intratumoral de células T y una expresión reducida de transcripciones relacionadas con la coestimulación y activación de señalización de células T y tipo MHCI/II en comparación con los casos negativos. Una menor infiltración de células T se asoció significativamente con un resultado clínico deficiente.

Mi grupo también identificó un punto de control inmunológico, CD70, regulado positivamente en SOX11+ en comparación con los casos negativos, asociado con un desequilibrio inmunológico del microambiente tumoral caracterizado por una mayor

infiltración de células T reguladoras efectoras (Treg), una mayor proliferación y un curso clínico agresivo.

Aquí, mi laboratorio fue el primero en describir el TME nodal en MCL, y descubrió que la expresión de SOX11 en MCL está asociada con un microambiente inmunosupresor caracterizado por la sobreexpresión de CD70 en células tumorales, una mayor infiltración de células T reguladoras (células Treg) y una modulación descendente del procesamiento de antígenos, y la presentación y la activación de células T que podrían promover la progresión del MCL. La regulación positiva característica de CD70 en cMCL SOX11+ agresivos ha abierto la posibilidad de tratar el MCL con inmunoterapias con células CART anti-CD70.

Además, en colaboración con investigadores principales del programa de neoplasias linfoides y otros grupos de investigación, hemos identificado genes alterados que podrían distinguir entre pacientes con diferentes tipos de linfoma no Hodgkin o leucemia para identificar nuevos candidatos y redes responsables del comportamiento agresivo de estas neoplasias que pueden ser candidatos potenciales para intervenciones terapéuticas (Morsy MHA *et al.*, *Blood*, 2024; Li Y *et al.*, *J Mol Biol.* 2022; Domostegui A *et al.*, *J. Blood*, 2021; Lee-Vergés E *et al.*, *International Journal of Cancer*, 2019).

### **3. Relevancia y posibles implicaciones futuras**

1. El linfoma de células del manto (MCL) es un linfoma agresivo y aún incurable. Las terapias dirigidas han mejorado los resultados, pero hasta cierto punto. Las células T receptoras de antígeno quimérico (células CART) dirigidas a CD19 también han demostrado una eficacia notable en pacientes con MCL en recaída o refractario (R/R). Sin embargo, los resultados a largo plazo con estos productos han revelado una supervivencia libre de progresión de alrededor de 2 años, incluidas las recaídas tempranas y tardías. Recientemente, hemos identificado CD70 sobreexpresado en MCL ganglionares agresivos en comparación con los indolentes y los ganglios linfáticos no tumorales reactivos. La regulación positiva de CD70 se correlacionó significativamente con la sobreexpresión de SOX11, la morfología citológica blastoide/pleomórfica, una mayor proliferación e infiltración intratumoral de células T reguladoras efectoras, y se



asoció con el peor resultado de los pacientes (Balsas P *et al.*, Blood, 2021). CD70 desempeña un papel esencial en la progresión del tumor al promover la supresión inmune, así como la proliferación y supervivencia de las células tumorales en el MCL agresivo. Nuestros datos preliminares han demostrado que los anticuerpos bloqueantes anti-CD70 aumentaron la secreción de IFN- $\gamma$  y la muerte de células tumorales en sistemas de cocultivo de células MCL/T. En equipo con hematólogos e inmunólogos del Hospital Clínic de Barcelona, estamos desarrollando una nueva inmunoterapia dual basada en células CART anti-CD19/CD70, con el objetivo de intentar superar los fallos de la terapia con células CART anti-CD19. Si nuestro producto de células CART duales es superior al de las células CART anti-CD19, en ensayos preclínicos, planeamos fabricar células CART duales anti-CD19/CD70 de grado clínico a partir de pacientes, utilizando el sistema CliniMACS Prodigy para las prácticas clínicas, y traducir este producto para un ensayo clínico de fase I, con el objetivo de mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes con MCL.

2. El patrón de enfermedad residual mínima y las consiguientes recaídas observado en el MCL sugiere la presencia de una población celular con mayor capacidad de autorrenovación y resistencia al tratamiento. Diferentes grupos de investigación han descrito la presencia de poblaciones de células madre cancerosas (CSC) en el MCL, caracterizadas por un aumento de la resistencia a los medicamentos, el crecimiento clonogénico, la actividad de ALDH y la tumorigenicidad. Sin embargo, los factores MCL-CSC y su contribución al comportamiento tumoral no se han explorado en el MCL. Recientemente, mi grupo identificó MSI2, una proteína de unión al ARN que regula la autorrenovación y la diferenciación en células madre embrionarias y hematopoyéticas, regulada directamente por SOX11. La regulación positiva de MSI2 en el MCL se asoció significativamente con una peor supervivencia general de los pacientes. La eliminación de MSI2 mediante shRNA *knock-down* (KD) disminuyó significativamente la expresión de genes relacionados con la apoptosis y las características de las células madre, lo que redujo el crecimiento clonogénico, la supervivencia de las células tumorales y la quimiorresistencia *in vitro*, así como el injerto tumorigénico en modelos de ratones MCL xenotrasplantados (Sureda-Gómez M *et al.*, Leukemia, 2023). MSI2 desempeña un papel clave en el mantenimiento de la potencia y la supervivencia de las células tumorales, por lo que destaca como un objetivo terapéutico potencial para inhibir las características de la potencia y las recaídas en el MCL agresivo. Nuestros datos han demostrado que Ro 08-2750, una pequeña molécula que se une selectivamente al sitio

de unión del ARN de MSI2, provocó la pérdida de función de MSI2 *in vitro*. Sin embargo, resultó demasiado tóxico para ser utilizado como terapia *in vivo*. En cooperación con el Dr. R. D. Artero, del Instituto Universitario de Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED) de la Universidad de Valencia, estamos analizando el efecto antitumoral *in vivo* de compuestos no tóxicos, basados en oligonucleótidos modificados (gapmers) que pueden inhibir específicamente los efectos oncogénicos debidos a la regulación positiva de MSI2 en células linfoides y modelos de PDX MCL que expresan MSI2 en ratones, para demostrar que el uso de gapmers dirigidos a MSI2 podría ser un enfoque terapéutico prometedor, como terapia diana para células madre cancerosas para pacientes con MCL agresivo.

3. SOX11 es un factor pionero, miembro de la familia SOX de factores de transcripción caracterizado por unirse al ADN en el surco menor, a través de su dominio *high mobility group* (HMG). El dominio HMG de unión al ADN también puede interactuar con una o más variedades de proteínas simultáneamente, y formar complejos proteicos que podrían determinar los roles funcionales específicos de SOX. SOX11 regula diferentes genes y mecanismos oncogénicos en la patogénesis del MCL, lo que sugiere que podría estar interactuando con diferentes complejos proteicos para sus distintas acciones. Recientemente, mi grupo ha identificado interactomas específicos de SOX11 mediante etiquetado de proximidad (BioID2) acoplado a estrategias proteómicas de espectrometría de masas en células MCL. Los análisis STRING han revelado un interactoma altamente conectado, que incluía los complejos SWI/SNF, histona acetiltransferasa, mediador y reparación del ADN, así como interacciones con una diversidad de TF implicados en el desarrollo de tumores. Paralelamente, hemos identificado unión de SOX11 a sitios específicos del ADN en todo el genoma y genes regulados por transcripción directa, utilizando análisis de secuenciación de ARN y CUT&RUN (De Bolòs A *et al.*, en preparación). Hemos validado interacciones físicas directas y caracterizado la unión al ADN y genes diana directamente regulados por SOX11 en complejo con *SMARCA4/BRG1*, la subunidad catalítica ATPasa del complejo SWI/SNF, y con otras proteínas de interacción, para identificar nuevos complejos oncogénicos SOX11-proteína-ADN, así como pequeñas moléculas que bloquearían estas interacciones como terapias diana para el MCL agresivo.

4. SOX11 está ausente en las células B normales y en los linfomas de células B, excepto en las neoplasias de células precursoras, el MCL y el linfoma de Burkitt. SOX11

tiene un papel oncogénico en el MCL, pero su contribución a la patogénesis del BL sigue siendo incierta. Recientemente, observamos que EBV y SOX11 se excluyen mutuamente en el BL. Dentro del grupo de BL EBV-, la expresión de SOX11 se correlaciona con la translocación de IG::MYC mediada por recombinación de cambio de caso, mientras que en los casos de EBV-/SOX11-, la hipermutación somática es la causa de IG::MYC. Curiosamente, dentro de BL EBV-, la expresión de SOX11 se asoció significativamente con mutaciones en los genes SMARCA4 e ID3. Mediante secuenciación de ARN, identificamos un perfil de expresión génica asociada a SOX11 que mostró una superposición parcial con el programa transcripcional MCL SOX11 (Sureda-Gómez M *et al.*, Blood, 2024). Dentro de los BL EBV-, la expresión de SOX11 delinea un subtipo molecular de esta enfermedad, teniendo un papel importante en la patogénesis temprana del BL. Ahora hemos analizado el papel mecanicista-funcional de SOX11 en células de los BL, su relación con el gen objetivo directo y los cambios en el programa transcripcional y las mutaciones en *SMARCA4*, para identificar su implicación oncogénica temprana en la patogénesis del BL y nuevas terapias diana prometedoras para el BL.

#### 4. Bibliografía científica generada

1. De Bolòs A, Sureda-Gómez M, Carreras-Caballé M, Rodríguez ML, Clot G, Beà S, Giné E, Campo E, Balsas P, **Amador V**.

*SOX11/PRDX2 axis modulates redox homeostasis and chemoresistance in aggressive mantle cell lymphoma.*

Sci Rep. 2024, 14(1):7863.

2. Sureda-Gómez M,\* Iaccarino I,\* De Bolòs A, Meyer M, Balsas P, Richter J, Rodríguez ML, López C, Carreras-Caballé M, Glaser S, Ferran N, Jares P, Siciliano MC, Bellan C, Tornambè S, Boccacci R, Clot G, Leoncini L, Campo Elias, Siebert R, **Amador V**,<sup>†#</sup> Klapper W.<sup>†</sup>

*SOX11 and epstein-barr virus may substitute each other in the pathogenesis of Burkitt Lymphoma.*

Blood. 2024. Aceptado.

3. Sureda-Gómez M, Balsas P, Rodríguez ML, Nadeu F, De Bolós A, Eguileor A, Kilus M, Castellano G, López C, Giné E, Demajo S, Jares P, Martín-Subero JI, Beà S, Campo E, **Amador V**.

*Tumorigenic role of musashi-2 in aggressive mantle cell lymphoma.*

Leukemia. 2023, 37(2):408-421.

4. Balsas P, Veloza L, Clot G, Sureda-Gómez M, Rodríguez ML, Masaoutis C, Frigola G, Navarro A, Beà S, Nadeu F, Giné E, López-Guillermo A, Martínez A, Ribera-Cortada I, Engel P, Quintanilla-Martínez L, Klapper W, Campo E, **Amador V**.

*SOX11, CD70 and Treg cells configure the tumor immune microenvironment of aggressive mantle cell lymphoma.*

Blood. 2021,138(22):2202-2215.

5. Morsy MHA, Lilienthal I, Lord M, Merrien M, Wasik AM, **Amador V**, Sureda-Gómez M, Johansson HJ, Lehtiö J, García-Torre B, Martín-Subero JI, Tsesmetzis N, Tao S, Schinazi RF, Kim B, Sorteberg AL, Wickström M, Sheppard D, Rassidakis GZ, Taylor IA, Christensson B, Campo E, Herold N, Sander B.

*SOX11 is a novel binding partner and endogenous inhibitor of SAMHD1 ara-CTPase activity in mantle cell lymphoma.*

Blood. 2024. doi: 10.1182/blood.2023022241. (6/24).

6. Li Y, De Bolòs A, **Amador V**, Reverter D.

*Structural Basis for the SUMO2 Isoform Specificity of SENP7.*

J Mol Biol. 2022, Dec 30;434(24):167875. (3/4).

7. Domostegui A, Peddigari S, Mercer CA, Iannizzotto F, Rodriguez ML, Garcia-Cajide M, **Amador V**, Diepstraten ST, Kelly GL, Salazar R, Kozma SC, Kusnadi EP, Kang J, Gentilella A, Pearson RB, Thomas G, Pelletier J.

*Impaired ribosome biogenesis checkpoint activation induces p53-dependent MCL-1 degradation and MYC-driven lymphoma death.*

Blood. 2021, Jun 17;137(24):3351-3364. (7/17).