



MEMÒRIA
25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

EL MICROAMBIENT IMMUNE TUMORAL EN LA PATOGENÈSI I CONTROL DEL LIMFOMA DE CÈL·LULES DEL MANTELL

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. Resum

El limfoma de cèl·lules del mantell (MCL, de l'anglès *mantle cell lymphoma*) és un limfoma madur agressiu de cèl·lules B, tot i que alguns pacients tenen un comportament indolent. L'expressió diferencial de SOX11 és un dels principals factors que distingeixen els subtipus d'MCL agressius convencionals i els més indolents leucèmics no ganglionars (nnMCL). Prèviament havíem demostrat el paper oncogènic de SOX11, que promou la interacció de cèl·lules tumorals amb cèl·lules endotelials i estromals, que donen suport a l'angiogènesi, la invasió i la resistència als fàrmacs en l'MCL. Malgrat aquestes troballes, tenim poc coneixement sobre com les cèl·lules no malignes i les proteïnes secretades pel microambient tumoral (TME, de l'anglès *tumor microenvironment*) afecten el desenvolupament i el pronòstic d'aquesta malaltia. Hem generat dades preliminars de l'ecosistema immunològic de l'MCL utilitzant la plataforma NanoString de perfil d'expressió gènica immune i el secretoma en experiments de cocultiu *ex vivo* mitjançant anàlisis d'espectrometria de masses.

Aquests resultats suggereixen que la resposta immune en l'MCL agressiu que expressa SOX11 està regulada a la baixa en comparació amb els nnMCL i els teixits de ganglis limfàtics (LN) normals. Per immunohistoquímica, hem observat un augment dels nivells de cèl·lules reguladores T FOXP3+ (Treg) en casos SOX11 positius en comparació amb casos d'LN MCL negatius. A més, hem identificat proteïnes del punt de control immunitari i factors immunitaris secretats associats a una pitjor supervivència en MCL. El nostre projecte proposa un estudi integrador de transcriptòmica, proteòmica i biologia cel·lular per entendre la composició i les interaccions complexes entre les cèl·lules tumorals i el seu TME immune, en diferents mostres de teixit d'MCL. Després de la validació en grans sèries de casos d'MCL, s'analitzarà l'impacte clínic dels factors immunològics i la influència de l'expressió de SOX11 en aquests TME de l'MCL.

Els nostres resultats preliminars suggereixen que el sistema immunitari relacionat amb el microambient tumoral (microambient immunitari tumoral, TIM) controla la progressió del tumor, l'agressivitat i la resistència als fàrmacs en pacients amb MCL en recaiguda. A més, l'expressió de SOX11 en les cèl·lules d'MCL pot tenir un paper important en la regulació de la transcripció i la secreció de factors clau relacionats amb les interaccions protectores de cèl·lules adjacents tumorals i no tumorals i l'evasió immune en l'MCL agressiu.

El nostre objectiu principal és identificar mediadors immunològics de la progressió i el control de l'MCL com a biomarcadors amb reptes significatius per a futures teràpies. A més, el nostre projecte proposa sistemes 3D *in vitro* i models *in vivo* d'MCL amb xenotrasplantaments derivats de pacients (PDX) en què s'avaluaran preclínicament molècules petites, anticossos bloquejadors i altres teràpies immunitàries.

2. Resultats

(Articles generats i breu resum dels resultats publicats en cada article)

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.

SOX11 és un factor de transcripció que té un paper oncogènic als limfomes de cèl·lules del mantell, ja que promou una diafonia protectora amb el microentorn del tumor, augmenta també l'angiogènesi i la immunosupressió, i millora la supervivència de les cèl·lules tumorals. Recentment, hem caracteritzat el microentorn MCL nodal.

Tanmateix, es desconeixen els mecanismes precisos pels quals les cèl·lules dels MCL s'adapten per sobreviure i créixer dins d'un microambient protector.

El creixement incontrolat del tumor produeix alts nivells d'espècies reactives d'oxigen (ROS) en resposta a l'estrès oxidatiu. Diversos fàrmacs utilitzats per tractar el càncer depenen molt de la citotoxicitat promoguda per ROS. Tanmateix, les cèl·lules tumorals s'adapten per sobreviure en aquestes condicions d'estrès mitjançant la inducció de múltiples processos tumorígens. L'estrès oxidatiu causat pel desequilibri entre les ROS i el sistema antioxidant s'ha associat en gran manera amb la resistència als medicaments i la progressió del càncer.

En aquest article, hem analitzat l'homeòstasi redox en casos d'MCL. Mitjançant l'anàlisi d'enriquiment del conjunt de gens, hem observat una regulació positiva dels gens relacionats amb l'estrès oxidatiu i una producció significativament més gran d'espècies reactives d'oxigen (en anglès, *reactive oxygen species*, ROS) en els casos d'MCL

SOX11+ en comparació amb els casos SOX11-. Dins d'aquests, vam identificar *peredoxina-2 (PRDX2)* com un dels gens antioxidants regulats més significatius, i es correlacionava significativament amb la sobreexpressió de SOX11, la producció de ROS a les cèl·lules MCL, i s'associava amb una pitjor supervivència global dels pacients. A més, la regulació del gen *PRDX2* va mostrar un valor pronòstic negatiu significatiu independentment de dos factors de risc d'MCL: l'alta expressió de la signatura de proliferació i el nombre d'alteracions de còpies (CNA).

Curiosament, l'expressió de PRDX2 es va reduir amb el *knock-out* de SOX11 (SOX11KO). A més, vam observar que l'expressió de PRDX2 i la producció de ROS van ser induïdes per hipòxia en les línies cel·lulars d'MCL SOX11+, però no en les SOX11-. Per desxifrar el paper de PRDX2 en l'homeòstasi redox dels MCL, vam eliminar PRDX2 mitjançant *knock-down* utilitzant shRNA (PRDX2KD) en les línies cel·lulars d'MCL. Els experiments de mort cel·lular *in vitro*, en condicions hipòxiques, van demostrar que les cèl·lules MCL SOX11KO i PRDX2KD havien augmentat els nivells de ROS i la mort de cèl·lules tumorals dirigida per ROS després del tractament amb fàrmacs, en comparació amb les cèl·lules control. En conjunt, aquests resultats van suggerir que els MCL SOX11+ es podrien adaptar per sobreviure a la quimioteràpia contrarestant els nivells de ROS mitjançant l'augment dels nivells d'expressió de PRDX2 en l'MCL. En general, els nostres resultats suggereixen que SOX11 i PRDX2 poden tenir un paper en l'adaptació a la hipòxia i l'estrès oxidatiu, en protegir les cèl·lules tumorals de la mort cel·lular mediada pels tractaments amb fàrmacs mitjançant la modulació dels nivells de ROS i la seva resposta citotòxica. Els nostres resultats suggereixen una via mecanística que explica la resposta citotòxica dirigida per l'estrès oxidatiu i proposem PRDX2 com a alternativa terapèutica prometedora per als pacients amb MCL quimioresistents o refractaris.

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**,^{†#} Klapper W.[†]

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

Blood (2024). Acceptat.

Autors de correspondència.

La revista *Blood* ha acceptat recentment aquest manuscrit per publicar-lo; *Blood* és una de les revistes de més alt impacte en el camp de les malalties hematològiques. SOX11 és un factor de transcripció sobreexpressat en els MCL, un subconjunt de limfomes de Burkitt (BL) i neoplàsies de cèl·lules limfoides precursors, però està absent en les cèl·lules B normals i altres limfomes de cèl·lules B. SOX11 té un paper oncogènic en l'MCL, però la seva contribució a la patogènesi de BL continua sent incerta. En aquest article vam observar que la presència del virus Epstein-Barr (EBV) i l'expressió SOX11 eren mútuament excloents als BL. L'expressió SOX11 en casos de BL EBV- es va associar amb una translocació d'IG::MYC generada per recombinació de canvi de classe aberrant (en anglès, *class switch recombination*, CSR), mentre que en els tumors EBV-/SOX11- la translocació IG::MYC va ser dirigida per hipermutacions somàtiques errònies. Curiosament, els casos de BL EBV- que expressaven SOX11 va mostrar una freqüència més alta de mutacions als gens *SMARCA4* i *ID3* en comparació amb els casos EBV-/SOX11-. Mitjançant la seqüenciació d'RNA, vam identificar un perfil d'expressió gènica associat a SOX11, amb anotacions funcionals que mostraven una superposició parcial amb el programa transcripcional de SOX11 en els casos d'MCL. Contràriament als MCL, no es van trobar diferències en la migració cel·lular o la senyalització del BCR entre les cèl·lules BL SOX11- i SOX11+. Tanmateix, BL SOX11+ va mostrar una adhesió superior a VCAM-1 que les línies cel·lulars de BL SOX11-. Aquí demostrem que el BL EBV- comprèn dos subconjunts de casos basats en l'expressió SOX11. L'exclusió mútua de SOX11 i EBV, i l'associació de SOX11 amb un paisatge genètic específic suggereixen un paper de SOX11 en la patogènesi primerenca del 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.

SOX11 (*SRY-related high-mobility-group box 11*) s'expressa durant l'embriogènesi, però és absent a la majoria de teixits diferenciats d'adults. La desregulació de SOX11 està implicada en diverses malalties, com ara en trastorns del neurodesenvolupament i els càncers. SOX11 s'ha proposat com a biomarcador potencial per al diagnòstic i pronòstic de diversos tumors agressius sòlids i limfoides, inclosos el del limfoma de cèl·lules del mantell i el limfoma de Burkitt.

En aquest article vam trobar que SOX11 podria estar mediant les característiques de pluripotencialitat en els MCL agressius, cosa que regularia l'expressió dels gens relacionats amb les cèl·lules mare que podrien estar associats amb la resistència a la quimioteràpia i les recaigudes observades freqüentment en els casos d'MCL. L'MCL sovint respon al tractament inicial, tot i que és freqüent que posteriorment desenvolupi resistència, cosa que provoca una recaiguda, amb una malaltia més agressiva. Aquests resultats suggereixen que hi ha una població de cèl·lules iniciadores de l'MCL amb característiques de cèl·lules mare, generalment associades amb la resistència a les teràpies estàndard que podrien explicar per què l'MCL encara és un limfoma incurable, malgrat la taxa adequada de remissió completa en els tractaments de primera línia.

En aquest article, hem demostrat que els MCL SOX11+ tenen un enriquiment significativament més gran en les signatures gèniques de cèl·lules mare hematopoètiques i leucèmiques en comparació amb els casos primaris d'MCL SOX11-. A més, vam identificar un nou oncogèn implicat en la patogènesi d'MCL, *musashi-2* (*MSI2*). *MSI2* va sorgir com un dels gens relacionats amb les cèl·lules mare regulades més importants en els MCL SOX11+. La regulació a l'alça d'*MSI2* es va associar significativament amb un creixement clonogènic més elevat, la supervivència amb tractaments farmacològics i una supervivència global pobra independentment d'altres característiques d'alt risc als MCL. *In vivo*, vam demostrar que les cèl·lules *MSI2* negatives havien reduït l'empelt tumorigen a la medul·la òssia i la melsa de ratolins en comparació amb les cèl·lules control en models de ratolí xenotrasplantats. Curiosament, hem demostrat que l'inhibidor específic d'*MSI2* (Ro 08-2750) va disminuir l'expressió de gens relacionats amb l'apoptosi i les característiques de les cèl·lules mare i va reduir significativament el creixement clonogènic, la supervivència de les cèl·lules tumorals i la quimioresistència en les cèl·lules d'MCL.

Els nostres resultats indiquen que *MSI2* podria tenir un paper clau en el manteniment de la pluripotencialitat i la supervivència de les cèl·lules tumorals, motiu pel qual és un possible nou objectiu per a intervencions terapèutiques en els MCL per inhibir la resistència als fàrmacs i la recaiguda en els MCL agressius.

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.

Tot i que les millores en la tecnologia de seqüenciació de nova generació (NGS) han augmentat molt la nostra comprensió de les anomalies intrínseques de l'MCL, el paper dels senyals extrínsecs és poc conegut. Diversos estudis havien destacat el paper central del microambient tumoral en la patogènesi de l'MCL. Tanmateix, la caracterització dels diversos nínxols tumorals i la comprensió de la diafonia entre les cèl·lules tumorals i les cèl·lules circumdants dins del microentorn de l'MCL continuen sent en gran part desconegudes.

En aquest article, el meu grup de recerca ha caracteritzat el microambient tumoral nodal de mostres primàries dels MCL SOX11+ i SOX11-. Hem descobert que els MCL nodals SOX11+ tenen un TME immunodeprimit important, amb una infiltració intratumoral de cèl·lules T més baixa i una expressió reduïda de transcripcions relacionades amb l'activació de la senyalització i la coestimulació de cèl·lules T similars a MHCII en comparació amb els casos negatius. La menor infiltració de cèl·lules T s'associa significativament amb un mal resultat clínic.

El meu grup també va identificar un punt de control immune, CD70, regulat a l'alça en SOX11+ en comparació amb els casos negatius, associat a un desequilibri immune del microambient tumoral caracteritzat per un augment de la infiltració de cèl·lules T reguladores efectores (Treg), una proliferació més gran i un curs clínic agressiu. Aquí, el meu laboratori va ser el primer a descriure el TME nodal en els casos d'MCL, i vam descobrir que l'expressió SOX11 en l'MCL està associada a un microambient immunosupressor caracteritzat per la sobreexpressió de CD70 en les cèl·lules tumorals, l'augment de la infiltració de cèl·lules Treg i la baixa modulació del processament d'antígens i la presentació i activació de les cèl·lules T que podrien promoure la progressió de l'MCL. La regulació positiva de CD70 característica en cMCL SOX11+ agressius ha obert la possibilitat de tractar l'MCL amb immunoteràpies anti-CD70 CART.

A més, en col·laboració amb els investigadors principals del programa de neoplàsies limfoides i altres grups de recerca, hem identificat gens alterats que podrien permetre distingir entre pacients amb diferents tipus de limfoma no Hodgkin o leucèmia per identificar nous candidats i xarxes responsables del comportament agressiu d'aquestes neoplàsies que poden ser candidates potencials a intervencions terapèutiques (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. Rellevància i possibles implicacions futures

1. El limfoma de cèl·lules del mantell (MCL) és un limfoma agressiu i encara incurable. Les teràpies dirigides han millorat els resultats, però fins a cert punt. Les cèl·lules T receptores d'antigen quimèric (cèl·lules CART) dirigides contra CD19 també han demostrat una eficàcia notable en pacients amb MCL amb recaiguda o refractari (R/R). No obstant això, els resultats a llarg termini amb aquests productes han revelat una supervivència lliure de progressió de prop de 2 anys, incloses les recaigudes primerenques i tardanes. Recentment, hem identificat CD70 sobreexpressat als teixits nodals dels MCL agressius en comparació amb els indolents i els ganglis limfàtics no tumorals reactius. La regulació de CD70 es va correlacionar significativament amb la sobreexpressió de SOX11, la morfologia citològica blastoide/pleomòrfica, una proliferació més gran i una major infiltració intratumoral de cèl·lules T reguladores efectores i es va associar amb un pitjor pronòstic dels pacients (Balsas P *et al.*, Blood, 2021). CD70 té un paper essencial en la progressió del tumor, ja que afavoreix la supressió immune, així com la proliferació de cèl·lules tumorals i la supervivència dels MCL agressius. Les nostres dades preliminars han demostrat que els anticossos bloquejadors anti-CD70 van augmentar la secreció d'IFN- γ i la mort de cèl·lules tumorals en sistemes de cocultiu de cèl·lules MCL/T. Treballant en equip amb hematòlegs i immunòlegs de l'Hospital Clínic de Barcelona, estem desenvolupant una nova immunoteràpia basada en cèl·lules CART anti-CD19/CD70 dual, per mirar de superar els fracassos de la teràpia amb cèl·lules CART anti-CD19. Si el nostre producte de cèl·lules CART duals és superior al de les cèl·lules CART anti-CD19 en assajos preclínic, tenim previst fabricar cèl·lules CART dobles anti-CD19/CD70 en l'àmbit clínic a partir de pacients, utilitzant el sistema CliniMACS Prodigy, i traduir aquest producte

per a un assaig clínic de fase I, amb l'objectiu de millorar el resultat i la qualitat de vida dels pacients amb MCL.

2. El patró de malaltia residual mínima i les conseqüents recaigudes observades en els MCL suggereix la presència d'una població cel·lular amb capacitats d'autorenovació i resistència als tractaments. Diferents grups de recerca han descrit la presència de poblacions de cèl·lules mare cancerígenes (CSC) en MCL, caracteritzades per un augment de la resistència als medicaments, el creixement clonogènic, l'activitat ALDH i la tumorigenicitat. Tanmateix, els factors MCL-CSC i la seva contribució al comportament del tumor no s'han explorat als MCL. Recentment, el meu grup va identificar MSI2, una proteïna que s'uneix a l'RNA que regula l'autorenovació i la diferenciació en cèl·lules mare embrionàries i hematopoètiques, regulada directament per SOX11. La regulació d'MSI2 en els MCL es va associar significativament amb una supervivència global més baixa dels pacients. El silenciament mitjançant shRNA *knock-down* d'MSI2 (KD) va disminuir significativament l'expressió de gens relacionats amb l'apoptosi i les característiques de les cèl·lules mare, cosa que redueix el creixement clonogènic, la supervivència de les cèl·lules tumorals i la quimioresistència *in vitro*, així com l'empelt tumorigen en models de ratolins MCL xenotrasplantats (Sureda-Gómez M *et al.*, *Leukemia*, 2023). MSI2 té un paper clau en el manteniment de la pluripotencialitat i la supervivència de les cèl·lules tumorals, i destaca com a objectiu terapèutic potencial per inhibir les característiques de la pluripotencialitat i les recaigudes en els MCL agressius. Les nostres dades han demostrat que Ro 08-2750, una petita molècula que s'uneix selectivament al lloc d'unió a l'RNA d'MSI2, va provocar la pèrdua de funció d'MSI2 *in vitro*. Tanmateix, va resultar massa tòxic per ser utilitzat per a la teràpia *in vivo*. En col·laboració amb el Dr. R. D. Artero de l'Institut Universitari de Biotecnologia i Biomedicina (BIOTECMED), de la Universitat de València, estem analitzant l'efecte antitumoral de compostos no tòxics *in vivo*, basats en oligonucleòtids modificats (gapmers) que poden inhibir específicament els efectes oncogènics deguts a la regulació d'MSI2 en cèl·lules limfoides i models de PDX MCL que expressen MSI2 en ratolins, per demostrar que l'ús de gapmers dirigits a MSI2 podrien ser un enfocament terapèutic prometedori, com a teràpia contra cèl·lules mare canceroses per a pacients amb MCL agressius.

3. SOX11 és un factor pioner, membre de la família SOX de factors de transcripció (TF) caracteritzat per unir el DNA al solc menor, a través del seu domini *high mobility group* (HMG). El domini HMG d'unió al DNA també és capaç d'interaccionar amb una o més varietats de proteïnes simultàniament, per formar complexos proteics que podrien determinar els rols funcionals específics de SOX. SOX11 està regulant diferents gens i mecanismes oncogènics en la patogènesi de l'MCL, cosa que suggereix que podria estar interactuant amb diferents complexos proteics per a les seves diferents accions. Recentment, el meu grup ha identificat els interactomes específics de SOX11 mitjançant l'etiquetatge de proximitat (BioID2) acoblat a estratègies proteòmiques d'espectrometria de masses en cèl·lules d'MCL. Les anàlisis de STRING han revelat un interactoma altament connectat, que incloïa el complex SWI/SNF, histona acetiltransferases, el mediador i els complexos de reparació de DNA, així com interaccions amb una diversitat de TF implicats en el desenvolupament dels tumors. Paral·lelament, hem identificat interaccions específiques de SOX11 en seqüències de DNA de tot el genoma i la regulació transcripcional directa de gens, mitjançant anàlisis de seqüenciació CUT&RUN i RNA (De Bolòs A *et al.*, en preparació). Hem validat les interaccions físiques directes i hem caracteritzat la unió al DNA i els gens objectiu directes regulats comunament regulats per SOX11 en complex amb *SMARCA4/BRG1*, la subunitat catalítica d'ATPasa del complex SWI/SNF, i amb altres socis, per identificar nous complexos oncogènics SOX11-proteïna-DNA, així com petites molècules que bloquejarien aquestes interaccions com a teràpies diana per a l'MCL agressiu.

4. SOX11 està absent en les cèl·lules B normals i els limfomes de cèl·lules B, excepte en les neoplàsies de cèl·lules precursors, l'MCL i el limfoma de Burkitt. SOX11 té un paper oncogènic en MCL, però la seva contribució a la patogènesi dels BL segueix sent incerta. Recentment, hem observat que les infeccions per EBV i l'expressió de SOX11 s'exclouen mútuament en els casos de BL. Dins del grup de BL EBV-, l'expressió SOX11 es va correlacionar amb la translocació d'IG::MYC donada per *class switch recombination* (CSR), mentre que en els casos EBV-/SOX11-, la hipermutació somàtica és la causa de la translocació IG::MYC. Curiosament, dins els BL EBV-, l'expressió de SOX11 es va associar significativament amb mutacions als gens *SMARCA4* i *ID3*. Mitjançant la seqüenciació d'RNA, vam identificar un perfil d'expressió gènica associat a SOX11 que mostrava una superposició parcial amb el programa transcripcional MCL SOX11 (Sureda-Gómez M *et al.*, Blood, 2024). Dins de l'EBV-BL, l'expressió SOX11 delimita un subtipus molecular d'aquesta malaltia, que té un paper

important en la patogènesi primerenca dels BL. Ara hem analitzat el paper mecanícticofuncional de SOX11 en les cèl·lules de BL, la seva relació amb els canvis del programa transcripcional i les mutacions al gen *SMARCA4* per identificar la seva implicació oncogènica primerenca en la patogènesi del BL i com a noves teràpies diana prometedores per als BL.

4. Bibliografia 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**,^{†#} Klapper W.[†]

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

Blood. 2024. Acceptat.

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, Martin-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).