

ÁREA: GENÉTICA Y GENÓMICA

GRUPO: SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A ENFERMEDADES RARAS Y COMPLEJAS

AREA: **GENETICA Y GENOMICA**

GRUPO: **Susceptibilidad Genética a enfermedades raras y complejas**: neoplasias linfoblásticas de células T precursoras y enfermedades psiquiátricas mayores

Responsable: **José Fernández Piqueras** (Catedrático de la UAM)

## COMPOSICIÓN DEL GRUPO

Responsable: José Fernández Piqueras (Catedrático de la UAM)

Javier Santos Hernández INV (UAM)

María Villa Morales INV (UAM)

Concepción Vaquero Lorenzo INV (UAM)

Laura González Sánchez INV (CIBERER)

Pilar López Nieva INV (CIBERER)

M<sup>a</sup> Ángeles Cobos Fernández INV (CM)

Isabel Sastres Merlín TEC (CBMSO)

Irene Vázquez Domínguez FORM

José Luis Marín Rubio FORM

Antonio Lahera Alonso FORM

7 INV  
1 TEC  
3 FORM

ÁREA: GENÉTICA Y GENÓMICA

↳ GRUPO: SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A ENFERMEDADES RARAS Y COMPLEJAS

## OBJETIVOS

### Propios:

Identificación y caracterización de nuevos biomarcadores en neoplasias linfoblásticas de células T-precursoras que permitan mejorar el pronóstico y proponer nuevas aproximaciones terapéuticas que aumenten la eficacia de los tratamientos y eviten la excesiva toxicidad de los fármacos actualmente disponibles.

**Carácter transversal:** apoyo técnico y de conocimiento a otras áreas, con particular referencia a los grupos de Hematología y Anatomía Patológica (Área de Cáncer) y al de Psiquiatría y Salud mental (Área de Neurociencias).

## LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PROYECTOS QUE LAS SUSTENTAN (2014-2018)

**1.- Integración de estrategias genómicas en un mapa de alteraciones genéticas y epigenéticas que gobiernan el desarrollo y la evolución de las neoplasias linfoblásticas T en el contexto de una medicina genómica individualizada de precisión.**

- SAF2015-70561-R (2016-2018) Ministerio de Economía y Competitividad.
- S2017/BMD-3778 (LINFOMAS-CM) (2019-21). Comunidad de Madrid (M.A. Piris, FJD coordinador)
- AECC (Asociación Española contra el Cáncer) (2018-21) (M.A. Piris, FJD coordinador)
- Fundación Ramón Areces, XIX (2019-21)
- Convenio de Colaboración IIS-FJD/UAM (proyecto intramural)

**2.-Desarrollo de una nueva estrategia terapéutica en neoplasias linfoblásticas T basada en el daño colateral ocasionado por las deleciones 9p21**

- ACCI-CIBERER-16, ISCIII (2015-16)
- ACCI-CIBERER-17, ISCIII (2018-2019)

**3.- Valoración de los efectos de las bajas dosis de radiación**

- European Commission FP7 Programme (OPERRA-604984) (2014-2016).
- Consejo Nacional de Seguridad Nuclear (CSN), España (2018-2021)

## RESULTADOS OBTENIDOS (2014-2018):

### Publicaciones más relevantes:

-Villa-Morales, M et al, J. FAS system deregulation in T-cell lymphoblastic lymphoma. **Cell Death & Disease** 2014 Mar 6;5:e1110.

doi:10.1038/cddis.2014.83.

-Vaquero-Lorenzo, C et al. Putative association between the -1415 T/C polymorphism of Spermidine/spermine N1- acetyltransferase (SSAT1) gene and alcohol use disorders in women and men. **Am J Drug Alcohol Abuse**. 2014 May;40(3):240-3. doi: 10.3109/00952990.2014.891039.

-Pérez-Gómez E et al. Cannabinoid receptor CB2 is a pivotal regulator of HER2 oncogenic signaling in breast cancer. **J Natl Cancer Inst**. 2015 Apr 8;107(6). pii: djv077. doi: 10.1093/jnci/djv077.

-Roncero AM et al. Contribution of JAK2 to T-cell lymphoblastic lymphoma. **Leukemia** (2016) Jan;30(1):94-103. doi: 10.1038/leu.2015.202. Epub 2015 Jul 28.

-Marín Rubio JL et al. Deregulated FADD expression and phosphorylation in T-cell lymphoblastic lymphoma. **Oncotarget** (2016) Aug 18. doi: 10.18632/oncotarget.11370.

-Fernández-Piqueras J. New mutations for nodal lymphomas of TFH origin (inside commentary). REVISTA: **Blood** (2016) 128 (11): 1446-7. doi: 10.1182/blood-2016-07-726455.

-López-Nieva P. Et al. Transcriptomic analysis reveals sex-specific differences in the expression of Dcl1 and Fis1 genes in the radio-adaptive response of thymocytes to Trp53-mediated apoptosis. **BMC Genomics**. 2016 Aug 31;17:698. doi: 10.1186/s12864-016-3036-0

-López-Nieva P et al. RNA-Seq reveals the existence of a CDKN1C-E2F1-TP53 axis that is altered in human T-cell lymphoblastic lymphomas. REVISTA: **BMC Cancer** (2018) **BMC Cancer**. 2018 Apr 16;18(1):430. doi: 10.1186/s12885-018-4304-y.

-Vázquez I et al. Downregulation of specific FBXW7 isoforms with differential effects in T-cell lymphoblastic lymphoma. **Oncogene** DOI: 10.1038/s41388-019-0746-1.

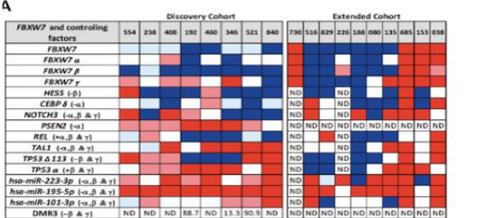
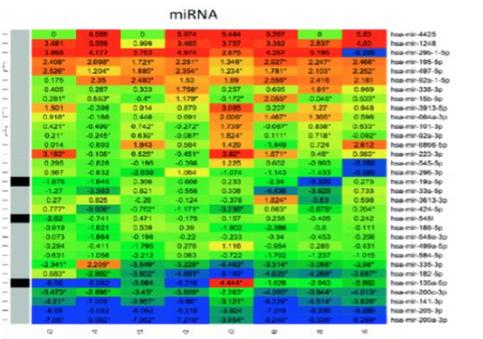
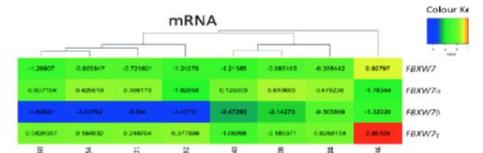
-Marín-Rubio JL et al. S194-P-FADD as a marker of aggressiveness and poor prognosis in human T-cell lymphoblastic lymphoma. REVISTA: **Carcinogenesis**. DOI: 10.1093/carcin/bgz041.

**Guías:** María Villa-Morales, José Luis López-Lorenzo, Pilar Llamas y José Fernández-Piqueras. Guía para el manejo de muestras de neoplasias linfoblásticas de células T. Colección Documentos de Trabajo, Universidad Autónoma de Madrid (aceptado 29/05/2018; ISBN: 978-84-8344-659-1)

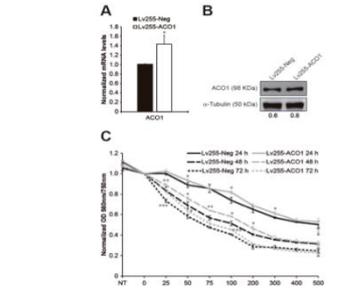
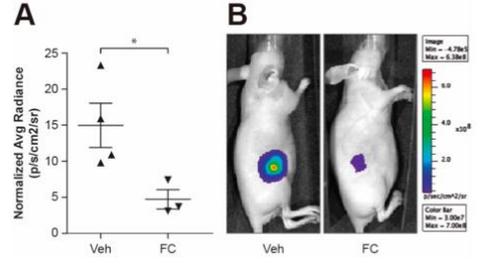
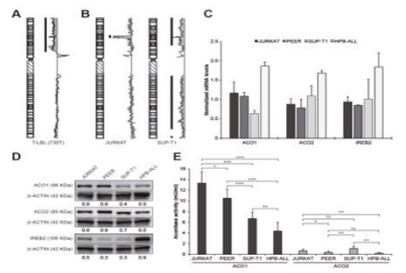
Downregulation of specific FBXW7 isoforms with differential effects in T-cell lymphoblastic lymphoma

Irene Vázquez-Domínguez<sup>1,2</sup>, Laura González-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, Pilar López-Nieva<sup>1,2,3</sup>, Pablo Fernández-Navarro<sup>1,6</sup>, María Villa-Morales<sup>1,2,3</sup>, María A. Cobos-Fernández<sup>1,2</sup>, Isabel Sastre<sup>1</sup>, Mario F. Fraga<sup>6</sup>, Agustín F. Fernández<sup>6</sup>, Marcos Malumbres<sup>1</sup>, María Salazar-Roa<sup>4</sup>, Osvaldo Graña-Castro<sup>5</sup>, Javier Santos<sup>1,2,3</sup>, Pilar Llamas<sup>1</sup>, José L. López-Lorenzo<sup>2</sup> & José Fernández-Piqueras<sup>1,2,3</sup>

Received: 6 July 2018 / Revised: 26 December 2018 / Accepted: 29 January 2019  
 © Springer Nature Limited 2019



Letalidad sintética

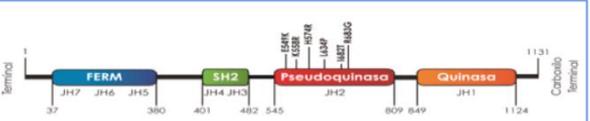


ORIGINAL ARTICLE  
 Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development

AM Romero<sup>1,2,10</sup>, P López-Nieva<sup>1,2,10</sup>, MA Cobos-Fernández<sup>1,2,3,10</sup>, M Villa-Morales<sup>1,2,3</sup>, L González-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, JL López-Lorenzo<sup>2</sup>, P Llamas<sup>1</sup>, C Ayuso<sup>2</sup>, SM Rodríguez-Piñal<sup>2</sup>, MC Arriba<sup>1,2</sup>, MA Piro<sup>3</sup>, P Fernández-Navarro<sup>3,6,7</sup>, AF Fernández<sup>6</sup>, MF Fraga<sup>6,9</sup>, J Santos<sup>1,2,3</sup> and J Fernández-Piqueras<sup>1,2,3</sup>

The JAK-STAT pathway has a substantial role in lymphoid precursor cell proliferation, survival and differentiation. Nonetheless, the contribution of JAK2 to T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LLB) development remains poorly understood. We have identified one activating TEL-JAK2 translocation and four missense mutations accumulated in 2 out of 16 T-LLB samples. Two of them are novel JAK2 mutations and the other two are reported for the first time in T-LLB. Notably, R683G and I682T might have arisen owing to RNA editing. Mutated samples showed different mutated transcripts suggesting sub-clonal heterogeneity. Functional approaches revealed that two JAK2 mutations (R683G and I682T) constitutively activate JAK-STAT signaling in y2A cells and can drive the proliferation of BaF3-EpoK cytokine-dependent cell line. In addition, aberrant hypermethylation of SOCS3 might contribute to enhance the activation of JAK-STAT signaling. Of utmost interest is that primary T-LLB samples harboring JAK2 mutations exhibited increased expression of LMO2, suggesting a mechanistic link between JAK2 mutations and the expression of LMO2, which was confirmed for the four missense mutations in transfected y2A cells. We therefore propose that active JAK2 contribute to T-LLB development by two different mechanisms, and that the use of pan-JAK inhibitors in combination with epigenetic drugs should be considered in future treatments.

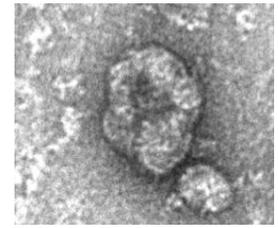
Leukemia (2016) 30, 94–103; doi:10.1038/leu.2015.202



JAK2 MUTATIONS

Sample	Transcript 1	Transcript 2	Transcript 3	Transcript 4	Transcript 5
460	Wild type	c.1755A>G p.K585K	c.1901T>C p.L634P	c.2045T>C p.I682T	c.2047A>G p.R683G
734	Wild type	c.1721A>G p.H574R	c.1758A>G p.A586A		

Sample	460					734	
	E549K	L634P	I682T	R683G	K558R	H574R	
Mutations	5%	5%	5%	10%	5%	5%	
	(7.14%)	(7.14%)	(7.14%)	(14.28%)	(6.25%)	(6.25%)	
clone seq.	ND	ND	6.03%	1.26%	ND	17.28%	
	ND	ND	(8.61%)	(1.80%)	ND	(21.6%)	
pyro seq.	ND	ND	6.03%	1.26%	ND	17.28%	
	ND	ND	(8.61%)	(1.80%)	ND	(21.6%)	
DNA	pyro seq.	ND	1.81%	0%	0%	ND	16.41%
		ND	(2.58%)			ND	(20.51%)



## PERSPECTIVAS FUTURAS

A.- Analizar las consecuencias funcionales de la heterogeneidad intratumoral y su evolución durante el desarrollo de las neoplasias linfoblásticas T.

B.- Explotar la identificación de mutaciones (WES) y cambios de expresión génica (RNA-Seq) para la propuesta de tratamientos personalizados mediante PanDrugs.

C.- Valorar la importancia de los procesos de editado del RNA en la generación de alteraciones genéticas de importancia clínica en este tipo de trastornos hematológicos.

D.- Determinar el posible papel de los exosomas en la transferencia horizontal de información entre las células tumorales y de su estroma.

E.- Realizar ensayos funcionales *in vitro* (modelos celulares) e *in vivo* (xenografts) para identificar la naturaleza y mecanismos de acción de las alteraciones genéticas más relevantes encontradas en este tipo de neoplasias, y poder realizar ensayos terapéuticos.