



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Estudio de la expresión del *lncRNA MALAT1* y su relevancia biomédica en linfomas de célula B pequeña

Elena M<sup>a</sup> Fernández Garnacho

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS AGUSTÍ PI I SUNYER  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD, UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

---

**Estudio de la expresión del *lncRNA MALAT1* y su  
relevancia biomédica en linfomas de célula B pequeña**

---



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Tesis presentada por Elena M<sup>a</sup> Fernández Garnacho  
para optar al grado de doctora

Programa de doctorado en Biomedicina

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

Director: Prof. Elías Campo Güerri

Dr. Lluís Hernández Pous

Tutor: Prof. Elías Campo Güerri

Barcelona, 2023

Tesis presentada por:  
Elena M<sup>a</sup> Fernández Garnacho

Director/Tutor: Prof. Elías Campo Güerri

Director: Dr. Lluís Hernández Pous

Este trabajo ha sido financiado gracias al apoyo de AGAURFI (2018 FI\_B 00696) y de la Secretaría de Universidades e Investigación del Departamento de Empresa y Conocimiento de la Generalidad de Cataluña y del Fondo Social Europeo.

Así mismo, se ha beneficiado de la financiación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno de España (RTI2018-094274-B-I00), de la *Fundació La Marató* de TV3 201920-30 y del Apoyo a Grupos de Investigación AGAUR 2014-SGR-795.



Tesis doctoral realizada en el centro Esther Koplowitz (CEK), Barcelona.

Espero que con este granito de arena,  
algún día alguien haga un castillo.



## **Agradecimientos**

Tal y como dijo John F. Kennedy: “Debemos encontrar el tiempo para detenernos y agradecer a las personas que hacen la diferencia en nuestras vidas”.

Por este motivo me debo detener aquí, justo antes de empezar, y daros las gracias:

A vosotros, porque podría escribir otra tesis entera con todo lo que os debo y todo lo que os tengo que agradecer y aún así me seguirían faltando páginas. Porque vosotros sois la razón de que haya llegado hasta aquí, porque esta tesis es el resultado de vuestros esfuerzos tanto como de los míos y, por eso, cualquier tipo de mérito es sobretodo vuestro. Así que “simplemente” Gracias por absolutamente TODO.

A ti, que podrías merecer otro párrafo como el anterior, añadiría un Gracias por estar ahí a pesar de la distancia y por hacerme siempre reír a pesar de todo. Por el tenedor y el remo y, en definitiva, por haber sido mi alegría durante este tiempo y en general en toda mi vida.

A ti, por ser ese rayo de luz en medio de la oscuridad. Por esas charlas intrascendentes y a la vez tan profundas a la hora de comer. Por ser la que mejor me ha entendido y por darme siempre tu científica opinión.

A ti, por decirme siempre que ni se me ocurriera y porque aunque yo te pedía que no lo hicieras, siempre preguntabas. Por esos ánimos y ese respaldo incondicional.

A vosotras, por vuestra comprensión y vuestros consejos. Por haber respondido siempre a todas mis preguntas con paciencia a pesar de lo que os he dado la lata. Que sepáis que vuestra ayuda ha sido inestimable y vuestra compañía aún más.

A vosotros, por esos ratos de cafés, por esa perspectiva alternativa y, en general, por alegrarme el día. Vuestra compañía es uno de los mejores recuerdos que me llevo de este recorrido.

A ti, por creer en las terceras oportunidades. A ti, por lo que he aprendido, por tu paciencia y tu tiempo y por todo lo que es sustancial y significativo. En resumidas cuentas, a vosotros, por vuestra guía y supervisión y por haber hecho posible la realización de esta tesis.

A todos vosotros, cuya aportación (pequeña o grande) ha resultado indispensable para poder realizar este proyecto.

A vosotros, por vuestra ayuda, vuestra amabilidad y vuestro acompañamiento.

A vosotros, por los recursos y medios que habéis puesto a mi disposición.

A todos vosotros, a los que os debo algo pero ya ha quedado indefinido en el pasado. Sería ingrato no hacerlos mención aunque no pueda recordar vuestra contribución, así que gracias por vuestra aportación.

Y finalmente, Gracias a ti. Porque fuiste tú la que impulsó el inicio de este camino.



## **Resumen**

El transcrito 1 de adenocarcinoma pulmonar asociado a metástasis (*MALAT1*) es un *RNA* largo no codificante (*lncRNA*) con múltiples funciones fisiológicas que está involucrado en procesos patológicos tales como enfermedades cardiovasculares, neurológicas u oncológicas. En el caso de las patologías linfoproliferativas, este *lncRNA* ha sido poco estudiado y en muchos casos se desconoce su implicación clínica y funcional. En esta tesis se estudiará el impacto clínico y biológico de *MALAT1* en la leucemia linfática crónica (*CLL*), en el linfoma folicular (*FL*) y en el linfoma de células de manto (*MCL*). Concretamente, en *CLL* y *FL* una expresión elevada de *MALAT1* está asociada a un peor pronóstico y a un comportamiento más agresivo. En *CLL*, este comportamiento es independiente de otros factores pronósticos conocidos (estatus mutacional de IGHV o variable EpiCMIT) y no está relacionado con alteraciones genéticas. Por otra parte, la expresión de *MALAT1* se correlaciona con la de genes involucrados en vías relacionadas con el microambiente. De esta manera, la expresión de este *lncRNA* en esta patología podría estar mediada por el microambiente tumoral en los ganglios linfáticos, mientras que sus niveles no varían significativamente entre este tejido y sangre periférica. En *FL*, el *lncRNA* se relaciona con genes implicados en vías moleculares asociadas con la patogénesis de esta enfermedad, como por ejemplo la proliferación celular. Por el contrario, en el caso de *MCL*, los altos niveles del *lncRNA* están asociados a un pronóstico más favorable. Esto podría ser debido a la relación de *MALAT1* con una menor proliferación, tal y como queda patente al considerar la asociación entre este *lncRNA* y la firma de proliferación con efecto pronóstico MCL35.

De esta manera y, en base a los resultados obtenidos, se puede concluir que *MALAT1* podría ser utilizado como biomarcador pronóstico y podría ser considerado como una posible diana terapéutica en las patologías analizadas.

Por otra parte, el *lncRNA* antisentido de *MALAT1*, denominado *TALAM1*, también juega un papel similar en *MCL*. Concretamente y, tal y como sucedía con *MALAT1*, está implicado en un mejor pronóstico y con una menor proliferación celular. No obstante, a pesar de las similitudes funcionales entre ambos *lncRNAs*, también existen algunas diferencias, sugiriendo que los dos *lncRNAs* pueden tener funciones particulares en una misma patología.

## **Abstract**

The Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 (*MALAT1*) is a long non-coding RNA (lncRNA) involved in multiple physiological functions and pathological processes such as cardiovascular, neurological or oncologic diseases. In lymphoproliferative disorders, this lncRNA hasn't been extensively studied and its biological and clinical role is not well understood. In this thesis, the biological and clinical role of *MALAT1* in chronic lymphocytic leukemia (CLL), follicular lymphoma (FL) and mantle cell lymphoma (MCL) has been studied. Specifically, a high *MALAT1* expression is associated with a poor prognosis and a clinically aggressive behaviour in CLL and FL. In CLL, this behaviour is independent of other known prognosis factors (IGHV mutational status or EpiCMIT variables) and is not related with genetic alterations. Moreover, *MALAT1* expression correlates with gene expression of microenvironment-related pathways. Thus, the lncRNA expression in this disease would be mediated by the tumour microenvironment in the lymph node, while there are no significant differences in the lncRNA levels between this tissue and peripheral blood. In FL, *MALAT1* is related to genes of molecular pathways involved in the pathogenesis of this disease, such as cell proliferation. On the other hand, high *MALAT1* levels are associated with a favourable prognosis in MCL. This could be due to the association of the lncRNA with a less proliferative phenotype, as shown by considering the relation between *MALAT1* and the proliferation signature (MCL35), used as prognostic biomarker in MCL.

Therefore, it can be concluded that *MALAT1* could be used as a prognostic biomarker and be considered as a potential therapeutic target in the studied neoplasms.

Moreover, the *MALAT1* antisense lncRNA, called *TALAM1*, also plays a similar role in MCL, regarding its association with a better prognosis and a diminished cell proliferation. However, despite the functional similarities between these lncRNAs, there are also some differences that suggest that both lncRNAs could have specific roles in the same pathology.

## **Lista de abreviaturas**

BCR: Receptor de células B

CLL: Leucemia linfática crónica

EpiCMIT: MITosis acumulativas determinadas epigenéticamente

FL: Linfoma folicular

FFPE: Fijadas en formalina e incluidas en parafina

GC: Centro germinal

Ig: Inmunoglobulina

IGHV: Región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina

LDH: Lactato deshidrogenasa

*LncRNA*: RNA largo no codificante

*MALAT1*: Transcrito 1 de adenocarcinoma pulmonar asociado a metástasis

*MCL*: Linfoma de células de manto

*mRNA*: RNA mensajero

OS: Supervivencia global

PFS: Supervivencia libre de progresión

RT-qPCR: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real

SOX11: Factor de transcripción SRY-Box 11

*TALAM1*: Transcrito *TALAM1*, RNA antisentido de *MALAT1*

T<sub>FH</sub>: Células T auxiliares foliculares

T<sub>REG</sub>: Células T reguladoras

TTT: Tiempo hasta el tratamiento

WT: Sin alteraciones



# **ÍNDICE**

INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. Diferenciación de células B y linfoma no-Hodgkin .....	1
1.2. Leucemia linfática crónica .....	3
1.2.1. <i>CLL</i> : Biología y genética .....	4
1.2.2. <i>CLL</i> : Microambiente .....	7
1.2.3. <i>CLL</i> : Aspectos epigenéticos .....	8
1.2.4. <i>CLL</i> : Sintomatología, diagnóstico y tratamiento .....	11
1.3. Linfoma folicular .....	12
1.3.1. <i>FL</i> : Aspectos genéticos y epigenéticos.....	12
1.3.2. <i>FL</i> : Microambiente .....	14
1.3.3. <i>FL</i> : Sintomatología, diagnóstico y tratamiento .....	17
1.4. Linfoma de células de manto .....	18
1.4.1. <i>MCL</i> : Biología y genética .....	18
1.4.2. <i>MCL</i> : Epigenética y microambiente .....	21
1.4.3. <i>MCL</i> : Sintomatología, diagnóstico y tratamiento .....	22
1.5. <i>RNA</i> largo no codificante .....	24
1.5.1. Funciones moleculares, fisiológicas y patológicas de los <i>lncRNAs</i> .....	25
1.6. <i>MALAT1</i> .....	30
1.6.1. Funciones moleculares, fisiológicas y patológicas de <i>MALAT1</i> .....	32
1.6.2. <i>MALAT1</i> en cáncer.....	35
1.6.3. <i>MALAT1</i> en neoplasias linfoides .....	39
OBJETIVOS .....	41
METODOLOGÍA .....	43
3.1. Casos de estudio .....	43
3.2. Extracción de <i>RNA</i> y RT-qPCR .....	44
3.3. Análisis <i>in silico</i> .....	45
3.3.1. Datos de <i>microarray</i> .....	45
3.3.2. Análisis de asociaciones clínicas.....	45
3.3.3. Análisis de GSEA y <i>Metascape</i> .....	45
3.3.4. Firma de proliferación MCL35 .....	46
3.3.5. Análisis estadístico.....	46

RESULTADOS .....	47
4.1. Objetivo 1 - Leucemia linfática crónica.....	47
4.1.1. Análisis del valor pronóstico de <i>MALAT1</i> en <i>CLL</i> .....	47
4.1.2. Análisis <i>in silico</i> de las vías moleculares potencialmente alteradas en <i>CLL</i> por <i>MALAT1</i> y su expresión en compartimentos anatómicos .....	55
4.2. Objetivo 2 - Linfoma folicular .....	58
4.2.1. Análisis del valor pronóstico de <i>MALAT1</i> en <i>FL</i> .....	58
4.2.2. Análisis <i>in silico</i> de las vías moleculares potencialmente alteradas en <i>FL</i> por <i>MALAT1</i> .....	59
4.3. Objetivo 3 - Linfoma de células de manto .....	60
4.3.1. Análisis del valor pronóstico de <i>MALAT1</i> y <i>TALAM1</i> en <i>MCL</i> .....	60
4.3.2. Evaluación de la relación de <i>MALAT1</i> y <i>TALAM1</i> con factores pronósticos o subtipos histológicos de <i>MCL</i> .....	61
4.3.2. Asociación de la expresión de <i>MALAT1</i> y <i>TALAM1</i> con firmas génicas relacionadas con la proliferación celular y el BCR .....	63
DISCUSIÓN .....	67
CONCLUSIONES .....	71
BIBLIOGRAFÍA .....	73
APÉNDICE.....	105

# INTRODUCCIÓN

## **1.1. Diferenciación de células B y linfoma no-Hodgkin**

Las células B se definen como unidades anatómicas que expresan receptores de inmunoglobulinas (Ig) con capacidad para identificar epítomos de antígenos (LeBien y Tedder, 2008) y cuya funcionalidad es relevante en la respuesta inmune adaptativa. El desarrollo de las células B se puede dividir en dos fases, la etapa de maduración y la de diferenciación. En la primera fase, las células madre hematopoyéticas (HSCs) se dividen y diferencian progresivamente en los siguientes tipos celulares: progenitores multipotentes, progenitores linfoides comunes (CLP), células B progenitoras (pro-B), células B precursoras (pre-B), células B inmaduras, células B de transición y, por último, células B *naïve* maduras (Figura 1). Este proceso se inicia en la médula ósea y, mediante el desplazamiento por el torrente sanguíneo, finaliza en los tejidos linfáticos secundarios (Mak et al., 2014). En las etapas iniciales, las células tienen capacidad multipotente y son precursoras de células B, T, *natural killer* (NK) y diferentes poblaciones de células dendríticas (Malcolm et al., 2016). El proceso más relevante de la fase de maduración es el reordenamiento del locus de la inmunoglobulina (LeBien y Tedder, 2008). En primer lugar, se produce el reordenamiento de los segmentos D y J de la cadena pesada en el cromosoma 14, formando las células pro-B. A continuación, se une el segmento V, se forma la cadena pesada (Seifert et al., 2013) y, mediante el complejo receptor de células pre-B (pre-BCR), finaliza la actividad enzimática encargada de los reordenamientos de esta cadena (Pieper et al., 2013) de forma que no pueda reordenarse el otro alelo del gen IGH (exclusión alélica) (Boyle et al., 2014). Posteriormente, se establecen las células pre-B y los segmentos J y V del gen de la cadena ligera kappa se recombinan en el cromosoma 2. En este proceso pueden desarrollarse eventos de recombinación que no son productivos, lo que da lugar a la recombinación de la cadena ligera lambda en el cromosoma 22 (Seifert et al., 2013). Estas recombinaciones permiten un amplio abanico de anticuerpos con especificidad para más de  $5 \cdot 10^3$  antígenos (Pieper et al., 2013). A continuación, se forman las células B inmaduras, las cuales presentan una cadena ligera y pesada que pueden producir un receptor de células B (BCR). Finalmente, tras un proceso en el que se analiza la autoreactividad de las células, aquellas que presentan un BCR funcional se convierten en células B *naïve* maduras (Seifert et al., 2013).

En la etapa de diferenciación, se lleva a cabo la activación de las células B *naïve* maduras mediante antígenos específicos y se forman células B de memoria y células plasmáticas (Mak et al., 2014). En concreto, en esta etapa las células B interactúan con células T auxiliares y se trasladan al centro germinal (GC) (Malcolm et al., 2016), el cual se divide en la zona oscura (donde se produce una rápida división de células B) y la zona clara (agrupación de células dendríticas foliculares, células T auxiliares foliculares y células B) (Seifert et al., 2013). En la primera zona se producen hipermutaciones somáticas (SHM) que se caracterizan por mutaciones puntuales en las regiones variables de Ig, mientras que en la zona clara tienen lugar recombinaciones de cambio de clase (CSR) que modifican la funcionalidad de los anticuerpos (Boyle et al., 2014; Malcolm et al., 2016). Estos procesos, asociados a la rotura de las dos cadenas de *DNA* como consecuencia de la función de la desaminación de citidina

inducida por activación (AID) (Boyle et al., 2014), son el mecanismo responsable de generar la elevada heterogeneidad de reacciones con antígenos (Malcolm et al., 2016). Finalmente y, tras estos procesos, las células B se diferencian en células plasmáticas o células B de memoria y abandonan el GC (Seifert et al., 2013).

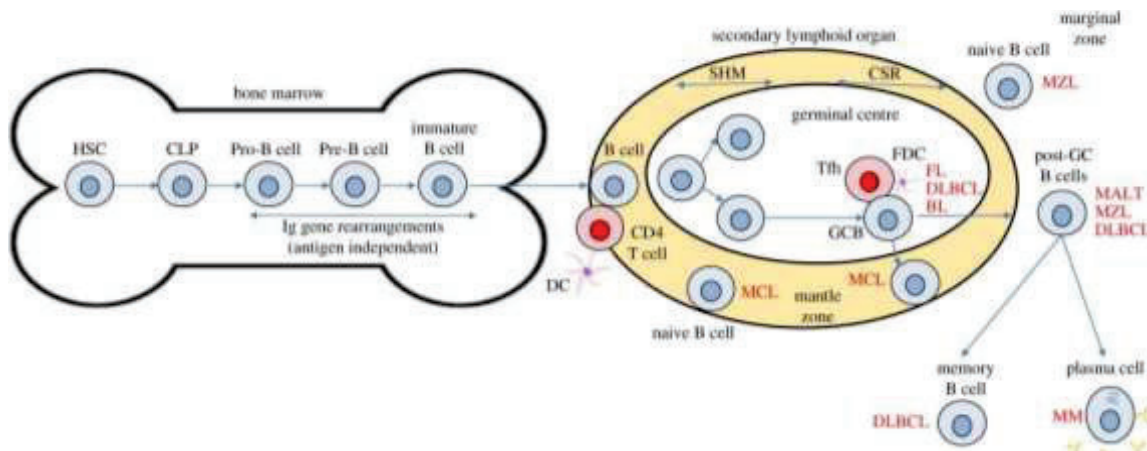


Figura 1: Resumen del proceso de desarrollo de células B y del origen de linfomas de células B (Malcolm et al., 2016).

La generación de anticuerpos, no obstante, también se puede producir independientemente de la interacción con las células T. Esta respuesta inmunitaria, que es más rápida, se produce a partir de mitógenos, proteínas poliméricas o polisacáridos (Mak et al., 2014) que estimulan el receptor *Toll-like* (TLR) o el BCR respectivamente (Seifert et al., 2013). No obstante, mediante este proceso se generan anticuerpos poco heterogéneos debido a un menor número de SHM o CSR (Mak et al., 2014).

Hay que destacar que el desarrollo de células B es un proceso complejo que para que se lleve a cabo requiere la colaboración de numerosos elementos como quimiocinas, citocinas o factores de transcripción. Estos últimos son particularmente relevantes y destacan el factor de transcripción B temprano tipo 1 (EBF1), E2A o la caja emparejada 5 (PAX5) (Mak et al., 2014; Seifert et al., 2013). Por otra parte, la activación de BCR está implicada en la señalización de varias vías celulares. Por ejemplo, BCR interactúa con moléculas como la tirosina cinasa del bazo (SYK), la cual fosforila la fosfatidil-inositol 3-cinasa (PI3K) que permite la agrupación de moléculas como la tirosina cinasa de Bruton (BTK), AKT o la fosfolipasa Cy (PLCy). Otras vías de señalización celular en las que la funcionalidad de BCR es relevante serían proteínas cinasas activadas por mitógenos/cinasas reguladas por señales extracelulares (MAPK/ERK), el factor nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B) o la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), las cuales están implicadas en procesos biológicos como la proliferación y supervivencia de las células B (Figura 2) (Seda y Mráz, 2015).

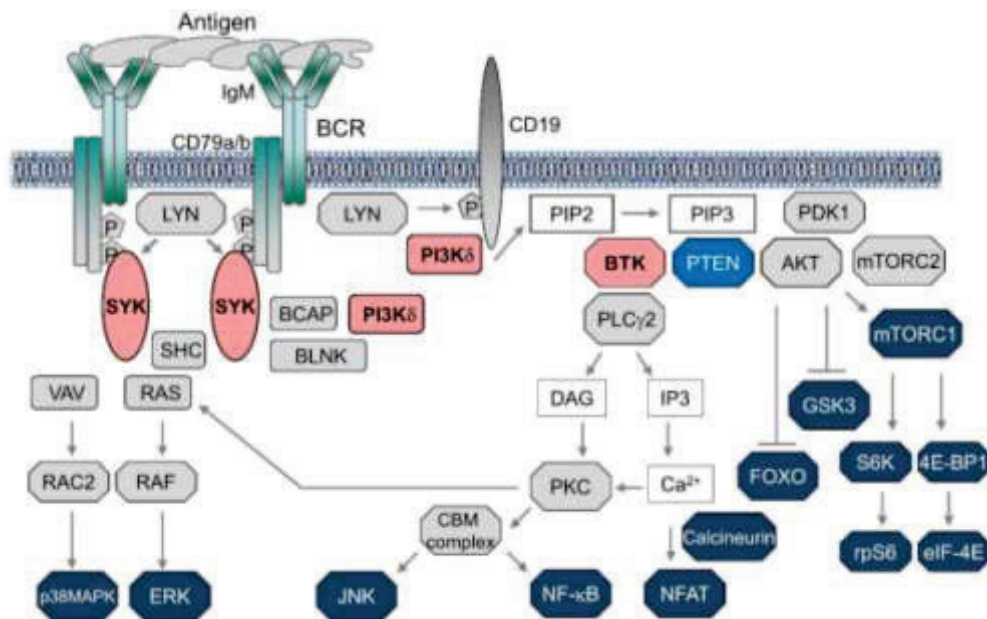


Figura 2: Vías de señalización influenciadas por la activación de BCR. Adaptado de (Efremov et al., 2020).

Las diferentes etapas del proceso de desarrollo de células B pueden estar involucradas en la promoción de las neoplasias de células B (Boyle et al., 2014) (Figura 1). De esta manera, debido a las características intrínsecas de SHM o CSR, estos procesos pueden favorecer el desarrollo de estas neoplasias. Además, es destacable que estas patologías presentan propiedades de la fase de desarrollo de la que derivan (Seifert et al., 2013).

Los linfomas no-Hodgkin (NHL) son un tipo de patologías linfoproliferativas que derivan de precursores de células B o T, células B o T maduras (Sapkota y Shaikh, 2021) o células NK (Pratap y Scordino, 2019) y que se pueden desarrollar tanto en áreas ganglionares como extraganglionares (Singh et al., 2020). La mayoría de los pacientes que padecen estas enfermedades presentan una edad que oscila entre los 65 y los 74, con una edad media de 67 años (Sapkota y Shaikh, 2021) y, en los países occidentales, los linfomas de células B son mucho más habituales que los de células T (85% frente a un 15% respectivamente). Estas patologías son muy heterogéneas ya que abarcan más de 50 subtipos (Pratap y Scordino, 2019) con unas características genéticas, clínicas, epidemiológicas, etiológicas e inmunofenotípicas específicas. Entre los subtipos más representativos destacan: leucemia linfática crónica (*CLL*), linfoma folicular (*FL*), linfoma de células de manto (*MCL*), linfoma de Burkitt (*BL*), linfoma de células B grandes (*DLBCL*), linfoma de zona marginal (*MZL*), linfoma primario del sistema nervioso central y linfoma de células T (Sapkota y Shaikh, 2021).

## **1.2. Leucemia linfática crónica**

La leucemia linfática crónica (*CLL*) es el tipo de leucemia que más comúnmente desarrollan los individuos adultos en occidente, con una incidencia anual de 4,9 casos por cada 100.000 habitantes (Delgado et al., 2020). La edad media de diagnóstico es de unos 72 años y únicamente en un 10% de los casos totales se diagnostica en menores de 55 años (Eichhorst et

al., 2021). Esta enfermedad se manifiesta predominantemente en hombres y, previamente a su desarrollo, tiene lugar un estado pre-maligno denominado linfocitosis monoclonal de células B (*MBL*) (Delgado et al., 2020). La *CLL* es heterogénea desde un punto de vista biológico y clínico (Bosch y Dalla-Favera, 2019) ya que hay pacientes en que transcurre de forma indolente sin necesidad de terapia, otros que padecen recaídas (Strati et al., 2018) y en un 2-10% de los casos evoluciona, fundamentalmente, a *DLBCL* (transformación de Richter), que presenta un perfil clínico más agresivo (Delgado et al., 2020), lo que se asocia a una menor supervivencia (Eichhorst et al., 2021). Por añadidura, la enfermedad es heterogénea desde un punto de vista génico, ya que las características genéticas difieren entre pacientes y entre las células de un mismo paciente. Por otra parte, los factores genéticos inciden en la probabilidad de desarrollar esta patología. Concretamente, la posibilidad de que familiares también padezcan *CLL* es entre 2-8 veces mayor (Delgado et al., 2020).

### **1.2.1. CLL: Biología y genética**

La *CLL* se caracteriza por el incremento de células B pequeñas, maduras y monomórficas que expresan CD5 y CD23 en tejidos como la sangre, los ganglios linfáticos, la médula ósea y el bazo (Swerdlow et al., 2017). Se cree que la enfermedad se inicia en células madre hematopoyéticas o en células B maduras (Bosch y Dalla-Favera, 2019) y en esta patología se producen alteraciones genéticas tales como pérdidas neutrales de heterocigosidad en el número de copias (en un 4% de los pacientes) (Gunnarsson et al., 2011), variantes de un solo nucleótido (sSNVs) (Landau et al., 2015) y alteraciones en el número de copias (en un 90% de los casos) (Gunnarsson et al., 2011). Se han descrito deleciones en 6q21, pérdida de 14q o aumento en 2p y 8q24 (Swerdlow et al., 2017), aunque las anomalías más destacadas en regiones cromosómicas serían la trisomía 12 y las deleciones 13q, 17p o 11q (Delgado et al., 2020). Esta última afecta a entre el 10-18% de los pacientes, los cuales presentan un peor pronóstico. Esta región contiene la localización del gen mutado en la ataxia telangiectasia (*ATM*), de la misma manera que del17p lo hace del gen proteína tumoral p53 (*TP53*). Esta última deleción, presente en un 3-6% de los casos, se asocia con un peor pronóstico. La trisomía 12 representa el 10-16% de los casos diagnosticados, aunque su efecto pronóstico no es tan manifiesto como en los casos anteriores. La del13q se identifica en un porcentaje elevado de casos, concretamente en un 55% de los pacientes, los cuales tienen un pronóstico más favorable (Döhner et al., 2000; Gunnarsson et al., 2011). Esta deleción abarca a *DLEU1*, *DLEU2* y *MIR15A-MIR16-1* y se conjetura que sería un evento temprano del desarrollo de esta enfermedad (Bosch y Dalla-Favera, 2019).

Es destacable que las diferentes alteraciones genéticas que se pueden producir se categorizan en conductoras (*drivers*) o pasajeras. Las primeras hacen referencia a aquellas mutaciones que están implicadas directamente en el desarrollo de la enfermedad, mientras que las segundas se producen de forma aleatoria sin presentar una ventaja directa en el proceso patogénico (Kaur, 2018). En *CLL* y, mediante análisis de secuenciación, se han descrito mutaciones *drivers* recurrentes en varios genes, entre los que se incluyen *NOTCH1*, *MYD88*, *TP53*, *ATM*, *POT1*, *SF3B1*, *ARID1A*, *CHD2*, *RPS15*, *FBXW7*, *IKZF3*, *ZMYM3*, *PTPN11*, *ZNF292*, *MAP2K2*, *DIS3*, *DICER1*, *NSD* y *ZC3H18* entre otros (Knisbacher et al., 2022; Puente et al., 2015). Estas mutaciones pueden afectar al pronóstico (Brieghel et al., 2020) y son frecuentes en mayor o menor medida

en función de las características de los pacientes (alteraciones en *MYD88* se observan mayoritariamente en pacientes jóvenes) o del estado de la enfermedad (mutaciones en *SF3B1*, *POT1* o *ATM* son comunes en pacientes que no presentan una enfermedad estable y *TP53*, *BIRC3*, *MAP2K1* o *NOTCH1* se encuentran habitualmente en casos con un comportamiento clínico agresivo). Otras mutaciones relevantes son las subclonales o aquellas que exclusivamente se encuentran en algunas células tumorales. Éstas están implicadas en la progresión de la enfermedad, en un comportamiento clínico más agresivo y se manifiestan en estados tardíos de la enfermedad (Delgado et al., 2020). Mediante las mutaciones en los genes mencionados anteriormente, en esta patología están implicadas diversas vías como señalización MAPK/ERK (en la que están alterados genes como *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *TRAF3*, *GNB1*, *PTPN11*, *MAP2K1*) y *MYC* (*FBXW7*, *MGA*), entre otras (Brieghel et al., 2020; Delgado et al., 2020; Landau et al., 2015). Así mismo, se han descrito modificaciones frecuentes en vías celulares implicadas en la regulación del ciclo celular (*ATM*, *TP53*, *MGA*, *CCND2*, *CDKN1B*, *CDKN2A*), en inflamación (*BIRC3*, *DDX3X*, *MYD88*, *TRAF3*) en apoptosis (*BIRC3*, *TP53*), en la respuesta al daño del *DNA* (*ATM*, *POT1*, *TP53*, *CCND2*), en la remodelación de la cromatina (*ZMYM3*, *CHD2*, *SETD2*, *ASXL1*, *ARID1A*, *SYNE1*, *HIST1H1B*, *HIST1H1E*, *BAZ2A*, *IZKF3*, *SETD1A*, *KMT2D*), en el metabolismo y *splicing* de *RNA* (*SF3B1*, *U1*, *ZNF292*, *DDX3X*, *XPO1*, *RPS15*, *NXF1*, *MED12*, *FUBP1*, *CNOT3*) y en la señalización de Notch (*NOTCH1*, *FBXW7*), de NF- $\kappa$ B (*BCOIR*, *BIRC3*, *EGR2*, *IRF4*, *NFKBIE*, *TRAF2*, *TRAF3*, *NKAP*, *NFKB2*) y del TLR y BCR (*BCOR*, *TLR2*, *MYD88*, *IRAK1*, *KLHL6*, *PAX5*, *IRF4*, *CARD11*) (Figura 3) (Brieghel et al., 2020; Delgado et al., 2020; Landau et al., 2015; Puente et al., 2015).

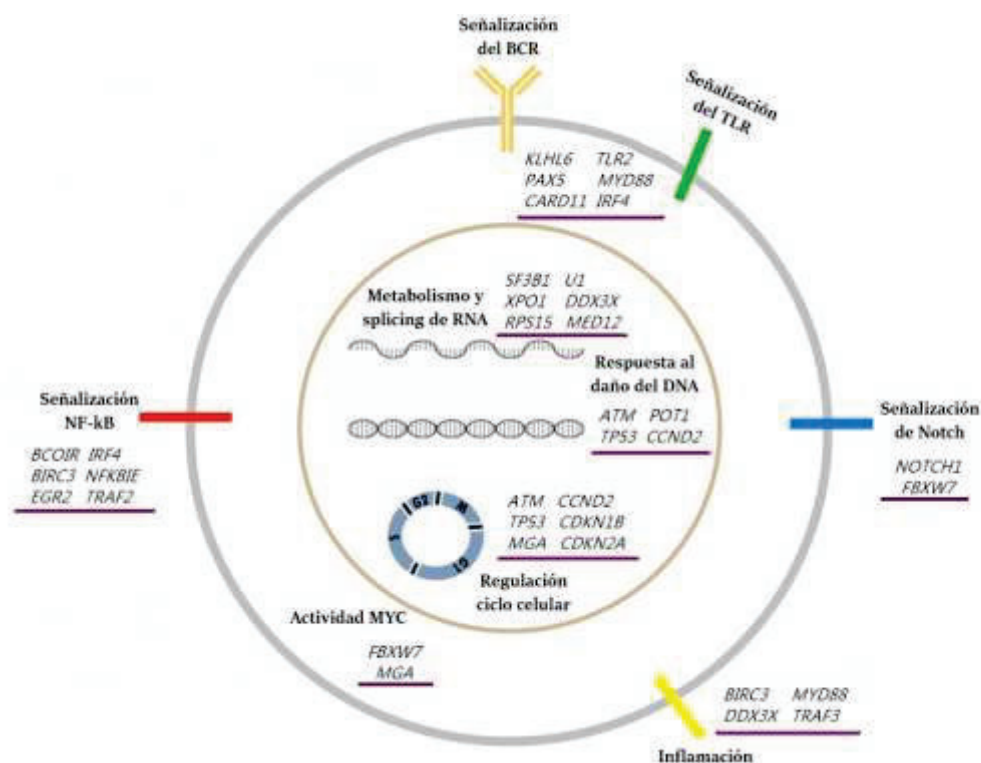


Figura 3: Alteraciones genéticas y biológicas en *CLL*. Basada en (Bosch y Dalla-Favera, 2019).

En relación al BCR, que lo conforman inmunoglobulinas y las subunidades CD79a/b, tiene una función relevante en el proceso tumoral de *CLL* (Delgado et al., 2020). Así, está involucrado en el desarrollo y progresión de esta patología y las vías celulares en las que está implicado se relacionan con procesos biológicos tales como la proliferación y la supervivencia celular (Haselager et al., 2020). De esta manera y, dada su relevancia, se han desarrollado terapias contra la señalización de este receptor (Herman et al., 2014). Así mismo, el estado mutacional del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) tiene relevancia clínica ya que la presencia de mutaciones en el gen IGHV (<98% de identidad con la línea germinal) (M-*CLL*) se asocian a un mejor pronóstico en comparación con la ausencia de mutaciones en este gen ( $\geq$ 98% de identidad con la línea germinal) (U-*CLL*) (Bosch y Dalla-Favera, 2019; Swerdlow et al., 2017). Los pacientes definidos como M-*CLL* representan un 50-70% del total de casos diagnosticados, mientras que los U-*CLL* son 30-50% (Swerdlow et al., 2017). En este último caso, presentan BCR polireactivos (Haselager et al., 2020) y, en comparación con los casos M-*CLL*, destacan por un número menor de mutaciones somáticas, un mayor número de genes *drivers* alterados y de reordenamientos génicos (cromotripsis/cromoplexia) (Puente et al., 2015) y tienen una predisposición mayor a una evolución clonal (Bosch y Dalla-Favera, 2019). Así mismo, los dos subtipos establecidos presentan diferentes alteraciones en el número de copias (Knisbacher et al., 2022) y se considera que derivarían de etapas distintas del proceso de diferenciación de las células B. Así, los U-*CLL* tendrían una procedencia de pre-centro germinal y, por el contrario, de post-centro germinal en el caso de M-*CLL* (Delgado et al., 2020). Es remarcable que se han definido marcadores del estado mutacional de IGHV tales como la proteína de 70Kd asociada a zeta (ZAP-70). Ésta tiene valor desde un punto de vista clínico ya que se asocia con factores con valor pronóstico tales como la  $\beta_2$  microglobulina y con un comportamiento clínico más agresivo (Liu, Y. et al., 2018). Por otra parte, predominantemente en M-*CLL* se han descrito reordenamientos en BCL2 [t(14;18)(q32;q21)] (Delgado et al., 2020). Es destacable que este reordenamiento es singular ya que en *CLL* se observan pocas translocaciones en genes Ig (Puente et al., 2015). Así, otros ejemplos de reordenamientos que ocurren en *CLL* serían BCL3 [t(14;19)(q32;q13)] o BCL11A [t(2;14)(p16;q32)] (Delgado et al., 2020).

Otro aspecto con relevancia en *CLL* sería la presencia de un repertorio tanto en la cadena pesada como ligera de las inmunoglobulinas (Stamatopoulos et al., 2005). Un ejemplo sería IGLV3-21, en el que además se han identificado mutaciones (R110) que se asocian a un comportamiento clínico más agresivo en comparación con casos M-*CLL* que no presentan esta alteración (Maity et al., 2020). Así mismo, en aproximadamente un 30% de los pacientes con *CLL* se han detectado estereotipos, que se caracterizan por presentar inmunoglobulinas del BCR con una gran similitud. Es destacable que los diferentes estereotipos establecidos cuentan con un comportamiento clínico y un perfil citogenético diverso (Baliakas et al., 2014).

Otro factor a tener en cuenta sería el denominado como *proliferative drive*. Éste se relaciona con un peor comportamiento clínico, con una proliferación celular mayor y con alteraciones genéticas. Así mismo, se vincula con genes implicados en mTOR, fosforilación oxidativa (OXPHOS) o MYC (Lu et al., 2021). No obstante, hay aspectos que aún se desconocen con respecto al *proliferative drive* y probablemente pueda existir una relación con la estimulación de las células de *CLL* por parte del microambiente.

### **1.2.2. CLL: Microambiente**

En el desarrollo de esta enfermedad también es relevante el microambiente. Las células tumorales requieren de moléculas como ligandos de la superficie celular, citocinas (como quimiocinas) y moléculas de adhesión para comunicarse con el microambiente. De esta manera y, tal y como se muestra en la Figura 4, las células de *CLL* pueden relacionarse con células T, células de tipo nodriza (NLC) y células del estroma (Delgado et al., 2020), las cuales están implicadas en la patogénesis de *CLL* y en procesos como la migración, la resistencia a la terapia, la proliferación y la supervivencia celular (van Attekum et al., 2017). En el caso concreto de las células del estroma de la médula ósea (BMSC), se ha descrito su implicación en la supervivencia y viabilidad celular (Severin et al., 2019; Xu, Z. et al., 2018). Del mismo modo, las células NLC también favorecen este último proceso biológico (Boissard et al., 2016). Es relevante que las células tumorales también tienen la capacidad de modificar el microambiente para que les sea más propicio. Por ejemplo, exosomas que derivan de *CLL* están implicados en un fenotipo inflamatorio y en la proliferación y migración de células estromales (Paggetti et al., 2015). Por otro lado, en esta patología también se han descrito altos niveles de células T auxiliares foliculares ( $T_{FH}$ ) (las cuales se relacionan con la expresión de CD40L o IL-21) (Wu, X. et al., 2021) y de células T reguladoras ( $T_{REG}$ ). Al comparar células T  $CD4^+$  de individuos sin patologías o con *CLL*, se observan discrepancias en el patrón de expresión de genes relacionados con la inmunidad como por ejemplo *CD40*, *IRF7*, *CD80*, *CD86*, *LY96*, *TLR1*, *TLR7*, *CXCR3*, *CCR4*, *IL1R* e *IL23A*, entre otros (De Matteis et al., 2018). Por añadidura, una baja ratio de células T  $CD4/CD8$  se relaciona con una menor supervivencia (Elston et al., 2020). Otras moléculas como la interleucina 4 (IL-4), IL-10, el ligando 2 de la quimiocina con motivo C-C (CCL2), CCL3, CCL4, ligando 12 de la quimiocina con motivo C-X-C (CXCL12) o el interferón gamma también forman parte de la señalización derivada de las células tumorales o del microambiente (van Attekum et al., 2017). En el caso de IL-4, se asocia con niveles más elevados de viabilidad celular, de la Ig M de superficie (sIgM) y de *CD79B*, por lo que estaría relacionada con la señalización del BCR (Aguilar-Hernandez et al., 2016). Por otra parte, la comunicación que se establece con el microambiente también depende de receptores como CD40 y TLR (que están involucrados en la activación de MAPK/ERK, PI3K/AKT/mTOR y NF- $\kappa$ B) (Haselager et al., 2020). Además, cabe destacar que se ha descrito un comportamiento diferencial entre las células ubicadas en el microambiente y aquellas células que se encuentran en circulación (Dadashian et al., 2019). Así, la señalización de BCR, TLR o NF- $\kappa$ B entre otros, se regula diferencialmente entre células de los ganglios linfáticos o de sangre periférica (Dadashian et al., 2019; Herishanu et al., 2011). Así mismo, se ha determinado que es en los ganglios linfáticos donde mayoritariamente se produce la proliferación de las células tumorales (Herishanu et al., 2011), mientras que la formación celular en sangre periférica y en la médula ósea es menor (Herndon et al., 2017). No obstante, las células tumorales recirculan entre los ganglios linfáticos y la sangre periférica tal y como queda reflejado al considerar la expresión de CD5 y del receptor 4 de la quimiocina con motivo C-X-C (CXCR4). Así, las células que abandonan los ganglios linfáticos presentan un patrón  $CXCR4^{dim}CD5^{bright}$ , el cual se va modificando en la sangre periférica hasta que reingresan a los ganglios con un perfil  $CXCR4^{bright}CD5^{dim}$  (Calissano et al., 2011). Así mismo, CXCR4 se ve influenciado por el BCR, cuya activación reduce los niveles de este receptor (Vlad et al., 2009). Por último, se han descrito alteraciones en vías de señalización como BCR (Haselager et al., 2020), NF- $\kappa$ B (Liu, Z. et al.,

2011) o JAK2/STAT3 (Severin et al., 2019). Este hecho es destacable ya que estas vías tienen un papel relevante en *CLL*. A modo de ejemplo, se ha descrito que NF- $\kappa$ B está implicado en la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Farahani et al., 2005) y que promueve la producción de IL-6, fomentando la fosforilación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) (Rozovski et al., 2017). Por otra parte, este factor de transcripción también es fosforilado por el miembro 5A de la familia Wnt (Wnt5a), el cual puede promover altos niveles del receptor huérfano 1 similar a tirosina cinasa (ROR1), la fosforilación de miembros de la vía NF- $\kappa$ B tales como p65 y I $\kappa$ B $\alpha$  y, además, se relaciona con la secreción de IL-6, IL-8, CCL2, CCL3, CCL4 y CXCL1 (Chen, Yun et al., 2019).

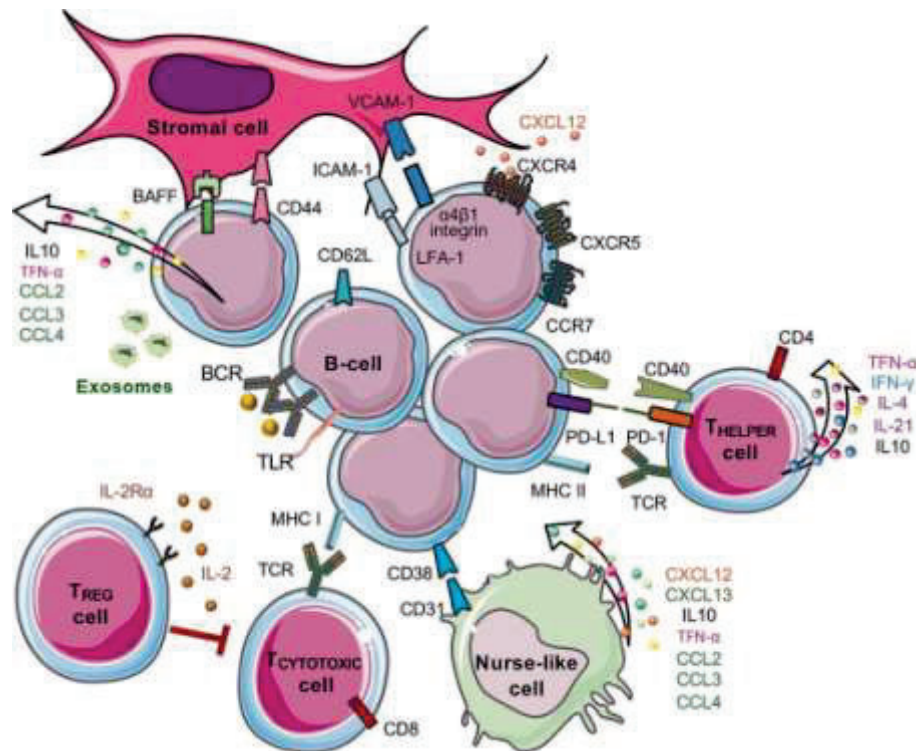


Figura 4: Interacción de *CLL* con el microambiente. Modificado de (Delgado et al., 2020).

### 1.2.3. *CLL*: Aspectos epigenéticos

Desde un punto de vista epigenético, las alteraciones que se observan en *CLL* se podrían clasificar en modificaciones en la cromatina, en histonas o en la metilación del *DNA* (Xanthopoulos, 2019). En este último caso, el patrón de metilación que se establece es bastante estable en el tiempo y en sangre periférica y en ganglio linfático se observa un perfil análogo. Por otra parte, se han descrito metilaciones que se desarrollan en *CLL* pero que también se han identificado en células B normales (Mansouri et al., 2018). El genoma de *CLL* presenta regiones donde puede estar hipometilado (áreas de unión de factores de transcripción (Xanthopoulos, 2019) como TCF3, el factor nuclear de células T activadas (NFAT) o EGR, entre otros (Delgado et al., 2020)) o hipermetilado (regiones con TATA-box) (Xanthopoulos, 2019). De forma predominante, se observan hipometilaciones en *CLL* (Mallm et al., 2019) y, por ejemplo, se ha descrito que genes como *TCL1A*, *BCR*, *LFNG*, *NOTCH*, *TCF7*, *RASGRF1* o *VAV2* pueden estar hipometilados en esta patología (Pei et al., 2012). Por otra parte, se han descrito hipermetilaciones en genes como SH3 con múltiples dominios repetidos

de anquirina 1 (*SHANK1*) (Loi et al., 2019), *ITGA4* (Attia et al., 2020) *HOXA13*, *HOXD8*, *HOXD11*, *FOXD3*, *IRX1*, *ID4*, *SFRP1*, *SLIT2*, *BNC1*, *EBF3* y *NR2F2*, entre otros (Pei et al., 2012). En base a la metilación del *DNA*, los pacientes con *CLL* se pueden clasificar en células B de memoria (m-*CLL*), células B *naïve* (n-*CLL*) o intermedias (i-*CLL*). Esta clasificación se basa en una firma de metilación a partir de la cual se seleccionaron 5 CpG que se sitúan en el área intergénica del cromosoma 14 y en las regiones que abarcan a *SCARF1*, *B3GNTL1*, *CTBP2* y *TNF*. Estos elementos manifiestan un grado de metilación del *DNA* que no varía sustancialmente en el tiempo. Así mismo, se determinó que n-*CLL* y m-*CLL* presentan, respectivamente, un perfil epigenético acorde a células B del centro pre-germinal y de células de memoria. Por el contrario, la contrapartida normal de las i-*CLL* es desconocida (Queirós et al., 2015). Estos subgrupos, además, difieren desde un punto de vista biológico o clínico. Así, n-*CLL* presenta un comportamiento clínico más agresivo, se relaciona preferentemente con casos U-*CLL* y con alteraciones en genes *drivers* como *NOTCH1*, *NFKBIE* o *TP53*. En el caso de m-*CLL*, es más indolente, generalmente se asocia a M-*CLL* y destaca por deleciones en 13q. Por último, i-*CLL* presenta un pronóstico intermedio en comparación con los anteriores, se encuentra tanto en U-*CLL* como en M-*CLL* y se han descrito aberraciones genéticas en la subunidad 1, factor de splicing 3b (*SF3B1*) o deleciones en 11q (Delgado et al., 2020). Así mismo, los casos i-*CLL* presentan altas tasas de la alteración IGLV3-21<sup>R110</sup>, la cual se relaciona en este subgrupo con una mayor cantidad de genes *drivers* mutados y con un peor pronóstico (Nadeu et al., 2021). De esta manera, el pronóstico intermedio de i-*CLL* podría deberse a la consideración conjunta de casos alterados o no con respecto a IGLV3-21<sup>R110</sup>. Por otra parte, una variable epigenética recientemente establecida es la denominada MITosis acumulativas determinadas epigenéticamente (EpiCMIT). Esta variable da información respecto al número de divisiones de células mitóticas, no muestra alteraciones en relación con las diferentes etapas del ciclo celular y puede ser utilizada como reloj mitótico. Otras variables relacionadas serían aquellas designadas como EpiCMIT-hypo y EpiCMIT-hyper, asociadas con el aumento o disminución de metilación respectivamente. En *CLL* estas dos variables se encuentran correlacionadas y en esta neoplasia, además, EpiCMIT está implicado en un comportamiento clínico más agresivo y se relaciona con 23 mutaciones genéticas/aberraciones cromosómicas tales como *NOTCH1*, *TP53*, *SB3B1*, *ATM* o *BIRC3*. Es remarcable que esto último se puede establecer en subgrupos concretos de *CLL* (Duran-Ferrer et al., 2020).

Otros elementos que pueden ser metilados en *CLL* son los retrotransposones (Barrow et al., 2020) o los *RNAs* cortos conocidos como *microRNAs* o *miRNAs*. Así, por ejemplo, se han descrito metilaciones en *miRNAs* con funciones anti-tumorales tales como *miR-9-3* o *miR-34b/c* (Wang, L. Q. et al., 2013, 2014). Hay que destacar que las metilaciones del *DNA* se producen más frecuentemente en U-*CLL* y que las firmas de metilación pueden resultar útiles en la práctica clínica con respecto a pacientes M-*CLL* (Xanthopoulos, 2019). Así mismo, modificaciones como 5-mCyt (indicador de metilación del *DNA*), 5-hmCyt o 5-CaCyt (marcadores de demetilación) tienen efecto pronóstico (Bagacean et al., 2017). Otro argumento que apoya la relevancia de estas modificaciones es que en muestras de individuos sanos se han identificado características de células de *CLL*, como alteraciones en el patrón de metilación y en la expresión génica, varios años antes de que la enfermedad sea diagnosticada (Georgiadis et al., 2017). Por otra parte y, de forma general, los patrones de metilación son

similares entre *MBL* y *CLL* o entre el tiempo previo o posterior a iniciar la terapia (Kretzmer et al., 2020).

Otras modificaciones descritas en *CLL* son aquellas que afectan a la cromatina. Así, modificaciones en los nucleosomas en regiones promotoras provocan que la cromatina sea menos accesible (Mallm et al., 2019). No obstante, una cromatina más accesible y activa podría tener algún tipo de papel en aquellos casos con un peor pronóstico. También hay que tener en consideración los cambios *de novo* en la cromatina. Así, regiones de la cromatina activas *de novo* destacan por un elevado número de elementos de unión a factores de transcripción como NFAT, FOX o el factor de células T/factor potenciador linfoide (TCF/LEF). Es destacable que, desde un punto de vista clínico, aquellos procedimientos biológicos destinados a limitar la expresión de estos factores de transcripción serían relevantes. Así mismo, se ha descrito que en casos n-*CLL* la cromatina presenta un perfil distintivo (Beekman et al., 2018) y se han identificado diferencias entre *CLL* y células B normales con respecto a estados de cromatina (Mallm et al., 2019) y súper-enhancers (Pastore et al., 2019). Otras modificaciones epigenéticas a tener en consideración son las mutaciones en genes remodeladores de la cromatina. Éstas son poco habituales y destacan en *CHD2* (en aproximadamente un 6% de los pacientes) y en el dominio de interacción rico en AT 1A (*ARID1A*) (en un 2% de los casos) (Knisbacher et al., 2022).

Por otra parte, se ha descrito que diversos modificadores de histonas están implicados en un peor pronóstico en *CLL*, como la lisina demetilasa 4B (*KDM4B*), *KDM4C*, el potenciador de Zeste homólogo 2 (*EZH2*) (Xanthopoulos, 2019) o *SETD2* (Mansouri et al., 2018). Este último se encuentra mutado en menos del 1% de los pacientes con *CLL* (Knisbacher et al., 2022) y esta alteración se produce en las primeras etapas del desarrollo de esta patología (Mansouri et al., 2018). En el caso de *EZH2*, su expresión es elevada en U-*CLL* y está implicado en la supervivencia celular (Papakonstantinou et al., 2016). Además, se ha descrito que la histona desacetilasa 6 (*HDAC6*) se encuentra sobreexpresada en *CLL* y que su inhibición está relacionada con una mayor supervivencia. Así mismo, una menor expresión de *HDAC6* en líneas celulares se relaciona con el arresto del ciclo celular (Maharaj et al., 2018). Por otra parte, se han identificado desregulaciones en *HDAC3*, *HDAC8*, *HDAC9* y la sirtuina 5 (*SIRT5*) (Mallm et al., 2019) y los *RNA* mensajeros (*mRNA*) de *SIRT1*, *HDAC1* y *HDAC7* se encuentran en altos niveles en esta patología al contrario de lo que sucede con los *mRNA* de *HDAC2* y *P300*. Del mismo modo, se ha identificado en *CLL* una alta metilación de H3K9 y una menor acetilación de las histonas H3 y H4 (Zhou, K. et al., 2017).

De esta manera, la caracterización de las modificaciones epigenéticas que se producen en *CLL* abre la puerta a nuevas terapias o a un mejor conocimiento de éstas. Así, por ejemplo, se ha descrito que el inhibidor de BTK *Ibrutinib*, puede causar además modificaciones en la cromatina y está relacionado con una reducción de H3K27ac, H3K27me3 y *EZH2* (Xanthopoulos, 2019).

### **1.2.4. CLL: Sintomatología, diagnóstico y tratamiento**

La mayoría de los pacientes son diagnosticados con esta enfermedad sin presentar síntomas al realizar una analítica rutinaria. Los que presentan algún tipo de sintomatología pueden padecer cansancio, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos y un tamaño mayor de los ganglios linfáticos (linfadenopatía), del hígado y del bazo (hepatoesplenomegalia) (Strati et al., 2018).

Esta enfermedad se diagnostica en base a un hemograma y a partir de muestras de sangre periférica. Más concretamente, se ha determinado la necesidad diagnóstica de la detección de  $\geq 5000$  linfocitos B/ $\mu\text{L}$  en sangre periférica durante un mínimo de 3 meses. Estos linfocitos son pequeños, con escaso citoplasma y núcleo denso sin nucléolos. Así mismo, se pueden detectar otras células como prolinfocitos o sombras de Gumprecht (Hallek, 2019). Es destacable que, para completar el diagnóstico, se precisa de un análisis mediante citometría de flujo y el examen de la expresión de CD20, CD79b, CD5 y CD23, lo que permite discriminar entre otros tipos de linfomas (Strati et al., 2018).

Existen varios métodos para clasificar a los pacientes en función del pronóstico. El sistema más útil en la actualidad es el índice pronóstico internacional de CLL (CLL-IPI) (Hallek, 2019) que incluye el estado mutacional y clínico, la edad, la determinación de  $\beta_2$  microglobulina y mutaciones en TP53 o del17p (Hallek et al., 2018). Este índice categoriza en 4 grupos pronósticos (bajo, intermedio, alto y muy alto) con diferentes supervivencias globales a los 5 años (93.2, 79.3, 63.3 y 23.3% respectivamente) (Hallek, 2019). Por otro lado, los pacientes se pueden clasificar en tres grupos pronósticos tal y como se muestra en la Tabla 1, en función de los sistemas de estratificación clínica Rai y Binet (Eichhorst et al., 2021). La clasificación Rai tiene en consideración el perfil hematológico y la exploración física del paciente y Binet, en concreto, las áreas con ganglios linfáticos de  $\geq 1$  cm de diámetro y la manifestación de anemia o trombocitopenia. Esta última clasificación tiene en cuenta la afectación de cabeza, cuello, axilas, ingle, bazo e hígado palpable (Hallek et al., 2018).

Tabla 1: Características de los grupos pronósticos según la clasificación Rai y Binet (Hallek et al., 2018).

	<b>Grupo pronóstico</b>	<b>Características</b>
<b>Rai</b>	Bajo riesgo (estadio 0)	Linfocitosis.
	Riesgo intermedio (estadio 1 o 2)	Linfocitosis, ganglios afectados, esplenomegalia y hepatomegalia.
	Alto riesgo (estadio 3 o 4)	Anemia (hemoglobina (Hb) $< 11$ g/dL) o trombocitopenia (plaquetas $< 100 \times 10^9$ /L).
<b>Binet</b>	Estadio A	Hb $\geq 10$ g/dL, plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ /L y $\leq 2$ áreas agrandadas.
	Estadio B	Hb $\geq 10$ g/dL, plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ /L y $3 \geq$ regiones afectadas.
	Estadio C	Hb $< 10$ g/dL y/o plaquetas $< 100 \times 10^9$ /L.

El tratamiento de esta enfermedad es variado y se aplica en función de las características de los pacientes, el estado mutacional de IGHV, el perfil genético (alteraciones en TP53 y

del(17p)) (Eichhorst et al., 2021) o el valor *CLL*-IPI. De esta manera, a aquellos pacientes que están categorizados como de bajo riesgo no se les prescribirá tratamiento, el cual se dispensará en caso de que muestren signos de una patología activa o sintomática (Hallek, 2019). Ésta se considera como tal cuando los pacientes manifiestan alguno de los síntomas que se muestran a continuación: insuficiencia medular progresiva, esplenomegalia o adenopatía progresiva, reacciones autoinmunes, afectación sintomática de tejidos no ganglionares, aumento de linfocitos de mínimo un 50% en 2 meses o período de duplicación de linfocitos inferior a 6 meses o manifestar astenia, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna (Hallek et al., 2018). De igual forma, en caso de recaída, a los pacientes se les administrará tratamiento en el caso de que manifiesten una sintomatología activa (Eichhorst et al., 2021). Entre los agentes terapéuticos que se pueden administrar se incluyen la monoterapia con agentes alquilantes (*Clorambucilo/Bendamustina*), agentes contra la vía de señalización del BCR (*Ibrutinib/Acalabrutinib*), inhibidores de BCL2 (*Venetoclax*) o PI3K (*Idelalisib*) (Hallek, 2019), trasplante de células madre (Eichhorst et al., 2021) y terapia con células CAR-T o anticuerpos monoclonales anti CD20 (fosfoproteína que expresan las células B maduras) (*Rituximab/Obinutuzumab*), entre otros. Así mismo, también se puede emplear una combinación de los diferentes agentes terapéuticos (Hallek, 2019). No obstante, a pesar de todos estos tratamientos, actualmente la *CLL* se considera una enfermedad incurable (Bosch y Dalla-Favera, 2019).

### **1.3. Linfoma folicular**

El linfoma folicular (*FL*) es el linfoma indolente con mayor prevalencia y el segundo teniendo en consideración todos los linfomas de tipo no-Hodgkin (Dada, 2019). Su incidencia es mayor en países occidentales, especialmente en mujeres (Swerdlow et al., 2017) y la edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente unos 60 años. La enfermedad es heterogénea desde un punto de vista clínico, con pacientes a los que no es necesario dispensar un tratamiento y otros en los que la enfermedad evoluciona a otra más agresiva como es el linfoma difuso de células B grandes (transformación histológica) (Fowler, 2019). Este evento tiene una incidencia anual del 2-3% de los casos y tiene como consecuencia un peor pronóstico (Huet et al., 2018). La predisposición a esta enfermedad depende de determinadas circunstancias como, por ejemplo, presentar un elevado peso corporal, padecer el síndrome de Sjögren o si familiares han sido diagnosticados con algún linfoma no-Hodgkin, entre otros (Fowler, 2019).

#### **1.3.1. FL: Aspectos genéticos y epigenéticos**

El *FL* se caracteriza por la transformación maligna de células B de centro germinal (centrocitos y centroblastos) que mantienen un crecimiento folicular (Dada, 2019). Se manifiesta especialmente en ganglios linfáticos, pero también puede afectar al bazo, médula ósea y sangre periférica (Swerdlow et al., 2017). Un 85% de los pacientes presentan la translocación t(14;18) que causa la sobreexpresión de BCL2, el cual está implicado en la inhibición de la apoptosis (Sugimoto y Watanabe, 2016). Esta translocación se origina en la médula ósea,

cuando las células presentan características de célula pre-B, pero son necesarios eventos adicionales para desarrollar esta patología (Huet et al., 2018). Otras translocaciones observadas que involucran genes de inmunoglobulinas, aunque menos frecuentes, serían t(2;18) que afecta a la cadena ligera kappa y t(18;22) que repercute en la cadena lambda (Pratap y Scordino, 2019). Desde un punto de vista genético, el *FL* puede presentar cambios en el número de copias genómicas o sSNVs (Lackraj et al., 2018). Se han descrito trisomías en los cromosomas X, 7, 12 y 18 (Pratap y Scordino, 2019) y desregulaciones como mutaciones en catepsina S (*CTSS*) (con una incidencia del 8%) (Pastore et al., 2015), en *OCT2* (en el 8% de los pacientes) (Li, H. et al., 2014) y en la proteína 3 inducida por TNF- $\alpha$  (*TNFAIP3*) (en un 11% de los casos) (Okosun et al., 2014). También se producen alteraciones en el miembro 14 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral (*TNFRSF14*), *CARD11* y el factor potenciador de miocitos 2B (*MEF2B*) (en un 32%, 12% y 10% de los casos respectivamente) (Pastore et al., 2015). Las mutaciones en la proteína C de unión a GTP relacionada con Ras (*RRAGC*) se desarrollan en aproximadamente un 17% de los pacientes con *FL* pero en un bajo o nulo porcentaje en la mayoría de neoplasias sólidas o hematológicas (Okosun et al., 2016). El gen linfoma de células B 6 (*BCL6*) es un represor de la transcripción génica que se puede encontrar alterado (Lackraj et al., 2018) y que está relacionado con la viabilidad celular y el crecimiento tumoral (Valls et al., 2017). Está asociado con un peor pronóstico y se expresa en todos los pacientes con *FL*, aunque esta expresión puede quedar restringida a sólo unas cuantas células del tumor (Dada, 2019). Así mismo, podría ser considerado relevante desde un punto de vista epigenético ya que se le ha atribuido, entre otras, una función en la reunión de HDAC3s (Huet et al., 2018). Paralelamente, se ha descrito que tiene la capacidad de inhibir a *NOTCH2* (Valls et al., 2017). Por otra parte, genes de la familia *NOTCH* están alterados en esta patología con una incidencia individual del 4% (Krysiak et al., 2017). También se han descrito en *FL* mutaciones en el factor regulador del interferón 8 (*IRF8*) con una prevalencia del 13%, en *BTG2* en un 9% de los casos, en *PIM1* en un 11% (Krysiak et al., 2017), en supresores de la señalización por citocinas 1 (*SOCS1*) en un 8% de los pacientes (Okosun et al., 2014) y entre un 11-23% de casos *FL* o transformados presentan alteraciones en *STAT6* (Pasqualucci et al., 2014; Yildiz et al., 2015). Esta última molécula está relacionada con funciones de supervivencia y en aquellos casos en que se encuentra alterada (con mutaciones que se producen principalmente en el dominio de unión con *DNA*), las proteínas *STAT6* pueden tener una ubicación nuclear (Yildiz et al., 2015). Además, se ha identificado su forma fosforilada en pacientes con *FL* (Rawal et al., 2013). De esta manera, se pondría de manifiesto la desregulación de la vía JAK-STAT en esta patología (Lackraj et al., 2018). Respecto a la señalización del BCR, se han descrito alteraciones genéticas en esta vía con una incidencia de aproximadamente un 45% (Krysiak et al., 2017). Así mismo, también se han identificado mutaciones en unidades implicadas en la vía de señalización de mTORC1 (Okosun et al., 2016).

Por otra parte, las alteraciones epigenéticas, que se producen en las etapas iniciales del proceso tumoral, también son relevantes en esta enfermedad (Dobaño-López et al., 2021). Estas modificaciones son partícipes de que las células se encuentren en un estado de centro germinal y están involucradas en la regulación de la transcripción (Lackraj et al., 2018). Así, destacan aberraciones en genes remodeladores de la cromatina como *ARID1A* (Pastore et al., 2015) y se producen alteraciones en enzimas modificadoras de histonas como la histona-lisina N-metiltransferasa 2D (*KMT2D*), la proteína de unión a la proteína de unión a elementos de

respuesta al AMPc (CREBBP), EP300 o EZH2. Las mutaciones en el supresor tumoral CREBBP se encuentran en un 52-70% de los pacientes con *FL* (Krysiak et al., 2017; Pastore et al., 2015), están involucradas en la acetilación anómala de H3K27 (Huet et al., 2018) y se relacionan con un peor comportamiento clínico (Krysiak et al., 2017). En el caso de EZH2, está implicada en la di- y trimetilación de H3K27 (Dobaño-López et al., 2021) y se encuentra mutada en un 22% de los casos (Pastore et al., 2015). Las alteraciones en EZH2 se relacionan con un mejor pronóstico y con una expresión diferencial de genes implicados en proliferación celular (Huet et al., 2017). En cuanto a KMT2D, está alterada en el 60-79% de los casos (Krysiak et al., 2017; Pastore et al., 2015) y está involucrada en la metilación de H3K4, en la funcionalidad de diversos genes del proceso de desarrollo de células B (Lackraj et al., 2018) y es capaz de regular las células T auxiliares foliculares (Brisou et al., 2018). Además, se han identificado mutaciones en *BCL7A* (Krysiak et al., 2017) y en un 27% de los pacientes en HIST1H1 B-E (predominantemente sin sentido o *missense*) (Li, H. et al., 2014). Por último, es destacable que en esta patología y, de igual forma que en *CLL*, el *DNA* se encuentra preferentemente hipometilado (Lackraj et al., 2018).

### **1.3.2. FL: Microambiente**

La interacción de las células tumorales con el microambiente (Figura 5) es relevante para el desarrollo de esta enfermedad desde un punto de vista biológico y clínico (Sugimoto y Watanabe, 2016). Así, se ha determinado que el pronóstico de los pacientes se ve afectado por el contenido no tumoral (Dobaño-López et al., 2021). Además, la relevancia de este entorno queda patente al cultivar las células de *FL* ya que éstas necesitan la señalización del microambiente para poder crecer y desarrollarse (Lackraj et al., 2018).

Las células tumorales pueden relacionarse con diferentes tipos celulares como los macrófagos, las células mesenquimales estromales, las células dendríticas foliculares o diferentes subpoblaciones de células T como, por ejemplo, las células T auxiliares foliculares ( $T_{FH}$ ) (Dobaño-López et al., 2021; Sugimoto y Watanabe, 2016). Estas últimas sobreexpresan genes como *TNF*, la linfoxina alfa (*LTA*), interferón gamma (*IFNG*), *IL-2* y *CD40LG*, entre otros. Además, expresan en alto grado PD-1 y la citocina *IL-4* (Amé-Thomas et al., 2012). En concreto, *IL-4* está implicada en la expresión de *CXCL12*, el cual favorece la migración y la adhesión de las células tumorales (Pandey et al., 2017). Por otra parte, estas células T expresan *BCL6* y *CXCR5* (Amé-Thomas et al., 2012) y segregan las citocinas *IL-17*, *Th1*, *Th2* y *Th17* (Sugimoto y Watanabe, 2016). Las células  $T_{FH}$  también son responsables de forma indirecta de la secreción por parte de las células B del ligando 22 de quimiocinas CC (*CCL22*), el cual a su vez promueve el reclutamiento de las células T reguladoras (Dobaño-López et al., 2021). Estas últimas células se encuentran en elevados niveles en relación a otras neoplasias (Le et al., 2016) y expresan *FOXP3* (Amé-Thomas et al., 2012) y sobreexpresan o secretan elevados niveles de *IL-16*, *IL-10*, la proteína-4 asociada al linfocito-T citotóxico (*CTLA-4*), *TNFRSF18*, *CXCL13* y *CCL4* (Nedelkovska et al., 2016). Otras células T descritas son las células reguladoras foliculares ( $T_{FR}$ ), las cuales se relacionan con elevados niveles de *FOXP3*, *PRDM1*, *ICOS* y *CXCR5* y con una actividad no tumorigénica (Amé-Thomas et al., 2012).

Los macrófagos son células que están presentes en el microambiente y que se pueden diferenciar o polarizar en M1 (inflamatorios y anti-tumorales) o M2 (anti-inflamatorios y pro-tumorales). Los macrófagos M1 se caracterizan por la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (Najafi et al., 2019), así como por la generación de citocinas como TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-12. Por el contrario, los macrófagos M2 se caracterizan por altos niveles de IL-10 y arginasa y bajos de IL-12 y las moléculas del MHC (Dobaño-López et al., 2021). Estos macrófagos pueden modificar su fenotipo a uno M1 y viceversa, mediante alteraciones en las características del microambiente por lo que, en el caso descrito, podría suponer una estrategia terapéutica (Zhou, J. et al., 2020). La relevancia de estas células en *FL* queda patente al cultivar células de este tipo de linfoma con monocitos, ya que éstos diferencian hacia un fenotipo de macrófago M2, el cual contribuye a la viabilidad celular y a la angiogénesis. Así mismo, mediante otros modelos *in vivo*, se determinó que los macrófagos también están implicados en el crecimiento y en la diseminación celular (Valero et al., 2021). Un fenotipo muy cercano a los macrófagos M2 son los macrófagos asociados a tumores (TAM). Estos tipos de macrófagos inducen inestabilidad genética y están involucrados en procesos biológicos como el crecimiento tumoral mediante la señalización de factores de crecimiento, de quimiocinas o de interleucinas como IL-10. Así mismo, están implicados en la angiogénesis y la inmunosupresión y contribuyen al proceso metastásico e invasivo de las células tumorales (Li, Chunxiao et al., 2021). Concretamente en *FL*, los TAM expresan la enzima inmunosupresora IL4I1 (Carbonelle-Puscian et al., 2009) y elevados niveles de IL-15 (Epron et al., 2012). No obstante, es remarcable que este tipo de macrófagos son tipos celulares complejos con un fenotipo variable. Así, por ejemplo, en un estudio con muestras de carcinoma renal identificaron 17 tipos de TAM diferentes (Chevrier et al., 2017). De esta manera y, debido a todo lo detallado anteriormente, los TAM son relevantes en *FL* desde un punto de vista clínico (Sugimoto y Watanabe, 2016).

Las células mesenquimales estromales también están implicadas en la patogénesis de *FL*. En un proceso mediado por CCL2, reclutan monocitos y, además, intervienen en el proceso de polarización a TAM y en el crecimiento celular (Guilloton et al., 2012). Así mismo, se ha descrito que estas células expresan elevados niveles de CXCL12 (Pandey et al., 2017). Otros elementos del microambiente de *FL* son las células dendríticas foliculares, de las que se ha descrito que alteran el transcriptoma y están implicadas en procesos biológicos como la angiogénesis o la adhesión celular (Matas-Céspedes et al., 2014). Además, altos niveles del receptor alfa de estrógeno en estas células dendríticas, están implicados en un comportamiento clínico más indolente (Ohe et al., 2020). Por otra parte, la inducción de citocinas como CCL22 y CCL17 puede derivar de la interacción entre células tumorales y células T<sub>FH</sub> (Rawal et al., 2013). Tanto estas citocinas como IL-8, el factor de crecimiento de hepatocitos, el receptor antagonista de IL1-1 (IL-1RA), CXCL9, IL-2R e IL-12 han sido detectados en altos niveles en el suero de estos pacientes. En cuanto a la implicación en el pronóstico, CXCL9, IL-1RA, IL-2R, IL-12 y CCL22 están relacionados con un pronóstico inferior (Mir et al., 2015; Rawal et al., 2013). Así mismo, en comparación con los individuos control, se han descrito elevadas concentraciones séricas de IL-6, IL-7, IL-13, TNF $\alpha$ , VEGF, PDGF o IL-10 en *FL* y, esta última, se asocia a un peor pronóstico (Labidi et al., 2010). El mismo comportamiento clínico se vincula a la ausencia de expresión de CD4<sup>+</sup> en los folículos (Mondello et al., 2021). Por contra, se ha identificado que altos niveles de células T CD8<sup>+</sup> infiltrantes están relacionados

con un mejor pronóstico (Sugimoto y Watanabe, 2016). Así mismo, otro marcador de buen pronóstico descrito sería una elevada concentración sérica de TGF- $\beta$  (Labidi et al., 2010).

El microambiente también puede promover el desarrollo de esta enfermedad a través de la evasión del sistema inmune (Sugimoto y Watanabe, 2016). Este proceso biológico puede producirse mediante mutaciones somáticas y la regulación de genes implicados en el sistema inmune, entre otros (Dobaño-López et al., 2021). En concreto, en FL se encuentran sobreexpresados genes relacionados con la evasión del sistema inmune tales como: *TIMP1*, *CCL2*, *TIGIT*, *CTLA4*, *IDO1*, *VEGFA*, *CD163*, *CSF1*, *IL6ST*, *LGALS3*, *MRC1*, *LGALS1*, *ICOS*, *IL10*, *PDCD1*, *SOCS3*, *CCL22*, *MCL1*, *CD274*, *JAK2*, *HAVCR2*, *LAG3*, *IDO2*, *PDCD1LG2*, *PTGS2* y *GDF1* (Laurent et al., 2015). Por otra parte, se ha descrito que el punto de control inmunológico denominado inmunoglobulina de células T y dominio ITIM (TIGIT) es expresado por células CD4<sup>+</sup> T y CD8<sup>+</sup> T. Este elemento tiene funciones pronósticas ya que bajos niveles de células CD3<sup>+</sup>TIGIT<sup>+</sup> se asocian a la sensibilidad a la terapia y los pacientes con elevados niveles de CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> y TIGIT<sup>+</sup> presentan una peor supervivencia (Yang, Z.-Z. et al., 2020).

Finalmente, desde un punto de vista clínico, y tal y como se ha indicado con anterioridad, los diferentes elementos del microambiente pueden afectar al pronóstico. No obstante, en algunos casos hay discrepancias sobre su comportamiento clínico en esta patología. Esto podría ser debido, entre otros motivos, a diferencias en el tratamiento administrado. Un ejemplo de este fenómeno se encontraría en un estudio que describe que en pacientes a los que se les ha dispensado un tratamiento basado en quimioterapia, los niveles elevados de TAM se relacionan con un peor comportamiento clínico. Sin embargo, se obtiene el comportamiento opuesto al tratar a los pacientes con R-CHOP (Sugimoto y Watanabe, 2016).

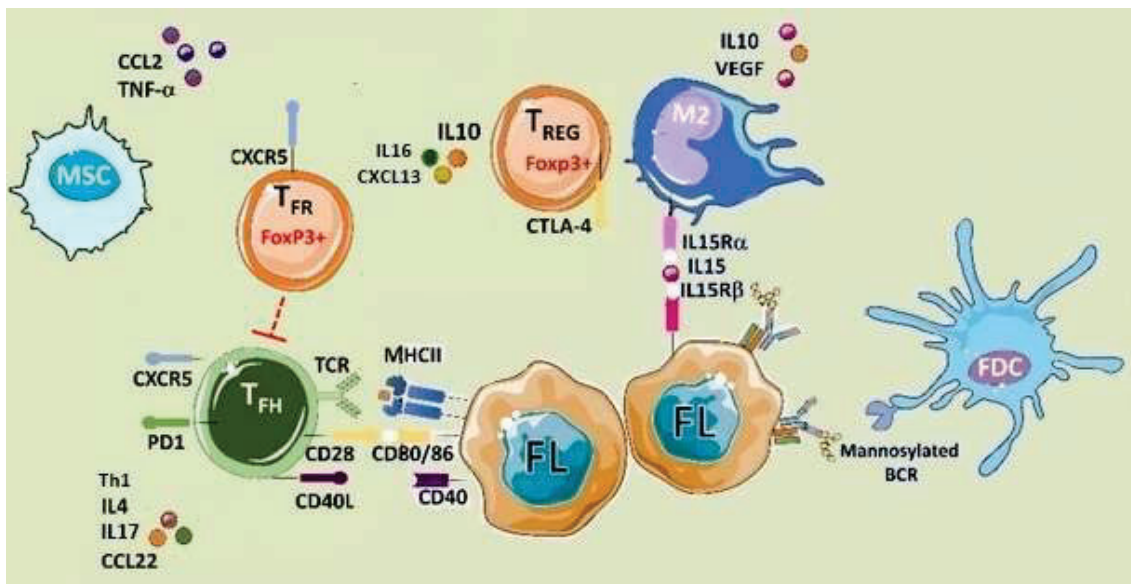


Figura 5: Interacción entre el microambiente y las células tumorales en FL. Adaptado de (Dobaño-López et al., 2021).

### **1.3.3. FL: Sintomatología, diagnóstico y tratamiento**

La enfermedad se manifiesta mediante el agrandamiento de algún ganglio linfático (incluyendo las áreas cervicales y abdominales) y otras presentaciones clínicas como fiebre, sudores nocturnos, astenia o pérdida de peso (Kaur, 2021). También pueden presentar signos de esplenomegalia y es frecuente la afectación de la médula ósea (Freedman, 2018).

El diagnóstico se lleva a cabo a partir de biopsias de tejido, generalmente ganglio linfático (Freedman, 2018), y la caracterización inmunohistoquímica se basa en CD20, CD43, CD5, CD19, CD10, BCL2 y BCL6. La evaluación se complementa con un hemograma, el análisis de la lactato deshidrogenasa (LDH) y la determinación de infecciones víricas (Kaur, 2021). El linfoma folicular se clasifica en función del número de centroblastos por campo de alto aumento en: grado 1 (0-5 / folicular pequeño), grado 2 (6-15 / folicular mixto) y grado 3 (>15 / célula grande folicular, clasificándose en 3a si disponen de centrocitos o en 3b si cuentan con láminas exclusivamente de centroblastos). Esta categorización es relevante clínicamente ya que los pacientes con mayor grado presentan un peor pronóstico (Freedman, 2018) y la terapia difiere entre aquellos con grado 1-3a y los diagnosticados con grado 3b. De igual modo, existen otras herramientas clínicas para estratificar a los pacientes con *FL* como la clasificación de Lugano (Dada, 2019). Ésta tiene en consideración los siguientes cuatro estadios: I: Afectación de un ganglio linfático o varios cercanos. Incidencia extraganglionar aislada. II: Mínimo dos áreas ganglionares comprometidas en un lado del diafragma. Incidencia extraganglionar adyacente. III: Afectación ganglionar en los dos lados del diafragma o en un lado y alteración esplénica. IV: Áreas extraganglionares diseminadas (Cheson et al., 2014). Por otro lado, el índice pronóstico internacional de *FL* (FLIPI) se basa en 5 factores clínicos tales como la edad, el estadio Ann Arbor, las áreas ganglionares afectadas y los valores tanto de hemoglobina como de lactato deshidrogenasa. Así, se establecen 3 grupos con diferentes grados de supervivencia: bajo riesgo, intermedio y alto riesgo (Solal-Céligny et al., 2004).

En cuanto a la terapia, ésta se aplica en función de la carga tumoral, el estadio clínico y las características de los pacientes. Así, aquellos con una carga tumoral baja o que no presentan sintomatología activa pueden no ser tratados (Luminari et al., 2020). La enfermedad se desarrolla con frecuentes recaídas aunque también puede remitir sin necesidad de tratamiento (Dada, 2019). Las terapias que se aplican son variadas e incluyen radioterapia, anticuerpos anti CD20, radioinmunoterapia o trasplante de células madre, entre otras. Así mismo, una combinación de terapias también puede ser utilizada (Freedman, 2018). Por otra parte, debido a la gran influencia del microambiente en *FL*, se han planteado tratamientos que pretenden reducir la interacción con el microambiente al alterar la función de las moléculas de la superficie celular, así como otros que modulan el sistema inmune (Sugimoto y Watanabe, 2016). Del mismo modo, se están realizando estudios que están enfocados en reprimir la expresión de moléculas con actividad epigenética (Luminari et al., 2020). No obstante, a pesar de estos tratamientos la enfermedad no remite completamente (Kaur, 2021), exceptuando en algunos casos en que se desarrolla en pacientes jóvenes. Sin embargo, actualmente la esperanza de vida se puede situar aproximadamente hasta en 19 años (Freedman, 2018).

Es destacable que el conocimiento sobre esta enfermedad se va actualizando constantemente. Así, en la clasificación de 2016 de la Organización Mundial de la Salud se definieron 4 nuevas categorías de *FL* (Freedman, 2018): neoplasia folicular *in situ* (ISFN) (baja progresión y alteraciones limitadas en el número de copias cromosómicas), *FL* de tipo duodenal (comparte propiedades con un *FL* de bajo grado localizado y ISFN y se asocia con un comportamiento clínico indolente), linfoma de células B grandes con reordenamiento de *IRF-4* (presenta un crecimiento folicular, difuso o ambos y de forma general manifiestan reordenamientos en *Ig/IRF4* y *BCL6* pero no en *BCL2*. Predomina en niños y jóvenes) y *FL* de tipo pediátrico (PTFL) (foliculos grandes con predominancia de centros foliculares blastoides. Generalmente son localizados y no muestran reordenamientos en *BCL2*, *BCL6* y *MYC*) (Swerdlow et al., 2016).

### **1.4. Linfoma de células de manto**

El linfoma de células de manto (*MCL*) es una neoplasia linfoide que presenta una prevalencia del 5-8% entre los linfomas diagnosticados (Ruan, 2019). Sus características son heterogéneas desde un punto de vista patológico y biológico (Jares et al., 2012). Habitualmente, está categorizado como agresivo, aunque también se puede desarrollar de forma más indolente. Predomina en hombres (Swerdlow et al., 2017), la edad media de diagnóstico es de 68 años (Jain y Wang, 2019) y la de supervivencia de 3-7 años (Navarro Matilla y García-Marco, 2015).

#### **1.4.1. MCL: Biología y genética**

Este linfoma presenta células de pequeño o mediano tamaño que son monomórficas y con un contorno nuclear irregular. Afecta a los ganglios linfáticos, la médula ósea, la sangre periférica, el bazo y el tracto gastrointestinal (Swerdlow et al., 2017) y se suele iniciar debido a la translocación  $t(11;14)(q13;q32)$ , que se origina cuando las células se encuentran en la fase pre-B. No obstante, es en las etapas finales del proceso de desarrollo de las células B donde este linfoma acaba de desarrollarse y de obtener sus características distintivas (Jares et al., 2012). Esta translocación tiene como consecuencia la sobreexpresión de ciclina D1 y alteraciones en el normal funcionamiento del ciclo celular (Ruan, 2019). No obstante, la sobreexpresión de la ciclina D1 no puede promover por sí sola el proceso tumorigénico, por lo que son necesarios otros eventos complementarios (Jares et al., 2012). Así, esta patología depende también de factores como aberraciones genómicas, anomalías en la respuesta al daño del *DNA*, así como de la comunicación con el microambiente (Jain y Wang, 2019).

Respecto a la expresión de ciclina D1, ésta interacciona con la cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4)/CDK6 y fosforila el supresor tumoral retinoblastoma 1 (Rb1) y activa el factor de transcripción E2F. A continuación, se produce el cambio a la fase S del ciclo celular (Jares et al., 2012). Este hecho promueve la proliferación celular (Roué y Sola, 2020). Así mismo, se han identificado funciones complementarias de la ciclina D1. Así, respecto al ciclo celular, también estaría relacionada con la regulación de genes en las fases G1/S y G2/M (Demajo et al., 2021). En relación a la ciclina D1 que se localiza en el citoplasma, ésta está implicada en procesos de migración e invasión en líneas celulares de *MCL* y se puede conjeturar que la diferente

distribución celular de esta proteína se relaciona con funciones celulares distintas (Body et al., 2017). Por otra parte, se ha descrito que esta proteína está implicada en la actividad de Pol II. Mediante este mecanismo, se produce una menor expresión transcriptómica (Albero et al., 2018). Finalmente, hay que hacer mención al hecho de que en esta patología se pueden promover elevadas cantidades de ciclina D1 mediante procesos diversos como por ejemplo, la amplificación del alelo translocado o alteraciones génicas en las regiones 3' o 5' no traducidas (Beà y Amador, 2017).

No obstante, a pesar de lo descrito anteriormente en cuanto a la relevancia de la ciclina D1 en el proceso tumoral de *MCL*, es destacable que existen unos pocos casos en que no se expresa esta proteína, pero que en cambio presentan una sobreexpresión de ciclina D2 o D3. En estos casos, las características clínicas y génicas son comparables a aquellos que expresan ciclina D1 (Ruan, 2019). Así mismo, expresan el factor de transcripción SRY-Box 11 (SOX11) (Jain y Wang, 2019). SOX11 es considerado un oncogén y se expresa en un elevado porcentaje de *MCL*, pero no en la mayoría de linfomas de células B o en los linfocitos normales. Este factor de transcripción está implicado en la proliferación celular, la comunicación con el microambiente (Puente et al., 2018), la modulación del ciclo celular y el desarrollo de células B, entre otros. En este último proceso biológico, por ejemplo, en el que intervienen PAX5 y BCL6, se ha descrito la interacción de SOX11 con sus regiones reguladoras (Beà y Amador, 2017). Por otra parte, se ha descrito su implicación en la señalización de la vía del BCR (Kuo et al., 2018). La activación de STAT3, un miembro de la vía JAK-STAT, se vincula generalmente con una menor expresión de este factor de transcripción, el cual es capaz de regular la viabilidad celular (Mohanty et al., 2019). Así mismo, SOX11 también desempeña una función en la angiogénesis, para la cual requiere la expresión de PDGFA (Palomero et al., 2014). Por consiguiente, queda patente que SOX11 es relevante en esta patología, lo que se corrobora al observar su comportamiento clínico. De esta manera, los pacientes que tienen *MCL* SOX11- presentan un mejor pronóstico en comparación con aquellos SOX11+ (Fernández et al., 2010). De hecho, la negatividad de SOX11 define un subtipo de *MCL* generalmente indolente que se describirá más adelante (ver apartado 1.4.3).

*MCL* destaca por un elevado número de alteraciones genéticas (Puente et al., 2018). Así, presenta aberraciones como reordenamientos cromosómicos (cromotripsis y cromoplexias) (Nadeu et al., 2020) y ganancias (3q, 7p, 8q, 10p, 11q, 12q, 18q...) o pérdidas (1p, 2q, 6q, 8p, 9p, 9q, 10p, 11q, 13q, 15q, 17p...) en regiones concretas del genoma (Nadeu et al., 2020; Veloza et al., 2019). De esta manera, un cariotipo complejo se relaciona con un peor pronóstico (Swerdlow et al., 2017). En esta enfermedad y, mediante secuenciación del genoma completo (WGS), se han hallado pocas mutaciones somáticas (1,2 por Mb) en comparación con otras neoplasias. Empleando la secuenciación del exoma completo (WES) se han detectado de media 20 mutaciones por caso. En un 90% de los casos se detectan alteraciones en el número de copias (Beà et al., 2013) y en un 60% alteraciones con pérdida neutral de heterocigosidad (Swerdlow et al., 2017). Entre los genes que se encuentran mutados destaca *TP53*, con una incidencia de aproximadamente un 28% (Beà et al., 2013). Esta alteración está implicada en anomalías en el ciclo celular, en la proliferación y en la muerte celular y se relaciona con un pronóstico desfavorable (Jain y Wang, 2019). Las mutaciones en *ATM* también son relevantes en *MCL* ya que este gen activa p53 tras el daño al *DNA* (Ruan, 2019). *ATM*, que está mutado en

un porcentaje elevado de pacientes (un 55% aproximadamente), se encuentra en la región 11q21–q23, de igual forma que el gen *BIRC3*, el cual habitualmente se halla mutado (Beà et al., 2013). Otras anomalías relevantes consisten en la delección en 9p, que afecta a la expresión del inhibidor de la cinasa 2A dependiente de ciclina (*CDKN2A*), de la misma manera que las alteraciones de *MYC* en 8q24. En ambos casos, estas alteraciones se relacionan con un peor pronóstico (Swerdlow et al., 2017). Por otra parte, otras alteraciones conocidas serían *CCND1*, *MEF2B*, *TLR2*, *NOTCH2*, *NOTCH1*, *B2M*, *UBR5*, *KCNC2*, *KIAA1671*, *PCSK2*, *TNRC6B*, *TRPM6*, *ABCA3* (Beà et al., 2013), *RB1*, *SP140*, *BM1*, *CDKN1B*, *SMARCB1*, *BCOR*, (Nadeu et al., 2020) *TRAF2*, *MAP2K14*, *CARD11* y *BTK* (Jain y Wang, 2019), entre otras. Por otra parte, se ha descrito una expresión elevada de genes como *RAN*, *POLE2*, *SLC29A2* y *TNFRSF10B* los cuales, con excepción de este último que está implicado en un mejor pronóstico, se relacionan con una menor supervivencia (Hartmann et al., 2008). Es destacable que estas mutaciones se producen más comúnmente cuando la enfermedad ha progresado o después de una recaída en comparación con aquellos pacientes que aún no han iniciado un tratamiento (Hill et al., 2020). También es relevante que el patrón mutacional es diferente entre los casos *SOX11+* y los *SOX11-*. Así, en los casos *SOX11+* se ha identificado un mayor porcentaje de alteraciones en el número de copias y se han detectado mutaciones en *ATM*, *NSD2*, *MLL2* y *MEF2B* que no se producen en casos *SOX11-*. No obstante, no hay diferencias con respecto a la cantidad de mutaciones somáticas (Beà et al., 2013).

Las aberraciones genéticas descritas están relacionadas con alteraciones en procesos biológicos tales como la proliferación, el ciclo celular, la respuesta al daño al *DNA* y la supervivencia celular, entre otros (Veloza et al., 2019) (Figura 6). En este último caso, se han descrito alteraciones en genes antiapoptóticos y proapoptóticos como *BCL2* y *BCL2L11* respectivamente (Jares et al., 2012). También se han identificado aberraciones en el caso de *CDK4*, *CDK2*, *RB1* y *MDM2*, los cuales desarrollan diferentes funciones en el ciclo celular (Delfau-Larue et al., 2015; Hernández et al., 2005). Por último, se han identificado alteraciones en la expresión de TLR (Roué y Sola, 2020) y en vías de señalización como PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT o Wnt. En concreto y, a modo de ejemplo, se ha descrito la expresión desregulada de AKT y mTOR y mutaciones que disminuyen la expresión de *SOCS1* (un inhibidor de la vía JAK/STAT), entre otros (Jares et al., 2012).

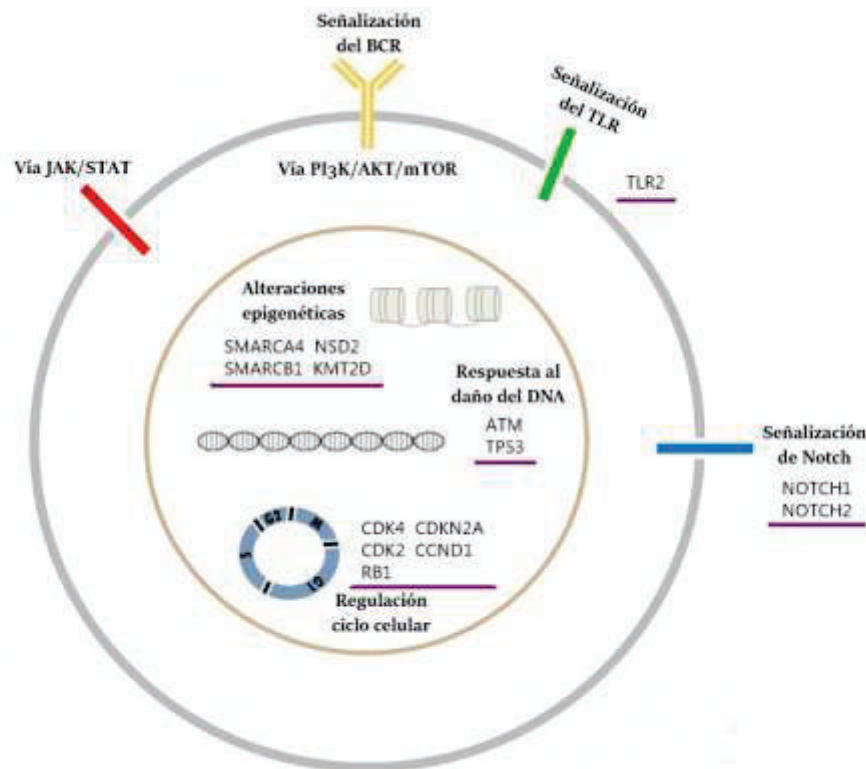


Figura 6: Procesos biológicos alterados y aberraciones genéticas en *MCL*.

#### **1.4.2. MCL: Epigenética y microambiente**

Desde un punto de vista epigenético se ha descrito que entre los diferentes casos de *MCL* existe heterogeneidad en la metilación del *DNA*. Tanto el tipo de célula (definida según la etapa del proceso de desarrollo de células B de la que deriva) como la variable EpiCMIT, están implicados en las diferencias observadas respecto a esta modificación epigenética (Nadeu et al., 2020). Tal y como sucedía en *CLL*, las variables EpiCMIT-hypo y EpiCMIT-hyper se relacionan linealmente entre ellas. Además, aquellos casos con un elevado índice de proliferación Ki-67 se relacionan con altos valores de la variable EpiCMIT (Duran-Ferrer et al., 2020). Por otra parte, se han identificado elevados niveles de la proteína *DNA* metiltransferasa 1 (DNMT-1) en modelos celulares de *MCL* (Li, X.-Y et al., 2017) y aquellos casos con un alto número de CpG hipermetiladas se relacionan con una menor supervivencia, presentan más aberraciones cromosómicas y expresan genes vinculados con el ciclo celular (Enjuanes et al., 2013). Así mismo, el perfil de metilación puede variar en determinados casos de *MCL* afectados por mutaciones en ciertos genes. Además, estos cambios están asociados con un peor pronóstico. Por añadidura, la activación *de novo* de un *enhancer* localizado a cierta distancia de *SOX11* parece tener una función en la expresión de este factor de transcripción en *MCL* (Queirós et al., 2016). Los niveles de *SOX11* también están regulados por HDAC1 y HDAC2, los cuales se unen a ciclina D1. Asimismo, esta última molécula se relaciona con la acetilación de histonas (Mohanty et al., 2019). Finalmente, en esta patología también se han identificado alteraciones en genes remodeladores de la cromatina o en enzimas modificadoras de histonas tales como *SMARCA4* (Jain y Wang, 2019), *WHSC1* (o *NSD2*) (Beà et al., 2013) o en *KMT2D*. En este último caso, están relacionadas con una supervivencia inferior (Ferrero et al., 2020). Por

otro lado, EZH2 se expresa en algunos pacientes, los cuales presentan un peor pronóstico (Martínez-Baquero et al., 2021).

El microambiente también tiene un papel relevante en esta patología. Las células tumorales se comunican con su entorno a través de factores como quimiocinas y moléculas de adhesión, entre otros (Puente et al., 2018). Se ha descrito que las células estromales de la médula ósea, las cuales secretan BAFF, están implicadas en la supervivencia de las células tumorales. Así mismo, el cultivo conjunto de estos dos tipos de células aumenta la secreción de esta proteína (Medina et al., 2012). En el caso de los monocitos, el co-cultivo con las células tumorales favorece la polarización a macrófagos con un fenotipo M2 y la viabilidad de las células *MCL* (Papin et al., 2019). Por otro lado, existe una expresión diferencial de genes entre muestras procedentes de sangre y de ganglios linfáticos y se ha descrito que, en estos últimos, destacan genes implicados en proliferación, daño al *DNA* y comunicación con el microambiente. Así y, a modo de ejemplo, se ha identificado una elevada expresión de firmas génicas del BCR y NF- $\kappa$ B en este tejido (Saba et al., 2016). Con respecto a SOX11, este factor de transcripción está involucrado en la expresión de factores relevantes en el microambiente como CXCR4 y la cinasa de adhesión focal (FAK) (previamente descrita como implicada en las vías de señalización de PI3K/AKT y ERK1/2 y en procesos como la invasión o la metástasis) (Balsas et al., 2017). Así mismo, los casos SOX11+ presentan niveles inferiores de células T CD4<sup>+</sup> en comparación con los casos SOX11- y niveles superiores de células FOXP3<sup>+</sup> intratumorales y una expresión diferencial de genes relacionados con la inmunidad (Balsas et al., 2021). En *MCL*, en comparación con casos control, también se han identificado altas concentraciones de citocinas como IL-12, sIL-2R $\alpha$ , CXCL9, CXCL10, IL-1RA, IL-8, CCL3 o CCL4 (Sonbol et al., 2014). Así mismo, se ha descrito que IL-6, que está implicada en la fosforilación de STAT3, es capaz de limitar la función apoptótica de diferentes agentes terapéuticos (Zhang, L. et al., 2012). Finalmente, los componentes del microambiente también muestran una asociación con el pronóstico. Así, altos niveles de IL-17A, sIL-2R $\alpha$ , IL-8, CCL4, del número absoluto de monocitos y de la ratio FOXP3/CD3 se relacionan con un peor pronóstico. De igual forma a como sucede con bajos niveles de IL-2 y de células T CD4<sup>+</sup> (Assis-Mendonça et al., 2021; Sonbol et al., 2014; Zhang, X-Y. et al., 2016).

### **1.4.3. *MCL*: Sintomatología, diagnóstico y tratamiento**

El comportamiento clínico de los pacientes diagnosticados con *MCL* es heterogéneo ya que éstos pueden ser asintomáticos o bien manifestar síntomas como linfadenopatía, citopenia o esplenomegalia (Jain y Wang, 2019).

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza a partir de sangre, una biopsia/aspiración de la médula ósea, ganglios linfáticos u otros tejidos y análisis moleculares e inmunofenotípicos. El perfil fenotípico de este linfoma presenta expresión de CD5, CD20, CD19, sIgM/sIgD y ciclina D1, mientras que CD10 y CD23 son negativos (Jain y Wang, 2019; Navarro Matilla y García-Marco, 2015).

Desde un punto de vista histológico, los pacientes con *MCL* pueden presentar una morfología clásica (aproximadamente el 90% de los casos) o una citología blastoide (alrededor de un 10%)

(Ruan, 2019). La morfología clásica se distingue por la presencia de células pequeñas o medianas, con núcleos irregulares, cromatina condensada y limitado citoplasma (Veloza et al., 2019). En el perfil blastoide, que está asociado a un peor pronóstico, se pueden diferenciar las variantes pleomórficas (de gran tamaño, con cromatina dispersa y una morfología nuclear irregular) y blásticas (núcleos con forma redondeada, reducido citoplasma y cromatina dispersa) (Dreyling et al., 2018; Veloza et al., 2019). Las variantes clásicas y blastoides también difieren desde un punto de vista genético o epigenético (Beà et al., 2013; Enjuanes et al., 2013). Así, los pacientes con perfil blastoide presentan más frecuentemente alteraciones en p53 en comparación con los casos con morfología clásica (Slotta-Huspenina et al., 2012). De la misma manera, las mutaciones en *NOTCH1* y *NOTCH2* son más habituales en los casos blastoides (Beà et al., 2013). Estos últimos también presentan un mayor número de CpG hipermetiladas en comparación con los casos clásicos (Enjuanes et al., 2013). Es destacable que en algunos pacientes se produce la transformación de una histología a otra y, mayormente, ocurre desde una morfología clásica a una blastoide (Dreyling et al., 2018). Otra variante histológica descrita es la de células pequeñas, que se caracteriza por linfocitos de reducido tamaño y núcleos redondeados (Kimura et al., 2011; Veloza et al., 2019). Esta morfología está asociada generalmente a negatividad de SOX11 y a un buen pronóstico (Kimura et al., 2011).

Considerando el perfil clínico y, en función de las alteraciones en SOX11, los pacientes con *MCL* se pueden clasificar en convencionales o nodales (*cmMCL*), los cuales son SOX11+, o bien leucémicos no nodales (*nmMCL*), que son SOX11-. En el primero de los casos se caracterizan por una afectación nodal (Fernández et al., 2010), con reordenamientos del gen IGHV no mutado, alteraciones genéticas frecuentes y un pronóstico desfavorable. En el caso de *nmMCL*, con una incidencia entre el 10-20% de los casos, presentan un comportamiento clínico con esplenomegalia y relacionado con un buen pronóstico, las alteraciones génicas son poco habituales (Jain y Wang, 2019) y habitualmente se manifiestan hipermutaciones en IGHV. No obstante, alteraciones genéticas complementarias pueden alterar el perfil clínico hacia uno más agresivo (Ruan, 2019). Es destacable, que en relación al grado de mutación en el gen IGHV, las dos entidades clínicas derivarían de diferentes fases del proceso de desarrollo de células B. Así, el *cmMCL* proviene de una célula que no ha estado en contacto con el GC, mientras que sucedería lo contrario en el caso de *nmMCL* (Veloza et al., 2019) (Figura 7).

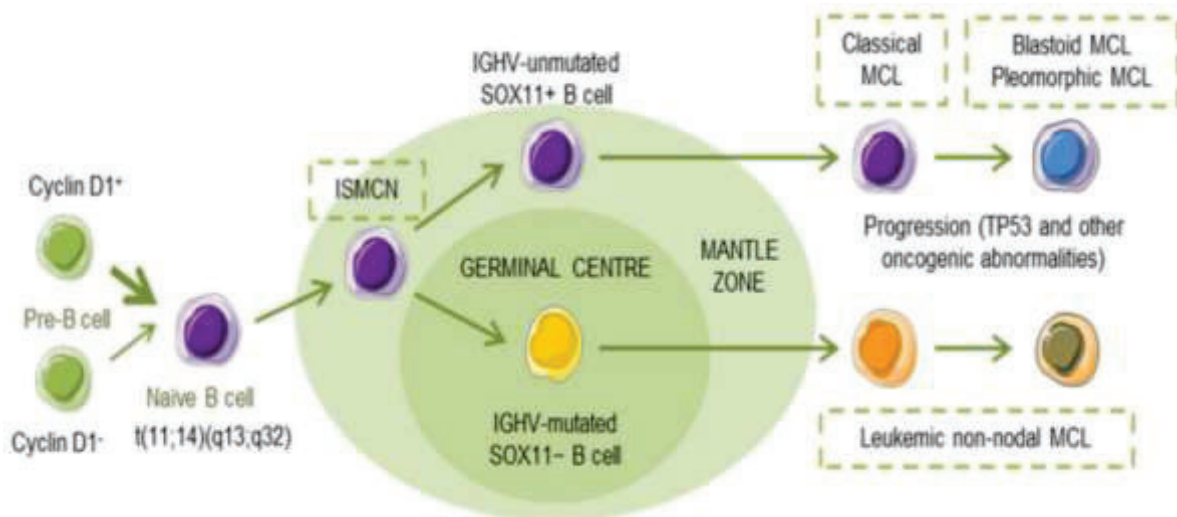


Figura 7: Perfil histológico y clínico y progresión de *MCL* (Roué y Sola, 2020).

Respecto a la determinación del pronóstico de los pacientes, generalmente se emplea el índice pronóstico internacional de *MCL* (MIPI), que estratifica en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Por otro lado, la variable Ki-67% (derivada de biopsias de tejidos no medulares) también es informativa desde un punto de vista pronóstico y un valor superior al 30% establece un riesgo elevado (Jain y Wang, 2019).

Esta enfermedad es por lo general incurable y su tratamiento depende de las características de cada paciente como la edad o las morbilidades asociadas. A los pacientes sintomáticos se les administra un tratamiento tras el diagnóstico (Ruan, 2019), mientras que éste se puede demorar durante algún tiempo en aquellos pacientes con enfermedad estable no sintomática. Las recaídas son frecuentes en esta enfermedad y el tratamiento es variado e incluye quimioterapia con anticuerpos monoclonales anti CD20 o trasplante de células madre según la edad del paciente (Roué y Sola, 2020). Así mismo, es relevante que en los últimos años se han establecido estudios clínicos con nuevos tratamientos independientes de la quimioterapia como inhibidores de BTK, BCL2, PI3K (Ruan, 2019) o del proteosoma, así como terapia CAR-T (Roué y Sola, 2020).

### **1.5. RNA largo no codificante**

Los *RNA* largos no codificantes (*lncRNAs*) son moléculas de *RNA* de una longitud superior a los 200nt que no codifican proteínas (Statello et al., 2021). No obstante, a pesar de esta extendida definición, recientemente se han descrito *lncRNAs* capaces de codificar péptidos, como es el caso de *LINC00467* y el micropéptido ASAP (Ge et al., 2021), el *lncRNA MIR155HG* y el micropéptido miPEP155 (Niu et al., 2020) o *LINC00665* y el micropéptido CIP2A-BP (Guo, Binbin et al., 2020), entre otros. En general la expresión de los *lncRNAs* es baja, lo que se vincula a modificaciones represivas de histonas (Statello et al., 2021) y están poco conservados evolutivamente, siendo una excepción unos pocos *lncRNAs* (Slack y Chinnaiyan, 2019). Principalmente tienen una ubicación nuclear y pueden presentar especificidad por tejidos

(Amodio et al., 2018), células o patologías (Balas y Johnson, 2018). No obstante, también se ha descrito su ubicación en ribosomas (van Heesch et al., 2014), en mitocondrias y exosomas, relacionándose en este último caso con funciones epigenéticas y en el caso de las mitocondrias con el metabolismo y la supervivencia celular. En varios aspectos son similares a los *mRNA* ya que ambos se componen de exones y, aunque la cantidad es menor en los *lncRNAs*, su longitud es superior (Statello et al., 2021). Además, de forma habitual, se transcriben mediante la *RNA* polimerasa II, presentan una caperuza 5', una cola 3' poliadenilada y son susceptibles a procesos de *splicing* (Balas y Johnson, 2018). No obstante, las señales de *splicing* son más débiles y el punto de empalme 3' y el punto de ramificación se encuentran ubicados en puntos distantes, lo que contribuye a la localización nuclear de estas moléculas. En esto último también están involucrados los reguladores de *splicing* y los factores nucleares (Statello et al., 2021). En función de su ubicación se pueden clasificar en intergénicos (*lincRNA*) (entre dos genes codificantes), bidireccionales (en sentido contrario al de un determinado gen codificante) (Balas y Johnson, 2018), antisentido (localizado en la cadena contraria de un gen codificante y, en el caso de que no se sobreponga completamente con este gen, se considera un transcrito antisentido natural (Amodio et al., 2018)) o superposición de sentidos (se solapa en el mismo sentido con intrones y/o exones de genes codificantes) (Balas y Johnson, 2018). No obstante, el conocimiento sobre los *lncRNAs* se va ampliando continuamente y se van estableciendo diversos criterios para catalogar estas moléculas (Wu y Du, 2017).

### **1.5.1. Funciones moleculares, fisiológicas y patológicas de los *lncRNAs***

Los *lncRNAs* desarrollan numerosas funciones en diferentes contextos biológicos mediante múltiples mecanismos moleculares. Así, estas moléculas pueden actuar en *cis* (localización próxima a su lugar de transcripción) o en *trans* (localización lejana, tanto desde un punto de vista génico como anatómico, a su lugar de transcripción) (Slack y Chinnaiyan, 2019) y entre las funciones que llevan a cabo destacan las de guía, andamios dinámicos y moléculas *decoy* (Figura 8), las cuales pueden ser desarrolladas por un mismo *lncRNA* en función de las necesidades celulares. El primero de los casos hace referencia al cambio de ubicación de proteínas reguladoras o enzimáticamente activas hacia otras regiones de interés (Balas y Johnson, 2018). Algunos ejemplos serían *Fendrr* (dirige al complejo represivo polycomb (*PRC2*) hasta determinadas regiones génicas) (Sweta et al., 2019) o *HOTAIR* (guía a *PRC2* al locus *HOXD*). La función como andamios dinámicos abarca el funcionamiento del *lncRNA* como base a la que se unen moléculas como enzimas y cofactores formando complejos de ribonucleoproteínas (RNP) (Balas y Johnson, 2018). Por ejemplo, se ha observado que *ANRIL* desarrolla esta función para *WDR5* y *HDAC3* (Zhang, C. et al., 2020) y *mamRNA* actúa como andamio permitiendo la regulación entre *Mmi1* y *Mei2* (Andric et al., 2021). Por último, ejercen como moléculas *decoy* al interactuar y alterar el normal funcionamiento de proteínas (Ju et al., 2019). Así, interactúan con elementos como factores de transcripción y proteínas catalíticas y de unión a *RNA* (Balas y Johnson, 2018). Un ejemplo sería el *lncRNA SOX1-OT V1* que modula *SOX1* al unirse a *HDAC10* e impedir otras vinculaciones de esta proteína (Xi et al., 2022). Otra función relacionada con la anterior sería la de secuestrar *microRNAs* específicos, consiguiendo así alterar la funcionalidad de este tipo de *RNAs* (Amodio et al., 2018). Así, *TRPM2-AS* puede desempeñar esta función en el cáncer gástrico (Xiao et al., 2020) y *ZEB1-AS1* la lleva a cabo en el cáncer colorectal (Wu, G. et al., 2020). Es destacable que

moléculas como los *microRNAs* pueden actuar modulando a los *lncRNAs*, los cuales a su vez son capaces de comportarse como precursores de *microRNAs* (Zhang, Xiaopei et al., 2019). Finalmente, se ha descrito que los *lncRNAs* están involucrados en la regulación de la expresión génica al participar en la formación de un bucle de cromatina (Sweta et al., 2019).

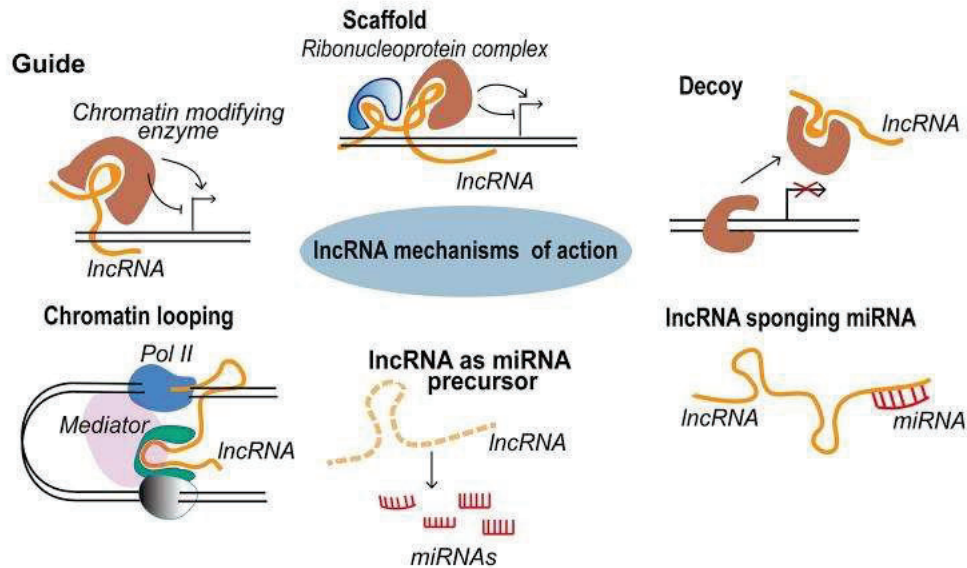


Figura 8: Mecanismos de acción de los *lncRNAs*. Modificado de (Sweta et al., 2019).

Los *lncRNAs* también pueden desarrollar otras funciones como por ejemplo alterar la localización de cromosomas (Statello et al., 2021) o intervenir en la unión de las cromátidas hermanas (Marchese et al., 2016). Así mismo, la inhibición del *lncRNA NORAD* se relaciona con anomalías cromosómicas (Lee, S. et al., 2016) y bajos niveles del *lncRNA EPB41L4A-AS1* modifican la localización celular de HDAC2 (Liao et al., 2019). Por otra parte, pueden estar implicados en la generación de un tipo de *RNA* pequeño de interferencia (*siRNA*) (Fan, Yourong et al., 2016).

Los *lncRNAs* también están implicados en la regulación de la expresión génica desde un punto de vista epigenético, transcripcional, post-transcripcional, traduccional o post-traduccional (Zhang, Xiaopei et al., 2019). Se relacionan tanto con *DNA* y *RNA* como con proteínas y varios *lncRNAs* pueden participar en la modulación de un determinado gen (Statello et al., 2021). De esta manera, los *lncRNAs* desarrollan numerosas funciones, entre las que se encuentran la modulación de la metilación o acetilación de histonas. En el primer caso, esto se puede llevar a cabo a través de la mediación de histonas metiltransferasas o demetilinas y de complejos modificadores de la cromatina. En el segundo caso, pueden regular la expresión génica a través de la modulación de histonas acetiltransferasas o desacetilasas (Zhang, Xiaopei et al., 2019). Así, se ha descrito que el *lncRNA HEAL* está implicado en el reclutamiento de p300 (Chao et al., 2019) y que *HOXA-AS2* tiene la capacidad de interactuar con EZH2, SUZ12 y RbAp48, subunidades del PRC2 (Yang, X. et al., 2021). Los *lncRNAs* también pueden intervenir en la metilación del *DNA* al interrelacionarse con metiltransferasas de *DNA* (Zhang, Xiaopei et al., 2019). Así, por ejemplo, *NEAT1* interacciona con la *DNA* metiltransferasa 1 (DNMT1) y regula la expresión de p53, cGAS y STING (Ma, F. et al., 2020). Por otra parte, el *lncRNA*

*PYCARD-AS1* puede establecer una interacción con DNMT1 y G9a y se relaciona con la recolección de estas moléculas (Miao et al., 2019).

Este tipos de *RNAs*, además, pueden mediar en el silenciamiento génico (por ejemplo, *XIST* tiene la capacidad de inhibir la expresión de diversos genes) (Statello et al., 2021) o intervenir en la transcripción al vincularse con factores de transcripción (Zhang, Xiaopei et al., 2019). Un ejemplo de esta función la desarrolla *MEG3* que interacciona con SOX2, permitiendo la transcripción de la proteína morfogénica ósea 4 (*BMP4*) (Zhuang W. et al., 2015). Por otra parte, pueden tener una función inhibitoria con respecto a la interacción entre el promotor y los factores de transcripción, tal y como realiza *BADLNCR1* (Cai, H. et al., 2020) y se ha descrito que pueden regular la accesibilidad a la cromatina (Fujita et al., 2020). Así mismo, otro ejemplo de *lncRNA* que interviene en la transcripción sería *MTA2TR* (Zeng et al., 2019). En cuanto a las modificaciones post-transcripcionales, se pueden llevar a cabo a partir de la interacción con determinadas proteínas modificando el proceso de *splicing* de *mRNA*. Así mismo, están implicados en el proceso de degradación de los *mRNAs* (Statello et al., 2021). Por último, los *lncRNAs* también pueden estabilizar los *mRNAs* tal y como sucede, por ejemplo, con el *lncRNA PTB-AS* (Zhu, L. et al., 2019). Del mismo modo, *TRPM-AS* desarrolla esta función a través de la intervención de la proteína de unión a *RNA* TAF15 (Pan, L. et al., 2020).

Por otro lado, en el proceso de la traducción también se han descrito diversas funciones de los *lncRNAs*. Por ejemplo, *GAS5* es capaz de establecer conexiones con elementos del complejo de inicio de la traducción (Zhang, Xiaopei et al., 2019), *PYCARD-AS1* puede alterar el proceso de ensamblaje de los ribosomas (Miao et al., 2019) y *GCAT1*, *GMAN* y *EMS* median en la traducción de p27, efrina A1 y p53 respectivamente (Li, D. et al., 2021; Wang, C. et al., 2022; Zhuo et al., 2019). A nivel post-traduccional, los *lncRNAs* están relacionados con procesos como fosforilaciones, acetilaciones o ubiquitinaciones. Así, *HOTAIR* interacciona con ligasas de ubiquitina y sus substratos lo que conlleva a la pérdida de integridad de estos últimos (Zhang, Xiaopei et al., 2019). *GBCDRlnc1* tiene una función represora con respecto a la ubiquitinación de la fosfoglicerato cinasa 1 (PGK1) (Cai, Q. et al., 2019), *Ln-DC* regula la fosforilación de STAT3 (Wang, Pin et al., 2014) y *MTA2TR* está involucrado en la desacetilación de HIF-1 $\alpha$  (Zeng et al., 2019). Finalmente, los *lncRNAs* pueden participar en otras modificaciones post-traduccionales como la sumoilación (Liu, C. et al., 2020).

Los *lncRNAs* están relacionados con múltiples funciones fisiológicas por lo que alteraciones en su expresión se relacionan con diversas patologías (Statello et al., 2021). Se ha descrito que participan en la embriogénesis (Wu y Du, 2017) y en el funcionamiento del sistema cardiovascular, adiposo, inmune y nervioso entre otros. De esta manera y, a modo de ejemplo, están involucrados en enfermedades como Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, Alzheimer o Parkinson (Statello et al., 2021). Así, en este último caso, se ha descrito una elevada expresión del *lncRNA RMST*, el cual se correlaciona con TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y se ha determinado que la inhibición de este *lncRNA* tiene funciones antiapoptóticas (Chen, C. et al., 2022). Además, se ha identificado la desregulación de *lncRNAs* en alteraciones neurológicas o del neurodesarrollo como la epilepsia del lóbulo temporal o el trastorno del espectro autista (Cai, Xiaodong et al., 2020; Taheri et al., 2021). Por otra parte, se ha descrito que el *lncRNA*

*Synage* está involucrado en el desarrollo del cerebelo y en la generación y funcionalidad de sinapsis (Wang, F. et al., 2021).

Estas moléculas también intervienen en el desarrollo muscular. Así, *ZFP36L2-AS* está implicado en la diferenciación de mioblastos (precursores de las fibras musculares) y en una menor proliferación de estas células (Cai, Bolin et al., 2022). Por otra parte, la inhibición de *Cytor* se relaciona con una disminución en el diámetro de las fibras musculares y en la masa muscular (Wohlwend et al., 2021). Además, se ha descrito la desregulación de *lncRNAs* en la distrofia, hipertrofia y atrofia muscular (Sweta et al., 2019) y, por ejemplo, esta última se asocia a elevados niveles de *lnc-ORA* en un modelo animal (Cai, R. et al., 2021).

Respecto a las células reproductoras, los ovocitos que dan lugar a embriones de alta calidad suelen presentar altos niveles de *AK124742*. Así mismo, los niveles del *lncRNA* son más altos en mujeres embarazadas en comparación con aquellas que no lo están (Li, Juan et al., 2015). En referencia a las células reproductoras masculinas, al inhibir el *lncRNA Rbakdn* en modelos animales se producen alteraciones en los testículos y en la viabilidad celular de espermatozoides (Liu, W. et al., 2021).

En relación con el sistema vascular, numerosos *lncRNAs* se expresan en el proceso de la eritropoyesis (Alvarez-Dominguez et al., 2014). En el caso de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca crónica, *H19* se encuentra en bajos niveles y este *lncRNA* se relaciona con una menor hipertrofia cardíaca (Wang, H. et al., 2022). Por otra parte, estas moléculas se encuentran desreguladas en la enfermedad de la arteria coronaria (Tang y Wang, 2020) y, en modelos animales de infarto de miocardio, se han detectado altos niveles del *lncRNA KCNQ1OT* (Wang, Yanbin et al., 2019). También se ha observado la implicación de los *lncRNAs* en la regeneración cardíaca. Así, por ejemplo, este proceso biológico se induce con bajos niveles del *lncRNA CAREL* en modelos *in vivo* (Cai, Benzhi et al., 2018).

Con respecto al metabolismo y sus enfermedades asociadas, *lncRNAs* como *HOTAIR*, *MEG3*, *MIAT*, *XIST*, *PANDA*, *GASS5*, *PLUTO*, *THRIL* o *SALRNA1* se encuentran desregulados en la diabetes de tipo 2 (Sathishkumar et al., 2018). En modelos celulares, *lncRNA-p3134* regula la viabilidad de las células  $\beta$  y los niveles de PI3K, p-AKT y mTOR, los cuales están implicados en la vía de la insulina (Ruan et al., 2018). Así mismo, en trastornos como la aterosclerosis se han descrito alteraciones en la expresión de estas moléculas (Zhu, X. et al., 2019), las cuales también están involucradas en la actividad de las células endoteliales (Zhao, D. et al., 2020). Los *lncRNAs* también son relevantes en la regulación del tejido adiposo. Se expresan tanto en el tejido adiposo marrón como en el blanco (Chen, Jiantao et al., 2015) y se ha descrito la implicación de los *lncRNAs AC092159.2* y *Plnc1* en la diferenciación de adipocitos (Yuan et al., 2019; Zhu, E. et al., 2019). En este último caso, esto se desarrolla mediante la regulación de la metilación de *PPAR- $\gamma$ 2* (molécula crucial en el proceso de diferenciación) por parte de *Plnc1* (Zhu, E. et al., 2019). Por último, los *lncRNAs* también pueden influir en el metabolismo del colesterol (Li, Chuanwei et al., 2019) y de la glutamina, así como en la glicólisis (Liao et al., 2019), entre otras muchas funciones descritas.

Así mismo, los *lncRNAs* también tienen un papel en el sistema inmune. Se ha identificado la desregulación de diferentes *lncRNAs* en enfermedades como la artritis reumatoide (Shui et al., 2019), el síndrome de Guillain-Barré (Gholipour et al., 2021) o la esclerosis múltiple (Zhang, F. et al., 2017). Por otra parte, se ha descrito la implicación del *lncRNA HOXA-AS3* en la regulación de vías de señalización vinculadas al proceso inflamatorio como por ejemplo NF- $\kappa$ B (Zhu, X. et al., 2019) y que la inhibición del *lncRNA-CD160* en células T CD8<sup>+</sup> tiene como consecuencia unos mayores niveles de secreción de las citocinas inflamatorias interferón gamma y TNF- $\alpha$  (Wu, J. et al., 2020). Los *lncRNAs* también regulan la diferenciación de células mieloides y de células T y se vinculan con la renovación de las HSCs. Así, por ejemplo, *LncHSC-2* se relaciona con genes como la proteína leucemia promielocítica (*PML*) e inositol 1,4,5-trifosfato 3-cinasa B (*ITPKB*), involucrados en el mantenimiento de HSC y el desarrollo de células T respectivamente. Así mismo, genes como la integrina subunidad beta 2 (*ITGB2*) y *TNF* también se han relacionado con este *lncRNA* (Luo et al., 2015). Paralelamente, se ha descrito la implicación de este tipo de *RNAs* en la diferenciación de macrófagos (Ahmad et al., 2020) y en la viabilidad de células dendríticas (Zhuang, L. et al., 2018). Por otra parte, en la diferenciación de células Th1 o Th2 intervienen *lncRNAs* como *linc-MAF-4* (Zhang, F. et al., 2017) y *HULC* se correlaciona positivamente con células T<sub>REG</sub> (Zhao, J. et al., 2015). Además, en el proceso de desarrollo de las células B se ha descrito la expresión de *lncRNAs* como, por ejemplo, *MYB-AS1*, *SMAD1-AS1* y *LEF1-AS1*, que son *lncRNAs* antisentido de los factores de transcripción MYB, SMAD1 y el factor de unión al potenciador linfocitario 1 (LEF1), respectivamente (Petri et al., 2015). Por otra parte, los diferentes subtipos de linfocitos presentan patrones de expresión diferencial de los *lncRNAs* (Ranzani et al., 2015).

Finalmente, este tipo de *RNA* es relevante en la patogénesis del cáncer, en el que se ha descrito su expresión desregulada (Balas y Johnson, 2018). En concreto, en diversas neoplasias linfoides se observa un patrón de expresión de los *lncRNAs* diferente en comparación con células B normales (Gholami et al., 2021) y, por ejemplo, al comparar pacientes con leucemia linfoblástica aguda e individuos control se observan diferencias en el grado de expresión de casi 400 *lncRNAs* (Xia, Jing et al., 2022). Estas moléculas, además, tienen la capacidad de modular el microambiente tumoral e intervienen en procesos como la migración, la invasión (Gholami et al., 2021), la proliferación, el metabolismo (Statello et al., 2021), el ciclo celular, la supervivencia y la inmunidad, entre otros y se asocian con genes relevantes en estos mecanismos (Balas y Johnson, 2018). Así mismo, están relacionados con *p53* o *MYC*, factores con una gran relevancia en el proceso tumoral. De esta manera, el *lncRNA DINO* es capaz de estabilizar a *p53*, *MEG3* puede regular la actividad de *p53*, *CCAT1-L* está implicado en la modulación de *MYC* y se ha descrito la coamplificación de *PVT1* y *MYC* (Statello et al., 2021). Por otra parte, *MIR503HG* regula la ciclina D1 en el cáncer de pulmón (Xu, S. et al., 2020) y la inhibición del *lncRNA RP11-624L4.1* tiene como consecuencia la desregulación de las proteínas CDK4, CDK6, ciclina D1, Rb y E2F1 (Zhou, L. et al., 2020). En esta patología, los *lncRNAs* pueden verse afectados tanto por modificaciones epigenéticas como genéticas (Amodio et al., 2018). De este modo, en el primero de los casos se han detectado hipermetilaciones en *CRNDE* en *CLL* (Subhash et al., 2016), metilaciones en el promotor de *GAS5* en el cáncer de mama triple negativo (Li, Juntao et al., 2019) o alteraciones en *enhancers* de diferentes *lncRNAs* en el cáncer de mama, tales como acetilaciones y metilaciones (Zhao, Hongying et al., 2021). Respecto a las aberraciones genéticas, destacan deleciones o ganancias en determinadas

regiones. En el caso de *HOTAIR*, por ejemplo, se han descrito polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en su secuencia (Amodio et al., 2018). Así mismo, los *lncRNAs* están modulados por determinadas vías celulares (Katsushima et al., 2016; Zhang, Hong et al., 2022) o están involucrados en la regulación de vías como MAPK/ERK, Wnt/ $\beta$ -catenina, NF- $\kappa$ B (Gholami et al., 2021) o PI3K/Akt. Este el caso de *HOTAIR*, que modula esta última vía y promueve alteraciones en la proliferación celular (Yan, Y. et al., 2016). Por otra parte, en modelos de carcinoma hepatocelular se ha descrito que mTORC1 es capaz de regular las diferentes isoformas de *NEAT1*, entre otros *lncRNAs* (Zhang, Hong et al., 2022).

Es remarcable que debido a su heterogeneidad, los *lncRNAs* pueden desempeñar funciones como supresores tumorales (*BGL3*, *DLEU1/2*, *GAS5*, *MEG3*, *PTENP1*...), como oncogenes (*ANRIL*, *BCAR4*, *HOTAIR*, *HULC*, *NEAT1*, *PVT1*, *TUG1*, *XIST*, *MALAT1*...) (Balas y Johnson, 2018) o como ambos en función del escenario biológico (Slack y Chinnaiyan, 2019). Hay que destacar que *MALAT1* presenta características poco habituales y está implicado en numerosos procesos celulares y patológicos por lo que a continuación se describirá en más profundidad.

### **1.6. MALAT1**

El transcrito 1 de adenocarcinoma pulmonar asociado a metástasis (*MALAT1*), es un *lncRNA* identificado por varias denominaciones como transcrito abundante enriquecido en núcleo 2 (*NEAT2*), *HCN*, *LINC00047*, *NCRNA00047* o *PRO2853* (Zhang, X., Hamblin, M. H. et al., 2017). Se localiza en el cromosoma 11q13.1 en seres humanos y en el 19qA en el caso de ratones. En la primera de estas especies su extensión es de unos 8,744 Kb (GRCh38/hg38), mientras que en la segunda es de 6,983 Kb (GRCm38/mm10) (Arun et al., 2020). Fue descrito por primera vez en el año 2003 a raíz de un estudio con pacientes con cáncer de pulmón, donde se observó que existía una relación entre el *lncRNA* y el proceso metastásico (Ji, P. et al., 2003). Los seres humanos y los ratones comparten regiones génicas similares de este *lncRNA*, lo que podría sugerir que son relevantes para los atributos de este *lncRNA* (Xu, C. et al., 2011). Así mismo, *MALAT1* destaca por su secuencia altamente conservada entre vertebrados (Arun et al., 2020), especialmente en 33 especies de mamíferos (Zhang, X., Hamblin, M. H. et al., 2017). Este hecho es de especial relevancia ya que pone de manifiesto una posible implicación de este *lncRNA* en el proceso evolutivo (Li, Z.-X. et al., 2018).

*MALAT1* se genera a partir del proceso molecular que se muestra representado en la Figura 9. En una región próxima al extremo 3' de *MALAT1* se localiza una estructura *tRNA* que es procesada mediante *RNAseP* y *RNAseZ*, formando un fragmento conocido como *RNA* citoplasmático pequeño asociado a *MALAT1* (*mascRNA*). Este fragmento, de unos 61 nucleótidos, es exportado al citoplasma, no se puede aminoacilar, presenta un tiempo de vida media breve y se encuentra conservado entre diferentes especies (Wilusz et al., 2008). Por otra parte, se genera un transcrito de *MALAT1* que se localiza en el núcleo, concretamente en los cuerpos nucleares (Zhang, X., Hamblin, M. H. et al., 2017) y cuyo extremo 3' (que no experimenta un proceso de poliadenilación) forma una estructura de triple hélice, que es prácticamente exclusiva de este *lncRNA* (Arun et al., 2020), y que le confiere protección frente a la degradación por parte de exonucleasas. El tiempo de vida media de *MALAT1* es variable en

función del tipo celular analizado (Zhang, X., Hamblin, M. H. et al., 2017). Este *lncRNA* también se ha detectado en vesículas extracelulares (Wang, T. et al., 2022) y en el citoplasma (Li, 2022) y presenta diferentes isoformas y sitios de inicio de la transcripción en determinados escenarios biológicos (Arun et al., 2020).

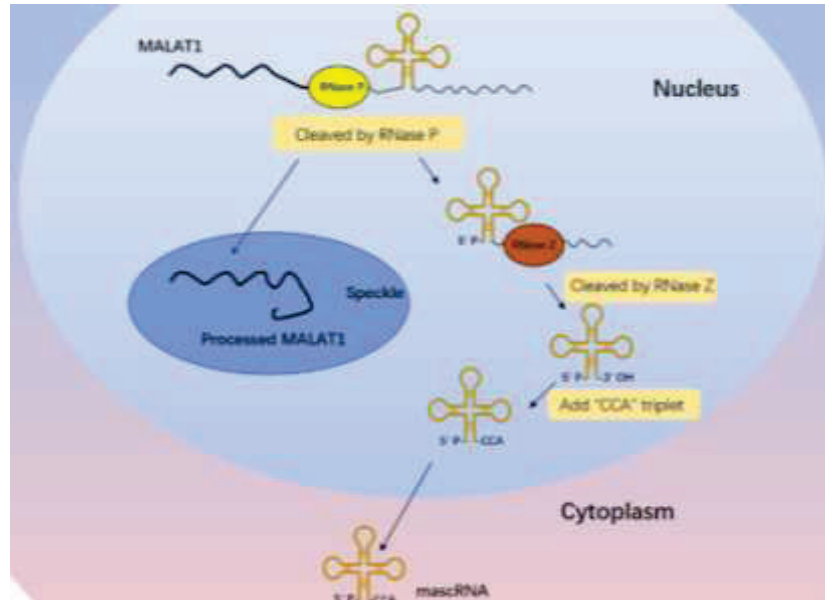


Figura 9: Procesamiento de MALAT1 (Zhou, Q. et al., 2021).

Hay que hacer mención a la localización del transcrito antisentido natural *TALAM1* (transcrito *TALAM1*, *RNA* antisentido de *MALAT1*) en el locus de *MALAT1*, con el que conforma un *loop* regulatorio positivo tal y como se muestra en la Figura 10. *TALAM1* contribuye en la escisión del extremo 3' de *MALAT1*, el cual por su parte está implicado en la transcripción celular y en la estabilidad (determinada al analizar el tiempo de vida media) de *TALAM1* (Zong et al., 2016). Así mismo, un estudio determinó que la acción combinada de *TALAM1* y *MALAT1* tenía una mayor repercusión en relación a la capacidad de las células de proliferar, migrar e invadir en un modelo de ratón o en una línea celular de cáncer de mama (Gomes et al., 2019). Por otra parte, otro estudio ha determinado que *TALAM1* se encuentra altamente expresado en el cáncer de vejiga (Bian et al., 2022). Finalmente, hay que destacar que se conoce muy poco de este *lncRNA* y de su función ya que existen muy pocos estudios al respecto.

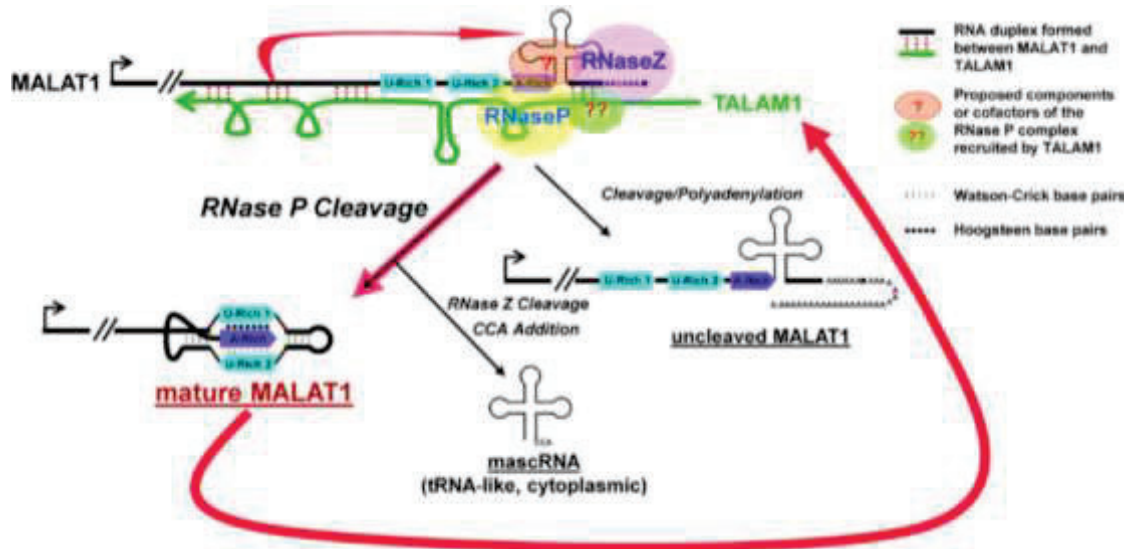


Figura 10: Loop regulatorio positivo entre *MALAT1* y *TALAM1* (Zong et al., 2016).

### **1.6.1. Funciones moleculares, fisiológicas y patológicas de *MALAT1***

*MALAT1* se asocia con diferentes funciones celulares. Entre éstas, es de especial relevancia su implicación en la transcripción al interactuar con factores de transcripción y coactivadores transcripcionales como LTB3, FOXO1, PC2 y HMGGA2, entre otros y mediante la interrelación con regiones de genes en transcripción. Así mismo, puede regular la expresión génica a través de otra de las funciones altamente descritas del *lncRNA* y que corresponde a la de *RNA* endógeno competitivo (*ceRNA*) o secuestrador de *miRNAs* (Amodio et al., 2018; Arun et al., 2020). De esta manera y, mediante los elementos de reconocimiento de *miRNA* (MRE), disminuye la actividad de *miRNAs* (Amodio et al., 2018). Por otra parte, está involucrado en los mecanismos de *splicing* de *pre-mRNA*. Este mecanismo se asocia con los cuerpos nucleares (que contienen factores de *splicing* de *pre-mRNA*) en los que se ubica *MALAT1*. Este *lncRNA* interactúa con factores de *splicing* como las proteínas serina/arginina (SR) y modula su fosforilación (Arun et al., 2020; Zhang, Xiaopei et al., 2019). Un ejemplo de estas moléculas serían el factor de *splicing* 1 rico en serina y arginina (SRSF1), SRSF2 o SRSF3 (Zhang, X., Hamblin, M. H. et al., 2017). Paralelamente, estos factores también son relevantes para la localización celular de *MALAT1* ya que la inhibición de determinados factores de *splicing* podría alterar la normal ubicación de este *lncRNA* (Amodio et al., 2018). Por último, *MALAT1* también puede regular la expresión o actividad de genes, proteínas, *lncRNAs* o vías de señalización tal y como se mostrará a lo largo de este apartado.

*MALAT1* se expresa en una gran variedad de órganos humanos, especialmente en páncreas y pulmón (Ji, P. et al., 2003) y está implicado en múltiples funciones tanto patológicas como fisiológicas (Zhang, X., Hamblin, M. H. et al., 2017). De esta manera, se ha descrito la implicación de *MALAT1* en diferentes enfermedades cardiovasculares. Concretamente, pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio manifiestan una expresión elevada de este *lncRNA*, el cual está implicado en la muerte celular de los cardiomiocitos (Gong et al., 2019). Paralelamente, *MALAT1* se expresa en mayor medida en individuos que padecen

enfermedades coronarias en relación con aquellos que no las sufren (Qiu y Sun, 2020) y se encuentra sobreexpresado en mujeres gestantes con hipertensión (Ou et al., 2020).

En el caso de la regeneración hepática, *MALAT1* es capaz de regular el ciclo celular y la proliferación de células hepáticas (Li, Cuicui et al., 2017). Respecto a patologías que afectan al hígado, se han descrito altos niveles de *MALAT1* en individuos con fibrosis hepática (Wang, T. et al., 2022) y en el hígado de modelos de ratones obesos. Además, la inhibición del *lncRNA* en modelos celulares tiene como consecuencia una reducción de los niveles de la proteína SREBP1c (factor de transcripción que se activa mediante la insulina) y de la acumulación lipídica derivada del tratamiento con palmitato (que permite generar un escenario de alto contenido de ácidos grasos). Finalmente, se ha sugerido la relación de *MALAT1* con la esteatosis hepática (Yan, C. et al., 2016).

Teniendo en consideración su gran implicación en el cáncer de pulmón, no es de extrañar que *MALAT1* también esté asociado con otras patologías pulmonares. Así, los niveles del *lncRNA* se encuentran elevados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Hu, T.-J. et al., 2020) y en niños con neumonía por micoplasma. En esta última, además, se ha descrito la correlación positiva entre este *lncRNA* e IL-8 y TNF- $\alpha$ . Por añadidura, se ha determinado que existe una relación entre la actividad pro-inflamatoria de *MALAT1* y NF- $\kappa$ B (Gu, H. et al., 2020). En el caso del COVID-19, los niveles de este *lncRNA* son superiores en relación a individuos sin patologías (Abbasi-Kolli et al., 2022).

En relación con el sistema neuronal, este *lncRNA* está involucrado, por ejemplo, en el desarrollo dendrítico y en la formación de sinapsis (Zhang, X., Hamblin, M. H. et al., 2017). También se ha descrito su asociación con patologías neurológicas. Así, bajos niveles de *MALAT1* se relacionan con una menor extensión de infarto cerebral (Guo, D. et al., 2017). No obstante, estos resultados son contradictorios con otros estudios que muestran el comportamiento opuesto (Zhang, X., Tang, X. et al., 2017). Por otra parte, en individuos que padecen un trastorno de consumo de alcohol, la expresión de este *lncRNA* se encuentra aumentada en regiones cerebrales tales como el cerebelo, el hipocampo y el tronco encefálico (Zhao, M. et al., 2018) y, por el contrario, en modelos animales de dolor neuropático la expresión de *MALAT1* es inferior (Meng et al., 2019). En referencia a enfermedades como el desorden bipolar, este *lncRNA* se expresa menos en comparación con individuos sanos (Shirvani Farsani et al., 2020) y, en modelos de lesión cerebral, bajos niveles de *MALAT1* se relacionan con una peor función cognitiva (Liu, Han et al., 2022). Por otra parte, una menor expresión de *MALAT1* se asocia con una mayor apoptosis de células de Müller (implicadas en funciones neuronales y de la retina) y con alteraciones en la visión (Yao et al., 2016).

Se ha descrito que este *lncRNA* tiene un papel en la modulación de células endoteliales. Así, la inhibición de *MALAT1* provoca una mayor migración de este tipo de células, una reducción en la recuperación del flujo sanguíneo y una menor proliferación. Esto último probablemente se deba a alteraciones en el ciclo celular ya que, al inhibir la expresión de este *lncRNA*, se aumentan los niveles de genes como *p21* o *p27Kip1* y se altera la composición de la etapa S (Michalik et al., 2014). Por otra parte, fomenta la autofagia tanto en células endoteliales del cerebro (Li, Zhijun et al., 2017) como en macrófagos (Ma, Z. et al., 2019). *MALAT1* también

regula la diferenciación osteogénica y osteoclástica de células madre mesenquimales de la médula ósea y de monocitos/macrófagos respectivamente. En este contexto, este *lncRNA* actúa como secuestrador de *miR-124-3p* y es capaz de modular *IGF2BP1*, el cual se ha descrito previamente en el osteosarcoma (Li, 2022). *MALAT1*, además, está implicado en la formación del tejido muscular ya que se ha determinado que una disminución en su expresión provoca una menor proliferación de mioblastos y una inferior expresión de miogenina (molécula implicada en la diferenciación) (Watts et al., 2013). No obstante, otro estudio contradice esta última observación y determina que bajos niveles de este *lncRNA* se relacionan con una mayor expresión de miogenina y con la diferenciación de mioblastos (Chen, X. et al., 2017).

En relación con el metabolismo, se ha descrito la capacidad de *MALAT1* para regular la acumulación lipídica y el colesterol en modelos celulares y alteraciones en los niveles de este *lncRNA* se relacionan con desórdenes como la aterosclerosis (Liu, L. et al., 2020). Así mismo, *MALAT1* se vincula con la patogenia de la diabetes ya que se han descrito altos niveles de este *lncRNA* en pacientes con esta patología (Alfaifi et al., 2021). Además, regula la secreción de la insulina mediante PDX-1 (Ding et al., 2020) y la sensibilidad a esta hormona ya que, al suprimir la expresión de este *lncRNA*, se reducen los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), de fosforilación de la cinasa N-terminal de c-Jun (JNK), se aumentan los niveles de NRF2/ARE y se promueve la señalización de Akt (Chen, Jingshu et al., 2018). Por otro lado, una menor expresión de *MALAT1* se relaciona con bajos niveles de la proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4), de la lipoproteína lipasa (LPL) (ambos marcadores del proceso adipogénico) y de PPAR- $\gamma$ , lo que indicaría que este *lncRNA* participa en la adipogénesis (Han, J. et al., 2021).

Otras patologías en las que se han descrito unos niveles desregulados de *MALAT1* serían el síndrome de ovario poliquístico o la enfermedad de Crohn, en los que los niveles de *MALAT1* son inferiores (Li, Yan et al., 2022; Li, Ying et al., 2021) o la endometriosis, en la que se han descritos elevados niveles de este *lncRNA* en el tejido endometrial ectópico (Liang, Z. et al., 2017). En el caso de la colitis ulcerativa, este *lncRNA* se encuentra sobreexpresado en relación al grupo control de individuos sanos. Además, los altos niveles de *MALAT1* inducen una elevada expresión del *lncRNA ANRIL* y ambos *lncRNAs* se relacionan con una menor supervivencia celular en modelos *in vitro* (Zhu y Xie, 2020).

Respecto al sistema inmune, este *lncRNA* está relacionado con la cicatrización de heridas ya que, en modelos animales, una reducción de este proceso biológico se relaciona con una menor expresión de *MALAT1*. Esta reducción en los niveles del *lncRNA* también provoca la alteración de la expresión de moléculas como MMP9, fibronectina y colágeno I/III (Liang, Z.-H. et al., 2020). En pacientes con lupus eritematoso sistémico, *MALAT1* se encuentra sobreexpresado (Yang, H. et al., 2017). Así mismo, en esta patología existe una correlación con la 2'-5'-oligoadenilato sintetasa 2 (OAS2), OAS3 y OASL en determinados tipos celulares, las cuales están involucradas en la regulación de la expresión de TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (Gao et al., 2020). En referencia a la esclerosis múltiple, los niveles de *MALAT1* son más elevados respecto a los individuos control (Shaker et al., 2019). En el caso de la artritis reumatoide, la inhibición de este *lncRNA* está implicado en la alteración de los niveles de expresión de la caspasa-3 y 9 o BCL2, de la vía de señalización PI3K/AKT y del proceso apoptótico (Pan, F. et al., 2016). *MALAT1* también está involucrado en la inflamación ya que la inhibición del *lncRNA* en

macrófagos se relaciona con una mayor diferenciación a un fenotipo M2 y con bajos niveles de citocinas pro-inflamatorias (Cui et al., 2019). No obstante, otros estudios han determinado que al disminuir los niveles de *MALAT1* se promueve un fenotipo M1. Así mismo, la inhibición de este *lncRNA* aumenta la proliferación y diferenciación de determinadas células T (Masoumi et al., 2019) y disminuye los niveles de IL-10 y Maf en determinados tipos celulares (Hewitson et al., 2020). Paralelamente, se ha descrito que se encuentra altamente expresado en modelos de células progenitoras tempranas (Ma, X.-Y. et al., 2015). En pacientes con sepsis, los niveles plasmáticos de *MALAT1* son mayores en comparación con individuos sanos. Así mismo, su expresión se correlaciona con IL-8, IL-17, TNF- $\alpha$  y proteína C-reactiva (CRP), entre otras y altos niveles se asocian con un peor pronóstico (Geng et al., 2019).

Sin embargo, a pesar de lo detallado anteriormente, varios estudios reflejan que la inhibición de *MALAT1* en modelos animales no altera la fisiología, el desarrollo ni la histología. Esto podría ser debido a que, en un estado fisiológico, existen otros mecanismos que desarrollan las mismas funciones que *MALAT1* y, por lo tanto, la actividad derivada de este *lncRNA* resultaría redundante (Arun et al., 2020). No obstante, la relevancia biológica de este *lncRNA* es un hecho, tal y como queda de manifiesto en los numerosos procesos fisiológicos y patológicos en los que participa.

Finalmente, la expresión desregulada de *MALAT1* está implicada activamente en diversos tipos de cáncer, por lo que se mostrará en el siguiente apartado qué se conoce sobre su función en esta patología.

### **1.6.2. *MALAT1* en cáncer**

*MALAT1* está relacionado con numerosos tipos de cáncer tal y como se observa en diversos ejemplos en la Tabla 2. Este *lncRNA* normalmente se encuentra sobreexpresado (1,5 - 10 veces en función del tipo de tumor o del progreso de la enfermedad) o genéticamente alterado (translocaciones, alteraciones en el número de copias, mutaciones puntuales, inserciones/delecciones...) y generalmente está asociado a un peor comportamiento clínico y a una respuesta negativa a la terapia (Arun et al., 2020). Así mismo, se relaciona con otros parámetros clínicos y biológicos tales como el estadio clínico y la localización y el tamaño del tumor (Li, Z.-X. et al., 2018).

*MALAT1* regula e interviene en las diferentes características distintivas (o *hallmarks*) del cáncer, en procesos tumorales tales como la proliferación, migración e invasión celular, la angiogénesis o la muerte celular, entre otros y en determinadas vías de señalización celular (Li, Z.-X. et al., 2018). Así, por ejemplo, este *lncRNA* modula procesos relevantes del metabolismo energético como la glicólisis o rutas metabólicas como la gluconeogénesis (Malakar et al., 2019) y se ha determinado que su inhibición disminuye los niveles de la piruvato cinasa M1/2 (PKM2), proteína implicada en la glicólisis (Mu et al., 2022). Por otra parte, se ha descrito que *MALAT1* se vincula con la vía de unión de extremos no homólogos alternativa (A-NHEJ) lo que lo relacionaría con la inestabilidad genómica (Hu, Y. et al., 2018). Así mismo, *MALAT1* promueve la actividad de la telomerasa y la elongación de los telómeros (Wu, M. et al., 2016) y una menor expresión del *lncRNA* se relaciona con la senescencia (Lin, N. et al., 2019), por lo

que estaría implicado en el mantenimiento de la inmortalidad celular. En el caso del carcinoma de células escamosas de esófago, bajos niveles de *MALAT1* se asocian con una mayor expresión de componentes fosforilados de la vía ATM-CHK2 (y con la activación de dicha vía), lo que supondría una implicación de este *lncRNA* en el ciclo celular (Hu, L. et al., 2015). Esto también se observa en el mieloma múltiple, en el que se produce el arresto celular en G1 y una menor expresión de las ciclinas D1 y E al inhibir este *lncRNA* (Liu, Hui et al., 2017). Por otra parte, se ha descrito que la expresión de *MALAT1* se relaciona de forma inversa con respecto a la de p53 (Tano et al., 2018) y que, en el mieloma múltiple, modula tanto la proliferación celular como la vía Hippo-YAP (Sun, Y. et al., 2019). En el carcinoma renal, *MALAT1* regula el crecimiento tumoral y la vía PI3K/AKT (Li, Zhong et al., 2019) y se ha descrito una correlación entre la fosforilación de componentes de esta vía y la expresión de *MALAT1* en el carcinoma gástrico (Zhu, K. et al., 2019). De esta manera, *MALAT1* regula tanto supresores del crecimiento tumoral como la proliferación celular. Este *lncRNA* también está relacionado con la inmunidad celular y la regulación del microambiente (Li, Z.-X. et al., 2018). Así, por ejemplo, *MALAT1* se correlaciona con IL-6 y la vía NF- $\kappa$ B (Wang, Z. et al., 2021) y modula indirectamente el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) (molécula implicada en la inmunosupresión) (Wang, Q.-M. et al., 2019). Por otra parte, *MALAT1* puede evadir la muerte celular regulando procesos celulares como la autofagia o la apoptosis. En el cáncer colorectal, este *lncRNA* modula la autofagia (Si et al., 2019) y lo mismo sucede en el cáncer gástrico mediante la vía de señalización AKT/mTOR (Wang, Z. et al., 2021). Con respecto a su implicación en la apoptosis, si se inhibe la expresión de este *lncRNA* en el mieloma múltiple se produce la muerte celular mediada por Bax, BCL2 y caspasas (Liu, Hui et al., 2017) y, en cáncer de colon, *MALAT1* regula la vía Wnt/ $\beta$ -catenina alterando el proceso apoptótico (Zhang, J. et al., 2020). Otras vías que también regula este *lncRNA* son JAK2/STAT3, tal y como se ha identificado en el cáncer de ovarios (Sun, Q. et al., 2019) o IKK $\alpha$ /NF- $\kappa$ B en el cáncer de hígado (Ji, D.-G. et al., 2018). Por otra parte, este *lncRNA* puede mediar en la angiogénesis tal y como sucede en el cáncer de mama (Huang, X.-J. et al., 2018) o en osteosarcoma. En este último caso en concreto, mediante la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA) (Vimalraj et al., 2021). *MALAT1* también está involucrado en el proceso metastásico e invasivo. Así, este *lncRNA* está implicado en la transición epitelio-mesénquima (EMT) (mecanismo observado en el cáncer cervical) o regula los niveles de pequeñas proteínas enriquecidas en prolina (SPRR) las cuales también están involucradas en este mecanismo patogénico (Li, Z.-X. et al., 2018). De esta manera, en el cáncer de esófago, *MALAT1* está implicado en la alteración de los niveles de EZH2 y, por consiguiente, del proceso de EMT (Chen, M. et al., 2018). Paralelamente, en el carcinoma hepatocelular se ha descrito que el proceso metastásico está regulado por *MALAT1* al modular la vía MAPK/ERK (Xie et al., 2021). También se ha descrito la relación entre esta vía y *MALAT1* en el cáncer de vesícula biliar (Wu, X.-S. et al., 2014). En el caso del cáncer gástrico, este *lncRNA* se relaciona con la vía PI3K/AKT y con procesos tumorales como la migración e invasión (Dai et al., 2020). Por el contrario, estos procesos están mediados por *MALAT1* y la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en el cáncer de ovario (Guo, C. et al., 2018).

Tabla 2: Función de *MALAT1* en diversos tipos de cáncer (Amodio et al., 2018; Zhao, M. et al., 2018).

Tipo de cáncer	Funciones biológicas y clínicas de <i>MALAT1</i>	Bibliografía
Cáncer de pulmón	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> metástasis, migración, proliferación y crecimiento tumoral. Asociado a un peor pronóstico y a resistencia a la terapia.	(Feng et al., 2019) (Gutschner et al., 2013) (Ji, P. et al., 2003) (Schmidt et al., 2011) (Shen, L. et al., 2015)
Cáncer de laringe	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> viabilidad, proliferación, migración, invasión y <b>MAYOR</b> apoptosis y arresto ciclo celular. Asociado a un peor pronóstico y a resistencia a la terapia.	(Jiang et al., 2019) (Xu, E. et al., 2020)
Cáncer de esófago	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, crecimiento tumoral, migración, invasión, EMT y <b>MAYOR</b> arresto ciclo celular y apoptosis. Asociado a un peor pronóstico y correlacionado con estadio clínico.	(Cao et al., 2015) (Chen, M. et al., 2018) (Hu, L. et al., 2015) (Li, Q. et al., 2020) (Wang, W. et al., 2016)
Cáncer gástrico	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> migración, invasión, metástasis, crecimiento y proliferación celular y <b>MAYOR</b> apoptosis y arresto celular. Asociado a un peor pronóstico y a resistencia a la terapia.	(Dai et al., 2020) (Lee, N. K. et al., 2017) (Li, Yue et al., 2017) (Okugawa et al., 2014) (Xia, H. et al., 2016) (Zhu, K. et al., 2019)
Cáncer colorectal	<b>ALTA</b> expresión causa <b>MAYOR</b> crecimiento celular, tumorigénesis, metástasis, migración, invasión, autofagia y <b>MENOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico.	(Ji, Q. et al., 2014) (Si et al., 2019) (Xu, C. et al., 2011) (Yang, M.-H. et al., 2015) (Zheng et al., 2014)
Cáncer pancreático	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación celular, migración, invasión, EMT, autofagia, angiogénesis y <b>MAYOR</b> arresto ciclo celular y apoptosis. Asociado a un peor pronóstico y a resistencia a la terapia y relacionado con estadio clínico y tamaño del tumor.	(Jiao et al., 2014) (Jiao et al., 2015) (Li, L. et al., 2016) (Liu, Pingping et al., 2017) (Pang et al., 2015)
Cáncer de hígado	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> viabilidad celular, proliferación, invasión migración, metástasis y <b>MAYOR</b> apoptosis y autofagia. Asociado a un mayor riesgo de recaída tras un trasplante.	(Fan, L. et al., 2020) (Ji, D.-G. et al., 2018) (Lai et al., 2012) (Peng et al., 2020) (Xie et al., 2021)
Cáncer de vesícula biliar	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> viabilidad, proliferación, migración, invasión, crecimiento tumoral y <b>MAYOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico.	(Lin, N. et al., 2019) (Wang, S.-H. et al., 2016) (Wu, X.-S. et al., 2014)
Carcinoma renal	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, invasión, migración, EMT, crecimiento tumoral y <b>MAYOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico.	(Hirata et al., 2015) (Li, Zhong et al., 2019) (Zhang, Hai-min et al., 2015)
Cáncer de vejiga	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, motilidad, metástasis, invasión y <b>MAYOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico y relacionado con el grado histológico, el estadio tumoral y resistencia a la terapia.	(Fan, Yu et al., 2014) (Han, Yonghua et al., 2013) (Li, Chao et al., 2017) (Liang, Tiejun et al., 2021) (Liu, Peihua et al., 2019)
Cáncer de próstata	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> migración, invasión, EMT, crecimiento tumoral y <b>MAYOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico.	(Chang et al., 2018) (Hao et al., 2020) (Zhang, D et al., 2021)
Cáncer de mama	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, migración, invasión y angiogénesis. Asociado a un peor pronóstico y a resistencia a la terapia.	(Huang, X.-J. et al., 2018) (Wang, Yanyan et al., 2020) (Yue et al., 2020)

Tabla 2 (continuación): Función de *MALAT1* en diversos tipos de cáncer (Amodio et al., 2018; Zhao, M. et al., 2018).

Tipo de cáncer	Funciones biológicas y clínicas de <i>MALAT1</i>	Bibliografía
Cáncer de ovario	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, migración, invasión y <b>MAYOR</b> arresto ciclo celular, apoptosis y sensibilidad a quimioterapia. Asociado a un peor pronóstico y relacionado con el estadio tumoral.	(Bai et al., 2018) (Chen, Q. et al., 2016) (Guo, C. et al., 2018) (Lin, Q. et al., 2018) (Sun, Q. et al., 2019) (Zhou, Yanqing et al., 2016)
Cáncer cervical	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, viabilidad, crecimiento celular, invasión y <b>MAYOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico, con el tamaño del tumor y con resistencia a la terapia.	(Guo, F. et al., 2010) (Liang, Tian et al., 2021) (Shen, F. et al., 2019) (Wang, N. et al., 2018) (Yang, L. et al., 2015)
Osteosarcoma	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, invasión, migración, metástasis y <b>MAYOR</b> apoptosis y arresto ciclo celular. Asociado a un peor pronóstico y correlacionado con el tamaño del tumor y el estadio clínico.	(Cai, Xianyi et al., 2016) (Chen, Yong et al., 2018) (Dong et al., 2015) (Gao y Lian, 2016) (Huo et al., 2017) (Zhao, Hui et al., 2022)
Melanoma	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, invasión, migración y <b>MAYOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico.	(Luan et al., 2016) (Wang, Pan et al., 2020)
Retinoblastoma	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> viabilidad, migración, invasión, EMT, crecimiento tumoral, autofagia y <b>MAYOR</b> apoptosis.	(Huang J. et al., 2018) (Wang, L. et al., 2020) (Zhao, Y. et al., 2021)
Cáncer cerebral	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> crecimiento celular, migración, invasión, EMT, autofagia y <b>MAYOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico y a resistencia a la terapia.	(Chen, Wei et al., 2017) (Ma, K. et al., 2015) (Ma, R. et al., 2020) (Xiang et al., 2016)
Mieloma múltiple	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> viabilidad celular, invasión, glicólisis, proliferación y <b>MAYOR</b> apoptosis y arresto ciclo celular. Asociado a un peor pronóstico.	(Gu, Y. et al., 2017) (Handa et al., 2017) (Liu, Hui et al., 2017) (Liu, N. et al., 2020) (Sun, Y. et al., 2019)
Leucemia mieloide aguda	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación, migración y <b>MAYOR</b> apoptosis y sensibilidad a la terapia. Asociado a un peor pronóstico.	(Hu, N. et al., 2019) (Huang, J.-L. et al., 2017) (Sheng et al., 2021)
Leucemia linfoblástica aguda	<b>BAJA</b> expresión causa <b>MENOR</b> proliferación y <b>MAYOR</b> apoptosis. Asociado a un peor pronóstico y sobreexpresado en recaída.	(Pouyanrad et al., 2019) (Song et al., 2020)

Teniendo en cuenta todo lo anterior y las características intrínsecas de *MALAT1* (expresión en tejidos y fluidos corporales, tiempo de vida media largo...), este *lncRNA* podría ser un buen candidato para ser utilizado como biomarcador pronóstico. No obstante, su utilización como biomarcador diagnóstico podría ser más problemático debido a la dificultad que puede existir en su uso como marcador específico de tumor ya que este *lncRNA* se expresa en un gran número de tejidos (Li, Z.-X. et al., 2018). A esto se suma el hecho de que *MALAT1* también se encuentra desregulado en otras patologías, por lo que serían necesarios datos adicionales para poder establecer un diagnóstico preciso.

Este *lncRNA*, además, podría tener relevancia desde un punto de vista terapéutico. Por una parte, *MALAT1* se ha relacionado con una baja respuesta a la radioterapia o con quimioresistencia (Li, Z.-X. et al., 2018). Así, en modelos *in vitro*, *MALAT1* se relaciona con la

resistencia a los compuestos terapéuticos doxorubicina (Yue et al., 2020), gemcitabina (Chen, Wenyu et al., 2022) o sorafenib (Fan, L. et al., 2020). Así mismo, en líneas celulares de cáncer de ovario, la inhibición de *MALAT1* y de la vía celular de Notch1 están relacionados con una mayor eficacia del fármaco cisplatino (Bai et al., 2018). Por otra parte, podrían establecerse tratamientos contra este *lncRNA* (Arun et al., 2020). Esto se sustenta en diferentes estudios *in vivo* en los que, tras inhibir el *lncRNA MALAT1*, se ha observado un menor tamaño y peso del tumor en modelos de cáncer de próstata (Hao et al., 2020), una disminución de metástasis en modelos de carcinoma renal (Li, Zhong et al., 2019) y, en modelos del carcinoma de células escamosas de esófago, un menor crecimiento del tumor (Hu, L. et al., 2015). De esta manera, moléculas como *microRNAs* sintéticos (Zhao, M. et al., 2018), *siRNAs* (Arun et al., 2020) o oligonucleótidos antisentido (ASO) (que interactúan con *RNA* nuclear y citoplasmático) (Amodio et al., 2018) pueden constituir la base para terapias basadas en la inhibición de *MALAT1*.

Sin embargo, a pesar de todo lo detallado anteriormente, hay ambigüedad en cuanto a la función de *MALAT1* en cáncer. De esta manera, en esta patología también se ha descrito una menor expresión de *MALAT1*, así como su implicación en la disminución de la proliferación, el crecimiento celular y la invasión (Sun y Ma, 2019). Así, por ejemplo, se ha descrito que *MALAT1* inhibe el proceso metastásico en el cáncer de mama (Kim et al., 2018). En cáncer colorectal se correlaciona con el supresor tumoral homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) y una disminución en los niveles de *MALAT1* tiene como resultado una mayor migración e invasión (Kwok et al., 2018). En pacientes con carcinoma hepatocelular reseccionado, una elevada expresión de *MALAT1* está implicada en un mejor pronóstico (Sonohara et al., 2017). En células de glioma, altos niveles de este *lncRNA* se relacionan con una menor capacidad invasiva y proliferación celular (Han et al., 2016). Por último, un análisis *in silico* identificó a *MALAT1* como un factor de buen pronóstico en el cáncer de vejiga, de pulmón, en el melanoma y en la leucemia mieloide aguda (Guo, L. et al., 2021). Es remarcable, no obstante, que las referencias a la actividad de *MALAT1* como supresor tumoral son notablemente escasas. Actualmente se desconoce a que es debida esta ambivalencia, pero podría ser que *MALAT1* actuase como un oncogén o como un supresor tumoral en función de condiciones específicas tales como el tipo de tumor o de tejido. No obstante, no se puede descartar que pueda ser debido a factores metodológicos (Sun y Ma, 2019).

### **1.6.3. MALAT1 en neoplasias linfoides**

A pesar de que existe una gran información relativa a la funcionalidad de *MALAT1* en neoplasias sólidas y en algunas neoplasias hematológicas (Zhao, M. et al., 2018) (Tabla 2), hay poca información sobre su papel en neoplasias linfoides. De esta manera, existen pocos estudios en los que se analice la implicación de *MALAT1* en estas patologías. En concreto, se han descrito las siguientes evidencias sobre el papel de *MALAT1* en estas neoplasias:

En pacientes con *DLBCL* se ha escrito que el silenciamiento de *MALAT1* promueve una menor supervivencia celular, modificaciones del ciclo celular y una disminución de la capacidad migratoria (Li, L.-J. et al., 2017). Así mismo, secuestra a *mir-195* lo que tiene como consecuencia la modificación de la expresión de *PD-L1* y, además, participa en la modulación

de EMT mediante la vía Ras/ERK. Se encuentra sobreexpresado en *DLBCL* en comparación con tejidos no tumorales de ganglio linfático (Wang, Q.-M. et al., 2019) y en el linfoma difuso de células B grandes gastrointestinal primario (PGI-*DLBCL*), altos niveles de este *lncRNA* se asocian con una peor supervivencia global y libre de progresión (Qjan et al., 2021). En contraposición a estos hallazgos, a partir de un meta-análisis se ha establecido que altos niveles de *MALAT1* se relacionan con un mejor pronóstico (Wang, Yumin et al., 2016).

En *CLL*, *MALAT1* se encuentra sobreexpresado en comparación con el grupo control (Ahmadi et al., 2018). No obstante, estos resultados son contradictorios con otros estudios, en los que no se observan diferencias significativas entre estos grupos (Isin et al., 2014). Otra referencia a *CLL* se encuentra en un meta-análisis en el que se describe que *MALAT1* se relaciona con una peor supervivencia global (Wang, Yumin et al., 2016).

En el caso de *MCL*, los niveles de *MALAT1* son más elevados en relación con los de individuos sin patologías. Así mismo, altos niveles de *MALAT1* se han visto asociados con una supervivencia global más breve y con un peor pronóstico. Además, se ha descrito que el silenciamiento de este *lncRNA* en líneas celulares tiene como consecuencia un aumento de la apoptosis, la parada del ciclo celular y una disminución de la viabilidad celular. Del mismo modo, se ha determinado que *MALAT1* interacciona con EZH2, regula la actividad de H3K27me3 y reduce la expresión de *CDKN1A/p21* y *CDKN1B/p27* (Wang, X. et al., 2016). Por otra parte, se ha determinado que en un modelo celular en el que el crecimiento de *MCL* está inhibido, los niveles de *MALAT1* son inferiores (Huang, D. et al., 2022).

De esta manera, teniendo en consideración la relevancia de *MALAT1* en el desarrollo tumoral y al hecho de que existen pocos estudios sobre la función biológica y clínica de este *lncRNA* en neoplasias linfoides (los cuales en más de una ocasión resultan ser contradictorios), es de interés ampliar el conocimiento existente sobre *MALAT1* en estas patologías.

## OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis consiste en determinar la relevancia del *lncRNA MALAT1* en neoplasias linfoides de células B pequeñas (*CLL*, *FL* y *MCL*) y del *lncRNA TALAM1* (*MCL*) desde un punto de vista pronóstico y biológico.

Para desarrollar este objetivo general se han establecido otros objetivos secundarios que se han subdividido en función del tipo de neoplasia que se ha estudiado:

Objetivo 1 - Leucemia linfática crónica (*CLL*):

- 1.1- Analizar el valor pronóstico de *MALAT1* en una serie de pacientes de *CLL* (N=266) con datos de expresión por *RNA-seq* y su relación con otros factores genéticos o moleculares con efecto pronóstico conocido (alteraciones en genes *drivers*/aberraciones cromosómicas, estado mutacional de IGHV o variables EpiCMIT).
- 1.2- Examinar *in silico* la implicación de la desregulación de la expresión de *MALAT1* en vías moleculares relevantes en *CLL* y en el desarrollo tumoral y determinar sus posibles diferencias de expresión en diferentes compartimentos anatómicos.

Objetivo 2 - Linfoma folicular (*FL*):

- 2.1- Analizar el impacto pronóstico de la expresión relativa de *MALAT1* en una serie de pacientes con *FL* de grados 1-3A (N=61) mediante RT-qPCR y evaluar la relación de este *lncRNA* con otros factores con relevancia clínica.
- 2.2- Examinar *in silico* las vías celulares en las que *MALAT1* está implicado, en casos de *FL* con datos públicos de expresión por *microarray*.

Objetivo 3 - Linfoma de células de manto (*MCL*):

- 3.1- Determinar el valor pronóstico de *MALAT1/TALAM1* en series independientes de datos de expresión por *microarray* en muestras de *MCL* (ganglio linfático N=79 / sangre periférica N=44).
- 3.2- Analizar la expresión diferencial de *MALAT1/TALAM1* en función de factores pronósticos conocidos o subtipos histológicos en muestras de *MCL*.
- 3.3- Examinar *in silico* la implicación de *MALAT1/TALAM1* en la proliferación celular de *MCL*.



# METODOLOGÍA

## 3.1. Casos de estudio

Los análisis que se llevaron a cabo se realizaron a partir de datos o muestras de pacientes diagnosticados con *CLL*, *FL* o *MCL*. Éstos tienen diversos orígenes:

Los casos de *CLL*, cuyos datos clínicos se muestran en la Tabla 3, proceden de un estudio previamente publicado del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC) (Puente et al., 2015). Estos datos de *RNA-seq* se obtuvieron a partir de muestras recogidas previamente al tratamiento y están compuestos por 266 casos diagnosticados con *CLL* y 25 con *MBL*. Los datos de *microarray* de *CLL* provienen de resultados previamente depositados en *GEO*, concretamente de GSE21029 (N=17) (Herishanu et al., 2011).

Las muestras de *FL* proceden de la colección hematopatológica del biobanco del Hospital Clínic de Barcelona-IDIBAPS. Para el estudio de la asociación clínica de *MALAT1*, se analizaron 61 casos de muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina (FFPE) que abarcan los subtipos *FL1-3A* y que han sido tratados con R-CHOP. Los datos clínicos de esta serie se muestran en la Tabla 4. Por otra parte, se estudiaron datos de *microarray* de *FL* obtenidos de GSE107367 (N=23) (Pangault et al., 2010).

Respecto a *MCL*, se analizaron datos de *microarrays* que se obtuvieron de los estudios GSE70910 (Saba et al., 2016), GSE93291 (Scott et al., 2017) y GSE79196 (Navarro et al., 2017). En este último caso, formado íntegramente por muestras obtenidas a partir de sangre periférica, se dispone de información clínica parcial de los 44 casos. Así, 18 casos son SOX11+ (41%) y 26 SOX11- (59%), 14 son clásicos, 2 son pleomórficos/blásticos, 4 corresponden a célula pequeña y del resto no se dispone de información. Respecto a las muestras de GSE93291, éstas han sido obtenidas de ganglios linfáticos tumorales. Este estudio engloba dos subseries y se optó por analizar aquella con un tamaño muestral mayor (79 casos, originalmente descritos en Rosenwald et al., 2003). Tanto en GSE93291 como en GSE79196 se dispone de información de seguimiento. En el caso de GSE70910, 15 muestras tienen su origen en sangre periférica (de las cuales 3 son blastoides), 4 provienen de ganglios linfáticos purificados (2 de ellas son blastoides) y 34 proceden de ganglios linfáticos no purificados (4 de ellas identificadas como blastoides).

Tabla 3: Datos clínicos de los casos de *CLL* analizados.

	<b>Categorización</b>	<b>Casos (N=266)</b>
<b>Edad (años)</b>	Promedio (Rango)	62 (28-87)
<b>Género</b>	Masculino (%) / Femenino (%)	174 (65) / 92 (35)
<b>Clasificación Binet</b>	A/B/C/No definido (%)	239/17/9/1 (90/6/3/0)
<b>Estatus mutacional IGHV</b>	M- <i>CLL</i> (%) / U- <i>CLL</i> (%)	164 (62) / 102 (38)
<b>Pacientes tratados</b>	Nº (%)	157 (59)

Tabla 4: Datos clínicos de la serie de FL.

	<b>Categorización</b>	<b>Casos (N=61)</b>
<b>Género</b>	Masculino (%) / Femenino (%)	21 (34) / 40 (66)
<b>Grado histológico FL1-2</b>	Nº (%)	46 (75)
<b>LDH sérico elevado</b>	Nº (%)	16 (27)
<b><math>\beta_2</math> microglobulina elevada</b>	Nº (%)	27 (47)
<b>Pacientes tratados</b>	Nº (%)	61 (100)

### **3.2. Extracción de RNA y RT-qPCR**

La extracción de RNA de muestras FFPE de FL se realizó según las instrucciones del kit "Allprep DNA/RNA FFPE kit" (Qiagen) o mediante una extracción automatizada (muestras suministradas externamente). Todas las muestras fueron cuantificadas mediante Qubit y presentaban un Dv200 (determinado mediante TapeStation4200) superior a un 35%. La transcripción inversa se llevó a cabo según el procedimiento establecido en el kit "High-capacity cDNA Reverse transcription kit" (Applied Biosystems). Es decir, a 25°C/10', 37°C/120' y 85°C/5'. Para el análisis de esta serie de FL se utilizó una cantidad de 90ng de RNA.

La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) se llevó a cabo en el termociclador *Step One Plus* (Applied Biosystems) utilizando *PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix* (Applied Biosystems, Foster City, CA). Los *primers* utilizados han sido diseñados específicamente para el análisis de muestras de FFPE, es decir, asegurando que los amplicones fuesen <90b. Los *primers* endógenos (beta-actina (ACTB), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y proteína zeta de activación de tirosina 3-monooxigenasa/triptófano 5-monooxigenasa (YWHAZ)) han sido escogidos ya que se habían utilizado con anterioridad en estudios con muestras de linfomas de células B (Potashnikova et al., 2015; Yagi et al., 2013). Las secuencias de los *primers forward* (F') o *reverse* (R') empleadas son las siguientes:

MALAT1: F' 5'-CCCCTTCCTAGGGGATTTCA-3'      R' 5'-AAGCCACAGGAACAAGTCC-3'  
 ACTB: F' 5'-CCAACCGCGAGAAGATGAC-3'      R' 5'-TAGCACAGCCTGGATAGCAA-3'  
 GAPDH: F' 5'-AGGTGAAGGTCGGAGTCA-3'      R' 5'-CAACAATATCCACTTTACCAGAGTTAA-3'  
 YWHAZ: F' 5'-CAAAGACAGCAGCTAATAATGCA-3'      R' 5'-TCAGCTTCGTCTCCTTGGGTA-3'

Estos *primers* fueron diseñados y sintetizados originalmente en formato Delta Assays (F' + R' en un solo tubo) por Fluidigm. Las cantidades de *primers* en la reacción de qPCR fueron optimizadas mediante el uso de curvas patrones de 4 logs. La reacción de qPCR que se llevó a cabo es la que se muestra a continuación: 5µl de SYBR green, 1µl de la muestra a analizar, 300nM de los *primers* F'+R' MALAT1, GAPDH y ACTB o 700nM en el caso del *primer* F'+R' YWHAZ, hasta un volumen final de 10µl con agua. Las condiciones del termociclador fueron las siguientes: 50°C/2', 95°C/2' y 40 ciclos de 95°C/15'' + 60°C/1'. La curva de disociación se programó según: 95°C/15'', 60°C/1' y 95°C/15''. La serie se normalizó empleando los 3 *primers* endógenos según lo establecido en la bibliografía (Vandesompele et al., 2002). La cuantificación de la expresión relativa se realizó mediante el software *ExpressionSuite* y las muestras se normalizaron con un calibrador de RNA humano de referencia universal (Invitrogen).

### **3.3. Análisis *in silico***

#### **3.3.1. Datos de *microarray***

Los datos de *microarray* (HGU133Plus2 Affymetrix) se normalizaron mediante la metodología de RMA empleando *Transcriptome Analysis Console* (Applied Biosystems). En estas plataformas existen diferentes sondas para un mismo gen, por lo que se promediaron (*collapse*) los diferentes valores con *NetworkAnalyst* (Xia, Jianguo et al., 2015). En el caso de los *lncRNAs* de estudio, para determinar en qué cadena hibridan se partió de la información de la base de datos de *Affymetrix* (Nettaffx) y se promediaron por separado los valores de las sondas correspondientes a *MALAT1* (cadena positiva) (1558678\_s\_at, 223940\_x\_at, 224558\_s\_at, 224567\_x\_at, 224568\_x\_at y 226675\_s\_at) y a *TALAM1* (cadena negativa) (223577\_x\_at, 223578\_x\_at, 227510\_x\_at, 228582\_x\_at, 231735\_s\_at). Dos sondas fueron excluidas (223579\_s\_at y 224559\_at) debido, respectivamente, a que hibrida en varios lugares del genoma o a que se localiza muy próxima al extremo 3'.

#### **3.3.2. Análisis de asociaciones clínicas**

Los datos de *microarrays* en *MCL*, de *RNA-seq* en *CLL* o de expresión relativa en *FL*, se correlacionaron, respectivamente, con aquellos referentes a la supervivencia global (*OS*), el tiempo hasta el tratamiento (*TTT*) o la supervivencia libre de progresión (*PFS*). El tiempo de seguimiento fue calculado a partir de la fecha de obtención de la muestra. Para dividir los datos en dos grupos con las mayores diferencias pronosticas en función de la expresión de los *lncRNAs*, se utilizó *MaxStat* (entorno R). En el análisis de las muestras de *CLL* y *MCL*, se impuso la restricción de que el grupo de menor tamaño no fuese inferior al 20% del número total de la serie. Para la representación gráfica se utilizaron curvas de *Kaplan-Meier* mediante la aplicación *survivApp*, desarrollada en Shiny (basada en el entorno R, <https://ferrannadeu.shinyapps.io/survivApp/>). A partir de los modelos de *Low-Rank* (para *OS* y *PFS*) o *Gray* (para *TTT*), se evaluó la asociación clínica de los *lncRNAs* de estudio. Por otra parte, los análisis de regresión de Fine-Gray o Cox se emplearon para determinar la independencia de los parámetros estudiados respecto a otros factores pronósticos. En todos los casos se estableció un valor de  $p < 0,05$  para determinar la significancia estadística.

#### **3.3.3. Análisis de GSEA y Metascape**

A partir de los datos de *RNA-seq* o del valor promediado de *MALAT1* y *TALAM1* obtenido mediante *microarray*, se llevó a cabo el estudio de GSEA y *Metascape*. Éste se inicia a partir del cálculo, mediante la función de Excel, de la correlación de *Pearson* entre el *lncRNA* de estudio y el resto de genes. A partir del valor obtenido por cada gen, se calcula la T-student y el valor *p*. A continuación, se calcula el valor *p* ajustado (valor estadísticamente significativo corregido para comparaciones múltiples) mediante la herramienta web (<https://tools.carbocation.com/FDR>). Los genes significativos fueron ordenados en listas de mayor a menor correlación de *Pearson* y, de manera independiente para las correlaciones

positivas y negativas, fueron analizados mediante *Metascape* (análisis *Express*) (Zhou, Yingyao et al., 2019). De esta manera se obtuvieron las vías moleculares enriquecidas positiva y negativamente respecto al *lncRNA* de estudio. Este mismo tipo de resultado se obtuvo al emplear el análisis de enriquecimiento de conjunto de genes (GSEA v3.0) (Mootha et al., 2003; Subramanian et al., 2005). En este caso, se realizó el análisis contra las firmas génicas agrupadas en el conjunto de C2 de MSigDB, la cual fue extendida específicamente para incluir, entre otras, firmas de *CLL* descritas como sobrerrepresentadas en los ganglios linfáticos (Dadashian et al., 2019; Herishanu et al., 2011).

### **3.3.4. Firma de proliferación MCL35**

La firma génica MCL35 ha sido descrita en una serie de casos con *MCL* a partir de muestras de ganglio linfático y permite estratificar el comportamiento clínico de los pacientes con esta patología en función del nivel de proliferación celular (Scott et al., 2017). Con el fin de validar su valor pronóstico en la subserie de 79 casos escogida para evaluar el impacto clínico de *MALAT1* y *TALAM1* en muestras de ganglio linfático de *MCL*, se realizó en primer lugar un análisis de *clúster* de los datos de expresión de los genes de la firma MCL35. Este análisis se llevó a cabo mediante la herramienta *TIGR* (TMeV4), empleando las opciones *Average dot product* y *Complete linkage*, a partir de los datos de expresión normalizados por *Z-score*. Tras comprobar que la firma de MCL35 mantenía su valor pronóstico en la subserie de estudio se analizó, finalmente, la correlación lineal entre la expresión de los *lncRNAs* y los valores promedio de los dos grupos de genes incluidos en la firma MCL35 y cuya relación con la proliferación celular es positiva (13 genes) o negativa (4 genes).

### **3.3.5. Análisis estadístico**

Los análisis estadísticos se han realizado principalmente empleando *SPSS Statistics v17*, *R v.4.0.3* y *Graphpad Prism v7*. Los resultados gráficos se han obtenido mediante este último. La comparativa entre dos grupos de muestras se realizó mediante T-student o prueba T apareada. Esta última, cuando el mismo caso ha sido analizado en dos condiciones diferentes. La asociación entre dos variables se determinó mediante correlación *Pearson*, *Spearman* o *Tau-b* de *Kendall*. La relación lineal entre dos variables se evaluó mediante regresión lineal o *scatter plots*. Se estableció un valor de  $p < 0,05$  para definir la significancia estadística.

## RESULTADOS

### 4.1. Objetivo 1 - Leucemia linfática crónica

#### 4.1.1. Análisis del valor pronóstico de *MALAT1* en *CLL*

Este estudio se desarrolló a partir de una serie de datos de *RNA-seq* de 266 *CLL* y 25 *MBL*. En primer lugar, se evaluó las diferencias de expresión de *MALAT1* entre los dos grupos. Tal y como se observa en la Figura 11A, la expresión de este *lncRNA* es significativamente más elevada ( $p < 0,001$ ) en los casos *CLL* que en *MBL*. Este hecho podría ser indicativo de la relevancia de *MALAT1* en la patogenia de *CLL*. A continuación, teniendo en cuenta la existencia de diferentes grupos de *CLL* con distinto comportamiento clínico, se evaluó las diferencias de expresión de *MALAT1* en función del estado mutacional del gen *IGHV* (M/U-*CLL*) o del estatus epigenético (m/n/i-*CLL*) (Figuras 11B y 11C). En este caso, no se observaron diferencias significativas ( $p = 0,498$  en *IGHV*,  $0,656$  para m-*CLL* vs i-*CLL* o n-*CLL* y  $0,893$  para n-*CLL* vs i-*CLL*).

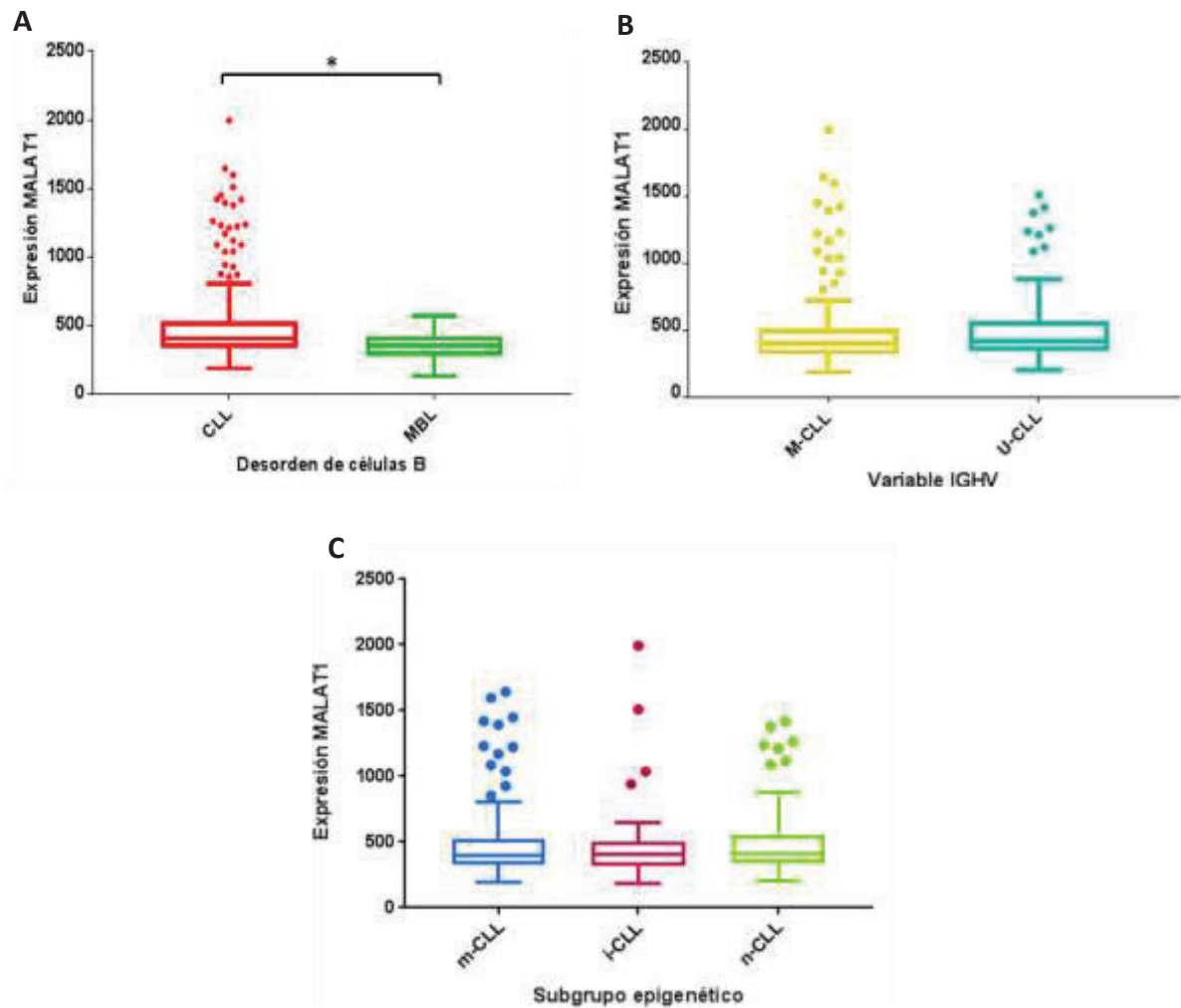


Figura 11: Expresión de *MALAT1* en *CLL* y *MBL* (A), en los casos *CLL* subdivididos según el estado mutacional de *IGHV* (B) o el grupo epigenético (C).

La relevancia clínica de *MALAT1* en *CLL* se evaluó a partir de los datos de expresión del *lncRNA* (N=266). De esta manera y, mediante el empleo de *MaxStat* para determinar el punto de corte óptimo, se establecieron dos grupos (alta o baja expresión de *MALAT1*) con las mayores diferencias pronósticas. En base a estos dos grupos se generaron las gráficas de supervivencia de *Kaplan-Meier* que se muestran en la Figura 12.

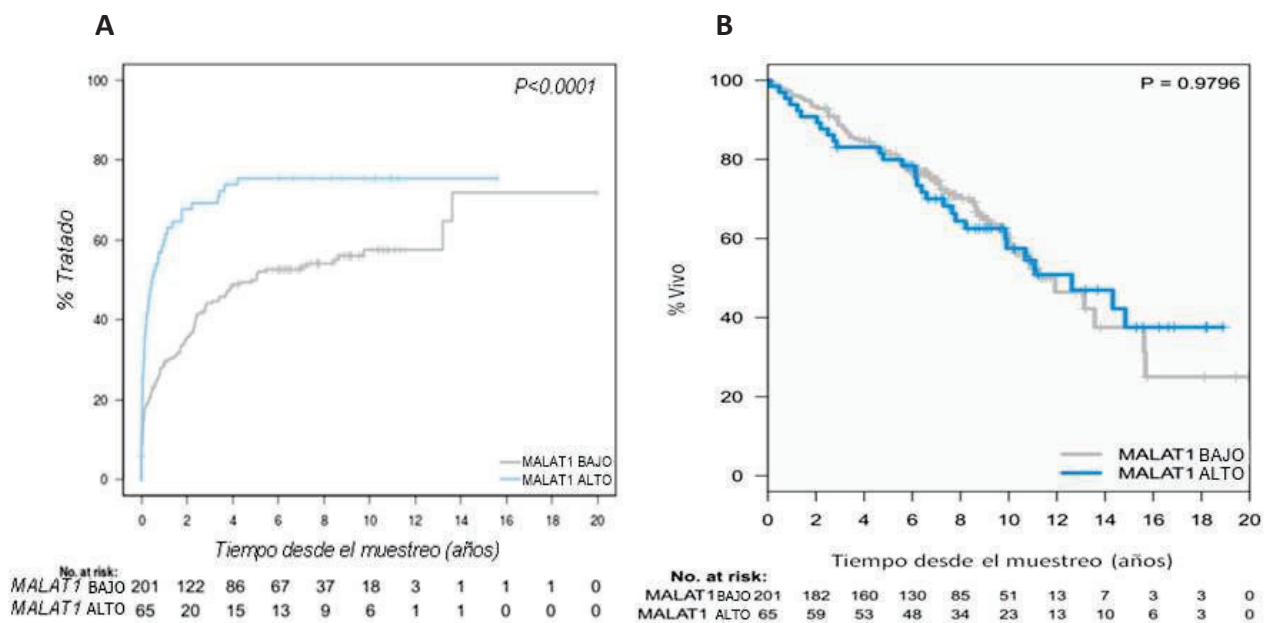


Figura 12: Curvas de *TTT* (A) y *OS* (B) en función de la expresión de *MALAT1* en *CLL*.

El grupo con una elevada expresión de *MALAT1* presenta un *TTT* inferior en comparación a los que presentan una baja expresión (Figura 12A). Esto indicaría que la expresión de *MALAT1* se asocia con un comportamiento más agresivo en *CLL*. No obstante, no se observaron diferencias pronósticas teniendo en consideración los valores de *OS* y empleando el mismo punto de corte óptimo que con *TTT* (Figura 12B). Tampoco se observaron diferencias significativas en *OS* al emplear el punto de corte óptimo para esta variable de supervivencia ( $p=0,335$ , resultado no mostrado).

A continuación, se evaluó el impacto de la expresión de *MALAT1* en muestras de pacientes de *CLL* según el estado mutacional del gen *IGHV* o del grupo epigenético. En todos estos subgrupos, los casos se dividieron en función de los grupos establecidos anteriormente con *MaxStat* en base a la expresión de *MALAT1* (alta o baja). En la Figura 13 se muestra que altos niveles de *MALAT1* se asocian, de forma significativamente estadística, con un peor pronóstico independientemente del grupo epigenético. Así mismo, este comportamiento se observa en los casos *M-CLL* pero no en aquellos *U-CLL*. Los datos estadísticos detallados se encuentran en las Tablas suplementarias 1 y 2 (ver apéndice).

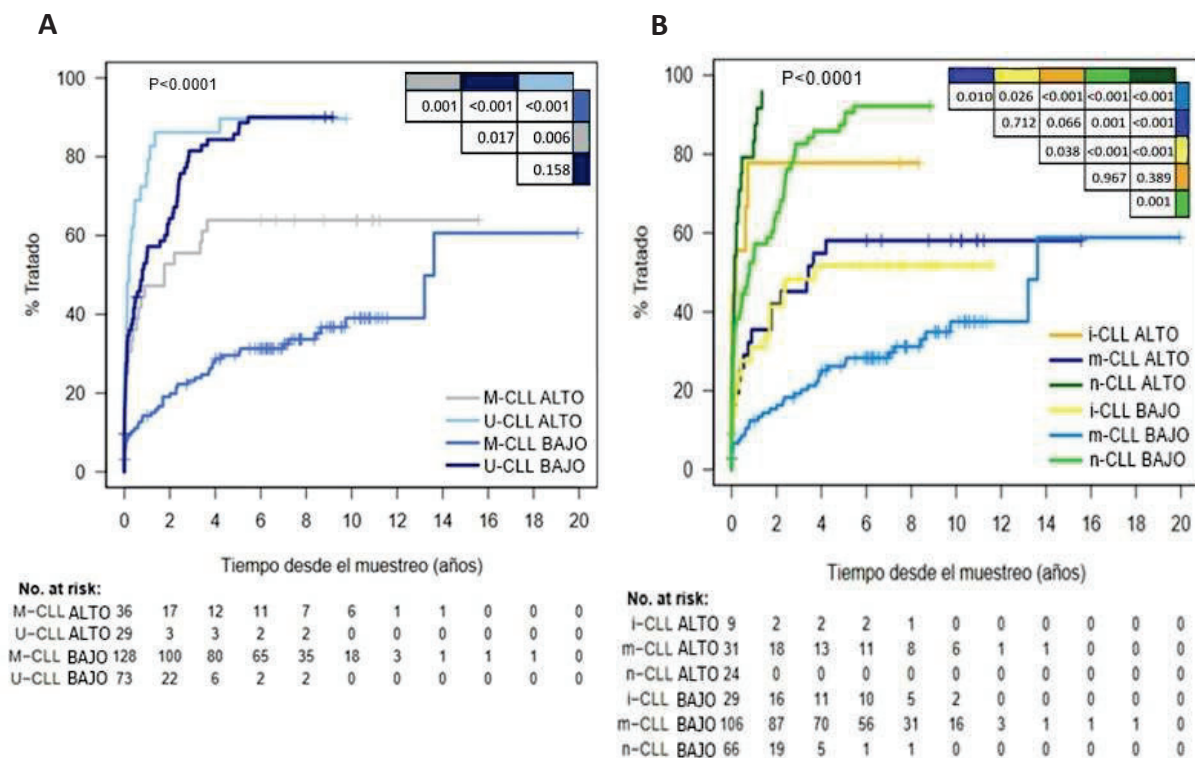


Figura 13: Curvas de TTT en función de la expresión de *MALAT1* en los subgrupos definidos según el estado mutacional de IGHV (A) o el grupo epigenético (B).

Es destacable que estos resultados son concordantes con aquellos que se obtienen si únicamente se tienen en consideración los casos que han sido clasificados como Binet A (N=239) (Figura 14A). Este mismo resultado se obtiene al subdividir los casos en función del estado mutacional de IGHV y teniendo en consideración únicamente los casos Binet A. Por el contrario, al analizar los datos de este subgrupo pronóstico según el grupo epigenético, se observa que *i-CLL* no mantiene la significancia. Esto probablemente se deba a que el subgrupo *i-CLL* con alta expresión de *MALAT1* únicamente contiene 6 casos, por lo que con un tamaño muestral tan bajo no se consigue alcanzar la significancia (Figuras 14B y 14C). Los datos estadísticos obtenidos se encuentran en las Tablas suplementarias 3 y 4. Por otra parte, se evaluó el valor pronóstico de la expresión de *MALAT1* como variable continua y se determinó que era significativo para TTT (*Hazard ratio* (HR)=1,32; 95% intervalo de confianza (CI): 1,18-1,48;  $p<0,0001$ ) pero no para OS (HR=1,05; 95%CI: 0,89-1,24;  $p=0,561$ ). Así mismo, mediante un análisis multivariante de regresión, se pudo determinar que el valor pronóstico de *MALAT1* para TTT es independiente de los factores pronósticos anteriormente considerados como el estatus mutacional de IGHV, los subgrupos epigenéticos y Binet A (Figuras 15A y 15B).

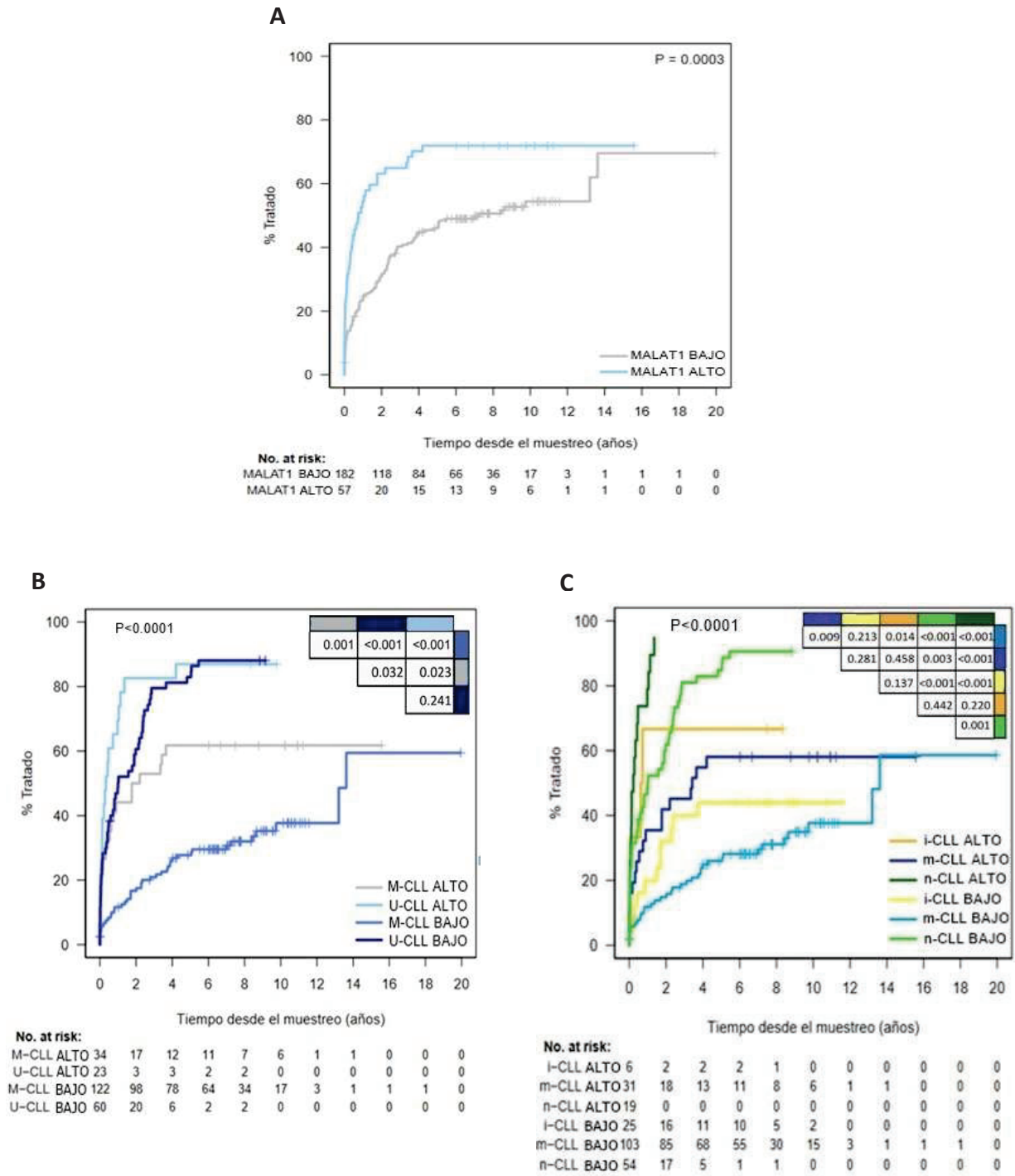


Figura 14: Curvas de TTT en función de la expresión de MALAT1 en los casos clasificados como Binet A (A) y en los subgrupos definidos según el estado mutacional de IGHV (B) o el grupo epigenético (C) en casos Binet A.

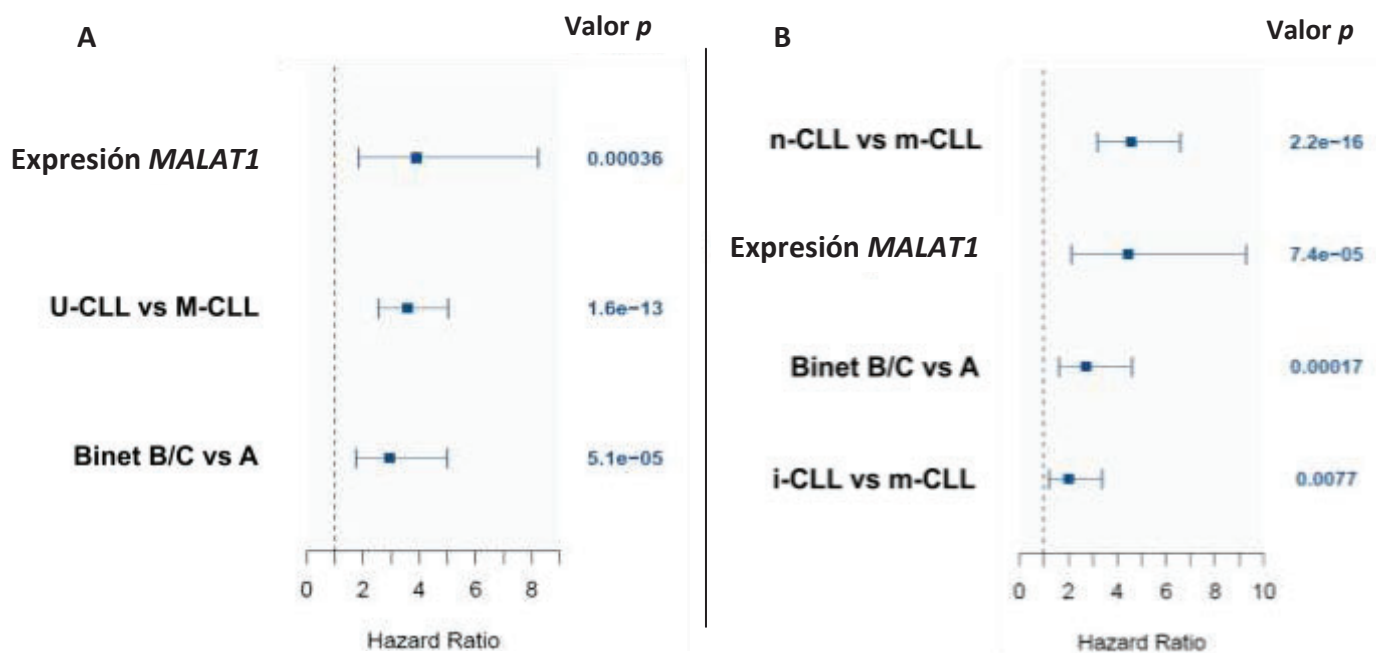


Figura 15: Análisis de regresión multivariante considerando el valor pronóstico de *MALAT1*, de IGHV, de Binet A (A) y de los grupos epigenéticos (B). En este último, se ha considerado m-CLL como referencia.

A continuación, se consideraron posibles asociaciones de la expresión de *MALAT1* con otros factores con valor pronóstico en CLL como alteraciones en genes *drivers*, aberraciones cromosómicas o variables EpiCMIT. En la Tabla 5 se observa que, mediante un análisis de distribución T-student, no existen diferencias significativas tras el ajuste del valor  $p$  con respecto a la expresión de *MALAT1* y la presencia o no de mutaciones en genes *drivers* o aberraciones cromosómicas (tanto individualmente como la suma total por cada paciente). Para este análisis únicamente se tuvieron en consideración aquellas alteraciones que se encuentran presentes en 4 pacientes o más.

## Resultados

Tabla 5: Análisis de distribución según la expresión de *MALAT1* y las mutaciones en genes *drivers* o las aberraciones cromosómicas en *CLL*.

Genes <i>drivers</i> /aberraciones cromosómicas	Nº de casos alterados	Valor <i>p</i>	Valor <i>p</i> ajustado
<i>ARID1A</i>	6	0,912	1,000
<i>ASXL1</i>	4	0,025*	0,450
<i>ATM</i>	18	0,155	0,930
<i>ATRX</i>	5	0,531	0,896
<i>BCOR</i>	4	0,411	0,965
<i>BIRC3</i>	5	0,826	1,000
<i>BRAF</i>	4	0,864	1,000
<i>CCND2</i>	4	0,915	1,000
<i>CHD2</i>	17	0,959	1,000
<i>DDX3X</i>	7	0,930	1,000
de10q24_ <i>NFKB2</i>	7	0,692	1,000
del11q	27	0,060	0,810
del13q14	134	0,016*	0,432
del14q	13	0,492	0,916
del14q32_ <i>TRAF3</i>	5	0,311	1,000
del17p_ <i>TP53</i>	11	0,235	1,000
del18p	5	0,946	1,000
del20p	6	0,955	1,000
del2q37_ <i>SP100</i>	4	0,122	0,824
del3p21_ <i>SETD2</i>	5	0,262	1,000
del4q35	5	0,414	0,860
del6q15_ <i>ZNF292</i>	9	0,963	1,000
del8p	6	0,330	1,000
<i>EGR2</i>	5	0,951	1,000
<i>FUBP1</i>	4	0,546	0,867
gain2p16	13	0,280	1,000
gain3q26	7	0,543	0,889
gain5q35	5	0,668	1,000
gain8q23_ q24	10	0,411	1,000
<i>IGLL5</i>	9	0,848	1,000
<i>IGLV321</i>	17	0,156	0,842
<i>KLHL6</i>	7	0,999	0,999
<i>MED12</i>	4	0,378	1,000
<i>MGA</i>	8	0,507	0,883
<i>MYD88</i>	10	0,952	1,000
<i>NFKBIE</i>	5	0,411	1,000
<i>NOTCH1</i>	30	0,921	1,000
<i>NXF1</i>	4	0,414	0,894
<i>PAX5</i>	30	0,002*	0,108
<i>POT1</i>	8	0,966	0,984
<i>PTPN11</i>	4	0,486	0,937
<i>RPS15</i>	4	0,759	1,000
<i>SF3B1</i>	24	0,115	0,887
<i>SPEN</i>	4	0,432	0,864
<i>SYNE1</i>	7	0,413	0,929
<i>TP53</i>	10	0,168	0,825
tri12	40	0,568	0,876
tri18	4	0,108	0,972
tri19	4	0,108	1,000
U1_pos3	10	0,333	1,000
<i>XPO1</i>	5	0,345	1,000
<i>ZMYM3</i>	4	0,500	0,900
<i>ZNF292</i>	10	0,877	1,000
Nº de genes por paciente (<2)	95	0,410	1,000
Nº de genes por paciente (≥2)	171		

Gain: ganancia. Del: delección.

Las alteraciones con una incidencia inferior a 4 casos no fueron analizadas. Entre éstas se encuentran: *ANKHD, BAX, BAZ2A, BRCC3, CARD11, CD79A, CD79B, CDKN1B, CDKN2A, CHEK2, CNOT3, CREBBP, del15q15\_MGA, del15q26\_CHD2, del1q42, del6p21\_NFKBIE, DNAJC11, DYRK1A, ELF4, EWSR1, FAM50A, FBXW7, FSIP2, gain17q25, gain4q33\_q34, gain6p25\_IRF4, GNB1, HIST1H1B, HIST1H1E, IKZF3, IRAK1, IRF4, KIAA0947, KMT2D, KRAS, LUC7L2, MAP2K1, MED1, NFKB2, NKAP, NRAS, PIM1, POLR3B, SAMHD1, SETD1A, SETD2, SKIV2L2, TLR2, TRAF2 TRAF3, XPO4 y ZC3H18.*

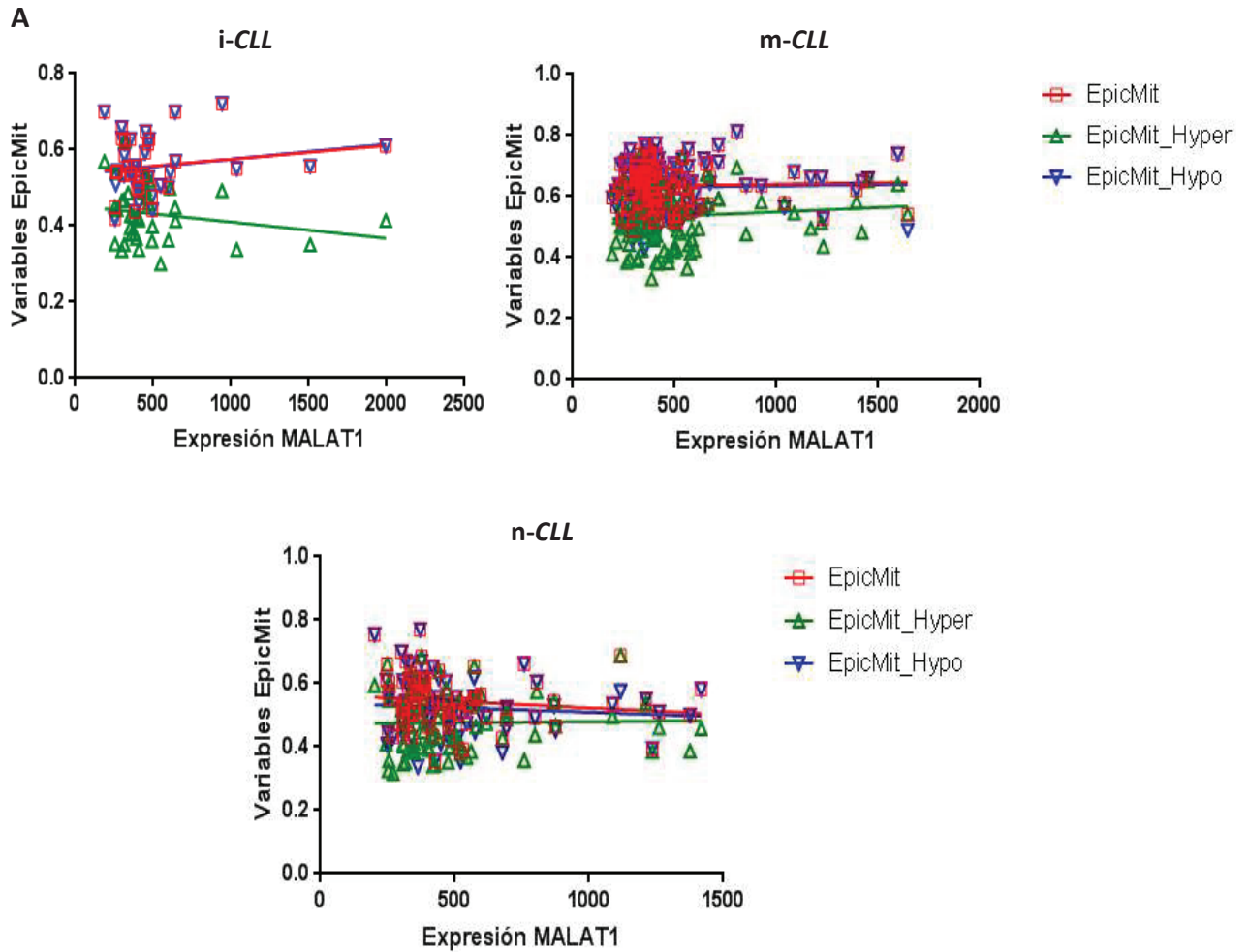
Seguidamente se evaluó la correlación global entre la expresión de *MALAT1* y las diversas variables EpiCMIT por cada subgrupo epigenético mediante diferentes métodos estadísticos (*Pearson, Spearman* y *Tau-b de Kendall*) (Tabla 6) así como la posible relación lineal entre ambos parámetros (Figura 16A). No se observó una relación significativa entre la expresión del *lncRNA* y estas variables epigenéticas y lo mismo sucedía al considerar los grupos previamente establecidos en función de la expresión de *MALAT1* (Figura 16B). Por lo tanto, y en base a estos resultados, se puede considerar que el valor pronóstico de *MALAT1* no está relacionado con los factores analizados, los cuales presentan un efecto pronóstico previamente establecido en *CLL*.

Tabla 6: Correlación *Pearson, Spearman* y *Tau-b de Kendall* y su respectivo valor de significancia, entre la expresión de *MALAT1* y las variables EpiCMIT.

<b>i-CLL</b>	<b>EpiCMIT Global</b>	<b>EpiCMIT Hyper</b>	<b>EpiCMIT Hypo</b>
<b><i>Pearson</i></b>	0,169	-0,204	0,182
<b>Valor <i>p</i></b>	0,311	0,218	0,274
<b><i>Spearman</i></b>	0,061	-0,177	0,086
<b>Valor <i>p</i></b>	0,718	0,289	0,606
<b><i>Tau-b de Kendall</i></b>	0,044	-0,127	0,067
<b>Valor <i>p</i></b>	0,697	0,263	0,555

<b>m-CLL</b>	<b>EpiCMIT Global</b>	<b>EpiCMIT Hyper</b>	<b>EpiCMIT Hypo</b>
<b><i>Pearson</i></b>	0,035	0,094	0,028
<b>Valor <i>p</i></b>	0,687	0,282	0,750
<b><i>Spearman</i></b>	0,021	0,085	0,020
<b>Valor <i>p</i></b>	0,806	0,330	0,820
<b><i>Tau-b de Kendall</i></b>	0,015	0,055	0,013
<b>Valor <i>p</i></b>	0,802	0,345	0,820

<b>n-CLL</b>	<b>EpiCMIT Global</b>	<b>EpiCMIT Hyper</b>	<b>EpiCMIT Hypo</b>
<b><i>Pearson</i></b>	-0,135	0,019	-0,089
<b>Valor <i>p</i></b>	0,208	0,857	0,409
<b><i>Spearman</i></b>	-0,195	0,046	-0,131
<b>Valor <i>p</i></b>	0,068	0,669	0,222
<b><i>Tau-b de Kendall</i></b>	-0,127	0,032	-0,082
<b>Valor <i>p</i></b>	0,079	0,655	0,254



	<i>i-CLL</i>		<i>m-CLL</i>		<i>n-CLL</i>	
	Valor <i>p</i>	R <sup>2</sup>	Valor <i>p</i>	R <sup>2</sup>	Valor <i>p</i>	R <sup>2</sup>
EpiCMIT Global	0,311	0,028	0,687	0,001	0,208	0,018
EpiCMIT Hyper	0,218	0,042	0,282	0,009	0,857	<0,001
EpiCMIT Hypo	0,274	0,033	0,750	0,001	0,409	0,008

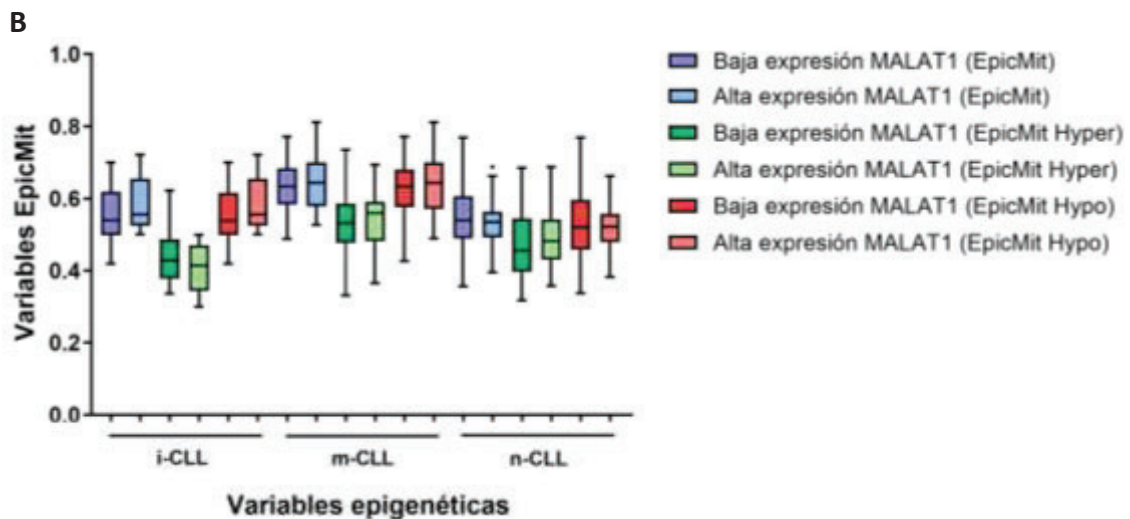


Figura 16: Correlación lineal entre la expresión de *MALAT1* y las variables EpiCMIT y su correspondiente valor *p* y R<sup>2</sup> (A). Distribución de los valores de las categorías EpiCMIT en función del grupo de expresión de *MALAT1* por cada grupo epigenético (B).

Para descartar que los resultados obtenidos pudieran estar relacionados con mutaciones en *MALAT1*, se evaluaron las aberraciones genéticas en una serie parcial de los pacientes previamente analizados. Únicamente 6 casos de los 150 con información genómica presentaban mutaciones (Tabla 7). Tres de éstas se encuentran próximas en una región que abarca menos de 150 pares de bases. No obstante, es difícil evaluar su impacto funcional ya que esta región en particular está poco conservada. Además, no parecen tener un nexo común ya que no están relacionadas con la expresión de *MALAT1* u otros parámetros. Por otra parte, existen dos casos con alteraciones en el número de copias con pérdida neutral de heterocigosidad afectando a la región 11q (Tabla 8). De esta manera, estas observaciones parecen indicar que las mutaciones observadas no afectan al comportamiento clínico de *MALAT1*.

Tabla 7: Casos de *CLL* y *MBL* con mutaciones en *MALAT1*.

Caso ID	Estatus IGHV	<i>CLL/MBL</i>	Cromosoma	Mutación ID	Posición	R	A	Expresión de <i>MALAT1</i> (RPKM)	Grupo de expresión de <i>MALAT1</i>
4	M- <i>CLL</i>	<i>CLL</i>	11	MU50278	65268291	C	T	402,89	Baja expresión
29	M- <i>CLL</i>	<i>CLL</i>	11	MU46099400	65267323	G	A	1994,79	Alta expresión
306	U- <i>CLL</i>	<i>CLL</i>	11	MU54122965	65272844	G	T	318,16	Baja expresión
477	M- <i>CLL</i>	<i>CLL</i>	11	MU52150538	65266874	T	C	352,04	Baja expresión
776	M- <i>CLL</i>	<i>CLL</i>	11	MU47469818	65267004	T	C	716,34	Alta expresión
832	M- <i>CLL</i>	<i>MBL</i>	11	MU57294312	65267021	A	AT	369,58	Baja expresión

R: Nucleótido de referencia. A: Nucleótido alterado.

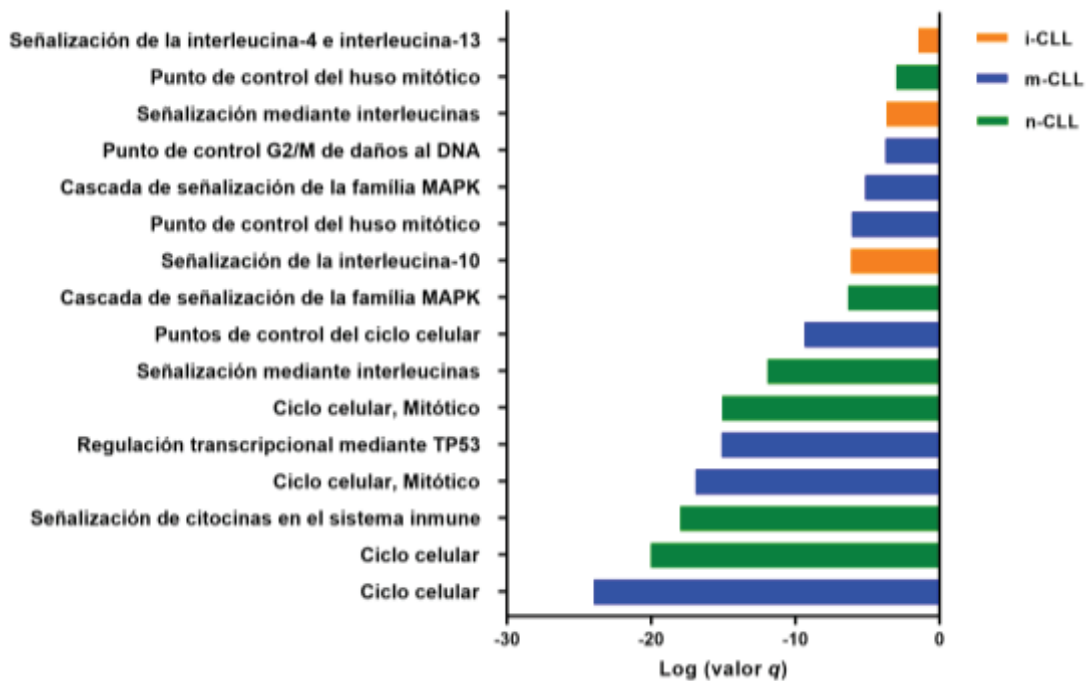
Tabla 8: Casos de *CLL* con pérdida neutral de heterocigosidad.

Caso ID	Estatus IGHV	Cromosoma	Bandas	Inicio	Final	Expresión de <i>MALAT1</i> (RPKM)	Grupo de expresión de <i>MALAT1</i>
155	U- <i>CLL</i>	11	q13.1 - q25	63739503	134946516	1118,27	Alta expresión
1533	U- <i>CLL</i>	11	q12.3 - q25	62249955	134946516	324,88	Baja expresión

#### **4.1.2. Análisis *in silico* de las vías moleculares potencialmente alteradas en *CLL* por *MALAT1* y su expresión en compartimentos anatómicos**

Para establecer la implicación de *MALAT1* en las vías oncogénicas involucradas en *CLL*, se dividieron los datos de expresión de este *lncRNA* en sangre periférica en función del grupo epigenético y se realizó un análisis de enriquecimiento de vías moleculares mediante la aplicación de la herramienta web *Metascape*. En este análisis se consideraron por separado los genes correlacionados positiva y negativamente con la expresión de *MALAT1* y sólo se tuvieron en cuenta las vías moleculares recogidas en la base de datos *Reactome*. En las Tablas suplementarias 5 y 6 se muestran las vías enriquecidas de forma significativa que se obtuvieron. Como resultados más destacados, se observa una correlación positiva con vías relacionadas con la proliferación celular, las cuales son comunes entre algunos de los subgrupos epigenéticos. También se observa un enriquecimiento positivo en vías implicadas en supervivencia y que están relacionadas con el microambiente como MAPK (Mittal et al.,

2014) o en moléculas como IL-10 o IL-4 de las que previamente se ha referido su relevancia en esta patología o su vinculación con el microambiente (Alhakeem et al, 2018; Guo, Benchang et al., 2016; Rossmann et al, 2002). De la misma manera, se realizó un análisis análogo subdividiendo los datos en función del estado mutacional de IGHV. En este caso también destaca un enriquecimiento positivo en vías relacionadas con la proliferación celular y MAPK así como con la vía PI3K, la cual está implicada en la actividad tumoral de *CLL* y en la modulación de su microambiente (Hanna et al., 2019). En la Figura 17 se observa de forma sintetizada las vías enriquecidas positivamente que se han obtenido y que han sido consideradas más relevantes. Con respecto a los genes correlacionados negativamente, éstos también se relacionarían con vías vinculadas al fenotipo tumorigénico, aunque esto sucede en menor grado. Además, estos genes estarían involucrados en vías que apoyarían el efecto pronóstico observado como, por ejemplo, aquellas relacionadas con la traducción de proteínas. Esto se basa en estudios previos que han determinado que genes vinculados a este proceso biológico y a los ribosomas se asocian con un mejor comportamiento clínico en *CLL* (Dürig et al, 2003). En las Tablas suplementarias 7 y 8 se muestra la lista completa de vías enriquecidas tanto positiva como negativamente con significancia estadística.



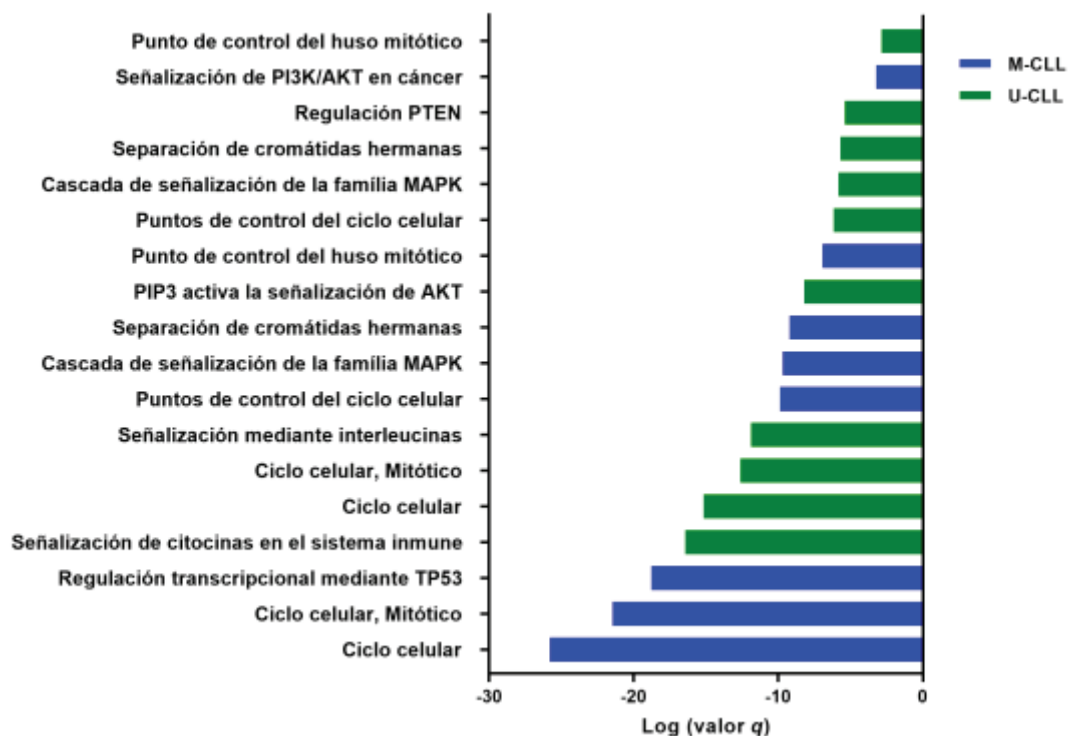


Figura 17: Vías más relevantes enriquecidas positivamente que derivan de genes correlacionados significativamente con *MALAT1* en función del subgrupo de *CLL*.

Asimismo, en estos mismos dos subgrupos de *CLL* se realizó un análisis adicional de enriquecimiento de vías de señalización mediante GSEA empleando la base de datos de firmas C2, extendida con firmas descritas con anterioridad (entre las que se incluye la de Dadashian (2019)) y que integran genes diferencialmente expresados en los ganglios linfáticos respecto a su patrón de expresión en sangre periférica. Es de especial interés que se demostró el enriquecimiento positivo estadísticamente significativo respecto a la firma genética de genes sobreexpresados en los ganglios linfáticos. Debido a que el impacto clínico de la sobreexpresión de *MALAT1* parece no tener un origen genético, estos últimos resultados apoyan la hipótesis que éste podría deberse al efecto del microambiente.

Finalmente, se examinaron datos de *microarray* obtenidos a partir del estudio GSE21029 (Herishanu et al., 2011) y, mediante un análisis de distribución apareado, se comparó la expresión de *MALAT1* en muestras de *CLL* procedentes de sangre periférica o ganglio linfático. Tal y como se observa en la Figura 18, no se obtienen diferencias significativas ( $p=0,097$ ) con respecto a la expresión del *lncRNA* en ambos tejidos.

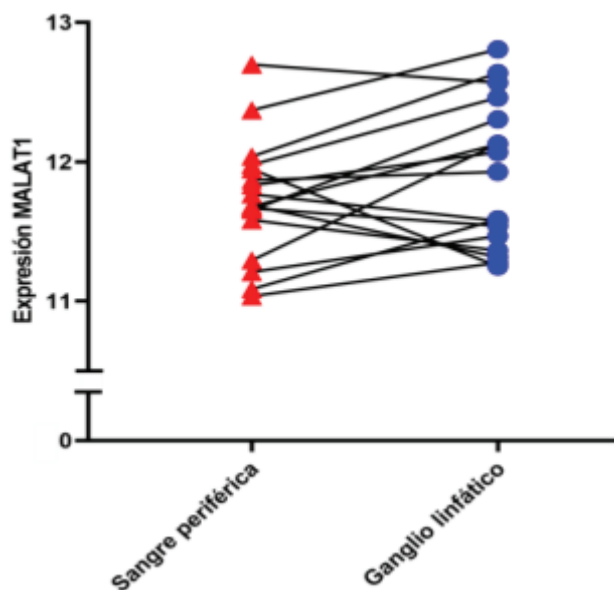
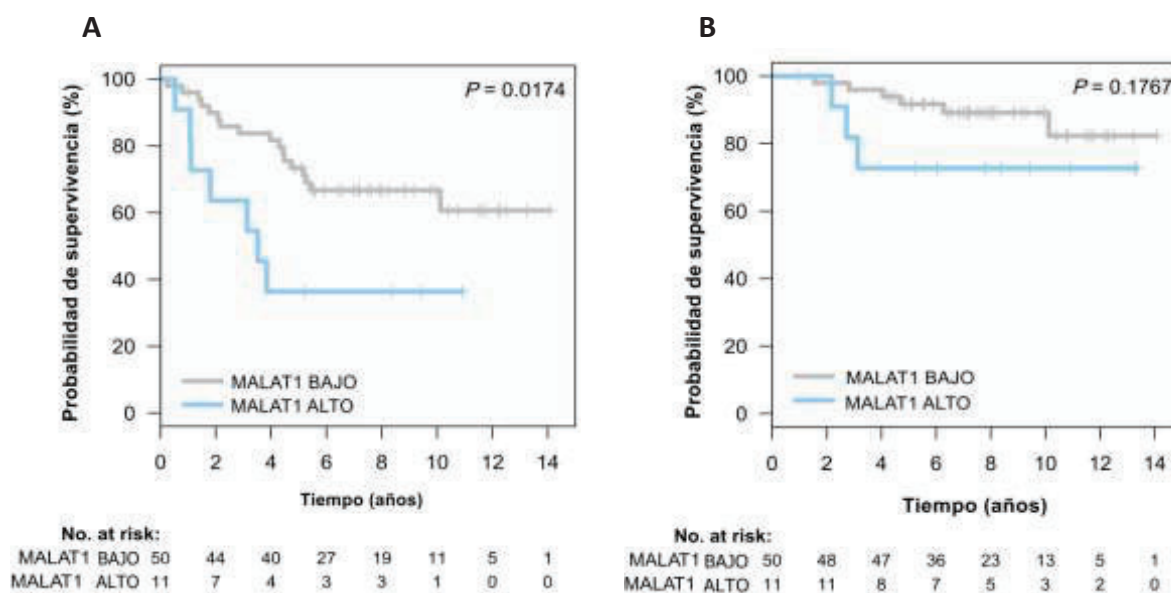


Figura 18: Diferencias de expresión de *MALAT1* entre sangre periférica y ganglio linfático en CLL.

## 4.2. Objetivo 2 - Linfoma folicular

### 4.2.1. Análisis del valor pronóstico de *MALAT1* en FL

En el caso de FL, para determinar la implicación clínica de *MALAT1* y, a partir de los resultados de expresión relativa obtenidos mediante RT-qPCR de la serie de 61 pacientes, se establecieron dos grupos en función de la expresión (alta o baja) del *lncRNA* en función del punto de corte óptimo determinado con *MaxStat*. En la Figura 19A se observa como niveles elevados de *MALAT1* se correlacionan con una *PFS* inferior. No obstante, no se observan diferencias significativas teniendo en consideración el valor de *OS* (Figura 19B) o la transformación histológica (Figura 19C). De esta manera, y tal y como sucedía con CLL, *MALAT1* está relacionado con una mayor agresividad en esta patología.



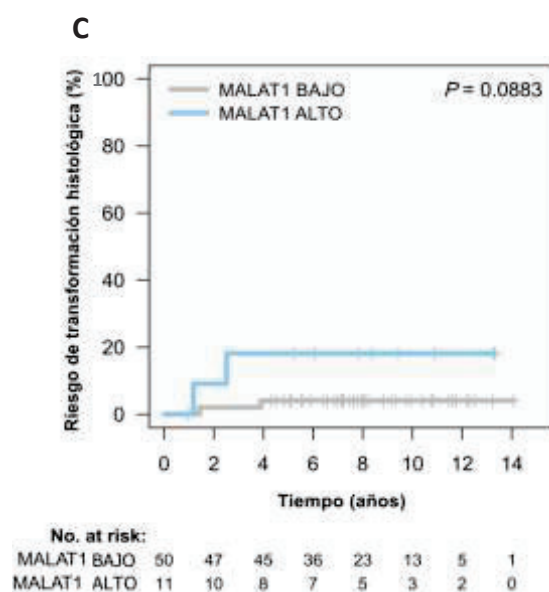


Figura 19: Curvas de *PFS* (A), *OS* (B) y transformación histológica (C) en función de la expresión de *MALAT1* en *FL*.

A continuación, se evaluó la relación entre los niveles de expresión de *MALAT1* y otros factores previamente descritos con factor pronóstico. Tal y como se observa en la Tabla 9, no existen diferencias significativas entre los subgrupos definidos en función de la expresión de este *lncRNA* y variables como Ki-67 o el índice FLIPI.

Tabla 9: Relación entre la expresión de *MALAT1* y factores con relevancia clínica en *FL*.

	Baja expresión MALAT1	Alta expresión MALAT1	Todos los pacientes	Valor <i>p</i>
Grado histológico 1-2, Nº (%)	37 (74)	9 (82)	46 (75)	0,59
Índice Ki-67 >30%, Nº (%)	28 (64)	4 (40)	32 (59)	0,17
FLIPI alto riesgo, Nº (%)	14 (29)	1 (9)	15 (25)	0,18
Respuesta completa, Nº (%)	9 (18)	5 (46)	14 (23)	0,05
<i>PFS</i> , % a 10 años (95% CI)	67 (55-82)	35 (16-76)	61 (50-75)	0,01
<i>OS</i> , % a 10 años (95% CI)	89 (81-99)	76 (55-100)	86 (78-96)	0,24
Riesgo transformación histológica, % a 10 años (95% CI)	4,1 (0,7-12,5)	16,1 (2,3-41,4)	6,7 (2,1-14,9)	0,12

CI: intervalo de confianza.

#### **4.2.2. Análisis *in silico* de las vías moleculares potencialmente alteradas en *FL* por *MALAT1***

Para determinar como *MALAT1* puede interferir en la patología de *FL*, se determinaron los genes que se correlacionan positiva y negativamente con este *lncRNA* y se analizaron las correspondientes vías enriquecidas (y pertenecientes a la base de datos *Reactome*) mediante el estudio con la herramienta web *Metascape* partiendo de los datos de GSE107367 (Pangault et al., 2010). Entre los resultados obtenidos destacan vías enriquecidas positivamente como MAPK, BCR, VEGF (el cual se ha descrito previamente asociado a un peor pronóstico en *FL*

(Labidi et al., 2010)), así como vías implicadas en la proliferación celular (Figura 20). De esta manera, en base a este estudio, y a falta de corroborarlo en modelos *in vitro*, estos resultados indicarían que *MALAT1* podría ser un factor relevante en el desarrollo de esta patología. En las Tablas suplementarias 9 y 10 se muestran todas las vías de señalización estadísticamente significativas obtenidas.

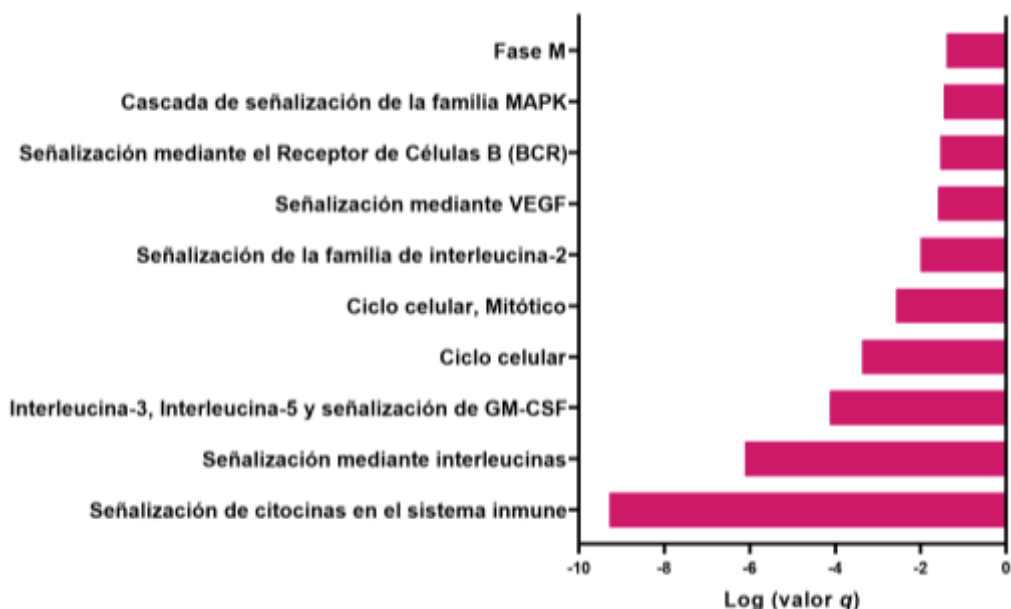


Figura 20: Vías implicadas en el ciclo celular y en la tumorigénesis derivadas de genes correlacionados positivamente con *MALAT1* en *FL*.

### **4.3. Objetivo 3 - Linfoma de células de manto**

#### **4.3.1. Análisis del valor pronóstico de *MALAT1* y *TALAM1* en *MCL***

En *MCL* se analizó el impacto clínico de la expresión de *MALAT1* y *TALAM1* en dos series independientes obtenidas a partir de los datos publicados de estudios que incluían muestras procedentes de ganglios linfáticos (GSE93291 (Scott et al., 2017)) o de sangre periférica (GSE79196 (Navarro et al., 2017)). En ambos casos y, por cada *lncRNA*, se establecieron dos grupos en función de su expresión mediante el uso de *MaxStat*. Tal y como se observa en la Figura 21 en las dos series de datos, niveles elevados tanto de *MALAT1* como de *TALAM1* están asociados con un tiempo de supervivencia mayor y, por lo tanto, con un mejor pronóstico. Es relevante que este comportamiento se observa independientemente del tipo de tejido del que derivan las muestras.

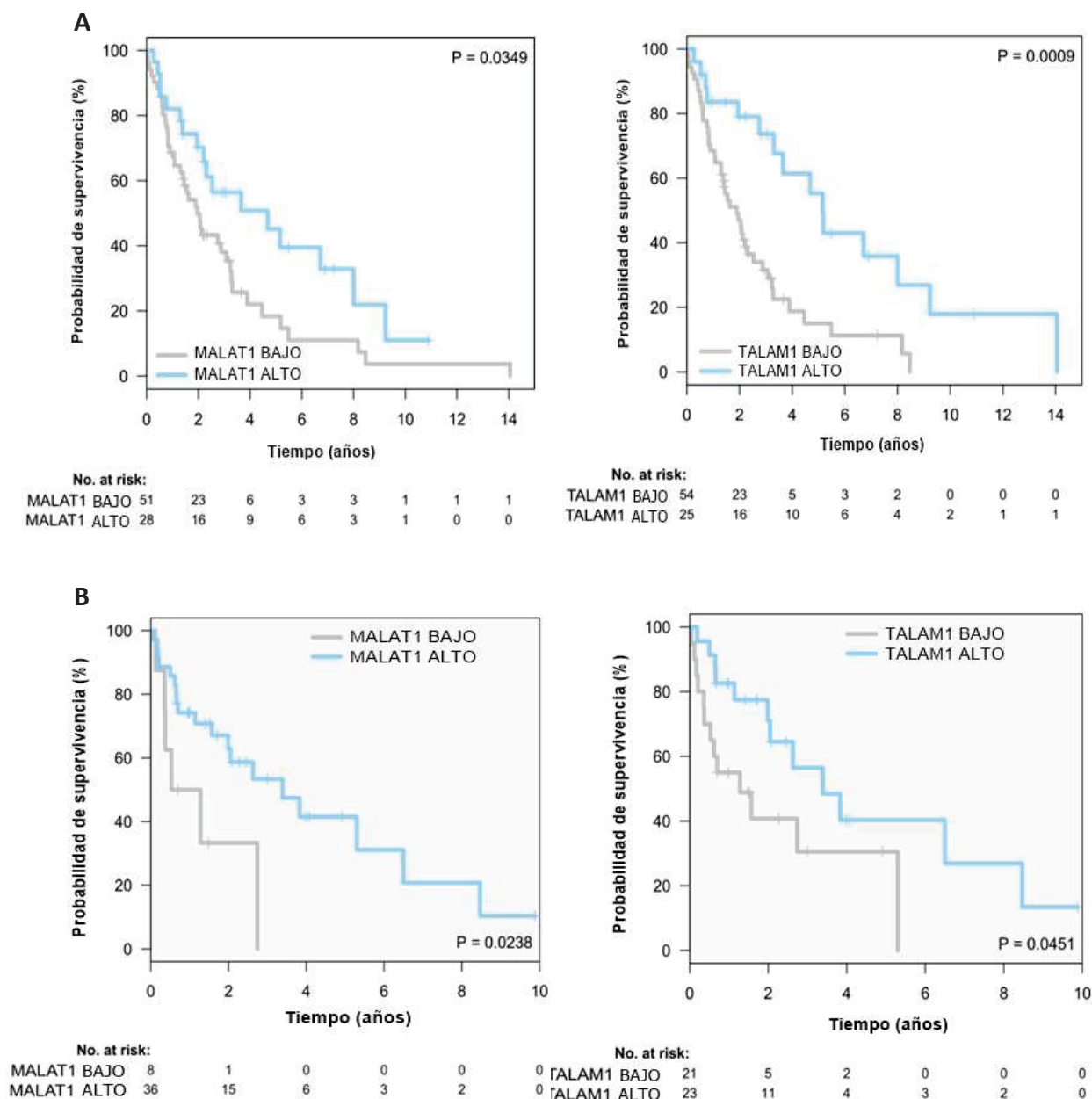


Figura 21: Curvas de OS a partir de los datos de GSE93291 (Scott et al., 2017) (A) y GSE79196 (Navarro et al., 2017) (B) en función de la expresión de *MALAT1* y *TALAM1* en *MCL*.

#### **4.3.2. Evaluación de la relación de *MALAT1* y *TALAM1* con factores pronósticos o subtipos histológicos de *MCL***

En el caso de la serie analizada previamente procedente de sangre periférica se disponía de información clínica adicional y se determinó que no existían diferencias significativas entre los niveles de expresión de *MALAT1* y *TALAM1* y otros factores pronósticos conocidos como *SOX11*, *TP53*, *CDKN2A* o alteraciones en el número de copias (Tabla 10). El mismo comportamiento se obtuvo al considerar los diferentes grados histológicos de esta patología (Figura 22). Al analizar otra serie de casos suplementarios correspondientes al estudio GSE70910 (Saba et al., 2016), que incluye tanto muestras de ganglio linfático como de sangre periférica, se observó que los niveles de los *lncRNAs* tampoco difieren significativamente (tras

el cálculo del valor de  $p$  ajustado) entre los distintos tipos de tejido de estudio o entre los diferentes grados histológicos (Figura 22).

Tabla 10: Diferencias de expresión de *MALAT1* y *TALAM1* en función de factores pronósticos en *MCL*.

Factor	Grupos comparados (N)	Valor $p$ <i>MALAT1</i>	Valor $p$ <i>TALAM1</i>
<i>SOX11</i>	<i>SOX11+</i> (N=26) / <i>SOX11-</i> (N=18)	0,244	0,210
<i>TP53</i>	<i>WT</i> (N=27) / <i>Mut_del</i> (N=14)	0,622	0,456
<i>CDKN2A</i>	<i>WT</i> (N=37) / <i>Del</i> (N=5)	0,633	0,972
Alteración número de copias	<5 (N=22) / $\geq$ 5 (N=20)	0,609	0,612

WT: *wild-type*, sin alteraciones. Mut\_del: mutación y delección. Del: delección

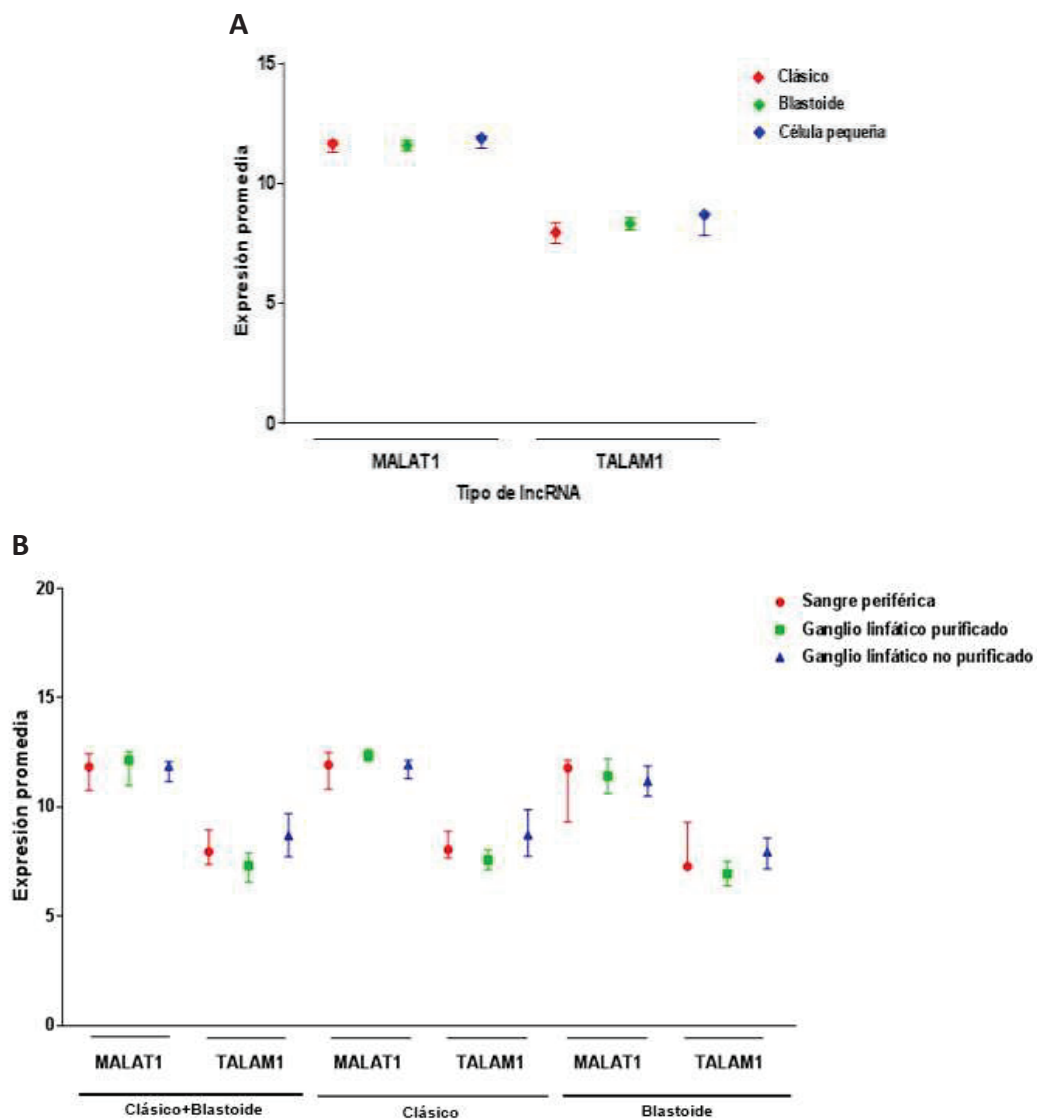


Figura 22: Diferencias de expresión de *MALAT1* y *TALAM1* en función del grado histológico en *MCL* en la serie GSE79196 (Navarro et al., 2017) (A) y GSE70910 (Saba et al., 2016) (B).

### 4.3.2. Asociación de la expresión de *MALAT1* y *TALAM1* con firmas génicas relacionadas con la proliferación celular y el BCR

Para determinar la implicación de los *lncRNAs* en la proliferación celular, se analizó la expresión de *MALAT1* y *TALAM1* en relación con la firma de proliferación MCL35 con efecto pronóstico (Scott et al., 2017). En primer lugar, se determinó el valor pronóstico de esta firma génica en la subserie de estudio (ver metodología) a partir de los datos de expresión normalizados por Z-score. Se estratificaron los pacientes en tres *clústeres* (#A, B y C) en función de su pronóstico, siendo #A el grupo más indolente y #C el más agresivo (Figura 23) y se establecieron dos grupos de genes asociados negativa (*clúster 1*) o positivamente (*clúster 2*) con la proliferación celular (Figura 24). Es destacable que se han podido establecer grupos análogos de *clústeres* en relación con el estudio original (Scott et al., 2017).

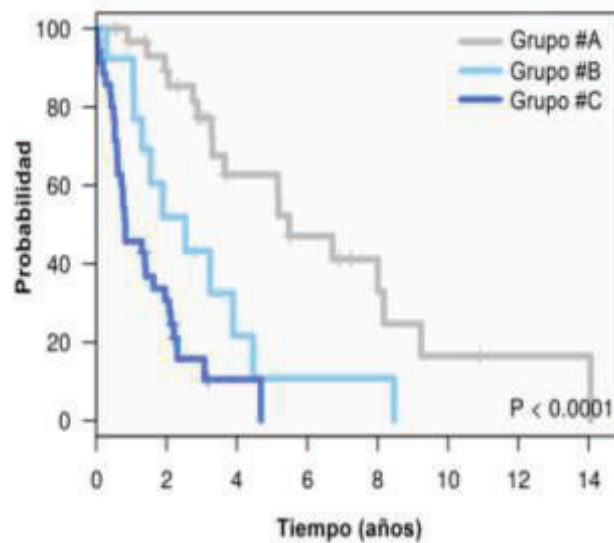


Figura 23: Curvas de OS de los grupos pronósticos establecidos en función de la firma de proliferación MCL35.

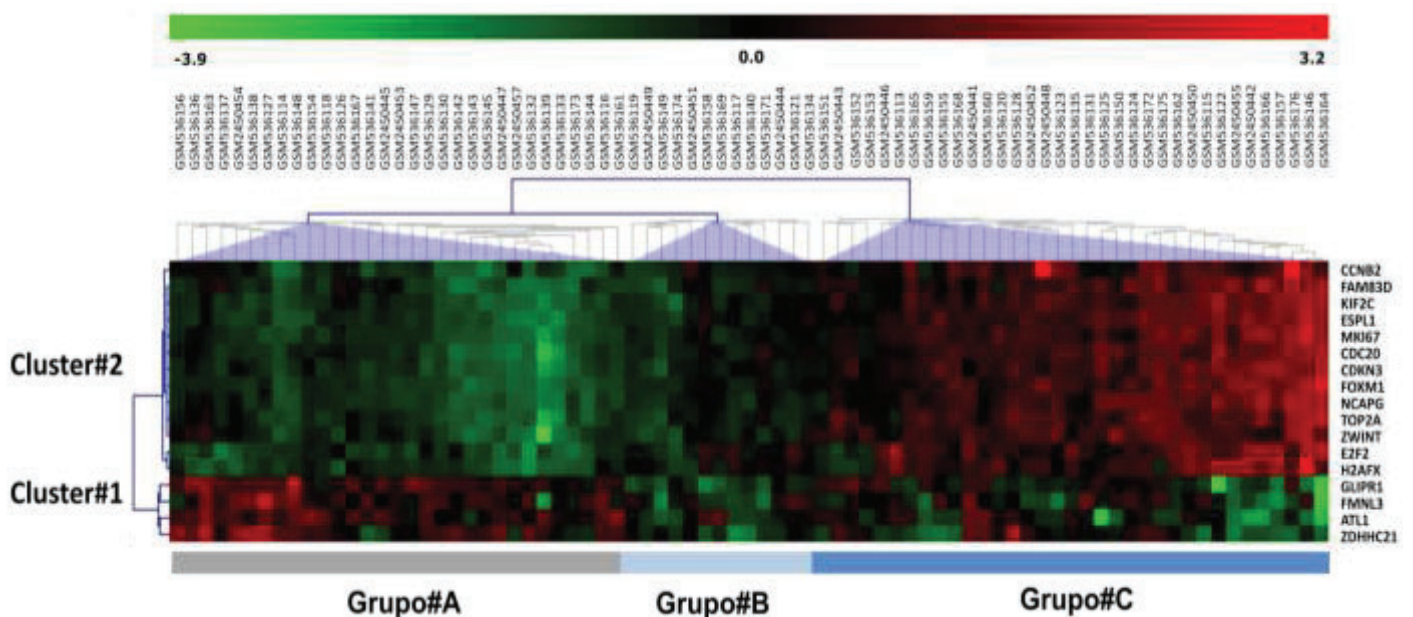


Figura 24: Grupos y *clústeres* establecidos en función de la firma de proliferación MCL35.

A continuación, se analizó la asociación lineal entre los datos de expresión de *MALAT1* y *TALAM1* y los *clústeres* de genes (promedio de los grupos de genes establecidos) (Figura 25). La expresión de los *lncRNAs* se asoció positivamente con aquellos genes relacionados con una menor proliferación. De igual manera, *TALAM1* se asocia negativamente con los genes relacionados con una mayor proliferación. No obstante, esta relación lineal no alcanza la significación estadística en el caso de *MALAT1*.

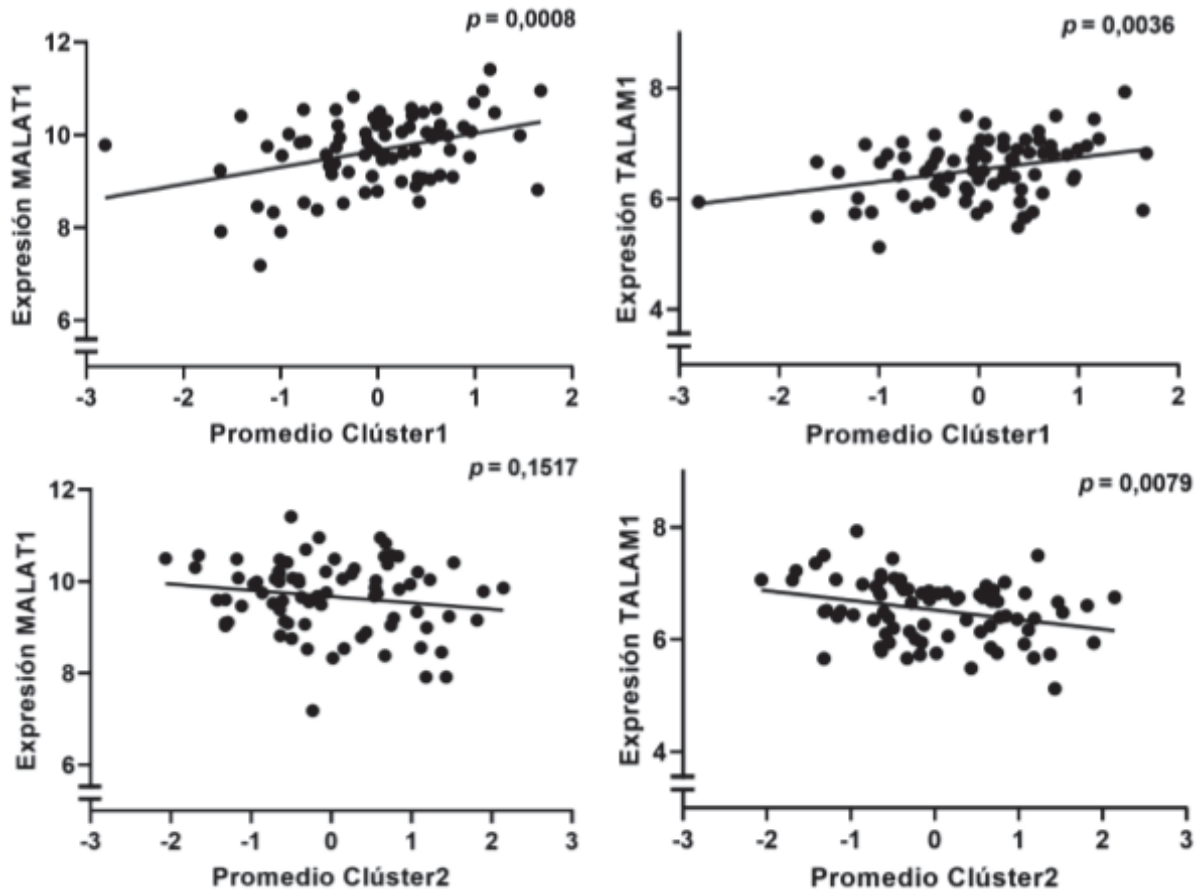


Figura 25: Relación entre la expresión de *MALAT1* y *TALAM1* y los *clústeres* 1 y 2.

Finalmente, para ahondar en la función de *MALAT1* y *TALAM1* en *MCL*, se analizó la relación entre estos *lncRNAs* y la firma de BCR previamente establecida (Saba et al., 2016). Se ha descrito que esta firma se asocia con la proliferación y con un peor pronóstico en *MCL*. A partir de los datos de GSE70910 (Saba et al., 2016), las muestras de sangre periférica se dividieron en función del alto (N=7) o bajo grado (N=8) de la firma de BCR y se analizó la expresión de los *lncRNAs* en estos grupos. En esta serie y, tal y como se observa en la Figura 26, las muestras con un bajo grado de la firma de BCR, presentan una mayor expresión de *MALAT1* ( $p=0,008$ ). No obstante, no se observan diferencias con respecto a *TALAM1*.

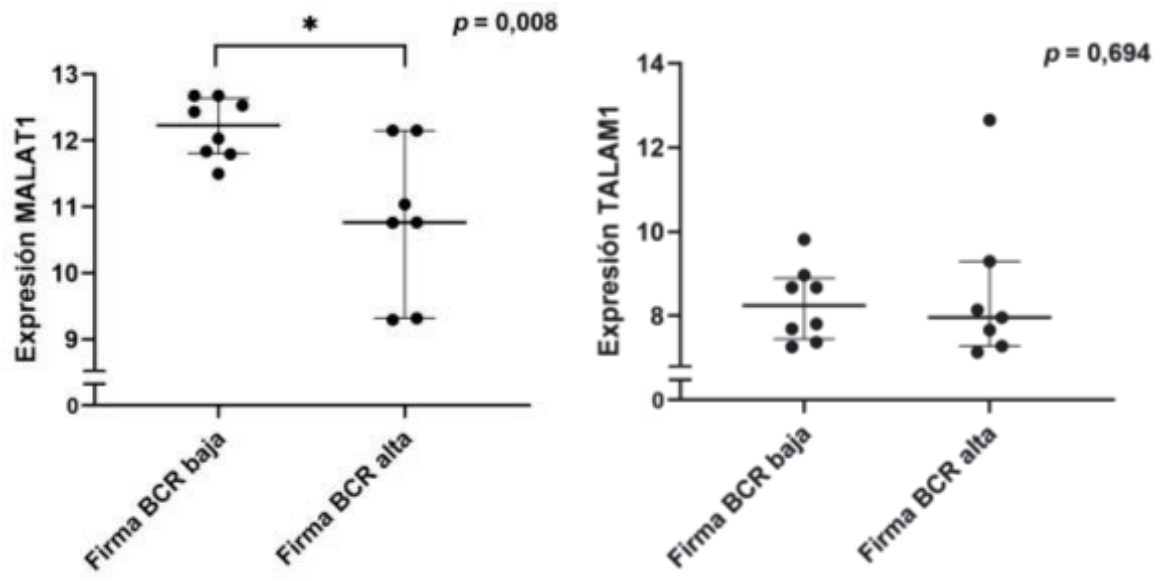


Figura 26: Expresión de *MALAT1* y *TALAM1* en función de la firma de BCR.



## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos ofrecen evidencias sobre la relevancia clínica de *MALAT1* en las neoplasias linfoides estudiadas ya que, en las series de pacientes disponibles, se ha determinado que este *lncRNA* tiene efecto pronóstico en *CLL*, *FL* y *MCL*.

En *CLL*, los niveles elevados de *MALAT1* se asocian clínicamente con parámetros de mayor agresividad, particularmente, con un *TTT* significativamente más corto de los pacientes. No obstante, no se observa una relación significativa respecto a *OS* a diferencia de estudios previos (Wang, Yumin et al., 2016). Esta disparidad podría ser debida a diferencias en el tratamiento suministrado o en el número total de casos analizados. Por otra parte, el efecto pronóstico observado en *MALAT1* se mantiene teniendo en consideración los subgrupos clínicos y moleculares en los que se clasifica esta enfermedad (estado mutacional de IGHV, grupo epigenético y grado de Binet) por lo que se podría utilizar como biomarcador pronóstico en *CLL* adicionalmente a las estratificaciones clínicas existentes, a excepción de los casos *U-CLL*, en los que no se observa una utilidad pronóstica significativa de este *lncRNA*. No obstante, este último hallazgo podría ser debido a que el grupo *U-CLL* no incluye únicamente casos *n-CLL*, sino también una pequeña proporción de *i-CLL* (N=10) y *m-CLL* (N=2), por lo que la integración de estos subgrupos (especialmente *m-CLL* que tiene un comportamiento clínico opuesto a *n-CLL*) podría alterar estadísticamente el resultado. Otra excepción se encuentra en los casos Binet A con respecto al subgrupo *i-CLL*, donde el bajo número de muestras no permite establecer un resultado definitivo. Hay que tener en consideración que el efecto pronóstico observado respecto a *MALAT1* se podría respaldar en los análisis de enriquecimiento de vías moleculares que se han realizado, en los que este *lncRNA* se correlaciona positivamente con genes involucrados en vías asociadas a la proliferación celular o implicadas en la actividad tumoral tales como MAPK o PI3K. Por otra parte, la vinculación negativa del *lncRNA* con vías asociadas a la traducción y a los ribosomas también podría contribuir al comportamiento clínico observado.

Por otro lado, el valor pronóstico de *MALAT1* en *CLL* no está relacionado con otros factores pronósticos como las aberraciones cromosómicas o el número de mutaciones en genes *drivers*, así como con la variable EpiCMIT. El valor pronóstico de *MALAT1* tampoco está relacionado con las mutaciones genéticas que afectan a la región de *MALAT1*, ya que se observan pocos casos mutados y no parece haber un nexo común entre éstos y los niveles de expresión de este *lncRNA*. Este hecho contrasta con otros tipos de tumores sólidos en los que se ha identificado la mutación de este *lncRNA* en un porcentaje más elevado de casos (Kandoth et al., 2013). De esta manera y, descartando un origen genético, la expresión de *MALAT1* podría estar modulada por otros factores como el microambiente. Esta afirmación se sustenta al considerar la relación positiva, en muestras de sangre periférica, de *MALAT1* con genes implicados en vías relacionadas con el microambiente tales como la señalización de IL-4 (Rossmann et al, 2002), así como con firmas de expresión génica previamente relacionadas con células de *CLL* obtenidas de los ganglios linfáticos en comparación con las células obtenidas de sangre periférica (Dadashian et al., 2019). Por otra parte, también se ha identificado que los niveles de *MALAT1* en *CLL* son similares en sangre y en ganglio linfático. De esta manera, estos resultados

señalarían que los niveles de *MALAT1* en sangre periférica podrían representar un marcador subrogado de la activación de las células de *CLL* en el microambiente de los ganglios linfáticos. En este sentido, la falta de correlación entre los niveles de *MALAT1* y las variables EpiCMIT podría indicar que este *lncRNA* se relaciona con el índice proliferativo inducido por el microambiente, más que con la historia proliferativa de las células de *CLL*, definida en función de las variables EpiCMIT (Duran-Ferrer et al., 2020). No obstante, aunque estas observaciones abren la puerta al uso como biomarcador en la práctica clínica de este *lncRNA*, los datos aportados son limitados. Por este motivo, se requiere un futuro estudio más amplio que permita determinar tanto la implicación del microambiente en la funcionalidad de *MALAT1* en *CLL*, como su aplicación para mejorar el manejo clínico de los pacientes con esta patología.

Respecto a *FL* se observa que, de forma similar a como sucede en *CLL*, *MALAT1* está asociado a un comportamiento más agresivo ya que una elevada expresión del *lncRNA* se relaciona con una *PFS* más corta. No obstante, en este caso la expresión de *MALAT1* no se relaciona con otros factores clínicos conocidos como, por ejemplo, el índice de proliferación Ki-67 o el índice FLIPI. Además, en base al estudio realizado, el impacto clínico de este *lncRNA* podría deberse a su correlación con genes asociados a vías de señalización que están involucradas en proliferación y en el desarrollo tumoral como MAPK, VEGF o BCR. No obstante, y debido a la heterogeneidad de esta patología y al número de casos analizados, se requiere un estudio más amplio basado en modelos celulares para poder establecer una conclusión definitiva con respecto a estos últimos resultados.

En el caso de *MCL*, al contrario de lo que sucedía en *FL* y *CLL*, *MALAT1* se asocia a un pronóstico más favorable ya que niveles elevados de este *lncRNA* están relacionados con un tiempo de supervivencia más largo. Este comportamiento, que también se obtiene con el *lncRNA* antisentido *TALAM1*, se observa independientemente del tipo de muestra (sangre periférica o ganglio linfático) del que se han obtenido los datos. El valor pronóstico de estos *lncRNAs* parece no estar relacionado con otros factores pronósticos conocidos o del subgrupo histológico en *MCL*. No obstante, debido al bajo número muestral, estos resultados deben ser corroborados en una serie independiente.

La relación entre *MALAT1* y un comportamiento clínico y biológico más indolente se ha descrito previamente en otras neoplasias como el cáncer colorectal (Kwok et al., 2018), el cáncer de mama (Kim et al., 2018), el carcinoma hepatocelular (Sonohara et al., 2017) o *DLBCL* (Wang, Yumin et al., 2016). A pesar de ello, se requieren estudios adicionales para poder establecer en qué contexto específico el efecto pronóstico habitual de *MALAT1* se ve alterado. Por el contrario y, en contraste con los resultados obtenidos en esta tesis, un estudio previo en *MCL* (Wang, X. et al., 2016) ha descrito un peor pronóstico asociado a la expresión de *MALAT1*. Estas diferencias podrían ser debidas al hecho de que en ese estudio se analizó un menor número de muestras o que la falta de información clínica y biológica aportada en esa serie enmascare una población con características particulares que no sea comparable con las cohortes estudiadas en esta tesis. No obstante, los resultados que se han obtenido a lo largo de este estudio que respaldan la relación de *MALAT1* con un mejor comportamiento clínico en *MCL* son varios. Entre éstos, se incluyen los análisis de supervivencia en series independientes en los que se ha establecido la asociación de este *lncRNA* con un mejor pronóstico. Así mismo,

el valor clínico de este *lncRNA* podría ser debido, en parte, a su relación con una menor proliferación celular, la cual es un factor que previamente se ha asociado con la agresividad en este linfoma (Hoster et al., 2016). Esto se sustenta en la relación encontrada entre *MALAT1* (y también *TALAM1*) y la firma de proliferación MCL35, de tal manera que se ha identificado una correlación positiva entre los niveles de este *lncRNA* y los genes de esa firma asociados con una baja proliferación (Scott et al., 2017). Por último y, en base a la serie estudiada, se ha establecido una relación inversa entre la expresión de *MALAT1* y una firma de genes relacionados con el BCR aplicada por Saba y colaboradores (2016) y que está asociada con una peor supervivencia global y libre de progresión. No obstante, la validación de estos resultados y de esta hipótesis requerirá la realización de estudios adicionales.

A pesar de que las diferencias pronósticas de *MALAT1* en las distintas neoplasias estudiadas podrían ser debidas a la relación del *lncRNA* con determinados genes o con vías celulares involucradas en la proliferación, sería necesario un estudio más profundo a nivel funcional para conocer exactamente como *MALAT1* incide en estas vías y provoca un comportamiento clínico diverso dependiendo de la enfermedad linfoproliferativa.

Hay que destacar que en la mayoría de los análisis en los que se han evaluado las características de *MALAT1* o *TALAM1* se observa un comportamiento análogo entre ambos *lncRNAs*. No obstante, los resultados difieren al analizar la relación de estos *lncRNAs* con la firma de proliferación MCL35 y la firma génica relacionada con el BCR. Estudios previos han determinado la existencia de un *loop* regulatorio positivo entre los dos *lncRNAs* (Zong et al., 2016) por lo que cabría esperar que el impacto clínico y biológico de estas moléculas fuese similar. Los análisis realizados en los que se han obtenido diferentes comportamientos entre ambos *lncRNAs* podrían deberse a que la baja expresión de *TALAM1*, en comparación con la de *MALAT1*, interfiera en alguno de los resultados. Otro motivo podría ser la existencia de una función desconocida de *TALAM1* en la que, bajo determinadas condiciones, su actividad fuese independiente de la de *MALAT1*. De esta manera, es necesario un estudio más amplio para tener un conocimiento exacto sobre la funcionalidad independiente de *TALAM1*, así como de la adecuación de su uso de forma individual como biomarcador en *MCL*.

En resumen, los resultados obtenidos permiten definir a *MALAT1* como un posible candidato para su uso como biomarcador pronóstico en estas enfermedades linfoproliferativas. Concretamente, en *MCL* podría ser empleado tanto en muestras de sangre periférica como de ganglio linfático. Así mismo, el hecho de que este *lncRNA* sea tan relevante en las patologías analizadas, sugiere que la implicación clínica de *MALAT1* en otros tipos de linfomas no estudiados hasta la fecha también podría ser significativa. Finalmente, estos resultados abren las puertas a estudiar la utilidad de este *lncRNA* como diana terapéutica en *CLL*, *FL* y *MCL*.



## CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en el desarrollo de esta tesis, y que se han mostrado previamente, se establecen las siguientes conclusiones:

- *MALAT1* tiene efecto pronóstico en neoplasias linfoides tales como *CLL*, *FL* y *MCL*. Concretamente, es un factor de mal pronóstico en *CLL* y *FL* y de buen pronóstico en *MCL* (tanto en muestras de sangre periférica como de ganglio linfático).
- En *CLL*, su función pronóstica no está asociada a otros factores previamente establecidos con capacidad pronóstica como el estado mutacional de IGHV, las mutaciones en genes *drivers* o las aberraciones cromosómicas, los subgrupos epigenéticos o las variables EpiCMIT.
- La agresividad de *CLL* vinculada a *MALAT1* parece no estar relacionada con las alteraciones genéticas, pero podría depender del microambiente. No obstante, se requiere un estudio adicional para confirmar esta hipótesis.
- En *MCL*, el efecto pronóstico de *MALAT1* y *TALAM1* no está condicionado por alteraciones genéticas o por el subgrupo histológico y podría ser debido, en parte, a la relación de los *lncRNAs* con genes implicados en una menor proliferación celular.
- A pesar de la modulación de *MALAT1* por parte de *TALAM1*, no siempre se obtienen resultados idénticos en ambos casos, lo que podría indicar que las funciones de estos *lncRNAs* están disociadas en determinadas condiciones. Así mismo, es necesario el desarrollo de futuros estudios para determinar si, de forma individual, *TALAM1* puede ser apropiado para ser usado como biomarcador en *MCL*.
- *MALAT1* es un candidato de interés para su uso como biomarcador pronóstico en *CLL*, *FL* y *MCL*. En concreto, en *CLL* permitiría una mejor estratificación del pronóstico favoreciendo, potencialmente, una valoración no invasiva de la respuesta de las células tumorales a la estimulación del microambiente.



## BIBLIOGRAFÍA

- Abbasi-Kolli, M., Sadri Nahand, J., Kiani, S. J., Khanaliha, K., Khatami, A., Taghizadieh, M., Torkamani, A. R., Babakhaniyan, K. y Bokharaei-Salim, F. (2022). The expression patterns of MALAT-1, NEAT-1, THRIL, and miR-155-5p in the acute to the post-acute phase of COVID-19 disease. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 26(3), 102354. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102354>
- Aguilar-Hernandez, M. M., Blunt, M. D., Dobson, R., Yeomans, A., Thirdborough, S., Larrayoz, M., Smith, L. D., Linley, A., Strefford, J. C., Davies, A., Johnson, P. M. W., Savelyeva, N., Cragg, M. S., Forconi, F., Packham, G., Stevenson, F. K. y Steele, A. J. (2016). IL-4 enhances expression and function of surface IgM in CLL cells. *Blood*, 127(24), 3015-3025. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682906>
- Ahmad, I., Valverde, A., Naqvi, R. A. y Naqvi, A. R. (2020). Long non-coding RNAs RN7SK and GAS5 regulate macrophage polarization and innate immune responses. *Frontiers in Immunology*, 11, 604981. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604981>
- Ahmadi, A., Kaviani, S., Yaghmaie, M., Pashaiefar, H., Ahmadvand, M., Jalili, M., Alimoghaddam, K., Eslamijouybari, M. y Ghavamzadeh, A. (2018). Altered expression of MALAT1 lncRNA in chronic lymphocytic leukemia patients, correlation with cytogenetic findings. *Blood research*, 53(4), 320-324. <https://doi.org/10.5045/br.2018.53.4.320>
- Albero, R., Enjuanes, A., Demajo, S., Castellano, G., Pinyol, M., García, N., Capdevila, C., Clot, G., Suárez-Cisneros, H., Shimada, M., Karube, K., López-Guerra, M., Colomer, D., Beà, S., Martin-Subero, J. I., Campo, E. y Jares, P. (2018). Cyclin D1 overexpression induces global transcriptional downregulation in lymphoid neoplasms. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(9), 4132-4147. <https://doi.org/10.1172/JCI96520>
- Alfaifi, M., Ali Beg, M. M., Alshahrani, M. Y., Ahmad, I., Alkhatami, A. G., Joshi, P. C., Alshehri, O. M., Alamri, A. M. y Verma, A. K. (2021). Circulating long non-coding RNAs NKILA, NEAT1, MALAT1, and MIAT expression and their association in type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 9(1), e001821. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001821>
- Alhakeem, S. S., McKenna, M. K., Oben, K. Z., Noothi, S. K., Rivas, J. R., Hildebrandt, G. C., Fleischman, R. A., Rangnekar, V. M., Muthusamy, N. y Bondada, S. (2018). Chronic lymphocytic leukemia derived interleukin-10 suppresses anti-tumor immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 200(12), 4180-4189. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800241>
- Alvarez-Dominguez, J. R., Hu, W., Yuan, B., Shi, J., Park, S. S., Gromatzky, A. A., van Oudenaarden, A. y Lodish, H. F. (2014). Global discovery of erythroid long noncoding RNAs reveals novel regulators of red cell maturation. *Blood*, 123(4), 570-581. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-530683>
- Amé-Thomas, P., Le Priol, J., Yssel, H., Caron, G., Pangault, C., Jean, R., Martin, N., Marafioti, T., Gaulard, P., Lamy, T., Fest, T., Semana, G. y Tarte, K. (2012). Characterization of intratumoral follicular helper T cells in follicular lymphoma: Role in the survival of malignant B cells. *Leukemia*, 26(5), 1053-1063. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.301>
- Amodio, N., Raimondi, L., Juli, G., Stamato, M. A., Caracciolo, D., Tagliaferri, P. y Tassone, P. (2018). MALAT1: A druggable long non-coding RNA for targeted anti-cancer approaches. *Journal of Hematology & Oncology*, 11(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0606-4>
- Andric, V., Nevers, A., Hazra, D., Auxilien, S., Menant, A., Graille, M., Palancade, B. y Rougemaille, M. (2021). A scaffold lncRNA shapes the mitosis to meiosis switch. *Nature Communications*, 12(1), 770. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21032-7>
- Arun, G., Aggarwal, D. y Spector, D. L. (2020). MALAT1 long non-coding RNA: Functional implications. *Non-Coding RNA*, 6(2), 22. <https://doi.org/10.3390/ncrna6020022>

- Assis-Mendonça, G. R., Fattori, A., Rocha, R. M., Lourenço, G. J., Delamain, M. T., Nonogaki, S., de Lima, V. C. C., Colleoni, G. W. B., de Souza, C. A., Soares, F. A., Lima, C. S. P. y Vassallo, J. (2021). Single nucleotide variants in immune-response genes and the tumor microenvironment composition predict progression of mantle cell lymphoma. *BMC Cancer*, *21*, 209. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07891-9>
- Attia, H. R., Ibrahim, M. H., El-Aziz, S. H. A., Hassan, N. M., Osman, R. A., Hagag, H. A., Yassa, M. E., Abdelrahman, A. H., Salama, I. I. y Sobeih, M. E. (2020). ITGA4 gene methylation status in chronic lymphocytic leukemia. *Future Science OA*, *6*(7), FSO583. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0034>
- Bagacean, C., Tempescul, A., Le Dantec, C., Bordron, A., Mohr, A., Saad, H., Olivier, V., Zdrenghea, M., Cristea, V., Cartron, P.-F., Douet-Guilbert, N., Berthou, C. y Renaudineau, Y. (2017). Alterations in DNA methylation/demethylation intermediates predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*, *8*(39), 65699-65716. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20081>
- Bai, L., Wang, A., Zhang, Y., Xu, X. y Zhang, X. (2018). Knockdown of MALAT1 enhances chemosensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin through inhibiting the Notch1 signaling pathway. *Experimental Cell Research*, *366*(2), 161-171. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.03.014>
- Balas, M. M. y Johnson, A. M. (2018). Exploring the mechanisms behind long noncoding RNAs and cancer. *Non-coding RNA Research*, *3*(3), 108-117. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2018.03.001>
- Baliakas, P., Hadzidimitriou, A., Sutton, L.-A., Minga, E., Agathangelidis, A., Nichelatti, M., Tsanousa, A., Scarfò, L., Davis, Z., Yan, X.-J., Shanafelt, T., Plevova, K., Sandberg, Y., Vojdeman, F. J., Boudjogra, M., Tzenou, T., Chatzouli, M., Chu, C. C., Veronese, S., ... Stamatopoulos, K. (2014). Clinical effect of stereotyped B-cell receptor immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia: A retrospective multicentre study. *The Lancet. Haematology*, *1*(2), e74-84. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)00005-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)00005-2)
- Balsas, P., Palomero, J., Eguileor, Á., Rodríguez, M. L., Vegliante, M. C., Planas-Rigol, E., Sureda-Gómez, M., Cid, M. C., Campo, E. y Amador, V. (2017). SOX11 promotes tumor protective microenvironment interactions through CXCR4 and FAK regulation in mantle cell lymphoma. *Blood*, *130*(4), 501-513. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-776740>
- Balsas, P., Veloza, L., Clot, G., Sureda-Gómez, M., Rodríguez, M.-L., 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. y Amador, V. (2021). SOX11, CD70, and Treg cells configure the tumor-immune microenvironment of aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*, *138*(22), 2202-2215. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010527>
- Barrow, T. M., Doo, N. W., Milne, R. L., Giles, G. G., Willmore, E., Strathdee, G. y Byun, H.-M. (2020). Analysis of retrotransposon subfamily DNA methylation reveals novel early epigenetic changes in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, *106*(1), 98-110. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.228478>
- Beà, S. y Amador, V. (2017). Role of SOX11 and genetic events cooperating with cyclin D1 in mantle cell lymphoma. *Current Oncology Reports*, *19*(6), 43. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0598-1>
- Beà, S., Valdés-Mas, R., Navarro, A., Salaverria, I., Martín-García, D., Jares, P., Giné, E., Pinyol, M., Royo, C., Nadeu, F., Conde, L., Juan, M., Clot, G., Vizán, P., Di Croce, L., Puente, D. A., López-Guerra, M., Moros, A., Roue, G., ... Campo, E. (2013). Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(45), 18250-18255. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314608110>
- Beekman, R., Chapaprieta, V., Russiñol, N., Vilarrasa-Blasi, R., Verdaguer-Dot, N., Martens, J. H. A., Duran-Ferrer, M., Kulis, M., Serra, F., Javierre, B. M., Wingett, S. W., Clot, G., Queirós, A. C., Castellano, G., Blanc, J., Gut, M., Merkel, A., Heath, S., Vlasova, A., ... Martin-Subero, J. I. (2018). The reference epigenome and regulatory chromatin landscape of chronic lymphocytic leukemia. *Nature medicine*, *24*(6), 868-880. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0028-4>

- Bian, B., Li, L., Ke, X., Chen, H., Liu, Y., Zheng, N., Zheng, Y., Ma, Y., Zhou, Y., Yang, J., Xiao, L. y Shen, L. (2022). Urinary exosomal long non-coding RNAs as noninvasive biomarkers for diagnosis of bladder cancer by RNA sequencing. *Frontiers in Oncology*, 12, 976329. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.976329>
- Body, S., Esteve-Arenys, A., Miloudi, H., Recasens-Zorzo, C., Tchakarska, G., Moros, A., Bustany, S., Vidal-Crespo, A., Rodriguez, V., Lavigne, R., Com, E., Casanova, I., Mangues, R., Weigert, O., Sanjuan-Pla, A., Menéndez, P., Marcq, B., Picquenot, J.-M., Pérez-Galán, P., ... Sola, B. (2017). Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells. *Scientific Reports*, 7(1), 13946. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14222-1>
- Boissard, F., Tosolini, M., Ligat, L., Quillet-Mary, A., Lopez, F., Fournié, J.-J., Ysebaert, L. y Poupot, M. (2016). Nurse-like cells promote CLL survival through LFA-3/CD2 interactions. *Oncotarget*, 8(32), 52225-52236. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13660>
- Bosch, F. y Dalla-Favera, R. (2019). Chronic lymphocytic leukaemia: From genetics to treatment. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 16(11), 684-701. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0239-8>
- Boyle, E. M., Walker, B. A., Wardell, C., Leleu, X., Davies, F. y Morgan, G. (2014). B-cell malignancies: capture-sequencing strategies for identification of gene rearrangements and translocations into immunoglobulin gene loci. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*, 4, 107-119. <https://doi.org/10.2147/BLCTT.S51503>
- Brieghel, C., Cunha-Bang, C., Yde, C. W., Schmidt, A. Y., Kinalis, S., Nadeu, F., Andersen, M. A., Jacobsen, L. O., Andersen, M. K., Pedersen, L. B., Delgado, J., Baumann, T., Mattsson, M., Mansouri, L., Rosenquist, R., Campo, E., Nielsen, F. C. y Niemann, C. U. (2020). The number of signaling pathways altered by driver mutations in chronic lymphocytic leukemia impacts disease outcome. *Clinical Cancer Research*, 26(6), 1507-1515. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4158>
- Brisou, G., Zala, M., Gil, L., Pagano, G., Bru, A., Cervera-Marzal, I., Potier, D., Nin, S., Chasson, L., Laprie, C., Huet, S., Salles, G., Milpied, P., Nadel, B. y Roulland, S. (2018). Desynchronization of the germinal center dynamics and remodeling of the tumor microenvironment characterize KMT2D-driven lymphomagenesis. *Blood*, 132(Supplement 1), 670-670. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116617>
- Cai, B. [Benzhi], Ma, W., Ding, F., Zhang, L., Huang, Q., Wang, X., Hua, B., Xu, J., Li, J., Bi, C., Guo, S., Yang, F., Han, Z., Li, Y., Yan, G., Yu, Y., Bao, Z., Yu, M., Li, F., ... Yang, B. (2018). The long noncoding RNA CAREL controls cardiac regeneration. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(5), 534-550. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.085>
- Cai, B. [Bolin], Ma, M., Zhang, J., Kong, S., Zhou, Z., Li, Z., Abdalla, B. A., Xu, H., Zhang, X., Lawal, R. A. y Nie, Q. (2022). Long noncoding RNA ZFP36L2-AS functions as a metabolic modulator to regulate muscle development. *Cell Death & Disease*, 13(4), 389. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04772-2>
- Cai, H., Li, M., Jian, W., Song, C., Huang, Y., Lan, X., Lei, C. y Chen, H. (2020). A novel lncRNA BADLNCR1 inhibits bovine adipogenesis by repressing GLRX5 expression. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(13), 7175-7186. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15181>
- Cai, Q., Wang, S., Jin, L., Weng, M., Zhou, D., Wang, J., Tang, Z. y Quan, Z. (2019). Long non-coding RNA GBCDRlnc1 induces chemoresistance of gallbladder cancer cells by activating autophagy. *Molecular Cancer*, 18(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1016-0>
- Cai, R., Zhang, Q., Wang, Y., Yong, W., Zhao, R. y Pang, W. (2021). Lnc-ORA interacts with microRNA-532-3p and IGF2BP2 to inhibit skeletal muscle myogenesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 296, 100376. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100376>
- Cai, X. [Xianyi], Liu, Y., Yang, W., Xia, Y., Yang, C., Yang, S. y Liu, X. (2016). Long noncoding RNA MALAT1 as a potential therapeutic target in osteosarcoma. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 34(6), 932-941. <https://doi.org/10.1002/jor.23105>

- Cai, X. [Xiaodong], Long, L., Zeng, C., Ni, G., Meng, Y., Guo, Q., Chen, Z. y Li, Z. (2020). LncRNA ILF3-AS1 mediated the occurrence of epilepsy through suppressing hippocampal miR-212 expression. *Aging*, *12*(9), 8413-8422. <https://doi.org/10.18632/aging.103148>
- Calissano, C., Damle, R. N., Marsilio, S., Yan, X.-J., Yancopoulos, S., Hayes, G., Emson, C., Murphy, E. J., Hellerstein, M. K., Sison, C., Kaufman, M. S., Kolitz, J. E., Allen, S. L., Rai, K. R., Ivanovic, I., Dozmorov, I. M., Roa, S., Scharff, M. D., Li, W. y Chiorazzi, N. (2011). Intraclonal complexity in chronic lymphocytic leukemia: fractions enriched in recently born/divided and older/quiescent cells. *Molecular Medicine*, *17*(11-12), 1374-1382. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00360>
- Cao, X., Zhao, R., Chen, Q., Zhao, Y., Zhang, B., Zhang, Y., Yu, J., Han, G., Cao, W., Li, J. y Chen, X. (2015). MALAT1 might be a predictive marker of poor prognosis in patients who underwent radical resection of middle thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers*, *15*(6), 717-723. <https://doi.org/10.3233/CBM-150513>
- Carbonnelle-Puscian, A., Copie-Bergman, C., Baia, M., Martin-Garcia, N., Allory, Y., Haioun, C., Crémades, A., Abd-Alsamad, I., Farcet, J.-P., Gaulard, P., Castellano, F. y Molinier-Frenkel, V. (2009). The novel immunosuppressive enzyme IL4I1 is expressed by neoplastic cells of several B-cell lymphomas and by tumor-associated macrophages. *Leukemia*, *23*(5), 952-960. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.380>
- Chang, J., Xu, W., Du, X. y Hou, J. (2018). MALAT1 silencing suppresses prostate cancer progression by upregulating miR-1 and downregulating KRAS. *OncoTargets and therapy*, *11*, 3461-3473. <https://doi.org/10.2147/OTT.S164131>
- Chao, T.-C., Zhang, Q., Li, Z., Tiwari, S. K., Qin, Y., Yau, E., Sanchez, A., Singh, G., Chang, K., Kaul, M., Karris, M. A. Y. y Rana, T. M. (2019). The long noncoding RNA HEAL regulates HIV-1 replication through epigenetic regulation of the HIV-1 promoter. *MBio*, *10*(5), e02016-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02016-19>
- Chen, C., Zhang, S., Wei, Y. y Sun, X. (2022). LncRNA RMST regulates neuronal apoptosis and inflammatory response via sponging miR-150-5p in Parkinson's disease. *Neuroimmunomodulation*, *29*(1), 55-62. <https://doi.org/10.1159/000518212>
- Chen, J. [Jiantao], Cui, X., Shi, C., Chen, L., Yang, L., Pang, L., Zhang, J., Guo, X., Wang, J. y Ji, C. (2015). Differential lncRNA expression profiles in brown and white adipose tissues. *Molecular Genetics and Genomics: MGG*, *290*(2), 699-707. <https://doi.org/10.1007/s00438-014-0954-x>
- Chen, J. [Jingshu], Ke, S., Zhong, L., Wu, J., Tseng, A., Morpurgo, B., Golovko, A., Wang, G., Cai, J. J., Ma, X., Li, D. y Tian, Y. (2018). Long noncoding RNA MALAT1 regulates generation of reactive oxygen species and the insulin responses in male mice. *Biochemical Pharmacology*, *152*, 94-103. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.03.019>
- Chen, M., Xia, Z., Chen, C., Hu, W. y Yuan, Y. (2018). LncRNA MALAT1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition of esophageal cancer through Ezh2-Notch1 signaling pathway. *Anti-Cancer Drugs*, *29*(8), 767-773. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000645>
- Chen, Q., Su, Y., He, X., Zhao, W., Wu, C., Zhang, W., Si, X., Dong, B., Zhao, L., Gao, Y., Yang, X., Chen, J., Lu, J., Qiao, X. y Zhang, Y. (2016). Plasma long non-coding RNA MALAT1 is associated with distant metastasis in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncology Letters*, *12*(2), 1361-1366. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4800>
- Chen, W. [Wei], Xu, X.-K., Li, J.-L., Kong, K.-K., Li, H., Chen, C., He, J., Wang, F., Li, P., Ge, X.-S. y Li, F.-C. (2017). MALAT1 is a prognostic factor in glioblastoma multiforme and induces chemoresistance to temozolomide through suppressing miR-203 and promoting thymidylate synthase expression. *Oncotarget*, *8*(14), 22783-22799. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15199>
- Chen, W. [Wenyu], Tan, X., Yang, Q., Fang, Z. y Xu, Y. (2022). MALAT1 enhances gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer cells by directly affecting miR-27a-5p/PBOV1 axis. *Cellular Signalling*, *94*, 110326. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110326>

- Chen, X., He, L., Zhao, Y., Li, Y., Zhang, S., Sun, K., So, K., Chen, F., Zhou, L., Lu, L., Wang, L., Zhu, X., Bao, X., Esteban, M. A., Nakagawa, S., Prasanth, K. V., Wu, Z., Sun, H. y Wang, H. (2017). Malat1 regulates myogenic differentiation and muscle regeneration through modulating MyoD transcriptional activity. *Cell Discovery*, 3, 17002. <https://doi.org/10.1038/celldisc.2017.2>
- Chen, Y. [Yong], Huang, W., Sun, W., Zheng, B., Wang, C., Luo, Z., Wang, J. y Yan, W. (2018). LncRNA MALAT1 promotes cancer metastasis in osteosarcoma via activation of the PI3K-Akt signaling pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 51(3), 1313-1326. <https://doi.org/10.1159/000495550>
- Chen, Y. [Yun], Chen, L., Yu, J., Ghia, E. M., Choi, M. Y., Zhang, L., Zhang, S., Sanchez-Lopez, E., Widhopf, G. F., Messer, K., Rassenti, L. Z., Jamieson, C. y Kipps, T. J. (2019). Cirmtuzumab blocks Wnt5a/ROR1 stimulation of NF- $\kappa$ B to repress autocrine STAT3 activation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 134(13), 1084-1094. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001366>
- Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E. y Lister, T. A. (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*, 32(27), 3059-3067. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
- Chevrier, S., Levine, J. H., Zanotelli, V. R. T., Silina, K., Schulz, D., Bacac, M., Ries, C. H., Ailles, L., Jewett, M. A. S., Moch, H., van den Broek, M., Beisel, C., Stadler, M. B., Gedye, C., Reis, B., Pe'er, D. y Bodenmiller, B. (2017). An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma. *Cell*, 169(4), 736-749.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.016>
- Cui, H., Banerjee, S., Guo, S., Xie, N., Ge, J., Jiang, D., Zörnig, M., Thannickal, V. J. y Liu, G. (2019). Long noncoding RNA Malat1 regulates differential activation of macrophages and response to lung injury. *JCI Insight*, 4(4), e124522. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124522>
- Dada, R. (2019). Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *European Journal of Haematology*, 103(3), 152-163. <https://doi.org/10.1111/ejh.13271>
- Dadashian, E. L., McAuley, E. M., Liu, D., Shaffer, A. L., Young, R. M., Iyer, J. R., Kruhlak, M. J., Staudt, L. M., Wiestner, A. y Herman, S. E. M. (2019). TLR signaling is activated in lymph-node resident CLL cells and is only partially inhibited by ibrutinib. *Cancer research*, 79(2), 360-371. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0781>
- Dai, Q., Zhang, T. y Li, C. (2020). LncRNA MALAT1 regulates the cell proliferation and cisplatin resistance in gastric cancer via PI3K/AKT pathway. *Cancer Management and Research*, 12, 1929-1939. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S243796>
- De Matteis, S., Molinari, C., Abbati, G., Rossi, T., Napolitano, R., Ghetti, M., Di Rorà, A. G. L., Musuraca, G., Lucchesi, A., Rigolin, G. M., Cuneo, A., Calistri, D., Fattori, P. P., Bonafè, M. y Martinelli, G. (2018). Immunosuppressive Treg cells acquire the phenotype of effector-T cells in chronic lymphocytic leukemia patients. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 172. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1545-0>
- Delfau-Larue, M.-H., Klapper, W., Berger, F., Jardin, F., Briere, J., Salles, G., Casasnovas, O., Feugier, P., Haioun, C., Ribrag, V., Thieblemont, C., Unterhalt, M., Dreyling, M., Macintyre, E., Pott, C., Hermine, O., Hoster, E. y European Mantle Cell Lymphoma Network. (2015). High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*, 126(5), 604-611. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-628792>
- Delgado, J., Nadeu, F., Colomer, D. y Campo, E. (2020). Chronic lymphocytic leukemia: From molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*, 105(9), 2205-2217. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236000>
- Demajo, S., Albero, R., Clot, G., Castellano, G., Navarro, A., Capdevila, C., Enjuanes, A., Nadeu, F., Giné, E., Pinyol, M., Jaffe, E. S., Ott, G., Staudt, L. M., Rosenwald, A., Scott, D. W., Rimsza, L. M., López-Guillermo, A., Beà, S., Campo, E. y Jares, P. (2021). A cyclin D1-dependent transcriptional program predicts clinical outcome in

- mantle cell lymphoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 27(1), 213-225. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2868>
- Ding, H., Wang, F., Shi, X., Ma, H., Du, Y., Hou, L. y Xing, N. (2020). LncRNA MALAT1 induces the dysfunction of  $\beta$  cells via reducing the histone acetylation of the PDX-1 promoter in type 1 diabetes. *Experimental and Molecular Pathology*, 114, 104432. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104432>
- Dobaño-López, C., Araujo-Ayala, F., Serrat, N., Valero, J. G. y Pérez-Galán, P. (2021). Follicular lymphoma microenvironment: An intricate network ready for therapeutic intervention. *Cancers*, 13(4), 641. <https://doi.org/10.3390/cancers13040641>
- Döhner, H., Stilgenbauer, S., Benner, A., Leupolt, E., Kröber, A., Bullinger, L., Döhner, K., Bentz, M. y Lichter, P. (2000). Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 343(26), 1910-1916. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432602>
- Dong, Y., Liang, G., Yuan, B., Yang, C., Gao, R. y Zhou, X. (2015). MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by activating the PI3K/Akt pathway. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(3), 1477-1486. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2631-4>
- Dreyling, M., Klapper, W. y Rule, S. (2018). Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: Still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood*, 132(26), 2722-2729. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-737502>
- Duran-Ferrer, M., Clot, G., Nadeu, F., Beekman, R., Baumann, T., Nordlund, J., Marincevic-Zuniga, Y., Lönnerholm, G., Rivas-Delgado, A., Martin, S., Ordoñez, R., Castellano, G., Kulis, M., Queirós, A., Seung-Tae, L., Wiemels, J., Royo, R., Puiggrós, M., Lu, J., ... Martín-Subero, J. I. (2020). The proliferative history shapes the DNA methylome of B-cell tumors and predicts clinical outcome. *Nature Cancer*, 1(11), 1066-1081. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00131-2>
- Dürig, J., Nüchel, H., Hüttmann, A., Kruse, E., Hölter, T., Halfmeyer, K., Führer, A., Rudolph, R., Kalhori, N., Nusch, A., Deaglio, S., Malavasi, F., Möro, T., Klein-Hitpass, L. y Dührsen, U. (2003). Expression of ribosomal and translation-associated genes is correlated with a favorable clinical course in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 101(7), 2748-2755. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-09-2683>
- Efremov, D. G., Turkalj, S. y Laurenti, L. (2020). Mechanisms of B cell receptor activation and responses to B cell receptor inhibitors in B cell malignancies. *Cancers*, 12(6), 1396. <https://doi.org/10.3390/cancers12061396>
- Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Niemann, C. U., Kater, A. P., Gregor, M., Cymbalista, F., Buske, C., Hillmen, P., Hallek, M., Mey, U. y ESMO Guidelines Committee. (2021). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(1), 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
- Elston, L., Fegan, C., Hills, R., Hashimdeen, S. S., Walsby, E., Henley, P., Pepper, C. y Man, S. (2020). Increased frequency of CD4+ PD-1+ HLA-DR+ T cells is associated with disease progression in CLL. *British Journal of Haematology*, 188(6), 872-880. <https://doi.org/10.1111/bjh.16260>
- Enjuanes, A., Albero, R., Clot, G., Navarro, A., Beà, S., Pinyol, M., Martín-Subero, J. I., Klapper, W., Staudt, L. M., Jaffe, E. S., Rimsza, L., Brazier, R. M., Delabie, J., Cook, J. R., Tubbs, R. R., Gascoyne, R., Connors, J. M., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., ... Jares, P. (2013). Genome-wide methylation analyses identify a subset of mantle cell lymphoma with a high number of methylated CpGs and aggressive clinicopathological features. *International Journal of Cancer*, 133(12), 2852-2863. <https://doi.org/10.1002/ijc.28321>
- Epron, G., Ame-Thomas, P., Le Priol, J., Pangault, C., Dulong, J., Lamy, T., Fest, T. y Tarte, K. (2012). Monocytes and T cells cooperate to favor normal and follicular lymphoma B-cell growth: Role of IL-15 and CD40L signaling. *Leukemia*, 26(1), 139-148. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.179>

- Fan, L., Huang, X., Chen, J., Zhang, K., Gu, Y.-H., Sun, J. y Cui, S.-Y. (2020). Long noncoding RNA MALAT1 contributes to sorafenib resistance by targeting miR-140-5p/Aurora-A signaling in hepatocellular carcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 19(5), 1197-1209. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0203>
- Fan, Y. [Yourong], Yang, J., Mathioni, S. M., Yu, J., Shen, J., Yang, X., Wang, L., Zhang, Q., Cai, Z., Xu, C., Li, X., Xiao, J., Meyers, B. C. y Zhang, Q. (2016). PMS1T, producing phased small-interfering RNAs, regulates photoperiod-sensitive male sterility in rice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(52), 15144-15149. <https://doi.org/10.1073/pnas.1619159114>
- Fan, Y. [Yu], Shen, B., Tan, M., Mu, X., Qin, Y., Zhang, F. y Liu, Y. (2014). TGF- $\beta$ -induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 20(6), 1531-1541. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1455>
- Farahani, M., Treweeke, A. T., Toh, C. H., Till, K. J., Harris, R. J., Cawley, J. C., Zuzel, M. y Chen, H. (2005). Autocrine VEGF mediates the antiapoptotic effect of CD154 on CLL cells. *Leukemia*, 19(4), 524-530. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403631>
- Feng, C., Zhao, Y., Li, Y., Zhang, T., Ma, Y. y Liu, Y. (2019). LncRNA MALAT1 promotes lung cancer proliferation and gefitinib resistance by acting as a miR-200a sponge. *Archivos De Bronconeumologia*, 55(12), 627-633. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.03.026>
- Fernández, V., Salamero, O., Espinet, B., Solé, F., Royo, C., Navarro, A., Camacho, F., Beà, S., Hartmann, E., Amador, V., Hernández, L., Agostinelli, C., Sargent, R. L., Rozman, M., Aymerich, M., Colomer, D., Villamor, N., Swerdlow, S. H., Pileri, S. A., ... Campo, E. (2010). Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Research*, 70(4), 1408-1418. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3419>
- Ferrero, S., Rossi, D., Rinaldi, A., Brusca, A., Spina, V., Eskelund, C. W., Evangelista, A., Moia, R., Kwee, I., Dahl, C., Di Rocco, A., Stefoni, V., Diop, F., Favini, C., Ghione, P., Mahmoud, A. M., Schipani, M., Kolstad, A., Barbero, D., ... Gaidano, G. (2020). KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: A FIL study. *Haematologica*, 105(6), 1604-1612. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.214056>
- Fowler, N. H. (2019). *Follicular lymphoma: Current management and novel approaches*. Springer Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-26211-2>
- Freedman, A. (2018). Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*, 93(2), 296-305. <https://doi.org/10.1002/ajh.24937>
- Fujita, R., Yamamoto, T., Arimura, Y., Fujiwara, S., Tachiwana, H., Ichikawa, Y., Sakata, Y., Yang, L., Maruyama, R., Hamada, M., Nakao, M., Saitoh, N. y Kurumizaka, H. (2020). Nucleosome destabilization by nuclear non-coding RNAs. *Communications Biology*, 3(1), 60. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0784-9>
- Gao, F., Tan, Y. y Luo, H. (2020). MALAT1 is involved in type I IFNs-mediated systemic lupus erythematosus by up-regulating OAS2, OAS3, and OASL. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(5), e9292. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209292>
- Gao, K.-T. y Lian, D. (2016). Long non-coding RNA MALAT1 is an independent prognostic factor of osteosarcoma. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(17), 3561-3565.
- Ge, Q., Jia, D., Cen, D., Qi, Y., Shi, C., Li, J., Sang, L., Yang, L.-J., He, J., Lin, A., Chen, S. y Wang, L. (2021). Micropeptide ASAP encoded by LINC00467 promotes colorectal cancer progression by directly modulating ATP synthase activity. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(22), e152911. <https://doi.org/10.1172/JCI152911>
- Geng, F., Liu, W. y Yu, L. (2019). Potential role of circulating long noncoding RNA MALAT1 in predicting disease risk, severity, and patients' survival in sepsis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(8), e22968. <https://doi.org/10.1002/jcla.22968>

- Georgiadis, P., Liampa, I., Hebels, D. G., Krauskopf, J., Chatziioannou, A., Valavanis, I., de Kok, T., Kleinjans, J., Bergdahl, I. A., Melin, B., Spaeth, F., Palli, D., Vermeulen, R., Vlaanderen, J., Chadeau-Hyam, M., Vineis, P., Kyrtopoulos, S. A. y EnviroGenomarkers consortium (2017). Evolving DNA methylation and gene expression markers of B-cell chronic lymphocytic leukemia are present in pre-diagnostic blood samples more than 10 years prior to diagnosis. *BMC Genomics*, *18*(1), 728. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4117-4>
- Gholami, A., Farhadi, K., Sayyadipour, F., Soleimani, M. y Saba, F. (2021). Long noncoding RNAs (lncRNAs) in human lymphomas. *Genes & Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.02.001>
- Gholipour, M., Taheri, M., Mehvari Habibabadi, J., Nazer, N., Sayad, A. y Ghafouri-Fard, S. (2021). Dysregulation of lncRNAs in autoimmune neuropathies. *Scientific Reports*, *11*(1), 16061. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95466-w>
- Gomes, C. P., Nóbrega-Pereira, S., Domingues-Silva, B., Rebelo, K., Alves-Vale, C., Marinho, S. P., Carvalho, T., Dias, S. y Bernardes de Jesus, B. (2019). An antisense transcript mediates MALAT1 response in human breast cancer. *BMC Cancer*, *19*(1), 771. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5962-0>
- Gong, X., Zhu, Y., Chang, H., Li, Y. y Ma, F. (2019). Long noncoding RNA MALAT1 promotes cardiomyocyte apoptosis after myocardial infarction via targeting miR-144-3p. *Bioscience Reports*, *39*(8), BSR20191103. <https://doi.org/10.1042/BSR20191103>
- Gu, H., Zhu, Y., Zhou, Y., Huang, T., Zhang, S., Zhao, D. y Liu, F. (2020). LncRNA MALAT1 affects Mycoplasma pneumoniae pneumonia via NF-κB regulation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *8*, 563693. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.563693>
- Gu, Y., Xiao, X. y Yang, S. (2017). LncRNA MALAT1 acts as an oncogene in multiple myeloma through sponging miR-509-5p to modulate FOXP1 expression. *Oncotarget*, *8*(60), 101984-101993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21957>
- Guilotton, F., Caron, G., Ménard, C., Pangault, C., Amé-Thomas, P., Dulong, J., De Vos, J., Rossille, D., Henry, C., Lamy, T., Fouquet, O., Fest, T. y Tarte, K. (2012). Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes. *Blood*, *119*(11), 2556-2567. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-370908>
- Gunnarsson, R., Mansouri, L., Isaksson, A., Göransson, H., Cahill, N., Jansson, M., Rasmussen, M., Lundin, J., Norin, S., Buhl, A. M., Smedby, K. E., Hjalgrim, H., Karlsson, K., Jurlander, J., Geisler, C., Juliusson, G. y Rosenquist, R. (2011). Array-based genomic screening at diagnosis and during follow-up in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, *96*(8), 1161-1169. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.039768>
- Guo, B. [Benchang], Zhang, L., Chiorazzi, N. y Rothstein, T. L. (2016). IL-4 rescues surface IgM expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, *128*(4), 553-562. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682997>
- Guo, B. [Binbin], Wu, S., Zhu, X., Zhang, L., Deng, J., Li, F., Wang, Y., Zhang, S., Wu, R., Lu, J. y Zhou, Y. (2020). Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression. *The EMBO Journal*, *39*(1), e102190. <https://doi.org/10.15252/embj.2019102190>
- Guo, C., Wang, X., Chen, L.-P., Li, M., Li, M., Hu, Y.-H., Ding, W.-H. y Wang, X. (2018). Long non-coding RNA MALAT1 regulates ovarian cancer cell proliferation, migration and apoptosis through Wnt/β-catenin signaling pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *22*(12), 3703-3712. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201806\\_15249](https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15249)
- Guo, D., Ma, J., Yan, L., Li, T., Li, Z., Han, X. y Shui, S. (2017). Down-regulation of lncrna MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing Beclin1-dependent autophagy by regulating Mir-30a in cerebral ischemic stroke. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, *43*(1), 182-194. <https://doi.org/10.1159/000480337>

- Guo, F., Li, Y., Liu, Y., Wang, J., Li, Y. y Li, G. (2010). Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, 42(3), 224-229. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmq008>
- Guo, L., Zhang, X., Pan, H., Li, Y., Wang, J., Li, L., Dong, Y., Du, X., Chen, J. y Guo, F. (2021). Prognostic and immunological significance of metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 among different kinds of cancers. *Bioengineered*, 12(1), 4247-4258. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1955511>
- Gutschner, T., Hämmerle, M., Eißmann, M., Hsu, J., Kim, Y., Hung, G., Revenko, A., Arun, G., Stentrup, M., Groß, M., Zörnig, M., MacLeod, A. R., Spector, D. L. y Diederichs, S. (2013). The non-coding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer research*, 73(3), 1180-1189. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2850>
- Hallek, M. (2019). Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*, 94(11), 1266-1287. <https://doi.org/10.1002/ajh.25595>
- Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., Hillmen, P., Keating, M., Montserrat, E., Chiorazzi, N., Stilgenbauer, S., Rai, K. R., Byrd, J. C., Eichhorst, B., O'Brien, S., Robak, T., Seymour, J. F. y Kipps, T. J. (2018). IwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 131(25), 2745-2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
- Han, J., Shen, L., Zhan, Z., Liu, Y., Zhang, C., Guo, R., Luo, Y., Xie, Z., Feng, Y. y Wu, G. (2021). The long noncoding RNA MALAT1 modulates adipose loss in cancer-associated cachexia by suppressing adipogenesis through PPAR- $\gamma$ . *Nutrition & Metabolism*, 18, 27. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00557-0>
- Han, Y. [Yonghua], Liu, Y., Nie, L., Gui, Y., y Cai, Z. (2013). Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*, 81(1), 209.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.08.044>
- Han, Y., Wu, Z., Wu, T., Huang, Y., Cheng, Z., Li, X., Sun, T., Xie, X., Zhou, Y. y Du, Z. (2016). Tumor-suppressive function of long noncoding RNA MALAT1 in glioma cells by downregulation of MMP2 and inactivation of ERK/MAPK signaling. *Cell Death & Disease*, 7(3), e2123. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.407>
- Handa, H., Kuroda, Y., Kimura, K., Masuda, Y., Hattori, H., Alkebsi, L., Matsumoto, M., Kasamatsu, T., Kobayashi, N., Tahara, K.-I., Takizawa, M., Koiso, H., Ishizaki, T., Shimizu, H., Yokohama, A., Tsukamoto, N., Saito, T. y Murakami, H. (2017). Long non-coding RNA MALAT1 is an inducible stress response gene associated with extramedullary spread and poor prognosis of multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 179(3), 449-460. <https://doi.org/10.1111/bjh.14882>
- Hanna, B. S., Roessner, P. M., Scheffold, A., Jebaraj, B. M. C., Demerdash, Y., Öztürk, S., Lichter, P., Stilgenbauer, S. y Seiffert, M. (2019). PI3K $\delta$  inhibition modulates regulatory and effector T-cell differentiation and function in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 33(6), 1427-1438. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0318-3>
- Hao, T., Wang, Z., Yang, J., Zhang, Y., Shang, Y. y Sun, J. (2020). MALAT1 knockdown inhibits prostate cancer progression by regulating miR-140/BIRC6 axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 123, 109666. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109666>
- Hartmann, E., Fernández, V., Moreno, V., Valls, J., Hernández, L., Bosch, F., Abrisqueta, P., Klapper, W., Dreyling, M., Hoster, E., Müller-Hermelink, H. K., Ott, G., Rosenwald, A. y Campo, E. (2008). Five-gene model to predict survival in mantle-cell lymphoma using frozen or formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(30), 4966-4972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0410>
- Haselager, M. V., Kater, A. P. y Eldering, E. (2020). Proliferative signals in chronic lymphocytic leukemia; What are we missing? *Frontiers in Oncology*, 10, 592205. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.592205>

- Herishanu, Y., Pérez-Galán, P., Liu, D., Biancotto, A., Pittaluga, S., Vire, B., Gibellini, F., Njuguna, N., Lee, E., Stennett, L., Raghavachari, N., Liu, P., McCoy, J. P., Raffeld, M., Stetler-Stevenson, M., Yuan, C., Sherry, R., Arthur, D. C., Maric, I., ... Wiestner, A. (2011). The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- $\kappa$ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, *117*(2), 563-574. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-284984>
- Herman, S. E. M., Mustafa, R. Z., Gyamfi, J. A., Pittaluga, S., Chang, S., Chang, B., Farooqui, M. y Wiestner, A. (2014). Ibrutinib inhibits BCR and NF- $\kappa$ B signaling and reduces tumor proliferation in tissue-resident cells of patients with CLL. *Blood*, *123*(21), 3286-3295. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-548610>
- Hernández, L., Beà, S., Pinyol, M., Ott, G., Katzenberger, T., Rosenwald, A., Bosch, F., López-Guillermo, A., Delabie, J., Colomer, D., Montserrat, E. y Campo, E. (2005). CDK4 and MDM2 gene alterations mainly occur in highly proliferative and aggressive mantle cell lymphomas with wild-type INK4a/ARF locus. *Cancer Research*, *65*(6), 2199-2206. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1526>
- Herndon, T. M., Chen, S.-S., Saba, N. S., Valdez, J., Emson, C., Gatmaitan, M., Tian, X., Hughes, T. E., Sun, C., Arthur, D. C., Stetler-Stevenson, M., Yuan, C. M., Niemann, C. U., Marti, G. E., Aue, G., Soto, S., Farooqui, M. Z. H., Herman, S. E. M., Chiorazzi, N. y Wiestner, A. (2017). Direct in vivo evidence for increased proliferation of CLL cells in lymph nodes compared to bone marrow and peripheral blood. *Leukemia*, *31*(6), 1340-1347. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.11>
- Hewitson, J. P., West, K. A., James, K. R., Rani, G. F., Dey, N., Romano, A., Brown, N., Teichmann, S. A., Kaye, P. M. y Lagos, D. (2020). MALAT1 suppresses immunity to infection through promoting expression of Maf and IL-10 in Th cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *204*(11), 2949-2960. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900940>
- Hill, H. A., Qi, X., Jain, P., Nomie, K., Wang, Y., Zhou, S. y Wang, M. L. (2020). Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*, *4*(13), 2927-2938. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001350>
- Hirata, H., Hinoda, Y., Shahryari, V., Deng, G., Nakajima, K., Tabatabai, Z. L., Ishii, N. y Dahiya, R. (2015). Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive renal cell carcinoma through Ezh2 and interacts with miR-205. *Cancer Research*, *75*(7), 1322-1331. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2931>
- Hoster, E., Rosenwald, A., Berger, F., Bernd, H.-W., Hartmann, S., Loddenkemper, C., Barth, T. F. E., Brousse, N., Pileri, S., Rymkiewicz, G., Kodet, R., Stilgenbauer, S., Forstpointner, R., Thieblemont, C., Hallek, M., Coiffier, B., Vehling-Kaiser, U., Bouabdallah, R., Kanz, L., ... Klapper, W. (2016). Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: Results from randomized trials of the european mantle cell lymphoma network. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *34*(12), 1386-1394. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8387>
- Hu, L., Wu, Y., Tan, D., Meng, H., Wang, K., Bai, Y. y Yang, K. (2015). Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, *34*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0123-z>
- Hu, N., Chen, L., Wang, C. y Zhao, H. (2019). MALAT1 knockdown inhibits proliferation and enhances cytarabine chemosensitivity by upregulating miR-96 in acute myeloid leukemia cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *112*, 108720. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108720>
- Hu, T.-J., Huang, H.-B., Shen, H.-B., Chen, W. y Yang, Z.-H. (2020). Role of long non-coding RNA MALAT1 in chronic obstructive pulmonary disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *20*(3), 2691-2697. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8996>
- Hu, Y., Lin, J., Fang, H., Fang, J., Li, C., Chen, W., Liu, S., Ondrejka, S., Gong, Z., Reu, F., Maciejewski, J., Yi, Q. y Zhao, J.-J. (2018). Targeting the MALAT1/PARP1/LIG3 complex induces DNA damage and apoptosis in multiple myeloma. *Leukemia*, *32*(10), 2250-2262. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0104-2>
- Huang, D., Huang, Z., Indukuri, R., Bangalore Revanna, C., Berglund, M., Guan, J., Yakimchuk, K., Damdimopoulos, A., Williams, C. y Okret, S. (2022). Estrogen receptor  $\beta$  (ESR2) transcriptome and chromatin binding in a

- mantle cell lymphoma tumor model reveal the tumor-suppressing mechanisms of estrogens. *Cancers*, 14(13), 3098. <https://doi.org/10.3390/cancers14133098>
- Huang, J., Yang, Y., Fang, F. y Liu, K. (2018). MALAT1 modulates the autophagy of retinoblastoma cell through miR-124-mediated stx17 regulation. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(5), 3853-3863. <https://doi.org/10.1002/jcb.26464>
- Huang, J.-L., Liu, W., Tian, L.-H., Chai, T.-T., Liu, Y., Zhang, F., Fu, H.-Y., Zhou, H.-R. y Shen, J.-Z. (2017). Upregulation of long non-coding RNA MALAT-1 confers poor prognosis and influences cell proliferation and apoptosis in acute monocytic leukemia. *Oncology Reports*, 38(3), 1353-1362. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5802>
- Huang, X.-J., Xia, Y., He, G.-F., Zheng, L.-L., Cai, Y.-P., Yin, Y. y Wu, Q. (2018). MALAT1 promotes angiogenesis of breast cancer. *Oncology Reports*, 40(5), 2683-2689. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6705>
- Huet, S., Sujobert, P. y Salles, G. (2018). From genetics to the clinic: A translational perspective on follicular lymphoma. *Nature Reviews. Cancer*, 18(4), 224-239. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.127>
- Huet, S., Xerri, L., Tesson, B., Mareschal, S., Taix, S., Mescam-Mancini, L., Sohier, E., Carrère, M., Lazarovici, J., Casasnovas, O., Tonon, L., Boyault, S., Hayette, S., Haioun, C., Fabiani, B., Viari, A., Jardin, F. y Salles, G. (2017). EZH2 alterations in follicular lymphoma: Biological and clinical correlations. *Blood Cancer Journal*, 7(4), e555. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.32>
- Huo, Y., Li, Q., Wang, X., Jiao, X., Zheng, J., Li, Z. y Pan, X. (2017). MALAT1 predicts poor survival in osteosarcoma patients and promotes cell metastasis through associating with EZH2. *Oncotarget*, 8(29), 46993-47006. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16551>
- Isin, M., Ozgur, E., Cetin, G., Erten, N., Aktan, M., Gezer, U. y Dalay, N. (2014). Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 431, 255-259. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.02.010>
- Jain, P. y Wang, M. (2019). Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication and management. *American Journal of Hematology*, 94(6), 710-725. <https://doi.org/10.1002/ajh.25487>
- Jares, P., Colomer, D. y Campo, E. (2012). Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(10), 3416-3423. <https://doi.org/10.1172/JCI61272>
- Ji, D.-G., Guan, L.-Y., Luo, X., Ma, F., Yang, B. y Liu, H.-Y. (2018). Inhibition of MALAT1 sensitizes liver cancer cells to 5-fluorouracil by regulating apoptosis through IKK $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 501(1), 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.116>
- Ji, P., Diederichs, S., Wang, W., Böing, S., Metzger, R., Schneider, P. M., Tidow, N., Brandt, B., Buerger, H., Bulk, E., Thomas, M., Berdel, W. E., Serve, H. y Müller-Tidow, C. (2003). MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 22(39), 8031-8041. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206928>
- Ji, Q., Zhang, L., Liu, X., Zhou, L., Wang, W., Han, Z., Sui, H., Tang, Y., Wang, Y., Liu, N., Ren, J., Hou, F. y Li, Q. (2014). Long non-coding RNA MALAT1 promotes tumour growth and metastasis in colorectal cancer through binding to SFPQ and releasing oncogene PTBP2 from SFPQ/PTBP2 complex. *British Journal of Cancer*, 111(4), 736-748. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.383>
- Jiang, Q., Liu, S., Hou, L., Guan, Y., Yang, S. y Luo, Z. (2019). The implication of lncRNA MALAT1 in promoting chemo-resistance of laryngeal squamous cell carcinoma cells. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(4), e23116. <https://doi.org/10.1002/jcla.23116>
- Jiao, F., Hu, H., Han, T., Yuan, C., Wang, L., Jin, Z., Guo, Z. y Wang, L. (2015). Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 6677-6693. <https://doi.org/10.3390/ijms16046677>

- Jiao, F., Hu, H., Yuan, C., Wang, L., Jiang, W., Jin, Z., Guo, Z. y Wang, L. (2014). Elevated expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer. *Oncology Reports*, 32(6), 2485-2492. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3518>
- Ju, C., Liu, R., Zhang, Y.-W., Zhang, Y., Zhou, R., Sun, J., Lv, X.-B., y Zhang, Z. (2019). Mesenchymal stem cell-associated lncRNA in osteogenic differentiation. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 115, 108912. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108912>
- Kandoth, C., McLellan, M. D., Vandin, F., Ye, K., Niu, B., Lu, C., Xie, M., Zhang, Q., McMichael, J. F., Wyczalkowski, M. A., Leiserson, M. D. M., Miller, C. A., Welch, J. S., Walter, M. J., Wendl, M. C., Ley, T. J., Wilson, R. K., Raphael, B. J. y Ding, L. (2013). Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 502(7471), 333-339. <https://doi.org/10.1038/nature12634>
- Katsushima, K., Natsume, A., Ohka, F., Shinjo, K., Hatanaka, A., Ichimura, N., Sato, S., Takahashi, S., Kimura, H., Totoki, Y., Shibata, T., Naito, M., Kim, H. J., Miyata, K., Kataoka, K. y Kondo, Y. (2016). Targeting the Notch-regulated non-coding RNA TUG1 for glioma treatment. *Nature Communications*, 7, 13616. <https://doi.org/10.1038/ncomms13616>
- Kaur, P. (2018). *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Humana Press, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-70603-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-70603-0_5)
- Kaur, P. (2021). Follicular lymphoma and mantle cell lymphoma: Pathobiology, diagnosis and treatment. Humana Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-49741-5>
- Kim, J., Piao, H.-L., Kim, B.-J., Yao, F., Han, Z., Wang, Y., Xiao, Z., Siverly, A. N., Lawhon, S. E., Ton, B. N., Lee, H., Zhou, Z., Gan, B., Nakagawa, S., Ellis, M. J., Liang, H., Hung, M.-C., You, M. J., Sun, Y. y Ma, L. (2018). Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis. *Nature Genetics*, 50(12), 1705-1715. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0252-3>
- Kimura, Y., Sato, K., Imamura, Y., Arakawa, F., Kiyasu, J., Takeuchi, M., Miyoshi, H., Yoshida, M., Niino, D., Sugita, Y., Morito, T., Yoshino, T., Nakamura, S. y Ohshima, K. (2011). Small cell variant of mantle cell lymphoma is an indolent lymphoma characterized by bone marrow involvement, splenomegaly, and a low Ki-67 index. *Cancer Science*, 102(9), 1734-1741. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01988.x>
- Knisbacher, B. A., Lin, Z., Hahn, C. K., Nadeu, F., Duran-Ferrer, M., Stevenson, K. E., Tausch, E., Delgado, J., Barbera-Mourelle, A., Taylor-Weiner, A., Bousquets-Muñoz, P., Diaz-Navarro, A., Dunford, A., Anand, S., Kretzmer, H., Gutierrez-Abril, J., López-Tamargo, S., Fernandes, S. M., Sun, C., ... Getz, G. (2022). Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01140-w>
- Kretzmer, H., Biran, A., Purroy, N., Lemvigh, C. K., Clement, K., Gruber, M., Gu, H., Rassenti, L., Mohammad, A. W., Lesnick, C., Slager, S. L., Braggio, E., Shanafelt, T. D., Kay, N. E., Fernandes, S. M., Brown, J. R., Wang, L., Li, S., Livak, K. J., ... Meissner, A. (2020). Preneoplastic alterations define CLL DNA methylome and persist through disease progression and therapy. *Blood Cancer Discovery*, 2(1), 54-69. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-19-0058>
- Krysiak, K., Gomez, F., White, B. S., Matlock, M., Miller, C. A., Trani, L., Fronick, C. C., Fulton, R. S., Kreisel, F., Cashen, A. F., Carson, K. R., Berrien-Elliott, M. M., Bartlett, N. L., Griffith, M., Griffith, O. L. y Fehniger, T. A. (2017). Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma. *Blood*, 129(4), 473-483. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-729954>
- Kuo, P.-Y., Jatiani, S. S., Rahman, A. H., Edwards, D., Jiang, Z., Ahr, K., Perumal, D., Leshchenko, V. V., Brody, J., Shaknovich, R., Ye, B. H. y Parekh, S. (2018). SOX11 augments BCR signaling to drive MCL-like tumor development. *Blood*, 131(20), 2247-2255. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-832535>
- Kwok, Z. H., Roche, V., Chew, X. H., Fadieieva, A. y Tay, Y. (2018). A non-canonical tumor suppressive role for the long non-coding RNA MALAT1 in colon and breast cancers. *International Journal of Cancer*, 143(3), 668-678. <https://doi.org/10.1002/ijc.31386>

- Labidi, S. I., Ménétrier-Caux, C., Chabaud, S., Chassagne, C., Sebban, C., Gargi, T., Biron, P., Blay, J.-Y. y Ghesquières, H. (2010). Serum cytokines in follicular lymphoma. Correlation of TGF- $\beta$  and VEGF with survival. *Annals of Hematology*, 89(1), 25-33. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0777-8>
- Lackraj, T., Goswami, R. y Kridel, R. (2018). Pathogenesis of follicular lymphoma. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 31(1), 2-14. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2017.10.006>
- Lai, M., Yang, Z., Zhou, L., Zhu, Q., Xie, H., Zhang, F., Wu, L., Chen, L. y Zheng, S. (2012). Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 29(3), 1810-1816. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-0004-z>
- Landau, D. A., Tausch, E., Taylor-Weiner, A. N., Stewart, C., Reiter, J. G., Bahlo, J., Kluth, S., Bozic, I., Lawrence, M., Böttcher, S., Carter, S. L., Cibulskis, K., Mertens, D., Sougnez, C., Rosenberg, M., Hess, J. M., Edelman, J., Kless, S., Kneba, M., ... Wu, C. J. (2015). Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*, 526(7574), 525-530. <https://doi.org/10.1038/nature15395>
- Laurent, C., Charmpi, K., Gravelle, P., Tosolini, M., Franchet, C., Ysebaert, L., Brousset, P., Bidaut, A., Ycart, B. y Fournié, J.-J. (2015). Several immune escape patterns in non-Hodgkin's lymphomas. *Oncoimmunology*, 4(8), e1026530. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1026530>
- Le, K.-S., Thibult, M.-L., Just-Landi, S., Pastor, S., Gondois-Rey, F., Granjeaud, S., Broussais, F., Bouabdallah, R., Colisson, R., Caux, C., Ménétrier-Caux, C., Leroux, D., Xerri, L. y Olive, D. (2016). Follicular B lymphomas generate regulatory T cells via the ICOS/ICOSL pathway and are susceptible to treatment by anti-ICOS/ICOSL therapy. *Cancer Research*, 76(16), 4648-4660. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0589>
- LeBien, T. W. y Tedder, T. F. (2008). B lymphocytes: How they develop and function. *Blood*, 112(5), 1570-1580. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078071>
- Lee, N. K., Lee, J. H., Ivan, C., Ling, H., Zhang, X., Park, C. H., Calin, G. A. y Lee, S. K. (2017). MALAT1 promoted invasiveness of gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 17, 46. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2988-4>
- Lee, S., Kopp, F., Chang, T.-C., Sataluri, A., Chen, B., Sivakumar, S., Yu, H., Xie, Y. y Mendell, J. T. (2016). Noncoding RNA NORAD regulates genomic stability by sequestering PUMILIO proteins. *Cell*, 164(1-2), 69-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.017>
- Li, C. [Chao], Cui, Y., Liu, L.-F., Ren, W.-B., Li, Q.-Q., Zhou, X., Li, Y.-L., Li, Y., Bai, X.-Y. y Zu, X.-B. (2017). High expression of long noncoding RNA MALAT1 indicates a poor prognosis and promotes clinical progression and metastasis in bladder cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 15(5), 570-576. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.05.001>
- Li, C. [Chuanwei], Hu, Z., Zhang, W., Yu, J., Yang, Y., Xu, Z., Luo, H., Liu, X., Liu, Y., Chen, C., Cai, Y., Xia, X., Zhang, X., Wang, D.-Z., Wu, G. y Zeng, C. (2019). Regulation of cholesterol homeostasis by a novel long non-coding RNA LASER. *Scientific Reports*, 9(1), 7693. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44195-2>
- Li, C. [Chunxiao], Xu, X., Wei, S., Jiang, P., Xue, L., Wang, J. y Senior Correspondence. (2021). Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic strategies and future prospects in cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 9(1), e001341. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001341>
- Li, C. [Cuicui], Chang, L., Chen, Z., Liu, Z., Wang, Y. y Ye, Q. (2017). The role of lncRNA MALAT1 in the regulation of hepatocyte proliferation during liver regeneration. *International Journal of Molecular Medicine*, 39(2), 347-356. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2854>
- Li, D., Wang, X., Dang, Y., Zhang, X., Zhao, S., Lu, G., Chan, W.-Y., Leung, P. C. K. y Qin, Y. (2021). LncRNA GCAT1 is involved in premature ovarian insufficiency by regulating p27 translation in GCs via competitive binding to PTBP1. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 23, 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.10.041>

- Li, H., Kaminski, M. S., Li, Y., Yildiz, M., Ouillette, P., Jones, S., Fox, H., Jacobi, K., Saiya-Cork, K., Bixby, D., Lebovic, D., Roulston, D., Shedden, K., Sabel, M., Marentette, L., Cimmino, V., Chang, A. E. y Malek, S. N. (2014). Mutations in linker histone genes HIST1H1 B, C, D, and E; OCT2 (POU2F2); IRF8; and ARID1A underlying the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood*, *123*(10), 1487-1498. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-500264>
- Li, J. [Juan], Cao, Y., Xu, X., Xiang, H., Zhang, Z., Chen, B., Hao, Y., Wei, Z., Zhou, P. y Chen, D. (2015). Increased new lncRNA-mRNA gene pair levels in human cumulus cells correlate with oocyte maturation and embryo development. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, *22*(8), 1008-1014. <https://doi.org/10.1177/1933719115570911>
- Li, J. [Juntao], Li, L., Yuan, H., Huang, X.-W., Xiang, T. y Dai, S. (2019). Up-regulated lncRNA GAS5 promotes chemosensitivity and apoptosis of triple-negative breast cancer cells. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, *18*(16), 1965-1975. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1635870>
- Li, L., Chen, H., Gao, Y., Wang, Y.-W., Zhang, G.-Q., Pan, S.-H., Ji, L., Kong, R., Wang, G., Jia, Y.-H., Bai, X.-W. y Sun, B. (2016). Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive pancreatic cancer proliferation and metastasis via the stimulation of autophagy. *Molecular Cancer Therapeutics*, *15*(9), 2232-2243. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0008>
- Li, L.-J., Chai, Y., Guo, X.-J., Chu, S.-L. y Zhang, L.-S. (2017). The effects of the long non-coding RNA MALAT-1 regulated autophagy-related signaling pathway on chemotherapy resistance in diffuse large B-cell lymphoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *89*, 939-948. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.011>
- Li, Q., Dai, Z., Xia, C., Jin, L. y Chen, X. (2020). Suppression of long non-coding RNA MALAT1 inhibits survival and metastasis of esophagus cancer cells by sponging miR-1-3p/CORO1C/TPM3 axis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *470*(1-2), 165-174. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03759-x>
- Li, X. (2022). lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1 promotes osteogenic differentiation of bone marrow stem cells and inhibits osteoclastic differentiation of M $\phi$  in osteoporosis via the miR-124-3p/IGF2BP1/Wnt/ $\beta$ -catenin axis. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, *16*(3), 311-329. <https://doi.org/10.1002/term.3279>
- Li, X.-Y., Li, Y., Zhang, L., Liu, X., Feng, L. y Wang, X. (2017). The antitumor effects of arsenic trioxide in mantle cell lymphoma via targeting Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and DNA methyltransferase-1. *Oncology Reports*, *38*(5), 3114-3120. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5945>
- Li, Y. [Yan], Xiang, Y., Song, Y., Zhang, D. y Tan, L. (2022). MALAT1 downregulation is associated with polycystic ovary syndrome via binding with MDM2 and repressing P53 degradation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *543*, 111528. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111528>
- Li, Y. [Ying], Zhu, L., Chen, P., Wang, Y., Yang, G., Zhou, G., Li, L., Feng, R., Qiu, Y., Han, J., Chen, B., He, Y., Zeng, Z., Chen, M. y Zhang, S. (2021). MALAT1 maintains the intestinal mucosal homeostasis in Crohn's disease via the miR-146b-5p-CLDN11/NUMB pathway. *Journal of Crohn's & Colitis*, *15*(9), 1542-1557. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab040>
- Li, Y. [Yue], Wu, Z., Yuan, J., Sun, L., Lin, L., Huang, N., Bin, J., Liao, Y. y Liao, W. (2017). Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis. *Cancer Letters*, *395*, 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.02.035>
- Li, Z. [Zhijun], Li, J. y Tang, N. (2017). Long noncoding RNA Malat1 is a potent autophagy inducer protecting brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging miR-26b and upregulating ULK2 expression. *Neuroscience*, *354*, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.04.017>
- Li, Z. [Zhong], Ma, Z. y Xu, X. (2019). Long non-coding RNA MALAT1 correlates with cell viability and mobility by targeting miR-22-3p in renal cell carcinoma via the PI3K/Akt pathway. *Oncology Reports*, *41*(2), 1113-1121. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6853>

- Li, Z.-X., Zhu, Q.-N., Zhang, H.-B., Hu, Y., Wang, G. y Zhu, Y.-S. (2018). MALAT1: A potential biomarker in cancer. *Cancer Management and Research*, *10*, 6757-6768. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S169406>
- Liang, T. [Tian], Wang, Y., Jiao, Y., Cong, S., Jiang, X., Dong, L., Zhang, G. y Xiao, D. (2021). LncRNA MALAT1 accelerates cervical carcinoma proliferation by suppressing miR-124 expression in cervical tumor cells. *Journal of Oncology*, *2021*, 8836078. <https://doi.org/10.1155/2021/8836078>
- Liang, T. [Tiejun], Xu, F., Wan, P., Zhang, L., Huang, S., Yang, N. y Wang, Y. (2021). Malat-1 expression in bladder carcinoma tissues and its clinical significance. *American Journal of Translational Research*, *13*(4), 3555-3560.
- Liang, Z., Chen, Y., Zhao, Y., Xu, C., Zhang, A., Zhang, Q., Wang, D., He, J., Hua, W. y Duan, P. (2017). MiR-200c suppresses endometriosis by targeting MALAT1 in vitro and in vivo. *Stem Cell Research & Therapy*, *8*, 251. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0706-z>
- Liang, Z.-H., Pan, Y.-C., Lin, S.-S., Qiu, Z.-Y. y Zhang, Z. (2020). LncRNA MALAT1 promotes wound healing via regulating miR-141-3p/ZNF217 axis. *Regenerative Therapy*, *15*, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.09.006>
- Liao, M., Liao, W., Xu, N., Li, B., Liu, F., Zhang, S., Wang, Y., Wang, S., Zhu, Y., Chen, D., Xie, W., Jiang, Y., Cao, L., Yang, B. B. y Zhang, Y. (2019). LncRNA EPB41L4A-AS1 regulates glycolysis and glutaminolysis by mediating nucleolar translocation of HDAC2. *EBioMedicine*, *41*, 200-213. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.035>
- Lin, N., Yao, Z., Xu, M., Chen, J., Lu, Y., Yuan, L., Zhou, S., Zou, X. y Xu, R. (2019). Long noncoding RNA MALAT1 potentiates growth and inhibits senescence by antagonizing ABI3BP in gallbladder cancer cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, *38*, 244. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1237-5>
- Lin, Q., Guan, W., Ren, W., Zhang, L., Zhang, J. y Xu, G. (2018). MALAT1 affects ovarian cancer cell behavior and patient survival. *Oncology Reports*, *39*(6), 2644-2652. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6384>
- Liu, C., Peng, Z., Li, P., Fu, H., Feng, J., Zhang, Y., Liu, T., Liu, Y., Liu, Q., Liu, Q., Li, D. y Wu, M. (2020). LncRNA RMST suppressed GBM cell mitophagy through enhancing FUS SUMOylation. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, *19*, 1198-1208. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.01.008>
- Liu, H. [Han], Wei, Z., Sun, X. y Wang, Z. (2022). MALAT1 improves functional recovery after traumatic brain injury through promoting angiogenesis in experimental mice. *Brain Research*, *1775*, 147731. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147731>
- Liu, H. [Hui], Wang, H., Wu, B., Yao, K., Liao, A., Miao, M., Li, Y. y Yang, W. (2017). Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 by RNA interference inhibits proliferation and induces apoptosis in multiple myeloma. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, *44*(10), 1032-1041. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12804>
- Liu, L., Tan, L., Yao, J. y Yang, L. (2020). Long non-coding RNA MALAT1 regulates cholesterol accumulation in ox-LDL-induced macrophages via the microRNA-17-5p/ABCA1 axis. *Molecular Medicine Reports*, *21*(4), 1761-1770. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10987>
- Liu, N., Feng, S., Li, H., Chen, X., Bai, S. y Liu, Y. (2020). Long non-coding RNA MALAT1 facilitates the tumorigenesis, invasion and glycolysis of multiple myeloma via miR-1271-5p/SOX13 axis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *146*(2), 367-379. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03127-8>
- Liu, P. [Peihua], Li, X., Cui, Y., Chen, J., Li, C., Li, Q., Li, H., Zhang, X. y Zu, X. (2019). LncRNA-MALAT1 mediates cisplatin resistance via miR-101-3p/VEGF-C pathway in bladder cancer. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, *51*(11), 1148-1157. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz112>
- Liu, P. [Pingping], Yang, H., Zhang, J., Peng, X., Lu, Z., Tong, W. y Chen, J. (2017). The lncRNA MALAT1 acts as a competing endogenous RNA to regulate KRAS expression by sponging miR-217 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Scientific Reports*, *7*, 5186. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05274-4>

- Liu, W., Zhao, Y., Liu, X., Zhang, X., Ding, J., Li, Y., Tian, Y., Wang, H., Liu, W. y Lu, Z. (2021). A novel meiosis-related lncRNA, Rbkdn, contributes to spermatogenesis by stabilizing Ptbp2. *Frontiers in Genetics*, 12, 752495. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.752495>
- Liu, Y., Wang, Y., Yang, J., Bi, Y. y Wang, H. (2018). ZAP-70 in chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 483, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.026>
- Liu, Z., Hazan-Halevy, I., Harris, D. M., Li, P., Ferrajoli, A., Faderl, S., Keating, M. J. y Estrov, Z. (2011). Signal transducer and activator of transcription (STAT)-3 activates nuclear factor (NF)- $\kappa$ B in chronic lymphocytic leukemia cells. *Molecular cancer research : MCR*, 9(4), 507-515. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-10-0559>
- Loi, E., Moi, L., Fadda, A., Satta, G., Zucca, M., Sanna, S., Amini Nia, S., Cabras, G., Padoan, M., Magnani, C., Miligi, L., Piro, S., Gentilini, D., Ennas, M. G., Southey, M. C., Giles, G. G., Wong Doo, N., Cocco, P. y Zavattari, P. (2019). Methylation alteration of SHANK1 as a predictive, diagnostic and prognostic biomarker for chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*, 10(48), 4987-5002. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27080>
- Lu, J., Cannizzaro, E., Meier-Abt, F., Scheinost, S., Bruch, P.-M., Giles, H. A., Lütge, A., Hüllein, J., Wagner, L., Giacomelli, B., Nadeu, F., Delgado, J., Campo, E., Mangolini, M., Ringshausen, I., Böttcher, M., Mougiakakos, D., Jacobs, A., Bodenmiller, B., ... Huber, W. (2021). Multi-omics reveals clinically relevant proliferative drive associated with mTOR-MYC-OXPPOS activity in chronic lymphocytic leukemia. *Nature cancer*, 2(8), 853-864. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00216-6>
- Luan, W., Li, L., Shi, Y., Bu, X., Xia, Y., Wang, J., Djangmah, H. S., Liu, X., You, Y. y Xu, B. (2016). Long non-coding RNA MALAT1 acts as a competing endogenous RNA to promote malignant melanoma growth and metastasis by sponging miR-22. *Oncotarget*, 7(39), 63901-63912. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11564>
- Luminari, S., Trotman, J. y Federico, M. (2020). Advances in treatment of follicular lymphoma. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 26(3), 231-240. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000444>
- Luo, M., Jeong, M., Sun, D., Park, H.-J., Rodriguez, B. A. T., Xia, Z., Yang, L., Zhang, X., Sheng, K., Darlington, G. J., Li, W. y Goodell, M. A. (2015). Long Non-coding RNAs control hematopoietic stem cell function. *Cell stem cell*, 16(4), 426-438. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.002>
- Ma, F., Lei, Y.-Y., Ding, M.-G., Luo, L.-H., Xie, Y.-C. y Liu, X.-L. (2020). LncRNA NEAT1 interacted with DNMT1 to regulate malignant phenotype of cancer cell and cytotoxic T cell infiltration via epigenetic inhibition of p53, cGAS, and STING in lung cancer. *Frontiers in Genetics*, 11, 250. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00250>
- Ma, K., Wang, H., Li, X., Li, T., Su, G., Yang, P. y Wu, J. (2015). Long noncoding RNA MALAT1 associates with the malignant status and poor prognosis in glioma. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(5), 3355-3359. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2969-7>
- Ma, R., Zhang, B.-W., Zhang, Z.-B. y Deng, Q.-J. (2020). LncRNA MALAT1 knockdown inhibits cell migration and invasion by suppressing autophagy through miR-384/GOLM1 axis in glioma. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(5), 2601-2615. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202003\\_20529](https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20529)
- Ma, X.-Y., Wang, J.-H., Wang, J.-L., Ma, C. X., Wang, X.-C. y Liu, F.-S. (2015). Malat1 as an evolutionarily conserved lncRNA, plays a positive role in regulating proliferation and maintaining undifferentiated status of early-stage hematopoietic cells. *BMC Genomics*, 16, 676. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1881-x>
- Ma, Z., Zhang, J., Xu, X., Qu, Y., Dong, H., Dang, J., Huo, Z. y Xu, G. (2019). LncRNA expression profile during autophagy and Malat1 function in macrophages. *PLoS One*, 14(8), e0221104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221104>
- Maharaj, K., Powers, J. J., Achille, A., Deng, S., Fonseca, R., Pabon-Saldana, M., Quayle, S. N., Jones, S. S., Villagra, A., Sotomayor, E. M., Sahakian, E. y Pinilla-Ibarz, J. (2018). Silencing of HDAC6 as a therapeutic target in

- chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances*, 2(21), 3012-3024. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020065>
- Maity, P. C., Bilal, M., Koning, M. T., Young, M., van Bergen, C. A. M., Renna, V., Nicolò, A., Datta, M., Gentner-Göbel, E., Barendse, R. S., Somers, S. F., de Groen, R. A. L., Vermaat, J. S. P., Steinbrecher, D., Schneider, C., Tausch, E., Bittolo, T., Bomben, R., Mazzarello, A. N., ... Jumaa, H. (2020). IGLV3-21\*01 is an inherited risk factor for CLL through the acquisition of a single-point mutation enabling autonomous BCR signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(8), 4320-4327. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913810117>
- Mak, T. W., Saunders, M. E. y Jett, B. D. (2014). *Primer to the immune response*. Academic cell. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-62217-0>
- Malakar, P., Stein, I., Saragovi, A., Winkler, R., Stern-Ginossar, N., Berger, M., Pikarsky, E. y Karni, R. (2019). Long noncoding RNA MALAT1 regulates cancer glucose metabolism by enhancing mTOR-mediated translation of TCF7L2. *Cancer Research*, 79(10), 2480-2493. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1432>
- Malcolm, T. I. M., Hodson, D. J., Macintyre, E. A. y Turner, S. D. (2016). Challenging perspectives on the cellular origins of lymphoma. *Open Biology*, 6(9), 160232. <https://doi.org/10.1098/rsob.160232>
- Mallm, J.-P., Iskar, M., Ishaque, N., Klett, L. C., Kugler, S. J., Muino, J. M., Teif, V. B., Poos, A. M., Großmann, S., Erdel, F., Tavernari, D., Koser, S. D., Schumacher, S., Brors, B., König, R., Remondini, D., Vingron, M., Stilgenbauer, S., Lichter, P., ... Rippe, K. (2019). Linking aberrant chromatin features in chronic lymphocytic leukemia to transcription factor networks. *Molecular Systems Biology*, 15(5), e8339. <https://doi.org/10.15252/msb.20188339>
- Mansouri, L., Wierzbinska, J. A., Plass, C. y Rosenquist, R. (2018). Epigenetic deregulation in chronic lymphocytic leukemia: Clinical and biological impact. *Seminars in Cancer Biology*, 51, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.02.001>
- Marchese, F. P., Grossi, E., Marín-Béjar, O., Bharti, S. K., Raimondi, I., González, J., Martínez-Herrera, D. J., Athie, A., Amadoz, A., Brosh, R. M. y Huarte, M. (2016). A long noncoding RNA regulates sister chromatid cohesion. *Molecular Cell*, 63(3), 397-407. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.06.031>
- Martinez-Baquero, D., Sakhdari, A., Mo, H., Kim, D. H., Kanagal-Shamanna, R., Li, S., Young, K. H., O'Malley, D. P., Dogan, A., Jain, P., Wang, M. L., McDonnell, T. J., Miranda, R. N., Vega, F., Medeiros, L. J. y Ok, C. Y. (2021). EZH2 expression is associated with inferior overall survival in mantle cell lymphoma. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 34(12), 2183-2191. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00885-9>
- Masoumi, F., Ghorbani, S., Talebi, F., Branton, W. G., Rajaei, S., Power, C. y Noorbakhsh, F. (2019). Malat1 long noncoding RNA regulates inflammation and leukocyte differentiation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*, 328, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.11.013>
- Matas-Céspedes, A., Rodriguez, V., Kalko, S. G., Vidal-Crespo, A., Rosich, L., Casserras, T., Balsas, P., Villamor, N., Giné, E., Campo, E., Roué, G., López-Guillermo, A., Colomer, D. y Pérez-Galán, P. (2014). Disruption of follicular dendritic cells-follicular lymphoma cross-talk by the pan-PI3K inhibitor BKM120 (Buparlisib). *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 20(13), 3458-3471. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0154>
- Medina, D. J., Goodell, L., Glod, J., Gélinas, C., Rabson, A. B. y Strair, R. K. (2012). Mesenchymal stromal cells protect mantle cell lymphoma cells from spontaneous and drug-induced apoptosis through secretion of B-cell activating factor and activation of the canonical and non-canonical nuclear factor  $\kappa$ B pathways. *Haematologica*, 97(8), 1255-1263. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.040659>
- Meng, C., Yang, X., Liu, Y., Zhou, Y., Rui, J., Li, S., Xu, C., Zhuang, Y., Lao, J. y Zhao, X. (2019). Decreased expression of lncRNA Malat1 in rat spinal cord contributes to neuropathic pain by increasing neuron excitability after brachial plexus avulsion. *Journal of Pain Research*, 12, 1297-1310. <https://doi.org/10.2147/JPR.S195117>

- Miao, H., Wang, L., Zhan, H., Dai, J., Chang, Y., Wu, F., Liu, T., Liu, Z., Gao, C., Li, L. y Song, X. (2019). A long noncoding RNA distributed in both nucleus and cytoplasm operates in the PYCARD-regulated apoptosis by coordinating the epigenetic and translational regulation. *PLoS Genetics*, *15*(5), e1008144. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008144>
- Michalik, K. M., You, X., Manavski, Y., Doddaballapur, A., Zörnig, M., Braun, T., John, D., Ponomareva, Y., Chen, W., Uchida, S., Boon, R. A. y Dimmeler, S. (2014). Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circulation Research*, *114*(9), 1389-1397. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303265>
- Mir, M. A., Maurer, M. J., Ziesmer, S. C., Slager, S. L., Habermann, T., Macon, W. R., Link, B. K., Syrbu, S., Witzig, T., Friedberg, J. W., Press, O., LeBlanc, M., Cerhan, J. R., Novak, A. y Ansell, S. M. (2015). Elevated serum levels of IL-2R, IL-1RA, and CXCL9 are associated with a poor prognosis in follicular lymphoma. *Blood*, *125*(6), 992-998. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-583369>
- Mittal, A. K., Chaturvedi, N. K., Rai, K. J., Gilling-Cutucache, C. E., Nordgren, T. M., Moragues, M., Lu, R., Opavsky, R., Bociek, G. R., Weisenburger, D. D., Iqbal, J. y Joshi, S. S. (2014). Chronic lymphocytic leukemia cells in a lymph node microenvironment depict molecular signature associated with an aggressive disease. *Molecular Medicine*, *20*(1), 290-301. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00303>
- Mohanty, A., Sandoval, N., Phan, A., Nguyen, T. V., Chen, R. W., Budde, E., Mei, M., Popplewell, L., Pham, L. V., Kwak, L. W., Weisenburger, D. D., Rosen, S. T., Chan, W. C., Müschen, M. y Ngo, V. N. (2019). Regulation of SOX11 expression through CCND1 and STAT3 in mantle cell lymphoma. *Blood*, *133*(4), 306-318. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-851667>
- Mondello, P., Fama, A., Larson, M. C., Feldman, A. L., Villasboas, J. C., Yang, Z.-Z., Galkin, I., Svelolkin, V., Postovalova, E., Bagaev, A., Ovcharov, P., Varlamova, A., Huet, S., Tesson, B., McGrath, K. R., Slager, S., Link, B. K., Syrbu, S., Novak, A. J., ... Ansell, S. M. (2021). Lack of intrafollicular memory CD4+ T cells is predictive of early clinical failure in newly diagnosed follicular lymphoma. *Blood Cancer Journal*, *11*(7), 130. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00521-4>
- Mootha, V. K., Lindgren, C. M., Eriksson, K.-F., Subramanian, A., Sihag, S., Lehar, J., Puigserver, P., Carlsson, E., Ridderstråle, M., Laurila, E., Houstis, N., Daly, M. J., Patterson, N., Mesirov, J. P., Golub, T. R., Tamayo, P., Spiegelman, B., Lander, E. S., Hirschhorn, J. N., ... Groop, L. C. (2003). PGC-1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature Genetics*, *34*(3), 267-273. <https://doi.org/10.1038/ng1180>
- Mu, X., Shen, Z., Lin, Y., Xiao, J., Xia, K., Xu, C., Chen, B., Shi, R., Zhu, A., Sun, X., Tao, T., Song, X. y Xuan, Q. (2022). LncRNA-MALAT1 regulates cancer glucose metabolism in prostate cancer via MYBL2/mTOR axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2022*, 8693259. <https://doi.org/10.1155/2022/8693259>
- Nadeu, F., Martín-García, D., Clot, G., Díaz-Navarro, A., Duran-Ferrer, M., Navarro, A., Vilarrasa-Blasi, R., Kulis, M., Royo, R., Gutiérrez-Abril, J., Valdés-Mas, R., López, C., Chapaprieta, V., Puiggros, M., Castellano, G., Costa, D., Aymerich, M., Jares, P., Espinet, B., ... Campo, E. (2020). Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood*, *136*(12), 1419-1432. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005289>
- Nadeu, F., Royo, R., Clot, G., Duran-Ferrer, M., Navarro, A., Martín, S., Lu, J., Zenz, T., Baumann, T., Jares, P., Puente, X. S., Martín-Subero, J. I., Delgado, J. y Campo, E. (2021). IGLV3-21R110 identifies an aggressive biological subtype of chronic lymphocytic leukemia with intermediate epigenetics. *Blood*, *137*(21), 2935-2946. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008311>
- Najafi, M., Hashemi Goradel, N., Farhood, B., Salehi, E., Nashtaei, M. S., Khanlarkhani, N., Khezri, Z., Majidpoor, J., Abouzaripour, M., Habibi, M., Kashani, I. R. y Mortezaee, K. (2019). Macrophage polarity in cancer: A review. *Journal of Cellular Biochemistry*, *120*(3), 2756-2765. <https://doi.org/10.1002/jcb.27646>
- Navarro, A., Clot, G., Martínez-Trillos, A., Pinyol, M., Jares, P., González-Farré, B., Martínez, D., Trim, N., Fernández, V., Villamor, N., Colomer, D., Costa, D., Salaverria, I., Martín-García, D., Erber, W., López, C., Jayne, S.,

- Siebert, R., Dyer, M. J. S., ... Beà, S. (2017). Improved classification of leukemic B-cell lymphoproliferative disorders using a transcriptional and genetic classifier. *Haematologica*, 102(9), e360-e363. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.160374>
- Navarro Matilla, B. y García-Marco, J. A. (2015). Mantle cell lymphoma: Towards a personalized therapeutic strategy?. *Medicina Clínica*, 144(12), 553-559. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.04.025>
- Nedelkovska, H., Rosenberg, A. F., Hilchey, S. P., Hyrien, O., Burack, W. R., Quataert, S. A., Baker, C. M., Azadniv, M., Welle, S. L., Ansell, S. M., Kim, M. y Bernstein, S. H. (2016). Follicular lymphoma Tregs have a distinct transcription profile impacting their migration and retention in the malignant lymph node. *PLoS One*, 11(5), e0155347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155347>
- Niu, L., Lou, F., Sun, Y., Sun, L., Cai, X., Liu, Z., Zhou, H., Wang, H., Wang, Z., Bai, J., Yin, Q., Zhang, J., Chen, L., Peng, D., Xu, Z., Gao, Y., Tang, S., Fan, L. y Wang, H. (2020). A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Science Advances*, 6(21), eaaz2059. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2059>
- Ohe, R., Meng, H., Yamada, A., Ye Aung, N., Kabasawa, T., Tamura, Y., Utsunomiya, A., Tamazawa, N., Kawamura, I., Kitaoka, T., Suzuki, K., Yanagiya, R., Toubai, T., Ishizawa, K. y Yamakawa, M. (2020). Good prognosis for follicular lymphoma with estrogen receptor  $\alpha$ -positive follicular dendritic cells. *Hematological Oncology*, 38(3), 293-300. <https://doi.org/10.1002/hon.2730>
- Okosun, J., Bödör, C., Wang, J., Araf, S., Yang, C.-Y., Pan, C., Boller, S., Cittaro, D., Bozek, M., Iqbal, S., Matthews, J., Wrench, D., Marzec, J., Tawana, K., Popov, N., O'Riain, C., O'Shea, D., Carlotti, E., Davies, A., ... Fitzgibbon, J. (2014). Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nature genetics*, 46(2), 176-181. <https://doi.org/10.1038/ng.2856>
- Okosun, J., Wolfson, R. L., Wang, J., Araf, S., Wilkins, L., Castellano, B. M., Escudero-Ibarz, L., Al Seraihi, A. F., Richter, J., Bernhart, S. H., Efeyan, A., Iqbal, S., Matthews, J., Clear, A., Guerra-Assunção, J. A., Bödör, C., Quentmeier, H., Mansbridge, C., Johnson, P., ... Fitzgibbon, J. (2016). Recurrent mTORC1-activating RRAGC mutations in follicular lymphoma. *Nature genetics*, 48(2), 183-188. <https://doi.org/10.1038/ng.3473>
- Okugawa, Y., Toiyama, Y., Hur, K., Toden, S., Saigusa, S., Tanaka, K., Inoue, Y., Mohri, Y., Kusunoki, M., Boland, C. R. y Goel, A. (2014). Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis. *Carcinogenesis*, 35(12), 2731-2739. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu200>
- Ou, M., Zhao, H., Ji, G., Zhao, X. y Zhang, Q. (2020). Long noncoding RNA MALAT1 contributes to pregnancy-induced hypertension development by enhancing oxidative stress and inflammation through the regulation of the miR-150-5p/ET-1 axis. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(5), 6070-6085. <https://doi.org/10.1096/fj.201902280R>
- Paggetti, J., Haderk, F., Seiffert, M., Janji, B., Distler, U., Ammerlaan, W., Kim, Y. J., Adam, J., Lichter, P., Solary, E., Berchem, G. y Moussay, E. (2015). Exosomes released by chronic lymphocytic leukemia cells induce the transition of stromal cells into cancer-associated fibroblasts. *Blood*, 126(9), 1106-1117. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-618025>
- Palomero, J., Vegliante, M. C., Rodríguez, M. L., Eguileor, A., Castellano, G., Planas-Rigol, E., Jares, P., Ribera-Cortada, I., Cid, M. C., Campo, E. y Amador, V. (2014). SOX11 promotes tumor angiogenesis through transcriptional regulation of PDGFA in mantle cell lymphoma. *Blood*, 124(14), 2235-2247. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-569566>
- Pan, F., Zhu, L., Lv, H. y Pei, C. (2016). Quercetin promotes the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by upregulating lncRNA MALAT1. *International Journal of Molecular Medicine*, 38(5), 1507-1514. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2755>

- Pan, L., Li, Y., Jin, L., Li, J. y Xu, A. (2020). TRPM2-AS promotes cancer cell proliferation through control of TAF15. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 120, 105683. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105683>
- Pandey, S., Mourcin, F., Marchand, T., Nayar, S., Guirriec, M., Pangault, C., Monvoisin, C., Amé-Thomas, P., Guilloton, F., Dulong, J., Coles, M., Fest, T., Mottok, A., Barone, F. y Tarte, K. (2017). IL-4/CXCL12 loop is a key regulator of lymphoid stroma function in follicular lymphoma. *Blood*, 129(18), 2507-2518. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-737239>
- Pang, E.-J., Yang, R., Fu, X. y Liu, Y. (2015). Overexpression of long non-coding RNA MALAT1 is correlated with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(4), 2403-2407. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2850-8>
- Pangault, C., Amé-Thomas, P., Ruminy, P., Rossille, D., Caron, G., Baia, M., De Vos, J., Roussel, M., Monvoisin, C., Lamy, T., Tilly, H., Gaulard, P., Tarte, K. y Fest, T. (2010). Follicular lymphoma cell niche: Identification of a preeminent IL-4-dependent T(FH)-B cell axis. *Leukemia*, 24(12), 2080-2089. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.223>
- Papakonstantinou, N., Ntoufa, S., Chartomatsidou, E., Kotta, K., Agathangelidis, A., Giassafaki, L., Karamanli, T., Bele, P., Moysiadias, T., Baliakas, P., Sutton, L. A., Stavroyianni, N., Anagnostopoulos, A., Makris, A. M., Ghia, P., Rosenquist, R. y Stamatopoulos, K. (2016). The histone methyltransferase EZH2 as a novel prosurvival factor in clinically aggressive chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*, 7(24), 35946-35959. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9371>
- Papin, A., Tessoulin, B., Bellanger, C., Moreau, A., Le Bris, Y., Maisonneuve, H., Moreau, P., Touzeau, C., Amiot, M., Pellat-Deceunynck, C., Le Gouill, S. y Chiron, D. (2019). CSF1R and BTK inhibitions as novel strategies to disrupt the dialog between mantle cell lymphoma and macrophages. *Leukemia*, 33(10), 2442-2453. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0463-3>
- Pasqualucci, L., Khiabanian, H., Fangazio, M., Vasishtha, M., Messina, M., Holmes, A. B., Ouillette, P., Trifonov, V., Rossi, D., Tabbò, F., Ponzoni, M., Chadburn, A., Murty, V. V., Bhagat, G., Gaidano, G., Inghirami, G., Malek, S. N., Rabadan, R. y Dalla-Favera, R. (2014). Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell reports*, 6(1), 130-140. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.12.027>
- Pastore, A., Gaiti, F., Lu, S. X., Brand, R. M., Kulm, S., Chaligne, R., Gu, H., Huang, K. Y., Stamenova, E. K., Béguelin, W., Jiang, Y., Schulman, R. C., Kim, K.-T., Alonso, A., Allan, J. N., Furman, R. R., Gnirke, A., Wu, C. J., Melnick, A. M., ... Landau, D. A. (2019). Corrupted coordination of epigenetic modifications leads to diverging chromatin states and transcriptional heterogeneity in CLL. *Nature Communications*, 10, 1874. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09645-5>
- Pastore, A., Jurinovic, V., Kridel, R., Hoster, E., Staiger, A. M., Szczepanowski, M., Pott, C., Kopp, N., Murakami, M., Horn, H., Leich, E., Moccia, A. A., Mottok, A., Sunkavalli, A., Van Hummelen, P., Ducar, M., Ennishi, D., Shulha, H. P., Hother, C., ... Weigert, O. (2015). Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: A retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *The Lancet. Oncology*, 16(9), 1111-1122. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00169-2)
- Pei, L., Choi, J.-H., Liu, J., Lee, E.-J., McCarthy, B., Wilson, J. M., Speir, E., Awan, F., Tae, H., Arthur, G., Schnabel, J. L., Taylor, K. H., Wang, X., Xu, D., Ding, H.-F., Munn, D. H., Caldwell, C. y Shi, H. (2012). Genome-wide DNA methylation analysis reveals novel epigenetic changes in chronic lymphocytic leukemia. *Epigenetics*, 7(6), 567-578. <https://doi.org/10.4161/epi.20237>
- Peng, N., He, J., Li, J., Huang, H., Huang, W., Liao, Y. y Zhu, S. (2020). Long noncoding RNA MALAT1 inhibits the apoptosis and autophagy of hepatocellular carcinoma cell by targeting the microRNA-146a/PI3K/Akt/mTOR axis. *Cancer Cell International*, 20(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01231-w>

- Petri, A., Dybkær, K., Bøgsted, M., Thru, C. A., Hagedorn, P. H., Schmitz, A., Bødker, J. S., Johnsen, H. E. y Kauppinen, S. (2015). Long noncoding RNA expression during human B-Cell development. *PLoS ONE*, *10*(9), e0138236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138236>
- Pieper, K., Grimbacher, B. y Eibel, H. (2013). B-cell biology and development. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *131*(4), 959-971. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.046>
- Potashnikova, D., Gladkikh, A. y Vorobjev, I. A. (2015). Selection of superior reference genes' combination for quantitative real-time PCR in B-cell lymphomas. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, *45*(1), 64-72.
- Pouyanrad, S., Rahgozar, S. y Ghodousi, E. S. (2019). Dysregulation of miR-335-3p, targeted by NEAT1 and MALAT1 long non-coding RNAs, is associated with poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Gene*, *692*, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.003>
- Pratap, S. y Scordino, T. S. (2019). Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. *Experimental and Molecular Pathology*, *106*, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.11.008>
- Puente, X. S., Beà, S., Valdés-Mas, R., Villamor, N., Gutiérrez-Abril, J., Martín-Subero, J. I., Munar, M., Rubio-Pérez, C., Jares, P., Aymerich, M., Baumann, T., Beekman, R., Belver, L., Carrio, A., Castellano, G., Clot, G., Colado, E., Colomer, D., Costa, D., ... Campo, E. (2015). Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*, *526*(7574), 519-524. <https://doi.org/10.1038/nature14666>
- Puente, X. S., Jares, P. y Campo, E. (2018). Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: Crossroads of genetic and microenvironment interactions. *Blood*, *131*(21), 2283-2296. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-764373>
- Qian, Z., Chen, L., Wang, X., Kan, Y., Wang, Y., Yu, Y., Wang, X., Zhao, Z., Yang, H., Ge, P., Ding, T., Zhai, Q. y Zhao, H. (2021). Increased MALAT1 expression predicts poor prognosis in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical and Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00748-2>
- Qiu, S. y Sun, J. (2020). LncRNA-MALAT1 expression in patients with coronary atherosclerosis and its predictive value for in-stent restenosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *20*(6), 129. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9258>
- Queirós, A. C., Beekman, R., Vilarrasa-Blasi, R., Duran-Ferrer, M., Clot, G., Merkel, A., Raineri, E., Russiñol, N., Castellano, G., Beà, S., Navarro, A., Kulis, M., Verdaguer-Dot, N., Jares, P., Enjuanes, A., Calasanz, M. J., Bergmann, A., Vater, I., Salaverria, I., ... Martín-Subero, J. I. (2016). Decoding the DNA methylome of mantle cell lymphoma in the light of the entire B cell lineage. *Cancer Cell*, *30*(5), 806-821. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.09.014>
- Queirós, A. C., Villamor, N., Clot, G., Martínez-Trillos, A., Kulis, M., Navarro, A., Penas, E. M. M., Jayne, S., Majid, A., Richter, J., Bergmann, A. K., Kolarova, J., Royo, C., Russiñol, N., Castellano, G., Pinyol, M., Bea, S., Salaverria, I., López-Guerra, M., ... Martín-Subero, J. I. (2015). A B-cell epigenetic signature defines three biologic subgroups of chronic lymphocytic leukemia with clinical impact. *Leukemia*, *29*(3), 598-605. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.252>
- Ranzani, V., Rossetti, G., Panzeri, I., Arrigoni, A., Bonnal, R. J., Curti, S., Gruarin, P., Provasi, E., Sugliano, E., Marconi, M., De Francesco, R., Geginat, J., Bodega, B., Abrignani, S. y Pagani, M. (2015). LincRNA landscape in human lymphocytes highlights regulation of T cell differentiation by linc-MAF-4. *Nature immunology*, *16*(3), 318-325. <https://doi.org/10.1038/ni.3093>
- Rawal, S., Chu, F., Zhang, M., Park, H. J., Nattamai, D., Kannan, S., Sharma, R., Delgado, D., Chou, T., Lin, H. Y., Baladandayuthapani, V., Luong, A., Vega, F., Fowler, N., Dong, C., Davis, R. E. y Neelapu, S. S. (2013). Cross talk between follicular Th cells and tumor cells in human follicular lymphoma promotes immune evasion in the tumor microenvironment. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *190*(12), 6681-6693. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201363>

- Rosenwald, A., Wright, G., Wiestner, A., Chan, W. C., Connors, J. M., Campo, E., Gascoyne, R. D., Grogan, T. M., Muller-Hermelink, H. K., Smeland, E. B., Chiorazzi, M., Giltner, J. M., Hurt, E. M., Zhao, H., Averett, L., Henrikson, S., Yang, L., Powell, J., Wilson, W. H., ... Staudt, L. M. (2003). The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*, 3(2), 185-197. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00028-x](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00028-x)
- Rossmann, E. D., Lewin, N., Jeddi-Tehrani, M., Osterborg, A. y Mellstedt, H. (2002). Intracellular T cell cytokines in patients with B cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL). *European Journal of Haematology*, 68(5), 299-306. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2002.01612.x>
- Roué, G. y Sola, B. (2020). Management of drug resistance in mantle cell lymphoma. *Cancers*, 12(6), 1565. <https://doi.org/10.3390/cancers12061565>
- Rozovski, U., Harris, D. M., Li, P., Liu, Z., Jain, P., Veletic, I., Ferrajoli, A., Burger, J., Thompson, P., Jain, N., Wierda, W., Keating, M. J. y Estrov, Z. (2017). Activation of the B-cell receptor successively activates NF- $\kappa$ B and STAT3 in chronic lymphocytic leukemia cells. *International journal of cancer*, 141(10), 2076-2081. <https://doi.org/10.1002/ijc.30892>
- Ruan, J. (2019). Molecular profiling and management of mantle cell lymphoma. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program*, 2019(1), 30-40. <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000011>
- Ruan, Y., Lin, N., Ma, Q., Chen, R., Zhang, Z., Wen, W., Chen, H. y Sun, J. (2018). Circulating lncRNAs analysis in patients with type 2 diabetes reveals novel genes influencing glucose metabolism and islet  $\beta$ -Cell function. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 46(1), 335-350. <https://doi.org/10.1159/000488434>
- Saba, N. S., Liu, D., Herman, S. E. M., Underbayev, C., Tian, X., Behrend, D., Weniger, M. A., Skarzynski, M., Gyamfi, J., Fontan, L., Melnick, A., Grant, C., Roschewski, M., Navarro, A., Beà, S., Pittaluga, S., Dunleavy, K., Wilson, W. H. y Wiestner, A. (2016). Pathogenic role of B-cell receptor signaling and canonical NF- $\kappa$ B activation in mantle cell lymphoma. *Blood*, 128(1), 82-92. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-681460>
- Sapkota, S. y Shaikh, H. (2021). *Non-Hodgkin lymphoma*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
- Sathishkumar, C., Prabu, P., Mohan, V. y Balasubramanyam, M. (2018). Linking a role of lncRNAs (long non-coding RNAs) with insulin resistance, accelerated senescence, and inflammation in patients with type 2 diabetes. *Human Genomics*, 12, 41. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0173-3>
- Schmidt, L. H., Spieker, T., Koschmieder, S., Schäffers, S., Humberg, J., Jungen, D., Bulk, E., Hascher, A., Wittmer, D., Marra, A., Hillejan, L., Wiebe, K., Berdel, W. E., Wiewrodt, R. y Muller-Tidow, C. (2011). The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 6(12), 1984-1992. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182307eac>
- Scott, D. W., Abrisqueta, P., Wright, G. W., Slack, G. W., Mottok, A., Villa, D., Jares, P., Rauert-Wunderlich, H., Royo, C., Clot, G., Pinyol, M., Boyle, M., Chan, F. C., Braziel, R. M., Chan, W. C., Weisenburger, D. D., Cook, J. R., Greiner, T. C., Fu, K., ... Rimsza, L. M. (2017). New molecular assay for the proliferation signature in mantle cell lymphoma applicable to formalin-fixed paraffin-embedded biopsies. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15), 1668-1677. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7901>
- Seda, V. y Mraz, M. (2015). B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *European Journal of Haematology*, 94(3), 193-205. <https://doi.org/10.1111/ejh.12427>
- Seifert, M., Scholtysik, R. y Küppers, R. (2013). Origin and pathogenesis of B cell lymphomas. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 971, 1-25. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-269-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-269-8_1)
- Severin, F., Frezzato, F., Visentin, A., Martini, V., Trimarco, V., Carraro, S., Tibaldi, E., Brunati, A. M., Piazza, F., Semenzato, G., Facco, M. y Trentin, L. (2019). In chronic lymphocytic leukemia the JAK2/STAT3 pathway is

- constitutively activated and its inhibition leads to CLL cell death unaffected by the protective bone marrow microenvironment. *Cancers*, 11(12), 1939. <https://doi.org/10.3390/cancers11121939>
- Shaker, O. G., Mahmoud, R. H., Abdelaleem, O. O., Ibrahim, E. G., Mohamed, A. A., Zaki, O. M., Abdelghaffar, N. K., Ahmed, T. I., Hemeda, N. F., Ahmed, N. A. y Mansour, D. F. (2019). LncRNAs, MALAT1 and Inc-DC as potential biomarkers for multiple sclerosis diagnosis. *Bioscience Reports*, 39(1), BSR20181335. <https://doi.org/10.1042/BSR20181335>
- Shen, F., Zheng, H., Zhou, L., Li, W. y Xu, X. (2019). Overexpression of MALAT1 contributes to cervical cancer progression by acting as a sponge of miR-429. *Journal of Cellular Physiology*, 234(7), 11219-11226. <https://doi.org/10.1002/jcp.27772>
- Shen, L., Chen, L., Wang, Y., Jiang, X., Xia, H. y Zhuang, Z. (2015). Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer. *Journal of Neuro-Oncology*, 121(1), 101-108. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1613-0>
- Sheng, X.-F., Hong, L.-L., Li, H., Huang, F.-Y., Wen, Q. y Zhuang, H.-F. (2021). Long non-coding RNA MALAT1 modulate cell migration, proliferation and apoptosis by sponging microRNA-146a to regulate CXCR4 expression in acute myeloid leukemia. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 26(1), 43-52. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1867781>
- Shirvani Farsani, Z., Zahirodin, A., Ghaderian, S. M. H., Shams, J. y Naghavi Gargari, B. (2020). The role of long non-coding RNA MALAT1 in patients with bipolar disorder. *Metabolic Brain Disease*, 35(7), 1077-1083. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00580-9>
- Shui, X., Chen, S., Lin, J., Kong, J., Zhou, C. y Wu, J. (2019). Knockdown of lncRNA NEAT1 inhibits Th17/CD4+ T cell differentiation through reducing the STAT3 protein level. *Journal of Cellular Physiology*, 234(12), 22477-22484. <https://doi.org/10.1002/jcp.28811>
- Si, Y., Yang, Z., Ge, Q., Yu, L., Yao, M., Sun, X., Ren, Z. y Ding, C. (2019). Long non-coding RNA Malat1 activated autophagy, hence promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis by sponging miR-101 in colorectal cancer. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 24, 50. <https://doi.org/10.1186/s11658-019-0175-8>
- Singh, R., Shaik, S., Negi, B. S., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Parihar, A. S. y Sharma, U. (2020). Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(4), 1834-1840. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_1037\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1037_19)
- Slack, F. J. y Chinnaiyan, A. M. (2019). The role of non-coding RNAs in oncology. *Cell*, 179(5), 1033-1055. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.017>
- Slotta-Huspenina, J., Koch, I., de Leval, L., Keller, G., Klier, M., Bink, K., Kremer, M., Raffeld, M., Fend, F. y Quintanilla-Martinez, L. (2012). The impact of cyclin D1 mRNA isoforms, morphology and p53 in mantle cell lymphoma: P53 alterations and blastoid morphology are strong predictors of a high proliferation index. *Haematologica*, 97(9), 1422-1430. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.055715>
- Solal-Céligny, P., Roy, P., Colombat, P., White, J., Armitage, J. O., Arranz-Saez, R., Au, W. Y., Bellei, M., Brice, P., Caballero, D., Coiffier, B., Conde-Garcia, E., Doyen, C., Federico, M., Fisher, R. I., Garcia-Conde, J. F., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Haioun, C., ... Montserrat, E. (2004). Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*, 104(5), 1258-1265. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434>
- Sonbol, M. B., Maurer, M. J., Stenson, M. J., Allmer, C., LaPlant, B. R., Weiner, G. J., Macon, W. R., Cerhan, J. R., Witzig, T. E. y Gupta, M. (2014). Elevated soluble IL-2R $\alpha$ , IL-8, and MIP-1 $\beta$  Levels are associated with inferior outcome and are independent of MIPI score in patients with mantle cell lymphoma. *American journal of hematology*, 89(12), E223-E227. <https://doi.org/10.1002/ajh.23838>
- Song, Y., Guo, N.-H. y Zheng, J.-F. (2020). LncRNA-MALAT1 regulates proliferation and apoptosis of acute lymphoblastic leukemia cells via miR-205-PTK7 pathway. *Pathology International*, 70(10), 724-732. <https://doi.org/10.1111/pin.12993>

- Sonohara, F., Inokawa, Y., Hayashi, M., Yamada, S., Sugimoto, H., Fujii, T., Kodera, Y. y Nomoto, S. (2017). Prognostic value of long non-coding RNA HULC and MALAT1 following the curative resection of hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*, 7, 16142. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16260-1>
- Stamatopoulos, K., Belessi, C., Hadzidimitriou, A., Smilevska, T., Kalagiakou, E., Hatzi, K., Stavroyianni, N., Athanasiadou, A., Tsompanakou, A., Papadaki, T., Kokkini, G., Paterakis, G., Saloum, R., Laoutaris, N., Anagnostopoulos, A. y Fassas, A. (2005). Immunoglobulin light chain repertoire in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 106(10), 3575-3583. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1511>
- Statello, L., Guo, C.-J., Chen, L.-L. y Huarte, M. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 22(2), 96-118. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>
- Strati, P., Jain, N. y O'Brien, S. (2018). Chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(5), 651-664. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.03.002>
- Subhash, S., Andersson, P.-O., Kosalaj, S. T., Kanduri, C. y Kanduri, M. (2016). Global DNA methylation profiling reveals new insights into epigenetically deregulated protein coding and long noncoding RNAs in CLL. *Clinical Epigenetics*, 8, 106. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0274-6>
- Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V. K., Mukherjee, S., Ebert, B. L., Gillette, M. A., Paulovich, A., Pomeroy, S. L., Golub, T. R., Lander, E. S. y Mesirov, J. P. (2005). Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(43), 15545-15550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>
- Sugimoto, T. y Watanabe, T. (2016). Follicular lymphoma: The role of the tumor microenvironment in prognosis. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology: JCEH*, 56(1), 1-19. <https://doi.org/10.3960/jslrt.56.1>
- Sun, Q., Li, Q. y Xie, F. (2019). LncRNA-MALAT1 regulates proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells by targeting miR-503-5p. *Oncotargets and Therapy*, 12, 6297-6307. <https://doi.org/10.2147/OTT.S214689>
- Sun, Y., Jiang, T., Jia, Y., Zou, J., Wang, X. y Gu, W. (2019). LncRNA MALAT1/miR-181a-5p affects the proliferation and adhesion of myeloma cells via regulation of Hippo-YAP signaling pathway. *Cell Cycle*, 18(19), 2509-2523. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1652034>
- Sun, Y. y Ma, L. (2019). New insights into long non-coding RNA MALAT1 in cancer and metastasis. *Cancers*, 11(2), 216. <https://doi.org/10.3390/cancers11020216>
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., Thiele, J., Arber, D. A., Hasserjian, R. P., Le Beau, M. M., Orazi, A. y Siebert, R. (Eds). (2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC (International Agency for Research on Cancer).
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D. y Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- Sweta, S., Dudnakova, T., Sudheer, S., Baker, A. H. y Bhushan, R. (2019). Importance of long non-coding RNAs in the development and disease of skeletal muscle and cardiovascular lineages. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 228. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00228>
- Taheri, M., Honarmand Tamizkar, K., Omrani, S., Arsang-Jang, S., Ghafouri-Fard, S. y Omrani, M. D. (2021). MEG3 lncRNA is over-expressed in autism spectrum disorder. *Metabolic Brain Disease*, 36(8), 2235-2242. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00764-x>
- Tang, T.-T. y Wang, B.-Q. (2020). Clinical significance of lncRNA-AWPPH in coronary artery diseases. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(22), 11747-11751. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202011\\_23826](https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23826)

- Tano, K., Onoguchi-Mizutani, R., Yeasmin, F., Uchiumi, F., Suzuki, Y., Yada, T. y Akimitsu, N. (2018). Identification of minimal p53 promoter region regulated by MALAT1 in human lung adenocarcinoma cells. *Frontiers in Genetics*, 8, 208. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00208>
- Valero, J. G., Matas-Céspedes, A., Arenas, F., Rodriguez, V., Carreras, J., Serrat, N., Guerrero-Hernández, M., Yahiaoui, A., Balagué, O., Martín, S., Capdevila, C., Hernández, L., Magnano, L., Rivas-Delgado, A., Tannheimer, S., Cid, M. C., Campo, E., López-Guillermo, A., Colomer, D. y Pérez-Galán, P. (2021). The receptor of the colony-stimulating factor-1 (CSF-1R) is a novel prognostic factor and therapeutic target in follicular lymphoma. *Leukemia*, 35(9), 2635-2649. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01201-9>
- Valls, E., Lobry, C., Geng, H., Wang, L., Cardenas, M., Rivas, M., Cerchiatti, L., Oh, P., Yang, S. N., Oswald, E., Graham, C. W., Jiang, Y., Hatzi, K., Agirre, X., Perkey, E., Li, Z., Tam, W., Bhatt, K., Leonard, J. P., ... Melnick, A. (2017). BCL6 antagonizes NOTCH2 to maintain survival of human follicular lymphoma cells. *Cancer discovery*, 7(5), 506-521. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1189>
- Van Attekum, M. H., Eldering, E. y Kater, A. P. (2017). Chronic lymphocytic leukemia cells are active participants in microenvironmental cross-talk. *Haematologica*, 102(9), 1469-1476. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.142679>
- Van Heesch, S., van Iterson, M., Jacobi, J., Boymans, S., Essers, P. B., de Bruijn, E., Hao, W., MacInnes, A. W., Cuppen, E. y Simonis, M. (2014). Extensive localization of long noncoding RNAs to the cytosol and mono- and polyribosomal complexes. *Genome Biology*, 15(1), R6. <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-1-r6>
- Vandesompele, J., De Preter, K., Pattyn, F., Poppe, B., Van Roy, N., De Paepe, A. y Speleman, F. (2002). Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biology*, 3(7), RESEARCH0034. <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-7-research0034>
- Veloza, L., Ribera-Cortada, I. y Campo, E. (2019). Mantle cell lymphoma pathology update in the 2016 WHO classification. *Annals of Lymphoma*, 3(3). <http://dx.doi.org/10.21037/aol.2019.03.01>
- Vimalraj, S., Subramanian, R. y Dhanasekaran, A. (2021). LncRNA MALAT1 promotes tumor angiogenesis by regulating microRNA-150-5p/VEGFA signaling in osteosarcoma: In-vitro and In-vivo analyses. *Frontiers in Oncology*, 11, 742789. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.742789>
- Vlad, A., Deglesne, P.-A., Letestu, R., Saint-Georges, S., Chevallier, N., Baran-Marszak, F., Varin-Blank, N., Ajchenbaum-Cymbalista, F. y Ledoux, D. (2009). Down-regulation of CXCR4 and CD62L in chronic lymphocytic leukemia cells is triggered by B-cell receptor ligation and associated with progressive disease. *Cancer Research*, 69(16), 6387-6395. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4750>
- Wang, C., Yang, Y., Wu, X., Li, J., Liu, K., Fang, D., Li, B., Shan, G., Mei, X., Wang, F. y Mei, Y. (2022). Reciprocal modulation of long noncoding RNA EMS and p53 regulates tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(3), e2111409119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2111409119>
- Wang, F., Wang, Q., Liu, B., Mei, L., Ma, S., Wang, S., Wang, R., Zhang, Y., Niu, C., Xiong, Z., Zheng, Y., Zhang, Z., Shi, J. y Song, X. (2021). The long noncoding RNA Synage regulates synapse stability and neuronal function in the cerebellum. *Cell Death and Differentiation*, 28(9), 2634-2650. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00774-3>
- Wang, H., Lian, X., Gao, W., Gu, J., Shi, H., Ma, Y., Li, Y., Fan, Y., Wang, Q. y Wang, L. (2022). Long noncoding RNA H19 suppresses cardiac hypertrophy through the MicroRNA-145-3p/SMAD4 axis. *Bioengineered*, 13(2), 3826-3839. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2017564>
- Wang, L., Zhang, Y. y Xin, X. (2020). Long non-coding RNA MALAT1 aggravates human retinoblastoma by sponging miR-20b-5p to upregulate STAT3. *Pathology, Research and Practice*, 216(6), 152977. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152977>
- Wang, L. Q., Kwong, Y. L., Kho, C. S. B., Wong, K. F., Wong, K. Y., Ferracin, M., Calin, G. A. y Chim, C. S. (2013). Epigenetic inactivation of miR-9 family microRNAs in chronic lymphocytic leukemia—Implications on

- constitutive activation of NFκB pathway. *Molecular Cancer*, 12, 173. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-173>
- Wang, L. Q., Kwong, Y. L., Wong, K. F., Kho, C. S. B., Jin, D. Y., Tse, E., Rosèn, A. y Chim, C. S. (2014). Epigenetic inactivation of mir-34b/c in addition to mir-34a and DAPK1 in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Translational Medicine*, 12, 52. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-52>
- Wang, N., Hou, M.-S., Zhan, Y., Shen, X.-B. y Xue, H.-Y. (2018). MALAT1 promotes cisplatin resistance in cervical cancer by activating the PI3K/AKT pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(22), 7653-7659. [https://doi.org/10.26355/eurev\\_201811\\_16382](https://doi.org/10.26355/eurev_201811_16382)
- Wang, P. [Pan], Hu, L., Fu, G., Lu, J., Zheng, Y., Li, Y. y Jia, L. (2020). LncRNA MALAT1 promotes the proliferation, migration, and invasion of melanoma cells by downregulating miR-23a. *Cancer Management and Research*, 12, 6553-6562. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S249348>
- Wang, P. [Pin], Xue, Y., Han, Y., Lin, L., Wu, C., Xu, S., Jiang, Z., Xu, J., Liu, Q. y Cao, X. (2014). The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science (New York, N.Y.)*, 344(6181), 310-313. <https://doi.org/10.1126/science.1251456>
- Wang, Q.-M., Lian, G.-Y., Song, Y., Huang, Y.-F. y Gong, Y. (2019). LncRNA MALAT1 promotes tumorigenesis and immune escape of diffuse large B cell lymphoma by sponging miR-195. *Life Sciences*, 231, 116335. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.040>
- Wang, S.-H., Zhang, W.-J., Wu, X.-C., Zhang, M.-D., Weng, M.-Z., Zhou, D., Wang, J.-D. y Quan, Z.-W. (2016). Long non-coding RNA Malat1 promotes gallbladder cancer development by acting as a molecular sponge to regulate miR-206. *Oncotarget*, 7(25), 37857-37867. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9347>
- Wang, T., Zhang, C., Meng, X., Zhu, B., Wang, S., Yuan, W., Zhang, S., Xu, J. y Zhang, C. (2022). Long noncoding RNA metastasis-associated Lung adenocarcinoma transcript 1 in extracellular vesicles promotes hepatic stellate cell activation, liver fibrosis and β-catenin signaling pathway. *Frontiers in Physiology*, 13, 792182. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.792182>
- Wang, W., Zhu, Y., Li, S., Chen, X., Jiang, G., Shen, Z., Qiao, Y., Wang, L., Zheng, P. y Zhang, Y. (2016). Long noncoding RNA MALAT1 promotes malignant development of esophageal squamous cell carcinoma by targeting β-catenin via Ezh2. *Oncotarget*, 7(18), 25668-25682. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8257>
- Wang, X., Sehgal, L., Jain, N., Khashab, T., Mathur, R. y Samaniego, F. (2016). LncRNA MALAT1 promotes development of mantle cell lymphoma by associating with EZH2. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 346. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1100-9>
- Wang, Y. [Yanbin], Yang, X., Jiang, A., Wang, W., Li, J. y Wen, J. (2019). Methylation-dependent transcriptional repression of RUNX3 by KCNQ1OT1 regulates mouse cardiac microvascular endothelial cell viability and inflammatory response following myocardial infarction. *The FASEB Journal*, 33(12), 13145-13160. <https://doi.org/10.1096/fj.201900310R>
- Wang, Y. [Yanyan], Zhang, Y., Hu, K., Qiu, J., Hu, Y., Zhou, M. y Zhang, S. (2020). Elevated long noncoding RNA MALAT-1 expression is predictive of poor prognosis in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Bioscience Reports*, 40(8), BSR20200215. <https://doi.org/10.1042/BSR20200215>
- Wang, Y. [Yumin], Xue, D., Li, Y., Pan, X., Zhang, X., Kuang, B., Zhou, M., Li, X., Xiong, W., Li, G., Zeng, Z. y Yang, T. (2016). The long noncoding RNA MALAT-1 is a novel biomarker in various cancers: A meta-analysis based on the GEO database and literature. *Journal of Cancer*, 7(8), 991-1001. <https://doi.org/10.7150/jca.14663>
- Wang, Z., Wang, X., Zhang, T., Su, L., Liu, B., Zhu, Z. y Li, C. (2021). LncRNA MALAT1 promotes gastric cancer progression via inhibiting autophagic flux and inducing fibroblast activation. *Cell Death & Disease*, 12(4), 368. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03645-4>

- Watts, R., Johnsen, V. L., Shearer, J. y Hittel, D. S. (2013). Myostatin-induced inhibition of the long noncoding RNA Malat1 is associated with decreased myogenesis. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 304(10), C995-1001. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00392.2012>
- Wilusz, J. E., Freier, S. M. y Spector, D. L. (2008). 3' end processing of a long nuclear-retained noncoding RNA yields a tRNA-like cytoplasmic RNA. *Cell*, 135(5), 919-932. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.012>
- Wohlwend, M., Laurila, P.-P., Williams, K., Romani, M., Lima, T., Pattawaran, P., Benegiamo, G., Salonen, M., Schneider, B. L., Lahti, J., Eriksson, J. G., Barrès, R., Wisløff, U., Moreira, J. B. N. y Auwerx, J. (2021). The exercise-induced long noncoding RNA CYTOR promotes fast-twitch myogenesis in aging. *Science Translational Medicine*, 13(623), eabc7367. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc7367>
- Wu, G., Xue, M., Zhao, Y., Han, Y., Li, C., Zhang, S., Zhang, J. y Xu, J. (2020). Long noncoding RNA ZEB1-AS1 acts as a sponge of miR-141-3p to inhibit cell proliferation in colorectal cancer. *International Journal of Medical Sciences*, 17(11), 1589-1597. <https://doi.org/10.7150/ijms.46698>
- Wu, J., Niu, Q., Yuan, J., Xu, X. y Cao, L. (2020). LncRNA-CD160 decreases the immunity of CD8+ T cells through epigenetic mechanisms in hepatitis B virus infection. *Oncology Letters*, 20(1), 235-247. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11534>
- Wu, M., Lin, Z., Li, X., Xin, X., An, J., Zheng, Q., Yang, Y. y Lu, D. (2016). HULC cooperates with MALAT1 to aggravate liver cancer stem cells growth through telomere repeat-binding factor 2. *Scientific Reports*, 6, 36045. <https://doi.org/10.1038/srep36045>
- Wu, T. y Du, Y. (2017). LncRNAs: From basic research to medical application. *International Journal of Biological Sciences*, 13(3), 295-307. <https://doi.org/10.7150/ijbs.16968>
- Wu, X., Fajardo-Despaigne, J. E., Zhang, C., Neppalli, V., Banerji, V., Johnston, J. B., Gibson, S. B. y Marshall, A. J. (2021). Altered T follicular helper cell subsets and function in chronic lymphocytic leukemia. *Frontiers in Oncology*, 11, 674492. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.674492>
- Wu, X.-S., Wang, X.-A., Wu, W.-G., Hu, Y.-P., Li, M.-L., Ding, Q., Weng, H., Shu, Y.-J., Liu, T.-Y., Jiang, L., Cao, Y., Bao, R.-F., Mu, J.-S., Tan, Z.-J., Tao, F. y Liu, Y.-B. (2014). MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of gallbladder cancer cells by activating the ERK/MAPK pathway. *Cancer Biology & Therapy*, 15(6), 806-814. <https://doi.org/10.4161/cbt.28584>
- Xanthopoulos, C. K. (2019). Advances in epigenetics and epigenomics in chronic lymphocytic leukemia. *Current Genetic Medicine Reports*, 7, 214-226. <https://doi.org/10.1007/s40142-019-00178-3>
- Xi, J., Xu, Y., Guo, Z., Li, J., Wu, Y., Sun, Q., Wang, Y., Chen, M., Zhu, S., Bian, S. y Kang, J. (2022). LncRNA SOX1-OT V1 acts as a decoy of HDAC10 to promote SOX1-dependent hESC neuronal differentiation. *EMBO Reports*, 23(2), e53015. <https://doi.org/10.15252/embr.202153015>
- Xia, H., Chen, Q., Chen, Y., Ge, X., Leng, W., Tang, Q., Ren, M., Chen, L., Yuan, D., Zhang, Y., Liu, M., Gong, Q. y Bi, F. (2016). The lncRNA MALAT1 is a novel biomarker for gastric cancer metastasis. *Oncotarget*, 7(35), 56209-56218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10941>
- Xia, J.[Jianguo] , Gill, E. E. y Hancock, R. E. W. (2015). NetworkAnalyst for statistical, visual and network-based meta-analysis of gene expression data. *Nature Protocols*, 10(6), 823-844. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.052>
- Xia, J. [Jing], Wang, M., Zhu, Y., Bu, C. y Li, T. (2022). Differential mRNA and long noncoding RNA expression profiles in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia patients. *BMC Pediatrics*, 22, 10. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-03073-5>
- Xiang, J., Guo, S., Jiang, S., Xu, Y., Li, J., Li, L. y Xiang, J. (2016). Silencing of long non-coding RNA MALAT1 promotes apoptosis of glioma cells. *Journal of Korean Medical Science*, 31(5), 688-694. <https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.5.688>

- Xiao, J., Lin, L., Luo, D., Shi, L., Chen, W., Fan, H., Li, Z., Ma, X., Ni, P., Yang, L. y Xu, Z. (2020). Long noncoding RNA TRPM2-AS acts as a microRNA sponge of miR-612 to promote gastric cancer progression and radioresistance. *Oncogenesis*, 9(3), 29. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-0215-2>
- Xie, S.-J., Diao, L.-T., Cai, N., Zhang, L.-T., Xiang, S., Jia, C.-C., Qiu, D.-B., Liu, C., Sun, Y.-J., Lei, H., Hou, Y.-R., Tao, S., Hu, Y.-X., Xiao, Z.-D. y Zhang, Q. (2021). MAscRNA and its parent lncRNA MALAT1 promote proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by activating ERK/MAPK signaling pathway. *Cell Death Discovery*, 7(1), 110. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00497-x>
- Xu, C., Yang, M., Tian, J., Wang, X. y Li, Z. (2011). MALAT-1: A long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *International Journal of Oncology*, 39(1), 169-175. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1007>
- Xu, E., Liang, X., Ji, Z., Zhao, S., Li, L. y Lang, J. (2020). Blocking long noncoding RNA MALAT1 restrained the development of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(2), 611-621. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05732-x>
- Xu, S., Zhai, S., Du, T. y Li, Z. (2020). LncRNA MIR503HG inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by inducing cell cycle arrest through the downregulation of cyclin D1. *Cancer Management and Research*, 12, 1641-1647. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S227348>
- Xu, Z., Xiong, D., Zhang, J., Zhang, J., Chen, X., Chen, Z. y Zhan, R. (2018). Bone marrow stromal cells enhance the survival of chronic lymphocytic leukemia cells by regulating HES-1 gene expression and H3K27me3 demethylation. *Oncology Letters*, 15(2), 1937-1942. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7450>
- Yagi, K., Yamamoto, K., Umeda, S., Abe, S., Suzuki, S., Onishi, I., Kirimura, S., Fukayama, M., Arai, A., Kitagawa, M. y Kurata, M. (2013). Expression of multidrug resistance 1 gene in B-cell lymphomas: Association with follicular dendritic cells. *Histopathology*, 62(3), 414-420. <https://doi.org/10.1111/his.12035>
- Yan, C., Chen, J. y Chen, N. (2016). Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability. *Scientific Reports*, 6, 22640. <https://doi.org/10.1038/srep22640>
- Yan, Y., Han, J., Li, Z., Yang, H., Sui, Y. y Wang, M. (2016). Elevated RNA expression of long non-coding HOTAIR promotes cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Molecular Medicine Reports*, 13(6), 5125-5131. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5190>
- Yang, H., Liang, N., Wang, M., Fei, Y., Sun, J., Li, Z., Xu, Y., Guo, C., Cao, Z., Li, S. y Jiao, Y. (2017). Long noncoding RNA MALAT-1 is a novel inflammatory regulator in human systemic lupus erythematosus. *Oncotarget*, 8(44), 77400-77406. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20490>
- Yang, L., Bai, H.-S., Deng, Y. y Fan, L. (2015). High MALAT1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(17), 3187-3193.
- Yang, M.-H., Hu, Z.-Y., Xu, C., Xie, L.-Y., Wang, X.-Y., Chen, S.-Y. y Li, Z.-G. (2015). MALAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation/migration/invasion via PRKA kinase anchor protein 9. *Biochimica et biophysica acta*, 1852(1), 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.11.013>
- Yang, X., Zhang, Y., Chen, Y., He, X., Qian, Y., Xu, S., Gao, C., Mo, C., Chen, S. y Xiao, Q. (2021). LncRNA HOXA-AS2 regulates microglial polarization via recruitment of PRC2 and epigenetic modification of PGC-1 $\alpha$  expression. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02267-z>
- Yang, Z.-Z., Kim, H. J., Wu, H., Jalali, S., Tang, X., Krull, J. E., Ding, W., Novak, A. J. y Ansell, S. M. (2020). TIGIT expression is associated with T-cell suppression and exhaustion and predicts clinical outcome and anti-PD-1 response in follicular lymphoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 26(19), 5217-5231. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0558>

- Yao, J., Wang, X., Li, Y., Shan, K., Yang, H., Wang, Y., Yao, M., Liu, C., Li, X., Shen, Y., Liu, J., Cheng, H., Yuan, J., Zhang, Y., Jiang, Q. y Yan, B. (2016). Long non-coding RNA MALAT1 regulates retinal neurodegeneration through CREB signaling. *EMBO Molecular Medicine*, 8(4), 346-362. <https://doi.org/10.15252/emmm.201505725>
- Yildiz, M., Li, H., Bernard, D., Amin, N. A., Ouillette, P., Jones, S., Saiya-Cork, K., Parkin, B., Jacobi, K., Shedden, K., Wang, S., Chang, A. E., Kaminski, M. S. y Malek, S. N. (2015). Activating STAT6 mutations in follicular lymphoma. *Blood*, 125(4), 668-679. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-582650>
- Yuan, Y., Cao, X., Hu, J., Li, J., Shen, D., You, L., Cui, X., Wang, X., Zhou, Y., Gao, Y., Zhu, L., Xu, P., Ji, C., Guo, X. y Wen, J. (2019). The role and possible mechanism of lncRNA AC092159.2 in modulating adipocyte differentiation. *Journal of Molecular Endocrinology*, 62(3), 137-148. <https://doi.org/10.1530/JME-18-0215>
- Yue, X., Wu, W., Dong, M. y Guo, M. (2020). LncRNA MALAT1 promotes breast cancer progression and doxorubicin resistance via regulating miR-570-3p. *Biomedical Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.11.002>
- Zeng, Z., Xu, F., Zheng, H., Cheng, P., Chen, Q., Ye, Z., Zhong, J., Deng, S., Liu, M., Huang, K., Li, Q., Li, W., Hu, Y., Wang, F., Wang, C. y Zhao, G. (2019). LncRNA-MTA2TR functions as a promoter in pancreatic cancer via driving deacetylation-dependent accumulation of HIF-1 $\alpha$ . *Theranostics*, 9(18), 5298-5314. <https://doi.org/10.7150/thno.34559>
- Zhang, C., Ge, S., Gong, W., Xu, J., Guo, Z., Liu, Z., Gao, X., Wei, X. y Ge, S. (2020). LncRNA ANRIL acts as a modular scaffold of WDR5 and HDAC3 complexes and promotes alteration of the vascular smooth muscle cell phenotype. *Cell Death & Disease*, 11(6), 435. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2645-3>
- Zhang, D., Fang, C., Li, H., Lu, C., Huang, J., Pan, J., Yang, Z., Liang, E., Liu, Z., Zhou, X., Xin, Z., Chen, Y., & Cai, Q. (2021). Long ncRNA MALAT1 promotes cell proliferation, migration, and invasion in prostate cancer via sponging miR-145. *Translational Andrology and Urology*, 10(6), 2307-2319. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1526>
- Zhang, F., Liu, G., Wei, C., Gao, C. y Hao, J. (2017). Linc-MAF-4 regulates Th1/Th2 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis by targeting MAF. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(2), 519-525. <https://doi.org/10.1096/fj.201600838R>
- Zhang, H. [Hong], Su, X., Burley, S. K., & Zheng, X. F. S. (2022). mTOR regulates aerobic glycolysis through NEAT1 and nuclear paraspeckle-mediated mechanism in hepatocellular carcinoma. *Theranostics*, 12(7), 3518-3533. <https://doi.org/10.7150/thno.72581>
- Zhang, H. [Hai-min], Yang, F., Chen, S.-J., Che, J. y Zheng, J. (2015). Upregulation of long non-coding RNA MALAT1 correlates with tumor progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(4), 2947-2955. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2925-6>
- Zhang, J., Li, Q., Xue, B. y He, R. (2020). MALAT1 inhibits the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in colon cancer cells and affects cell proliferation and apoptosis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(3), 357-364. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4408>
- Zhang, L., Yang, J., Qian, J., Li, H., Romaguera, J. E., Kwak, L. W., Wang, M. y Yi, Q. (2012). Role of the microenvironment in mantle cell lymphoma: IL-6 is an important survival factor for the tumor cells. *Blood*, 120(18), 3783-3792. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-424630>
- Zhang, X. [Xiaopei], Wang, W., Zhu, W., Dong, J., Cheng, Y., Yin, Z. y Shen, F. (2019). Mechanisms and functions of long non-coding RNAs at multiple regulatory levels. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5573. <https://doi.org/10.3390/ijms20225573>
- Zhang, X., Hamblin, M. H. y Yin, K.-J. (2017). The long noncoding RNA Malat1: Its physiological and pathophysiological functions. *RNA Biology*, 14(12), 1705-1714. <https://doi.org/10.1080/15476286.2017.1358347>

- Zhang, X., Tang, X., Liu, K., Hamblin, M. H. y Yin, K.-J. (2017). Long noncoding RNA Malat1 regulates cerebrovascular pathologies in ischemic stroke. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(7), 1797-1806. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3389-16.2017>
- Zhang, X.-Y., Xu, J., Zhu, H.-Y., Wang, Y., Wang, L., Fan, L., Wu, Y.-J., Li, J.-Y. y Xu, W. (2016). Negative prognostic impact of low absolute CD4+ T cell counts in peripheral blood in mantle cell lymphoma. *Cancer Science*, 107(10), 1471-1476. <https://doi.org/10.1111/cas.13020>
- Zhao, D., Zhao, Y., Wang, J., Wu, L., Liu, Y., Zhao, S., Guo, F., Ma, X., Zhang, H., Li, Z., Meng, D., Xu, L., Zhang, L., Liu, J. y Qin, G. (2020). Long noncoding RNA Hotair facilitates retinal endothelial cell dysfunction in diabetic retinopathy. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 134(17), 2419-2434. <https://doi.org/10.1042/CS20200694>
- Zhao, H. [Hongying], Liu, X., Yu, L., Lin, S., Zhang, C., Xu, H., Leng, Z., Huang, W., Lei, J., Li, T., Li, J., Yang, F. y Wang, L. (2021). Comprehensive landscape of epigenetic-dysregulated lncRNAs reveals a profound role of enhancers in carcinogenesis in BC subtypes. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 23, 667-681. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.12.024>
- Zhao, H. [Hui], Wang, Y., Hou, W., Ding, X. y Wang, W. (2022). Long non-coding RNA MALAT1 promotes cell proliferation, migration and invasion by targeting miR-590-3p in osteosarcoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 24(5). <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11608>
- Zhao, J., Fan, Y., Wang, K., Ni, X., Gu, J., Lu, H., Lu, Y., Lu, L., Dai, X. y Wang, X. (2015). LncRNA HULC affects the differentiation of Treg in HBV-related liver cirrhosis. *International Immunopharmacology*, 28(2), 901-905. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.04.028>
- Zhao, M., Wang, S., Li, Q., Ji, Q., Guo, P. y Liu, X. (2018). MALAT1: A long non-coding RNA highly associated with human cancers. *Oncology Letters*, 16(1), 19-26. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8613>
- Zhao, Y., Wang, Z., Gao, M., Wang, X., Feng, H., Cui, Y. y Tian, X. (2021). LncRNA MALAT1 regulated ATAD2 to facilitate retinoblastoma progression via miR-655-3p. *Open Medicine*, 16(1), 931-943. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0290>
- Zheng, H.-T., Shi, D.-B., Wang, Y.-W., Li, X.-X., Xu, Y., Tripathi, P., Gu, W.-L., Cai, G.-X. y Cai, S.-J. (2014). High expression of lncRNA MALAT1 suggests a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(6), 3174-3181.
- Zhou, J., Tang, Z., Gao, S., Li, C., Feng, Y. y Zhou, X. (2020). Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies. *Frontiers in Oncology*, 10, 188. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00188>
- Zhou, K., Zhang, Q., Liu, Y., Xiong, Y., Wu, S., Yang, J., Zhou, H., Liu, X., Wei, X. y Song, Y. (2017). Aberrant histone modification in CD19+ B cells of patients with chronic lymphocytic leukemia. *OncoTargets and therapy*, 10, 1173-1179. <https://doi.org/10.2147/OTT.S121301>
- Zhou, L., Liu, R., Liang, X., Zhang, S., Bi, W., Yang, M., He, Y., Jin, J., Li, S., Yang, X., Fu, J. y Zhang, P. (2020). LncRNA RP11-624L4.1 is associated with unfavorable prognosis and promotes proliferation via the CDK4/6-Cyclin D1-Rb-E2F1 pathway in NPC. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 22, 1025-1039. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.10.017>
- Zhou, Q., Liu, L., Zhou, J., Chen, Y., Xie, D., Yao, Y. y Cui, D. (2021). Novel insights into MALAT1 function as a MicroRNA sponge in NSCLC. *Frontiers in Oncology*, 11, 758653. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.758653>
- Zhou, Y. [Yanqing], Xu, X., Lv, H., Wen, Q., Li, J., Tan, L., Li, J. y Sheng, X. (2016). The long noncoding RNA MALAT-1 is highly expressed in ovarian cancer and induces cell growth and migration. *PloS One*, 11(5), e0155250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155250>
- Zhou, Y. [Yingyao], Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A. H., Tanaseichuk, O., Benner, C. y Chanda, S. K. (2019). Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nature Communications*, 10(1), 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>

- Zhu, E., Zhang, J., Li, Y., Yuan, H., Zhou, J. y Wang, B. (2019). Long noncoding RNA Plnc1 controls adipocyte differentiation by regulating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(2), 2396-2408. <https://doi.org/10.1096/fj.201800739RRR>
- Zhu, K., Ren, Q. y Zhao, Y. (2019). LncRNA MALAT1 overexpression promotes proliferation, migration and invasion of gastric cancer by activating the PI3K/AKT pathway. *Oncology Letters*, 17(6), 5335-5342. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10253>
- Zhu, L., Wei, Q., Qi, Y., Ruan, X., Wu, F., Li, L., Zhou, J., Liu, W., Jiang, T., Zhang, J., Yin, B., Yuan, J., Qiang, B., Han, W. y Peng, X. (2019). PTB-AS, a novel natural antisense transcript, promotes glioma progression by improving PTBP1 mRNA stability with SND1. *Molecular Therapy*, 27(9), 1621-1637. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.05.023>
- Zhu, M. y Xie, J. (2020). LncRNA MALAT1 promotes ulcerative colitis by upregulating lncRNA ANRIL. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(11), 3191-3196. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06093-w>
- Zhu, X., Chen, D., Liu, Y., Yu, J., Qiao, L., Lin, S., Chen, D., Zhong, G., Lu, X., Wang, Y., Wen, J., Zhong, X. y Jiang, Y. (2019). Long noncoding RNA HOXA-AS3 integrates NF- $\kappa$ B signaling to regulate endothelium inflammation. *Molecular and Cellular Biology*, 39(19), e00139-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00139-19>
- Zhuang, L., Tian, J., Zhang, X., Wang, H. y Huang, C. (2018). Lnc-DC regulates cellular turnover and the HBV-induced immune response by TLR9/STAT3 signaling in dendritic cells. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 23, 43. <https://doi.org/10.1186/s11658-018-0108-y>
- Zhuang, W., Ge, X., Yang, S., Huang, M., Zhuang, W., Chen, P., Zhang, X., Fu, J., Qu, J., & Li, B. (2015). Upregulation of lncRNA MEG3 Promotes Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells From Multiple Myeloma Patients By Targeting BMP4 Transcription. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 33(6), 1985-1997. <https://doi.org/10.1002/stem.1989>
- Zhuo, W., Liu, Y., Li, S., Guo, D., Sun, Q., Jin, J., Rao, X., Li, M., Sun, M., Jiang, M., Xu, Y., Teng, L., Jin, Y., Si, J., Liu, W., Kang, Y. y Zhou, T. (2019). Long noncoding RNA GMAN, up-regulated in gastric cancer tissues, is associated with metastasis in patients and promotes translation of Ephrin A1 by competitively binding GMAN-AS. *Gastroenterology*, 156(3), 676-691.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.054>
- Zong, X., Nakagawa, S., Freier, S. M., Fei, J., Ha, T., Prasanth, S. G. y Prasanth, K. V. (2016). Natural antisense RNA promotes 3' end processing and maturation of MALAT1 lncRNA. *Nucleic Acids Research*, 44(6), 2898-2908. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw047>



## APÉNDICE

### **Datos estadísticos de los análisis de supervivencia de CLL**

En estas tablas suplementarias se muestran los datos estadísticos detallados obtenidos en el análisis de supervivencia en el estudio de CLL.

Tabla suplementaria 1: Valor estadístico de las comparaciones por pares en el análisis de supervivencia según el estado mutacional en CLL.

	<b>MALAT1 B/M-CLL</b>	<b>MALAT1 A/M-CLL</b>	<b>MALAT1 B/U-CLL</b>	<b>MALAT1 A/U-CLL</b>
<b>MALAT1 B/M-CLL</b>	0	0,001	<0,001	<0,001
<b>MALAT1 A/M-CLL</b>	0,001	0	0,017	0,006
<b>MALAT1 B/U-CLL</b>	<0,001	0,017	0	0,158
<b>MALAT1 A/U-CLL</b>	<0,001	0,006	0,158	0

A: alto. B: bajo.

Tabla suplementaria 2: Valor estadístico de las comparaciones por pares en el análisis de supervivencia según el grupo epigenético en CLL.

	<b>MALAT1 B/m-CLL</b>	<b>MALAT1 A/m-CLL</b>	<b>MALAT1 B/i-CLL</b>	<b>MALAT1 A/i-CLL</b>	<b>MALAT1 B/n-CLL</b>	<b>MALAT1 A/n-CLL</b>
<b>MALAT1 B/m-CLL</b>	0	0,010	0,026	<0,001	<0,001	<0,001
<b>MALAT1 A/m-CLL</b>	0,010	0	0,712	0,066	0,001	<0,001
<b>MALAT1 B/i-CLL</b>	0,026	0,712	0	0,038	<0,001	<0,001
<b>MALAT1 A/i-CLL</b>	<0,001	0,066	0,038	0	0,967	0,389
<b>MALAT1 B/n-CLL</b>	<0,001	0,001	<0,001	0,967	0	0,001
<b>MALAT1 A/n-CLL</b>	<0,001	<0,001	<0,001	0,389	0,001	0

A: alto. B: bajo.

Tabla suplementaria 3: Valor estadístico de las comparaciones por pares en el análisis de supervivencia según el estado mutacional en los casos Binet A de CLL.

	<b>MALAT1 B/M-CLL</b>	<b>MALAT1 A/M-CLL</b>	<b>MALAT1 B/U-CLL</b>	<b>MALAT1 A/U-CLL</b>
<b>MALAT1 B/M-CLL</b>	0	0,001	<0,001	<0,001
<b>MALAT1 A/M-CLL</b>	0,001	0	0,032	0,023
<b>MALAT1 B/U-CLL</b>	<0,001	0,032	0	0,241
<b>MALAT1 A/U-CLL</b>	<0,001	0,023	0,241	0

A: alto. B: bajo.

Tabla suplementaria 4: Valor estadístico de las comparaciones por pares en el análisis de supervivencia según el grupo epigenético en los casos Binet A de CLL.

	<b>MALAT1 B/m-CLL</b>	<b>MALAT1 A/m-CLL</b>	<b>MALAT1 B/i-CLL</b>	<b>MALAT1 A/i-CLL</b>	<b>MALAT1 B/n-CLL</b>	<b>MALAT1 A/n-CLL</b>
<b>MALAT1 B/m-CLL</b>	0	0,009	0,213	0,014	<0,001	<0,001
<b>MALAT1 A/m-CLL</b>	0,009	0	0,281	0,458	0,003	<0,001
<b>MALAT1 B/i-CLL</b>	0,213	0,281	0	0,137	<0,001	<0,001
<b>MALAT1 A/i-CLL</b>	0,014	0,458	0,137	0	0,442	0,220
<b>MALAT1 B/n-CLL</b>	<0,001	0,003	<0,001	0,442	0	0,001
<b>MALAT1 A/n-CLL</b>	<0,001	<0,001	<0,001	0,220	0,001	0

A: alto. B: bajo.

### **Análisis de *TALAM1* en *CLL* y *FL***

En *CLL* y *FL* se han realizado análisis paralelos a los de *MALAT1* con el fin de determinar el comportamiento del *lncRNA TALAM1* en estas patologías.

En el caso de *CLL*, la expresión de este *lncRNA* es prácticamente nula en el análisis de *RNA-seq*, lo que podría ser debido al procedimiento metodológico en relación a poliA+. Por el contrario, a partir del análisis de los datos disponibles en GSE21029 (Herishanu et al., 2011), se determinó que de forma análoga a como sucedía con *MALAT1*, la expresión de *TALAM1* no difiere significativamente ( $p=0,508$ ) entre muestras de ganglio linfático y de sangre periférica (Figura suplementaria 1).

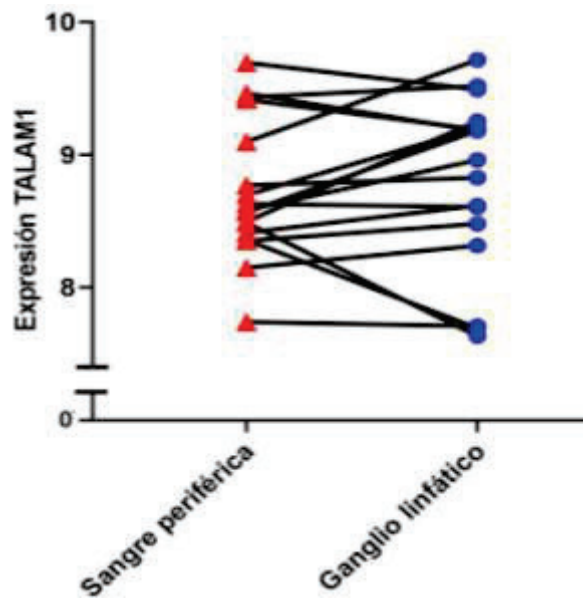


Figura suplementaria 1: Expresión de *TALAM1* en muestras de sangre periférica y ganglio linfático en *CLL*.

En el caso de *FL* y el análisis mediante RT-qPCR, los *primers* no se diseñaron para evaluar específicamente la expresión de *TALAM1*. Con respecto al análisis de los datos de *microarray* de GSE107367 (Pangault et al., 2010), no se obtuvieron suficientes genes con valor significativamente estadístico para poder analizar la implicación del *lncRNA* en las diferentes vías moleculares. Esto podría ser debido, en parte, a la menor expresión del *lncRNA* en comparación con *MALAT1*, así como al hecho de no disponer de un número muestral extenso en este análisis.

## **Figuras e imágenes empleadas y sus respectivas licencias**

En este apartado se detallarán las referencias bibliográficas y las licencias correspondientes de las Figuras e imágenes empleadas en esta tesis.

Las referencias bibliográficas de los elementos de la portada y contraportada son las que se muestran a continuación:

### **Portada:**

Brown, J. A., Bulkley, D., Wang, J., Valenstein, M. L., Yario, T. A., Steitz, T. A., Steitz, J. A. (2014). Crystal structure of the triple-helical stability element at the 3' end of MALAT1. doi: 10.2210/pdb4PLX/pdb

Brown, J. A., Bulkley, D., Wang, J., Valenstein, M. L., Yario, T. A., Steitz, T. A. y Steitz, J. A. (2014). Structural insights into the stabilization of MALAT1 noncoding RNA by a bipartite triple helix. *Nature structural & molecular biology*, 21(7), 633-640. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2844>

### **Contraportada:**

McCown, P. J., Wang, M. C., Jaeger, L. y Brown, J. A. (2019). Secondary structural model of human MALAT1 reveals multiple structure–function relationships. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5610. <https://doi.org/10.3390/ijms20225610>

*Homo sapiens chromosome 11, GRCh38.p14 Primary Assembly* (568815587; Versión 10). (2022). [Data set]. NCBI Nucleotide Database. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NC\\_000011.10](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NC_000011.10)

Las Figuras empleadas que se detallan a continuación provienen de artículos licenciados según:

**Licencia CC BY 4.0** (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>):

Figura 1, Malcolm et al., 2016 (<https://doi.org/10.1098/rsob.160232>). No modificado.

Figura 2, Efremov et al., 2020 (<https://doi.org/10.3390/cancers12061396>). Modificado (ver artículo original).

Figura 5, Dobaño-López et al., 2021 (<https://doi.org/10.3390/cancers13040641>). Modificado (ver artículo original).

Figura 7, Roué y Sola, 2020 (<https://doi.org/10.3390/cancers12061565>). No modificado.

Figura 8, Sweta et al., 2019 (<https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00228>), Copyright © 2019 Sweta, Dudnakova, Sudheer, Baker y Bhushan. Modificado (ver artículo original).

Figura 9, Zhou, Q. et al., 2021 (<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.758653>), Copyright © 2021 Zhou, Liu, Zhou, Chen, Xie, Yao y Cui. No modificado.

Figura contraportada, McCown et al., 2019 (<https://doi.org/10.3390/ijms20225610>). Modificado (ver artículo original).

**Licencia CC BY-NC 4.0** (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>):

Figura 4, Delgado et al., 2020 (<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236000>). Modificado (ver artículo original).

Figura 10, Zong et al., 2016 (<https://doi.org/10.1093/nar/gkw047>). No modificado.

**Licencia CC0 1.0** (<https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/legalcode>):

Figura portada, Brown et al., 2014 (doi: 10.2210/pdb4PLX/pdb). Modificado (ver original).

Cualquier información respecto a estas figuras y sus licencias se puede consultar en los enlaces correspondientes.

## Vías celulares enriquecidas de genes correlacionados positiva o negativamente con MALAT1

Tabla suplementaria 5: Vías enriquecidas de genes correlacionados positivamente con MALAT1 en casos m/i/n-CLL. Se muestran sólo las vías moleculares significativas e integradas en la base de datos *Reactome*.

<b>m-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
Membrane Trafficking	-29,841	-25,962	137/634
Vesicle-mediated transport	-28,692	-25,029	140/673
Cell Cycle	-27,400	-23,993	140/692
Signaling by Rho GTPases, Miro GTPases and RHOBTB3	-22,494	-19,212	134/723
Signaling by Rho GTPases	-21,985	-18,738	131/707
Metabolism of RNA	-21,085	-17,964	125/673
Diseases of signal transduction by growth factor receptors and second messengers	-20,733	-17,650	94/433
Cell Cycle, Mitotic	-19,975	-16,935	109/561
M Phase	-18,531	-15,600	88/418
Intra-Golgi and retrograde Golgi-to-ER traffic	-18,327	-15,442	57/202
Transcriptional Regulation by TP53	-17,993	-15,136	80/365
RHO GTPase cycle	-15,975	-13,276	87/449
Golgi-to-ER retrograde transport	-15,612	-12,931	42/133
Processing of Capped Intron-Containing Pre-mRNA	-13,693	-11,183	56/244
Mitotic Metaphase and Anaphase	-13,677	-11,173	55/237
Mitotic Prometaphase	-13,483	-10,984	50/204
Mitotic Anaphase	-13,172	-10,702	54/236
Cell Cycle Checkpoints	-11,710	-9,374	59/294
RHO GTPase Effectors	-11,152	-8,843	62/327
Factors involved in megakaryocyte development and platelet production	-10,509	-8,281	40/168
mRNA Splicing - Major Pathway	-10,449	-8,227	42/183
Asparagine N-linked glycosylation	-10,112	-7,932	57/304
COPI-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic	-10,107	-7,932	29/99
Resolution of Sister Chromatid Cohesion	-9,959	-7,823	33/126
mRNA Splicing	-9,824	-7,713	42/191
Separation of Sister Chromatids	-9,270	-7,220	41/191
Chromatin modifying enzymes	-9,007	-6,977	51/274
Chromatin organization	-9,007	-6,977	51/274
Regulation of TP53 Activity	-8,243	-6,322	35/160
Mitotic Spindle Checkpoint	-7,976	-6,078	28/113
Hemostasis	-7,789	-5,912	86/621
Amplification of signal from the kinetochores	-7,660	-5,803	25/96
Amplification of signal from unattached kinetochores via a MAD2 inhibitory signal	-7,660	-5,803	25/96
Transport to the Golgi and subsequent modification	-7,568	-5,724	37/185
ER to Golgi Anterograde Transport	-7,041	-5,277	32/154
MAPK family signaling cascades	-6,887	-5,138	52/325
Kinesins	-6,825	-5,095	18/59
EML4 and NUDC in mitotic spindle formation	-6,443	-4,757	26/117
RHO GTPases Activate Formins	-6,416	-4,735	29/140
Regulation of TP53 Activity through Phosphorylation	-5,528	-3,943	21/92
G2/M DNA damage checkpoint	-5,293	-3,734	21/95
MHC class II antigen presentation	-4,957	-3,433	24/123
COPI-mediated anterograde transport	-4,855	-3,346	21/101
G2/M Checkpoints	-4,764	-3,270	29/168
MAPK1/MAPK3 signaling	-4,749	-3,257	42/286
RAF/MAP kinase cascade	-4,622	-3,150	41/280
DNA Double-Strand Break Repair	-4,386	-2,952	28/167
Processing of DNA double-strand break ends	-3,073	-1,887	17/98
HDR through Single Strand Annealing (SSA)	-2,903	-1,752	9/37
HDR through Homologous Recombination (HRR) or Single Strand Annealing (SSA)	-2,749	-1,637	20/132
Presynaptic phase of homologous DNA pairing and strand exchange	-2,730	-1,622	9/39

## Apéndice

HATs acetylate histones	-2,724	-1,617	21/142
Homology Directed Repair	-2,517	-1,445	20/138
Homologous DNA Pairing and Strand Exchange	-2,494	-1,426	9/42
HDR through Homologous Recombination (HRR)	-2,448	-1,391	12/67
<b>i-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
NGF-stimulated transcription	-10,435	-6,772	10/39
Nuclear Events (kinase and transcription factor activation)	-9,636	-6,177	11/61
Interleukin-10 signaling	-9,562	-6,155	10/47
Signaling by NTRKs	-7,844	-4,737	13/134
Signaling by NTRK1 (TRKA)	-7,643	-4,566	12/115
Chemokine receptors bind chemokines	-7,322	-4,376	9/59
Signaling by Receptor Tyrosine Kinases	-6,691	-3,920	23/521
Signaling by Interleukins	-6,363	-3,673	21/462
Cytokine Signaling in Immune system	-5,374	-2,910	25/715
Class A/1 (Rhodopsin-like receptors)	-5,254	-2,827	16/335
GPCR ligand binding	-5,117	-2,712	19/467
G alpha (i) signalling events	-4,898	-2,561	15/318
Peptide ligand-binding receptors	-4,316	-2,152	11/201
Signaling by GPCR	-4,070	-1,983	22/704
Purinergic signaling in leishmaniasis infection	-3,544	-1,582	4/26
Cell recruitment (pro-inflammatory response)	-3,544	-1,582	4/26
Interleukin-4 and Interleukin-13 signaling	-3,379	-1,472	7/108
<b>n-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
Metabolism of RNA	-33,288	-29,704	138/673
Processing of Capped Intron-Containing Pre-mRNA	-27,600	-24,141	72/244
Vesicle-mediated transport	-25,933	-22,526	125/673
Membrane Trafficking	-25,656	-22,373	120/634
Cell Cycle	-23,245	-20,030	122/692
Cellular responses to stress	-21,725	-18,618	126/757
Cellular responses to stimuli	-21,490	-18,450	127/771
Cytokine Signaling in Immune system	-21,009	-17,990	120/715
Diseases of signal transduction by growth factor receptors and second messengers	-19,334	-16,404	85/433
Transport of Mature Transcript to Cytoplasm	-18,217	-15,332	34/84
Cell Cycle, Mitotic	-17,958	-15,088	97/561
Adaptive Immune System	-16,896	-14,125	116/763
M Phase	-16,463	-13,725	78/418
mRNA Splicing - Major Pathway	-16,316	-13,608	48/183
Transport of Mature mRNA derived from an Intron-Containing Transcript	-15,984	-13,338	30/75
HIV Infection	-15,620	-13,022	54/234
mRNA Splicing	-15,513	-12,929	48/191
Cellular response to heat stress	-15,406	-12,830	32/89
Regulation of HSF1-mediated heat shock response	-15,158	-12,596	28/69
Class I MHC mediated antigen processing & presentation	-14,724	-12,194	70/377
HIV Life Cycle	-14,496	-11,986	41/152
Signaling by Interleukins	-14,453	-11,958	79/462
Late Phase of HIV Life Cycle	-14,445	-11,958	39/139
SUMOylation	-14,423	-11,942	46/188
Antigen processing: Ubiquitination & Proteasome degradation	-13,060	-10,648	59/309
SUMO E3 ligases SUMOylate target proteins	-12,959	-10,556	43/182
Intra-Golgi and retrograde Golgi-to-ER traffic	-12,551	-10,176	45/202
Mitotic Prometaphase	-12,390	-10,023	45/204
Asparagine N-linked glycosylation	-12,297	-9,939	57/304
SUMOylation of DNA damage response and repair proteins	-11,913	-9,604	26/77
Transport of Mature mRNAs Derived from Intronless Transcripts	-11,520	-9,237	19/42
Viral Messenger RNA Synthesis	-11,294	-9,043	19/43
Transport of the SLBP Dependant Mature mRNA	-10,997	-8,778	17/35
ISG15 antiviral mechanism	-10,912	-8,712	24/72
Transport of Mature mRNA Derived from an Intronless Transcript	-10,674	-8,500	18/41

Antiviral mechanism by IFN-stimulated genes	-10,638	-8,472	25/80
Mitotic Metaphase and Anaphase	-10,590	-8,429	46/237
Transport of the SLBP independent Mature mRNA	-10,121	-8,010	16/34
Mitotic Anaphase	-10,107	-7,998	45/236
RNA Polymerase II Transcription Termination	-9,914	-7,836	22/67
NS1 Mediated Effects on Host Pathways	-9,842	-7,777	17/40
Transport of Ribonucleoproteins into the Host Nucleus	-9,743	-7,686	15/31
NEP/NS2 Interacts with the Cellular Export Machinery	-9,743	-7,686	15/31
Host Interactions of HIV factors	-9,649	-7,600	31/130
Export of Viral Ribonucleoproteins from Nucleus	-9,259	-7,250	15/33
Vpr-mediated nuclear import of PICs	-9,259	-7,250	15/33
SUMOylation of ubiquitinylation proteins	-9,226	-7,222	16/38
Transport to the Golgi and subsequent modification	-9,034	-7,054	37/185
Rev-mediated nuclear export of HIV RNA	-9,034	-7,054	15/34
SUMOylation of SUMOylation proteins	-9,034	-7,054	15/34
ER to Golgi Anterograde Transport	-8,932	-6,970	33/154
Nuclear Pore Complex (NPC) Disassembly	-8,818	-6,868	15/35
Regulation of Glucokinase by Glucokinase Regulatory Protein	-8,635	-6,703	14/31
Defective TPR may confer susceptibility towards thyroid papillary carcinoma (TPC)	-8,635	-6,703	14/31
mRNA 3'-end processing	-8,633	-6,702	19/58
Interactions of Vpr with host cellular proteins	-8,611	-6,684	15/36
Interactions of Rev with host cellular proteins	-8,611	-6,684	15/36
SUMOylation of RNA binding proteins	-8,544	-6,621	17/47
MAPK family signaling cascades	-8,243	-6,345	51/325
Nuclear import of Rev protein	-8,199	-6,308	14/33
Golgi-to-ER retrograde transport	-8,115	-6,233	29/133
SUMOylation of DNA replication proteins	-7,953	-6,088	16/45
tRNA processing in the nucleus	-7,926	-6,066	18/57
SUMOylation of chromatin organization proteins	-7,777	-5,934	20/71
Nuclear Envelope Breakdown	-7,777	-5,934	17/52
snRNP Assembly	-7,636	-5,828	17/53
Metabolism of non-coding RNA	-7,636	-5,828	17/53
Separation of Sister Chromatids	-7,559	-5,757	35/191
Glycolysis	-7,028	-5,295	19/71
MAPK1/MAPK3 signaling	-6,528	-4,866	43/286
tRNA processing	-6,459	-4,806	23/107
Postmitotic nuclear pore complex (NPC) reformation	-6,348	-4,710	11/27
Mitotic Prophase	-6,318	-4,681	27/142
Resolution of Sister Chromatid Cohesion	-6,261	-4,626	25/126
Interferon Signaling	-6,124	-4,507	33/199
RHO GTPase Effectors	-6,090	-4,479	46/327
RAF/MAP kinase cascade	-5,952	-4,355	41/280
COPII-mediated vesicle transport	-5,901	-4,313	17/68
HSP90 chaperone cycle for steroid hormone receptors (SHR) in the presence of ligand	-5,795	-4,229	15/55
Influenza Infection	-5,493	-3,954	27/156
Disorders of transmembrane transporters	-5,407	-3,876	29/176
Transcriptional regulation by small RNAs	-5,354	-3,828	21/106
Nuclear Envelope (NE) Reassembly	-5,271	-3,756	17/75
Glucose metabolism	-5,253	-3,740	19/91
HCMV Infection	-4,807	-3,360	26/160
COPI-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic	-4,699	-3,268	19/99
HCMV Early Events	-4,662	-3,240	23/135
EML4 and NUDC in mitotic spindle formation	-4,662	-3,240	21/117
Gene Silencing by RNA	-4,505	-3,107	23/138
Mitotic Spindle Checkpoint	-4,379	-2,998	20/113
Amplification of signal from the kinetochores	-4,344	-2,969	18/96
Amplification of signal from unattached kinetochores via a MAD2 inhibitory signal	-4,344	-2,969	18/96
MHC class II antigen presentation	-4,326	-2,957	21/123
SLC transporter disorders	-4,221	-2,867	18/98
Influenza Viral RNA Transcription and Replication	-4,185	-2,837	22/135

COPI-independent Golgi-to-ER retrograde traffic	-4,064	-2,729	12/51
COPI-mediated anterograde transport	-4,044	-2,717	18/101
Cellular Senescence	-4,045	-2,717	28/197
RHO GTPases Activate Formins	-3,944	-2,631	22/140
HCMV Late Events	-3,729	-2,455	19/116
Cargo concentration in the ER	-3,704	-2,435	9/33
Antigen Presentation: Folding, assembly and peptide loading of class I MHC	-3,067	-1,923	7/25

Tabla suplementaria 6: Vías enriquecidas de genes correlacionados negativamente con *MALAT1* en casos m/n-*CLL*. Se muestran sólo las vías moleculares significativas e integradas en la base de datos *Reactome*.

<b>m-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
Eukaryotic Translation Elongation	-35,207	-31,322	45/93
Translation	-34,618	-30,858	74/291
Eukaryotic Translation Termination	-33,895	-30,233	44/93
Peptide chain elongation	-33,631	-30,114	43/89
Viral mRNA Translation	-33,631	-30,114	43/89
SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	-33,184	-29,725	47/112
Selenocysteine synthesis	-32,602	-29,195	43/93
Nonsense Mediated Decay (NMD) independent of the Exon Junction Complex (EJC)	-32,112	-28,830	43/95
Formation of a pool of free 40S subunits	-31,957	-28,709	44/101
Response of EIF2AK4 (GCN2) to amino acid deficiency	-30,728	-27,513	43/101
L13a-mediated translational silencing of Ceruloplasmin expression	-29,825	-26,668	44/111
Cellular response to starvation	-29,720	-26,589	51/156
GTP hydrolysis and joining of the 60S ribosomal subunit	-29,627	-26,521	44/112
Selenoamino acid metabolism	-28,489	-25,406	44/118
Eukaryotic Translation Initiation	-28,307	-25,267	44/119
Cap-dependent Translation Initiation	-28,307	-25,267	44/119
Nonsense-Mediated Decay (NMD)	-27,913	-24,913	43/115
Nonsense Mediated Decay (NMD) enhanced by the Exon Junction Complex (EJC)	-27,913	-24,913	43/115
Influenza Viral RNA Transcription and Replication	-26,700	-23,719	45/135
Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol	-25,905	-22,941	51/184
rRNA processing	-25,407	-22,477	53/204
rRNA processing in the nucleus and cytosol	-24,729	-21,814	51/194
Influenza Infection	-24,688	-21,798	46/156
Regulation of expression of SLITs and ROBOs	-24,683	-21,798	48/171
Metabolism of RNA	-21,796	-18,940	93/673
Signaling by ROBO receptors	-21,382	-18,552	50/218
Metabolism of amino acids and derivatives	-15,437	-12,632	57/374
Cellular responses to stress	-11,322	-8,623	78/757
Cellular responses to stimuli	-10,928	-8,247	78/771
Axon guidance	-10,191	-7,536	61/552
Nervous system development	-9,847	-7,217	62/577
Respiratory electron transport, ATP synthesis by chemiosmotic coupling, and heat production by uncoupling proteins.	-9,504	-6,890	25/127
Formation of the ternary complex, and subsequently, the 43S complex	-9,467	-6,861	16/51
Mitochondrial translation elongation	-8,976	-6,393	20/87
Translation initiation complex formation	-8,547	-5,985	16/58
Ribosomal scanning and start codon recognition	-8,547	-5,985	16/58
Mitochondrial translation	-8,435	-5,887	20/93
Activation of the mRNA upon binding of the cap-binding complex and eIFs, and subsequent binding to 43S	-8,428	-5,886	16/59
Respiratory electron transport	-8,379	-5,844	21/103
The citric acid (TCA) cycle and respiratory electron transport	-8,234	-5,742	28/178
Mitochondrial translation initiation	-8,164	-5,695	19/87
Mitochondrial translation termination	-8,164	-5,695	19/87
Complex I biogenesis	-7,746	-5,288	15/57

Regulation of TNFR1 signaling	-6,706	-4,303	11/35
Transcription-Coupled Nucleotide Excision Repair (TC-NER)	-6,498	-4,105	16/79
Protein localization	-6,022	-3,679	23/163
Nucleotide Excision Repair	-5,726	-3,406	18/111
TNF signaling	-5,601	-3,285	11/44
TNFR1-induced NFkappaB signaling pathway	-5,399	-3,086	9/30
Dual incision in TC-NER	-5,255	-2,955	13/66
Formation of TC-NER Pre-Incision Complex	-4,682	-2,460	11/54
Diseases of metabolism	-4,415	-2,212	26/245
Global Genome Nucleotide Excision Repair (GG-NER)	-4,090	-1,921	13/84
Asparagine N-linked glycosylation	-4,004	-1,841	29/304
Gap-filling DNA repair synthesis and ligation in TC-NER	-3,905	-1,750	11/65
DNA Repair	-3,635	-1,516	30/335
Dual Incision in GG-NER	-3,419	-1,336	8/41
<b>n-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
Translation	-35,214	-31,330	90/291
Eukaryotic Translation Elongation	-33,298	-29,635	50/93
Eukaryotic Translation Termination	-33,298	-29,635	50/93
Peptide chain elongation	-32,075	-28,605	48/89
Viral mRNA Translation	-32,075	-28,605	48/89
Formation of a pool of free 40S subunits	-31,028	-27,666	50/101
Selenocysteine synthesis	-30,899	-27,578	48/93
Influenza Viral RNA Transcription and Replication	-30,622	-27,339	57/135
Nonsense Mediated Decay (NMD) independent of the Exon Junction Complex (EJC)	-30,341	-27,093	48/95
Influenza Infection	-29,505	-26,289	60/156
Eukaryotic Translation Initiation	-28,878	-25,721	52/119
Cap-dependent Translation Initiation	-28,878	-25,721	52/119
Response of EIF2AK4 (GCN2) to amino acid deficiency	-28,772	-25,641	48/101
L13a-mediated translational silencing of Ceruloplasmin expression	-28,560	-25,453	50/111
SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	-28,332	-25,271	50/112
GTP hydrolysis and joining of the 60S ribosomal subunit	-28,332	-25,271	50/112
Nonsense-Mediated Decay (NMD)	-27,666	-24,666	50/115
Nonsense Mediated Decay (NMD) enhanced by the Exon Junction Complex (EJC)	-27,666	-24,666	50/115
Selenoamino acid metabolism	-27,027	-24,045	50/118
Cellular response to starvation	-26,701	-23,737	57/156
Metabolism of RNA	-25,875	-22,945	127/673
rRNA processing	-25,580	-22,666	64/204
Regulation of expression of SLITs and ROBOs	-25,211	-22,312	58/171
Metabolism of amino acids and derivatives	-24,202	-21,317	87/374
rRNA processing in the nucleus and cytosol	-23,656	-20,799	60/194
Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol	-22,545	-19,715	57/184
Respiratory electron transport, ATP synthesis by chemiosmotic coupling, and heat production by uncoupling proteins.	-22,409	-19,591	47/127
The citric acid (TCA) cycle and respiratory electron transport	-20,916	-18,145	54/178
Signaling by ROBO receptors	-20,766	-18,006	60/218
Cellular responses to stress	-18,403	-15,722	121/757
Cellular responses to stimuli	-18,192	-15,529	122/771
Respiratory electron transport	-15,516	-12,902	35/103
Axon guidance	-13,448	-10,885	88/552
Nervous system development	-12,749	-10,232	89/577
Neutrophil degranulation	-11,117	-8,685	75/480
Mitochondrial translation	-11,096	-8,668	28/93
Mitochondrial translation initiation	-11,069	-8,652	27/87
Mitochondrial translation elongation	-11,069	-8,652	27/87
Complex I biogenesis	-10,349	-7,968	21/57
Protein localization	-10,347	-7,968	37/163
Mitochondrial translation termination	-10,272	-7,897	26/87
Formation of ATP by chemiosmotic coupling	-9,973	-7,611	12/18
Adaptive Immune System	-9,941	-7,588	100/763

## Apéndice

DNA Repair	-9,584	-7,251	56/335
Formation of the ternary complex, and subsequently, the 43S complex	-8,613	-6,334	18/51
Cristae formation	-8,476	-6,214	14/31
Activation of the mRNA upon binding of the cap-binding complex and eIFs, and subsequent binding to 43S	-8,289	-6,041	19/59
Nucleotide Excision Repair	-7,780	-5,558	26/111
Class I MHC mediated antigen processing & presentation	-7,676	-5,470	56/377
Translation initiation complex formation	-7,603	-5,405	18/58
Ribosomal scanning and start codon recognition	-7,603	-5,405	18/58
Transcriptional Regulation by TP53	-7,367	-5,172	54/365
Metabolism of nucleotides	-6,806	-4,634	23/100
Transcription-Coupled Nucleotide Excision Repair (TC-NER)	-6,727	-4,561	20/79
Mitochondrial biogenesis	-6,594	-4,436	22/95
Neddylation	-6,399	-4,265	38/234
Global Genome Nucleotide Excision Repair (GG-NER)	-6,261	-4,134	20/84
Resolution of Abasic Sites (AP sites)	-6,061	-3,960	13/39
HIV Infection	-5,533	-3,466	36/234
Peroxisomal protein import	-5,529	-3,466	16/63
Gap-filling DNA repair synthesis and ligation in TC-NER	-5,337	-3,295	16/65
Antigen processing: Ubiquitination & Proteasome degradation	-5,302	-3,266	43/309
Dual incision in TC-NER	-5,244	-3,211	16/66
Organelle biogenesis and maintenance	-4,677	-2,727	40/296
HDR through Homologous Recombination (HRR)	-4,512	-2,588	15/67
Formation of TC-NER Pre-Incision Complex	-4,339	-2,446	13/54
Late Phase of HIV Life Cycle	-4,264	-2,375	23/139
Displacement of DNA glycosylase by APEX1	-3,861	-2,074	5/9
DNA Double-Strand Break Repair	-3,850	-2,066	25/167
Formation of RNA Pol II elongation complex	-3,758	-2,004	13/61
RNA Polymerase II Transcription Elongation	-3,758	-2,004	13/61
HIV Transcription Elongation	-3,731	-1,984	11/46
Formation of HIV-1 elongation complex containing HIV-1 Tat	-3,731	-1,984	11/46
Tat-mediated elongation of the HIV-1 transcript	-3,731	-1,984	11/46
HIV Life Cycle	-3,661	-1,935	23/152
RNA Polymerase I Transcription Initiation	-3,643	-1,920	11/47
Fanconi Anemia Pathway	-3,611	-1,903	10/40
Formation of the Early Elongation Complex	-3,611	-1,903	9/33
Formation of the HIV-1 Early Elongation Complex	-3,611	-1,903	9/33
Formation of HIV elongation complex in the absence of HIV Tat	-3,556	-1,855	11/48
Pausing and recovery of Tat-mediated HIV elongation	-3,504	-1,815	9/34
Tat-mediated HIV elongation arrest and recovery	-3,504	-1,815	9/34
Homology Directed Repair	-3,430	-1,756	21/138
RNA polymerase II transcribes snRNA genes	-3,429	-1,756	14/74
HIV elongation arrest and recovery	-3,303	-1,657	9/36
Pausing and recovery of HIV elongation	-3,303	-1,657	9/36
mRNA Splicing - Minor Pathway	-3,237	-1,602	11/52
Abortive elongation of HIV-1 transcript in the absence of Tat	-3,235	-1,601	7/23
Interconversion of nucleotide di- and triphosphates	-3,195	-1,574	8/30
MicroRNA (miRNA) biogenesis	-3,111	-1,506	7/24
HDR through Homologous Recombination (HRR) or Single Strand Annealing (SSA)	-2,864	-1,330	19/132
RNA Polymerase II Pre-transcription Events	-2,860	-1,328	14/84

En el caso de *i-CLL*, no se obtuvo ninguna vía enriquecida de forma significativa con respecto a los genes correlacionados negativamente con *MALAT1*.

Tabla suplementaria 7: Vías enriquecidas de genes correlacionados positivamente con *MALAT1* en casos M/U-CLL. Se muestran sólo las vías moleculares significativas e integradas en la base de datos *Reactome*.

<b>M-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
Cell Cycle	-29,675	-25,790	159/692
Signaling by Rho GTPases	-28,061	-24,301	158/707
Signaling by Rho GTPases, Miro GTPases and RHOBTB3	-27,911	-24,249	160/723
Membrane Trafficking	-27,367	-23,850	146/634
Vesicle-mediated transport	-27,017	-23,558	151/673
Cell Cycle, Mitotic	-24,666	-21,450	130/561
Transcriptional Regulation by TP53	-21,937	-18,780	95/365
Diseases of signal transduction by growth factor receptors and second messengers	-21,605	-18,498	105/433
M Phase	-20,680	-17,619	101/418
Cellular responses to stress	-19,825	-16,843	147/757
Adaptive Immune System	-19,493	-16,529	147/763
Cellular responses to stimuli	-19,469	-16,522	148/771
RHO GTPase cycle	-19,299	-16,384	103/449
Signaling by NTRK1 (TRKA)	-18,132	-15,350	45/115
Signaling by Receptor Tyrosine Kinases	-17,682	-14,922	110/521
Signaling by NTRKs	-17,429	-14,680	48/134
Intra-Golgi and retrograde Golgi-to-ER traffic	-16,383	-13,722	59/202
Mitotic Metaphase and Anaphase	-15,842	-13,243	64/237
Mitotic Prometaphase	-15,527	-12,950	58/204
Mitotic Anaphase	-15,342	-12,780	63/236
RHO GTPase Effectors	-14,221	-11,746	75/327
Golgi-to-ER retrograde transport	-13,151	-10,789	42/133
Resolution of Sister Chromatid Cohesion	-12,644	-10,346	40/126
Cell Cycle Checkpoints	-12,141	-9,880	66/294
MAPK family signaling cascades	-11,919	-9,668	70/325
Separation of Sister Chromatids	-11,400	-9,193	49/191
Class I MHC mediated antigen processing & presentation	-11,357	-9,160	76/377
Nuclear Events (kinase and transcription factor activation)	-10,912	-8,760	25/61
Antigen processing: Ubiquitination & Proteasome degradation	-10,191	-8,133	64/309
RHO GTPases Activate Formins	-9,772	-7,758	38/140
MAPK1/MAPK3 signaling	-8,937	-7,012	58/286
Mitotic Spindle Checkpoint	-8,843	-6,936	32/113
Amplification of signal from the kinetochores	-8,795	-6,894	29/96
Amplification of signal from unattached kinetochores via a MAD2 inhibitory signal	-8,795	-6,894	29/96
Regulation of TP53 Activity	-8,531	-6,667	39/160
COPI-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic	-8,451	-6,598	29/99
EML4 and NUDC in mitotic spindle formation	-8,431	-6,582	32/117
RAF/MAP kinase cascade	-8,425	-6,577	56/280
Factors involved in megakaryocyte development and platelet production	-7,894	-6,115	39/168
Synthesis of active ubiquitin: roles of E1 and E2 enzymes	-7,251	-5,556	14/30
Hemostasis	-6,951	-5,289	94/621
Protein ubiquitination	-6,790	-5,142	23/79
Kinesins	-6,474	-4,868	19/59
NGF-stimulated transcription	-6,370	-4,777	15/39
PI5P, PP2A and IER3 Regulate PI3K/AKT Signaling	-5,974	-4,435	26/106
Negative regulation of the PI3K/AKT network	-5,938	-4,404	27/113
Signaling by MET	-5,547	-4,065	21/79
MHC class II antigen presentation	-5,188	-3,756	27/123
PI3K/AKT Signaling in Cancer	-4,571	-3,221	23/104
Regulation of TP53 Activity through Phosphorylation	-4,444	-3,110	21/92
Cellular Senescence	-4,368	-3,050	35/197
Constitutive Signaling by Aberrant PI3K in Cancer	-2,986	-1,906	16/78
Oxidative Stress Induced Senescence	-2,922	-1,854	22/125
<b>U-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
Membrane Trafficking	-23,954	-20,371	106/634

## Apéndice

Vesicle-mediated transport	-23,473	-19,957	109/673
Metabolism of RNA	-22,932	-19,474	108/673
Cytokine Signaling in Immune system	-19,822	-16,414	106/715
Diseases of signal transduction by growth factor receptors and second messengers	-18,542	-15,259	76/433
Cell Cycle	-18,411	-15,164	101/692
Adaptive Immune System	-17,254	-14,122	105/763
Cellular responses to stress	-16,586	-13,525	103/757
Processing of Capped Intron-Containing Pre-mRNA	-16,514	-13,475	52/244
Cellular responses to stimuli	-16,033	-13,052	103/771
Cell Cycle, Mitotic	-15,558	-12,612	83/561
Signaling by Interleukins	-14,752	-11,881	72/462
Class I MHC mediated antigen processing & presentation	-14,423	-11,566	63/377
M Phase	-14,378	-11,535	67/418
Signaling by Rho GTPases	-13,672	-10,866	92/707
Signaling by Rho GTPases, Miro GTPases and RHOBTB3	-13,090	-10,322	92/723
Antigen processing: Ubiquitination & Proteasome degradation	-12,701	-9,993	53/309
Intracellular signaling by second messengers	-11,591	-9,042	51/309
PIP3 activates AKT signaling	-10,622	-8,194	45/267
Transport of Mature Transcript to Cytoplasm	-9,986	-7,641	23/84
mRNA Splicing - Major Pathway	-9,951	-7,627	35/183
Intra-Golgi and retrograde Golgi-to-ER traffic	-9,913	-7,597	37/202
Transport to the Golgi and subsequent modification	-9,815	-7,510	35/185
Mitotic Prometaphase	-9,786	-7,485	37/204
Asparagine N-linked glycosylation	-9,737	-7,439	47/304
Mitotic Anaphase	-9,595	-7,316	40/236
Mitotic Metaphase and Anaphase	-9,538	-7,269	40/237
ER to Golgi Anterograde Transport	-9,469	-7,208	31/154
mRNA Splicing	-9,421	-7,166	35/191
RHO GTPase cycle	-9,146	-6,940	59/449
Cell Cycle Checkpoints	-8,219	-6,154	43/294
MAPK family signaling cascades	-7,823	-5,817	45/325
Transport of Mature mRNA derived from an Intron-Containing Transcript	-7,756	-5,760	19/75
Separation of Sister Chromatids	-7,691	-5,704	32/191
Synthesis of active ubiquitin: roles of E1 and E2 enzymes	-7,565	-5,600	12/30
Protein ubiquitination	-7,360	-5,431	19/79
PTEN Regulation	-7,299	-5,383	26/140
RHO GTPase Effectors	-6,021	-4,295	41/327
MAPK1/MAPK3 signaling	-5,824	-4,125	37/286
Golgi-to-ER retrograde transport	-5,404	-3,776	22/133
Resolution of Sister Chromatid Cohesion	-5,241	-3,642	21/126
RAF/MAP kinase cascade	-5,209	-3,612	35/280
mRNA 3'-end processing	-4,874	-3,337	13/58
RNA Polymerase II Transcription Termination	-4,828	-3,298	14/67
Mitotic Spindle Checkpoint	-4,313	-2,872	18/113
COPI-mediated anterograde transport	-3,873	-2,512	16/101
EML4 and NUDC in mitotic spindle formation	-3,608	-2,299	17/117
Cellular Senescence	-3,604	-2,296	24/197
Amplification of signal from the kinetochores	-3,601	-2,294	15/96
Amplification of signal from unattached kinetochores via a MAD2 inhibitory signal	-3,601	-2,294	15/96
RAC1 GTPase cycle	-3,211	-1,980	22/185
RHOC GTPase cycle	-3,142	-1,927	12/74
RHO GTPases Activate Formins	-3,126	-1,913	18/140
COPI-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic	-2,957	-1,782	14/99
RAC2 GTPase cycle	-2,480	-1,418	12/88

Tabla suplementaria 8: Vías enriquecidas de genes correlacionados negativamente con *MALAT1* en casos M/U-CLL. Se muestran sólo las vías moleculares significativas e integradas en la base de datos *Reactome*.

<b>M-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
Eukaryotic Translation Elongation	-36,731	-32,846	49/93
Translation	-35,943	-32,183	82/291
Eukaryotic Translation Termination	-35,433	-31,799	48/93
Peptide chain elongation	-35,315	-31,799	47/89
Viral mRNA Translation	-35,315	-31,799	47/89
Selenocysteine synthesis	-34,153	-30,792	47/93
Nonsense Mediated Decay (NMD) independent of the Exon Junction Complex (EJC)	-33,601	-30,281	47/95
Formation of a pool of free 40S subunits	-33,256	-29,974	48/101
SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	-32,963	-29,716	50/112
Response of EIF2AK4 (GCN2) to amino acid deficiency	-32,047	-28,831	47/101
L13a-mediated translational silencing of Ceruloplasmin expression	-30,878	-27,720	48/111
GTP hydrolysis and joining of the 60S ribosomal subunit	-30,658	-27,526	48/112
Selenoamino acid metabolism	-30,500	-27,393	49/118
Eukaryotic Translation Initiation	-30,292	-27,231	49/119
Cap-dependent Translation Initiation	-30,292	-27,231	49/119
Nonsense-Mediated Decay (NMD)	-28,904	-25,885	47/115
Nonsense Mediated Decay (NMD) enhanced by the Exon Junction Complex (EJC)	-28,904	-25,885	47/115
Cellular response to starvation	-28,797	-25,797	54/156
rRNA processing	-27,532	-24,551	60/204
Influenza Viral RNA Transcription and Replication	-27,278	-24,314	49/135
Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol	-26,575	-23,628	56/184
Regulation of expression of SLITs and ROBOs	-26,533	-23,603	54/171
rRNA processing in the nucleus and cytosol	-26,158	-23,244	57/194
Influenza Infection	-25,890	-22,991	51/156
Metabolism of RNA	-24,614	-21,757	109/673
Signaling by ROBO receptors	-22,522	-19,679	56/218
Metabolism of amino acids and derivatives	-17,006	-14,224	66/374
Cellular responses to stress	-11,924	-9,234	90/757
Cellular responses to stimuli	-11,480	-8,808	90/771
Formation of the ternary complex, and subsequently, the 43S complex	-11,220	-8,558	19/51
Axon guidance	-10,655	-8,001	70/552
Nervous system development	-10,197	-7,560	71/577
Translation initiation complex formation	-10,086	-7,472	19/58
Ribosomal scanning and start codon recognition	-10,086	-7,472	19/58
Activation of the mRNA upon binding of the cap-binding complex and eIFs, and subsequent binding to 43S	-9,939	-7,348	19/59
Mitochondrial translation elongation	-9,928	-7,344	23/87
Mitochondrial translation	-9,298	-6,722	23/93
Mitochondrial translation initiation	-9,122	-6,560	22/87
Mitochondrial translation termination	-9,122	-6,560	22/87
The citric acid (TCA) cycle and respiratory electron transport	-8,206	-5,696	31/178
Respiratory electron transport, ATP synthesis by chemiosmotic coupling, and heat production by uncoupling proteins.	-7,844	-5,368	25/127
Nucleotide Excision Repair	-7,709	-5,250	23/111
Complex I biogenesis	-7,510	-5,083	16/57
Respiratory electron transport	-6,970	-4,567	21/103
DNA Repair	-6,949	-4,551	43/335
Regulation of TNFR1 signaling	-6,846	-4,453	12/35
Transcription-Coupled Nucleotide Excision Repair (TC-NER)	-6,834	-4,445	18/79
Transcriptional Regulation by TP53	-6,320	-3,979	44/365
Dual incision in TC-NER	-5,786	-3,488	15/66
Global Genome Nucleotide Excision Repair (GG-NER)	-5,719	-3,433	17/84
TNFR1-induced NFkappaB signaling pathway	-5,671	-3,395	10/30
TNF signaling	-5,639	-3,370	12/44
Formation of TC-NER Pre-Incision Complex	-4,644	-2,478	12/54
Gap-filling DNA repair synthesis and ligation in TC-NER	-4,460	-2,326	13/65

DNA Damage Recognition in GG-NER	-3,848	-1,781	9/38
Death Receptor Signalling	-3,705	-1,684	19/141
Dual Incision in GG-NER	-3,579	-1,581	9/41
<b>U-CLL</b>			
<b>Description</b>	<b>LogP</b>	<b>Log(q-value)</b>	<b>InTerm_InList</b>
Translation	-24,072	-19,711	68/291
Metabolism of RNA	-20,632	-16,970	103/673
Eukaryotic Translation Termination	-18,945	-15,428	34/93
Peptide chain elongation	-18,629	-15,243	33/89
Viral mRNA Translation	-18,629	-15,243	33/89
Formation of a pool of free 40S subunits	-18,605	-15,243	35/101
Influenza Viral RNA Transcription and Replication	-18,356	-15,069	40/135
Influenza Infection	-18,351	-15,069	43/156
Eukaryotic Translation Elongation	-17,944	-14,729	33/93
Selenocysteine synthesis	-17,944	-14,729	33/93
Eukaryotic Translation Initiation	-17,812	-14,655	37/119
Cap-dependent Translation Initiation	-17,812	-14,655	37/119
Nonsense Mediated Decay (NMD) independent of the Exon Junction Complex (EJC)	-17,618	-14,533	33/95
L13a-mediated translational silencing of Ceruloplasmin expression	-17,105	-14,044	35/111
GTP hydrolysis and joining of the 60S ribosomal subunit	-16,965	-13,926	35/112
Cellular response to starvation	-16,714	-13,733	41/156
Response of EIF2AK4 (GCN2) to amino acid deficiency	-16,693	-13,729	33/101
rRNA processing	-16,570	-13,623	47/204
Selenoamino acid metabolism	-16,164	-13,233	35/118
SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	-16,066	-13,151	34/112
rRNA processing in the nucleus and cytosol	-16,013	-13,114	45/194
Metabolism of amino acids and derivatives	-15,939	-13,055	65/374
Nonsense-Mediated Decay (NMD)	-15,674	-12,818	34/115
Nonsense Mediated Decay (NMD) enhanced by the Exon Junction Complex (EJC)	-15,674	-12,818	34/115
Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol	-15,458	-12,628	43/184
Respiratory electron transport, ATP synthesis by chemiosmotic coupling, and heat production by uncoupling proteins.	-15,063	-12,281	35/127
The citric acid (TCA) cycle and respiratory electron transport	-14,538	-11,800	41/178
Regulation of expression of SLITs and ROBOs	-14,443	-11,715	40/171
Respiratory electron transport	-12,864	-10,183	29/103
Cellular responses to stress	-12,582	-9,919	93/757
Cellular responses to stimuli	-12,516	-9,862	94/771
Mitochondrial translation elongation	-12,271	-9,626	26/87
Signaling by ROBO receptors	-12,057	-9,435	42/218
Mitochondrial translation	-11,527	-8,943	26/93
Mitochondrial translation initiation	-11,403	-8,840	25/87
Mitochondrial translation termination	-11,403	-8,840	25/87
Complex I biogenesis	-9,138	-6,663	18/57
Adaptive Immune System	-9,008	-6,549	84/763
Neutrophil degranulation	-8,616	-6,168	60/480
DNA Repair	-8,004	-5,596	46/335
Axon guidance	-7,853	-5,455	64/552
Protein localization	-7,725	-5,336	29/163
Nervous system development	-7,484	-5,114	65/577
Transcriptional Regulation by TP53	-7,286	-4,919	47/365
Class I MHC mediated antigen processing & presentation	-6,859	-4,519	47/377
Neddylation	-5,288	-3,109	31/234
Metabolism of nucleotides	-5,119	-2,966	18/100
Peroxisomal protein import	-4,512	-2,490	13/63
Antigen processing: Ubiquitination & Proteasome degradation	-4,383	-2,383	35/309
Activation of the mRNA upon binding of the cap-binding complex and eIFs, and subsequent binding to 43S	-4,145	-2,204	12/59
TP53 Regulates Metabolic Genes	-4,145	-2,204	15/87
Formation of the ternary complex, and subsequently, the 43S complex	-4,091	-2,160	11/51
Cristae formation	-3,691	-1,864	8/31

---

Translation initiation complex formation	-3,564	-1,765	11/58
Ribosomal scanning and start codon recognition	-3,564	-1,765	11/58
Formation of ATP by chemiosmotic coupling	-3,550	-1,756	6/18

Tabla suplementaria 9: Vías enriquecidas de genes correlacionados positivamente con *MALAT1* en casos *FL*. Se muestran sólo las vías moleculares significativas e integradas en la base de datos *Reactome*.

Description	LogP	Log(q-value)	InTerm_InList
Axon guidance	-17,863	-13,501	28/552
Nervous system development	-17,362	-13,301	28/577
Nonsense Mediated Decay (NMD) independent of the Exon Junction Complex (EJC)	-15,474	-11,589	14/95
Signaling by ROBO receptors	-15,196	-11,436	18/218
Nonsense-Mediated Decay (NMD)	-14,276	-10,817	14/115
Nonsense Mediated Decay (NMD) enhanced by the Exon Junction Complex (EJC)	-14,276	-10,817	14/115
Eukaryotic Translation Elongation	-14,092	-10,685	13/93
Metabolism of RNA	-13,771	-10,410	26/673
Influenza Viral RNA Transcription and Replication	-13,289	-9,968	14/135
Regulation of expression of SLITs and ROBOs	-13,119	-9,837	15/171
L13a-mediated translational silencing of Ceruloplasmin expression	-13,067	-9,819	13/111
Peptide chain elongation	-12,851	-9,666	12/89
Viral mRNA Translation	-12,851	-9,666	12/89
Eukaryotic Translation Initiation	-12,669	-9,538	13/119
Cap-dependent Translation Initiation	-12,669	-9,538	13/119
Selenocysteine synthesis	-12,615	-9,533	12/93
Eukaryotic Translation Termination	-12,615	-9,533	12/93
Influenza Infection	-12,413	-9,393	14/156
Cytokine Signaling in Immune system	-12,283	-9,283	25/715
Formation of a pool of free 40S subunits	-12,176	-9,212	12/101
Response of EIF2AK4 (GCN2) to amino acid deficiency	-12,176	-9,212	12/101
Cellular responses to stress	-11,740	-8,794	25/757
SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane	-11,631	-8,716	12/112
GTP hydrolysis and joining of the 60S ribosomal subunit	-11,631	-8,716	12/112
Cellular responses to stimuli	-11,567	-8,668	25/771
Selenoamino acid metabolism	-11,358	-8,473	12/118
Parasite infection	-10,266	-7,472	9/59
Leishmania phagocytosis	-10,266	-7,472	9/59
FCGR3A-mediated phagocytosis	-10,266	-7,472	9/59
Fcγ receptor (FCGR) dependent phagocytosis	-10,137	-7,371	10/86
Regulation of actin dynamics for phagocytic cup formation	-10,130	-7,371	9/61
rRNA processing in the nucleus and cytosol	-9,954	-7,205	13/194
Cellular response to starvation	-9,921	-7,183	12/156
Translation	-9,797	-7,069	15/291
rRNA processing	-9,683	-6,964	13/204
Metabolism of amino acids and derivatives	-9,232	-6,533	16/374
Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol	-9,092	-6,402	12/184
RHO GTPases Activate WASPs and WAVES	-8,877	-6,205	7/36
Signaling by Interleukins	-8,785	-6,123	17/462
Endosomal/Vacuolar pathway	-8,575	-5,954	5/11
Adaptive Immune System	-8,482	-5,868	21/763
Antigen Presentation: Folding, assembly and peptide loading of class I MHC	-8,272	-5,674	6/25
Leishmania infection	-7,517	-4,968	12/254
ER-Phagosome pathway	-7,281	-4,782	8/90
Interferon gamma signaling	-7,243	-4,756	8/91
Vesicle-mediated transport	-7,138	-4,690	18/673
Neutrophil degranulation	-6,878	-4,466	15/480
EPHB-mediated forward signaling	-6,836	-4,428	6/42
Membrane Trafficking	-6,781	-4,378	17/634
Antigen processing-Cross presentation	-6,756	-4,359	8/105
Signaling by Rho GTPases, Miro GTPases and RHOBTB3	-6,678	-4,284	18/723
Diseases of signal transduction by growth factor receptors and second messengers	-6,630	-4,251	14/433
Class I MHC mediated antigen processing & presentation	-6,508	-4,146	13/377
Interleukin-3, Interleukin-5 and GM-CSF signaling	-6,479	-4,130	6/48
Signaling by Receptor Tyrosine Kinases	-6,425	-4,092	15/521
Programmed Cell Death	-6,383	-4,054	10/210

Signaling by Rho GTPases	-6,123	-3,825	17/707
Translation initiation complex formation	-5,981	-3,706	6/58
Activation of the mRNA upon binding of the cap-binding complex and eIFs, and subsequent binding to 43S	-5,937	-3,668	6/59
Clathrin-mediated endocytosis	-5,664	-3,432	8/146
Interferon Signaling	-5,612	-3,391	9/199
Cell Cycle	-5,571	-3,368	16/692
Interferon alpha/beta signaling	-5,496	-3,304	6/70
RHO GTPase Effectors	-5,482	-3,294	11/327
DAP12 interactions	-5,221	-3,061	5/45
Apoptosis	-4,992	-2,871	8/180
Formation of the ternary complex, and subsequently, the 43S complex	-4,949	-2,833	5/51
RHO GTPase cycle	-4,915	-2,811	12/449
EPH-Ephrin signaling	-4,805	-2,730	6/92
Interleukin receptor SHC signaling	-4,777	-2,712	4/27
Regulated Necrosis	-4,710	-2,654	5/57
Ribosomal scanning and start codon recognition	-4,673	-2,620	5/58
Cell Cycle, Mitotic	-4,628	-2,582	13/561
Signaling by high-kinase activity BRAF mutants	-4,269	-2,284	4/36
MAP2K and MAPK activation	-4,086	-2,127	4/40
mRNA Splicing - Major Pathway	-4,021	-2,069	7/183
Signaling by RAF1 mutants	-3,961	-2,029	4/43
Interleukin-2 family signaling	-3,922	-2,002	4/44
mRNA Splicing	-3,905	-1,994	7/191
Signaling by moderate kinase activity BRAF mutants	-3,809	-1,923	4/47
Signaling by RAS mutants	-3,809	-1,923	4/47
Paradoxical activation of RAF signaling by kinase inactive BRAF	-3,809	-1,923	4/47
Signaling downstream of RAS mutants	-3,809	-1,923	4/47
Regulation of ornithine decarboxylase (ODC)	-3,670	-1,807	4/51
Apoptotic execution phase	-3,637	-1,780	4/52
Downstream TCR signaling	-3,583	-1,741	5/98
Regulation of signaling by CBL	-3,576	-1,735	3/22
VEGFA-VEGFR2 Pathway	-3,562	-1,726	5/99
Metabolism of polyamines	-3,425	-1,620	4/59
Signaling by Erythropoietin	-3,407	-1,609	3/25
Signaling by VEGF	-3,388	-1,593	5/108
Signaling by the B Cell Receptor (BCR)	-3,315	-1,537	5/112
Transcriptional regulation by RUNX1	-3,313	-1,537	7/239
Processing of Capped Intron-Containing Pre-mRNA	-3,260	-1,495	7/244
Pyroptosis	-3,259	-1,495	3/28
Signaling by BRAF and RAF1 fusions	-3,215	-1,459	4/67
MAPK family signaling cascades	-3,212	-1,459	8/325
TCR signaling	-3,179	-1,432	5/120
DAP12 signaling	-3,169	-1,425	3/30
M Phase	-3,132	-1,396	9/418
Translocation of SLC2A4 (GLUT4) to the plasma membrane	-3,096	-1,365	4/72
RHO GTPases activate IQGAPs	-3,086	-1,359	3/32
Antigen activates B Cell Receptor (BCR) leading to generation of second messengers	-3,086	-1,359	3/32

Tabla suplementaria 10: Vías enriquecidas de genes correlacionados negativamente con *MALAT1* en casos *FL*. Se muestran sólo las vías moleculares significativas e integradas en la base de datos *Reactome*.

Description	LogP	Log(q-value)	InTerm_InList
Interaction between L1 and Ankyrins	-4,492	-1,335	3/31
GPCR ligand binding	-4,421	-1,330	7/467

### **Artículos derivados de este estudio**

**Artículo en revisión:** *MALAT1* expression is associated with aggressive behavior in indolent B-cell neoplasms (medRxiv 2023.02.15.23285907).

Elena María Fernández-Garnacho, Ferran Nadeu, Silvia Martín, Pablo Mozas, Andrea Rivero, Julio Delgado, Eva Giné, Armando López-Guillermo, Martí Duran-Ferrer, Itziar Salaverria, Cristina López, Sílvia Beà, Santiago Demajo, Pedro Jares, Xose S. Puente, José Ignacio Martín-Subero, Elías Campo, Lluís Hernández.

**Artículo en preparación:** The expression of *MALAT1* and *TALAM1* long non-coding RNAs is associated with good prognosis in mantle cell lymphoma.

Elena María Fernández-Garnacho, Ferran Nadeu, Silvia Martín, Pablo Mozas, Andrea Rivero, Julio Delgado, Eva Giné, Armando López-Guillermo, Martí Duran-Ferrer, Itziar Salaverria, Cristina López, Sílvia Beà, Santiago Demajo, Pedro Jares, Xose Puente, José Ignacio Martín-Subero, Elías Campo, Lluís Hernández.