

EXPRESIÓN DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN *SOX11* SU IMPLICANCIA EN EL LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

ALEJANDRO ROISMAN, IRMA SLAVUTSKY

*Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides; Instituto de Medicina Experimental, CONICET -
Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina*

Resumen El gen *SOX11*, perteneciente a la familia de genes *SOXC*, es un factor de transcripción involucrado en la neurogénesis embrionaria y el remodelado tisular, participando asimismo en el control de la proliferación celular. Su rol en la linfomagénesis es desconocido. Estudios recientes han mostrado expresión proteica nuclear aberrante y sobreexpresión de los niveles de transcrito de *SOX11* en pacientes con linfoma de células del manto (LCM). Si bien la mayoría de estos linfomas presentan un curso clínico agresivo, existe un subgrupo de pacientes con enfermedad indolente, sugiriendo una mayor heterogeneidad de esta patología. Actualmente, existen contradicciones respecto de la asociación entre la expresión del gen *SOX11* y la evolución clínica del LCM; mientras algunos autores relacionan la ausencia de expresión de *SOX11* con buen pronóstico, otros lo encuentran asociado a un curso clínico adverso. Esta diferencia en la expresión estaría relacionada a mecanismos epigenéticos, metilación del ADN y modificaciones a nivel de histonas, que permitirían la expresión aberrante de este gen en algunas neoplasias linfoides, incluyendo LCM. La profundización del conocimiento del gen *SOX11* en LCM hará factible, sin duda, lograr una mayor comprensión de los mecanismos involucrados en la patogénesis y/o progresión de este linfoma, así como del rol de *SOX11* en estos procesos.

Palabras clave: gen *SOX11*, linfoma de células de manto, expresión génica, epigenética

Abstract *Expression of SOX11 transcription factor. Its implication in mantle cell lymphoma.* *SOX11*, belonging to the family of genes *SOXC*, is a transcript factor involved in the embryonic neurogenesis and tissue remodeling, also participating in the control of cell proliferation. Its role in lymphomagenesis still remains unknown. Recent studies have shown aberrant *SOX11* nuclear protein expression as well as mRNA levels in patients with mantle cell lymphoma (MCL). Although the majority of these lymphomas have an aggressive clinical course, there is a subgroup of patients with an indolent clinical evolution, suggesting a greater heterogeneity of this disease. Currently, there are contradictions regarding the association of *SOX11* gene expression and outcome in MCL, while some authors have related the lack of *SOX11* expression with good prognosis, others find it associated with an adverse clinical course. This difference in the gene expression could be associated to epigenetic mechanisms such as modifications at the histone level and DNA methylation that would allow the aberrant expression of this gene in some lymphoid neoplasias, including LCM. More knowledge of *gene SOX11* in LCM will lead to a greater understanding of those mechanisms involved in the pathogenesis and progression of this lymphoma, also the involvement of *SOX11* in these processes..

Key words: *SOX11* gene, mantle cell lymphoma, gene expression, epigenetics

Familia de genes *SOX*

Los genes de la familia *SOX* [*SRY (sex-determining region Y) related HMG box*] se caracterizan por presentar un dominio HMG (*High Mobility Group*) identificado originalmente en el gen *SRY (sex determining region in*

chromosome Y), involucrado en la determinación sexual. Al presente, se han identificado alrededor de 30 genes *SOX*, la mayoría de los cuales exhiben por lo menos un 50% de identidad en la secuencia de aminoácidos del dominio HMG. En humanos se han descrito aproximadamente 20 genes integrantes de esta familia, encontrándose divididos en ocho grupos (A-H), de acuerdo al grado de homología^{1,2} (Tabla 1). El dominio HMG, de aproximadamente 80 aminoácidos, se encuentra conformado por tres α -hélices en forma de L y una cadena β N-terminal³. El mismo posee la capacidad de producir numerosos cambios conformacionales, mecanismo que permite aumentar la interacción con diferentes estructuras

Recibido: 17-10-2013

Aceptado: 21-V-2014

Dirección postal: Dra. Irma Slavutsky, Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET - Academia Nacional de Medicina, Pacheco de Melo 3081, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: islavutsky@hematologia.anm.edu.ar

TABLA 1.– Subgrupos de genes SOX

Subgrupo	Integrantes
SOXA	SRY
SOXB1	SOX1, SOX2, SOX3
SOXB2	SOX14, SOX21
SOXC	SOX4, SOX11, SOX12
SOXD	SOX5, SOX6, SOX13
SOXE	SOX8, SOX9, SOX10
SOXF	SOX7, SOX17, SOX18
SOXG	SOX15
SOXH	SOX30

Adaptado de Xu and Li⁶⁴

proteicas, otorgando de esta manera propiedades únicas en el ensamblado de diversos promotores². Asimismo, participa en la selección de moléculas que interactúan selectivamente con proteínas específicas para promotores de SOX⁴. Los genes de la familia SOX codifican para un grupo de factores de transcripción que tienen la capacidad de unirse al ADN, presentando una elevada homología de secuencia entre las diversas especies⁵, participando en el control de la función y diferenciación celular en múltiples procesos, tales como determinación sexual, formación del esqueleto y neurogénesis².

Características de la familia SOXC

La familia SOXC se encuentra constituida por tres genes: SOX4, SOX11 y SOX12, ubicados a nivel de 6p22.3, 2p25.3 y 20p13, respectivamente. Este grupo de genes se caracteriza por presentar un único exón, encontrándose altamente conservados a lo largo de la evolución⁶. La proteína generada por SOX11 presenta 441 aminoácidos y 46,7 kDa (kilo Daltons) de peso molecular y cuenta con dos dominios funcionales: la región HMG de unión al ADN, localizada en la mitad amino terminal, y un dominio de transactivación (TAD), ubicado en la porción carboxilo terminal de la misma^{6,7} (Fig. 1). Por su parte, SOX4 y SOX12 presentan productos proteicos de 474 y 315 aminoácidos⁷ siendo sus pesos moleculares de 47.3 kDa⁸ y 34.3 kDa⁹, respectivamente. El gen SOX11 tiene la capacidad de activar la transcripción de manera mucho más eficiente que SOX4 y SOX12 debido, posiblemente, a una estructura α -hélice más estable de su dominio TAD^{7,10}.

Estos tres genes se encuentran co-expresados en progenitores neuronales, así como en células mesenquimáticas de diferentes órganos durante el desarrollo embrionario^{7,10}. Particularmente, SOX11 se observa extensamente expresado durante la organogénesis en el sistema nervioso central y periférico, pulmones, tracto gastrointestinal, páncreas e hígado^{11,12,13}, no detectándose

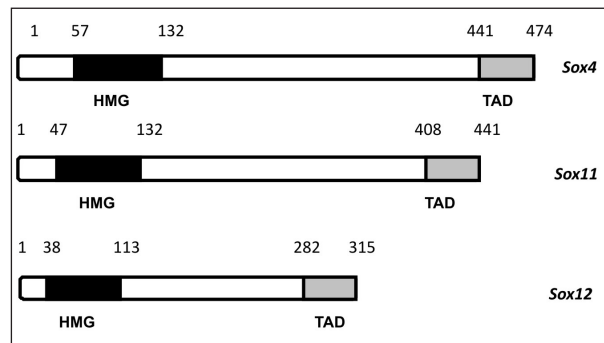


Fig. 1.– Diagramas correspondientes a las proteínas pertenecientes al subgrupo SOXC, mostrando los dominios funcionales HMG (high mobility group) y de transactivación (TAD). Los números indican las posiciones de los aminoácidos al comienzo y al final de cada dominio (Adaptado de Penzo-Méndez¹⁰

se en los tejidos normales del adulto¹¹. Este gen presenta un rol importante en el desarrollo del sistema nervioso central^{14,15}, siendo necesario para la supervivencia de las neuronas y el crecimiento de neuritas¹⁶, participando asimismo en el control de la proliferación celular¹⁷. En modelos murinos se observó asociación entre la inhibición de SOX11 y la aparición de diversas malformaciones, indicando un rol de este gen en el remodelado tisular¹². Asimismo, estudios en líneas celulares de neuroblastoma mediante el empleo de siRNA (*small interference RNA*) han demostrado que la disminución de la expresión de SOX11 modulaba los niveles de transcripto de diversos genes relacionados a la supervivencia y muerte celular¹⁶. Por su parte, SOX12 se encuentra involucrado en la diferenciación y mantenimiento de numerosos tipos celulares durante la embriogénesis^{7,18}, observándose expresado de manera uniforme en tejido neural y mesenquimático durante el desarrollo embrionario, como así también en el corazón, hígado, timo, bazo y páncreas del adulto⁸. Ambos genes no se expresan en las células linfoides normales, pero muestran expresión aberrante en linfoma de células del manto (LCM)¹⁹, lo que sugeriría su participación en la patogénesis de esta entidad, particularmente SOX11²⁰, que podría tener valor diagnóstico y/o pronóstico en ella. Asimismo, SOX11 presenta expresión aberrante en algunos subtipos de leucemia linfoblástica aguda T y en el 33%-50% de los linfomas de Burkitt^{21,22}. En cuanto a SOX4, se encuentra normalmente expresado en progenitores neuronales embrionarios, así como en el timo, corazón, páncreas y en la médula ósea del adulto^{14,23-25}. Este gen es el único miembro de la familia SOXC que presenta un rol importante en la hematopoyesis, participando en el desarrollo temprano de linfocitos B y T²⁴, y actuando como un factor de transcripción crucial en la linfomagénesis²⁶. Se lo observa altamente expresado en el timo y en linfocitos pro-B y durante la diferenciación de linfocitos T²⁶. Estudios en ratones deficientes para

SOX4 muestran un bloqueo de los linfocitos B en estadios tempranos de su desarrollo²⁷. En cuanto a su relación con las neoplasias hematológicas, datos recientes muestran sobreexpresión de *SOX4* en la leucemia/linfoma T del adulto²⁸. Si bien *SOX11* y *SOX4* presentan un alto grado de homología, 55% de identidad de aminoácidos en su dominio TAD y 86% en su dominio HMG⁷, *SOX11* no presenta una función conocida en la linfopoyesis y no se expresa en los progenitores linfoides ni en células B maduras normales. Asimismo, tanto *SOX11* como *SOX4* se observan altamente expresados en la mayoría de los meduloblastomas, oligodendrogliomas y glioblastomas^{13,29}, en tanto que *SOX11* ha sido propuesto como un nuevo marcador molecular en pacientes que padecen cáncer epitelial ovárico de alto grado^{30,31}.

Linfoma de células del manto (LCM)

Los linfomas no-Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias del sistema linfoide que presentan un amplio espectro de variación desde el punto de vista clínico, morfológico, inmunofenotípico, citogenético y molecular. Representan alrededor del 4% de todas las neoplasias, ubicándose como el quinto cáncer más frecuente con igual prevalencia para ambos sexos. El 85% de los mismos tienen su origen en células B, en tanto que el 15% restante corresponde a células T y NK³². Entre los LNH a células B encontramos el LCM, que corresponde a ~6% del total de los LNH³³; es una neoplasia agresiva con una supervivencia media de 5-7 años, que presenta características clínicas y patológicas específicas^{34,35}. La edad media al momento del diagnóstico es de alrededor de 68 años, con mayor prevalencia en el sexo masculino (3:1). Estudios epidemiológicos muestran mayor incidencia en caucásicos en comparación con las demás etnias³⁶. A nivel morfológico se distinguen dos variantes: clásica y blastoide; esta última corresponde al 10% de los casos y presenta un curso más agresivo. Los pacientes comúnmente se encuentran en estadios avanzados, con

presencia de linfadenopatías, infiltración de la médula ósea, esplenomegalia, hepatomegalia y linfocitosis en sangre periférica^{37,38}. A nivel inmunofenotípico, presentan una marcación CD5 y CD20 positiva, CD23 y CD10 negativa. Si bien la intensificación de la primera línea de tratamiento ha mejorado la supervivencia, no existe aún ningún régimen curativo para estos pacientes.

A nivel genético, el 95% de los casos se caracterizan por presentar la t(11;14)(q13;q32) que determina la yuxtaposición del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IGH@*) situado a nivel de 14q32, con el gen *ciclina D1* (*CCND1*), ubicado en 11q13, determinando la sobreexpresión de este último³⁹. Dicho gen cumple un rol importante en la regulación del ciclo celular durante la transición de G₁ a S⁴⁰, siendo de relevancia en la proliferación tumoral y la evolución clínica. Paralelamente, existe un 5% de casos *ciclina D1* negativos, con sobreexpresión de las *ciclinas D2* o *D3*, que actuarían como sustitutos funcionales de *ciclina D1* en el desarrollo de esta neoplasia^{41,42}, presentando características morfológicas, inmunofenotípicas y patrones de expresión génica similares a los casos *CCND1* positivos⁴³. Además de las alteraciones genéticas primarias, el LCM se caracteriza por presentar un perfil característico de alteraciones secundarias que incluyen pérdidas, ganancias y rupturas cromosómicas, asociadas a progresión tumoral⁴⁴⁻⁴⁶.

El comportamiento agresivo de este linfoma ha sido relacionado a diferentes mecanismos genéticos involucrados en el desarrollo de esta patología; entre ellos, la desregulación constitutiva de la proliferación celular, debida a la t(11;14)(q13;q32) y la sobreexpresión de la *ciclina D1*, un elevado grado de inestabilidad cromosómica asociado a alteraciones en los procesos implicados en respuesta al daño del ADN, y activación de los mecanismos de supervivencia celular³⁹. No obstante, algunos pacientes con LCM presentan un comportamiento indolente de la enfermedad, sin requerimiento terapéutico^{35,47,48}, sugiriendo una mayor heterogeneidad en esta patología³⁹ (Tabla 2). Estos casos se caracterizan por bajos índices de proliferación, estadios tempranos y patrón de

TABLA 2.– Principales características de las dos variantes clínicas de linfoma de células del manto

LCM Indolente	LCM Agresivo
<ul style="list-style-type: none"> • ~10% de los pacientes • Supervivencia 8-10 años • <i>IGHV</i> mutada • Ausencia de cariotipos complejos • Presentación clínica: no nodal, leucémica, esplenomegalia • <i>SOX11</i>↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • ~90% de los pacientes • Supervivencia 3-5 años • <i>IGHV</i> no mutada o mínimamente mutada • Presencia de cariotipos complejos • Presentación clínica: nodal, morfología clásica o blastoide • <i>SOX11</i>↑

LCM: linfoma de células del manto; *IGHV*: inmunoglobulin heavy chain variable region

crecimiento confinado en la zona del manto^{39, 49}. Algunos estudios de expresión génica han permitido identificar un subgrupo de pacientes con enfermedad indolente caracterizados por linfocitosis sin compromiso ganglionar, ausencia de hepato-esplenomegalia, predominio de genes *IGHV* (*immunoglobulin heavy-chain variable region*) mutados, ausencia de cariotipos complejos y un perfil de baja expresión génica que involucra a *SOX11*^{50, 51}.

SOX11 en LCM

Como se mencionó precedentemente, diferentes autores observaron expresión aberrante de la proteína SOX11 en LCM^{50, 52}. Los primeros análisis en neoplasias linfoides mediante inmunohistoquímica permitieron observar expresión nuclear en las células de los LCM, siendo negativo en otros tipos de linfomas⁵², excepto un porcentaje de casos con linfoma de Burkitt^{21, 22}. Asimismo, no se observó expresión en pacientes con mieloma múltiple que presentaban la t(11,14), en tanto que se detectó expresión aberrante de la proteína *SOX11* en los casos con leucemia de células vellosas que mostraban sobreexpresión de ciclina D1, lo que sugeriría una asociación

entre ambos genes en esta patología⁵³. Cabe señalar que estos datos provienen de análisis realizados con anticuerpos policlonales que pueden presentar limitaciones, incluyendo variaciones inespecíficas, así como diferencias entre lotes comerciales, situación que ha dificultado la implementación de estos estudios en el diagnóstico clínico de rutina²⁰. Recientemente, se han desarrollado anticuerpos monoclonales anti-SOX11, como el SOX11-C1, que ofrece alta sensibilidad y especificidad en cortes incluidos en parafina, citometría de flujo e inmunofluorescencia⁵⁴, así como otros (anti-SOX11^{MRO-58} y anti-SOX11¹⁴³), que muestran una buena correlación con los niveles de expresión génica⁵⁵, que muy posiblemente permitirán optimizar el diagnóstico y seguimiento clínico de los pacientes con LCM.

A nivel molecular, el análisis de los perfiles de expresión génica demostraron elevados niveles de transcrito en el 88% de los pacientes con LCM y en el 33% de los casos con linfoma de Burkitt, no encontrándose expresión en ningún otro tipo de linfoma B²¹. Estos hallazgos fueron confirmados mediante estudios de *microarrays* que mostraron sobreexpresión de *SOX11* en LCM⁵⁶. Estudios recientes sugieren a este gen como un buen marcador de enfermedad mínima residual (EMR) en esta patología²⁰.

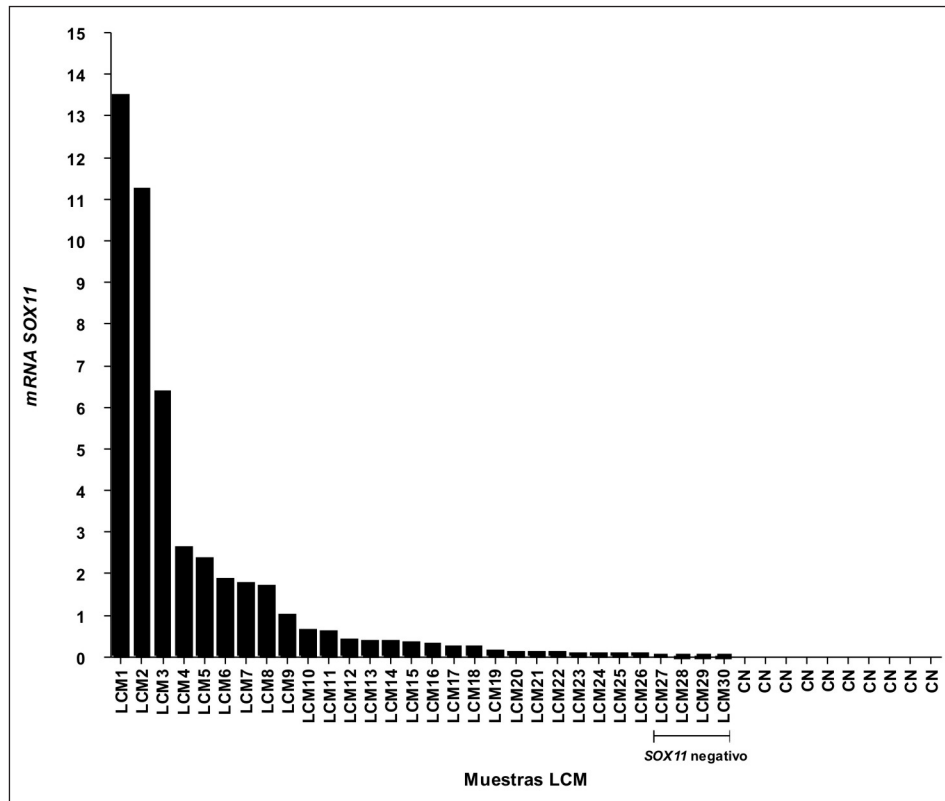


Fig. 2.— Niveles de expresión de *SOX11* en pacientes con linfoma de células del manto (LCM) y controles normales (CN).

En este aspecto, Hamborg et al⁵⁷ han propuesto un ensayo de qPCR de alta sensibilidad y especificidad basado en el diseño de sondas de hidrólisis modificadas, que permiten una eficiente amplificación y detección del gen *SOX11* disminuyendo posibles riesgos de contaminación, que podría ser de utilidad en la detección de EMR. En nuestra experiencia, hemos efectuado el estudio de los perfiles de expresión de *SOX11* mediante PCR en tiempo real (qPCR) en 30 pacientes con LCM, observando aumento de los niveles de transcripto en el 87% de los casos (Fig. 2). El análisis de la expresión génica mostró amplia heterogeneidad, pudiendo diferenciarse dos grupos de pacientes: con alta (4.7 ± 1.5) y baja (0.22 ± 0.04) expresión, observándose en el primero un 50% de casos con alto índice de proliferación.

En la actualidad, el rol de *SOX11* en la patogénesis del LCM no se encuentra bien definido. Estudios iniciales sugieren que *SOX11* podría contribuir al desarrollo y progresión de esta neoplasia mediante la regulación de genes involucrados en proliferación celular y apoptosis⁵⁸. Datos más recientes⁵⁹ muestran que *SOX11* promueve el desarrollo tumoral mediante la represión de *PAX5*, un factor de transcripción esencial en la regulación temprana y la diferenciación terminal de las células B, hallazgo que aporta perspectivas de interés con implicancias clínicas y en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

Actualmente existen discrepancias con respecto a la relación existente entre *SOX11* y la supervivencia en pacientes con LCM. Algunos estudios permitieron evidenciar una mejor evolución en los casos negativos para *SOX11*⁵⁰. Asimismo, la ausencia de expresión de *SOX11* en los casos positivos para la *ciclina D1* hizo posible identificar un subgrupo de pacientes con un comportamiento biológico diferente de aquellos que presentaban expresión de dicho gen. Los mismos se caracterizan por una presentación nodal, perfil de *IGVH* mutado y ausencia de alteraciones genómicas complejas, asociados a una mayor supervivencia respecto de los casos que presentaban expresión de *SOX11*^{48, 50, 56}. Por el contrario, otros autores observaron que la supervivencia global se reducía considerablemente en pacientes *SOX11* negativos^{60, 61}. No obstante, esta discordancia estaría asociada a la presencia en estos pacientes de deleciones o mutaciones de *TP53* y/o de cariotipos complejos, indicando la necesidad de combinar los datos de *SOX11* con las características genéticas de la enfermedad⁴⁸. También existe controversia respecto de la asociación entre la expresión de *SOX11* y *CCND1*, mientras algunos estudios encuentran sobreexpresión de ambos genes, otros observan que la expresión de *SOX11* es independiente de la de *ciclina D1*^{21, 22, 52, 53}.

Diferentes factores, como la presencia de anomalías cromosómicas, mutaciones génicas y desregulación de genes relacionados con la supervivencia celular se encuentran asociados a comportamientos más agresivos de este linfoma. Sin embargo, el análisis de anomalías

cromosómicas en LCM muestra muy baja frecuencia de alteraciones a nivel de la ubicación de *SOX11*⁶², por lo que este mecanismo no sería el responsable de su desregulación. En los últimos años se ha planteado la participación de cambios epigenéticos, como la metilación del ADN o la modificación de histonas en la expresión aberrante de *SOX11* en estas patologías. Estudios recientes en líneas celulares de LCM permitieron detectar ausencia de metilación del promotor de *SOX11* asociado a patrones de expresión génica y proteica, indicando la participación de este mecanismo epigenético en la regulación transcripcional de este gen¹⁷. De igual manera, se ha demostrado una asociación entre la desregulación de *SOX11* y modificaciones a nivel de histonas, particularmente H3K4me3 y H3K9-714Ac, que permitirían la expresión aberrante de este gen en algunas neoplasias linfoides, incluyendo LCM⁶³. Esto indicaría una función de gen supresor de tumor para *SOX11* en neoplasias linfoides, pudiendo actuar como un importante regulador del crecimiento tumoral. Este mecanismo le conferiría a las células de LCM un comportamiento agresivo, siendo el silenciamiento génico un abordaje adecuado como estrategia terapéutica⁶⁴. Lo precedentemente expuesto indicaría la importancia de profundizar estos estudios, tendiente a lograr una mayor comprensión de los mecanismos involucrados en la patogénesis y/o progresión de este linfoma, así como del rol de *SOX11* en estos procesos.

Agradecimientos: El presente estudio se efectuó con subsidios provenientes del CONICET, Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica (ANPCyT) y Fundación "Alberto J. Roemmers".

Conflicto de intereses: Los autores no presentan conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kiefer JC. Back to basics: Sox genes. *Dev Dyn* 2000; 236: 2356-66.
2. Lefebvre V, Dumitriu B, Penzo-Méndez A, Han Y, Pallavi B. Control of cell fate and differentiation by Sry-related high mobility group box (Sox) transcription factors. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 2195-214.
3. Weiss, M. A. Floppy SOX: mutual induced fit in HMG (high mobility group) box-DNA recognition. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 353-62.
4. Wilson M and Koopman P. Matching SOX: Partner proteins and co-factors of the SOX family of transcriptional regulators. *Curr Op Genet Dev* 2002; 12: 441-6.
5. Wegner M. From head to toes: the multiple facets of Sox proteins. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 1409-20.
6. Bowles, J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. *DevBiol* 2000; 227: 239-55.
7. Dy P, Penzo-Méndez A, Wang H, Pedraza CE, Macklin Wb, Lefebvre V. The three Sox C proteins -Sox4, Sox11 and Sox12- exhibit overlapping expression patterns and molecular properties. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: 3101-17.
8. Jay P, Sahly I, Gozé C, et al. SOX22 is a new member of

- the SOX gene family, mainly expressed in human nervous tissue. *Hum Mol Genet* 1997 7: 1069-77.
9. Farr CJ, Easty DJ, Ragoussis J, et al. Characterization and mapping of the human SOX4 gene. *Mamm Genome*. 1993; 4: 577-84.
 10. Penzo-Méndez AI. Critical roles for SoxC transcription factors in development and cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 425-8.
 11. Jay P, Gozé C, Marsollier C, et al. The human SOX11 gene: cloning, chromosomal assignment and tissue expression. *Genomics* 1995; 29: 541-5.
 12. Sock E, Retting SD, Enderich J, et al. Gene targeting reveals a widespread role for the high mobility - group transcription factor Sox11 in tissue remodeling. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 6635-44.
 13. Weigle B, Ebner R, Temme A, et al. Highly specific overexpression of the transcription factor SOX11 in human malignant gliomas. *Oncol Rep* 2005; 13: 139-44.
 14. Bergsland M, Werme M, Malewicz M, Perlmann T, Muhr J. The establishment of neuronal properties is controlled by Sox4 and Sox11. *Genes Dev* 2006; 20: 3475-86.
 15. Haslinger A, Schwarz TJ, Covic M, Lie DC. Expression of Sox11 in adult neurogenic niches suggests a stage-specific role in adult neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2009; 29: 2103-14.
 16. Jankowski MP, Cornuet PK, McIlwrath S, Koerber HR, Albers KM. SRY-box containing gene 11 (*Sox11*) transcription factor is required for neuron survival and neurite growth. *Neuroscience* 2006; 143: 501-14.
 17. Gustavsson E, Sernbo S, Andersson E, et al. SOX11 expression correlates to promoter methylation and regulates tumor growth in hematopoietic malignancies. *Mol Cancer* 2010; 9: 187.
 18. Hoser M, Potzner MR, Koch JM, Bösl MR, Wegner M, Sock E. Sox12 deletion in the mouse reveals nonreciprocal redundancy with the related Sox4 and Sox11 transcription factors. *Mol Cell Biol* 2008; 15: 4675-87.
 19. Wasik AM, Lord M, Wang X, et al. SOXC transcription factors in mantle cell lymphoma: the role of promoter methylation in SOX11 expression. *Sci Rep* 2013; 3: 1400.
 20. Lu T-X, Li J-Y, Xu W. The role of SOX11 in mantle cell lymphoma. *Leuk Res* 2013; 37: 1412-9.
 21. Dictor M, Ek S, Sindberg M, et al. Strong lymphoid nuclear expression of SOX11 transcription factor defines lymphoblastic neoplasms, mantle cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Haematologica* 2009; 94: 1563-8.
 22. Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009; 94: 1555-62.
 23. van de Wetering M, Oosterwegel M, van Norren K, Clevers H. Sox-4, an Sry-like HMG box protein, is a transcriptional activator in lymphocytes. *EMBO J* 1993; 12: 3847-54.
 24. Cheung M, Abu-Elmagd M, Clevers H, Scotting PJ. Roles of Sox4 in central nervous system development. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 79: 180-91.
 25. Reppe S, Rian E, Jemtland R, Olstad OK, Gautvik VT, Gautvik KM. Sox-4 messenger RNA is expressed in the embryonic growth plate and regulated via the parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2402-12.
 26. Smith E and Sigvardsson M. The roles of transcription factors in B lymphocyte commitment, development, and transformation. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 973-81.
 27. Schilham MW, Oosterwegel MA, Moerer PI. Defects in cardiac outflow tract formation and pro-B-lymphocyte expansion in mice lacking Sox-4. *Nature* 1996; 380: 711-4.
 28. Higuchi T, Nakayama T, Arai T, Nishio K, Yoshie O. SOX4 is a direct target gene of FRA-2 and induces expression of HDAC8 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2013; 121: 3640-9.
 29. Lee CJ, Appleby VJ, Orme AT, Chan WI, Scotting PJ. Differential expression of SOX4 and SOX11 in medulloblastoma. *J Neurooncol* 2002; 57: 201-14.
 30. Brennan DJ, Ek S, Doyle E, et al. The transcription factor Sox11 is a prognostic factor for improved recurrence-free survival in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1510-7.
 31. Sernbo S, Gustavsson E, Brennan DJ, et al. The tumour suppressor SOX11 is associated with improved survival among high grade epithelial ovarian cancers and is regulated by reversible promoter methylation. *BMC Cancer* 2011; 11: 405.
 32. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
 33. O'Connor OA. Mantle cell lymphoma: identifying novel molecular targets in growth and survival pathways. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 270-6.
 34. Herrman A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 511-8.
 35. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1209-13.
 36. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer* 2008; 113: 791-8.
 37. Pileri SA and Falini B. Mantle cell lymphoma. *Haematologica* 1997; 94: 1488-92.
 38. Ferrer A, Salaverria I, Bocsh F, et al. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109: 2473-80.
 39. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 750-62.
 40. Matsushima H, Quelle DE, Shurtleff SA, Shibuya M, Sherr CJ, Kato JY. D-type cyclin-dependent kinase activity in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 1994 14: 2066-76.
 41. Fu K, Wiesenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005; 106: 4315-21.
 42. Gesk S, Klapper W, Martín-Subero JI, et al. A chromosomal translocation in cyclin D1-negative/cyclin D2-positive mantle cell lymphoma fuses the CCND2 gene to the IGH locus. *Blood* 2006; 108: 1109-10.
 43. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003; 3: 185-97.
 44. Pedrazzini E, Cerretini R, Noriega MF, et al. Inversions of chromosomes 2 and 6 in mantle cell lymphoma. Cytogenetic, FISH and molecular studies. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 167: 164-167.
 45. Beá S and Campo E. Secondary genomic alterations in non-Hodgkin's lymphomas: tumor-specific profiles with impact on clinical behavior. *Haematologica* 2008; 93: 641-5.
 46. Salaverria I, Espinet B, Carrió A, et al. Multiple recurrent chromosomal breakpoints in mantle cell lymphoma revealed by a combination of molecular cytogenetic techniques. *Genes Chrom Cancer* 2008; 47: 1086-97.
 47. Ondrejka SL, Lai R, Smith SD, His ED. Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by

- isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis *Haematologica* 2011; 96: 1121-7.
48. Caballero D, Campo E, López-Guillermo A, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Hematol* 2013; 92: 1151-79.
 49. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005; 131: 29-38.
 50. Fernández V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010; 70: 1408-18.
 51. Royo C, Navarro A, Clot G, et al. Non-nodal type of mantle cell lymphoma is a specific biological and clinical subgroup of the disease. *Leukemia* 2012; 26: 1895-8.
 52. Ek S, Dictor M, Jerkeman M, Jirstrom K, Borrebaeck CK. Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 800-5.
 53. Chen YH, Gao J, Fan G, Peterson LC. Nuclear expression of sox11 is highly associated with mantle cell lymphoma but is independent of t(11;14)(q13;q32) in non-mantle cell B-cell neoplasms. *Mod Pathol* 2010; 23: 105-12.
 54. Nordstrom L, Andréasson U, Jerkerman M, Dictor M, Borrebaeck C, Ek S. Expanded clinical and experimental use of *SOX11*- using a monoclonal antibody. *BMC Cancer* 2012; 12: 269.
 55. Soldini D, Valera A, Solé C, et al. Assessment of *SOX11* expression in routine lymphoma tissue sections. Characterization of new monoclonal antibodies for diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 86-93.
 56. Navarro A, Clot G, Royo C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and *SOX11* expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res* 2012; 72: 5307-16.
 57. Hamborg KH, Norregaard Bentzen HH, Grubach L, Hokland P, Nyvold CG. A highly sensitive and specific qPCR assay for quantification of the biomarker *SOX11* in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2012; 89: 385-94.
 58. Klein EA, Assoian RK. Transcriptional regulation of the cyclin D1 gene at a glance. *J Cell Sci* 2008; 121: 3853-7.
 59. Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, et al. *SOX11* regulates *PAX5* expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood* 2013; 121: 2175-85.
 60. Wang X, Asplund AC, Porwit A, et al. The subcellular Sox11 distribution pattern identifies subsets of mantle cell lymphoma: correlation to overall survival. *Br J Haematol* 2008; 143: 248-52.
 61. Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Kimkoswska M, Christensson B, Kimby E, Sander B. Prognostic role of *SOX11* in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood* 2012; 119: 4215-23.
 62. Mittelman F, Johansson B, Mertens F, editors. Mitelman database of chromosome aberration and gene fusions in cancer. En: <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>; consultado el 2/10/2013.
 63. Vegliante MC, Royo C, Palomero J, et al. Epigenetic activation of *SOX11* in lymphoid neoplasms by histone modifications. *PLoS One* 2011; 6: e21382.
 64. Xu W and Li JY. *SOX11* expression in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 1962-7.

130. *Hacer, y hacer parecer. Las cosas no pasan por lo que son, sino por lo que parecen: valer, y saberlo mostrar, es valer dos veces; lo que no se ve es como si no fuese, no tiene su veneración la razón mínima, donde no tiene cara de tal; son muchos más los engañados, que los advertidos, prevalece el engaño, y júzganse las cosas por fuera; hay cosas que son muy otras de lo que parecen; la buena exterioridad es la mejor recomendación de la perfección interior.*

[Baltasar] Lorenzo Gracián (1601-1658)

Oráculo Manual y Arte de Prudencia (1647). Impresión facsimilar de la edición príncipe (Huesca), por Jorge M. Furt. Buenos Aires: Coni, 1958. Con ligeras modificaciones ortográficas