

## 1                   **Importancia de los genes HOX en el desarrollo del cáncer** 2                   **Importance of HOX genes in cancer development**

3  
 4 Clara Serrano

5 Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas, Av. 12 de Abril y El Paraíso 3-52 , Cuenca,  
 6 Ecuador. yamilet.serrano@ucuenca.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0001-9869-4247>

7  
 8  
 9 **Resumen.-** Los genes Homeobox, reguladores maestros que participan en la formación del plan  
 10 corporal y dirigen el desarrollo de estructuras o segmentos corporales particulares, codifican  
 11 proteínas homeóticas que actúan como factores de transcripción específicos, tienen en común una  
 12 secuencia de nucleótidos conservada de 180 pb llamada caja homeótica, traducida en 61 aminoácidos,  
 13 conocida como homeodominio, implicado en la unión al ADN. En el ser humano el ordenamiento  
 14 de los genes dentro de cada complejo HOX, es igual al complejo HOM que se encuentra en  
 15 *Drosophila melanogaster*, lo que indica que se originaron por duplicaciones de un solo complejo  
 16 primordial, el mismo que ha conservado su organización básica. Los genes HOX, pertenecen a la  
 17 categoría de genes rectores, ya que controlan la expresión de genes subordinados, desempeñando un  
 18 papel importante en la morfogénesis y diferenciación celular durante el desarrollo embrionario;  
 19 además participan en procesos de control de la proliferación celular y muerte celular programada.  
 20 Numerosos estudios clínicos y moleculares han demostrado que mutaciones derivadas en  
 21 alteraciones de su expresión, estarían relacionadas en la génesis del cáncer, invasión y metástasis.

22 **Palabras clave:** genes Hox, proteínas homeóticas, factores de transcripción, *Drosophila*  
 23 *melanogaster*. Cáncer.

24  
 25 **Abstract.-** Homeobox genes, master regulators that participate in the formation of the body plan and  
 26 direct the development of particular body structures or segments, encode homeotic proteins that act  
 27 as specific transcription factors, have in common a conserved nucleotide sequence of 180 bp called  
 28 the homeotic box, translated into 61 amino acids, known as homeodomain, involved in DNA binding.  
 29 In humans, the arrangement of genes within each HOX complex is the same as the HOM complex  
 30 found in *Drosophila melanogaster*, which indicates that they originated from duplications of a single  
 31 primordial complex, the same one that has conserved its basic organization. HOX genes belong to  
 32 the category of governing genes, since they control the expression of subordinate genes, playing an  
 33 important role in morphogenesis and cellular differentiation during embryonic development; They  
 34 also participate in processes of control of cell proliferation and programmed cell death. Numerous  
 35 clinical and molecular studies have shown that mutations resulting from alterations in its expression  
 36 would be related to the genesis of cancer, invasion and metastasis.

37  
 38 **Keywords:** Hox genes, homeotic proteins, transcription factors, *Drosophila melanogaster*. Cancer.

### 39 40 **Introducción**

41 La Biología del desarrollo estudia los mecanismos que median la formación de un nuevo organismo,  
 42 desde que una célula es indiferenciada hasta que alcanza la forma adulta y definitiva, lo que permite  
 43 comprender la embriogénesis normal y las anomalías congénitas en estos procesos de formación  
 44 (Caro 2017). *Drosophila melanogaster*, es el organismo modelo más estudiado dentro de la Biología  
 45 del desarrollo, siendo adoptada como animal de experimentación genética, por Thomas Morgan, a  
 46 principios del siglo XX (Cortés-López et al. 2020).

47 Durante los últimos años, se ha descrito la existencia de numerosos genes que realizan funciones  
 48 paralelas comunes en la mosca y en el ser humano, lo que ha permitido identificar genes responsables  
 49 de rutas metabólicas comunes del desarrollo o genes importantes para la diferenciación celular  
 50 (Yamamoto et al. 2014).

51 Entre los genes del desarrollo altamente conservados en humanos se encuentran los genes HOX, que  
 52 forman parte de una familia de genes conocidos por su función en el control del establecimiento del

53 plan corporal, muerte celular programada, diferenciación celular y control de la proliferación celular  
54 anormal (De Robertis 2014).

55 *Drosophila melanogaster*, constituye un organismo con el que se ha llevado a cabo rastreos in vivo a  
56 gran escala, por ello la combinación del análisis del genoma de *Drosophila* con la información del  
57 genoma humano constituye una herramienta de gran potencial, con la cual se podrían identificar  
58 mutaciones en genes asociados con patologías en el sistema modelo de la mosca y posteriormente  
59 observar la existencia de genes homólogos en el ser humano y lo que es más importante si son  
60 responsables de causar patologías similares en humanos (Yamamoto et al. 2014). Los genes  
61 homeóticos de *Drosophila*, tienen su contraparte en los mamíferos, y son conocidos como genes  
62 HOX, e intervienen directamente en el desarrollo embrionario, participando en procesos de  
63 proliferación celular, diferenciación celular, y son capaces de unirse a secuencias específicas de ADN  
64 en genes blanco y regular su expresión (Parra-Soto et al. 2020).

65 Se han descubierto genes con caja homeótica en todas las especies estudiadas incluida la especie  
66 humana, éstos genes están ordenados en los cromosomas de modo semejante a los genes de  
67 *Drosophila* lo cual supone que los mecanismos genéticos responsables del desarrollo del plan corporal  
68 son similares en los organismos multicelulares; en los embriones de los vertebrados se expresan  
69 varios genes con caja homeótica, que presentan una organización metamérica análoga a la de los  
70 segmentos de *Drosophila* (De, Robertis, Eduardo 2014).

71 Los genes HOX han sido analizados en escenarios genéticos diferentes, tanto en la embriogénesis  
72 como en el individuo adulto, lo que contribuye a pensar que continúan desempeñando un papel en la  
73 identidad celular; además alteraciones derivadas de mutaciones en estos genes se han relacionado con  
74 diversas patologías como la sinpolidactilia (HOXD13) y algunos tipos de tumores como el  
75 rabdomiosarcoma alveolar o tumores intestinales (Perera et al. 2006). El gen HOXD13 es un  
76 importante regulador del desarrollo de las extremidades, en pacientes con simpolidactilia se presenta  
77 condensación de la proteína HOXD13, debido a expansiones repetidas de alanina (Gottschalk et al.  
78 2023)

79 Se han identificado también genes HOX que se activan o reprimen en el desarrollo de los diferentes  
80 mecanismos moleculares del cáncer, de igual manera su expresión anormal es crucial en una variedad  
81 de procesos celulares malignos, como el cáncer colorrectal, cáncer de mama, próstata, glioblastoma,  
82 cáncer de pulmón, nasofaríngeo, gástrico y ovárico (Tang et al. 2019).

83 Las células normales proliferan en respuesta a inductores endócrinos o parácrinos necesarios para su  
84 crecimiento, sin embargo, las células neoplásicas reflejan una menor necesidad de factores de  
85 crecimiento. Las bajas señales de proliferación exógena y varios genes HOX están desregulados en  
86 varios tipos de cáncer lo que provoca un rol crítico en la proliferación tumoral. Los genes HOXC4,  
87 HOXB2, HOXB3, HOXC6 y HOXA13, tienen propiedades supresoras de tumores o promotoras de  
88 tumores, según el tipo de tumor en el que se expresen, por ejemplo, en condiciones normales el gen  
89 HOXC6 se expresa en líneas celulares de cáncer de próstata reduciendo considerablemente el  
90 crecimiento de células tumorales (Paço et al. 2020).

91 Estudios actuales revelan que HOXC6 podría funcionar como un oncogen, debido a que sus versiones  
92 HOXC6-1 y HOXC6-2 se sobreexpresan en tejidos cancerosos gástricos, promoviendo la migración,  
93 invasión y proliferación celular anormal. De igual forma se detectó una expresión disminuida del gen  
94 HOXC6-2 en tipos bien diferenciados de cáncer gástrico, concluyendo que HOXC6 funcionaría como  
95 un oncogén tumoral. Los oncogenes constituyen la versión mutada o alterada de los protooncogenes  
96 y actúan por dos mecanismos básicos: producción de proteínas anormales, o producción de cantidades  
97 mayores de proteínas, es decir actúan por incremento de función (Lin et al. 2020).

98 La sobreexpresión del gen HOXC6 en el carcinoma hepático, determinó su proliferación celular  
99 descontrolada, en tanto que la expresión negativa o disminuida de HOXC6 mediada por piARN, que  
100 utiliza ARN pequeño de interferencia (siARN) para un potente silenciamiento de genes, además de  
101 inhibir la proliferación celular y la migración, también aumentó la quimiosensibilidad al 5-FU,  
102 (fluorouracilo) medicamento de quimioterapia citotóxico usado para tratar el cáncer, lo cual sería de  
103 gran beneficio en tratamientos de pacientes oncológicos (Tang et al. 2019). Estas investigaciones han  
104 sugerido que HOXC6 podría estar implicado en la iniciación y progresión de procesos neoplásicos.

105 De igual manera el gen HOXC6 está altamente expresado en células no pequeñas de cáncer pulmonar  
 106 (NSCLC), promueve la proliferación, migración e invasión de células tumorales. La expresión  
 107 fenotípica de HOXC6 podría estar relacionada con genes involucrados en los mecanismos  
 108 moleculares de progresión de tumores, por ello, se convertiría en un marcador biomolecular de interés  
 109 potencial para el diagnóstico y tratamiento del NSCLC (Yan et al. 2016).

110 El glioblastoma (GBM) ocupa alrededor del 30 % de todos los tumores del cerebro y del sistema  
 111 nervioso central (SNC) y casi el 80 % de los tumores malignos del cerebro y del SNC; se encontró  
 112 que HOXC6 se sobreexpresaba en tejidos y líneas celulares de GBM, y una expresión alta de HOXC6  
 113 predecía un mal pronóstico en pacientes con esta enfermedad. Además, el uso de modelos de células  
 114 GBM de agotamiento y sobreexpresión de HOXC6, demostró que HOXC6 promovió la proliferación  
 115 y migración de células tumorales, principalmente a través de la vía de la proteína quinasa activada  
 116 por mitógeno (MAPK), constituyéndose en un biomarcador pronóstico y un objetivo molecular  
 117 prometedor para GBM (Shenoy et al. 2022).

118 El gen HOXC6 regula la expresión del gen antiapoptótico BCL2, inhibiendo la vía apoptótica normal,  
 119 es decir sus niveles elevados de expresión determinarían un mecanismo positivo de antiapoptosis. Sin  
 120 embargo, la caída de HOXC6 da como resultado la regulación negativa de BCL2 y por consiguiente  
 121 la activación de la vía de apoptosis intrínseca (Moon et al. 2012).

122 Numerosos estudios moleculares y clínicos han demostrado que cualquier desregulación en los genes  
 123 del grupo HOX ocasionaría un desequilibrio en las vías celulares, lo que favorecería a las células  
 124 cancerosas hacia su progresión metastásica. Los resultados de estas investigaciones han revelado que  
 125 la mutación sin sentido HOXD4 se observó en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (Quinonez  
 126 and Innis 2014); mientras que, mutaciones hereditarias en el gen HOXB13 contribuyen  
 127 significativamente al aumento del riesgo de cáncer de próstata. De igual manera el gen HOXA9 es  
 128 un oncogen implicado en el desarrollo de la leucemia, sin embargo, inhibe el crecimiento tumoral y  
 129 la metástasis en la glándula mamaria (Gilbert et al. 2010).

130 Si es que las modificaciones genéticas y epigenéticas en los genes HOX son determinantes en el  
 131 desarrollo de metástasis, investigaciones posteriores deberían tratar de identificar características  
 132 moleculares de los genes HOX en su nivel transcripcional (Shenoy et al. 2022). El conocimiento y  
 133 análisis del perfil genético de los grupos de genes HOX permitiría que estos sean utilizados como un  
 134 biomarcador molecular en la temprana detección de procesos tumorales, determinando que las  
 135 técnicas moleculares de detección temprana del cáncer sean ventajosas sobre métodos convencionales  
 136 de detección de tumores (Shenoy et al. 2022).

137

### 138 **Antecedentes**

139 El estudio de la Biología del Desarrollo utiliza organismos modelo por su fácil manipulación,  
 140 homología filogenética con el organismo humano y el gran conocimiento acumulado durante años de  
 141 estudio.

142 *Drosophila melanogaster* conocida como la “mosca del vinagre” es el modelo animal que marcó  
 143 áreas de la biología evolutiva contemporánea descrita en el año 1830 por Johann Wilhelm Meigen:  
 144 su muy breve descripción de la especie fue traducida como: “Cabeza, tórax y patas amarillas; vientre  
 145 negro, halterios blancos, alas incoloras.” (Keller 2007), esta mosca fue escogida como el modelo  
 146 experimental ideal para el estudio genético y molecular de una gran variedad de procesos biológicos,  
 147 por su fácil manejo, un genoma con pocas secuencias repetidas, 4 pares de cromosomas, bajo costo  
 148 de mantenimiento y un ciclo de vida rápido si se compara con otros organismos pluricelulares usados  
 149 en investigación. Se determinó que, *Drosophila melanogaster* en la etapa larvaria presenta estructuras  
 150 que darán origen a las patas o tienen capacidad regenerativa, pero en la etapa adulta, las patas ya no  
 151 pueden regenerar (Uribe 2019).

152 En 1974 Richard Lewontin, utilizó “moscas del vinagre” con el objeto de determinar la variabilidad  
 153 genética presente en diferentes poblaciones, para ello utilizó una técnica de separación de proteínas a  
 154 partir de su tamaño y carga eléctrica, (electroforesis de enzimas), demostró que hay más variación  
 155 genética de lo que teóricamente se podría esperar (González-Astorga, 2021).

156 La primera mutación homeótica en *Drosophila* fue descrita por Bridges a principios del siglo pasado,  
 157 Thomas Morgan encontró mutaciones en la parte anterior del tercer segmento torácico, que había sido  
 158 reemplazada por la parte anterior del segundo segmento torácico. Así también Lewis, a finales del  
 159 año 70 encontró el gen responsable del fenotipo bithorax, a partir de lo cual se aislaron proteínas con  
 160 el homeodominio en su estructura, algunas de las cuales se encuentran relacionadas con mutaciones  
 161 en los genes homeóticos (Perera et al. 2006).

162 Por otra parte, el grupo de Hogness en Stanford marcó la nueva era en la Biología al lograr la  
 163 clonación del primer gen homeótico, el gen Ultrabithorax, posteriormente se clonaron otros genes  
 164 homeóticos como Antennapedia, abdominal-A, abdominal-B y posteriormente el resto, logrando  
 165 identificar la naturaleza de los productos génicos de los genes HOX (Morata 2001). En el 2016, se  
 166 logró determinar que los genes y proteínas de *Drosophila melanogaster* comparten homología con  
 167 genes y proteínas de los vertebrados, lo que permitió a la biología del desarrollo identificar procesos  
 168 que se desarrollan en la mosca, y que están conservados en el desarrollo de organismos superiores,  
 169 permitiendo el estudio de genes involucrados en enfermedades humanas (Betti 2016).

170 Complementariamente, las bases de datos de información genómica, revelaron que la mosca  
 171 *Drosophila* y el ser humano comparten más del 60% de los genes, y de este porcentaje un 75% causan  
 172 enfermedades en los humanos, adicionalmente poseen más del 90% de genes relacionados con la  
 173 génesis del cáncer en los seres humanos (Yamamoto et al. 2014).

174

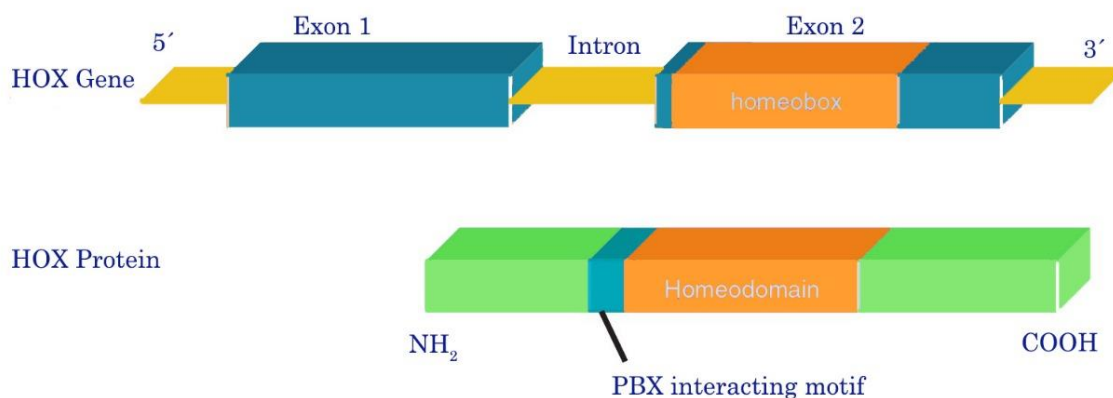
### 175 Genes Hox

176 Los genes HOX forman parte de la familia de genes homeobox, que poseen una secuencia de 180 pb  
 177 llamada caja homeótica; esta secuencia fue descubierta y descrita por primera vez en el genoma de  
 178 *Drosophila melanogaster*, a partir de ello también se identificó en organismos pluricelulares, como  
 179 plantas, hongos, esponjas, al igual que en los vertebrados, incluido el ser humano (Verena 2017). Las  
 180 secuencias homeobox descubiertas y posteriormente analizadas fueron muy parecidas a las de  
 181 *Drosophila*, determinándose que el "homeobox" codifica una secuencia de 60-aminoácidos de largo,  
 182 segmento polipeptídico que fue denominado como "homeodominio" (Gehring et al. 1994).

183 Los genes HOX son pequeños, están formados de dos exones separados por un intrón, tienen una  
 184 longitud genómica de 5-10 kb en comparación con la media para genes codificadores de proteínas de  
 185 27 kb; el exón está localizado cerca del extremo 3' y contiene el homeobox de 180 pb que codifica el  
 186 homeodominio de la proteína HOX. Estas proteínas homeobox actuarían como factores de  
 187 transcripción específicos con el homeodominio como motivo de unión al ADN (Grier et al. 2005).

188 El homeodominio posee un motivo de unión al ADN de tipo hélice-giro-hélice, además la mayor  
 189 parte de las proteínas HOX, contienen una secuencia de seis aminoácidos cerca del homeodominio,  
 190 que funciona como sitio de unión para cofactores que incluyen proteínas TALE como PBX y MEIS.  
 191 Sin embargo, algunas proteínas HOX carecen de este hexapéptido (Erselius et al. 1990).

192



193

194 **Figura 1.** Estructura del gen HOX y la proteína codificada en los genomas eucariotas. Se observa el

195 gen HOX con sus dos exones, separados por un intrón; además se representa la proteína HOX con el  
 196 homeodominio. (modificado de Grier et al. 2005).

197

### 198 **Genes Hox en *Drosophila***

199 El modelo tridimensional que marca el establecimiento del plan corporal de *Drosophila*, comprende  
 200 la expresión génica jerárquica, mediante la cual grupos genéticos rectores controlan la expresión de  
 201 genes subordinados siguiendo una secuencia escalonada de eventos.

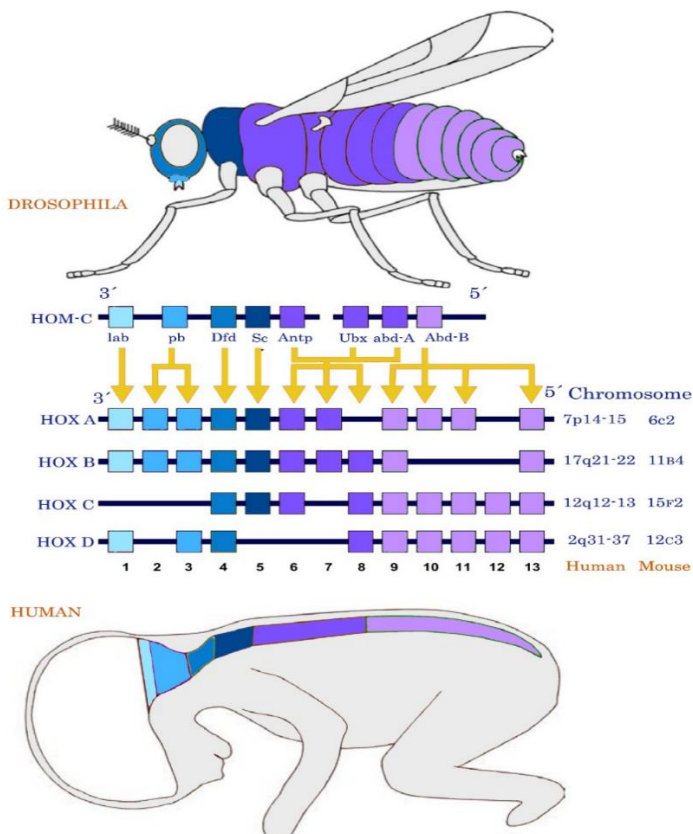
202 La mosca *Drosophila* se desarrolla, a partir de una larva, como producto de la fecundación, luego de  
 203 formarse la célula huevo y atravesar el período embrionario; la larva está formada por la sucesión de  
 204 segmentos: uno cefálico, tres torácicos y ocho abdominales, que le otorgan una marcada polaridad  
 205 espacial, ya que tan pronto como aparecen se configuran los ejes cefalocaudal, dorsoventral y medio  
 206 lateral del cuerpo larvario.

207 Posteriormente la larva se convierte en mosca a partir de grupos celulares llamados discos imaginales,  
 208 los que dan origen a las estructuras externas de la mosca, por ejemplo, de un par de discos surgen las  
 209 antenas y los ojos, de otro las alas y parte del tórax, de otros las estructuras que originan el abdomen;  
 210 las partes mencionadas correctamente ensambladas, forman el cuerpo adulto llamado imago. El plan  
 211 corporal está regulado por una compleja red de genes reguladores, que ejercen sus funciones apenas  
 212 se forma la célula huevo, primero actúan los genes de la polaridad de la célula huevo, luego actúan  
 213 los genes segmentarios que son de tres clases: genes de hendidura, genes de la regla par y genes de la  
 214 polaridad de los segmentos, estos se expresan, en el orden mencionado, activados por señales  
 215 posicionales previamente establecidas (De Robertis 2014).

216 Los genes de hendidura dividen al embrión en regiones grandes, vistas como bandas transversales en  
 217 el eje anteroposterior, y estos activan a su vez la expresión de los siguientes genes en cascada, los  
 218 genes de la regla par y los genes de la polaridad de los segmentos. Los genes de la regla par se  
 219 expresan de manera alterna, y controlan segmentos pares es decir uno de cada dos, determinando la  
 220 naturaleza de éstos, la acción de los genes “gap” y de la regla par activa la expresión de los genes de  
 221 polaridad de segmento, que definen los límites y la polaridad de los mismos (Uribe 2019). Finalmente  
 222 se expresan los genes homeóticos, activados por productos de genes que actuaron anteriormente,  
 223 originando los discos imaginales y las estructuras externas de la mosca adulta.

224 Gracias a importantes investigaciones realizadas sobre la familia de genes HOX, se han definido  
 225 varios hallazgos sobre las características, funciones y los mecanismos de regulación de esta familia  
 226 de genes conservados en el desarrollo, la enfermedad y la evolución (Gaunt and Gaunt 2016).

227 Se ha descubierto que en *Drosophila melanogaster*, el conjunto de genes homeóticos primarios,  
 228 llamado complejo HOX, consta de ocho genes relacionados con el desarrollo de los segmentos  
 229 cefálicos, torácicos y abdominales (Morata 2001). Estos genes no están distribuidos al azar en los  
 230 cromosomas, se encuentran agrupados en el cromosoma 3 en dos complejos génicos: el primero  
 231 Complejo Antennapedia (C-ANT), que incluye desde la región proximal a distal, y consta de 5 genes;  
 232 el segundo Complejo Bithorax (C-BX), que consta de 3 genes, incluye a Ultrabithorax (Ubx),  
 233 abdominal-A (abd-A) y abdominal-B (Del Saz Soler 2018).



234

235

236

237

**Figura 2.** Genes HOX en la mosca *Drosophila melanogaster* y en el ser humano. Posición de los genes HOX a lo largo del cromosoma y la correspondiente zona del cuerpo donde se expresan. (Modificado de Grier et al. 2005).

238

239

240

241

242

El complejo bitórax (BX-C) marca la identidad de la porción del cuerpo de *Drosophila melanogaster*, mientras que los genes *abd-A* son responsables de la identidad específica de los parasegmentos 7 a 9 y también son necesarios para el correcto desarrollo de los parasegmentos 10 a 13. Los parasegmentos son surcos que marcan las áreas corporales mediante la acción de genes de la regla par (Busturia et al. 1989).

243

244

245

246

247

248

249

Si se considera que los genes homeóticos son responsables de otorgar la identidad de segmentos o determinar el desarrollo del plan corporal, es indudable que cuando en estos genes ocurren mutaciones, se inactivan o se expresan en lugares inusuales causando que segmentos del cuerpo adquieran nuevas o distintas identidades. Por ejemplo, la mutación del gen *Ultrabithorax* determinará que pequeñas estructuras llamadas halterios que son las responsables de ayudar a mantener el equilibrio de la mosca, se conviertan en un segundo conjunto de alas ubicadas detrás del par normal (Del Saz Soler 2018).

250

251

### Genes Hox en el ser humano

252

253

254

255

256

257

258

259

260

Se ha confirmado que un gen HOX humano puede sustituir a su equivalente de la mosca, sin embargo, es importante recordar que el desarrollo de un órgano es mucho más complejo y es el resultado de muchas interacciones entre genes (Castagnino 2004). La superfamilia de genes HOX, codifican para una gran variedad de homeoproteínas que actúan como factores de transcripción. El homeodominio de los genes HOX puede unirse a secuencias específicas de ADN en sus genes blanco y regular su expresión (López-Romero et al. 2015). Estas proteínas, se originan o están codificadas por una secuencia génica común de 180 pares de bases que presentan un dominio de unión de tipo hélice-vuelta-hélice, conformado por 61 aminoácidos que permite su unión al ADN; determinando la activación o represión de genes (Saha et al. 2017).

261

262

263

En el genoma humano, de acuerdo a la semejanza de secuencia y la similitud de ubicación en el cromosoma, los 39 genes pertenecientes a la familia HOX están distribuidos en cuatro grupos: HOXA, HOXB, HOXC y HOXD, ubicados en distintos cromosomas: 7p15, 17q21.2, 12q13, 2q31,

264 respectivamente (Paco 2020), tal como se puede observar en la figura 2. Cada grupo presenta de 9 a  
265 11 genes que se alinean en 13 grupos parálogos, (HOX1 a HOX13) según la similitud de secuencia y  
266 la posición dentro del grupo (Rux and Wellik 2017).

267 Además de activarse durante el desarrollo embrionario, los genes HOX se expresan en diversos  
268 tejidos adultos, implicados en una variedad de rutas biológicas que incluye la homeostasis,  
269 diferenciación celular y el mantenimiento de la función orgánica; sin embargo, sus funciones no han  
270 sido totalmente definidas y aún queda mucho por investigar; en relación a los estudios realizados en  
271 estos genes, se ha determinado que existen diferencias en los patrones de expresión en cáncer de  
272 mama, próstata, hígado, cabeza y cuello, leucemia, y otros. Sin embargo, el mecanismo molecular  
273 exacto por el cual estos cambios ocurren, no se conocen con precisión (Platais et al. 2018). En un  
274 estudio de cáncer de cuello uterino se determinó la expresión alterada de 4 grupos HOX en  
275 comparación con muestras histopatológicamente normales (Saha et al. 2017).

276

### 277 **Desregulación de genes Hox y cáncer**

278 El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular incontrolado, cuya base es genética, las células se  
279 multiplican, aunque el organismo no precise de ellas, surge luego de sucesivos estados precancerosos  
280 por los cuales atraviesan generaciones de células (Soliz 2011). La prevalencia de cáncer incrementa  
281 constantemente, según la NCI (National Cancer Institute) alrededor del 39.5% de habitantes recibirán  
282 un diagnóstico de cáncer en algún momento de su vida (2020) y según la OMS (2020) una de cada  
283 12 mujeres enfermará de cáncer de mama a lo largo de su vida. Es así que el cáncer constituye la  
284 segunda causa de muerte en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares; las principales  
285 razones de muerte por cáncer corresponden a la invasión y metástasis (Paco et al. 2020).

286 Los genes HOX son responsables de la diferenciación celular normal y el mantenimiento de células  
287 diferenciadas, por ello, su desregulación permite la transformación celular o la progresión tumoral  
288 (López-Romero et al. 2015). Se ha identificado también que todo el locus HOXC está asociado a una  
289 gran cantidad de tipos de cáncer tales como sarcoma, glioblastomas, pulmón, vejiga, melanomas y  
290 carcinomas transicionales (Cantile et al. 2009) es así que la expresión anormal de los genes HOX está  
291 típicamente asociada con oncogénesis y puede variar de acuerdo con el tipo histológico y la etapa de  
292 progresión del cáncer, incluida la metástasis (López-Romero et al. 2015).

293 La desregulación de los genes HOX en procesos tumorales ocurre debido a múltiples factores: la  
294 dominancia genética, la desregulación epigenética y la desregulación espacio temporal diferente al  
295 de los tejidos y órganos normales (Hu et al. 2023). Su expresión anormal puede afectar la  
296 proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis, la motilidad, la angiogénesis, la autofagia y la  
297 señalización del receptor celular; en general la alteración del nivel de expresión relacionado con la  
298 región cromosómica puede conducir a enfermedades y defectos del desarrollo, especialmente cáncer  
299 humano (Feng et al. 2021).

300 Mutaciones de los genes HOX, pueden activar o inhibir diferentes procesos celulares: alterando su  
301 expresión normal, comprometiendo mecanismos reguladores relacionados con la homeostasis del  
302 tejido adulto normal, el mantenimiento y la activación del proceso de autorrenovación de células  
303 madre, ocasionando la transformación celular maligna, por lo tanto, se asocia con diferentes tipos de  
304 cáncer incluidos: pulmón, próstata, mama, colon, vejiga y tiroides (Paco et al. 2020).

305 Existe evidencia científica que demuestra su participación en procesos neoplásicos: estudios  
306 realizados por Saha y colaboradores, determinaron la expresión desregulada de genes pertenecientes  
307 a la familia HOXC, particularmente HOXC4 a HOXC9, HOXC11 y HOXC13, presentándose un  
308 incremento en el tamaño de los tumores sólidos, excepto en cánceres de ovario (Saha et al. 2017).  
309 Por el contrario, en el cáncer de ovario, las mutaciones expresas de los genes HOX, determinaron un  
310 incremento de la expresión del gen cuando comúnmente ésta es baja en los tejidos normales, o como  
311 una expresión *de novo* cuando comúnmente no se expresa en los tejidos sanos.

312 Una característica distintiva del cáncer influenciado por los genes HOX, es la inflamación, debido a  
313 que las células cancerosas estimulan la proliferación celular anormal, este movimiento celular  
314 promueve los procesos de migración e invasión que dependen del suministro de enzimas que  
315 degradan la matriz, como las metaloproteinasas, grupo de enzimas que pueden descomponer

316 proteínas, como el colágeno, que normalmente se encuentran en los espacios intercelulares. Es así  
317 que, la división celular descontrolada que marca el inicio del cáncer implica no solo la alteración de  
318 la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis, sino también cambios en el metabolismo  
319 energético para impulsar el crecimiento y la división celular (Paco et al. 2020).

320 Específicamente mutaciones en el gen HOXC6 inactivaría sus funciones como supresor tumoral; la  
321 metilación del promotor y/o una mutación somática, serían la causa principal de la inactivación del  
322 gen y la desregulación de sus funciones. afectando las vías de diferenciación, proliferación,  
323 crecimiento y renovación celular normal (Guerrero-Preston et al. 2014). El gen HOXC6, estaría  
324 involucrado en varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de pulmón, osteosarcoma y el cáncer de  
325 mama; además el silenciamiento del gen HOXC6 llevaría a la inhibición de la proliferación celular  
326 anormal y la promoción de la apoptosis en células malignas (Zhang et al. 2018).

327 En relación con lo anterior, el gen HOXC6 interviene en el desarrollo del linfoma, estimula la  
328 proliferación de células de cáncer gástrico al actuar como un oncogén; sin embargo, la disminución  
329 de su expresión llevaría a una menor proliferación de ciertas células cancerosas, un estudio determinó  
330 que con la isoforma HOXC6-1, no existieron efectos estadísticamente significativos en la migración,  
331 la invasión, la apoptosis o la proliferación cuando se reguló a la baja (Lin et al. 2020).

332 En el adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC), se demostró que el factor de transcripción,  
333 homeobox C6 (HOXC6), estaba sobreexpresado siendo esencial para el crecimiento tumoral y la  
334 metástasis; por el contrario, su inhibición bloqueaba el crecimiento y la metástasis del tumor  
335 PDAC. El mecanismo responsable incluyó la activación transcripcional de la quinasa MSK1  
336 (serina/treonina) promotora de tumores y la inhibición de la subunidad B reguladora de la proteína  
337 inhibidora de tumores PPP2R2B (Malvi et al. 2023).

338 La familia de genes HOXA participan en la regulación de la transcripción y la iniciación y progresión  
339 del cáncer, se ha demostrado que el gen HOXA1 presentaba niveles altos de expresión en el cáncer  
340 de mama y además se relacionó con un mal pronóstico y progresión tumoral descontrolada. HOXA5  
341 inhibe la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y suprime la invasión, proliferación y neoplasia de las células de cáncer  
342 de cuello uterino. El gen HOXA7 aumentó en el carcinoma hepato celular (CHC), mientras que su  
343 disminución inhibió la proliferación celular del CHC (Xiulin et al. 2022). Estudios realizados por  
344 Dang y colaboradores determinaron, la expresión elevada del gen HOXA7 en metástasis de ganglios  
345 linfáticos, metástasis a distancia, mala diferenciación tumoral, estadio TNM alto y mal pronóstico en  
346 pacientes con cáncer colorrectal (CCR), adicionalmente se demostró que la sobreexpresión del gen  
347 HOXA7 estaba asociada con mutación KRAS, promoviendo invasión y metástasis en pacientes con  
348 CRC al regular positivamente la expresión de CXCL1 (ligando 1 de quimiocina) (Dang et al. 2022).

349 De igual manera, la expresión del gen HOXA9 era responsable de promover o inhibir la progresión  
350 de tumores a través de diferentes mecanismos, según el momento del ciclo celular y el tipo de tumor.  
351 Se determinó la metilación del promotor de HOXA9 en tumores de células renales (RCT), y una  
352 mayor expresión de HOXB9 se asoció con un peor pronóstico en el carcinoma suprarrenal. En  
353 el cáncer gástrico, el HOXA10 regulado positivamente promovió la transcripción de TGFB2, lo que  
354 desencadenó la activación de la señalización de TGF $\beta$ /SMAD y condujo a una metástasis pulmonar  
355 acelerada (Zheng et al. 2022).

356 El control epigenético de los genes HOX mediante la metilación del ADN constituye un componente  
357 importante en la regulación de su expresión, los mecanismos principales incluyen la regulación  
358 mediada por la ADN metiltransferasa (DNMT); la metilación de histonas, que median la metilación  
359 del ADN responsable de regular los genes HOX ; y los lncRNA (ARN no codificantes de cadena  
360 larga) que median la metilación del ADN responsable de regular los genes HOX (Hu et al. 2023).

361 Las DNMT de citosina-5 pueden catalizan la adición de un grupo metilo al ADN del genoma  
362 completo, además algunas macromoléculas biológicas , como las proteínas y el ARN , pueden  
363 interactuar con las DNMT en sitios específicos y mediar en la metilación del ADN. La metilación del  
364 ADN mediada por lncRNA permite que las ADN metiltransferasas interactúen entre sí y cooperen en  
365 la represión de los genes HOX al facilitar la unión de las DNMT a promotores específicos (Hu et al.  
366 2023).

367 La metilación de los genes HOX está relacionada con la activación del oncogén HOX y el



368 silenciamiento de los objetivos del gen HOX que actúan como supresores de tumores. En  
369 investigaciones realizadas, en términos de desarrollo del cáncer se encontró que el gen HOXA1  
370 hipermetilado facilitó la progresión temprana del cáncer de mama (Hu et al. 2023); la región CpG  
371 de los genes HOX hipermetilada promovió el desarrollo del linfoma no Hodgkin (Espín-Pérez et  
372 al. 2022), mientras que los promotores de HOXB5 y HOXB7 hipometilados debido a la deficiencia  
373 de la enzima ADN metiltransferasa, incrementó el riesgo de metástasis del cáncer de pulmón de  
374 células pequeñas (Na et al., 2022).

375 La metilación del ADN es esencial para mantener el nivel de expresión del gen HOXA5 durante todo  
376 el desarrollo embrionario, la hipermetilación de la isla CpG en la región HOXA5, produce su  
377 expresión negativa lo que produce la expansión clonal de células cada vez más aberrantes durante la  
378 tumorigénesis en una variedad de procesos malignos; por ejemplo se asocia con etapas tempranas  
379 del cáncer colorrectal y con tejidos menos invasivos, lo cual refleja una correlación negativa o positiva  
380 entre el grado de metilación del gen HOXA5 y la malignidad del tumor (Fan et al. 2022).

381 Investigaciones recientes han destacado la importancia de los lncRNA en el desarrollo y la progresión  
382 del cáncer ya que sus expresiones aberrantes, niveles elevados y funciones de supresor y promotor  
383 de tumores se reflejan en varios carcinomas (Zhang et al. 2022). HOXB-AS1 un lncRNA importante  
384 ha sido evaluado por su papel oncogénico en el mieloma múltiple, el cáncer de endometrio y el  
385 glioma. Se encontraron niveles elevados de expresión de HOXB-AS1 en mieloma y cáncer de  
386 endometrio, de igual manera, niveles regulados positivamente de HOXB-AS1 en células de  
387 glioblastoma estaban directamente relacionados con la supervivencia del paciente, ya que su  
388 silenciamiento permitió la inhibición de la proliferación celular y la estimulación de la apoptosis del  
389 glioblastoma (Chen et al. 2022).

390

### 391 **Genes Hox como objetivos terapéuticos**

392 Es indiscutible la función de los genes HOX en el desarrollo del cáncer, ya que alteraciones de su  
393 expresión permite la proliferación celular descontrolada, esta desregulación está asociada con  
394 numerosas neoplasias malignas humanas, adicionalmente, permite la invasión y metástasis tumoral,  
395 lo que provoca un cáncer mortal; si se logra descifrar la estructura y composición a profundidad de  
396 estos genes, la mayoría se activarían como oncogenes o supresores de tumores en el cáncer humano;  
397 por ello conocer sus reguladores a profundidad contribuirían a dilucidar la función de los genes HOX  
398 en el desarrollo de procesos neoplásicos.

399 Controlar la expresión de los genes HOX, podrían representar una estrategia prometedora para  
400 prevenir la invasión y la metástasis y disminuir el número de muertes relacionadas con el cáncer. La  
401 detección temprana de mutaciones en los genes HOX. podrían ayudar a prevenir el desarrollo del  
402 cáncer, de igual manera, un diagnóstico precoz de procesos tumorales disminuiría la mortalidad por  
403 esta enfermedad.

404

### 405 **Conclusiones**

406 Los genes HOX, codifican proteínas que actúan como factores de transcripción específicos, que  
407 regulan importantes procesos biológicos en etapas tempranas del desarrollo embrionario, y son  
408 necesarios para el control de la proliferación celular descontrolada, apoptosis y diferenciación celular.  
409 La desregulación de la expresión de genes HOX, está estrechamente relacionada con la aparición de  
410 diversas enfermedades humanas y se destaca su participación en la génesis del cáncer mortal.

411 La metilación anormal del ADN está asociada en gran medida con la expresión aberrante de los genes  
412 HOX, que está implicado en una amplia gama de enfermedades humanas, incluido el cáncer.

413 El conocimiento de la estructura de los genes HOX, predecir las proteínas resultantes y analizar  
414 alteraciones en su expresión, permitirá abrir las puertas a la búsqueda de nuevos marcadores  
415 moleculares en procesos neoplásicos y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para tratar  
416 procesos malignos.

417 Silenciar o inactivar los genes HOX del desarrollo, que se activan de manera anormal en células  
418 tumorales, representaría una importante estrategia para prevenir que los tumores malignos crezcan y  
419 se conviertan en una amenaza para la vida.

420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461

### **Conflicto de intereses y contribución de autores**

La autora declara que no existe ningún conflicto de intereses.

CP: concepción y diseño del estudio, revisión, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito.

### **Referencias:**

- Betti MIL. 2016. Genómica poblacional del comportamiento de oviposición en *Drosophila melanogaster*. [Argentina]: Universidad de Buenos Aires. Facultad de ciencias exactas.
- Busturia A, Casanova J, Sanchez-Herrero E, Gonzalez R, Morata G. 1989. Genetic structure of the abd-A gene of *Drosophila*. *The company of Biologists Limited*.(107):575–583.
- Cantile M, Franco R, Tschan A, Baumhoer D, Zlobec I, Schiavo G, Forte I, Bihl M, Liguori G, Botti G, et al. 2009. HOX D13 expression across 79 tumor tissue types. *Int J Cancer*. 125(7):1532–1541. doi:10.1002/ijc.24438.
- Caro LA. 2017. *Biología del Desarrollo Humano*. Fondo Editor Areandino.
- Castagnino, J. 2004. La *Drosophila melanogaster*, el genoma y el cáncer. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. 38(2):147–150.
- Chen Y, Wang N, Cao L, Zhang D, Peng H, Xue P. 2022. Long non-coding RNA HOXB-AS1 is a prognostic marker and promotes hepatocellular carcinoma cells' proliferation and invasion. *Open Life Sci*. 17(1):944–951. doi:10.1515/biol-2022-0040.
- Cortés-López NG, Ordóñez-Baquera PL, Domínguez-Viveros J. 2020. Herramientas moleculares utilizadas para el análisis metagenómico. Revisión. *Rev Mex Cienc Pecu*. 11(4):1150–1173. doi:10.22319/rmcp.v11i4.5202.
- Dang Y, Yu J, Zhao S, Cao X, Wang Q. 2022. HOXA7 promotes the metastasis of KRAS mutant colorectal cancer by regulating myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Cell Int*. 22(1):88. doi:10.1186/s12935-022-02519-9.
- De, Robertis, Eduardo. 2014. *Biología Celular y Molecular de Robertis 1*. XVII. Buenos Aires: Promed.
- Del Saz Soler D. 2018. Estudio de la regulación de la proliferación y la formación de patrón en el desarrollo del abdomen por los genes Hox Ultrabithorax y abdominal\_A de *Drosophila Melanogaster*. [Madrid]: Autónoma de Madrid.
- Erselius JR, Goulding MD, Gruss P. Structure and expression pattern of the murine Hox-3.2 gene. :16.
- Espín-Pérez A, Brennan K, Ediriwickrema AS, Gevaert O, Lossos IS, Gentles AJ. 2022. Peripheral blood DNA methylation profiles predict future development of B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Npj Precis Oncol*. 6(1):53. doi:10.1038/s41698-022-00295-3.
- Fan F, Mo H, Zhang H, Dai Z, Wang Z, Qu C, Liu F, Zhang L, Luo P, Zhang J, et al. 2022. HOXA5: A crucial transcriptional factor in cancer and a potential therapeutic target. *Biomed Pharmacother*. 155:113800. doi:10.1016/j.biopha.2022.113800.

- 462 Feng Y, Zhang T, Wang Y, Xie M, Ji X, Luo X, Huang W, Xia L. 2021. Homeobox Genes in Cancers:  
463 From Carcinogenesis to Recent Therapeutic Intervention. *Front Oncol.* 11:770428.  
464 doi:10.3389/fonc.2021.770428.
- 465 Gilbert PM, Mouw JK, Unger MA, Lakins JN, Gbegnon MK, Clemmer VB, Benezra M, Licht JD,  
466 Boudreau NJ, Tsai KKC, et al. 2010. HOXA9 regulates BRCA1 expression to modulate human breast  
467 tumor phenotype. *J Clin Invest.* 120(5):1535–1550. doi:10.1172/JCI39534.
- 468 González-Astorga, J. 2021. *Drosophila melanogaster*: la mosca del vinagre.  
469 [https://www.inecol.mx/inecol/index.php/es/2013-06-05-10-34-10/17-ciencia-hoy/1291-drosophila-](https://www.inecol.mx/inecol/index.php/es/2013-06-05-10-34-10/17-ciencia-hoy/1291-drosophila-melanogaster-la-mosca-del-vinagre)  
470 [melanogaster-la-mosca-del-vinagre.](https://www.inecol.mx/inecol/index.php/es/2013-06-05-10-34-10/17-ciencia-hoy/1291-drosophila-melanogaster-la-mosca-del-vinagre)
- 471 Gottschalk A, Sczakiel HL, Hülsemann W, Schwartzmann S, Abad-Perez AT, Grünhagen J, Ott C-  
472 E, Spielmann M, Horn D, Mundlos S, et al. 2023. HOXD13-associated synpolydactyly: Extending  
473 and validating the genotypic and phenotypic spectrum with 38 new and 49 published families. *Genet*  
474 *Med Off J Am Coll Med Genet.* 25(11):100928. doi:10.1016/j.gim.2023.100928.
- 475 Grier D, Thompson A, Kwasniewska A, McGonigle G, Halliday H, Lappin T. 2005. The  
476 pathophysiology of HOX genes and their role in cancer. *J Pathol.* 205(2):154–171.  
477 doi:10.1002/path.1710.
- 478 Guerrero-Preston R, Michailidi C, Marchionni L, Pickering CR, Frederick MJ, Myers JN,  
479 Yegnasubramanian S, Hadar T, Noordhuis MG, Zizkova V, et al. 2014. Key tumor suppressor genes  
480 inactivated by “greater promoter” methylation and somatic mutations in head and neck cancer.  
481 *Epigenetics.* 9(7):1031–1046. doi:10.4161/epi.29025.
- 482 Hu X, Wang Y, Zhang Xiaoyu, Li C, Zhang Xikun, Yang D, Liu Y, Li L. 2023. DNA methylation of  
483 HOX genes and its clinical implications in cancer. *Exp Mol Pathol.* 134:104871.  
484 doi:10.1016/j.yexmp.2023.104871.
- 485 Keller A. 2007. *Drosophila melanogaster*'s history as a human commensal. *Curr Biol.* 17(3):R77–  
486 R81. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.12.031>.
- 487 Lin J, He J, He X, Wang L, Xue M, Zhuo W, Si J, Wang K, Chen S. 2020. HoxC6 Functions as an  
488 Oncogene and Isoform HoxC6-2 May Play the Primary Role in Gastric Carcinogenesis. *Dig Dis Sci.*  
489 65(10):2896–2906. doi:10.1007/s10620-019-06013-7.
- 490 López-Romero R, Marrero-Rodríguez D, Romero-Morelos P, Villegas V, Valdivia A, Arreola H,  
491 Huerta-Padilla V, Salcedo M. 2015. El papel de los genes del desarrollo tipo HOX en el cáncer  
492 cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 53(2):188–193.
- 493 Malvi P, Chava S, Cai G, Hu K, Zhu LJ, Edwards YJK, Green MR, Gupta R, Wajapeyee N. 2023.  
494 HOXC6 drives a therapeutically targetable pancreatic cancer growth and metastasis pathway by  
495 regulating MSK1 and PPP2R2B. *Cell Rep Med.* 4(11):101285. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101285.
- 496 Moon S-M, Kim S-A, Yoon J-H, Ahn S-G. 2012. HOXC6 Is Deregulated in Human Head and Neck  
497 Squamous Cell Carcinoma and Modulates Bcl-2 Expression. *J Biol Chem.* 287(42):35678–35688.  
498 doi:10.1074/jbc.M112.361675.
- 499 Morata G. 2001. La historia de los genes homeóticos. *Cons Super Investig Científicos.*:229–246.
- 500 Na F., Pan X., Chen J. *et al.* La deficiencia de KMT2C promueve la metástasis del cáncer de pulmón  
501 de células pequeñas a través de la reprogramación epigenética mediada por DNMT3A. *Nat Cáncer* 3 ,  
502 753–767 (2022). <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00361-6>
- 503 Nacionan Cancer Institute. 2021. <https://www.cancer.gov>

- 504 Organización Mundial de la Salud. 2021. El cáncer de mama es la principal causa de mortalidad en  
505 las mujeres.
- 506 Paço A, Aparecida de Bessa Garcia S, Leitão Castro J, Costa-Pinto AR, Freitas R. 2020. Roles of the  
507 HOX Proteins in Cancer Invasion and Metastasis. *Cancers*. 13(1):10. doi:10.3390/cancers13010010.
- 508 Parra-Soto S, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva-Ordeñez AM, Troncoso-Pantoja  
509 C, Ulloa N, Diaz-Martínez X, Celis-Morales C. 2020. Cáncer en Chile y en el mundo: una mirada  
510 actual y su futuro escenario epidemiológico. *Rev Médica Chile*. 148(10):1489–1495.  
511 doi:10.4067/S0034-98872020001001489.
- 512 Perera, OH, Callicó, AM, & Pérez, JCR. 2006. ¿Qué son los genes Hox? Su importancia en la  
513 enfermedad vascular y renal. -.*Revista de nefrología*. 25(2).
- 514 Quinonez SC, Innis JW. 2014. Human HOX gene disorders. *Mol Genet Metab*. 111(1):4–15.  
515 doi:10.1016/j.ymgme.2013.10.012.
- 516 Rux DR, Wellik DM. 2017. *Hox* genes in the adult skeleton: Novel functions beyond embryonic  
517 development: *Hox* Genes in the Adult Skeleton. *Dev Dyn*. 246(4):310–317. doi:10.1002/dvdy.24482.
- 518 Saha SS, Chowdhury RR, Mondal NR, Roy S, Sengupta S. 2017. Expression signatures of HOX  
519 cluster genes in cervical cancer pathogenesis: Impact of human papillomavirus type 16 oncoprotein  
520 E7. *Oncotarget*. 8(22):36591–36602. doi:10.18632/oncotarget.16619.
- 521 Shenoy US, Adiga D, Kabekkodu SP, Hunter KD, Radhakrishnan R. 2022. Molecular implications  
522 of HOX genes targeting multiple signaling pathways in cancer. *Cell Biol Toxicol*. 38(1):1–30.  
523 doi:10.1007/s10565-021-09657-2.
- 524 Uribe RAJ. 2019. Estudio de la expresión de genes Hox y de la función de la proteína “Homeodomain  
525 interacting protein kinase” en procesos de regeneración en *Drosophila melanogaster*.
- 526 Verena M. 2017. HOX genes in pathogenesis of Ewing sarcoma.
- 527 Xiulin J, Wang Chunyan, Guo J, Wang Chenyang, Pan C, Nie Z. 2022. Next-generation sequencing  
528 identifies HOXA6 as a novel oncogenic gene in low grade glioma. *Aging*. 14(6):2819–2854.  
529 doi:10.18632/aging.203977.
- 530 Yamamoto S, Jaiswal M, Chang W-L, Gambin T, Karaca E, Mirzaa G, Wiszniewski W, Sandoval  
531 H, Haelterman NA, Xiong B, et al. 2014. A *Drosophila* Genetic Resource of Mutants to Study  
532 Mechanisms Underlying Human Genetic Diseases. *Cell*. 159(1):200–214.  
533 doi:10.1016/j.cell.2014.09.002.
- 534 Yan Y, Han J, Li Z, Yang H, Sui Y, Wang M. 2016. Elevated RNA expression of long non-coding  
535 HOTAIR promotes cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with diffuse large B  
536 cell lymphoma. *Mol Med Rep*. 13(6):5125–5131. doi:10.3892/mmr.2016.5190.
- 537 Zhang F, Ren C-C, Liu L, Chen Y-N, Yang L, Zhang X-A. 2018. HOXC6 gene silencing inhibits  
538 epithelial-mesenchymal transition and cell viability through the TGF- $\beta$ /smad signaling pathway in  
539 cervical carcinoma cells. *Cancer Cell Int*. 18(1):204. doi:10.1186/s12935-018-0680-2.
- 540 Zhang H, Ma R-R, Zhang G, Dong Y, Duan M, Sun Y, Tian Y, Gao J-W, Chen X, Liu H-T, et al.  
541 2022. Long noncoding RNA lnc-LEMGC combines with DNA-PKcs to suppress gastric cancer  
542 metastasis. *Cancer Lett*. 524:82–90. doi:10.1016/j.canlet.2021.09.042.
- 543 Zheng D, Ning J, Xia Y, Ruan Y, Cheng F. 2022. Comprehensive analysis of a homeobox family  
544 gene signature in clear cell renal cell carcinoma with regard to prognosis and immune significance.  
545 *Front Oncol*. 12:1008714. doi:10.3389/fonc.2022.1008714.

547

548

549

550

551

REMCB manuscrito aceptado