

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

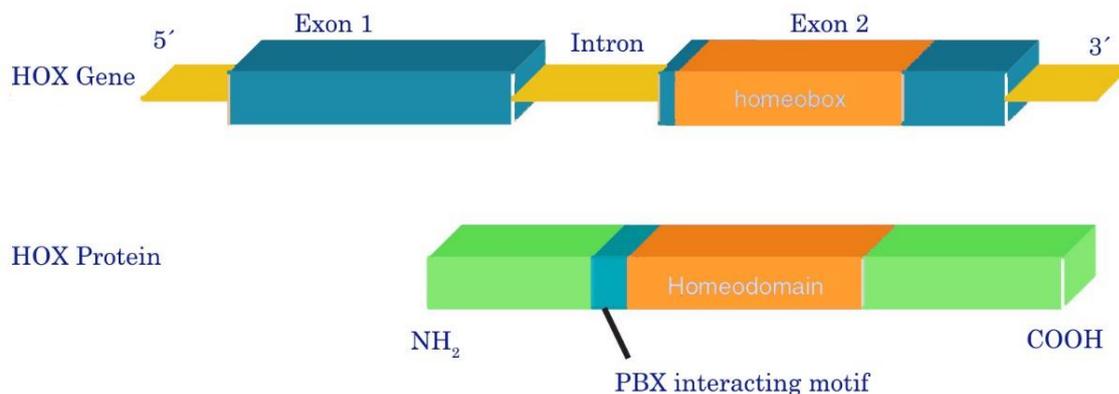
175 Genes Hox

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.

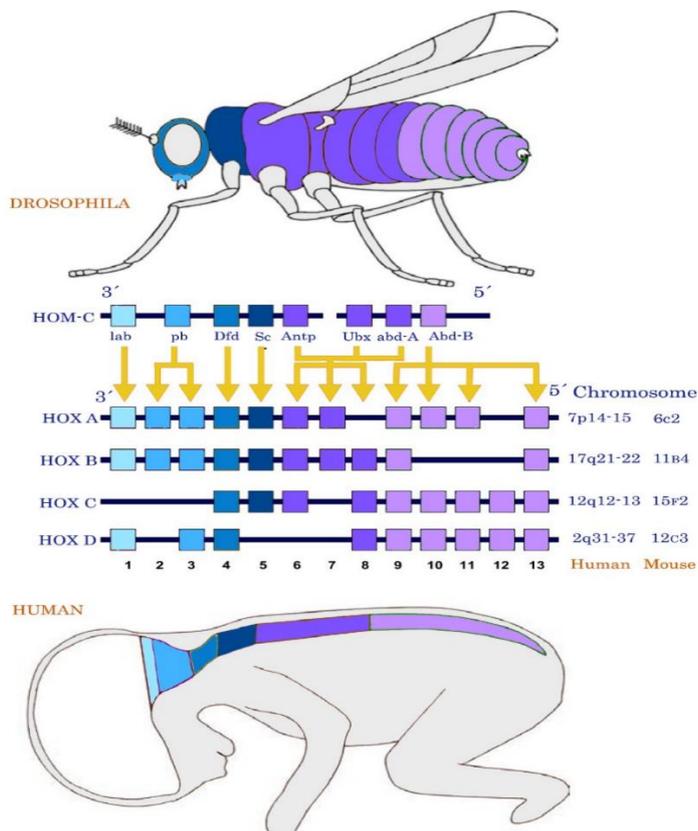
202 La mosca *Drosophila* se desarrolla, a partir de una larva, como producto de la fecundación, luego de
203 formarse la célula huevo y atravesar el período embrionario; la larva está formada por la sucesión de
204 segmentos: uno cefálico, tres torácicos y ocho abdominales, que le otorgan una marcada 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

Genes Hox en el ser humano

251
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/ β -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 β /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- β /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