

Importancia de los genes HOX en enfermedades humanas

Importance of HOX genes in human diseases

 Clara Yamilet Serrano Delgado¹

¹ Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas, Av. 12 de Abril y El Paraíso 3-52, Cuenca, Ecuador. yamilet.serrano@ucuenca.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0001-9869-4247>

*Autor de correspondencia:
yamilet.serrano@ucuenca.edu.ec

Recibido: 25-10-2023
 Aceptado: 22-11-2023
 Publicado: 27-11-2023

DOI: 10.26807/remcb.v44i2.968

eISSN 2477-9148



Como citar este artículo:
 Serrano C. 2023. Importancia de los genes HOX en enfermedades humanas. Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas 44 (2): 33-45. doi: 10.26807/remcb.v44i2.968

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

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

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

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

Introducción

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

Durante los últimos años, se ha descrito la existencia de numerosos genes que realizan funciones paralelas comunes en la mosca y en el ser humano, lo que ha permitido identificar genes responsables de rutas metabólicas comunes del desarrollo o genes importantes para la diferenciación celular (Yamamoto et al. 2014). Entre los genes del desarrollo altamente conservados en humanos se encuentran los genes HOX, que forman parte de una familia de genes conocidos por su función en el control del establecimiento del plan corporal, muerte celular programada, diferenciación celular y control de la proliferación celular anormal (De Robertis 2014).

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

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

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

Se han identificado también genes HOX que se activan o reprimen en el desarrollo de los diferentes mecanismos moleculares del cáncer, de igual manera su expresión anormal es crucial en una variedad de procesos celulares malignos, como el cáncer colorrectal, cáncer de mama, próstata, glioblastoma, cáncer de pulmón, nasofaríngeo, gástrico y ovárico (Tang et al. 2019). Las células normales proliferan en respuesta a inductores endócrinos o parácrinos necesarios para su crecimiento, sin embargo, las células neoplásicas reflejan una menor necesidad de factores de crecimiento. Las bajas señales de proliferación exógena y varios genes HOX están desregulados en varios tipos de cáncer lo que provoca un rol crítico en la proliferación tumoral. Los genes HOXC4, HOXB2, HOXB3, HOXC6 y HOXA13, tienen propiedades supresoras de tumores o promotoras de tumores, según el tipo de tumor en el que se expresen, por ejemplo, en condiciones normales el gen HOXC6 se expresa en líneas celulares de cáncer de próstata reduciendo considerablemente el crecimiento de células tumorales (Paço et al. 2020).

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

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

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

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

El gen HOXC6 regula la expresión del gen antiapoptótico BCL2, inhibiendo la vía apoptótica normal, es decir sus niveles elevados de expresión determinarían un mecanismo positivo de antiapoptosis. Sin embargo, la caída de HOXC6 da como resultado la regulación negativa de BCL2 y por consiguiente la activación de la vía de apoptosis intrínseca (Moon et al. 2012). Numerosos estudios moleculares y clínicos han demostrado que cualquier desregulación en los genes del grupo HOX ocasionaría un desequilibrio en las vías celulares, lo que favorecería a las células cancerosas hacia su progresión metastásica. Los resultados de estas investigaciones han revelado que la mutación sin sentido HOXD4 se observó en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (Quinonez and Innis 2014); mientras que, mutaciones hereditarias en el gen HOXB13 contribuyen significativamente al aumento del riesgo de cáncer de próstata. De igual manera el gen HOXA9 es un oncogen implicado en el desarrollo de la leucemia, sin embargo, inhibe el crecimiento tumoral y la metástasis en la glándula mamaria (Gilbert et al. 2010).

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

Antecedentes

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

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

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

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

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

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

Genes Hox

Los genes HOX forman parte de la familia de genes homeobox, que poseen una secuencia de 180 pb llamada caja homeótica; esta secuencia fue descubierta y descrita por primera vez en el genoma de *Drosophila melanogaster*, a partir de ello también se identificó en organismos pluricelulares, como plantas, hongos, esponjas, al igual que en los vertebrados, incluido el ser humano (Verena 2017). Las secuencias homeobox descubiertas y posteriormente analizadas fueron muy parecidas a las de *Drosophila*, determinándose que el “homeobox” codifica una secuencia de 60-aminoácidos de largo, segmento polipeptídico que fue denominado como “homeodominio” (Figura 1) (Gehring et al. 1994).

Los genes HOX son pequeños, están formados de dos exones separados por un intrón, tienen una longitud genómica de 5-10 kb en comparación con la media para genes codificadores de proteínas de 27 kb; el exón está localizado cerca del extremo 3' y contiene el homeobox de 180 pb que codifica el homeodominio de la proteína HOX. Estas proteínas homeobox actuarían como factores de transcripción específicos con el homeodominio como motivo de unión al ADN (Grier et al. 2005). El homeodominio posee un motivo de unión al ADN de tipo hélice-giro-hélice, además la mayor parte de las proteínas HOX, contienen una secuencia de seis aminoácidos cerca del homeodominio, que funciona como sitio de unión para cofactores que incluyen proteínas TALE como PBX y MEIS. Sin embargo, algunas proteínas HOX carecen de este hexapéptido (Erselius et al. 1990).

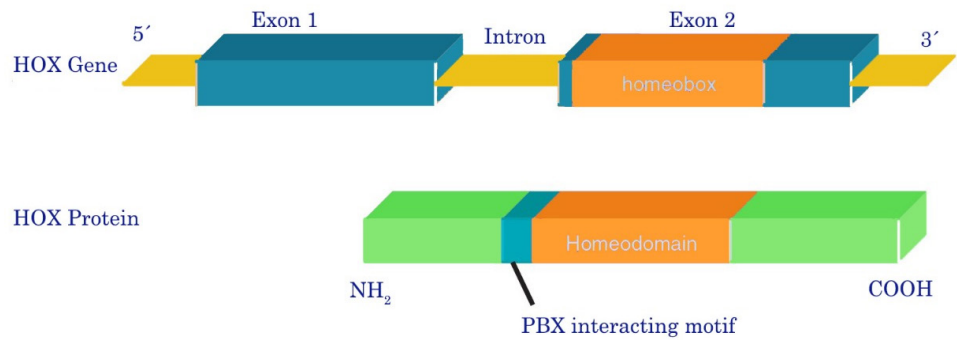


Figura 1. Estructura del gen HOX y la proteína codificada en los genomas eucariotas. Se observa el gen HOX con sus dos exones, separados por un intrón; además se representa la proteína HOX con el homeodominio. (modificado de Grier et al. 2005).

Genes Hox en *Drosophila*

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

La mosca *Drosophila* se desarrolla, a partir de una larva, como producto de la fecundación, luego de formarse la célula huevo y atravesar el período embrionario; la larva está formada por la sucesión de segmentos: uno cefálico, tres torácicos y ocho abdominales, que le otorgan una marcada polaridad espacial, ya que tan pronto como aparecen se configuran los ejes cefalocaudal, dorsoventral y medio lateral del cuerpo larvario. Posteriormente la larva se convierte en mosca a partir de grupos celulares llamados discos imaginales, los que dan origen a las estructuras externas de la mosca, por ejemplo, de un par de discos surgen las antenas y los ojos, de otro las alas y parte del tórax, de otros las estructuras que originan el abdomen; las partes mencionadas correctamente ensambladas, forman el cuerpo adulto llamado imago. El plan corporal está regulado por una compleja red de genes reguladores, que ejercen sus funciones apenas se forma la célula huevo, primero actúan los genes de la polaridad de la célula huevo, luego actúan los genes segmentarios que son de tres clases: genes de hendidura, genes de la regla par y genes de la polaridad de los segmentos, estos se expresan, en el orden mencionado, activados por señales posicionales previamente establecidas (De Robertis 2014).

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

Gracias a importantes investigaciones realizadas sobre la familia de genes HOX, se han definido varios hallazgos sobre las características, funciones y los mecanismos de regulación de esta familia de genes conservados en el desarrollo, la enfermedad y la evolución (Gaunt and Gaunt 2016). Se ha descubierto que en *Drosophila melanogaster*, el conjunto de genes homeóticos primarios, llamado complejo HOX, consta de ocho genes relacionados con el desarrollo de los segmentos cefálicos, torácicos y abdominales (Morata 2001). Estos genes no están distribuidos al azar en los cromosomas, se encuentran agrupados en el cromosoma 3 en dos complejos génicos: el primero Complejo Antennapedia (C-ANT), que incluye desde la región proximal a distal, y consta de 5 genes; el segundo Complejo Bithorax (C-BX), que consta de 3 genes, incluye a Ultrabithorax (Ubx), abdominal-A (abd-A) y abdominal-B (Del Saz Soler 2018).

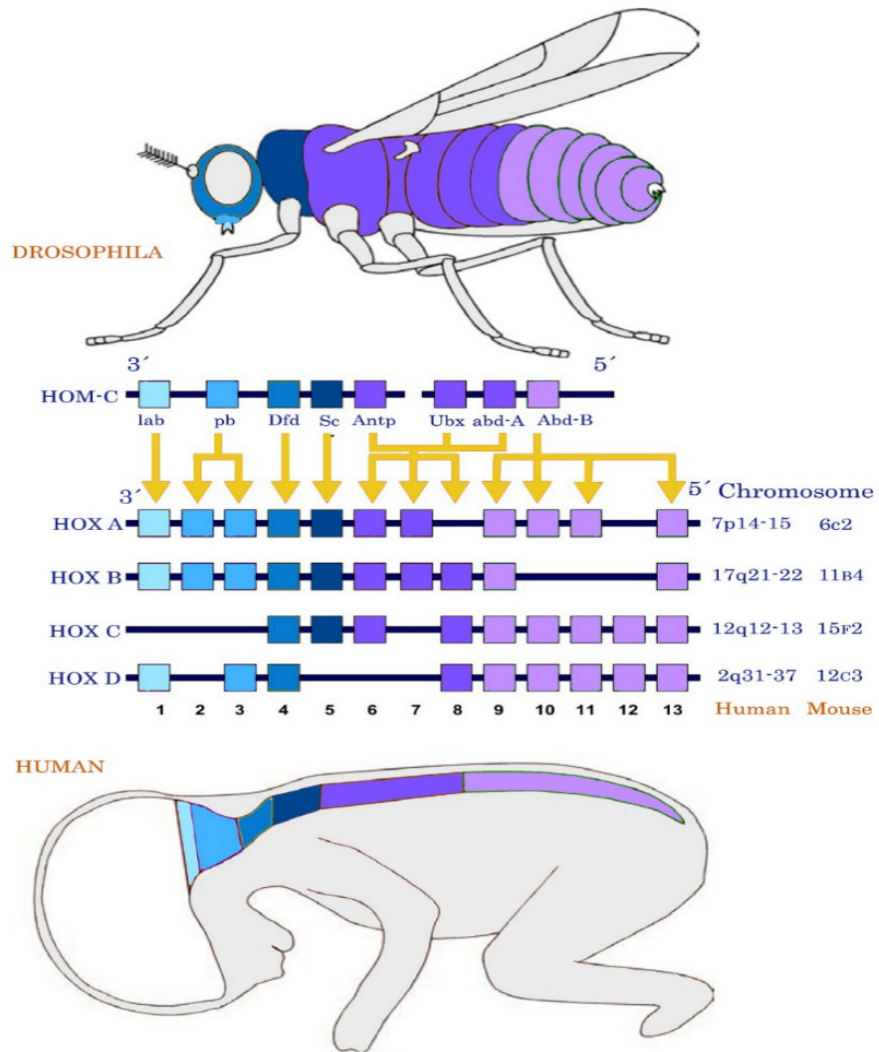


Figura 2. Genes HOX en la mosca *Drosophila melanogaster* y en el ser humano. Posición de los genes HOX a lo largo del cromosoma y la correspondiente zona del cuerpo donde se expresan. (Modificado de Grier et al. 2005).

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). 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).

Genes Hox en el ser humano

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).

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

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

Desregulación de genes Hox y cáncer

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

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

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

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

Existe evidencia científica que demuestra su participación en procesos neoplásicos: estudios realizados por Saha y colaboradores, determinaron la expresión desregulada de genes pertenecientes a la familia HOXC, particularmente HOXC4 a HOXC9, HOXC11 y HOXC13, presentándose un incremento en el tamaño de los tumores sólidos, excepto en cánceres de ovario (Saha et al. 2017). Por el contrario, en el cáncer de ovario, las mutaciones expresas de los genes HOX, determinaron un incremento de la expresión del gen cuando comúnmente ésta es baja en los tejidos normales, o como una expresión *de novo* cuando comúnmente no se expresa en los tejidos sanos. Una característica distintiva del cáncer influenciado por los genes HOX, es la inflamación, debido a que las células cancerosas estimulan la proliferación celular anormal, este movimiento celular promueve los procesos de migración e invasión que dependen del suministro de enzimas que degradan la matriz, como las metaloproteinasas, grupo de enzimas que pueden descomponer proteínas, como el colágeno, que normalmente se encuentran en los espacios intercelulares. Es así que, la división celular descontrolada que marca el inicio del cáncer implica no solo la alteración de la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis, sino también cambios en el metabolismo energético para impulsar el crecimiento y la división celular (Paco et al. 2020).

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

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

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

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

De igual manera, la expresión del gen HOXA9 era responsable de promover o inhibir la progresión de tumores a través de diferentes mecanismos, según el momento del ciclo celular y el tipo de tumor. Se determinó la metilación del promotor de HOXA9 en tumores de células renales (RCT), y una mayor expresión de HOXB9 se asoció con un peor pronóstico en el carcinoma suprarrenal. En el cáncer gástrico, el HOXA10 regulado positivamente promovió la

transcripción de TGFB2, lo que desencadenó la activación de la señalización de TGFβ/SMAD y condujo a una metástasis pulmonar acelerada (Zheng et al. 2022).

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

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

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

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

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

Genes Hox como objetivos terapéuticos

Es indiscutible la función de los genes HOX en el desarrollo del cáncer, ya que alteraciones de su expresión permite la proliferación celular descontrolada, esta desregulación está asociada con numerosas neoplasias malignas humanas, adicionalmente, permite la invasión y metástasis tumoral, lo que provoca un cáncer mortal; si se logra descifrar la estructura y composición a profundidad de estos genes, el mecanismo de activación como oncogenes o supresores de tumores contribuiría a dilucidar la función de los genes HOX en el desarrollo de procesos neoplásicos.

Controlar la expresión de los genes HOX, podrían representar una estrategia prometedora para prevenir la invasión y la metástasis y disminuir el número de muertes relacionadas con el cáncer. La detección temprana de mutaciones en los genes HOX. podrían ayudar a prevenir el

desarrollo del cáncer, de igual manera, un diagnóstico precoz de procesos tumorales disminuiría la mortalidad por esta enfermedad.

Conclusiones

Los genes HOX, codifican proteínas que actúan como factores de transcripción específicos, que regulan importantes procesos biológicos en etapas tempranas del desarrollo embrionario, y son necesarios para el control de la proliferación celular descontrolada, apoptosis y diferenciación celular.

La desregulación de la expresión de genes HOX, está estrechamente relacionada con la aparición de diversas enfermedades humanas y se destaca su participación en la génesis del cáncer mortal. La metilación anormal del ADN está asociada en gran medida con la expresión aberrante de los genes HOX, implicados en una amplia gama de enfermedades humanas, incluido el cáncer.

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

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

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.
- Feng Y, Zhang T, Wang Y, Xie M, Ji X, Luo X, Huang W, Xia L. 2021. Homeobox Genes in Cancers: From Carcinogenesis to Recent Therapeutic Intervention. *Front Oncol*. 11:770428. doi:10.3389/fonc.2021.770428.
- Gilbert PM, Mouw JK, Unger MA, Lakins JN, Gbegnon MK, Clemmer VB, Benezra M, Licht JD, Boudreau NJ, Tsai KKC, et al. 2010. HOXA9 regulates BRCA1 expression to modulate human breast tumor phenotype. *J Clin Invest*. 120(5):1535–1550. doi:10.1172/JCI39534.
- González-Astorga, J. 2021. *Drosophila 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>.
- Gottschalk A, Sczakiel HL, Hülsemann W, Schwartzmann S, Abad-Perez AT, Grünhagen J, Ott C-E, Spielmann M, Horn D, Mundlos S, et al. 2023. HOXD13-associated synpolydactyly: Extending and validating the genotypic and phenotypic spectrum with 38 new and 49 published families. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 25(11):100928. doi:10.1016/j.gim.2023.100928.
- Grier D, Thompson A, Kwasniewska A, McGonigle G, Halliday H, Lappin T. 2005. The pathophysiology of HOX genes and their role in cancer. *J Pathol*. 205(2):154–171. doi:10.1002/path.1710.
- Guerrero-Preston R, Michailidi C, Marchionni L, Pickering CR, Frederick MJ, Myers JN, Yegnasubramanian S, Hadar T, Noordhuis MG, Zizkova V, et al. 2014. Key tumor suppressor genes inactivated by “greater promoter” methylation and somatic mutations in head and neck cancer. *Epigenetics*. 9(7):1031–1046. doi:10.4161/epi.29025.
- Hu X, Wang Y, Zhang Xiaoyu, Li C, Zhang Xikun, Yang D, Liu Y, Li L. 2023. DNA methylation of HOX genes and its clinical implications in cancer. *Exp Mol Pathol*. 134:104871. doi:10.1016/j.yexmp.2023.104871.
- Keller A. 2007. *Drosophila melanogaster*'s history as a human commensal. *Curr Biol*. 17(3):R77–R81. doi:https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.12.031.
- Lin J, He J, He X, Wang L, Xue M, Zhuo W, Si J, Wang K, Chen S. 2020. HoxC6 Functions as an Oncogene and Isoform HoxC6-2 May Play the Primary Role in Gastric Carcinogenesis. *Dig Dis Sci*. 65(10):2896–2906. doi:10.1007/s10620-019-06013-7.

- López-Romero R, Marrero-Rodríguez D, Romero-Morelos P, Villegas V, Valdivia A, Arreola H, Huerta-Padilla V, Salcedo M. 2015. El papel de los genes del desarrollo tipo HOX en el cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 53(2):188–193.
- Malvi P, Chava S, Cai G, Hu K, Zhu LJ, Edwards YJK, Green MR, Gupta R, Wajapeyee N. 2023. HOXC6 drives a therapeutically targetable pancreatic cancer growth and metastasis pathway by regulating MSK1 and PPP2R2B. *Cell Rep Med.* 4(11):101285. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101285.
- Moon S-M, Kim S-A, Yoon J-H, Ahn S-G. 2012. HOXC6 Is Deregulated in Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Modulates Bcl-2 Expression. *J Biol Chem.* 287(42):35678–35688. doi:10.1074/jbc.M112.361675.
- Morata G. 2001. La historia de los genes homeóticos. *Cons Super Investig Científicos.*:229–246.
- Na F, Pan X., Chen J. *et al.* La deficiencia de KMT2C promueve la metástasis del cáncer de pulmón de células pequeñas a través de la reprogramación epigenética mediada por DNMT3A. *Nat Cáncer* 3 , 753–767 (2022). <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00361-6>
- Nationan Cancer Institute. 2021. <https://www.cancer.gov>
- Organización Mundial de la Salud. 2021. El cáncer de mama es la principal causa de mortalidad en las mujeres.
- Paço A, Aparecida de Bessa Garcia S, Leitão Castro J, Costa-Pinto AR, Freitas R. 2020. Roles of the HOX Proteins in Cancer Invasion and Metastasis. *Cancers.* 13(1):10. doi:10.3390/cancers13010010.
- Parra-Soto S, Petermann-Rocha F, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva-Ordeñez AM, Troncoso-Pantoja C, Ulloa N, Díaz-Martínez X, Celis-Morales C. 2020. Cáncer en Chile y en el mundo: una mirada actual y su futuro escenario epidemiológico. *Rev Médica Chile.* 148(10):1489–1495. doi:10.4067/S0034-98872020001001489.
- Perera, OH, Callicó, AM, & Pérez, JCR. 2006. ¿Qué son los genes Hox? Su importancia en la enfermedad vascular y renal. *Revista de nefrología.* 25(2).
- Quinonez SC, Innis JW. 2014. Human HOX gene disorders. *Mol Genet Metab.* 111(1):4–15. doi:10.1016/j.ymgme.2013.10.012.
- Rux DR, Wellik DM. 2017. *Hox* genes in the adult skeleton: Novel functions beyond embryonic development: *Hox* Genes in the Adult Skeleton. *Dev Dyn.* 246(4):310–317. doi:10.1002/dvdy.24482.
- Saha SS, Chowdhury RR, Mondal NR, Roy S, Sengupta S. 2017. Expression signatures of HOX cluster genes in cervical cancer pathogenesis: Impact of human papillomavirus type 16 oncoprotein E7. *Oncotarget.* 8(22):36591–36602. doi:10.18632/oncotarget.16619.
- Shenoy US, Adiga D, Kabekkodu SP, Hunter KD, Radhakrishnan R. 2022. Molecular implications of HOX genes targeting multiple signaling pathways in cancer. *Cell Biol Toxicol.* 38(1):1–30. doi:10.1007/s10565-021-09657-2.
- Uribe RAJ. 2019. Estudio de la expresión de genes Hox y de la función de la proteína “Homeodomain interacting protein kinase” en procesos de regeneración en *Drosophila melanogaster*.
- Verena M. 2017. HOX genes in pathogenesis of Ewing sarcoma.
- Xiulin J, Wang Chunyan, Guo J, Wang Chenyang, Pan C, Nie Z. 2022. Next-generation sequencing identifies HOXA6 as a novel oncogenic gene in low grade glioma. *Aging.* 14(6):2819–2854. doi:10.18632/aging.203977.

Yamamoto S, Jaiswal M, Charng W-L, Gambin T, Karaca E, Mirzaa G, Wiszniewski W, Sandoval H, Haelterman NA, Xiong B, et al. 2014. A *Drosophila* Genetic Resource of Mutants to Study Mechanisms Underlying Human Genetic Diseases. *Cell*. 159(1):200–214. doi:10.1016/j.cell.2014.09.002.

Yan Y, Han J, Li Z, Yang H, Sui Y, Wang M. 2016. Elevated RNA expression of long non-coding HOTAIR promotes cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Mol Med Rep*. 13(6):5125–5131. doi:10.3892/mmr.2016.5190.

Zhang F, Ren C-C, Liu L, Chen Y-N, Yang L, Zhang X-A. 2018. HOXC6 gene silencing inhibits epithelial-mesenchymal transition and cell viability through the TGF- β /smad signaling pathway in cervical carcinoma cells. *Cancer Cell Int*. 18(1):204. doi:10.1186/s12935-018-0680-2.

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. 2022. Long noncoding RNA Inc-LEMGC combines with DNA-PKcs to suppress gastric cancer metastasis. *Cancer Lett*. 524:82–90. doi:10.1016/j.canlet.2021.09.042.

Zheng D, Ning J, Xia Y, Ruan Y, Cheng F. 2022. Comprehensive analysis of a homeobox family gene signature in clear cell renal cell carcinoma with regard to prognosis and immune significance. *Front Oncol*. 12:1008714. doi:10.3389/fonc.2022.1008714.