

HOX 基因在妇科恶性肿瘤中的研究进展

陈小友¹ 李隆玉² 江 维²

1. 新建区人民医院妇产科 江西南昌 330100

2. 江西省妇幼保健院肿瘤科 江西南昌 330006

摘要: HOX 基因 (homeobox genes) 是一种特殊的转录调节因子, 在胚胎的发育及细胞的生长分化过程中会对生物的调节机制产生关键影响, HOX 家族转录因子在许多细胞过程中都起关键作用, 它们主要调节肿瘤的发生和生长、侵袭和迁移、血管生成、抗癌耐药性和干细胞起源。而且该基因的异常表达也直接影响着妇科肿瘤的发生与进展, 特别是对宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌等疾病都有着核心性影响。本文主要概述了妇科不同恶性肿瘤中的 HOX 基因表达效果, 及基因失调间的关系进行分析, 通过这些总结, 期待可进一步指导临床疾病的治疗和 HOX 基因未来研究方向的发展, 采取有针对性的干预措施, 提高妇科肿瘤患者生存率至关重要。但 HOX 基因作用的机制比较复杂并且尚未完全阐明出详细的机制图, 所以不是本文的主要讨论范围。

关键词: HOX 基因; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 妇科; 恶性肿瘤

Research progress of HOX gene in gynecological malignant tumors

Xiaoyou Chen¹ Longyu Li² Wei Jiang²

1. Obstetrics and Gynecology Department of Xinjian District People's Hospital, Nanchang, Jiangxi Province 330100

2. Department of Oncology, Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Nanchang, Jiangxi Province, 330006

Abstract: HOX genes (homeobox genes) are a special type of transcriptional regulator that plays a critical role in regulating the mechanisms of development and cell growth and differentiation in embryos. The HOX family of transcription factors plays a key role in many cellular processes, primarily regulating tumor occurrence and growth, invasion and migration, angiogenesis, anticancer drug resistance, and stem cell origin. Moreover, abnormal expression of this gene directly affects the occurrence and progression of gynecological tumors, especially cervical cancer, endometrial cancer, and ovarian cancer, among other diseases, which have a core impact. This article mainly summarizes the expression of HOX genes in different gynecological malignancies and analyzes the relationship between gene dysregulation. Through these summaries, it is expected to further guide the treatment of clinical diseases and the development of future research directions for HOX genes. Targeted intervention measures are crucial to improve the survival rate of patients with gynecological tumors. However, the mechanism of HOX gene action is complex and has not yet been fully elucidated in detail, so it is not within the scope of this article's primary discussion.

Keywords: HOX gene; cervical cancer; endometrial cancer; gynecology; malignant tumor

一、同源盒基因简介

同源盒 (Homeobox, HOX) 从胚胎发育到癌变的全过程中发挥着多类作用。HOX 基因最早于 1915 年由卡耳文·布里吉斯 (Calvin Bridges) 在果蝇中发现的^[1], HOX 基因能使果蝇按照正常的空间顺序进行肢体的发育, 同时调控其形态的改变, 避免畸变的发生^[2]。HOX 基因编码在进化上是一种高度保守的转录因子家族, 它基本存在于所有的真核细胞中, 主要管控动物肢体及形态发育等, 在各种属之间具有高度保守性的基因序列, 而且具有高度相似的基因功能^[3]。

二、同源盒基因结构域功能

同源盒 (HOX) 基因是一系列转录因子, 由 61 氨基酸构成的称为同源结构域 (homeodomain, HD), 含有 HD 的蛋白都是转录因子, HOX 蛋白作为主调节器, 与调节基因表达的靶基因中的特定 DNA 序列结合。39 个 HOX 基因已在四个保守簇中绘制: HOXA, HOXB, HOXC, HOXD; 它们

充当主基因, 调节沿胚胎前后轴的身体节段的身份, 而每一个基因簇由 9-11 个基因成员构成, 顺序分别排列于染色体 HOXA (7p15.3), HOXB (17p21.3), HOXC (12q13.3), HOXD (2q31) 上^[4,5]。而 HOX II 基因分布不规律, 于各染色体中散在分布, 成员间序列相似性较低, 按其功能的相似性及同源性可以分为 TALE, OTX, OCT 等几个家族。

三、HOX 基因在肿瘤中的作用

HOX 基因在肿瘤中, 从产生到肿瘤的转移等进程中扮演着很重要的角色, 肿瘤发生所涉及的必需的途径是通过信号通路失调在器官发生和正常干细胞自我更新过程中表达。相比较于正常组织, 在癌症中 HOX 基因的表达失调的机制主要有: (1) HOX 基因低表达或沉默, HOX; (2) 改变时空激活的 HOX 基因表达; (3) 基因高表达或重新激活。此外, 在不同的肿瘤组织, HOX 基因也呈现出不同的表达失调^[6], 可以将它们的作用可分为七个方面: 增殖、凋亡、分化、血管生成、侵袭和转移、抗癌耐药性、自噬以及代

谢^[7]。HOX 基因与肿瘤之间的关联在血液系统恶性肿瘤中首次发现,自发现以来,就有很多研究表明它们现在与多种实体器官恶性肿瘤的肿瘤发生有关,在这个意义上,部分癌症中 HOX 基因的改变可作为精确诊断和提示预后的生物标志物,通过目前国内外的研究可期待其作为治疗癌症的潜在靶点。

四、HOX 与宫颈癌

Hox B4 蛋白以 CC 细胞的形式存在于前体病变中,这表明 Hox B4 可能是一种与人宫颈上皮的肿瘤状态(未分化细胞)相关的蛋白质^[8],有趣的是 HOXB4 还在卵巢癌细胞系或癌组织标本中表达,而在正常卵巢中不表达。进一步研究结果证实了这一点,HOXB 基因在宫颈癌中的作用,采用逆转录-聚合酶链反应分析和非放射性 RNA 原位杂交检测正常宫颈组织与宫颈癌的 HOXB 表达。确定 HOXB1, B3, B5, B6, B7, B8 和 B9 基因在正常成人宫颈上皮和鳞状宫颈癌中表达。有趣的是,HOXB2, HOXB4 和 HOXB13 基因表达仅在肿瘤组织中发现。研究表明,HOXB2, HOXB4 和 B13 基因的新表达与宫颈癌有关^[9]。另有深层次研究表明 HOXA1、B2、B4、C5、C10 和 D13、D12 基因分别宫颈癌细胞系中表达,但在任何正常宫颈组织中均无表达^[10]。其中 HOXC10 表达升高与人瘤病毒永生生化角质形成细胞和宫颈癌来源细胞系的侵袭性增加有关^[11],HOXA9, A10, A11, A13, B9, D11 和 D13、B5、C4、D3 和 D9 基因在正常组织的上皮和鳞状宫颈癌的肿瘤细胞中表达。然而,HOXB13、C9、C11、C12、C13、D9 和 D10 基因仅在肿瘤组织中表达,而在正常子宫颈中不表达。结果表明,HOXB13, D9, D10 和 HOXC 簇(HOXC9, C11-C13) 基因的表达可能是宫颈癌的重要步骤^[12]。最近发现 HOTAIR (HOX 反义基因间 RNA) 促进宫颈癌的发育并诱导放射耐药性,循环 HOTAIR 通常上调,是宫颈癌的有效预后标志物^[13]。据报道分析, lncRNA Hox 转录本反义基因间 RNA (HOTAIR) 可重编程染色质组织并促进乳腺癌和结直肠癌转移, lncRNA 参与宫颈癌的研究才刚刚开始,本研究发现 HOTAIR 可能通过上调 VEGF 和 MMP-9 以及 EMT 相关基因来促进肿瘤侵袭性。这些发现表明, HOTAIR 可能代表一种预测复发和预后的新型生物标志物,并作为宫颈癌的有希望的治疗靶点^[14]。

五、HOX 与子宫内膜癌

同源盒蛋白(Homeobox)转录本反义基因间 RNA (HOTAIR) 是一种长非编码 RNA (lncRNA), 与多种人类癌症有关,长非编码 RNA (lncRNA) 正在成为人类癌症的关键分子,如乳腺癌,肝癌和肺癌。HOTAIR 的高表达参与癌症的进展,并且可能是 EC 患者预后不良的新生物标志物^[15]。另一研究证实 HOTAIR 可以通过与 miR-646 相互作用来调节 NPM1^[16]、miR-152-3p^[17] 及调节 PTEN 结合激活 PI3K/Akt^[18] 通路来抑制 EC 细胞的活力,迁移和侵袭,这都可能成为 EC 提供预后标志物和治疗靶点。采用实时荧光定量 PCR 和蛋白质印迹法检测 HOXA10 载体和 HOXA10-siRNA、p21 mRNA 和蛋白表达, HOXA10 和 p21 基因在子宫内膜癌中表达下降, HOXA10 表达水平与

癌症分级相关。P21 基因 mRNA 和蛋白在癌细胞中上调/下调 HOXA10 表达后增加/减少。p21 基因可能参与介导 HOXA10 调节子宫内膜癌的 G1 期停滞。^[19]。也有研究证明 HOXB9 在子宫内膜癌中的表达明显,并且与组织学分级和淋巴结转移有关系。高表达的 HOXB9 预示着子宫内膜癌患者的预后不良。有趣的是,TCGA 癌症数据库的生物信息学分析表明,HOXB9 表达与 E2F3 表达呈正相关,敲低 E2F3 消除了 HOXB9 增强细胞迁移的能力^[20]。而子宫内膜癌中 HOXB13 的过表达可能与癌细胞的侵袭能力与雌激素调节有关^[21],并在宫颈癌组织中也有表达。纯化的 HOXD10 产物的序列对应于美国国立卫生研究院基因库中报告的已知 DNA 序列。HOXD10 相对于 β -微管蛋白的 mRNA 表达在子宫内膜癌中明显低于正常子宫内膜。此外,HOXD10 与 β -微管蛋白表达的比率与肿瘤的组织学分级成反比^[22]。

六、HOX 与卵巢癌

HOX 转录本反义 RNA (HOTAIR) 是在 HOXC 簇中发现的一种 lncRNA,可调节 HOXD 簇,并在卵巢癌中得到了广泛的研究。HOTAIR 表达在上皮性卵巢癌中过表达,多因素分析显示, HOTAIR 表达是总生存期的独立预后因素^[23]。在同一项研究中,抑制 HOTAIR 减少了细胞迁移和侵袭以及体内肿瘤生长的体积和模式。他们表明, HOTAIR 通过调节 MMP3, MMP9, E-钙粘蛋白, vimentin 起作用。也有研究分析证实 lncRNA 和 mRNA 在 OC 发育中存在互调控, lncRNA 和 mRNA 表达失调可促进 OC 发育。进一步的研究可能会验证一个数字作为 OC 标志物,并为卵巢癌生物学提供新的见解^[24]。

TCGA 数据库中对高级别浆液性(HGS)卵巢癌标本进行的综合分析发现,在称为“间充质”组 HOX 蛋白失调,其特征是 HOXB2、B5 和 B8 的高表达^[25]。对卵巢癌不同组织学(HGS、内膜和透明细胞)的几种细胞系中 HOX 基因表达明显失调,其因细胞系和对铂类化疗的敏感性而异。该研究发现 HOXA13, B6, C13, D1 和 D13 基因与 HGS 卵巢癌生存率低有关^[26]。Hong 等人的一项小型研究^[27]显示,与正常卵巢组织相比,11 个 HOX 基因(A7, B3, B4, B6, C10, C11, D1, D3, D10, D11, D13)在卵巢癌组织中上调或下调,并且 HOXB4 在 RNA 和蛋白质水平上的表达显著更高。并证实 HOXB4 仅在卵巢癌细胞系或癌组织标本中表达,而在正常卵巢中不表达,认为 HOXB4 可能是参与卵巢癌变的新型候选基因。比较非恶性和恶性卵巢组织大型微阵列基因的表达分析显示 HOXA5、A9、B2、B5、B6、B7 和 D1 显著上调。HOXC6 显著下调^[28]。Tait 等人的一项进一步研究结果证实了这一点,该研究结果也显示 HOXC6 在浆液性卵巢癌中的表达降低^[29]。Yamashita 等人^[30]的一项研究表明,16 个 HOX 基因过度表达,HOXB7 和 B13 在癌细胞中显示出近乎排他性的表达,并导致恶性表型。研究发现 HOXA10 在正常卵巢上皮、卵巢子宫内膜囊肿和卵巢浆液性癌中不表达,但 29 个卵巢透明细胞癌(ovarian clear cell adenocarcinoma,OCCA)中有 20 个对 HOXA10 的表达呈阳性。总之,HOXA10 在 OCCA 中过度表达,与生存率低相关。HOXA10 促进 OCCA 细胞的增

殖、迁移和侵袭。HOXA10 可能是 OCCA 的一个有希望的预后标志物^[31]。由于耐药性的频繁发生, 为确定新的治疗靶点成为重要目标, 有研究使用 QPCR 测定正常卵巢和卵巢癌细胞系 SK-OV3 和 OV-90 中的 HOX 基因表达。使用短肽 HXR9 来破坏 HOX / PBX 二聚体的形成并改变 HOX 蛋白的转录调控, 发现卵巢癌衍生的系 SK-OV3, 而不是 OV-90, 表现出 HOX 基因家族成员的高度失调表达。破坏 HOX 蛋白与其辅因子 PBX 之间的相互作用诱导 SK-OV3 细胞凋亡并延缓体内肿瘤生长^[32]。

七、总结与展望

如上所述, 目前可以肯定的是 HOX 基因与妇科肿瘤的进展等方面呈现着高的相关性, 彼此之间存在着隐性作用, 但在研究的过程中还需要进一步加大相应的研究力度, 并根据其现有的疾病进展特点, 对其进行机理等方面的分析, 以便于更好地为后续临床诊断治疗提供支持。

参考文献:

[1] Yu M, Zhan J, Zhang H. HOX family transcription factors: Related signaling pathways and post-translational modifications in cancer [J]. *Cell Signal*, 2020, 66:109469 .

[2] Bhatlekar, S. J. Z. Fields and B. M. Boman. HOX genes and their role in the development of human cancers [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(8): 811-823 .

[3] Bürglin TR, Affolter M. Homeodomain proteins: an update [J]. *Chromosoma*, 2016, 125(3): 497-521 .

[4] Li B, Huang Q, Wei GH. The Role of HOX Transcription Factors in Cancer Predisposition and Progression [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4):528 .

[5] Quinonez SC, Innis JW. Human HOX gene disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(1):4-15 .

[6] Platais C, Hakami F, Darda L, et al. The role of HOX genes in head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2016. 45(4): 239-47 .

[7] 任宗涛. HOXD10 在肾透明细胞癌侵袭转移中的作用及机制研究 [D]. 河北医科大学, 2021 .

[8] Barba-de la Rosa AP, Briones-Cerecero E, Lugo-Melchor O, et al. Hox B4 as potential marker of non-differentiated cells in human cervical cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012. 138(2): 293-300.

[9] López R, Garrido E, Piñá P, et al. HOXB homeobox gene expression in cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2006. 16(1): 329-35.

[10] Hung YC, Ueda M, Terai Y, et al. Homeobox gene expression and mutation in cervical carcinoma cells. *Cancer Sci*. 2003. 94(5): 437-41.

[11] Zhai Y, Kuick R, Nan B, et al. Gene expression analysis of preinvasive and invasive cervical squamous cell carcinomas identifies HOXC10 as a key mediator of invasion. *Cancer Res*. 2007. 67(21): 10163-72.

[12] López R, Garrido E, Vázquez G, et al. A subgroup of HOX Abd-B gene is differentially expressed in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006. 16(3): 1289-96.

[13] Li J, Wang Y, Yu J, Dong R, Qiu H. A high level of circulating HOTAIR is associated with progression and poor prognosis of cervical cancer. *Tumour Biol*. 2015. 36(3): 1661-5.

[14] Kim HJ, Lee DW, Yim GW, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression. *Int J Oncol*. 2015.

作者简介: 陈小友 女 1984.9 月, 江西南昌人, 汉族、研究生在读、副高级、研究方向: 妇科肿瘤

作者简介: 李隆玉、女、汉族、博士, 教授, 博导 正高级 研究方向: 妇科肿瘤

作者简介: 江维、男、汉族、博士在读 高级 研究方向: 妇科肿瘤