

# HOX 与胃癌关系的研究进展

李竞长, 倪秉强

(广西壮族自治区柳州市人民医院 肿瘤内科, 柳州 545006)

**摘要:** 同源异型基因(homeotic gene, *HOX*)是一个具有高度保守性的基因, 其编码的蛋白是一种重要的转录因子, 在调节胚胎发育和细胞生长、分化、凋亡等过程中发挥重要作用。近年来研究发现, *HOX* 也参与人类多种恶性肿瘤的发生、发展。文章主要对 *HOX* 的结构、功能及其与胃癌关系的研究作一综述。

**关键词:** 同源异型基因; 同源盒; 转录因子; 胃癌

**中图分类号:** R73-37

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2019)05-0412-04

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 虽然目前在全球范围内, 胃癌的发病率在最常见的恶性肿瘤中居第 3 位或第 4 位, 但其死亡率却处于第 2 位。胃癌的早期诊断较为困难, 发现后多处于进展期, 预后较差, 严重影响了人类的健康<sup>[1-2]</sup>。胃癌的发生、发展是多因素调控的复杂动态过程, 因此, 为了能对胃癌进行早诊断、早治疗并寻找新的治疗方法, 深入探索胃癌的发病机制是非常必要的。近年来, 众多研究开始关注同源异型基因(homeotic gene, *HOX*)与恶性肿瘤的关系<sup>[3-4]</sup>, *HOX* 可以通过调节细胞增殖、分化、迁移和侵袭, 参与肿瘤的发生、发展及转移过程。因此, 深入研究并阐明 *HOX* 在胃癌发生、发展中的作用机制, 对于胃癌的诊断、治疗及预后评估均具有重要意义。

## 1 HOX 概述

*HOX* 是一组在进化上高度保守的基因序列, 每个序列均含有一段由 180~183 个碱基组成, 由 60 个氨基酸构成的同源结构域, 该同源结构域编码的蛋白具有典型的螺旋-转角-螺旋结构, 是细胞增殖、分化的主控基因<sup>[5]</sup>。在脊椎动物, 特别是人和小鼠中, *HOX* 家族共有 39 个基因, 根据基因序列的相似性及不同染色体位置, 分为 A、B、C、D 4 个簇, 每簇包含 9~11 个基因, *HOXA*、*HOXB*、*HOXC* 和 *HOXD* 簇分别位于染色体 7p14、17q21、

12q13 和 2q31 上。

*HOX* 簇首先是在黑腹果蝇中被发现的, 由 9 个基因组成, 分为 2 个亚群。其在果蝇的细胞分化及胚胎发育过程中起关键的调节作用, 并按照严格的时间和空间顺序来进行<sup>[6]</sup>。同样在脊椎动物发育过程中, *HOX* 也已被确定为前-后(AP)轴发育的重要调节因子, 依照其染色体上 3'端至 5'端的顺序排列, 在 3'末端的基因簇表达更早, 而 5'末端基因簇则在后期发展中表达, 也就是说 *HOX* 在胚胎早期发育过程中依次表达或沉默, 先后调控体轴近端、远端及神经外胚层末端的发育, 具有明显的时空共线性特征。

## 2 HOX 与胃癌的关系

近年来研究发现, *HOX* 在多种恶性肿瘤组织内异常表达, 据此推断 *HOX* 可能在肿瘤发生、发展中发挥了促癌作用。随着研究的深入, 发现 *HOX* 家族成员既可作为促癌因子又可作为抑癌因子, 在肿瘤发生、发展中发挥关键作用<sup>[4]</sup>。目前研究证实, *HOX* 与胃癌的发生、发展也密切相关。

**2.1 HOX 调节胃癌细胞的增殖与凋亡** 研究表明, *HOX* 可能通过抑制癌基因或激活癌基因来促进胃癌细胞的增殖, 从而促进胃癌的发生、发展。Shao 等<sup>[7]</sup>研究发现 *HOXA10* 在胃癌中呈高表达, 上调 *HOXA10* 可促进胃癌细胞的增殖, 其机制主要是三叶因子 1(trefoil factor family 1, TFF1)在胃癌细胞中重构诱导了 *HOXA10* 启动子甲基化并导致 *HOXA10* 表达减少, 使胃癌细胞增殖减少, 而 TFF1 缺失又使 *HOXA10* 启动子甲基化进一步减少, 使 *HOXA10*/miR-196b-5p 轴激活而导致

收稿日期: 2018-06-12

基金项目: 广西卫生计生委资助项目(Z2017664)

作者简介: 李竞长(1979-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事胃肠肿瘤临床与基础研究

通信作者: 倪秉强(E-mail: nbq181@aliyun.com)

*HOXA10* 表达显著增加,从而促进胃癌细胞的增殖。*HOXB7* 在胃癌组织及胃癌细胞系中均呈高表达,其高表达可促进胃癌细胞的增殖,主要是通过激活丝氨酸/苏氨酸激酶 (serine/threonine-protein kinase, AKT) 和 MAPK 信号通路促进胃癌细胞的增殖<sup>[8]</sup>。最新研究显示,相对正常胃黏膜细胞, *HOXD4* 在胃癌细胞中显著高表达,并且其可通过上调 c-Myc 和 cyclin D1 促进胃癌细胞的增殖<sup>[9]</sup>。Peng 等<sup>[10]</sup>发现 *HOXA5* 在胃癌细胞中呈低表达,在 SGC7901 胃癌细胞中,通过过表达 *HOXA5* 能阻止 G1-S 转换从而抑制癌细胞增殖,并增加 SGC7901 胃癌细胞的凋亡,进一步研究发现, *HOXA5* 主要通过调节细胞增殖相关因子 p21、c-Myc 和 Ki67 来抑制胃癌细胞的增殖,从而起到抑癌的作用。Cui 等<sup>[11]</sup>发现 *HOXA11* 在 AGS 胃癌细胞中表达缺失和完全甲基化是癌细胞增殖的关键因素,通过 5-氮杂-2'-脱氧胞苷诱导 *HOXA11* 表达的恢复后癌细胞被阻滞在 G2/M 期,增殖也明显减少,进一步机制研究发现 *HOXA11* 通过上调裸角质膜同源蛋白 (naked cuticle homolog 1, NKD1) 表达来抑制 Wnt 信号传导,从而发挥抑癌作用。

*HOX* 表达异常可通过凋亡活化基因与凋亡抑制基因的表达来影响癌细胞的凋亡,参与肿瘤的发生、发展。蔡佳沁<sup>[12]</sup>报道 *HOXB7* 可导致胃癌细胞阻滞于 S 期及 G2 期,且 *HOXB7* 表达下降后胃癌细胞凋亡明显增加,与对照组相比,早期凋亡相对于晚期凋亡更为明显。Wang 等<sup>[13]</sup>研究发现, *HOXD10* 在胃癌中表达下调,而 *HOXD10* 异位表达可上调类胰岛素生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factors binding protein 3, IGFBP-3), 并通过 IGFBP-3 抑制抗凋亡复合物磷酸葡萄糖激酶活性,在细胞核内与同视黄醇类受体  $\alpha$  结合后,刺激细胞色素 C 释放,随后激活凋亡因子 caspase 3 和 caspase 8,从而促进胃癌细胞凋亡。

**2.2 *HOX* 调节胃癌细胞的侵袭与转移** *HOX* 不仅参与了胃癌的发生过程,而且在胃癌的侵袭及转移过程中也起重要作用。如 *HOXA11-AS* 是一种长链非编码 RNA,相对于正常胃黏膜上皮细胞其在胃癌组织及细胞中呈高表达,并可促进胃癌细胞的侵袭与转移。进一步机制研究发现, *HOXA11-AS* 主要通过激活  $\beta$ -catenin 转录,促进 p21 表达沉默,通过与 WD 重复域 5 (WD repeat domain 5,

WDR5)、*zeste* 基因增强子同源物 2 (enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2) 和双链 RNA 结合蛋白相互作用降解 Kruppel 样转录因子 2 (Kruppel-like transcription factor, *KLF2*) mRNA 而发挥致癌作用<sup>[14]</sup>。Hong 等<sup>[15]</sup>研究发现 *HOXB5* 在胃癌组织中与邻近的正常组织相比显著过表达, *HOXB5* 上调可明显增加癌细胞的侵袭和转移活性,但增殖活性没有变化。进一步研究发现, *HOXB5* 可通过直接结合  $\beta$  连环蛋白 (catenin beta 1, CTNNB1) 启动子区域激活  $\beta$ -catenin 及其下游靶基因的转录表达,编码细胞周期蛋白 D1 和 c-Myc,促进胃癌细胞侵袭和转移。Ding 等<sup>[16]</sup>发现 *HOXB8* 在胃癌转移组织中的表达高于无转移组织,上调 *HOXB8* 表达可以促进胃癌细胞的迁移和侵袭,而沉默 *HOXB8* 导致相反的结果。进一步机制研究发现, *HOXB8* 可以靶向调节其下游因子 E 盒结合锌指蛋白 2 (zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2), 诱导胃癌细胞上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT), 从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭。同样 *HOXC6* 在胃癌细胞系中高表达促进了胃癌细胞侵袭及转移,其可能是通过细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 活化而上调基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein 9, MMP9), 使胃癌细胞侵入胃基底膜,从而促进胃癌细胞的侵袭和转移<sup>[17]</sup>。Guo 等<sup>[18]</sup>研究发现, *HOXC10* 上调也促进了胃癌细胞的侵袭和转移,并显著增加裸鼠的肿瘤体积,敲减 *HOXC10* 后,与侵袭和转移相关的 MAPK 信号下游信号 c-Myc、c-Jun、p53 等表达显著下降,而过表达 *HOXC10* 后上述下游信号则明显升高,说明 *HOXC10* 可通过激活 MAPK 信号通路促进胃癌细胞的侵袭或转移。*HOXC9* 在胃癌中也呈高表达趋势,其表达越高,胃癌细胞分化越差,越易出现淋巴结转移,预后也越差。进一步研究发现 *HOXC9* 主要通过 EMT 或干细胞相关转录因子使胃癌细胞获得干细胞样表型,从而促进胃癌细胞的转移。此外,miR-26a 的缺失可能是导致胃癌细胞中 *HOXC9* 异常过表达的关键因素,恢复 miR-26a 可抑制胃癌细胞中 *HOXC9* 的表达并逆转其促肿瘤作用<sup>[19]</sup>。

**2.3 *HOX* 与胃癌的预后** 目前研究表明, *HOX* 不仅参与了肿瘤的发生、发展,而且可以作为潜在的肿瘤生物靶标与肿瘤患者的诊断和预后密切相

关,并在一些肿瘤中已有报道<sup>[4, 20]</sup>。近年来有关胃癌的研究结果也显示了 *HOX* 家族对胃癌预后判断有重要价值。如 Ma 等<sup>[21]</sup> 研究发现 *HOXA9* 在胃癌组织中显著上调,且其表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关, *HOXA9* 高表达患者 3 年及 5 年累积生存率分别为 56.3% 和 14.1%,明显少于低表达者(81.6% 和 47.8%),而 *HOXA9* 高表达者中位生存时间为 (37.96 ± 2.22) 个月,亦明显短于低表达者[(50.69 ± 3.02) 个月]。Han 等<sup>[22]</sup> 通过 cDNA 微阵列检测在胃癌中发现了几种差异表达的 *HOX*,尤其是 *HOXA10* (11/12) 和 *HOXA13* (11/12),在癌组织中表达明显升高,进一步分析发现, *HOXA13* 上调表达与 T 分期( $P=0.002$ )、M 分期( $P=0.024$ )、晚期国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)分期( $P < 0.001$ )、组织学分化( $P=0.005$ )和复发( $P=0.001$ )显著相关, *HOXA13* 阳性患者的总生存期(overall survival, OS)和无病生存率(disease free survival, DFS)明显低于 *HOXA13* 阴性患者,单变量和多变量 Cox 分析证实 *HOXA13* 是 DFS 和 OS 的重要独立预后因子,可作为胃癌诊断和预后判断的生物标志物。Tu 等<sup>[23]</sup> 研究发现相对癌旁组织, *HOXB7* 在胃癌组织中呈高表达,且 *HOXB7* 高表达患者的 OS 和 DFS 比低表达或无表达患者明显缩短,多因素分析显示患者 OS 和 DFS 与肿瘤大小( $P=0.006$  和  $P=0.042$ )、T 分期( $P=0.001$  和  $P=0.011$ )、N 分期(均  $P < 0.001$ )、UICC 分期( $P < 0.001$  和  $P=0.001$ )以及 *HOXB7* 表达量( $P=0.007$  和  $P=0.015$ )密切相关,说明 *HOXB7* 可能是胃癌患者预后的重要决定因素。Zhang 等<sup>[24]</sup> 用微阵列对 161 例胃癌患者的胃癌组织及癌旁组织标本进行免疫组化检测,在胃癌组织中 *HOXC6* 呈阳性表达者 76 例,均在细胞核和细胞质中表达,而癌旁组织阳性表达者仅 29 例,只在发育不良的胃黏膜中检测到。生存分析显示 *HOXC6* 阳性表达患者的生存期相对阴性表达者明显缩短。同样, *HOXD4* 在胃癌组织及胃癌细胞中呈高表达,其表达量与肿瘤大小( $P=0.008$ )、浸润深度( $P=0.014$ )及淋巴结转移( $P < 0.001$ )均密切相关<sup>[9]</sup>。此外根据多因素分析, *HOXD4* 高表达的患者 OS 更短( $P=0.001$ ),是胃癌不良预后的独立预测因子。总之,大量的体内外实验证明, *HOX* 家族成员在胃癌的发生、发展及

预后判断等方面发挥非常重要的作用。

### 3 结语

随着生物医学技术的发展,新的基因检测技术在基因及表观遗传学上的研究使人们受到巨大启发。*HOX* 家族在胃癌发生、发展及预后中的作用研究日益增多,但往往仅限于单一基因在胃癌中的作用,且样本量较少,仍缺乏充分的循证医学证据。目前仍需进一步大样本量实验及 *HOX* 与相应基因交互作用的验证分析。同时,结合胃癌的慢性浅表性炎-慢性萎缩性炎-肠上皮化生-不典型增生-胃癌这一经典发病路径进行深入研究,探索 *HOX* 在胃黏膜炎至胃癌这一进程中的差异性表达与相关的作用,寻找新的突破点,可及时有效地阻断癌前病变阶段向胃癌阶段发展,为胃癌的防治提供新的思路。

综上所述, *HOX* 家族在胃癌中呈异常表达,作为癌基因参与了胃癌的发生、发展,且其在胃癌中的异常表达与患者预后密切相关。因此,对 *HOX* 在胃癌发生、发展中的作用进行深入研究,所获得的研究成果可帮助人们更好地提示风险,判断肿瘤预后,并为其相关靶点应用于临床转化医学奠定理论基础。

### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Wang W, Lv L, Pan K, et al. Reduced expression of transcription factor AP-2 $\alpha$  is associated with gastric adenocarcinoma prognosis[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24897.
- [3] Luo J, Wang Z, Huang J, et al. *HOXC13* promotes proliferation of esophageal squamous cell carcinoma via repressing transcription of *CASP3*[J]. Cancer Sci, 2018, 109(2): 317-329.
- [4] Hur H, Jee L, Yun HJ, et al. Analysis of *HOX* gene expression patterns in human breast cancer[J]. Mol Biotechnol, 2014, 56(1): 64-71.
- [5] Quinonez SC, Innis JW. Human *HOX* gene disorders[J]. Mol Genet Metab, 2014, 111(1): 4-15.
- [6] Lewis EB. Clusters of master control genes regulate the development of higher organisms[J]. JAMA, 1992, 267(11): 1524-1531.
- [7] Shao L, Chen Z, Peng D, et al. *HOXA10* promoter methylation directs miR-196b-5p-dependent cell proliferation and invasion in gastric cancer[J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(4): 696-706.
- [8] He X, Liu Z, Xia Y, et al. *HOXB7* overexpression promotes

- cell proliferation and correlates with poor prognosis in gastric cancer patients by inducing expression of both AKT and MARKs[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1247-1261.
- [9] Liu H, Tian H, Zhao J, *et al.* High HOXD4 protein expression in gastric adenocarcinoma tissues indicates unfavorable clinical outcomes[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2019, 25(1): 46-54.
- [10] Peng X, Zha L, Chen A, *et al.* HOXA5 is a tumor suppressor gene that is decreased in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(3): 1317-1329.
- [11] Cui Y, Gao D, Linghu E, *et al.* Epigenetic changes and functional study of HOXA11 in human gastric cancer [J]. *Epigenomics*, 2015, 7(2): 201-213.
- [12] 蔡佳沁. 同源盒基因 HOXB7 对胃癌发生发展的作用及其调控机制的初步研究[D]. 杭州:浙江大学, 2016.
- [13] Wang L, Chen S, Xue M, *et al.* Homeobox D10 gene, a candidate tumor suppressor, is downregulated through promoter hypermethylation and associated with gastric carcinogenesis [J]. *Mol Med*, 2012, 18(3): 389-400.
- [14] Liu Z, Chen Z, Fan R, *et al.* Over-expressed long noncoding RNA HOXA11-AS promotes cell cycle progression and metastasis in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 82.
- [15] Hong CS, Jeong O, Piao Z, *et al.* HOXB5 induces invasion and migration through direct transcriptional up-regulation of  $\beta$ -catenin in human gastric carcinoma[J]. *Biochem J*, 2015, 472(3): 393-403.
- [16] Ding WJ, Zhou M, Chen MM, *et al.* HOXB8 promotes tumor metastasis and the epithelial-mesenchymal transition via ZEB2 targets in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(3): 385-397.
- [17] Chen SW, Zhang Q, Xu ZF, *et al.* HOXC6 promotes gastric cancer cell invasion by upregulating the expression of MMP9 [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3261-3268.
- [18] Guo C, Hou J, Ao S, *et al.* HOXC10 up-regulation promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis through MAPK pathway[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(6): 572-580.
- [19] Peng X, Kang Q, Wan R, *et al.* miR-26a/HOXC9 dysregulation promotes metastasis and stem cell-like phenotype of gastric cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4): 1659-1676.
- [20] Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Impact of homeobox genes in gastrointestinal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(37): 8247-8256.
- [21] Ma YY, Zhang Y, Mou XZ, *et al.* High level of homeobox A9 and PBX homeobox 3 expression in gastric cancer correlates with poor prognosis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5883-5889.
- [22] Han Y, Tu WW, Wen YG, *et al.* Identification and validation that up-expression of HOXA13 is a novel independent prognostic marker of a worse outcome in gastric cancer based on immunohistochemistry[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2): 564.
- [23] Tu W, Zhu X, Han Y, *et al.* Overexpression of HOXB7 is associated with a poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(5): 2967-2973.
- [24] Zhang Q, Jin XS, Yang ZY, *et al.* Upregulated Hoxc6 expression is associated with poor survival in gastric cancer patients[J]. *Neoplasma*, 2013, 60(4): 439-445.