



El papel de los genes del desarrollo tipo HOX en el cáncer cervicouterino

Ricardo López-Romero,^a Daniel Marrero-Rodríguez,^a Pablo Romero-Morelos,^a Vanessa Villegas,^a Alejandra Valdivia,^a Hugo Arreola,^a Víctor Huerta-Padilla,^a Mauricio Salcedo^a

The role of developmental HOX genes in cervical cancer

Cervical cancer (CC) is a multifactorial disease associated to genetic, environmental and epigenetic factors, being the infection by human papillomavirus the main etiologic agent. Additionally, the alteration in the expression of transcription factors has been considered of importance for the development of this tumor. HOX genes encode a group of transcription factors involved in cellular proliferation and differentiation processes during the development of embryonic structures in vertebrates; their aberrant expression is associated with tumorigenesis and metastasis. A range of evidence suggests a role for HOX genes in the development of cervical neoplastic cell. Studies in CC cell lines, primary tumors and premalignant lesions have suggested the involvement of HOXA1, HOXC5, C6, C8 and C10, HOXD9 and HOXD13 in the process of cervical carcinogenesis. Also, the de novo expression of genes HOXB2, B4, B13 and HOXC11-C13 appears to be involved in the process of malignant transformation of cervical epithelial cell. These data would allow to open a field in search of new molecular markers in cervical cancer and the development of new therapeutic strategies for this malignancy.

Cáncer cervicouterino

En la actualidad, el cáncer es una de las enfermedades más frecuentes a nivel mundial, y una de las principales causas de decesos en la población, pues tan solo en nuestro país es la segunda causa de muerte.¹ El cáncer no se origina por una sola causa, ya que en su generación operan múltiples factores; por eso se dice que es una enfermedad multifactorial, lo cual lo convierte en un serio problema de salud pública (a nivel internacional y nacional) que puede afectar a cualquier tipo de persona en cualquier etapa de la vida.

El cáncer es el resultado de la acumulación de múltiples alteraciones en genes que regulan el crecimiento celular, la división celular, la proliferación, etcétera, entre otras, las cuales traen consigo otras alteraciones morfológicas y metabólicas en las células que las presentan.

Especificamente, el cáncer cervicouterino (CaCU) y sus lesiones precursoras son un problema que afecta a la población femenina y cada vez es más frecuente en mujeres que han iniciado su vida sexual con una edad menor a los 18 años, las cuales se caracterizan en su mayoría por tener múltiples parejas sexuales, uso indiscriminado de anticonceptivos hormonales, inadecuados hábitos higiénicos, múltiples embarazos, abuso de drogas, infecciones de transmisión sexual, principalmente por el virus del papiloma humano (VPH) y una nula revisión ginecológica de rutina.

El CaCU se inicia probablemente con lesiones premalignas, denominadas también como neoplasias intraepiteliales cervicales, y los virus de papiloma humano o VPH son considerados los principales agentes etiológicos de lesiones premalignas y tumores invasores del cérvix humano.² Sin embargo, el desarrollo del cáncer cervical es un proceso multifactorial que no puede ser explicado simplemente por la sola infección con tipos específicos de VPH. Eventos como la alteración en la expresión de factores de transcripción pudieran constituir pasos adicionales en la carcinogénesis cervical.

Biología de los genes HOX

En la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) existe un grupo de genes denominado complejo homeótico o HOM-C que contiene a los grupos de genes *Ante-*

Keywords	Palabras clave
Homeobox genes	Genes Homeobox
Uterine cervical neoplasms	Neoplasias del cuello uterino

Recibido: 22/10/2014

Aceptado: 15/05/2015

^aUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Ricardo López-Romero
Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22705
Correo electrónico: rlopez_99@yahoo.com

El cáncer cervicouterino (CaCU) es una enfermedad multifactorial que se asocia a factores genéticos, ambientales y epigenéticos, y cuyo principal agente etiológico es la infección por el virus del papiloma humano. Además, la alteración en la expresión de factores de transcripción ha sido considerada de importancia para el desarrollo de esta neoplasia. Los genes HOX codifican un grupo de factores de transcripción que participan en los procesos de proliferación y diferenciación celular durante el desarrollo de las estructuras embrionarias en los vertebrados; y su expresión aberrante ha sido asociada con oncogénesis y metástasis. Una serie de evidencias sugiere un

papel importante para los genes HOX en el desarrollo neoplásico de la célula cervical. Estudios realizados en líneas celulares de CaCU, lesiones premalignas y tumores primarios han sugerido el involucramiento de *HOXA1*, *HOXC5*, *C6*, *C8* y *C10*, *HOXD9* y *HOXD13* en el proceso de carcinogénesis cervical. Asimismo, la expresión *de novo* de los genes *HOXB2*, *B4*, *B13* y *HOXC11-C13* parece estar involucrada en el proceso de transformación maligna de la célula del epitelio cervical. Estos datos permitirían abrir un campo en la búsqueda de nuevos marcadores moleculares en cáncer cervical y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para atender esta neoplasia.

Resumen

nepedia y *Bitórax*.^{3,4} Estos genes homeóticos participan en el desarrollo de los segmentos individuales a lo largo del eje anteroposterior del embrión de la mosca. Los genes *Antenepedia* controlan la identidad de los segmentos de la cabeza y tórax del embrión, mientras que los genes *Bitórax* controlan los segmentos del tórax y abdomen (figura 1). Los genes homeóticos de la mosca de la fruta tienen sus contrapartes en los mamíferos y son conocidos como genes HOX.⁶

Estos genes juegan un papel fundamental durante el desarrollo embrionario; constituyen una familia de factores de transcripción que controlan el patrón de formación anterior-posterior y participan en procesos de proliferación y diferenciación celular.^{4,7} Los genes HOX contienen una secuencia de 183 pares de nucleótidos denominada *homeobox*, que codifica para una proteína de 61 aminoácidos, denominada *homeodominio*.

El homeodominio de los genes HOX es capaz de unirse a secuencias específicas de DNA en sus genes blanco⁸ y regular su expresión. Las homeoproteínas (aquellas que contienen homeodominio) pueden por lo tanto actuar como factores de transcripción.

Desde su descripción inicial, 39 genes Hox han sido identificados en mamíferos y clasificados en cuatro grupos denominados *A*, *B*, *C* y *D*⁹ (figura 1). Estos genes se localizan en los humanos, en las regiones cromosómicas 7p15.3, 17q21.3, 12q13.3 y 2q31, respectivamente.^{10,11} Cada grupo HOX contiene entre 9 y 11 genes alineados en 13 grupos parálogos de acuerdo con la similitud de sus secuencias nucleotídica y aminoacídica y su posición dentro del cromosoma (figura 1). El ordenamiento de los genes dentro de cada complejo HOX es esencialmente el mismo que el del complejo HOM de *Drosophila*, lo cual sugiere que los cuatro grupos completos de los vertebrados se originaron por duplicaciones de un solo complejo primordial, el cual ha preservado su organización básica.^{12,6}

En humanos (HOX) y ratones (Hox), estos genes participan en el control de la diferenciación de estruc-

turas a lo largo del eje rostro-caudal del embrión y su expresión es regulada bajo las reglas de colinearidad espacio-temporal, coincidiendo con su posición a lo largo del cromosoma; es decir, los genes localizados en el extremo 3' del cromosoma son expresados tempranamente en las estructuras más anteriores del cuerpo del embrión, mientras que aquellos genes localizados en el extremo 5' del cromosoma se expresan tardíamente en las regiones más posteriores del embrión (figura 1).⁴ De esta manera, los genes 5' (parálogos 9-13) están involucrados en la diferenciación de las estructuras genitourinarias de la región lumbo-sacra.

Además de las estructuras embrionarias, los genes HOX se expresan en diversos tejidos adultos, donde al parecer están implicados en una variedad de rutas biológicas que incluye homeostasis, diferenciación celular y el mantenimiento de la función orgánica;¹³ sin embargo, su papel no ha sido totalmente definido.

Genes HOX y cáncer humano

Los genes HOX han sido involucrados también en procesos neoplásicos; de hecho, la expresión aberrante de los HOX está típicamente asociada con oncogénesis y puede variar de acuerdo con el tipo histológico y la etapa de progresión de la neoplasia, incluida la metástasis. Diferentes tipos de cáncer muestran distintos cambios en la expresión de los HOX, ya sea por un incremento de expresión cuando usualmente esta es baja en los tejidos normales, o como una expresión *de novo* cuando no existe en los tejidos sanos.¹⁴ Numerosos estudios han demostrado la expresión desregulada de genes HOX en cáncer de distintos tejidos humanos, incluidos pulmón, próstata, mama, colon, vejiga y tiroides,¹⁵ así como cáncer de ovario. En resumen, se sugiere que algunos genes HOX pueden ser clave en etapas específicas

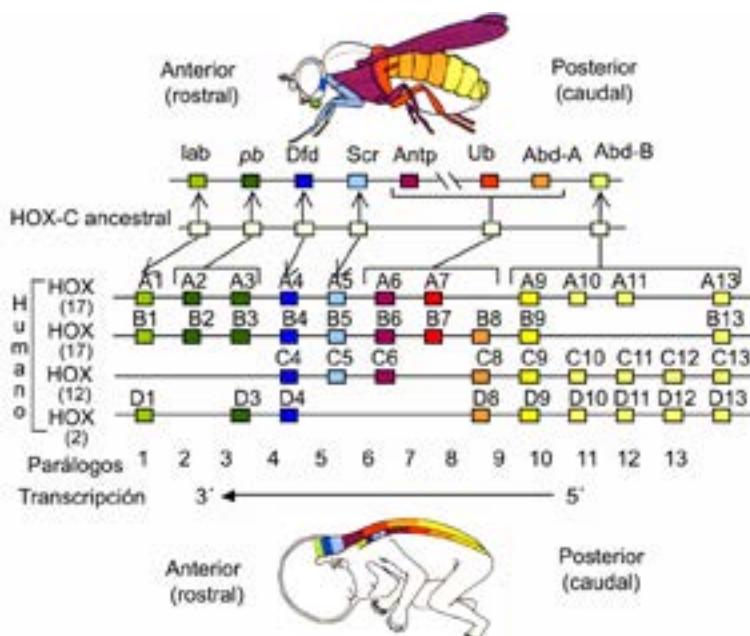


Figura 1 Organización genómica y similitud del complejo HOM de *Drosophila* y los grupos HOX de humano. Representación esquemática del complejo homeótico de *Drosophila* (HOM-C), los cuatro clúster HOX de humano y un hipotético complejo homeótico ancestral son mostrados con sus posibles relaciones filogenéticas. Cada columna de genes indica la correspondencia, basada sobre la homología de la secuencia del *homeobox*, entre el complejo HOM y los cuatro grupos HOX de los mamíferos. Los números del 1 al 13 indican los genes parálogos identificados hasta el momento. Los números entre paréntesis indican los cromosomas sobre los cuales están localizados los grupos HOX en el humano. Cada gen es representado por un cuadro coloreado. Los dominios de expresión de los genes HOM/HOX son esquemátizados en la mosca y en el SNC de un feto humano (extrapolado de datos en el ratón). Cada color en los cuadros describe el dominio de expresión de cada grupo HOX en el eje antero-posterior (tomado y modificado de Mark et al.).⁵
lab = labial; pb = proboscipedia; Df = Deformed; Scr = Sex combs reduced; Antp = antennapedia; U = Ultrabithorax; abd-A = abdominal-A; Abd-B = Abdominal-B

de diferenciación celular o en el mantenimiento de células diferenciadas y que la desregulación de estos puede ser importante en la transformación celular o en la progresión tumoral.¹⁶

Genes HOX en el desarrollo y mantenimiento de estructuras genitourinarias femeninas

El desarrollo y el mantenimiento de la identidad celular son vitales para la función de los tejidos adultos y la clave para lograrlo es el establecimiento de un estado transcripcional celular estable. La adecuada regionalización del tracto reproductor femenino para dar identidad al cérvix, al útero y a la vagina se vale de una fina homeostasis entre moléculas de señalización y factores de transcripción; y los genes HOX juegan un papel crucial en este aspecto.

Como se mencionó con anterioridad, la disposición de los diferentes genes HOX en el cromosoma

determina la expresión espacio-temporal que estos tendrán a lo largo de los segmentos del embrión en los organismos, de tal forma que, para el caso de las estructuras genitourinarias, los miembros HOX involucrados son aquellos localizados en el extremo 5', es decir, aquellos que tienen su expresión en forma tardía y en la región caudal. En este sentido, los genes parálogos 9 al 13 (del tipo *Abdominal-B* o *Abd-B*) son los que están implicados en el desarrollo de las estructuras que darán origen a los órganos finales. Según Taylor et al.¹⁷ se presenta un eje coordinado y conservado del cual se desarrolla el sistema reproductivo del humano y el ratón, en el que la expresión del clúster HOXA está implicada. De acuerdo con los autores, en el oviducto se expresa *HOXA9*, en el útero *HOXA10*, el gen *HOXA11* es expresado en el cérvix, mientras que la expresión de *HOXA13* es restringida a las estructuras más posteriores, por lo cual su expresión es débil en el cérvix pero fuerte en la vagina. La expresión de los HOX ocurre primordialmente en las estructuras en desarrollo, en las que la diferenciación va tomando lugar; y un símil pudiera ocurrir en tejidos genitales adultos, en los que cambios celulares y de diferenciación se llevan a cabo durante el transcurso del ciclo hormonal. De hecho, se ha sugerido que la expresión de *HOXA10*, *HOXA11* y *HOXA13* puede tener un papel importante en la plasticidad de los tejidos reproductivos durante el ciclo menstrual.¹⁷ Al parecer, *HOXA10*^{18,19} y *HOXA11*²⁰ son importantes en el desarrollo del endometrio y miometrio bajo la regulación de hormonas esteroideas sexuales^{21,18,20} y son esenciales para la implantación en ratones. Ensayos con delecciones dirigidas en *Hoxa10*²² y *Hoxa11*²³ han demostrado que inducen infertilidad en ratones.

Adicionalmente, mutaciones en *HOXA13* han sido reportadas en mujeres con el síndrome hand-foot-genital (SHFG), en el cual un útero parcial o completamente dividido es desarrollado debido a la fusión incompleta de los tubos müllerianos.²⁴

Genes HOX y cáncer cervicouterino

Los tejidos embrionarios siguen un patrón de expresión HOX de manera colineal en el tiempo y el espacio; sin embargo, los tejidos con cáncer pierden esta particularidad y se puede presentar expresión de genes del extremo 5' (parálogos 9-13), extremo 3' (parálogos 1-4) o intermedios (parálogos 5-8).

La mayoría de los estudios se ha enfocado en la determinación de la expresión de genes HOX en cáncer invasor y su comparación con la del epitelio cervical sano (cuadro I). De esto se ha sugerido que miembros particulares de los cuatro clúster HOX pudieran estar involucrados en la transformación

Cuadro I Descripción de los genes HOX reportados en cáncer cervicouterino humano

Gen HOX	Tejido o línea celular	Alteración	Detección	Referencia
A1	Carcinoma de células escamosas	Sobreexpresión	Microarreglos de expresión	28
C5, C8	Células SiHa	Expresión <i>de novo</i>	RT-PCR	26
D9	Células HeLa	Expresión <i>de novo</i>	RT-PCR	25
A1, B2, B4, C5, C10, D13	Líneas celulares del CaCU	Expresión <i>de novo</i>	RT-PCR	27
C6, C10	Carcinoma invasor	Sobreexpresión	Microarreglos de expresión	29
B2, B4, B13	Carcinoma invasor	Expresión <i>de novo</i>	RT-PCR	31
B13, C9, C11, C12, C13, D9, D10	Carcinoma invasor	Expresión <i>de novo</i>	RT-PCR	30
C10	Carcinoma invasor	Expresión <i>de novo</i>	Microarreglos de expresión	34
B4	LIEAG, carcinoma invasor	Expresión <i>de novo</i>	Espectrometría de masas/ IHQ	32
B7	Líneas celulares del CaCU	Desregulación	RT-PCRq /WB	35

LIEAG = lesión intraepitelial de alto grado; CaCU = cáncer cervicouterino; RT-PCRq = RT-PCR cuantitativa; IHQ = inmunohistoquímica; WB = western blot

de la célula cervical normal en una célula cervical neoplásica. En este sentido, algunos reportes han demostrado la expresión de *HOXD9*,²⁵ *HOXC5* y *C8*,²⁶ *HOXC10* y *D13*²⁷ en células cervicales neoplásicas en cultivo pero no en células normales. Shim *et al.*²⁸ reportaron mediante análisis con microarreglos de cDNA en células de cáncer cervical y epitelio cervical que *HOXA1* pudiera estar involucrado en tumorigénesis cervical.

Mediante análisis de expresión por RT-PCR Li *et al.*²⁵ mostraron que *HOXD9* es diferencialmente expresado en células de cáncer cervical pero no en células cervicales normales, y sugieren que *HOXD9* pudiera estar involucrado en la patogénesis del cáncer cervical.

Alami *et al.*²⁶ realizaron ensayos de expresión por RT-PCR y reportaron que de 39 genes HOX, solo *HOXC5* y *C8* son expresados en células transformadas de SiHa pero no en queratinocitos cervicales primarios en cultivo; los autores extendieron sus análisis a otras dos líneas celulares de queratinocitos transformados de origen independiente, las células Eil-8 y 18-11S3, y encontraron los mismos resultados, por lo que sugieren que *HOXC5* y *C8* pudieran estar involucrados en el proceso que dirige la transformación de queratinocitos cervicales.

El clúster HOXC ha sido reportado como uno de los más activos en cáncer cervical, pues en tejidos de tumores invasores se ha demostrado sobreexpresión o expresión *de novo* en algunos de sus miembros. De esta manera, al parecer una sobreexpresión de *HOXC6* y *C10* se presenta en carcinomas cervicales invasores comparados con queratinocitos cervicales normales,²⁹ mientras que una expresión *de novo* para *HOXC9*, *C11-C13* ha sido reportada en cáncer cervical inva-

sor.³⁰ De manera similar, miembros del clúster HOXB parecen estar presentes solo en carcinomas cervicales invasores pero no en epitelio sano, lo que ha llevado a sugerir que algunos de estos miembros pudieran estar relacionados con el proceso de transformación maligna de las células del epitelio cervical, como ha sido reportado para *HOXB2*, *B4* y *B13*.^{27,31}

A pesar de lo anterior, poco se conoce acerca del papel que estos genes tienen en el proceso neoplásico de la célula cervical humana; sin embargo, algunos datos han demostrado y sugerido funciones particulares en este proceso. Barba *et al.*³² demostraron mediante análisis de espectrometría de masas e IHQ que *HOXB4* fue diferencialmente observado en cáncer cervical respecto al tejido normal. La proteína *HOXB4* fue inmunodetectada en el núcleo de las células epiteliales de tumor invasor y lesiones preinvasoras, mientras que en el epitelio cervical normal estuvo ausente. Estos hallazgos sugieren que *HOXB4* podría ser una proteína relacionada con el estado neoplásico del epitelio cervical humano y eventualmente constituir un marcador de células no diferenciadas.

Datos experimentales han demostrado que *HOXB7* podría ser uno de los orquestadores del fenómeno de angiogénesis en el proceso de invasión en el CaCU. Mediante diferentes estrategias experimentales, se determinó que el miRNA-196b es un regulador transcripcional de *HOXB7*, el cual a su vez induce la expresión del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular, por sus siglas en inglés). El abatimiento de la expresión de *HOXB7* mediante siRNA, así como su regulación a través de miR-196b, resultó en un reducido crecimiento celular, clonicidad, migración e

invasión *in vitro*, así como una reducida angiogénesis (uno de los sellos distintivos del cáncer) y proliferación celular tumoral *in vivo*. La desregulación de esta vía estuvo significantemente asociada con una mala sobrevida libre de enfermedad en pacientes con CaCU tratados con quimiorradiación. De esta manera, los autores señalan que la ruta miR-196b~HOXB7~VEFG juega un papel importante en la progresión del CaCU y que esta vía podría ser blanco para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para un futuro manejo de esta neoplasia.

El gen de ratón *mgl-1*, análogo al supresor de tumor “*lethal l(2) giant larvae (l(2)gl)*” de *D. melanogaster* es un gen blanco de *Hoxc8*³³ y *HOXC8* es activamente expresado en células neoplásicas del CaCU²⁶; sin embargo, una función similar para *HOXC8* en CaCU humano no ha sido demostrada todavía. Si en el cérvix humano existen genes supresores de tumor regulados por este u otros genes HOX, la pérdida de estos supresores de tumor en el tejido neoplásico, debida probablemente a su inactivación por genes HOX, pudiera ser un evento importante en el desarrollo del cáncer cervical.

Mediante diversas aproximaciones moleculares *in vitro* e *in vivo*, Zhai et al.³⁴ han demostrado que *HOXC10* es uno de los genes importantes en el proceso de invasión celular para que una lesión cervical preinvasiva avance a un carcinoma invasor. La ausencia de *HOXC10* en el epitelio sano, expresión leve en lesiones preinvasiva y fuerte expresión en carcinomas invasores, así como ensayos en Matrigel sustentan la postura de los autores de que *HOXC10* es uno de los responsables del proceso de invasión en el CaCU.

Las evidencias muestran que otras de las vías relacionadas al cáncer y en especial para el CaCU, son las alteraciones en los genes homeóticos HOX. La fina regulación génica de algunos HOX mediante los microRNAs, muestran la complejidad de la célula tumoral. De esta manera, las bases moleculares del cáncer, cada vez se estará modificando debido en gran medida a los nuevos hallazgos de genes que potencial-

mente estén relacionados con el proceso de la transformación celular. Así, los genes HOX podrían ser considerados como genes del cáncer.

Conclusión

El cérvix uterino humano es un tejido que presenta una plasticidad tisular durante el ciclo hormonal y al parecer algunos miembros de los genes HOX del tipo Abd-B participan en este desarrollo y en el mantenimiento de las estructuras genitourinarias adultas. Una alteración en la regulación de diversos genes HOX pudiera ser responsable en parte de los procesos que dirigen la transformación de una célula cervical sana en una célula cervical neoplásica, por lo que su investigación en CaCU, así como la determinación de sus genes blanco resulta de sumo interés para un mejor conocimiento de su fisiopatología y así eventualmente abrir un nuevo campo para el desarrollo de estrategias terapéuticas para un futuro manejo de esta neoplasia considerada un problema de salud pública a nivel mundial.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo brindado por la Red de Investigación en Virus del Papiloma Humano de la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para la generación de este producto, especialmente a los doctores Fabio Salamanca, Israel Grijalva, María Elena Furuya, María Elena Galván y Eduardo Almeida, por su incesante trabajo y por su apoyo fundamental.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55(4):244-65.
3. Coletta P, Shimeld S y Sharpe P. The molecular anatomy of Hox gene expression. J Anat. 1994;189(Pt 1):15-22.
4. McGinnis W y Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. Cell. 1992;68(2):283-302.
5. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. Pediatr Res. 1997; 42(4):421-9.
6. Akam M. Hox and HOM: homologous gene clusters in insects and vertebrates. Cell. 1989;57(3):347-9.
7. Krumlauf R. Hox genes in vertebrate development. Cell. 1994;78(2):191-201.
8. Gehring WJ, Qian YQ, Billeter M, Furukubo-Tokunaga K, Schier AF, Resendez-Perez D, et al. Homeodomain-DNA recognition. Cell. 1994;78(2): 211-23.
9. Garcia-Fernández J. The genesis and evolution of homeobox gene clusters. Nat Rev Genet. 2005;6(12):881-92.
10. Scott MP. Vertebrate homeobox gene nomenclature. Cell. 1992;71(4):551-3.
11. Apiou F, Flagiello D, Cillo C, Malfay B, Poupon M y

- Dutrillaux B. Fine mapping of human HOX gene cluster. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;73(1-2):114-5.
12. Ferrier DE, Holland PW. Ancient origin of the HOX gene cluster. *Nature.* 2001;2(1):33-8.
 13. Veraksa A, Del Campo M, McGinnis W. Developmental patterning genes and their conserved functions: from model organisms to humans. *Mol Genet Metab.* 2000;69(2):85-100.
 14. Abate-Shen C. Deregulated homeobox gene expression in cancer: cause or consequence? *Nat Rev Cancer.* 2002;2(10):777-85.
 15. Cantile M, Franco R, Tschan A, Baumhoer D, Zoblec I, Schiavo G, et al. HOXD13 expression across 79 tumor tissue types. *Int J Cancer.* 2009;125(7):1532-41.
 16. Stuart E, Yokota Y, Gruss P. PAX and HOX in neoplasia. *Adv Genet.* 1994;33:255-74.
 17. Taylor HS, Vanden GB and Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. *Biol Reprod.* 1997;57(6):1338-45.
 18. Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest.* 1998;101(7):1379-84.
 19. Cermik D, Karaca M, Taylor HS. HOXA10 expression is repressed by progesterone in the myometrium: differential tissue-specific regulation of HOX gene expression in the reproductive tract. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86(7):3387-92.
 20. Taylor HS, Igarashi P, Olive DL, Arici A. Sex steroids mediate HOXA11 expression in the human peri-implantation endometrium. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1999;84(3):1129-35.
 21. Ma L, Benson GV, Lim H, Dey SK, Mass RL. Abdominal B (AbdB) Hoxa genes: regulation in adult uterus by estrogen and progesterone and repression in Müllerian duct by the synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES). *Dev Biol.* 1998;197(2):141-54.
 22. Satokata I, Benson G, Mass R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa10 deficient mice. *Nature.* 1995;374(6521):460-3.
 23. Gendron RL, Paradis H, Hsieh-Li HM, Lee DW, Potter SS, Markoff E. Abnormal uterine stromal and glandular function associated with maternal reproductive defects in Hoxa-11 null mice. *Biol Reprod.* 1997;56(5):1097-105.
 24. Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet.* 1997;15(2):179-80.
 25. Li H, Huang CJ, Choo KB. Expression of homeobox genes in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;84(2):216-21.
 26. Alami Y, Castronovo V, Belotti D, Flagiello D, Clausse N. HOXC5 and HOXC8 expression are selectively turned on in human cervical cancer cell compared to normal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(3):738-45.
 27. Hung YC, Ueda M, Terai Y, Kumagai K, Ueki K, Kanda K, et al. Homeobox gene expression and mutation in cervical carcinoma cells. *Cancer Sci.* 2003;94(5):437-41.
 28. Shim C, Zhang W, Hun C, Lee J-H. Profiling of differentially expressed genes in human primary cervical cancer by complementary DNA expression array. *Clin Cancer Res.* 1998;4(12):3045-50.
 29. Santin AD, Zhan F, Bignotti E, Siegel ER, Cané S, Bellone S, et al. Gene expression profiles of primary HPV16- and HPV18-infected early stage cervical cancers and normal cervical epithelium: identification of novel candidate molecular markers for cervical cancer diagnosis and therapy. *Virology.* 2005;331(2):269-91.
 30. López R, Garrido E, Vázquez G, Piña P, Pérez C, Alvarado I, et al. A subgroup of HOX Abd-B gene is differentially expressed in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(3):1289-96.
 31. López R, Garrido E, Piña P, Hidalgo A, Lazos M, Ochoa R, et al. HOXB homeobox gene expression in cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(1):329-35.
 32. Barba-de la Rosa AP, Briones-Cerecer E, Lugo-Melchor O, De León-Rodríguez A, Santos L, Castelos-Ruelas J, 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. doi: 10.1007/s00432-011-1081-2. Epub 2011 Nov 27.
 33. Tomotsume D, Shoji H, Wakamatsu Y, Kondoh H, Takahashi N. A mouse homologue of the *Drosophila* tumor-suppressor gene *l(2)gl* controlled by Hox-C8 in vivo. *Nature.* 1993;365(6441):69-72.
 34. Zhai Y, Kuick R, Nan B, Ota I, Weiss SJ, Trimble CL, 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.
 35. How C, Hui AB, Alajez NM, Shi W, Boutros PC, Clarke BA, et al. MicroRNA-196b regulates the homeobox B7-vascular endothelial growth factor axis in cervical cancer. *PLoS One.* 2013;8(7):e67846.