

## ONCOGENETICA

GENES HOMEBOX Y LEUCEMIA:  
EL CASO DE *MEIS1*

Jorge Torres Flores\*  
Luis Felipe Jave Suárez\*\*

## SUMMARY

Homeobox genes encode proteins named transcription factors, which are responsible for regulating gene transcription by binding to different genes to promote or block their expression. Deregulation of transcription factors is related to various neoplastic processes. *MEIS1* gene encoding the transcription factor of the same name, participates in the early stages of hematopoiesis, maintaining stem cells in undifferentiated state and favoring its proliferation. Overexpression of *MEIS1* gene accelerates the development of hematological

malignancies and is also a poor prognostic factor in patients with leukemia.

## INTRODUCCION

Los factores de transcripción son proteínas reguladoras de la expresión de diversos genes en un organismo, normalmente trabajan formando complejos multiprotéicos cuyo objetivo final es el control de la transcripción de un determinado gen. Los factores de transcripción están codificados por genes que a su vez están

regulados por otros factores de transcripción y así sucesivamente, formando una línea jerárquica de genes reguladores. Los genes que expresan factores de transcripción que se encuentran al inicio de esta línea jerárquica son denominados genes reguladores maestros; dentro de este grupo están considerados los genes del homeobox o genes homeóticos, los cuales poseen una secuencia conservada de aproximadamente 183 nucleótidos que es traducida a una porción proteica de 61 aminoácidos conocida como

\* Doctorado de Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

\*\* División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente-IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Correo electrónico: torresfj.md@gmail.com

Keywords: Homeobox, *MEIS1*, hematopoiesis, leukemia

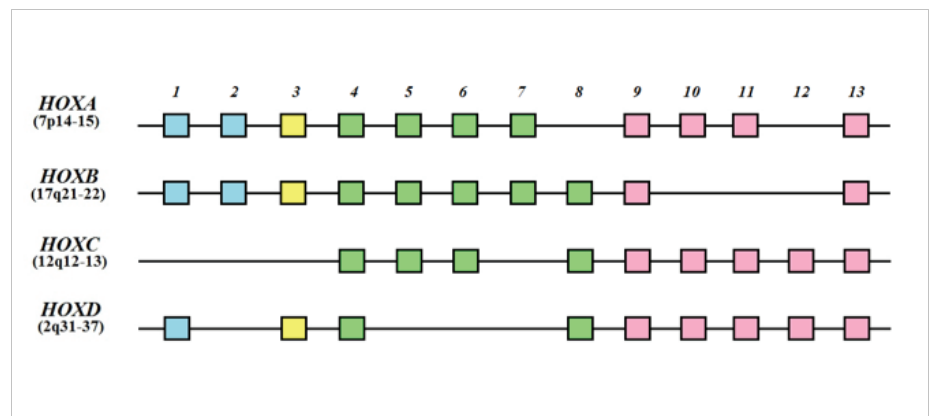
homeodominio que permite a la proteína unirse al ADN<sup>32</sup>. El término homeótico deriva de la palabra griega “*homeosis*” que hace alusión al desarrollo de una estructura anatómica por otra, fenómeno que se pudo observar en las primeras investigaciones realizadas en el género *Drosophila*<sup>28</sup>.

## GENES HOMEBOX

En los seres humanos existen 235 genes homeóticos, agrupados en 11 clases: *ANTP*, *PRD*, *LIM*, *POU*, *HNF*, *SINE*, *TALE*, *CUT*, *PROS*, *ZF* y *CERS*<sup>19</sup>, y todos sus miembros son considerados genes maestros. Así mismo, la desregulación de alguno o varios de estos genes está relacionada con el desarrollo de neoplasias malignas como gliomas<sup>45</sup>, melanoma<sup>34</sup>, cáncer de pulmón<sup>1</sup>, cáncer colorrectal<sup>23</sup>, cáncer de páncreas<sup>16</sup>, ovario<sup>20,24</sup>, próstata<sup>8</sup> y leucemias<sup>13,42</sup>, entre otros. Por su localización cromosómica, tradicionalmente los genes homeóticos se pueden dividir en genes agrupados, si se encuentran ubicados en clústers cromosómicos específicos, y en no agrupados si se localizan dispersos a lo largo del genoma. Los genes *HOX* son una familia de genes homeóticos agrupados, mayormente conocida por su papel regulador en el desarrollo del patrón morfológico del eje

anteroposterior en embriones de vertebrados<sup>30</sup>. La familia está constituida por 39 genes agrupados en 4 clústers de 9 a 11 genes en cromosomas diferentes (Figura 1). Algunos factores de transcripción *HOX* requieren de la unión con proteínas codificadas por genes homeobox no agrupados para llevar a cabo su función reguladora, como es el caso de los genes de la clase *TALE*<sup>13,21</sup>.

la participación de los genes homeobox agrupados y no agrupados en la diferenciación de las células madre hematopoyéticas<sup>12,37</sup>. La familia *HOX* es la más estudiada en cuanto a su relación con la hematopoyesis en sistemas *in vitro* e *in vivo*. Los genes *HOXA*, *HOXB* y *HOXC* se expresan continuamente durante la fase proliferativa de la hematopoyesis, y disminuyen su expresión cuando las células



**Figura 1.** Representación esquemática de los 39 genes *HOX* humanos, distribuidos en 4 cromosomas diferentes, los genes *HOX* 1-2 de cada grupo se denominan coloquialmente como *HOX* anteriores, los *HOX* 3 constituyen el grupo PG3, los genes *HOX* 4-8 conforman el grupo central y los *HOX* 9-13 representan a los genes *HOX* posteriores, estos nombres fueron dados por el segmento anatómico embrionario en el que se expresan comúnmente.

## GENES HOMEBOX Y DIFERENCIACIÓN HEMATOPOYETICA

Cuando se lleva a cabo la maduración de las células madre hematopoyéticas la expresión de genes homeóticos varía, esto permite que las células en proliferación puedan diferenciarse hacia diversos linajes<sup>37</sup>. Actualmente, un gran número de evidencias apoyan

comienzan a diferenciarse<sup>39</sup>. La proteína *HOXA7* es requerida en la hematopoyesis de eritrocitos y megacariocitos<sup>43</sup>; *HOXB3* es necesaria durante la linfopoyesis<sup>26</sup>. *HOXA10* participa en el mantenimiento de las células madre necesarias para los tres procesos anteriores<sup>29</sup>. Sin embargo, *HOXA9* es la proteína homeótica más expresada en las células madre hematopoyéticas, lo que podría conferirle un papel



**Figura 2.** Diagrama de las 6 familias (*IRX*, *MEIS*, *MKX*, *PBX*, *PREP* y *TGIF*) que conforman la clase *TALE*. Los genes que se encuentran más relacionados con la hematopoyesis y el desarrollo de leucemias son los que pertenecen a las familias *MEIS*, *PREP* y *PBX*.

esencial en el mantenimiento de este linaje celular indiferenciado<sup>47</sup>. Para que las células madre hematopoyéticas tengan una diferenciación de tipo mieloide se requiere de la regulación negativa de los genes *HOXA9*, *HOXB8*, *MEIS1* y *MEIS2*<sup>7,15</sup>. En la hematopoyesis, normal y anormal, las proteínas HOX no actúan solas, sino que requieren de la participación de factores de transcripción, como las proteínas expresadas por los genes de clase *TALE*<sup>41</sup> (*Three Amino-acid Loop Extension*) (Fig. 2); siendo las



**Figura 3.** Ideograma del cromosoma 2 humano identificando el locus de *MEIS1*.

familias *MEIS*, *PBX* y *PREP* las que están más relacionadas con los genes *HOX*. Se han descrito hasta este momento cuatro genes *PBX*, tres genes *MEIS* y dos genes *PREP*; de ellos, *MEIS1*

reviste especial importancia por su papel en las etapas tempranas de la diferenciación y proliferación de las células madre hematopoyéticas.

### GEN Y PROTEINA MEIS1

Como se mencionó previamente, las proteínas *MEIS* incluyen a tres miembros: *MEIS1*, *MEIS2* y *MEIS3*, codificadas por 3 genes distintos en loci específicos: 2p14, 15q14 y 19q13.32, respectivamente<sup>19</sup> (Fig. 3).

*MEIS1* (*myeloid ecotropic viral insertion site 1*) fue identificado a mediados de los 90's por Moskow y colaboradores, como un sitio de integración viral en células de leucemia mieloide murinas<sup>35</sup>. El gen tiene una longitud de 137,360 bases, y está conformado por 13 exones, los cuales pueden realizar

*splicing* alternativo originando dos isoformas: *MEIS1A*, y *MEIS1B*<sup>42,44</sup>. La presencia o ausencia del exón 12 del gen *MEIS1* define las isoformas A y B, respectivamente. *MEIS1C* es

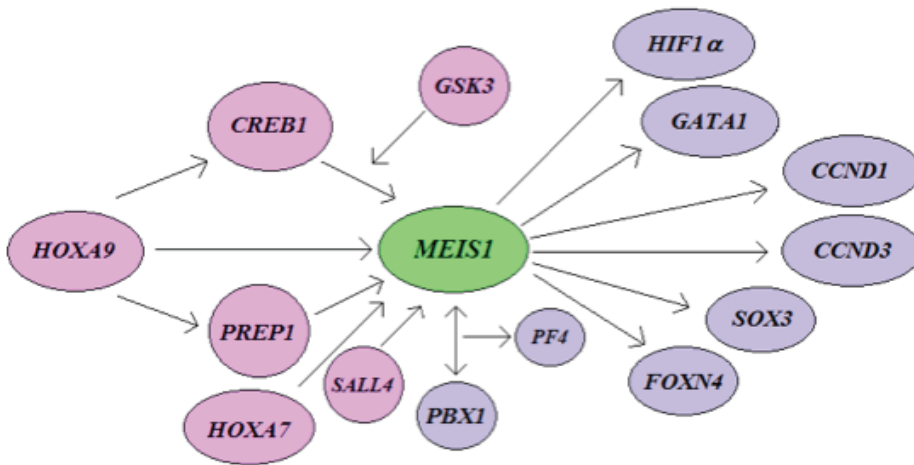
una variante que se caracteriza por carecer de una secuencia que codifica para 49 nucleótidos que corresponden de la Valina 162 a la Glutamina 210<sup>25</sup>. Recientemente, una cuarta isoforma ha sido descrita en células de cáncer colorrectal, MEIS1D, que conserva el exón 12 pero carece del exón 8<sup>9</sup>. El producto de este gen, la proteína MEIS1, está constituida por 390 aminoácidos y tiene un peso de 43,016 Daltons. Es expresada por las células madre hematopoyéticas en el hígado fetal de murinos y en la médula ósea después del nacimiento, participando activamente, sola o en conjunto con otras proteínas, en el desarrollo vascular y en la hematopoyesis<sup>3</sup>. Estudios con ratones knock out (*Meis1* -/-) han puesto de manifiesto la importancia de la proteína MEIS1 durante la diferenciación hematopoyética. Al eliminar el gen en murinos se bloquea la hematopoyesis fetal a nivel hepático, causando la muerte de los especímenes por hemorragias e hipoplasia del hígado<sup>3,18</sup>. Durante la hematopoyesis MEIS1 es regulada positivamente por los factores de transcripción CREB1 y PREP1, que se expresan mediante el estímulo de HOXA9<sup>21</sup>. Heterodímeros de MEIS1 con algunas proteínas PBX (PBX1B o PBX2) activan al gen del factor plaquetario tipo 4 (*PF4*), demostrando la participación de

MEIS1 en la megacariopoyesis<sup>36</sup>. CREB1 es una proteína que estimula la unión al ADN de los complejos formados por MEIS1, esta colaboración podría ser favorecida por la presencia de GSK3, una enzima de la familia serina-treonina cinasa<sup>49</sup>. La estructura y secuencia de la proteína MEIS1 se ha conservado a lo largo de la evolución en diferentes especies, presentando homología idéntica con la rata parda (*Rattus norvegicus*), gallo (*Gallus gallus*), toro (*Bos taurus*), mono Rhesus (*Macaca mulatta*) y el chimpancé (*Pan troglodytes*). No sólo en la hematopoyesis se ha observado la participación de MEIS. En especies menores, Pax6 se acopla a Meis1 ó Meis2 y el heterodímero formado influye en el desarrollo de estructuras oculares como el cristalino y la retina de vertebrados<sup>17,22,54</sup>. En el pez cebra (*Danio rerio*), Meis1 regula la expresión de los genes *eph* y *Smad1*, participando en la polaridad de la vía visual<sup>14</sup>; en este mismo modelo biológico, Bessa y colaboradores demostraron que Meis1 es fundamental en el ciclo celular, al identificar que este factor de transcripción regula a la ciclina D1 y *a c-myc*<sup>5</sup>. Meis1 también es un regulador positivo de c-myb, un factor de transcripción que tiene funciones represoras<sup>10</sup>. A nivel reproductivo también desempeñan un papel importante, si bien, HOXA10

participa activamente en el desarrollo del útero, se conoce que MEIS1 contribuye en el desarrollo del endometrio durante los ciclos menstruales y el establecimiento de las condiciones necesarias para la implantación, tanto en ratones como en seres humanos<sup>41,53</sup>. En el pez cebra, el patrón de crecimiento del rombencéfalo está mediado por la proteína Pbx4. Cuando ésta es suprimida en embriones, la proteína Meis1 se incrementa, desempeñando un papel de “rescate”, continuando el desarrollo de esta estructura hasta formar el cerebelo<sup>50</sup>. Complejos diméricos entre MEIS1 y PBX1 se unen a la región promotora de *SOX3*, regulando positivamente su expresión; *SOX3* es un factor de transcripción que participa en etapas finales del desarrollo celular en la corteza cerebral y glándula hipófisis<sup>31</sup>. En la figura 4 se muestra algunas interacciones de MEIS1 recientemente conocidas.

## MEIS1 Y LEUCEMIA

La proteína MEIS1 está presente y sobreexpresada en las células de médula ósea de pacientes con leucemia mieloblástica y linfoblástica, así también la expresión de otros homeobox puede favorecer el desarrollo de neoplasias hematológicas, como es el caso de HOXA7, HOXA9, HOXA10 y HOXB3 sin embargo



**Figura 4. Esquema parcial de interacción de MEIS1 con otras proteínas.** Obsérvese que MEIS1 interactúa con otras proteínas reguladoras del ciclo celular y la transcripción. (Tomada y modificada de Torres-Flores J., y Jave-Suárez LF., 2013, bajo consentimiento).

la presencia de MEIS1 incrementa la velocidad de aparición de la leucemia<sup>33,46,52</sup>. La elevación del nivel de MEIS1 en células hematopoyéticas CD34+ puede suprimir la diferenciación celular y promueve la proliferación<sup>2</sup>. Se considera que la expresión de *MEIS1* es un requisito fundamental para mantener a las células en un estado indiferenciado y proliferativo, además, las células que presentan esta sobreexpresión son refractarias a la inducción con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el cual es un inductor de la diferenciación terminal<sup>6,7</sup>, lo que ha permitido demostrar que *MEIS1* es un protagonista en la génesis de neoplasias hematológicas<sup>4</sup>. HOXA9 puede formar complejos proteicos con NUP98, cuando este heterodímero se une a MEIS1 se acelera la transformación hacia leucemia

mieloide aguda<sup>27</sup>. En neoplasias hematopoyéticas linfoblásticas y mieloblásticas, MEIS1 regula positivamente la expresión de *FLT3*, permitiendo que estas dos proteínas formen complejos triméricos con los heterodímeros NUP98-HOXA10 y NUP98-HOXD13, incrementando la afinidad de unión al ADN de proteínas homeobox<sup>38</sup>. HOXA9 y MEIS1 pueden bloquear la apoptosis mediada por caspasas<sup>51</sup>. La sobreexpresión de *MEIS1* es un marcador de pobre pronóstico en pacientes con leucemia<sup>11</sup>. El bloqueo de la expresión de *MEIS1* en células derivadas de leucemias mieloblástica y linfoblástica provoca un ritmo de proliferación celular menor, además células Jurkat derivadas de leucemia linfoblástica son resistentes a la acción de la quimioterapia con etopósido cuando estas expresan bajos niveles de *MEIS1*,

probablemente debido a que presentan un lento crecimiento que permite a la célula leucémica “adaptarse” a la presencia del fármaco<sup>40,48</sup>.

## CONCLUSIONES

*MEIS1* es un factor de transcripción que regula importantes procesos biológicos en etapas tempranas del desarrollo, y es necesario para mantener a las células madre hematopoyéticas en un estado proliferativo e indiferenciado. La desregulación de la expresión de *MEIS1* está estrechamente relacionada con la aparición de neoplasias hematopoyéticas; en pacientes con leucemia, la sobreexpresión de este gen es un factor de mal pronóstico. La ausencia total de *MEIS1* provoca la muerte de animales de laboratorio en etapa gestacional, mientras que la sobreexpresión de este gen favorece a las células neoplásicas para que proliferen de forma más acelerada, no obstante un bloqueo parcial de *MEIS1* disminuye el ritmo de proliferación celular, esto último lo coloca como un candidato idóneo para enfocar esfuerzos en la búsqueda de nuevas terapias contra neoplasias de origen hematológico.

## RESUMEN

Los genes homeobox codifican



proteínas denominadas factores de transcripción, encargadas de la regulación de la transcripción genética, uniéndose a diversos genes para favorecer o bloquear su expresión. La desregulación de estos factores de transcripción está relacionada con diversos procesos neoplásicos. *MEIS1* es un gen que codifica para el factor de transcripción del mismo nombre, el cual participa en las etapas tempranas de la hematopoyesis manteniendo a las células madre en un estado indiferenciado y favoreciendo su proliferación. La sobreexpresión de este gen acelera el desarrollo de neoplasias hematológicas y además es un factor de mal pronóstico en pacientes con leucemias.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abe M, Hamada JI, Takahashi O, et al. Disordered expression of Hox genes in human non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2006; 15: 797-802.
2. Abramovich C, Pineault N, Ohta H, Humphries RK. Hox genes: from leukemia to hematopoietic stem cell expansion. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1044: 109-16.
3. Azcoitia V, Aracil M, Martinez A, Torres M. The homeodomain protein Meis1 is essential for definitive hematopoiesis and vascular patterning in the mouse embryo. *Dev Biol* 2005; 280: 307-20.
4. Bach C, Buhl S, Mueller D, Garcia-Cuellar MP, Maethner E, Slany RK. Leukemogenic transformation by HOXA cluster genes. *Blood* 2010; 115: 2910-8.
5. Bessa J, Tavares MJ, Santos J, Kikuta H, Laplante M, Becker TS, et al. Meis1 regulates cyclin D1 and c-myc expression, and controls the proliferation of the multipotent cells in the early developing zebrafish eye. *Development* 2008; 135: 799-803.
6. Bruns I, Steidl U, Fischer JC, Czibere A, Kobbe G, Raschke S, et al. Pegylated granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34+ cells with different stem and progenitor subsets and distinct functional properties in comparison with unconjugated granulocyte colony-stimulating factor. *Haematologica* 2008; 93(3): 347-55.
7. Calvo KR, Knoepfler PS, Sykes DB, Pasillas MP, Kamps MP. Meis1a suppresses differentiation by G-CSF and promotes proliferation by SCF: potential mechanisms of cooperativity with Hoxa9 in myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13120-5.
8. Chen PS, Su JL, Hung MC. Dysregulation of microRNAs in cancer. *J Biomedical Sci.* 2012; 19: 90.
9. Crist RC, Roth JJ, Waldman SA, Burchberg AM. A conserved tissue-specific homeodomain-less isoform of MEIS1 is downregulated in colorectal cancer. *PLoS ONE* 2011; 6(8): e23665.
10. Dassé E, Volpe G, Walton DS, et al. Distinct regulation of c-myb gene expression by HoxA9, Meis1 and Pbx proteins in normal hematopoietic progenitors and transformed myeloid cells. *Blood Cancer J* 2012; 2: e76.
11. Diaz-Blanco E, Bruns I, Neumann F, Fischer JC, Graef T, Roskopf M, et al. Molecular signature of CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells of patients with CML in chronic phase. *Leukemia* 2007; 21(3): 494-504.
12. Duverger O, Morasso MI. Role of homeobox genes in the patterning, specification, and differentiation of ectodermal appendages in mammals. *J Cell Physiol* 2008; 216: 337-46.
13. Eklund EA. The role of Hox proteins in leukemogenesis; insights into key regulatory events in hematopoiesis. *Crit Rev Oncog* 2011; 16: 65-76.
14. Erickson T, French CR, Waskiewicz AJ. Meis1 specifies positional information in the retina and tectum to organize the zebrafish visual system. *Neural Dev* 2010; 5:22-43.
15. Fujino T, Yamazaki Y, Largaespada DA, Jenkins NA, Copeland NG, Hirokawa K, et al. Inhibition of myeloid differentiation by Hoxa9, Hoxb8 and Meis homeobox genes. *Exp Hematol* 2001; 29: 856-63.
16. Gray S, Pandha HS, Michael A, et al. HOX genes in pancreatic development and cancer. *J Pancreas* 2011; 12(3): 216-9.
17. Heine P, Dohle E, Bumsted-O'Brien K, Engelkamp D, Schulte D. Evidence for an evolutionary conserved role of homothorax/Meis1/2 during vertebrate retina development. *Development* 2008; 135: 805-11.
18. Hisa T, Spence SE, Rachel RA, Fujita M, Nakamura T, Ward JM, et al. Hematopoietic, angiogenic and eye defects in Meis1 mutant animals. *EMBO J* 2004; 23: 450-9.
19. Holland PW, Booth HA, Bruford EA. Classification and nomenclature of all human homeobox genes. *BMC Biology* 2007; 5: 47-74.
20. Hong JH, Lee JK, Park JJ, et al.

- Expression pattern of the class I homeobox genes in ovarian carcinoma. *J Gynecol Oncol* 2010; 21(1): 29-37.
21. Hu YL, Fong S, Ferrell C, Largman C, Shen WF. HOXA9 modulates its oncogenic partner Meis1 to influence normal hematopoiesis. *Mol Cell Biol* 2009; 29(18): 5181-92.
22. Islam MM, Li Y, Luo H, Xiang M, Cai L. Meis1 regulates Foxn4 expression during retinal progenitor cell differentiation. *Biol Open* 2013; 2(11): 1125-36.
23. Kanai M, Hamada J, Takada M, Asano T, Murakawa K, Takahashi Y, et al. Aberrant expressions of HOX genes in colorectal and hepatocellular carcinomas. *Oncol Rep* 2010; 23(3): 843-51.
24. Kelly ZL, Michael A, Butler-Manuel S, et al. HOX genes in ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2011; 4:16.
25. Knoepfler PS, Calvo KR, Chen H, Antonarakis SE, Kamps MP. Meis1 and pKnox1 bind DNA cooperatively with Pbx1 utilizing an interaction surface disrupted in oncoprotein E2a-Pbx1. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 14553-8.
26. Ko KH, Lam QL, Zhang M, Wong CK, Lo CK, Kahmeyer-Gabbe M, Tsang WH, Tsang SL, Chan LC, Sham MH and Lu L. Hoxb3 deficiency impairs B lymphopoiesis in mouse bone marrow. *Exp Hematol* 2007; 35: 465-75.
27. Kroon E, Thorsteinsdottir U, Mayotte N, Nakamura T, Sauvageau G. NUP98-HOXA9 expression in hemopoietic stem cells induces chronic and acute myeloid leukemias in mice. *EMBO J* 2001; 20(3): 350-61.
28. Lappin TR, Grier DG, Thompson A, Halliday HL. HOX genes: seductive science, mysterious mechanisms. *Ulster Med J* 2006; 75: 23-31.
29. Magnusson M, Brun AC, Miyake N, Larsson J, Ehinger M, Bjornsson JM, et al. HOXA10 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and erythroid/megakaryocyte development. *Blood* 2007; 109: 3687-96.
30. Mallo M, Wellik DM, Deschamps J. Hox genes and regional patterning of the vertebrate body plan. *Dev Biol* 2010; 344 (1): 7-15.
31. Mojsin M, Stevanovic M. PBX1 and MEIS1 up-regulate SOX3 gene expression by direct interaction with a consensus binding site within the basal promoter region. *Biochem J* 2010; 425: 107-16.
32. Monier B, Tevy MF, Perrin L, Capovilla M, Sémériva M. Downstream of homeotic genes. In the hearth of the Hox junction. *Fly* 2007; 1(2): 59-67.
33. Morgado E, Albouhair S, Lavau C. Flt3 is dispensable to the Hoxa9/Meis1 leukemogenic cooperation. *Blood* 2007; 109: 4020-2.
34. Morgan R, Pirard PM, Shears L, et al. Antagonism of HOX/PBX dimer formation blocks the in vivo proliferation of melanoma. *Cancer Res* 2007; 67: 5806-13.
35. Moskow JJ, Bullrich F, Huebner K, Daar IO, Buchberg AM. Meis1, a PBX1-related homeobox gene involved in myeloid leukemia in BXH-2 mice. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 5434-43.
36. Okada Y, Nagai R, Sato T, Matsuura E, Minami T, Morita I, et al. Homeodomains proteins MEIS1 and PBXs regulate the lineage-specific transcription of the platelet factor 4 gene. *Blood* 2003; 101: 4748-56.
37. Owens BM, Hawley RG. HOX and non-HOX homeobox genes in leukemic hematopoiesis. *Stem Cells* 2002; 20: 364-79.
38. Palmqvist L, Argiropoulos B, Pineault N, Abramovich C, Sly LM, Krystal G, et al. The Flt3 receptor tyrosine kinase collaborates with NUP98-HOX fusions in acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 108(3): 1030-6.
39. Pineault N, Helgason CD, Lawrence HJ, Humphries RK. Differential expression of Hox, Meis1 and Pbx1 genes in primitive cells throughout murine hematopoietic ontogeny. *Exp Hematol* 2002; 30: 49-57.
40. Rosales-Aviña JA, Torres-Flores J, Aguilar-Lemarroy A, Gurrola-Díaz C, Hernández-Flores G, Ortiz-Lazareno PC, et al. MEIS1, PREP1 and PBX4 are differentially expressed in acute lymphoblastic leukemia: association of MEIS1 expression with higher proliferation and chemotherapy resistance. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30:112.
41. Sarno JL, Kliman HJ, Taylor HS. HOXA10, Pbx2, and Meis1 protein expression in the human endometrium: formation of multimeric complexes on HOXA10 target genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 522-8.
42. Sitwala KV, Dandekar MN, Hess JL. Hox proteins and leukemia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 461-74.
43. So CW, Karsunky H, Wong P, Weissman IL and Cleary ML. Leukemic transformation of hematopoietic progenitors by MLL-GAS7 in the absence of Hoxa7 or Hoxa9. *Blood* 2004; 103: 3192-9.
44. Steelman S, Moskow JJ, Muzynski K, North C, Druck T, Montgomery JC, et al. Identification of a conserved family of Meis1-related homeobox

- genes. *Genome Res* 1997; 7: 142-56.
45. Tabuse M, Ohta S, Ohashi Y, et al. Functional analysis of HOXD9 in human gliomas and glioma cancer stem cells. *Mol Cancer* 2011; 10:60.
46. Thorsteinsdottir U, Kroon E, Jerome L, Blasi F, Sauvageau G. Defining roles for HOX and MEIS1 genes in induction of acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 224-34.
47. Thorsteinsdottir U, Mamo A, Kroon E, Jerome L, Bijl J, Lawrence HJ, et al. Overexpression of the myeloid leukemia-associated Hoxa9 gene in bone marrow cells induces stem cell expansion. *Blood* 2002; 99: 12112-9.
48. Torres-Flores J, Jave-Suarez LF. MEIS1 (Meis homeobox 1). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2013; 17(6): 424-9.
49. Wang Z, Iwasaki M, Ficara F, Lin C, Matheny C, Wong SH. GSK-3 promotes conditional association of CREB and its coactivators with MEIS1 to facilitate HOX-mediated transcription and oncogenesis. *Cancer Cell* 2010; 17: 597-608.
50. Waskiewicz AJ, Rikhof HA, Hernández RE, Moens CB. Zebrafish Meis functions to stabilize Pbx proteins and regulate hindbrain patterning. *Development* 2001; 128: 4139-51.
51. Wermuth PJ, Buchberg AM. Meis1-mediated apoptosis is caspase dependent and can be suppressed by coexpression of HoxA9 in murine and human cell lines. *Blood* 2005; 105(3): 1222-30.
52. Wong P, Iwasaki M, Somervaille TC, So CW, Cleary ML. Meis1 is an essential and rate-limiting regulator of MLL leukemia stem cell potential. *Genes Dev* 2007; 21: 2762-74.
53. Xu B, Geerts D, Qian K, Zhang H, Zhu G. Myeloid ecotropic viral integration site 1 (MEIS) 1 involvement in embryonic implantation. *Hum Reprod* 2008; 23: 1394-406.
54. Zhang X, Friedman A, Heaney S, Purcell P, Maas RL. Meis homeoproteins directly regulate Pax6 during vertebrate lens morphogenesis. *Genes Dev* 2002; 16: 2097-107.