

HOXB7 在肿瘤中作用的研究进展

蔡华勇, 孔祥俊, 朱 涛

(中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027)

摘要: 同源域蛋白 (homeodomain protein) HOXB7 在癌症中扮演了重要的角色。分子水平和细胞水平的研究均已证明 HOXB7 是人体中一个主要的调控基因, 能够影响许多靶蛋白的表达水平, 导致很多促癌信号通路的激活。本研究从现象和机理上总结了 HOXB7 在乳腺癌中的异常表达与乳腺癌内分泌疗法耐药性的关系, 同时也涉及 HOXB7 在其他癌症中的研究进展。HOXB7 在肿瘤中的表达与肿瘤的临床恶性程度和不良预后相关。在缺少有效治疗手段的癌症中, 如具有他莫昔芬耐药性的乳腺癌和黑色素瘤, 特异性抑制 HOXB7 可能成为有效的治疗手段。对 HOXB7 在癌症中的机理研究, 正在提供更多的治疗靶点。HOXB7 作为靶点的临床药物的开发和作为临床诊断和预后的标志性分子的作用, 表明了 HOXB7 在肿瘤治疗中的重要性。

关键词: 分子生物学; HOXB7; 综述; 同源域蛋白; 同源异型盒基因

中图分类号: [Q291] **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-2850(2017)15-1672-07

Review of HOXB7 research progress in tumor

CAI Huayong, KONG Xiangjun, ZHU Tao

(School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract: Numerous studies have established a critical role for homeodomain protein HOXB7 in cancer. HOXB7 is a master regulatory gene on molecular level and cell level in human genome that could orchestrate variety of oncogenic pathways and have influence on many downstream target genes' expression. We mainly compile the relationship between abnormal expression of HOXB7 in breast cancer and its endocrine medicine resistance based on phenomenal and mechanism, as well as the development of HOXB7 in other cancers. It has also shown that HOXB7 is correlated with advanced clinical stages of tumors and poor prognosis of patients with malignant tumors other than breast cancer. Specific inhibition of HOXB7 could be an effective therapeutic tool in lacking effective treatment of cancers, for example, breast cancer with Tamoxifen resistance and melanoma. Researches on functional mechanism of HOXB7 in cancer are providing more therapeutic targets. Also, HOXB7 is emerging as potent potential target for drug design and as informative diagnosis and prognosis biomarkers, which shows the importance of HOXB7 in tumor therapy.

Key words: molecular biology; HOXB7; review; homeodomain protein; homeobox gene

0 引言

同源异型盒基因家族 (homeobox gene family) 首先在黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 中被发现, 其突变会导致果蝇身体畸形^[1]。该家族在人类基因组中有 235 个成员, 分为 HOX 基因和 non-HOX 基因两类, 大部分分散在整个基因组中, 均含有一个高度保守的 180 个碱基的区域 (同源异型盒, homeobox), 该区域编码一个 60 个氨基酸的 DNA 结合结构域 (homeodomain)^[2]。同源异型盒基因家族的成员大部

基金项目: 高等学校博士学科点专项科研基金 (20133402120032)

作者简介: 蔡华勇 (1985—), 男, 博士研究生, 主要研究方向: 非编码 RNA 在乳腺癌中的作用

通信联系人: 朱涛, 教授, 主要研究方向: 非编码 RNA 在乳腺癌中的作用. E-mail: zhut@ustc.edu.cn

分作为转录因子, 依赖该 DNA 结合结构域结合到目标基因的启动子区域来行使功能。

在人类基因组中, 已经鉴定出 39 个 *HOX* 基因, 簇集在 7p15.3、17q21.3、12q13.1、2q31 这 4 个染色体区域, 分别命名为 *HOXA*、*HOXB*、*HOXC*、*HOXD*, 后接从 1 开始的阿拉伯数字^[3-5]。

HOX 基因编码的转录因子家族决定了个体发育过程中细胞的“身份”(cellular identity)^[6]。研究表明, *HOX* 基因家族的许多成员在肿瘤中异常表达, 与肿瘤的发生发展密切相关^[7]。造成这些异常表达的机理有杂合性丢失(loss of heterozygosity)、基因扩增(gene amplification)、启动子 CpG 岛超甲基化(CpG island promoter hypermethylation)、组蛋白去乙酰化(histone deacetylation)等。*HOX* 基因在成体细胞中普遍不活跃, 许多文章报道了其在多种癌症细胞中的再度活跃表达^[7]。

基于 *HOX* 基因能调控多种下游基因的表达能力, 以及 *HOX* 基因参与到几乎所有重要的细胞生命过程, 不难预见 *HOX* 基因在癌症中的异常表达与癌症发生发展的相关性。这里主要介绍近年来 *HOX* 基因家族中 *HOXB7* 的研究进展。

HOXB7 在肿瘤中的过表达程度与肿瘤的临床恶性程度和不良预后相关^[8], 暗示了 *HOXB7* 可能作为潜在的预后标记物和治疗靶点。尽管 *HOX* 基因簇来源于冗余性的基因组复制, *HOX* 蛋白通过与辅助因子和其他转录因子结合, 特异地、稳定地结合到 DNA 上。这些辅助因子主要包括 TALE (three amino acid loop extension) 家族的 PBX 1~4、MEIS 1~3、PREP 1~2^[9]。典型的例子是在人黑色素瘤细胞系中, miR-221 和 miR-222 的上调依赖 *HOXB7* 和 PBX2 的结合^[10]。

调控 *HOXB7* 基因表达的机理也多有报道, 包括表观遗传学的基因甲基化状态、组蛋白的翻译后修饰、miRNA 以及长非编码 RNA 对其的调控^[11-14]。

1 *HOXB7* 在各种癌症中的功能与机理研究

1.1 *HOXB7* 在乳腺癌中的异常表达

在现象上, HYMAN 等^[15]通过对乳腺癌中基因表达模式的分析发现, 363 例原发性乳腺癌病人中, 10% 的病人基因组存在 *HOXB7* 基因的扩增, 并且该扩增与病人的不良预后正相关。WU 等^[16]发现了在乳腺癌病人中更高比例(60%)的 *HOXB7* 基因的过表达。淋巴结转移的乳腺导管癌中 *HOXB7* 也存在高表达, 并且表达量与癌症恶性程度正相关^[17]。

在机理上, *HOXB7* 通过上调 bFGF (basic fibroblast growth factor) 和激活 MAPK (mitogen-activated protein kinase) 信号通路促进癌细胞的表皮间质样转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)^[16]。这也印证了 COLOMBO 早在 1996 年发现的在黑色素瘤中 bFGF 是 *HOXB7* 的直接作用靶点^[18], 以及在乳腺癌 SKBR3 细胞系中 *HOXB7* 的过表达会导致 bFGF 转录和细胞恶性转化^[19]。

有趣的是, 在 MMTV-*HOXB7*/HER2 转基因小鼠中, *HOXB7* 抑制肿瘤的发生, 但促进肿瘤的生长和向肺部的转移^[20]; 另外, 在该体系中没有观察到 *HOXB7* 对肿瘤血管生成的明显作用, 与之前报道的 *HOXB7* 可以在小鼠的异种移植体系中诱导促血管生成因子(VEGF、Ang2、GROa、IL8)的表达^[19, 21]不一致, 原因可能在于异种移植体系和转基因小鼠体系的差异。

最近亦有报道 *HOXB7* 依赖性的 TGF β 信号通路的激活导致了细胞运动、侵袭能力的提高, 同时能够招募和激活免疫系统的巨噬细胞^[22], 说明 *HOXB7* 也是肿瘤细胞激活和利用自身免疫系统的重要枢纽。

1.2 *HOXB7* 在 DNA 修复中的作用

HOXB7 高表达的乳腺癌细胞在放射线照射后的生存率明显高于不表达 *HOXB7* 的对照细胞。*HOXB7*

通过与 Ku70、Ku80、DNA-PKcs 等非源性末端连接通路因子的相互作用, 获取了其提高细胞 DNA 双链断裂 (double strand break, DSB) 修复的能力, 同时这种能力有助于细胞积累诱发癌变的突变^[23]。最新的研究揭示了同源域蛋白家族在 DNA 损伤修复中作用的复杂性, HOXB7 和 CDX2 均与 Ku70/80 有相互作用, 但对 DNA 修复的效果相反, HOXB7 表现为提高结肠癌细胞的 DNA 修复能力, CDX2 表现为抑制, 揭示了其中可能存在的平衡关系^[24]。

1.3 HOXB7 与乳腺癌内分泌疗法耐药性

JIN 等^[8]发现乳腺癌 MCF-7 细胞在他莫昔芬持续处理下, HOXB7 水平持续升高, HOXB7 结合到 EGFR 的启动子区, 促进表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的转录。高水平的 HOXB7 通过 RTK 信号通路和 ER 信号通路之间的交互作用 (cross-talk), 促进了他莫昔芬耐药性的形成。通过对 HOXB7 调控基因的全面分析, 以及与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 调控基因的对比, JIN 等^[25]在 2015 年报道了两者的相关性, 发现 HOXB7 是 ER 激活 HER2 和其他多个下游基因的辅助因子, HOXB7 在乳腺癌中的高表达是内分泌疗法耐药性 (endocrine resistance) 的成因之一。HEINONEN 等^[26]通过 CHIP-seq 发现乳腺癌 BT474 细胞基因组中有超过 1 500 个 HOXB7 的结合位点, 并发现 HOXB7 倾向于结合在受其调控基因的远端增强子区域, 而不是启动子区域, 对这些结合位点的细致分析表明, 很多位点与 ER 调控的下游基因的调节位点重合, 揭示了 HOXB7 在癌细胞耐药性形成过程中的作用机理。

1.4 其他癌症中的 HOXB7

HOXB7 在胃癌、结直肠癌、胰腺癌、子宫颈癌、口腔癌症、肝癌、肺癌中均有其相对于正常癌旁组织的异常高表达的报道。

胃癌中 HOXB7 的促肿瘤作用在 2016 年得到了确认, 机理上看到了 HOXB7 对 Akt/PTEN 信号通路的调节作用^[27]。不出意外地, HOXB7 过表达引起的细胞增殖, 主要是通过激活下游的 Akt 信号通路和 MAPK 信号通路引起的, 并且在胃癌病人中与不良预后相关^[28]。

结直肠癌中 HOXB7 异常高表达的发现可以追溯到 1993 年^[29], 直到最近, HOXB7 被确认其表达水平与结直肠癌的临床恶性程度紧密相关^[30]。

在 5 年生存率非常低 (<4%) 的胰腺导管腺癌中, HOXB7 的过表达与癌细胞的侵袭能力和区域性淋巴结浸润能力相关, 并且 *GBP1* 和 *CCBP2* 可能是受其调控的下游基因^[31]。miR-337 在 44 例胰腺导管腺癌病人的样本中被发现与 HOXB7 的表达负相关, 但缺少机理的阐释^[14]。

miR-196b 在子宫颈癌中被发现表达下调, 并且其表达量与病人放化疗后的无疾病生存期负相关^[32]。该研究与之前发现的乳腺癌中 HOXB7 诱导 VEGF 表达^[21]一起暗示了 miR-196b/HOXB7/VEGF 通路可能作为未来潜在的子宫颈癌抗血管生成疗法的靶点。

HOXB7 在口腔鳞状细胞癌细胞中的过表达会引起细胞增殖, HOXB7 也与口腔鳞状细胞癌病人的不良预后相关^[33~34]。2012 年, di PIETRO 等^[11]发现了巴雷特食管 (Barrett's esophagus) 中 HOXB7 的表达水平与表观遗传学组蛋白标记的 H3K27me3 和 AcH3 水平的相关性。在口腔癌症中, 还有研究组发现 HOXB7 的肿瘤促进能力主要是通过 TGF β 2/SMAD3 信号通路, 过表达 HOXB7 还会引起 Bcl-2/Bax 比例的升高, 提高癌细胞化疗耐受性^[35]。

HOXB7 也是四基因诊断法的基因之一 (*CLDN4*, *HOXB7*, *TMSB4*, *TTR*), 四基因诊断可以区分肝胆管型肝癌、肝细胞型肝癌及良性的肝功能障碍性疾病^[36]。HOXB7 也可以作为肝细胞型肝癌行肿瘤切除术后的长期预后分子^[37]。

肺癌中, *HOXB7* 被长非编码 RNA TUG1 调控。特别是在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中, TUG1 下调也与不良预后相关, *HOXB7* 上调, 暗示了 p53/TUG1/PRC2/*HOXB7* 通路可能作为未来非小细胞肺癌诊断和治疗的靶点^[13]。

少发的唾液腺肿瘤中 *HOXB7* 和 *HOXB9* 的作用也有研究组关注, 对 CD105、Ki67、*HOXB7* 和 *HOXB9* 的免疫组化分析表明正常的癌旁组织中 *HOXB7* 也有表达, *HOXB7* 作为预后分子的区分效果不明显^[38]。

2 *HOXB7* 的辅助因子

HOXB7 需要辅助因子的帮助以更紧密、更专一地结合到基因组的目标位点。在乳腺癌中, 显性负性 (dominant-negative) 的 PBX1 突变体的引入会干扰 *HOXB7* 诱导细胞恶性转化的能力, 增加凋亡, 减缓细胞周期, 上调 p16 和 p53^[39]。在黑色素瘤中, *HOXB7* 更倾向与 PBX 家族成员结合^[40]。ERRICO 等^[10, 41]报道了在黑色素瘤中, *HOXB7*/PBX2 对 miR-221 和 miR-222 的表达有促进作用, miR-221 和 miR-222 进一步调控下游的一系列因子 (p27Kip1、ETS-1、c-KIT receptor、c-FOS), 导致细胞增殖、浸润的提高, 阻断细胞分化, 降低细胞凋亡。

HOXB7 还与 PARP-1 (poly [ADP-ribose] polymerase-1) 有直接的相互作用, *HOXB7* 被 PARP-1 核糖基化后, 抑制了其 DNA 结合能力^[42]。另外, PARP-1 也可以通过调节 Yin Yang 1 (YY1) 转录因子的活性影响 *HOXB7* 的转录水平^[43]。

3 针对 *HOXB7* 的临床应用

虽然对 ER 阳性乳腺癌的他莫昔芬治疗和芳香化酶抑制剂治疗取得了很大的成功, 但仍有三分之一的 ER 阳性乳腺癌患者会在 15 年内复发。在他莫昔芬耐药性的乳腺癌 MCF-7 细胞系中存在 EMT, 鉴于 *HOXB7* 和 EMT 的关系^[16], *HOXB7* 可能在乳腺癌病人他莫昔芬耐药性的出现过程中发挥作用。目前, 这一假设已经部分得到证实, 在 ER 阳性的乳腺癌细胞中过表达 *HOXB7*, 可以诱导 EGFR 的转录, 同时观察到 EGFR 的高度磷酸化、p44 MAPK 的激活、ER 在 Ser-118 位点的磷酸化^[8]。另外, 前文也已提到过在他莫昔芬耐药性细胞中, *HOXB7*/ER 复合体可以激活 HER2 的转录^[25]。

稳定的 MYC 可以抑制 miR-196a 的转录, 导致了 *HOXB7* 的上调, 所以“抑制 MYC”和“赫赛汀”的协同疗法可以更好地抑制肿瘤, *HOXB7*、HER2 和 MYC 三者联合可以更好地预后^[25], 其他的受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 通路是否参与了 *HOXB7* 调控的他莫昔芬耐药性的产生过程, 还需要进一步研究。

针对 *HOXB7*/PBX 相互作用设计的小肽 (HXR9) 可以在不同的癌细胞中干扰 *HOXB7* 和 PBX 的相互作用, 干扰 *HOXB7*/PBX 和 DNA 的结合, 诱导凋亡^[44]。针对性地抑制 miR-221 和 miR-222 的疗法和针对性地抑制 *HOXB7*/PBX2 二聚体形成的疗法, 可能代表了未来临床应用中的新方向^[10]。

近 20 年来对卵巢癌免疫原性理解的加深, 打开了卵巢癌免疫疗法的大门。被肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigens) 激活的体液免疫反应会产生相关的自身抗体 (autoantibodies), 对血液中自身抗体的检测可能作为未来更好的肿瘤检测手段。针对 p53、NY-CO-8、*HOXB7* 三者的自身抗体的检测, 结合 CA-125 的检测, 能够提高诊断卵巢癌的敏感性和特异性^[45]。

4 结论与展望

尽管最近大量的基础研究和转化医学研究找到了大量潜在的癌症生物标记物 (biomarkers), 但相当多的癌症还是在晚期才被诊断出来, 病人的存活率也没有显著提高。几十年来, 对 *HOX* 基因簇中的基

因和非编码 RNA 的研究,揭示了其在多种肿瘤中的调控作用。然而,鉴于 HOX 蛋白家族的高度同源性,很难保证特异性的针对某个 HOX 蛋白的疗法不发生脱靶效应。

最近在基因治疗领域和计算生物学领域的进步,能很好地限制这种脱靶效应。通过使用 siRNAs/shRNAs、核酸酶、适配体、反义寡核苷酸、lncRNAs、miRNAs 等技术,现在可以稳定地、高选择性、高效地敲低或过表达某个基因或某些基因。特殊设计的小分子干扰 HOXB7 与其他蛋白质类辅助因子的结合也是未来抗肿瘤药物设计的方向之一。对 HOXB7 的研究会深刻地惠及未来的肿瘤早期诊断和特异性靶向药物的开发。

[参考文献] (References)

- [1] HARIA D, NAORA H. Homeobox gene deregulation: impact on the hallmarks of cancer[J]. *Cancer Hallmarks*, 2013, 1(2-3): 67-76.
- [2] RAWAT V P, HUMPHRIES R K, BUSKE C. Beyond Hox: the role of ParaHox genes in normal and malignant hematopoiesis[J]. *Blood*, 2012, 120(3): 519-527.
- [3] McALPINE P J, SHOWS T B. Nomenclature for human homeobox genes[J]. *Genomics*, 1990, 7(3): 460.
- [4] HOLLAND P W H, BOOTH H A F, BRUFORD E A. Classification and nomenclature of all human homeobox genes[J]. *BMC Biology*, 2007, 5: 47.
- [5] PLATAIS C, HAKAMI F, DARDA L, et al. The role of HOX genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2016, 45(4): 239-247.
- [6] DUBOULE D. The rise and fall of Hox gene clusters[J]. *Development*, 2007, 134(14): 2549-2560.
- [7] SHAH N, SUKUMAR S. The Hox genes and their roles in oncogenesis[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2010, 10(5): 361-371.
- [8] JIN K, KONG X, SHAH T, et al. The HOXB7 protein renders breast cancer cells resistant to tamoxifen through activation of the EGFR pathway[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(8): 2736-2741.
- [9] LONGOBARDI E, PENKOV D, MATEOS D, et al. Biochemistry of the tale transcription factors PREP, MEIS, and PBX in vertebrates[J]. *Developmental Dynamics*, 2014, 243(1): 59-75.
- [10] ERRICO M C, FELICETTI F, BOTTERO L et al. The abrogation of the HOXB7/PBX2 complex induces apoptosis in melanoma through the miR-221 & 222-c-FOS pathway[J]. *International Journal of Cancer*, 2013, 133(4): 879-892.
- [11] di PIETRO M, LAO-SIRIEIXA P, BOYLEB S, et al. Evidence for a functional role of epigenetically regulated midcluster HOXB genes in the development of Barrett esophagus[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(23): 9077-9082.
- [12] MARCINKIEWICZ K M, GUDAS L J. Altered epigenetic regulation of homeobox genes in human oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Experimental Cell Research*, 2014, 320(1): 128-143.
- [13] ZHANG E B, YIN D D, SUN M, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. *Cell Death & Disease*, 2014, 5(5): e1243.
- [14] ZHANG R, LENG H, HUANG J W, et al. miR-337 regulates the proliferation and invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting HOXB7[J]. *Diagnostic Pathology*, 2014, 9: 171.
- [15] HYMAN E, KAURANIEMI P, HAUTANIEMI S, et al. Impact of DNA amplification on gene expression patterns in breast cancer[J]. *Cancer Research*, 2002, 62(21): 6240-6245.
- [16] WU X, CHEN H, PARKER B, et al. HOXB7, a homeodomain protein, is overexpressed in breast cancer and confers epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Research*, 2006, 66(19): 9527-9534.
- [17] MAKIYAMA K, HAMADA J, TAKADA M, et al. Aberrant expression of HOX genes in human invasive breast carcinoma[J].

- Oncology Reports, 2005, 13(4): 673-679.
- [18] CARÈ A, SILVANI A, MECCIA E, et al. *HOXB7* constitutively activates basic fibroblast growth factor in melanomas[J]. Molecular and Cellular Biology, 1996, 16(9): 4842-4851.
- [19] CARÈ A, FELICETTI F, MECCIA E, et al. *HOXB7*: a key factor for tumor-associated angiogenic switch[J]. Cancer Research, 2001, 61(17): 6532-6539.
- [20] CHEN H, LEE J S, LIANG X, et al. *HOXB7* inhibits transgenic HER-2/neu-induced mouse mammary tumor onset but promotes progression and lung metastasis[J]. Cancer Research, 2008, 68(10): 3637-3644.
- [21] CARÈ A, SILVANI A, MECCIA E, et al. Transduction of the SkBr3 breast carcinoma cell line with the *HOXB7* gene induces bFGF expression, increases cell proliferation and reduces growth factor dependence[J]. Oncogene, 1998, 16(25): 3285-3289.
- [22] LIU S, JIN K, HUI Y, et al. *HOXB7* promotes malignant progression by activating the TGF-beta signaling pathway[J]. Cancer Research, 2015, 75(4): 709-719.
- [23] RUBIN E, WU X, ZHU T, et al. A role for the HOXB7 homeodomain protein in DNA repair[J]. Cancer Research, 2007, 67(4): 1527-1535.
- [24] SORET C, MARTIN E, DULUC I, et al. Distinct mechanisms for opposite functions of homeoproteins Cdx2 and HOXB7 in double-strand break DNA repair in colon cancer cells[J]. Cancer Letters, 2016, 374(2): 208-215.
- [25] JIN K, PARK S, TEO W W, et al. *HOXB7* is an ER alpha cofactor in the activation of HER2 and multiple ER target genes leading to endocrine resistance[J]. Cancer Discovery, 2015, 5(9): 944-959.
- [26] HEINONEN H, LEPIKHOVA T, SAHU B, et al. Identification of several potential chromatin binding sites of *HOXB7* and its downstream target genes in breast cancer[J]. International Journal of Cancer, 2015, 137(10): 2374-2383.
- [27] JOO M K, PARK J J, YOO H S, et al. The roles of *HOXB7* in promoting migration, invasion, and anti-apoptosis in gastric cancer[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2016, 31(10): 1717-1726.
- [28] 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.
- [29] de VITA G, BARBA P, ODARTCHENKO N, et al. Expression of homeobox-containing genes in primary and metastatic colorectal cancer[J]. European Journal of Cancer, 1993, 29A(6): 887-893.
- [30] LIAO W T, JIANG D, YUAN J, et al. *HOXB7* as a prognostic factor and mediator of colorectal cancer progression[J]. Clinical Cancer Research, 2011, 17(11): 3569-3578.
- [31] KOVOCHICH A N, ARENSMAN M, LAY A R, et al. *HOXB7* promotes invasion and predicts survival in pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer, 2013, 119(3): 529-539.
- [32] HOW C, HUI A B, ALAJEZ N M, et al. MicroRNA-196b regulates the homeobox B7-vascular endothelial growth factor axis in cervical cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e67846.
- [33] de SOUZA SETUBAL DESTRO M F, BITU C C, ZECCHIN K G, et al. Overexpression of *HOXB7* homeobox gene in oral cancer induces cellular proliferation and is associated with poor prognosis[J]. International Journal of Oncology, 2010, 36(1): 141-149.
- [34] RIVERA C, GONZÁLEZ-ARRIAGADA W A, LOYOLA-BRAMBILLA M, et al. Clinicopathological and immunohistochemical evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in Chilean population[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 7(9): 5968-5977.
- [35] YUAN Z, CHEN D, CHEN X, et al. Overexpression of HOXB7 protein reduces sensitivity of oral cancer cells to chemo-radiotherapy[J]. Cancer Gene Therapy, 2016, 23(12): 419-424.
- [36] KRAIKLANG R, PAIROJKUL C, KHUNTIKEO N, et al. A novel predictive equation for potential diagnosis of cholangiocarcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89337.
- [37] KOMATSU H, IGUCHI T, MASUDA T, et al. *HOXB7* expression is a novel biomarker for long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Research, 2016, 36(6): 2767-2773.

-
- [38] FONSECA F P, BINGLE L, SANTOS-SILVA A R, et al. Immunoexpression of *hoxb7* and *hoxb9* in salivary gland tumours[J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2016, 45(9): 672-681.
- [39] FERNANDEZ L C, ERRICO M C, BOTTERO L, et al. Oncogenic *HOXB7* requires TALE cofactors and is inactivated by a dominant-negative Pbx1 mutant in a cell-specific manner[J]. *Cancer Letters*, 2008, 266(2): 144-155.
- [40] SHIRAISHI K, YAMASAKI K, NANBA D, et al. Pre-B-cell leukemia transcription factor 1 is a major target of promyelocytic leukemia zinc-finger-mediated melanoma cell growth suppression[J]. *Oncogene*, 2007, 26(3): 339-348.
- [41] FELICETTI F, ERRICO M C, BOTTERO L, et al. The promyelocytic leukemia zinc finger-microRNA-221/-222 pathway controls melanoma progression through multiple oncogenic mechanisms[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(8): 2745-2754.
- [42] WU X, ELLMANN S, RUBIN E, et al. ADP ribosylation by PARP-1 suppresses *HOXB7* transcriptional activity[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40644.
- [43] OEI S L, SHI Y. Poly(ADP-ribosyl)ation of transcription factor Yin Yang 1 under conditions of DNA damage[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, 285(1): 27-31.
- [44] MORGAN R, BOXALL A, HARRINGTON K J, et al. Targeting the HOX/PBX dimer in breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 136(2): 389-398.
- [45] ERKANLI A, TAYLOR D D, DEAN D, et al. Application of Bayesian modeling of autologous antibody responses against ovarian tumor-associated antigens to cancer detection[J]. *Cancer Research*, 2006, 66(3): 1792-1798.